

***FilmArray® Blood Culture Identification Panel***  
**na identificação de infecções da corrente**  
**sanguínea.**

Cliente: BioMérieux

Versão: 17 de janeiro de 2019

***FilmArray® Blood Culture Identification Panel***  
**na identificação de infecções da corrente**  
**sanguínea.**

---

Parecer técnico-científico: acurácia e informações  
econômicas

Janeiro de 2019

## SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	3
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES .....	4
LISTA DE TABELAS.....	5
LISTA DE FIGURAS.....	6
1. CONTEXTO.....	7
1.1. Objetivo do parecer .....	7
2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	8
2.1. Visão geral da doença .....	8
2.2. Epidemiologia.....	9
2.3. Diagnóstico.....	10
2.4. Abordagem terapêutica .....	11
2.5. Limitações atuais para o diagnóstico .....	12
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	14
3.1. Teste FilmArray® Blood Culture Identification Panel .....	14
3.1.1. Indicação .....	15
3.1.2. Metodologia do teste .....	15
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	16
4.1. Questão do estudo .....	16
4.1.1. Intervenção .....	16
4.1.2. População .....	17
4.1.3. Comparação .....	17
4.2. Estratégia de busca .....	17
4.2.1. Fontes de dados .....	17
4.2.2. Vocabulário controlado.....	17
4.3. Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	24
4.4. Critérios de qualidade .....	24
4.5. Resultados da busca realizada .....	24
4.5.1. Seleção dos artigos.....	24
4.5.2. Descrição dos estudos selecionados .....	26
4.5.3. Análise da qualidade da evidência .....	40
4.5.4. Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos. 41	
4.6. Outras evidências científicas .....	46
Pardo 2016 .....	46
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	50
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	51
ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....	57
ANEXO 2. ESTUDOS EXCLUÍDOS .....	58
ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS .....	60

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

<b>BCID Panel</b>	<i>Blood Culture Identification Panel</i>
<b>CDC</b>	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
<b>CRD</b>	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ECR</b>	Estudo clínico randomizado
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>ICS</b>	Infecção da corrente sanguínea
<b>IQR</b>	Intervalo interquartil
<b>LILACS</b>	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
<b>MRSA</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
<b>MSSA</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> sensível à meticilina
<b>NNIS</b>	Sistema Nacional de Vigilância de Infecções Nosocomiais
<b>PCR</b>	Reação em cadeia de polimerase
<b>UTI</b>	Unidade de tratamento intensivo

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Técnicas de identificação de patógenos causadores de ICS. Adaptado de Stefani, 2009. (16) .....	11
Tabela 2. Patógenos identificados pelo painel FilmArray® BCID Panel. BioFire Diagnostics, 2015. (24) .....	14
Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO. ....	16
Tabela 4. Termos utilizados nas estratégias de busca. ....	18
Tabela 5. Estratégias de busca. ....	22
Tabela 6. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo. ....	26
Tabela 7. Resultados de detecção de patógenos por FilmArray® BCID Panel. Zheng, 2014. (28) .....	27
Tabela 8. Comparação dos desfechos laboratoriais e clínicos de crianças com infecção da corrente sanguínea nos períodos pré e pós-intervenção. Messacar, 2016. (30).....	29
Tabela 9. Sumário de performance de FilmArray® BCID Panel <i>versus</i> testes comparadores em ambos os braços de estudo. Salimnia, 2016. (32).....	34
Tabela 10. Sumário de performance de FilmArray® BCID Panel <i>versus</i> cultura para detecção de <i>Candida spp.</i> em amostras de hemocultura positivas. Salimnia, 2016. (32) .....	37
Tabela 11. Comparação dos resultados de FilmArray® BCID Panel para detecção de genes de resistência em relação ao teste comparador por PCR/sequenciamento direto da hemocultura. Salimnia, 2016. (32).....	38
Tabela 12. Classificação da qualidade da evidência.....	40
Tabela 13. Estudos incluídos para análise.....	41
Tabela 14. Estudos incluídos para análise (continuação).....	44
Tabela 15. Desfechos clínicos e econômicos para pacientes com infecções verdadeiras e eventos de contaminação. Pardo, 2016. (34) .....	48

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos. .... 25

## **1. CONTEXTO**

### **1.1. Objetivo do parecer**

FilmArray® BCID Panel está sendo proposto para a seguinte indicação:

<p><b>FilmArray® BCID Panel:</b></p>
--------------------------------------

<p>Diagnóstico de infecções de corrente sanguínea em pacientes imunocomprometidos ou neonatos e lactentes com febre.</p>
--

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança do FilmArray® BCID Panel no diagnóstico de infecções de corrente sanguínea em pacientes imunocomprometidos ou neonatos e lactentes com febre, visando sua incorporação no Sistema de Saúde Suplementar.

## 2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

### 2.1. Visão geral da doença

As infecções da corrente sanguínea (ICS) são doenças caracterizadas pela presença de microrganismos viáveis no sangue, sejam eles fungos ou bactérias, responsáveis por induzir uma resposta inflamatória que leva a uma alteração dos parâmetros clínicos, laboratoriais e hemodinâmicos do paciente. As ICS podem ser precedidas, seguidas ou concomitantes com doenças infecciosas localizadas, como endocardite, pneumonia, infecções do trato urinário e meningite. Os casos de ICS podem ser classificados em 3 grupos de acordo com o perfil do paciente: (i) pacientes imunocompetentes; (ii) pacientes com a imunidade comprometida por fatores fisiológicos (como crianças e idosos); (iii) pacientes imunocomprometidos por condições patológicas ou farmacológicas, predispondo o organismo a contrair infecções. (1)

Estas infecções podem ser distinguidas entre as primárias e as secundárias. As ICS primárias são consequências de condições sistêmicas graves, como a sepse, com alta morbidade e mortalidade, sem foco primário identificável. (2) Já as ICS secundárias, por sua vez, são definidas como o resultado positivo de uma hemocultura ou de indícios clínicos de sepse com a existência de sinais de infecção em outro sítio anatômico. (3)

As ICS são uma notável causa de morbidade e mortalidade em cenário global, com crescente incidência. Uma mudança epidemiológica no quadro das ICS adquiridas em comunidade tem sido observada nas últimas décadas. Esta se deve não só a alterações demográficas, mas também nos modelos de prestação de cuidados em saúde e no crescimento acentuado do processo de globalização. (4)

As principais fontes de infecção relacionadas ao quadro de bacteremia são infecções do trato respiratório e implementação de cateteres, especificamente o cateter venoso central, em pacientes já hospitalizados. Na bacteremia proveniente de infecções adquiridas na comunidade, infecções urinárias não adequadamente tratadas são a causa mais comum. Em relação ao agente etiológico, a bactéria *Escherichia coli* é a principal espécie Gram-negativa associada à bacteremia, enquanto o *Staphylococcus aureus* é o microrganismo Gram-positivo mais frequente. (5)



A candidemia, ICS causada por microrganismos do gênero *Candida*, é a principal fungemia e a quarta etiologia mais comum entre todas as ICS em pacientes internados em unidades de tratamento intensivo (UTI). O fungo *Candida albicans* é o agente etiológico mais frequente causador de candidemia, representando 35% a 60% dos microrganismos isolados. Outros fungos não-*albicans* causadores de candidemia são *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* e *Candida krusei*. A maioria das cepas de *Candida glabrata* e *Candida krusei* são resistentes aos antifúngicos comumente utilizados (azóis) para o tratamento desse tipo de infecção. *Candida albicans*, junto com *Candida tropicalis* e *Candida glabrata*, são as espécies mais virulentas e que possuem maior risco de mortalidade. (6)

O diagnóstico laboratorial de bacteremia ou fungemia desempenha um papel crucial no manejo de pacientes com ICS. Uma vez que ele é realizado, auxilia na rapidez da administração do tratamento adequado e direciona a antibioticoterapia para o patógeno causador da infecção. Ambos fatores mencionados contribuem para a diminuição da mortalidade decorrente das ICS. (7)

## **2.2. Epidemiologia**

A prevalência de infecções ocasionadas por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), principalmente a bacteremia, varia ao redor do mundo. Uma revisão realizada em 2017 apontou que entre 13% a 74% das infecções causadas por *Staphylococcus aureus* no mundo inteiro, são MRSA. (8) Nos Estados Unidos, um estudo conduzido por Klevens *et al.*, 2007, constatou que infecções invasivas causadas por MRSA acometeram 31,8 pessoas a cada 100.000 habitantes americanos em 2005, e 75% dos casos relatados envolviam a presença de bacteremia. (9)

Um estudo realizado por Laupland *et al.*, 2007, no Canadá, mostrou que a incidência anual de bacteremia em uma população de 1 milhão de pessoas foi de 81,6 por 100.000 habitantes. No mesmo estudo, os autores avaliaram também a taxa de caso-fatalidade, que foi de 13% em pacientes hospitalizados. (10)

A implementação de cateter venoso central é a principal causa de bacteremia nosocomial e uma das causas mais comuns de bacteremia de modo geral. Dados coletados do Sistema

Nacional de Vigilância de Infecções Nosocomiais (NNIS) dos Estados Unidos, compreendidos entre o período de 1992 a 2004, mostraram que a mediana de ICS associada à implantação de cateteres variou de 1,8 a 5,2 por 1.000 cateteres. (11) Já segundo Lorente *et al.*, 2005, a incidência de ICS associadas ao cateter foi de 2,49 infecções por dias de cateter, onde o cateter venoso central foi responsável por 2,09% dos casos. (12)

Em relação à candidemia, estimou-se que a incidência anual de candidíase invasiva no Reino Unido foi de 5.142 casos em 2016. (13) Na Escócia, evidências mostraram que a taxa de candidemia a cada 100.000 pessoas foi de 4,8 por ano e 5,9 casos por 100.000 dias de leito ocupado. O total de 27,9% dos casos de candidemia ocorreram em UTIs. (14)

No Brasil, um estudo conduzido a partir da vigilância de 11 centros médicos detectou 712 casos de candidemia durante seu curso, uma incidência geral de 2,49 casos por 1.000 admissões hospitalares. Estimou-se também que 0,37 casos ocorreram a cada 1.000 pacientes-dia. Em relação às características da população, 56% dos pacientes acometidos eram homens e a mediana de idade foi de 57 anos entre adultos e 7 meses entre crianças. (15)

### **2.3. Diagnóstico**

A hemocultura, atualmente, é o padrão ouro para a realização de diagnóstico de ICS. O principal motivo para a ampla utilização da hemocultura é que o método une a identificação do agente patogênico à avaliação de resistência a antimicrobianos em apenas um teste, além de fornecer dados epidemiológicos. (16)

Os métodos moleculares aplicados para o diagnóstico das ICS apresentam a capacidade de realizar a identificação de patógenos na corrente sanguínea em minutos ou horas. Os principais testes que envolvem métodos moleculares são hibridização *in situ* por fluorescência, reação em cadeia da polimerase (PCR), *Microarray* e espectroscopia vibracional (baseada em proteínas). (16) As principais características dos testes diagnósticos para identificação de patógenos presentes na corrente sanguínea estão disponíveis na Tabela 1.

**Tabela 1. Técnicas de identificação de patógenos causadores de ICS. Adaptado de Stefani, 2009. (16)**

Método de detecção	Ferramentas e aplicações
<b>Hemocultura</b>	Padrão ouro para isolamento, identificação e teste de determinação de susceptibilidade.
<b>Hibridização <i>in situ</i> por fluorescência (após crescimento em hemocultura)</b>	A hibridização <i>in situ</i> por fluorescência é realizada com sondas específicas e microscópicas de detecção da fluorescência.
<b>PCR (detecção direta no sangue ou após crescimento em hemocultura)</b>	Método que possui como fundamento a amplificação de DNA. Os mais promissores são amplificação isotérmica mediada por <i>loop</i> , PCR e PCR em tempo real.
<b>Microarray</b>	Identificação simultânea de uma ampla variedade de genes.

PCR: reação em cadeia da polimerase; DNA: ácido desoxirribonucleico.

## 2.4. Abordagem terapêutica

O tratamento para bacteremia é realizado primeiramente de forma empírica, sendo ajustado após o diagnóstico de acordo com o microrganismo causador da infecção. Quando a etiologia se dá por *Staphylococcus aureus*, é necessária a diferenciação entre as infecções ocasionadas por espécies sensíveis à meticilina (MSSA) e espécies resistentes à meticilina (MRSA). Em pacientes com bacteremia causada por espécies MSSA, é recomendada como tratamento de primeira linha a oxacilina (2g, via intravenosa a cada 4h) e, em pacientes com alergia não grave à penicilina, a cefazolina (2g, via intravenosa a cada 8h). (17) Os pacientes que possuírem ICS causada por MRSA devem iniciar o tratamento com vancomicina (15mg/kg, via intravenosa) e a segunda linha de tratamento consiste na administração de daptomicina (6mg/kg, via intravenosa). (18)

Em ICS ocasionadas por *Escherichia coli*, tanto para o tratamento empírico quanto para o definitivo, utiliza-se a associação de betalactâmicos com inibidores de betalactamase

(amoxicilina associada ao clavulanato de potássio, por exemplo). Outros tratamentos comumente empregados envolvem a administração de cefalosporinas de amplo espectro, carbapenemas e fluoroquinolonas. (19)

O tratamento de candidemia difere entre pacientes sem neutropenia, pacientes com neutropenia e pacientes infectados com *Candida glabrata* e *Candida krusei*. Em pacientes sem neutropenia, o tratamento indicado inicialmente é a administração de equinocandinas como anidulafungina (200 mg dose inicial e 100 mg diariamente, por via intravenosa), caspofungina (70 mg dose inicial e 50 mg diariamente, via intravenosa) e micafungina (100 mg via intravenosa diariamente). O tratamento com fluconazol (800 mg [12 mg/kg] de dose inicial, 400 mg [6 mg/kg] diariamente, via oral ou intravenosa) é considerado quando o paciente não está em estado crítico ou com risco de infecção de fungos resistentes ao fluconazol (como *Candida glabrata* ou *Candida krusei*). (20)

O tratamento da candidemia em pacientes neutropênicos se dá pela terapia inicial com equinocandinas, com as doses já mencionadas anteriormente. Uma alternativa ao tratamento com equinocandinas é a administração de anfotericina B (3 a 5 mg/kg, diariamente), porém esta apresenta maior toxicidade. A administração de fluconazol (800 mg [12 mg/kg], dose inicial, seguida de 400 mg [6 mg/kg] diariamente) é restrita a pacientes clinicamente estáveis e que não foram expostos a antifúngicos da classe dos azóis anteriormente. (20)

A terapia para a candidemia causada por *Candida glabrata* e *Candida krusei* também é realizada com antifúngicos da classe das equinocandinas. Em casos de resistência ao tratamento antifúngico com equinocandinas, recomenda-se a substituição do tratamento por anfotericina B. A utilização de fluconazol não é indicada devido à resistência dos microrganismos citados ao medicamento. (20)

## **2.5. Limitações atuais para o diagnóstico**

Um dos principais desafios da comunidade médica no século XXI é a resistência a antimicrobianos e apresenta como principal causa atribuída o uso indevido ou prolongado destes medicamentos. (21) O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) classificou diversas bactérias como ameaças graves e urgentes, sendo elas responsáveis por um impacto

clínico e financeiro no sistema de saúde dos Estados Unidos. (22) Segundo o CDC, o uso correto de antibióticos salvaria 37 mil vidas de infecções causadas por bactérias resistentes em cinco anos. (23)

Alguns fatores do diagnóstico por hemocultura (padrão ouro para diagnóstico de ICS) como sua baixa sensibilidade, principalmente para microrganismos fastidiosos e pacientes que fazem uso de antibióticos, e exigência de um tempo maior para sua realização, estão entre as limitações dessa técnica. Quanto ao PCR, a sua utilização apresenta vantagens em relação ao método tradicional de hemocultura, como sua alta sensibilidade e rapidez para detecção e identificação do patógeno. Contudo, ele apresenta desvantagens, principalmente em relação ao risco de contaminação laboratorial da amostra, por ser um teste de identificação de material genético. Outros fatores, como a detecção apenas do DNA livre ao invés de organismos vivos e ausência de métodos padronizados para realização da técnica, configuram um empecilho para a efetuação do diagnóstico de bacteremia/fungemia por PCR. (16)

Outros métodos comumente utilizados para diagnóstico de ICS, como a hibridização *in situ* por fluorescência, apesar de apresentar o resultado rapidamente, o tempo exigido para a execução da técnica é longo. Em relação à técnica de *Microarray*, as limitações incluem a baixa sensibilidade da metodologia baseada em fluorescência e a intensa carga de trabalho exigida pelo método. (16)

Neste cenário, faz-se necessária a utilização de métodos alternativos rápidos e de alta acurácia para o diagnóstico de ICS, à fim de reduzir o uso indevido de antimicrobianos, direcionar para o tratamento adequado e melhor conduta clínica para obtenção de prognósticos mais favoráveis para os pacientes acometidos por ICS.

### 3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

#### 3.1. Teste FilmArray® Blood Culture Identification Panel

O FilmArray® *Blood Culture Identification Panel* (BCID Panel) é um teste diagnóstico *in vitro*, qualitativo e multiplex, capaz de detectar e identificar, simultaneamente, material genético de microrganismos como bactérias, leveduras e genes de resistência aos agentes antimicrobianos. O ensaio FilmArray® BCID Panel é realizado diretamente em amostras de hemoculturas classificadas como positivas por uma monitorização contínua que comprovam a presença de microrganismos.

Os patógenos identificados pelo FilmArray® BCID Panel estão na Tabela 2.

**Tabela 2. Patógenos identificados pelo painel FilmArray® BCID Panel. BioFire Diagnostics, 2015.**  
(24)

Bactérias gram-positivas	Bactérias gram-negativas	Leveduras	Genes de resistência a antimicrobianos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Enterococcus</i></li> <li>• <i>Listeria monocytogenes</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Acinetobacter baumannii</i></li> </ul>		
Gênero <i>Staphylococcus</i>	Gênero Enterobacteriaceae		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complexo <i>Enterobacter cloacae</i></li> <li>• <i>Escherichia coli</i></li> <li>• <i>Klebsiella oxytoca</i></li> <li>• <i>Klebsiella pneumoniae</i></li> <li>• <i>Proteus</i></li> <li>• <i>Serratia marcescens</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Candida albicans</i></li> <li>• <i>Candida glabrata</i></li> <li>• <i>Candida krusei</i></li> <li>• <i>Candida parapsilosis</i></li> <li>• <i>Candida tropicalis</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>mecA</i> – resistência a meticilina</li> <li>• <i>vanA/B</i> – resistência à vancomicina</li> <li>• <i>KPC</i> – resistência a carbapenemas</li> </ul>
Gênero <i>Streptococcus</i>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Streptococcus agalactiae</i></li> <li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>• <i>Streptococcus pyogenes</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>• <i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)</li> <li>• <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> </ul>		

### **3.1.1. Indicação**

O FilmArray® BCID Panel é indicado para auxiliar o diagnóstico de agentes específicos comumente associados à bacteremia ou fungemia. Os resultados obtidos a partir da realização do teste devem ser utilizados em conjunto com outros dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos. É importante ressaltar que resultados positivos obtidos no teste não excluem a possibilidade de coinfeção com microrganismos não-detectáveis pelo FilmArray® BCID Panel, fazendo necessária a realização de uma cultura concomitante.

### **3.1.2. Metodologia do teste**

O conteúdo que pertence à bolsa FilmArray® BCID Panel inclui todos os componentes químicos necessários para a realização da detecção de patógenos presentes em amostras sanguíneas coletadas previamente, sendo, assim, um sistema fechado.

Durante a análise da amostra pelo FilmArray® BCID Panel, são realizadas algumas etapas para a identificação dos patógenos. A primeira etapa se dá através da extração do material genético, com lises mecânica e química. Posteriormente, ocorre a purificação do ácido nucléico utilizando-se esferas magnéticas. Em seguida, são adicionados reagentes para a etapa de PCR multiplex, onde o DNA do microrganismo presente na amostra será amplificado. A segunda fase do PCR ocorre à fim de diluir e corar os produtos da primeira fase com um corante fixador de DNA. *Primers* contidos na segunda fase do PCR aumentam a sensibilidade e a especificidade das reações. A quarta e última fase é caracterizada pela realização da análise de fusão do DNA por meio do aumento da temperatura do meio, provocando a fusão de um produto específico do PCR.

## 4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

### 4.1. Questão do estudo

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a acurácia do FilmArray® BCID Panel no diagnóstico de ICS em pacientes imunocomprometidos ou neonatos e lactentes com febre.

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 3).

**Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO.**

<b>P – População</b>	Pacientes imunocomprometidos ou neonatos e lactentes com febre.
<b>I – Intervenção</b>	<i>FilmArray® Blood Culture Identification Panel</i>
<b>C – Comparação</b>	Métodos convencionais: métodos de identificação bioquímica; hemocultura; PCR com sequenciamento para identificação de espécies bacterianas e genes de resistência a antimicrobianos.
<b>O – Desfechos</b>	Avaliação clínica: acurácia. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental e impacto orçamentário.
<b>Desenho de Estudo</b>	Metanálises, revisões sistemáticas, estudos de acurácia, ensaios clínicos, estudos observacionais e avaliações econômicas.

PCR: reação em cadeia de polimerase.

**Pergunta:** O uso de *FilmArray® Blood Culture Identification (BCID) Panel* é capaz de identificar e detectar, de forma simultânea, patógenos (bactérias e leveduras) na corrente sanguínea de pacientes imunocomprometidos ou neonatos e lactentes com febre, quando comparado aos métodos convencionais?

#### 4.1.1. Intervenção

FilmArray® BCID Panel.



#### **4.1.2. População**

Pacientes imunocomprometidos ou neonatos e lactentes com febre.

#### **4.1.3. Comparação**

Métodos de identificação bioquímica, hemocultura e PCR com sequenciamento para identificação de espécies bacterianas e genes de resistência a antimicrobianos.

### **4.2. Estratégia de busca**

#### **4.2.1. Fontes de dados**

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas que avaliaram o FilmArray® BCID Panel para diagnóstico de pacientes imunocomprometidos ou neonatos e lactentes com suspeita de ICS. As buscas eletrônicas foram realizadas até novembro de 2018 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

#### **4.2.2. Vocabulário controlado**

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 4). Não foram inseridos comparadores na estratégia de busca, para que esta fosse mais sensível. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 5.

**Tabela 4. Termos utilizados nas estratégias de busca.**

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS	Filtro econômico
<b>BIBLIOTECA COCHRANE</b>	Sepsis	Multiplex Polymerase Chain Reaction OR Nested Polymerase Chain Reaction OR FilmArray Blood Culture Identification Panel OR FilmArray BCID Panel	-	-
<b>PUBMED</b>	"Sepsis"[Mesh] OR "Bacteremia"[Mesh] OR "Fungemia"[Mesh]	"Multiplex Polymerase Chain Reaction"[Mesh] OR "Nested Polymerase Chain Reaction" OR "Nested PCR" OR "PCR, Nested" OR "FilmArray Blood Culture Identification panel" OR " FilmArray BCID Panel"	(((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta- analysis[tiab] OR meta- analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR	((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS	Filtro econômico
		control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))	
LILACS	"Sepse" OR "Sepsis" OR "Fungemia" OR "Bacteremia" OR "Bacteriemia"	"Multiplex Polymerase Chain Reaction"[Mesh] OR "Nested Polymerase Chain Reaction" OR "Nested PCR" OR "PCR, Nested" OR "FilmArray Blood Culture Identification panel" OR " FilmArray BCID Panel"	-
			(tw:(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo- Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR

Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS	Filtro econômico
			mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía

Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS	Filtro econômico
			OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")
CDR	Sepsis  Multiplex Polymerase Chain Reaction OR Nested Polymerase Chain Reaction OR FilmArray Blood Culture Identification Panel OR FilmArray BCID Panel	-	-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado.

**Tabela 5. Estratégias de busca.**

**PUBMED**

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS**

((("Sepsis"[Mesh] OR "Bacteremia"[Mesh] OR "Fungemia"[Mesh])) AND ("Multiplex Polymerase Chain Reaction"[Mesh] OR "Nested Polymerase Chain Reaction" OR "Nested PCR" OR "PCR, Nested" OR "FilmArray Blood Culture Identification panel" OR " FilmArray BCID Panel")) AND (((search\*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl\*[tw] OR doubl\*[tw] OR trebl\*[tw] OR tripl\*[tw]) AND (mask\*[tw] OR blind\*[tw])) OR ((“placebos”[Mesh]) OR placebo\*[tw] OR random\*[tw] OR (“research design”[mh:noexp] OR (“comparative study”[pt]) OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study” [pt]) OR control\*[tw] OR prospectiv\*[tw] OR volunteer\*[tw]) NOT (“animals”[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh])))))

**Resultados: 217 títulos.**

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA (Estudos econômicos)**

((("Sepsis"[Mesh]) AND ("Multiplex Polymerase Chain Reaction"[Mesh] OR "Nested Polymerase Chain Reaction" OR "Nested PCR" OR "PCR, Nested" OR "FilmArray Blood Culture Identification panel" OR " FilmArray BCID Panel")) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))

**Resultados: 15 títulos.**

**LILACS**

▪ **BUSCA SIMPLES**

(tw:("Sepse" OR "Sepsis" OR "Fungemia" OR "Bacteremia" OR "Bacteriemia")) AND (tw:( "Multiplex Polymerase Chain Reaction"[Mesh] OR "Nested Polymerase Chain Reaction" OR "Nested PCR" OR "PCR, Nested" OR "FilmArray Blood Culture Identification panel" OR " FilmArray BCID Panel"))

**Resultado: 0 títulos.**

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA (Estudos econômicos)**

(tw:("Sepse" OR "Sepsis" OR "Fungemia" OR "Bacteremia" OR "Bacteriemia")) AND (tw:( "Multiplex Polymerase Chain Reaction"[Mesh] OR "Nested Polymerase Chain Reaction" OR "Nested PCR" OR "PCR, Nested" OR "FilmArray Blood Culture Identification panel" OR " FilmArray BCID Panel")) AND (tw:(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-

Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))

**Resultado: 0 títulos.**

## CRD

### ▪ BUSCA SIMPLES

(Sepsis) AND (Multiplex Polymerase Chain Reaction OR Nested Polymerase Chain Reaction OR FilmArray Blood Culture Identification Panel OR FilmArray BCID Panel)

**Resultados: 3 títulos.**

## COCHRANE

### ▪ BUSCA SIMPLES

(Sepsis) AND (Multiplex Polymerase Chain Reaction OR Nested Polymerase Chain Reaction OR FilmArray Blood Culture Identification Panel OR FilmArray BCID Panel)

**Resultados: 0 títulos (revisões completas).**

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde;

RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

### **4.3. Critérios de seleção e exclusão dos artigos**

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, estudos de acurácia e avaliações econômicas;
- Envolvendo uso do teste FilmArray® BCID Panel para diagnóstico de pacientes imunocomprometidos ou neonatos e lactentes com sinais e sintomas de ICS;
- Avaliando a acurácia e aspectos econômicos.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos.

### **4.4. Critérios de qualidade**

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de Estudos de Acurácia Diagnóstica do Ministério da Saúde (25), os estudos incluídos na revisão foram analisados através da ferramenta QUADAS-2 – *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Tests*. (26,27) As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento.

### **4.5. Resultados da busca realizada**

#### **4.5.1. Seleção dos artigos**

Após a realização da busca nas bases de dados, 241 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 21 estudos para leitura na íntegra. Desses, 5 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 1;



Tabela 6).

O resumo das principais características, resultados e classificações para o nível de evidência e grau de recomendação estão demonstrados nas Tabela 13 e

Tabela 14.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 2.

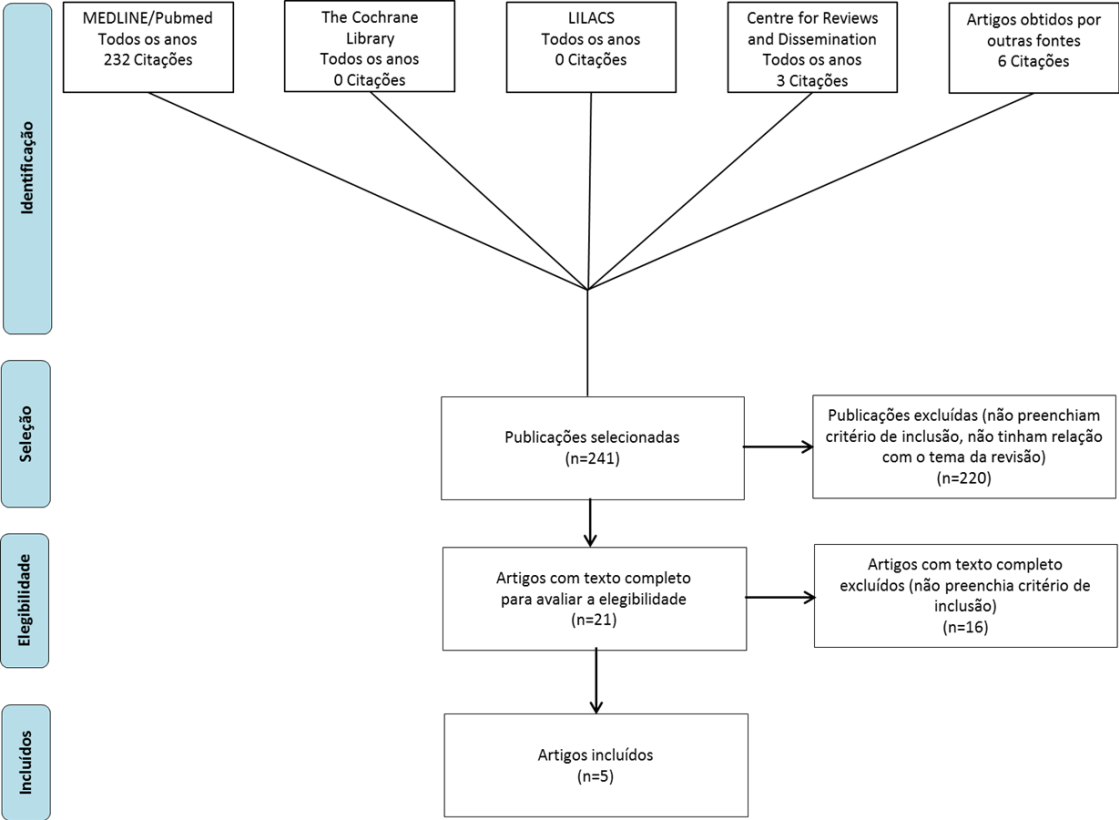


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos.

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Tabela 6. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.**

<b>Autores</b>	<b>Publicação</b>	<b>Ano</b>	<b>Referência</b>
<b>Zheng <i>et al.</i></b>	<i>Journal of Clinical Microbiology</i>	2014	(28)
<b>Southern <i>et al.</i></b>	<i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease</i>	2015	(29)
<b>Messacar <i>et al.</i></b>	<i>Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society</i>	2016	(30)
<b>Ray <i>et al.</i></b>	<i>The Pediatric Infectious Disease Journal</i>	2016	(31)
<b>Salimnia <i>et al.</i></b>	<i>Journal of Clinical Microbiology</i>	2016	(32)

#### **4.5.2. Descrição dos estudos selecionados**

##### **Estudos clínicos**

##### **Zheng 2014**

Zheng *et al.*, 2014 (28) desenvolveram um estudo observacional prospectivo com o objetivo de avaliar a performance do painel FilmArray® BCID Panel na identificação de patógenos e genes de resistência em amostras sanguíneas pediátricas, comparado a métodos de hemocultura convencionais.

Para isso, foram incluídas amostras de sangue coletadas de pacientes pediátricos, as quais foram positivas para crescimento bacteriano por teste de Gram.

Após exclusão de duplicatas, 166 amostras de hemocultura positivas coletadas de 138 pacientes pediátricos diferentes foram incluídas na análise. FilmArray® BCID Panel identificou 168 (89,4%) dos 188 organismos totais detectados por hemocultura. Dos 20 organismos que o painel falhou em detectar, 13 (65%) não estavam incluídos no escopo do teste (

Tabela 7).

**Tabela 7. Resultados de detecção de patógenos por FilmArray® BCID Panel. Zheng, 2014. (28)**

Patógeno	Número identificado por hemocultura	Número (%) identificado pelo teste FilmArray® BCID Panel	Número de organismos identificados em cultura que:		% de identificação de organismos incluídos no teste FilmArray® BCID Panel
			Não estão incluídos no teste FilmArray® BCID Panel	Incluídos no teste FilmArray® BCID Panel, porém não foram detectados	
<b>Bactérias Gram- positivas</b>	122	112 (91,8)	6	4	96,6
<b>Bactérias Gram- negativas</b>	58	50 (86,2)	6	2	96,2
<b><i>Candida</i></b>	8	6 (75)	1	1	85,7
<b>Total</b>	188	168 (89,4)	13	7	96

O estudo concluiu que o teste FilmArray® BCID Panel mostrou ótima performance na identificação rápida de patógenos em hemoculturas positivas contendo amostras de pacientes pediátricos.

### **Southern 2015**

Southern *et al.*, 2015 (29), reportaram a experiência dos primeiros 30 dias após implementação de FilmArray® BCID Panel, avaliando sua performance como método diagnóstico para pacientes adultos e pediátricos com suspeita de ICS.

Foram incluídas no estudo 146 hemoculturas positivas de pacientes adultos e pediátricos internados em hospital. FilmArray® BCID Panel foi comparado a métodos de identificação baseados em cultura e coloração de Gram. Resultados discrepantes foram confirmados, quando possível, por PCR e sequenciamento.

FilmArray® BCID Panel demonstrou uma sensibilidade global de 80,4% (115/152), sendo 81,7% (107/138) para detecção de alvos em hemocultura com apenas um patógeno e 70% (8/14) em hemocultura com múltiplos patógenos. Excluindo-se os patógenos fora do escopo do teste FilmArray® BCID Panel, as sensibilidades do painel para detecção em hemoculturas monomicrobianas e polimicrobianas foram de 94,6% (107/111) e 78,6% (8/11), respectivamente, e a sensibilidade global foi de 94,6% (115/122). O painel demonstrou especificidade de 100%, após exclusão de dois casos de discrepância não-resolvidos.

O estudo concluiu que FilmArray® BCID Panel é promissor como um método rápido e confiável para detecção precoce de patógenos comuns causadores de ICS na prática clínica. Este estudo apoia a eficácia do uso combinado da identificação rápida de patógenos e *Guidelines* de tratamento localmente derivados, já que a aplicação destes *Guidelines* resultaria na intervenção antimicrobiana adequada para 92,2% das culturas positivas detectadas por FilmArray® BCID Panel.

## **Messacar 2016**

Messacar *et al.*, 2016 (30), desenvolveram um estudo para investigar o impacto clínico após a implementação de um sistema de tomada de decisão em tempo real para administração de antimicrobianos, utilizando FilmArray® BCID Panel para o diagnóstico de ICS com resultados positivos para hemocultura no *Children's Hospital Colorado*.

Para isso, foram incluídas todas as primeiras hemoculturas positivas de crianças no hospital. Foram comparados desfechos de 100 amostras com resultado positivo após implementação do modelo de tomada de decisão e 200 amostras de crianças prévias ao modelo (controle).

O desfecho primário avaliado pelo estudo foi o tempo até terapia antimicrobiana ótima, desde a coleta da hemocultura até início do tratamento adequado.

FilmArray® BCID Panel identificou os patógenos em 84% das hemoculturas positivas no período intervenção em um tempo mediano de 82 minutos (intervalo interquartil [IQR]: 72 a 97 minutos) após as hemoculturas mostrarem resultados positivos. Treze (13%) hemoculturas positivas foram atribuídas somente a organismos não incluídos no escopo de FilmArray® BCID

Panel. O tempo mediano para identificação de microrganismos foi de 42,5h a menos pós-intervenção em comparação ao período pré-intervenção ( $p<0,001$ ; Tabela 8).

Em termos de desfechos clínicos, o tempo mediano para terapia antimicrobiana ótima foi reduzido de 60,2h pré-intervenção para 26,7h pós-intervenção ( $p=0,001$ ). Em crianças com hemocultura contendo um microrganismo considerado um patógeno verdadeiro, durante o período de intervenção, o tempo médio para terapia antimicrobiana efetiva diminuiu de 6,9h para 3,4h ( $p=0,03$ ), e o tempo médio para terapia antimicrobiana ótima diminuiu de 72,4h para 48,7h ( $p=0,004$ ). Neste grupo, a duração da administração de antimicrobianos diminuiu de uma média de 475,3h para 367,2h ( $p=0,03$ ) pós-intervenção. O tempo médio de estadia no hospital após resultado positivo por hemocultura foi 10,6 dias no grupo pré-intervenção e 14,4 dias no grupo intervenção ( $p=0,06$ ; Tabela 8).

O tempo médio para descontinuação em crianças que começaram tratamento com antimicrobianos desnecessariamente foi de 51,5h antes da intervenção e 42h após a intervenção ( $p=0,5$ ). Em uma subanálise em crianças que não estavam internadas quando obtiveram resultado positivo por hemocultura para um microrganismo considerado contaminante, 53,3% foram desnecessariamente convocadas de volta para o setor de emergência no período pré-intervenção *versus* 20% no período intervenção ( $p=0,13$ ), e 33,3% foram desnecessariamente internadas *versus* 13,3% no período intervenção ( $p=0,39$ ; Tabela 8).

**Tabela 8. Comparação dos desfechos laboratoriais e clínicos de crianças com infecção da corrente sanguínea nos períodos pré e pós-intervenção. Messacar, 2016. (30)**

Variável	Grupo pré-intervenção (n=200)	Grupo intervenção (n=100)	Valor de p
<b>Desfecho laboratorial</b>			
<b>Tempo até identificação (mediana [IC 95%]) (h)</b>	65,4 (62,6 a 69,1)	22,9 (18,8 a 26,6)	<0,0001 <sup>a</sup>
<b>Desfechos clínicos</b>			
<b>Tempo até terapia antimicrobiana ótima (mediana [IC 95%]) (h)</b>	60,2 (50,3 a 73)	26,7 (3,8 a 44,4)	0,001 <sup>a</sup>
<b>Morte (n [%])</b>	4 (2)	2 (2)	0,7821

<b>Hemoculturas com um organismo considerado patógeno verdadeiro</b>	<b>n=130</b>	<b>n=57</b>	
<b>Tempo até terapia antimicrobiana efetiva (mediana [IC 95%]) (h)</b>	6,9 (2 a 13,1)	3,4 (1,7 a 6,8)	0,03
<b>Tempo até terapia antimicrobiana (mediana [IC 95%]) (h)</b>	72,4 (49,3 a 86,2)	48,7 (32,7 a 65,2)	0,004
<b>Duração do tratamento com antimicrobianos (média geométrica mediana [IC 95%])</b>	475,3 (411,4 a 549)	367,2 (296,1 a 455,4)	0,03
<b>Duração da estadia após hemocultura positiva (média geométrica mediana [IC 95%]) (dias)</b>	10,6 (9 a 12,5)	14,4 (11,3 a 18,3)	0,06
<b>Hemoculturas com um organismo considerado contaminante</b>	<b>n=70</b>	<b>n=43</b>	
<b>Tratamento com antimicrobianos desnecessariamente iniciados (n [%])</b>	53 (76)	11 (26)	<0,001
<b>Tempo até descontinuação do tratamento com antimicrobianos entre os pacientes que iniciaram desnecessariamente (média geométrica mediana [IC 95%])</b>	51,5 (41,4 a 64,1)	42 (24,7 a 71,4)	0,5
<b>Tratamento com vancomicina desnecessariamente iniciado (n [%])</b>	39 (56)	6 (14)	<0,001
<b>Tempo até descontinuação do tratamento com vancomicina entre os pacientes que iniciaram desnecessariamente (média geométrica mediana [IC 95%]) (h)</b>	43,3 (32,7 a 57,3)	41 (18,9 a 88,9)	0,8
<b>Duração da estadia após hemocultura positiva entre os pacientes internados (média geométrica mediana [IC 95%]) (dias)</b>	7 (5,4 a 9,1)	9,2 (6,3 a 13,4)	0,3

<sup>a</sup>: Os valores de p foram calculados a partir de análise de tempo até evento *log-rank*.

Em conclusão, a implementação de FilmArray® BCID Panel em conjunção ao sistema de tomada de decisão em tempo real para administração de antimicrobianos foi associada ao melhor uso de antimicrobianos em pacientes pediátricos com resultados positivos em



hemocultura. Esta combinação resultou em resultados mais rápidos e otimização do uso de antimicrobianos.

## **Ray 2016**

Ray *et al.*, 2016 (31), realizaram um estudo prospectivo com o objetivo de avaliar a performance de FilmArray® BCID Panel no diagnóstico de hemocultura de pacientes pediátricos, e se o manejo clínico destes pacientes foi influenciado pelos resultados obtidos com FilmArray® BCID Panel.

Para isso, foram elegíveis amostras de hemocultura enviadas para análise no *Alder Hey Children's Hospital*, que obtiveram resultado positivo entre janeiro e junho de 2014.

Durante o período de seis meses de avaliação, 3.787 amostras de hemocultura foram enviadas, sendo 428 positivas. Destas, 253 eram as primeiras hemoculturas positivas durante um episódio de bacteremia. O teste com FilmArray® BCID Panel foi realizado em 117 (46%) destes primeiros resultados positivos, nos quais identificou corretamente todos os organismos incluídos no painel, com exceção de dois *Staphylococcus* coagulase negativos e uma identificação errônea de *Candida glabrata*.

Múltiplos patógenos ocorreram em 21 (18%) hemoculturas. FilmArray® BCID Panel identificou corretamente todos os organismos em 16/21 hemoculturas, com exceção de um organismo em quatro culturas polimicrobiais. Genes de resistência a antimicrobianos foram detectados por FilmArray® BCID Panel em 25 hemoculturas, todas positivas para *mecA*. Uma amostra tratava-se de MRSA e as restantes de *Staphylococcus* coagulase negativo. A presença de *mecA* foi confirmada em 17 destas amostras, sendo as oito restantes não formalmente testadas por serem consideradas contaminantes.

Foi considerado que os resultados obtidos com FilmArray® BCID Panel influenciaram o manejo clínico de 63 dos 117 episódios (54%). O tratamento com antimicrobianos foi iniciado ou alterado em 23 (20%) crianças e reduzido, pausado ou interrompido em 29 (25%) crianças. Mudanças no manejo clínico ocorreram em 45/85 (53%) das infecções por patógenos Gram-positivos, 10/27 (37%) das infecções por patógenos Gram-negativos e 8/9 (89%) dos episódios de candidemia ( $p>0,05$ ).

A alta precoce da internação hospitalar foi possível quando FilmArray® BCID Panel detectou prováveis contaminantes em hemoculturas ou descartou a presença de patógenos. Dez crianças puderam receber alta mais cedo do que se tivessem que esperar o diagnóstico por hemocultura, o que resultou na economia de 14 dias no leito (um dia no leito para seis crianças e dois dias no leito para quatro crianças).

O estudo concluiu que o uso de FilmArray® BCID Panel levou à rápida identificação de organismos em hemoculturas, o que acarretou em mudanças no manejo clínico de metade das crianças neste estudo, uso mais racional de antimicrobianos e alta hospitalar mais precoce.

### **Salimnia 2016**

Salimnia *et al.*, 2016 (32), realizaram um estudo prospectivo com o objetivo de avaliar a sensibilidade e especificidade de FilmArray® BCID Panel em comparação com técnicas laboratoriais de identificação fenotípica padrão e métodos moleculares na detecção de patógenos em amostras de sangue de pacientes adultos e pediátricos.

O estudo avaliou dois grupos distintos. O braço clínico prospectivo foi composto por amostras residuais de hemoculturas de pacientes diagnosticados e comparados com os resultados da análise fenotípica, enquanto o braço semeado testou amostras de sangue humano (previamente testadas para patógenos como vírus da imunodeficiência humana, vírus da hepatite B e C) inoculadas com uma cultura isolada de um microrganismo conhecido. Foi requerido um resultado positivo adicional por teste de Gram para inclusão da amostra no estudo.

Os métodos de referência utilizados para avaliar a performance de FilmArray® BCID Panel incluíram métodos de identificação fenotípica de cada um dos oito laboratórios participantes. Para identificação de genes de resistência, foi empregada a técnica de PCR.

Foram incluídas 2.207 amostras totais, sendo 1.568 amostras clínicas e 639 inoculadas. Ao menos um organismo foi detectado pelo painel em 1.382 (88,1%) das amostras clínicas positivas, sendo a maioria das restantes não pertencentes ao escopo de FilmArray® BCID Panel. O painel reportou múltiplos patógenos em 81 (5,86%) amostras clínicas positivas.

A sensibilidade de FilmArray® BCID Panel para todos os alvos excedeu 96%, com exceção de *Klebsiella oxytoca* (92,2%), que atingiu 98,3% de sensibilidade após resolução de um erro fenotípico inevitável. Com relação a detecção de genes de resistência, a sensibilidade e especificidade de FilmArray® BCID Panel para *vanA/B* e *bla<sub>KPC</sub>* foram de 100%, enquanto para *mecA* foram de 98,4% e 98,3%, respectivamente.

Os resultados de FilmArray® BCID Panel para detecção de patógenos bacterianos, fúngicos e genes de resistência em comparação com métodos fenotípicos estão descritos nas Tabela 9,

Tabela 10 e Tabela 11, respectivamente.

**Tabela 9. Sumário de performance de FilmArray® BCID Panel versus testes comparadores em ambos os braços de estudo. Salimnia, 2016. (32)**

Organismo	Isolados detectados:		Número de resultados:				Sensibilidade ou percentual de concordância positiva:		Especificidade ou percentual de concordância negativa:	
	FilmArray® BCID Panel/comparador		FilmArray® BCID Panel/comparador				Verdadeiro positivo/(verdadeiro positivo + falso negativo) (%)	IC 95%	Verdadeiro negativo/(verdadeiro negativo + falso positivo) (%)	IC 95%
	Braço clínico	Braço inoculado	Verdadeiro positivo +/+	Falso positivo +/-	Falso negativo -/+	Verdadeiro negativo -/-				
Bactérias Gram-positivas										
<i>Enterococcus</i>	102/101	29/29	127	4	3	2.073	127/130 (97,7)	93,4 a 99,5	2.073/2,077 (99,8)	99,5 a 99,9
<i>Listeria monocytogenes</i>	0/0	36/36	36	0	0	2.171	36/36 (100)	90,3 a 100	2.171/2.171 (100)	99,8 a 100
<i>Staphylococcus</i>	780/797	2/1	770	12	28	1.397	770/798 (96,5)	95,0 a 97,7	1.397/1.409 (99,1)	98,5 a 99,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	257/257	0/0	253	4	4	1.946	253/257 (98,4)	96,1 a 99,6	1.946/1.950 (99,8)	99,5 a 99,9
<i>Streptococcus</i>	140/141	63/62	198	5	5	1.999	198/203 (97,5)	94,3 a 99,2	1.999/2.004 (99,8)	99,4 a 99,9
<i>Streptococcus agalactiae</i> (grupo B)	18/18	18/18	36	0	0	2.171	36/36 (100)	90,3 a 100	2.171/2.171 (100)	99,8 a 100

<b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b>	26/25	12/12	36	2	1	2.168	36/37 (97,3)	85,8 a 99,9	2.168/2.170 (99,9)	99,7 a 100
<b><i>Streptococcus pyogenes</i> (grupo A)</b>	8/7	31/31	38	1	0	2.168	38/38 (100)	90,7 a 100	2.168/2.169 (99,9)	99,7 a 100
<b>Total</b>	1.331/1.346	191/189	1.494	28	41	16.093	1.494/1.535 (97,3)	96,4 a 98,1	16.093/16.121 (99,8)	99,7 a 99,9
<b>Bactérias Gram-negativas</b>										
<b><i>Acinetobacter baumannii</i></b>	16/14	40/37	51	5	0	2,151	51/51 (100)	93,0 a 100	2.151/2.156 (99,8)	99,5 a 99,9
<b><i>Enterobacteriaceae</i></b>	307/310	187/188	490	4	8	1.705	490/498 (98,4)	96,9 a 99,3	1.705/1.709 (99,8)	99,4 a 99,9
<b>Complexo <i>Enterobacter cloacae</i></b>	24/22	17/17	38	3	1	2.165	38/39 (97,4)	86,5 a 99,9	2.165/2.168 (99,9)	99,6 a 100
<b><i>Escherichia coli</i></b>	149/148	6/5	150	5	3	2.049	150/153 (98,0)	94,4 a 99,6	2.049/2.054 (99,8)	99,4 a 99,9
<b><i>Klebsiella oxytoca</i></b>	6/6	54/58	59	1	5	2.142	59/64 (92,2)	82,7 a 97,4	2.142/2.143 (99,9)	99,7 a 100
<b><i>Klebsiella pneumoniae</i></b>	74/71	37/34	102	9	3	2.093	102/105 (97,1)	91,9 a 99,4	2.093/2.102 (99,6)	99,2 a 99,8
<b><i>Proteus</i></b>	22/22	17/17	39	0	0	2.168	39/39 (100)	91,0 a 100	2.168/2.168 (100)	99,8 a 100

<b><i>Serratia marcescens</i></b>	22/22	55/55	76	1	1	2.129	76/77 (98,7)	93,0 a 100	2.129/2.130 (99,9)	99,7 a 100
<b><i>Haemophilus influenzae</i></b>	8/8	35/35	43	0	0	2.164	43/43 (100)	91,8 a 100	2.164/2.164 (100)	99,8 a 100
<b><i>Neisseria meningitidis</i></b>	1/1	35/35	36	0	0	2.171	36/36 (100)	90,3 a 100	2.171/2.171 (100)	99,8 a 100
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	52/52	0/0	51	1	1	2.154	51/52 (98,1)	89,7 a 100	2.154/2.155 (99,9)	99,7 a 100
<b>Total</b>	681/676	483/481	1.135	29	22	23.091	1.135/1.157 (98,1)	97,1 a 98,8	23.091/23.120 (99,9)	99,8 a 99,9

IC: intervalo de confiança.

**Tabela 10. Sumário de performance de FilmArray® BCID Panel versus cultura para detecção de *Candida spp.* em amostras de hemocultura positivas. Salimnia, 2016. (32)**

Organismo	Isolados detectados:		Número de resultados:				Sensibilidade ou percentual de concordância positiva:		Especificidade ou percentual de concordância negativa:	
	FilmArray® BCID Panel/comparador		FilmArray® BCID Panel/comparador				Verdadeiro positivo/(verdadeiro positivo + falso negativo) (%)	IC 95%	Verdadeiro negativo/(verdadeiro negativo + falso positivo) (%)	IC 95%
	Braço clínico	Braço inoculado	Verdadeiro positivo +/+	Falso positivo +/-	Falso negativo -/+	Verdadeiro negativo -/-				
<i>Candida albicans</i>	20/16	48/48	64	4	0	2.139	64/64 (100)	94,4 a 100	2.139/2.143 (99,8)	99,5 a 99,9
<i>Candida glabrata</i>	14/12	37/37	49	2	0	2.156	49/49 (100)	92,7 a 100	2.156/2.158 (99,9)	99,7 a 100
<i>Candida krusei</i>	4/4	33/33	37	0	0	2.170	37/37 (100)	90,5 a 100	2.170/2.170 (100)	99,8 a 100
<i>Candida parapsilosis</i>	9/7	52/54	59	2	2	2.144	59/61 (96,7)	88,7 a 99,6	2.144/2.146 (99,9)	99,7 a 100
<i>Candida tropicalis</i>	3/3	36/36	39	0	0	2.168	39/39 (100)	91,0 a 100	2.168/2.168 (100)	99,8 a 100
Todos os isolados fúngicos	49/42	207/208	248	8	2	10.777	248/250 (99,2)	97,1 a 99,9	10.777/10.785 (99,9)	99,9 a 100

IC: intervalo de confiança.



**Tabela 11. Comparação dos resultados de FilmArray® BCID Panel para detecção de genes de resistência em relação ao teste comparador por PCR/sequenciamento direto da hemocultura. Salimnia, 2016. (32)**

Gene de resistência a antimicrobianos	Isolados detectados:		Número de resultados:				Sensibilidade ou percentual de concordância positiva:		Especificidade ou percentual de concordância negativa:	
	FilmArray® BCID Panel/comparador		FilmArray® BCID Panel/comparador				Verdadeiro positivo/(verdadeiro positivo + falso negativo) (%)	IC 95%	Verdadeiro negativo/(verdadeiro negativo + falso positivo) (%)	IC 95%
	Braço clínico	Braço inoculado	Verdadeiro positivo	Falso positivo	Falso negativo	Verdadeiro negativo				
			+/+	+/-	-/+	-/-				
<i>mecA</i> em associação com todos os isolados de <i>Staphylococcus</i> detectados	491/494	2/2	488	5	8	281	488/496 (98,4)	96,8 a 99,3	281/286 (98,3)	96,0 a 99,4
<i>mecA</i> em associação com isolados de <i>Staphylococcus</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> detectados	137/139	0/0	137	0	2	118	137/139 (98,6)	94,9 a 99,8	118/118 (100)	96,9 a 100
<i>vanA/B</i> em associação com isolados de <i>Enterococcus</i>	36/36	28/28	64	0	0	67	64/64 (100)	94,4 a 100	67/67 (100)	94,6 a 100

detectados										
<b><i>bla</i><sub>KPC</sub> em associação com isolados de <i>Enterobacteriaceae</i> e/ou <i>Acinetobacter</i> <i>baumannii</i> e/ou <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> detectados</b>	6/6	33/33	39	0	0	558	39/39 (100)	91,0 a 100	558/558 (100)	99,3 a 100

PCR: reação em cadeia de polimerase; IC: intervalo de confiança.

Dos 130 resultados discrepantes encontrados, 36 foram resolvidos em favor de FilmArray® BCID Panel e 46 em favor do teste comparador. Em seis resultados discordantes adicionais, ambos os métodos estavam incorretos devido a reatividade cruzada entre organismos ou identificação errônea pelos métodos fenotípicos, restando 42 resultados discordantes sem resolução.

4.5.3. Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na Tabela 12.

Tabela 12. Classificação da qualidade da evidência.

Estudo	RISCO DE VIÉS				PREOCUPAÇÕES RELACIONADAS À APLICABILIDADE		
	SELEÇÃO DOS PACIENTES	TESTE ÍNDICE	PADRÃO DE REFERÊNCIA	FLUXO E TEMPO	SELEÇÃO DOS PACIENTES	TESTE ÍNDICE	PADRÃO DE REFERÊNCIA
Zheng 2014 (28)							
Southern 2015 (29)							
Messacar 2016 (30)							
Ray 2016 (31)							
Salimnia 2016 (32)							

Baixo Risco Alto Risco Risco Incerto

#### 4.5.4. Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.

**Tabela 13. Estudos incluídos para análise.**

Autor, data	Zheng 2014 (28)	Southern 2015 (29)	Messacar 2016 (30)
País onde estudo foi realizado	Estados Unidos.	Estados Unidos.	Estados Unidos.
Desenho	Estudo observacional prospectivo.	Estudo observacional.	Estudo observacional.
População	Amostras de sangue coletadas de pacientes pediátricos positivas para crescimento bacteriano por teste de Gram	Hemoculturas positivas de pacientes adultos e pediátricos hospitalizados	Primeiras hemoculturas positivas de crianças hospitalizadas
Intervenção e comparadores	FilmArray® BCID Panel <i>versus</i> métodos de hemocultura convencionais	FilmArray® BCID Panel <i>versus</i> hemocultura, coloração de Gram e PCR	FilmArray® BCID Panel <i>versus</i> hemocultura e coloração de Gram
Desfechos	Acurácia	Acurácia	Tempo até a terapia antimicrobiana ótima, duração da terapia, tempo de internação, descontinuidade de terapia desnecessária
Resultados	<p><b><u>Acurácia</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FilmArray® BCID Panel identificou 168/188 (89,4%) organismos totais detectados por hemocultura;</li> <li>13/20 organismos que FilmArray® BCID Panel falhou em identificar não estão</li> </ul>	<p><b><u>Acurácia</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FilmArray® BCID Panel demonstrou sensibilidade global de 80,4% (115/152);</li> <li>Excluindo-se os patógenos fora do escopo do painel FilmArray® BCID</li> </ul>	<p><b><u>Tempo até a terapia antimicrobiana ótima</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Redução de 42,5h no tempo de identificação de microrganismos com FilmArray® BCID Panel;</li> <li>Tempo mediano até a terapia</li> </ul>

<p>incluídos no escopo do painel.</p>	<p>Panel: sensibilidade global de 94,6% (115/122);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FilmArray® BCID Panel demonstrou especificidade de 100%.</li> </ul>	<p>antimicrobiana ótima reduzido de 60,2h para 26,7h com FilmArray® BCID Panel (p=0,001);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Em crianças com hemocultura contendo um microrganismo considerado um patógeno verdadeiro, houve redução de 72,4h para 48,7h com FilmArray® BCID Panel (p=0,004);</li> <li>Ainda neste grupo, houve redução de 6,9h para 3,4h (p=0,03) com FilmArray® BCID Panel no tempo médio até terapia antimicrobiana efetiva.</li> </ul> <p><b><u>Duração da terapia</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Em crianças com hemocultura contendo um microrganismo considerado um patógeno verdadeiro, a duração média do tratamento antimicrobiano reduziu de 475,3h para 367,2h com FilmArray® BCID Panel (p=0,03)</li> </ul> <p><b><u>Tempo de internação</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tempo médio de estadia no hospital após resultado positivo por hemocultura: 10,6 dias no grupo pré-intervenção <i>versus</i> 14,4 dias com FilmArray® BCID Panel (p=0,06).</li> </ul> <p><b><u>Descontinuidade de terapia desnecessária</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tempo médio reduzido de 51,5h para 42h com FilmArray® BCID Panel (p=0,5);</li> </ul>
---------------------------------------	---	--

- Em crianças que não estavam internadas quando obtiveram resultado positivo por hemocultura para um microrganismo considerado contaminante: 53,3% foram desnecessariamente convocadas de volta para o setor de emergência no período pré-intervenção *versus* 20% com FilmArray® BCID Panel (p=0,13), e 33,3% foram desnecessariamente internadas *versus* 13,3% com FilmArray® BCID Panel (p=0,39).

Limitações	Falta de teste específico para identificação de determinados patógenos.	Número de amostras reduzido para <i>Enterococcus</i> e <i>Candida</i> .	O delineamento do estudo não permite avaliar individualmente o impacto clínico de FilmArray® BCID Panel e do acompanhamento antimicrobiano.
Nível de evidência/ Grau de recomendação	A/1C	A/1C	A/1C

PCR: reação em cadeia de polimerase.

**Tabela 14. Estudos incluídos para análise (continuação).**

Autor, data	Ray 2016 (31)	Salimnia 2016
País onde estudo foi realizado	Reino Unido.	Estados Unidos.
Desenho	Estudo observacional prospectivo.	Estudo observacional prospectivo.
População	Amostras de hemocultura enviadas para análise no <i>Alder Hey Children's Hospital</i> , que obtiveram resultado positivo entre janeiro e junho de 2014	Amostras residuais de hemoculturas de pacientes diagnosticados e amostras de sangue humano inoculadas com uma cultura isolada de um microrganismo conhecido
Intervenção e comparadores	FilmArray® BCID Panel <i>versus</i> hemocultura	FilmArray® BCID Panel <i>versus</i> métodos convencionais incluindo PCR
Desfechos	Acurácia, impacto clínico	Acurácia
Resultados	<p><b><u>Acurácia</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Em 117 amostras, FilmArray® BCID Panel detectou corretamente todos os organismos incluídos no painel, com exceção de dois <i>Staphylococcus</i> coagulase negativos e uma identificação errônea de <i>Candida glabrata</i>.</li> </ul> <p><b><u>Impacto clínico</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os resultados de FilmArray® BCID Panel influenciaram o manejo clínico de pacientes em 63/117 (54%) dos episódios; <ul style="list-style-type: none"> <li>O tratamento foi iniciado ou alterado em 23 (20%) crianças e reduzido, pausado ou interrompido em 29 (25%) crianças;</li> <li>O manejo clínico foi alterado em 45/85 (53%) das</li> </ul> </li> </ul>	<p><b><u>Acurácia</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FilmArray® BCID Panel apresentou sensibilidade acima de 96% para todos os alvos, com exceção de <i>Klebsiella oxytoca</i> (92,2%), que atingiu 98,3% de sensibilidade após resolução de um erro fenotípico inevitável; <ul style="list-style-type: none"> <li>A sensibilidade e especificidade de FilmArray® BCID Panel para detecção de genes de resistência foram de 100% para <i>vanA/B</i> e <i>bla<sub>KPC</sub></i>, enquanto para <i>mecA</i> foram de 98,4% e 98,3%, respectivamente;</li> <li>De 130 resultados discrepantes encontrados, 36 foram resolvidos em favor de FilmArray® BCID Panel e 46 em favor do teste comparador; 42 resultados discrepantes permaneceram sem resolução.</li> </ul> </li> </ul>

---

infecções por patógenos Gram-positivos, 10/27 (37%) das infecções por patógenos Gram-negativos e 8/9 (89%) dos episódios de candidemia ( $p>0,05$ );

- Dez crianças receberam alta mais cedo do que se tivessem que esperar o diagnóstico por hemocultura, o que resultou na economia de 14 dias no leito.

**Limitações**

Número reduzido de amostras incluídas.

Número reduzido de isolados clínicos de certos organismos.

Para algumas espécies raras e genes de resistência, muitas das análises utilizaram amostras inoculadas.

**Nível de evidência/ Grau de recomendação**

A/1C

A/1C

---

PCR: reação em cadeia de polimerase.



#### 4.6. Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nessa seção, evidências científicas encontradas durante a busca que foram publicadas em mídia não recomendável pela Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (33), incluindo publicações como pôster. As descrições encontradas nessa seção servem como fonte de informação.

##### Pardo 2016

Pardo *et al.*, 2016 (34), realizaram um estudo retrospectivo com o objetivo de avaliar o impacto clínico e econômico de FilmArray® BCID Panel em pacientes adultos com hemoculturas positivas para cocos Gram-positivos e *Candida*.

Para isso, pacientes adultos com bacteremia por espécies Gram-positivas e/ou candidemia identificada por FilmArray® BCID Panel compuseram o grupo intervenção. Este foi comparado ao grupo controle, formado por uma coorte histórica cuja identificação de microrganismos e teste de susceptibilidade foram realizados por métodos convencionais.

No grupo FilmArray® BCID Panel, foi comparado o tempo até identificação de microrganismos e informações de susceptibilidade *versus* métodos laboratoriais convencionais. Foram também comparados desfechos entre o grupo FilmArray® BCID Panel e o grupo controle, como duração da internação no hospital e em UTI, mortalidade e custos.

No total, 84 pacientes analisados com FilmArray® BCID Panel foram pareados a 252 controles históricos (10 infecções por *Streptococcus* e 9 bacteremias verdadeiramente por *Staphylococcus* coagulase negativo não foram incluídas da análise pareada).

FilmArray® BCID Panel identificou corretamente 100% dos organismos isolados em concordância com os métodos laboratoriais padronizados. No entanto, duas amostras de *Staphylococcus* coagulase negativo sensíveis à oxacilina apresentaram resultado positivo para o gene de resistência *mecA*, resultados estes que foram confirmados como negativos.

Para alvos bacterianos, os resultados de FilmArray® BCID Panel estiveram disponíveis 24,7h (IQR: 22,9h a 26,8h) antes da identificação preliminar do microrganismo (por aglutinação por látex ou susceptibilidade direta) e 47,4h (IQR: 46,1h a 49,4h) antes da identificação e avaliação

da susceptibilidade finais. Para *Candida spp.*, os resultados de FilmArray® BCID Panel estiveram disponíveis 24,7h (IQR: 12,9h a 84,2h) antes da identificação preliminar e 95,9h (IQR: 38,3h a 134,6h) antes da identificação e avaliação da susceptibilidade finais.

O tempo de internação foi significativamente menor no grupo FilmArray® BCID Panel em comparação ao grupo controle (2,3 dias [1,5 a 3,1] *versus* 2,9 dias [2,1 a 4,4];  $p=0,008$ ). A economia de custo com intervenções (custo total mediano: grupo controle [\$3.370] – FilmArray® BCID Panel [\$1.645] = \$1.725 por paciente; \$43.125 para 25 pacientes) facilmente compensaria os gastos laboratoriais de FilmArray® BCID Panel (\$129 por teste FilmArray® BCID Panel x 103 testes durante o período de intervenção = 13.287). De modo geral, estes números sugerem que aproximadamente \$30.000 poderiam ser economizados a cada 100 pacientes testados (\$43.125 economizados - \$13.287 adicionados = \$29.838 economizados a cada 103 pacientes).

Com todos os pacientes do estudo combinados, a intervenção FilmArray® BCID Panel foi associada a reduções significativas nos custos totais ( $p=0,030$ ), custos da UTI ( $p=0,008$ ), dias de UTI após hemocultura positiva ( $p=0,026$ ) e mortalidade ( $p=0,036$ ). A mortalidade para pacientes com infecções verdadeiras foi menor no período em que foi utilizado FilmArray® BCID Panel, mas sem diferença significativa (20/114 [18%] *versus* 5/38 [13%];  $p=0,621$ ; Tabela 15).

**Tabela 15. Desfechos clínicos e econômicos para pacientes com infecções verdadeiras e eventos de contaminação. Pardo, 2016. (34)**

Variável	Pacientes totais (n=336)			Pacientes com alta até 6 dias após contaminação por <i>Staphylococcus coagulase negativo</i> (n=100)		
	Grupo controle (n=252)	Grupo FilmArray® BCID Panel (n=84)	Valor de p	Grupo controle (n=75)	Grupo FilmArray® BCID Panel (n=25)	Valor de p
Duração mediana da internação (dias [IQR])	7,9 (3,8 a 16,3)	7,4 (3 a 11,7)	0,178	2,9 (2,1 a 4,4)	2,3 (1,5 a 3,1)	0,008
Mediana de dias em UTI (IQR)	0 (0 a 5)	0 (0 a 1)	0,026	0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	0,838
Mortalidade hospitalar (n [%])	37 (15)	5 (6)	0,036	4 (6)	0 (0)	0,239
Custos medianos (\$) [IQR]						
Total	15.324 (5.517 a 37.305)	12.241 (3.080 a 21.027)	0,030	3.370 (1.537 a 5.190)	1.645 (585 a 2.952)	0,016
Farmácia	2.119 (598 a 5.503)	1.538 (366 a 3.824)	0,073	429 (157 a 712)	214 (75 a 361)	0,010
Leito hospitalar	2.806 (0 a 7.427)	3.972 (947 a 8.041)	0,514	1.852 (891 a 2.778)	947 (0 a 1.828)	0,025
Leito em UTI	1.222 (0 a 10.218)	0 (0 a 3.756)	0,008	0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	0,659
Laboratório	708 (241 a 1.804)	656 (254 a 1.445)	0,692	160 (83 a 253)	204 (160 a 321)	0,020

IQR: intervalo interquartil; UTI: unidade de tratamento intensivo; BCID: *Blood Culture Identification Panel*.

Pacientes com bacteremia por MSSA receberam tratamento com vancomicina por menos tempo durante o período em que foi utilizado FilmArray® BCID Panel (66h *versus* 14h;  $p<0,001$ ). Adicionalmente, pacientes com bacteremia por MSSA no grupo FilmArray® BCID Panel mostraram uma tendência a receber apenas uma dose de vancomicina (0% *versus* 50%;  $p=0,002$ ). Além disso, pacientes com bacteremia por *Enterococcus* resistente à vancomicina receberam terapia ativa 16h mais cedo durante o período com FilmArray® BCID Panel ( $p=0,047$ ).

O artigo concluiu que FilmArray® BCID Panel é uma ferramenta custo-efetiva para melhorar o cuidado de pacientes com resultados positivos para hemocultura. A comunicação próxima entre o setor laboratorial com a utilização de FilmArray® BCID Panel e a equipe de acompanhamento do uso de antimicrobianos foi associada ao melhor uso de antimicrobianos e redução do tempo de internação dos pacientes com hemoculturas contaminadas com *Staphylococcus coagulase* negativo.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A acurácia e custo-efetividade de FilmArray® BCID Panel no diagnóstico de pacientes imunocomprometidos ou neonatos e lactentes com sinais e sintomas de ICS foram avaliadas por meio de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídos 5 estudos na revisão, sendo estes estudos avaliações da acurácia diagnóstica de FilmArray® BCID Panel em comparação com métodos diagnósticos utilizados na rotina na prática clínica.

O painel FilmArray® BCID Panel demonstrou ótima performance na detecção de microrganismos em amostras de hemocultura, apresentando resultados rápidos e fidedignos e permitindo uma melhora da assistência clínica e cuidado do paciente. (28–32)

A amplitude de alvos detectados por FilmArray® BCID Panel somada à sua sensibilidade e especificidade, com valores acima de 96%, garante a obtenção de um diagnóstico altamente abrangente e, ao mesmo tempo, preciso. (32) Esta acurácia em combinação com a rapidez de obtenção do resultado com FilmArray® BCID Panel, permite que o paciente receba o melhor tratamento para o seu quadro o quanto antes, melhorando seu prognóstico e desfechos como melhor uso de antimicrobianos e adiantamento da alta hospitalar. (28,31)

Vale ressaltar que a utilização de um método rápido e confiável como FilmArray® BCID Panel em combinação com uma equipe de acompanhamento do tratamento antimicrobiano, com tomada de decisão em tempo real, individualizada de acordo com o quadro de cada paciente, foi extremamente eficaz no manejo clínico de pacientes, levando a resolução mais rápida das infecções e otimização do uso de antimicrobianos nos leitos. (29–31)

Com isso, FilmArray® BCID Panel se mostrou uma alternativa promissora, mais rápida e de alta sensibilidade e especificidade para diagnóstico de pacientes imunocomprometidos ou neonatos e lactentes com sintomas de ICS, representando impacto clínico relevante e uso mais consciente do tratamento com antimicrobianos em relação a seus comparadores.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Viscoli C. Bloodstream Infections: The peak of the iceberg. Virulence [Internet]. 2016;7(3):248–51. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21505594.2016.1152440>
2. EBSEH. Protocolo de prevenção de infecção de corrente sanguínea. 2016;1–11.
3. Rangel R, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Infecções Primárias da Corrente Sanguínea. 2011;
4. Laupland KB, Church DL. Population-based epidemiology and microbiology of community-onset bloodstream infections. Clin Microbiol Rev. 2014;27(4):647–64.
5. Smith, D. A.; Nehring SM. Bacteremia [Internet]. StatPearls. 2018 [cited 2018 Dec 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441979/>
6. Carpio, A. L. M.; Climaco A. Candidiasis, Fungemia [Internet]. StatPearls. 2018 [cited 2018 Dec 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436012/>
7. Munson EL, Diekema DJ, Beekmann SE, Chapin KC, Doern G V. Detection and Treatment of Bloodstream Infection: Laboratory Reporting and Antimicrobial Management. J Clin Microbiol. 2003;2(1):2558–2558.
8. Hassoun A, Linden PK, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations-a review of recent developments in MRSA management and treatment. Crit Care. 2017;21(1):211.
9. Klevens R, MA M, Nadle J, Al E. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the united states. Jama [Internet]. 2007;298(15):1763–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.298.15.1763>
10. Laupland KB, Gregson DB, Flemons WW, Hawkins D, Ross T, Church DL. Burden of community-onset bloodstream infection: A population-based assessment. Epidemiol Infect. 2007;135(6):1037–42.
11. Gahlot R, Nigam C, Kumar V, Yadav G, Anupurba S. Catheter-related bloodstream infections. Int J Crit Illn Inj Sci [Internet]. 2014;4(2):161. Available from:

<http://www.ijciis.org/text.asp?2014/4/2/161/134184>

12. Lorente L, Henry C, Martín MM, Jiménez A, Mora ML. Central venous catheter-related infection in a prospective and observational study of 2,595 catheters. *Crit Care* [Internet]. 2005;9(6):R631. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1414031&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. Bongomin F, Gago S, Oladele R, Denning D. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision. *J Fungi* [Internet]. 2017;3(4):57. Available from: <http://www.mdpi.com/2309-608X/3/4/57>
14. Odds FC, Hanson MF, Davidson AD, Jacobsen MD, Wright P, Whyte JA, et al. One year prospective survey of *Candida* bloodstream infections in Scotland. *J Med Microbiol*. 2007;56(8):1066–75.
15. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouér SA, Arthington-Skaggs B, Da Matta DA, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: A nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol*. 2006;44(8):2816–23.
16. Stefani S. Diagnostic techniques in bloodstream infections: where are we going? *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2009;34:S9–12. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857909705588>
17. Neeman K, Rupp M, Van Schooneveld T. *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection Treatment Guideline. *Nebraska Med Cent*. 2014;1–8.
18. Holland, T. L.; Arnold, ; Fowler Jr VG. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *JAMA*. 2015;312(13):1330–41.
19. Giannella M, Pascale R, Toschi A, Ferraro G, Graziano E, Furii F, et al. Treatment duration for *Escherichia coli* bloodstream infection and outcomes: retrospective single-centre study. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2018 Oct;24(10):1077–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.013>
20. Kauffman CA. Management of candidemia and invasive candidiasis in adults [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 7]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-candidemia-and-invasive->

21. Woolhouse M, Waugh C, Perry MR, Nair H. Global disease burden due to antibiotic resistance – state of the evidence. *J Glob Health* [Internet]. 2016 Jun;6(1):1–5. Available from: <http://www.jogh.org/documents/issue201601/jogh-06-010306.pdf>
22. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T A peer-reviewed J Formul Manag*. 2015;40(4):277–83.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Use in the United States, 2017: Progress and Opportunities. *Natl Cent Emerg Zoonotic Infect Dis*. 2017;
24. BioMérieux. Guia rápido do FilmArray Blood Culture Identification Panel. 2015;
25. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1-118 p.
26. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* [Internet]. 2011 [cited 2019 Feb 1];155(8):529–36. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
27. Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PMM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2003 [cited 2019 Feb 1];3:25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14606960>
28. Zheng X, Polanco W, Carter D, Shulman S. Rapid identification of pathogens from pediatric blood cultures by use of the FilmArray blood culture identification panel. *J Clin Microbiol*. 2014;52(12):4368–71.
29. Southern TR, VanSchooneveld TC, Bannister DL, Brown TAL, Crismon AS, Buss SN, et al. Implementation and performance of the BioFire FilmArray® Blood Culture Identification panel with antimicrobial treatment recommendations for bloodstream infections at a midwestern academic tertiary hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2015;81(2):96–101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.11.004>



30. Messacar K, Hurst AL, Child J, Campbell K, Palmer C, Hamilton S, et al. Clinical Impact and Provider Acceptability of Real-Time Antimicrobial Stewardship Decision Support for Rapid Diagnostics in Children With Positive Blood Culture Results. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2016 Aug 19;6(3):piw047. Available from: <https://academic.oup.com/jpids/article-lookup/doi/10.1093/jpids/piw047>
31. Ray STJ, Drew RJ, Hardiman F, Pizer B, Riordan A. Rapid Identification of Microorganisms by FilmArray Blood Culture Identification Panel Improves Clinical Management in Children. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2016;35(5):e134–8. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006454-201605000-00006>
32. Salimnia H, Fairfax MR, Lephart PR, Schreckenberger P, Desjarlais SM, Johnson JK, et al. Evaluation of the FilmArray Blood Culture Identification Panel : Results of a Multicenter Controlled Trial. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2016;54(3):687–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26739158>
33. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
34. Pardo J, Klinker KP, Borgert SJ, Butler BM, Giglio PG, Rand KH. Clinical and economic impact of antimicrobial stewardship interventions with the FilmArray blood culture identification panel. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;84(2):159–64.
35. Blaschke AJ, Heyrend C, Byington CL, Fisher MA, Barker E, Garrone NF, et al. Rapid identification of pathogens from positive blood cultures by multiplex polymerase chain reaction using the FilmArray system. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2012;74(4):349–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.08.013>
36. Altun O, Almuhayawi M, Ullberg M, Ozenci V. Clinical evaluation of the Filmarray blood culture identification panel in identification of bacteria and yeasts from positive blood culture bottles. *J Clin Microbiol*. 2013;51(12):4130–6.
37. Desoubeaux G, Franck-Martel C, Bailly É, Le Brun C, Gyan E, Goudeau A, et al.

Prospective assessment of FilmArray® technology for the rapid identification of yeast isolated from blood cultures. *J Microbiol Methods* [Internet]. 2014;106:119–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mimet.2014.08.013>

38. Mancini N, Sambri V, Corti C, Ghidoli N, Tolomelli G, Paolucci M, et al. Cost-effectiveness of blood culture and a multiplex real-time PCR in hematological patients with suspected sepsis: An observational propensity score-matched study. *Expert Rev Mol Diagn*. 2014;14(5):623–32.
39. Paolucci M, Foschi C, Tamburini M V., Ambretti S, Lazzarotto T, Landini MP. Comparison between MALDI-TOF MS and FilmArray Blood Culture Identification panel for rapid identification of yeast from positive blood culture. *J Microbiol Methods* [Internet]. 2014;104:92–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mimet.2014.06.018>
40. Rand KH, Delano JP. Direct identification of bacteria in positive blood cultures: Comparison of two rapid methods, FilmArray and mass spectrometry. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2014;79(3):293–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.03.014>
41. Banerjee R, Teng CB, Cunningham SA, Ihde SM, Steckelberg JM, Moriarty JP, et al. Randomized Trial of Rapid Multiplex Polymerase Chain Reaction-Based Blood Culture Identification and Susceptibility Testing. *Clin Infect Dis*. 2015;61(7):1071–80.
42. Otlu B, Bayindir Y, Ozdemir F, Ince V, Cuglan S, Hopoglu M, et al. Rapid Detection of Bloodstream Pathogens in Liver Transplantation Patients with FilmArray Multiplex Polymerase Chain Reaction Assays: Comparison with Conventional Methods. *Transplant Proc*. 2015;47(6):1926–32.
43. Timbrook T, Boger MS, Steed LL, Hurst JM. Unanticipated multiplex PCR-based identification of polymicrobial blood culture resulting in earlier isolation, determination of susceptibilities, and optimization of clinical care. *J Clin Microbiol*. 2015;53(7):2371–3.
44. Carreno JJ, Lomaestro BM, Jacobs AL, Meyer RE, Evans A, Montero CI. Assessment of Time to Clinical Response in Patients with Sepsis Treated before and after Implementation of a Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Blood Culture Identification Algorithm. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(8):916–23.

45. Fiori B, D'Inzeo T, Giaquinto A, Menchinelli G, Liotti FM, De Maio F, et al. Optimized Use of the MALDI BioTyper System and the FilmArray BCID Panel for Direct Identification of Microbial Pathogens from Positive Blood Cultures. *J Clin Microbiol.* 2016;54(3):576–84.
46. MacVane SH, Hurst JM, Boger MS, Gnann JW. Impact of a rapid multiplex polymerase chain reaction blood culture identification technology on outcomes in patients with vancomycin-resistant Enterococcal bacteremia. *Infect Dis (Auckl).* 2016;48(10):732–7.
47. MacVane SH, Nolte FS. Benefits of adding a rapid PCR-based blood culture identification panel to an established antimicrobial stewardship program. *J Clin Microbiol.* 2016;54(10):2455–63.
48. McCoy MH, Relich RF, Davis TE, Schmitt BH. Performance of the filmarray® blood culture identification panel utilized by non-expert staff compared with conventional microbial identification and antimicrobial resistance gene detection from positive blood cultures. *J Med Microbiol.* 2016;65(7):619–25.
49. Donner LM, Campbell WS, Lyden E, Van Schooneveld TC. Assessment of rapid-blood-culture-identification result interpretation and antibiotic prescribing practices. *J Clin Microbiol.* 2017;55(5):1496–507.

## ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a>	LIVRE
PubMed	<a href="http://www.pubmed.gov">www.pubmed.gov</a>	LIVRE
LILACS	<a href="http://www.bireme.br">www.bireme.br</a>	LIVRE
CRD	<a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd">www.york.ac.uk/inst/crd</a>	LIVRE

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

## ANEXO 2. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Blaschke <i>et al.</i>	2012	(35)	População não está de acordo com a PICO: Não inclui pacientes imunocomprometidos ou pediátricos.
2. Altun <i>et al.</i>	2013	(36)	População não está de acordo com a PICO: Não inclui pacientes imunocomprometidos ou pediátricos.
3. Desoubieux <i>et al.</i>	2014	(37)	População não está de acordo com a PICO: Não inclui pacientes imunocomprometidos ou pediátricos.
4. Mancini <i>et al.</i>	2014	(38)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray® BCID Panel.
5. Paolucci <i>et al.</i>	2014	(39)	Comparador não está de acordo com a PICO: FilmArray® BCID Panel <i>versus</i> MALDI-TOF MS.
6. Rand <i>et al.</i>	2014	(40)	Comparador não está de acordo com a PICO: FilmArray® BCID Panel <i>versus</i> VITEK Mass Spectrometry System.
7. Banerjee <i>et al.</i>	2015	(41)	População não está de acordo com a PICO: Não inclui pacientes imunocomprometidos ou pediátricos.
8. Otlu <i>et al.</i>	2015	(42)	População não está de acordo com a PICO: Não inclui pacientes imunocomprometidos ou pediátricos.
9. Timbrook <i>et al.</i>	2015	(43)	Desenho de estudo não está de acordo com a PICO: estudo de caso.
10. Carreno <i>et al.</i>	2016	(44)	Intervenção não está de acordo com a PICO: FilmArray® BCID Panel em associação a MALDI-TOF.
11. Fiori <i>et al.</i>	2016	(45)	Intervenção não está de acordo com a PICO: FilmArray® BCID Panel em associação a MALDI BioTyper.
12. MacVane <i>et al.</i>	2016	(46)	População não está de acordo com a PICO: Não inclui pacientes imunocomprometidos ou pediátricos.
13. MacVane <i>et al.</i>	2016	(47)	População não está de acordo com a PICO: Não inclui pacientes imunocomprometidos ou pediátricos.
14. McCoy <i>et al.</i>	2016	(48)	População não está de acordo com a PICO: Não inclui pacientes imunocomprometidos ou pediátricos.
15. Pardo <i>et al.</i>	2016	(34)	População não está de acordo com a PICO: Não inclui pacientes imunocomprometidos ou pediátricos.

			Incluído em Outras evidências científicas.
<b>16. Donner <i>et al.</i></b>	2017	(49)	Desfecho não está de acordo com a PICO: avaliação da capacidade de uso e aceitação de FilmArray® BCID Panel pela equipe de saúde.

### ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de Estudos de Acurácia Diagnóstica do Ministério da Saúde (25).

#### Formulário de avaliação de qualidade de estudos de diagnóstico (QUADAS-2) (26,27)

Parâmetros		Zheng 2014 (28)	Southern 2015 (29)	Messacar 2016 (30)
<b>DOMÍNIO 1 – SELEÇÃO DE PACIENTES</b>				
<b>Risco de viés</b>				
1.1	Os pacientes foram recrutados de maneira consecutiva ou através de amostras aleatórias?	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )
1.2	O desenho caso-controle foi evitado?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )
1.3	O estudo evitou exclusões inapropriadas?	Sim (X) Não ( )	Sim (X) Não ( )	Sim (X) Não ( )

		Incerto ( )	Incerto ( )	Incerto ( )
<b>Preocupações relacionadas à aplicabilidade</b>				
1.4	Existe uma preocupação de que os pacientes incluídos não correspondem à questão de pesquisa?	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )
<b>DOMÍNIO 2 – TESTE ÍNDICE</b>				
<b>Risco de viés</b>				
2.1	Os resultados do teste índice foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste padrão de referência?	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )
2.2	Se um limiar de positividade foi utilizado, ele foi pré-especificado?	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)
<b>Preocupações relacionadas à aplicabilidade</b>				
2.3	Existe uma preocupação que o teste índice, sua condução ou interpretação difere da questão de pesquisa da revisão?	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )



DOMÍNIO 3 – PADRÃO DE REFERÊNCIA				
Risco de viés				
3.1	O padrão de referência provavelmente classificou corretamente a condição-alvo?	Sim (X) Não () Incerto ()	Sim (X) Não () Incerto ()	Sim (X) Não () Incerto ()
3.2	Os resultados do padrão de referência foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste índice?	Sim (X) Não () Incerto ()	Sim (X) Não () Incerto ()	Sim (X) Não () Incerto ()
Preocupações relacionadas à aplicabilidade				
3.3	Existe uma preocupação que a condição-alvo como definida pelo padrão de referência não corresponde à questão de pesquisa?	Baixa (X) Alta () Incerta ()	Baixa (X) Alta () Incerta ()	Baixa (X) Alta () Incerta ()
DOMÍNIO 4 – FLUXO E TEMPO				
Risco de viés				
4.1	Existe um intervalo de tempo apropriado entre a aplicação do(s) teste(s) índice e o padrão de referência?	Sim () Não () Incerto (X)	Sim () Não () Incerto (X)	Sim () Não () Incerto (X)

4.2	Todos os pacientes receberam o mesmo padrão de referência?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )
4.3	Todos os pacientes foram incluídos nas análises?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )

**Formulário de avaliação de qualidade de estudos de diagnóstico (QUADAS-2) (26,27)**

Parâmetros		Ray 2016 (31)	Salimnia 2016 (32)
<b>DOMÍNIO 1 – SELEÇÃO DE PACIENTES</b>			
<b>Risco de viés</b>			
1.1	Os pacientes foram recrutados de maneira consecutiva ou através de amostras aleatórias?	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )
1.2	O desenho caso-controle foi evitado?	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )

1.3	O estudo evitou exclusões inapropriadas?	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)
<b>Preocupações relacionadas à aplicabilidade</b>			
1.4	Existe uma preocupação de que os pacientes incluídos não correspondem à questão de pesquisa?	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )
<b>DOMÍNIO 2 – TESTE ÍNDICE</b>			
<b>Risco de viés</b>			
2.1	Os resultados do teste índice foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste padrão de referência?	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )
2.2	Se um limiar de positividade foi utilizado, ele foi pré-especificado?	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)
<b>Preocupações relacionadas à aplicabilidade</b>			
2.3	Existe uma preocupação que o teste índice, sua condução ou	Baixa (X)	Baixa (X)

	interpretação difere da questão de pesquisa da revisão?	Alta ( ) Incerta ( )	Alta ( ) Incerta ( )
<b>DOMÍNIO 3 – PADRÃO DE REFERÊNCIA</b>			
<b>Risco de viés</b>			
3.1	O padrão de referência provavelmente classificou corretamente a condição-alvo?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )
3.2	Os resultados do padrão de referência foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste índice?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )
<b>Preocupações relacionadas à aplicabilidade</b>			
3.3	Existe uma preocupação que a condição-alvo como definida pelo padrão de referência não corresponde à questão de pesquisa?	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )
<b>DOMÍNIO 4 – FLUXO E TEMPO</b>			
<b>Risco de viés</b>			
4.1	Existe um intervalo de tempo apropriado entre a aplicação do(s)	Sim ( )	Sim ( )

	teste(s) índice e o padrão de referência?	Não ( ) Incerto (X)	Não ( ) Incerto (X)
4.2	Todos os pacientes receberam o mesmo padrão de referência?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )
4.3	Todos os pacientes foram incluídos nas análises?	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)