

***FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel na
identificação de infecções do sistema nervoso
central.***

Cliente: BioMérieux

Versão: 18 de fevereiro de 2019

***FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel* na
identificação de infecções do sistema nervoso
central.**

Parecer técnico-científico: acurácia e informações
econômicas

Fevereiro de 2019

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	3
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	5
LISTA DE TABELAS.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	7
1. CONTEXTO.....	8
1.1. Objetivo do parecer	8
2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	9
2.1. Visão geral da doença	9
2.2. Epidemiologia.....	10
2.3. Fisiopatologia	12
2.4. Diagnóstico.....	14
2.5. Abordagem terapêutica	17
2.6. Limitações atuais para o diagnóstico	19
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	21
3.1. Teste FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel.....	21
3.1.1. Indicação	21
3.1.2. Metodologia do teste.....	21
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	23
4.1. Questão do estudo	23
4.1.1. Teste índice	23
4.1.2. População	24
4.1.3. Padrão de referência	24
4.2. Estratégia de busca	24
4.2.1. Fontes de dados	24
4.2.2. Vocabulário controlado.....	24
4.3. Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	31
4.4. Critérios de qualidade	31
4.5. Resultados da busca realizada	31
4.5.1. Seleção dos artigos.....	31
4.5.2. Descrição dos estudos selecionados	33
4.5.3. Análise da qualidade da evidência	50

4.5.4. Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.	51
4.6. Outras evidências científicas	55
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	66
ANEXO 2. ESTUDOS EXCLUÍDOS	67
ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	69

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

cDNA	Ácido desoxirribonucleico complementar
CMV	Citomegalovírus
EV	Enterovírus
EBV	Vírus Epstein-Barr
EEG	Eletroencefalografia
EUA	Estados Unidos da América
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSV	Vírus Herpes Simples
IC	Intervalo de confiança
IgM	Imunoglobulina M
JEV	Vírus da Encefalite Japonesa
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LDT	<i>Laboratory developed</i>
ME	<i>Meningitis/Encephalitis</i>
mL	Mililitro
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em cadeia de polimerase
RM	Ressonância magnética
RNA	Ácido ribonucleico
RT	Transcriptase reversa
SNC	Sistema nervoso central
TC	Tomografia computadorizada
VZV	Vírus da Varicela-zoster
UFC	Unidades Formadoras de Colônias

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Possíveis agente etiológicos de encefalite/meningoencefalite. (4)	10
Tabela 2. Diagnóstico etiológico clínico de encefalite e meningite virais. (19)	15
Tabela 3. Tratamento específico de meningoencefalites virais. Adaptado de Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, UFRJ e <i>Infectious Diseases Society of America</i> . (15,16)	17
Tabela 4. Recomendações para terapia antimicrobiana em pacientes adultos com identificação de patógenos presumíveis por coloração de Gram positiva. Tunkel, 2004. (21).....	18
Tabela 5. Bactérias, vírus e leveduras detectadas pelo FlimArray® ME Panel. BioFire Diagnostics, 2014. (28)	21
Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.	23
Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.	25
Tabela 8. Estratégias de busca.	29
Tabela 9. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.	32
Tabela 10. Resultados de concordância entre os métodos diagnósticos convencionais. Graf, 2016. (32)	35
Tabela 11. Sumário de performance e característica do painel FilmArray® ME Panel versus comparadores. Leber, 2018. (1).....	37
Tabela 12. Patógenos identificados no LCR de crianças com suspeita de infecção no SNC por FilmArray® ME Panel comparado aos testes diagnósticos convencionais. Messacar, 2016. (33)...	41
Tabela 13. Comparação entre os resultados de FilmArray® ME Panel e testes de rotina em amostras de LCR [†] . Liesman, 2018. (37).....	46
Tabela 14. Avaliação da qualidade da evidência, através do instrumento QUADAS-2.	50
Tabela 15. Estudos clínicos incluídos para análise.	51
Tabela 16. Estudos clínicos incluídos para análise (continuação).....	53
Tabela 17. Tempo de diagnóstico teórico mínimo e máximo para o processamento de LCR na unidade de bacteriologia (sem cultura) e com FilmArray® ME Panel. Boussioux, 2015. (40)	57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos.	32
Figura 2. Performance relativa do painel FilmArray® ME Panel versus os testes comparadores, após investigação adicional da discrepância. Leber, 2016. (1)	38
Figura 3. Eficiência em termos de tarefas de valor acrescentado ou de valor não acrescentado do processamento de LCR por vírus testado. Boussioux, 2015. (40).....	55
Figura 4. Tempo de diagnóstico com o método de rotina versus FilmArray® ME Panel. Boussioux, 2015. (40)	56

1. CONTEXTO

1.1. Objetivo do parecer

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

FilmArray® ME Panel:

Diagnóstico de infecções em pacientes com sinais/sintomas de infecções do sistema nervoso central.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança do FilmArray® ME Panel no diagnóstico de infecções em pacientes com sinais/sintomas de infecções do sistema nervoso central, visando sua incorporação no Sistema de Saúde Suplementar.

2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1. Visão geral da doença

Meningite e encefalite são doenças infecciosas com potencial caráter de emergência. Estas infecções estão associadas a alta morbidade e mortalidade, particularmente nos casos de meningite bacteriana, nos quais a doença pode ser rapidamente fatal e, quando não, pode acarretar na ocorrência de sequelas permanentes, como perda de membros, complicações visuais e auditivas, convulsões e déficit cognitivo. Os melhores desfechos no manejo do quadro infeccioso são obtidos com o início rápido da terapia antimicrobiana apropriada. No entanto, a avaliação laboratorial a partir da suspeita de meningite/encefalite é complexa, em consequência da amplitude do diagnóstico diferencial e da difícil associação dos sinais e sintomas clínicos a microrganismos específicos. (1)

É importante que seja realizada a diferenciação entre meningite bacteriana, mais letal, e meningite asséptica ou viral, de ocorrência mais comum. (2) Os patógenos mais comumente associados a infecções agudas bacterianas são *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* e *Listeria monocytogenes*, que juntos são responsáveis por mais de 80% das infecções. (1,2)

Os vírus são a principal causa de meningite asséptica, uma infecção relativamente comum e muitas vezes benigna, com até 85% dos casos sendo atribuídos a enterovírus (EV) não relacionados à pólio. A meningite viral é mais comum que a meningite bacteriana, e geralmente é associada a manifestações mais brandas da doença. (1)

A gama de patógenos que causam encefalite é extensa e composta, em sua maioria, por agentes virais. A encefalite também pode ser causada por processos não infecciosos, dos quais a etiologia permanece desconhecida em até 70% dos casos. (1) O vírus da herpes simples (HSV) é a primeira causa identificada de encefalite infecciosa, e pode desencadear encefalite autoimune associada a recidivas neurológicas clínicas ou recuperações tardias. Já o vírus da varicela-zoster (VZV) é a segunda causa de encefalite infecciosa em países desenvolvidos e, assim como o HSV, é um vírus de DNA pertencente à família Herpesviridae. (3)

O caráter multicausal da encefalite em relação aos patógenos potencialmente envolvidos torna difícil a obtenção do diagnóstico diferencial, logo, a etiologia permanece desconhecida em aproximadamente metade dos casos. O tratamento específico é raro, mas o diagnóstico inicial precoce melhora o prognóstico, portanto, os agentes principais como o HSV e o VZV devem ser rapidamente investigados. (3) A variedade de agentes etiológicos de encefalite/meningoencefalite encontra-se representada na Tabela 1.

Tabela 1. Possíveis agente etiológicos de encefalite/meningoencefalite. (4)

Vírus	Bactérias	Fungos
Vírus herpes simples tipo 1 e 2	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Enterovírus	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Coccidioides</i> spp
Varicela-zoster, Vírus Epstein-Barr (EBV),	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Cytomegalovírus (CMV)	<i>Treponema pallidum</i>	<i>Candida</i> spp
Herpes vírus 6 e 7	<i>Bartonella henselae</i>	Parasitas
Arbovírus (vírus West Nile, vírus da encefalite japonesa, vírus Saint Louis)	<i>Borrelia burgdorferi</i>	
Adenovírus, vírus sincicial respiratório	<i>Coxiella burnetii</i>	
Influenza	<i>Rickettsia</i> spp	
Vírus do sarampo, parotidite, rubéola, raiva	<i>Brucella</i> spp	
	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	
		<i>Toxoplasma gondii</i>
		<i>Plasmodium falciparum</i>
		<i>Naegleria fowleri</i>
		<i>Acanthamoeba</i> spp
		<i>Taenia solium</i>
		<i>Trypanosoma brucei gambiense</i>

2.2. Epidemiologia

Nos anos 60, a doença meningocócica, causada por *Neisseria meningitidis*, constituía um problema de saúde pública permanente em países da zona tropical, particularmente aqueles localizados no “cinturão africano de meningite”. Desde 1970, epidemias ocorrem em todo o mundo, com o aumento da incidência da doença em vários países das Américas, Ásia e Europa, seguindo um padrão caracterizado por epidemias recorrentes e doença esporádica persistente. No Brasil, surtos recorrentes têm sido relatados desde 1971. (5)

Segundo a estimativa da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2016, mais de 1,2 milhão de casos de meningite bacteriana ocorrem no mundo a cada ano. (5) As taxas de incidência e letalidade variam de acordo com a região, país, patógeno e faixa etária. Caso não tratada, a taxa de letalidade da doença pode chegar a 70%, e um em cada cinco sobreviventes de meningite bacteriana pode ser acometido por sequelas permanentes, incluindo perda auditiva, incapacidade neurológica ou perda de um membro. (6)

Segundo dados do *Global Health Observatory* de 2014, as epidemias de meningite bacteriana afetam mais de 400 milhões de pessoas que vivem nos 26 países da África entre Senegal e Etiópia todos os anos. Nesta área, foram reportados mais de 900.000 casos entre 1995 e 2014. Destes, 10% resultaram em óbitos e outros 10% a 20% desenvolveram sequelas neurológicas. De 2010 a 2014, os casos têm diminuído constantemente, de aproximadamente 24.000 casos em 2010 para 11.500 casos em 2014. (7)

No Brasil, a meningite é uma doença de notificação compulsória, com número relevante de casos. Segundo o Boletim Epidemiológico Mensal realizado pela Diretoria de Vigilância Epidemiológica de Santa Catarina, no Brasil, o perfil de casos e óbitos por meningites no ano de 2017 indica predomínio das meningites virais, com incidência de 3,77 casos a cada 100 mil habitantes, acometendo, principalmente, crianças menores de 5 anos de idade. Em relação à doença meningocócica, a partir de 2013, foi registrado um aumento da incidência, passando de 0,42 para 0,84 casos a cada 100 mil habitantes em 2017, com aumento da letalidade de 17,9% em 2013 para 23,7% em 2017. (8) Neste estado, foram registrados, até setembro deste ano, 64 casos de doença meningocócica, 10 destes com evolução para o óbito. (9)

Já no estado do Ceará, segundo o Boletim Epidemiológico de Meningites, em 2017 foram registrados 382 casos de meningite, com incidência de 4,3 casos a cada 100 mil habitantes e 39 óbitos contabilizados, e já foram notificados 98 novos casos em 2018, causando a ocorrência de 6 óbitos. (10) No estado do Rio Grande do Sul, de acordo com o Informativo Epidemiológico de Meningite, desde o início de 2017 até agosto de 2018, o número de casos de meningites bacterianas foi de 602, com 12 óbitos associados à etiologia por *Neisseria meningitidis*. Ainda neste estado, entre os anos de 2010 e 2018, foram sinalizados 3.083 casos de meningite viral, acarretando em 33 mortes. (11)

Com relação às grandes capitais, no Rio de Janeiro, entre 2000 e 2018, foram registrados 2.745 casos de meningite por *Neisseria meningitidis* e 9.202 por outras etiologias. (12,13) Já na cidade

de São Paulo, entre janeiro de 2007 e novembro de 2018 foram registrados 4.370 casos de meningite meningocócica. (14)

Em um estudo epidemiológico realizado nos Estados Unidos da América (EUA) de 2011 a 2014 (15), foi identificado um total de 26.429 pacientes adultos com meningite ou encefalite. O agente etiológico mais comumente encontrado foi EV (13.463; 50,9%), seguido por infecções com etiologia desconhecida (4.944; 18,7%), meningite bacteriana (3.692; 13,9%), HSV (2.184; 8,3%), agentes não-infecciosos (921; 3,4%), fúngicos (720; 2,7%), arbovírus (291; 1,1%) e outros vírus (214, 0,8%).

Em uma metanálise de 2017, na qual foi investigada a epidemiologia de meningite e encefalite no ano de 2016, o HSV foi o agente mais frequente, observado em 65% dos estudos, seguido do VZV. EV também foi reportado como agente relevante. (3)

A epidemiologia da encefalite varia de acordo com as diferenças regionais, especialmente na transmissão por vetores. O vírus da encefalite japonesa (JEV) foi frequentemente relatado em estudos asiáticos. Já o vírus da encefalite transmitida por carrapatos foi mais frequentemente relatado no leste e norte da Europa, bem como na Rússia. Outros arbovírus, principalmente flavivírus e alfavírus, foram mais frequentemente observados na América. (3)

2.3. Fisiopatologia

As infecções de ocorrência mais frequente no Sistema Nervoso Central (SNC) são a meningite e encefalite/meningoencefalite. A meningite é caracterizada por uma inflamação das meninges, geralmente das leptomeninges (aracnoide e pia-máter), por agente microbiano, habitualmente bactérias ou vírus. A encefalite, por sua vez, é uma inflamação do parênquima encefálico que, quando associada a meningite, é designada como meningoencefalite. (5, 11)

As bactérias causadoras da meningite bacteriana colonizam a mucosa do hospedeiro, invadem a corrente sanguínea e atravessam a barreira hematoencefálica, multiplicando-se no líquido cefalorraquidiano (LCR). Muitas das complicações provocadas pela infecção são decorrentes da liberação de citocinas no LCR, em virtude do desenvolvimento de uma resposta inflamatória adequada do hospedeiro. (17)

A meningite por vírus é uma infecção do SNC associada a sinais de irritação meníngea, porém sem o sintoma de disfunção neurológica ou evidência de bactérias no LCR. É mais comum que a meningite bacteriana e progride habitualmente para um quadro de menor gravidade, geralmente autolimitado. (4)

A infecção inicial acontece nas superfícies mucosas do trato respiratório e gastrointestinal, seguido de replicação viral nos gânglios linfáticos regionais. Posteriormente, ocorre a viremia primária, com disseminação do vírus por diferentes órgãos como fígado, baço e coração, onde ocorre replicação e início dos sinais e sintomas de infecção. Durante a viremia secundária ocorre a passagem transendotelial do vírus para os vasos dos plexos coróides, meninges e cérebro, com consequente instalação do quadro de meningite. (4)

A fisiopatologia dos demais vírus pode apresentar variações, particularmente no grupo dos herpes vírus (CMV e EBV), em que a disseminação pode ser via corrente sanguínea, por extensão direta após infecção da mucosa nasofaríngea ou através de vias neuronais. (4)

A encefalite é uma disfunção aguda do SNC, com evidência de inflamação cerebral, que pode ou não estar associada a meningite. Diferente da meningite, estão presentes sinais de disfunção neurológica, com alteração do estado de consciência, alterações de comportamento e/ou da personalidade. (4)

Na encefalite, a entrada do vírus no organismo ocorre através das membranas mucosas do trato respiratório, gastrointestinal, geniturinário e também através da pele, conjuntiva ocular e sangue. A partir daí, os vírus podem se manter confinados ao local de entrada ou se disseminar para outros sítios. A doença surge a partir da propagação viral no SNC, com agressão, penetração e lesão da célula susceptível. (18)

O neurotropismo viral se manifesta pela infecção de neurônios, neuroglia, micróglia e pia-aracnoide/ epêndima. A disseminação viral para o SNC acontece por via hematogênica (arboviroses) ou neural (herpes vírus). Pela via hematogênica, o vírus alcança o SNC atravessando as junções da barreira hematoencefálica, via plexo coróide ou por diapedese. (18)

O quadro de encefalite aguda primária se instala por mecanismo direto, com replicação do agente infeccioso no SNC, atingindo principalmente a substância cinzenta. A invasão direta pode ocorrer como complicação de uma meningite viral, viremia secundária ou por via retrógrada através dos nervos periféricos (HSV, vírus da raiva). Também pode tratar-se de uma encefalite pós-infecciosa.

Esta ocorre duas a quatro semanas após outra doença infecciosa ou vacinação, por uma resposta imunológica que atinge predominantemente a substância branca, com alterações da mielina. (4)

2.4. Diagnóstico

O diagnóstico diferencial para encefalite e meningite é essencial para a eficácia do tratamento. Meningites e encefalites de etiologia infecciosa podem ser causadas por um grande número de agentes e ter curso variável. Embora não existam tratamentos eficazes definitivos em muitos casos de encefalite, a identificação de um agente específico pode ser importante para o prognóstico, profilaxia, aconselhamento de pacientes e familiares, e intervenções. Destaca-se que quadros mais graves, como a meningite bacteriana aguda, exigem pronto manejo clínico para minimizar sua alta morbimortalidade. (19,20)

As encefalites se diferenciam das meningites por caracterizarem alteração funcional do sistema nervoso central, isto é: alterações do nível de consciência; alterações cognitivas tais como mudança de comportamento ou de personalidade; distúrbios no movimento ou na fala; e déficits motores ou sensitivos. As crises convulsivas podem ocorrer nas meningites e, portanto, não são critério definitivo para determinação da presença de encefalite. Apesar dessa diferenciação teórica, as apresentações clínicas são frequentemente mistas, sendo assim muito utilizado o termo “meningoencefalite”. (15, 16)

As encefalites são geralmente de etiologia viral, e devem ser suspeitadas na presença de febre com alterações neurológicas e/ou cognitivas agudas. (20) A encefalite viral mais proeminente é a causada pelo HSV, dada sua rica apresentação clínica (amnésia, confusão mental, alteração de personalidade, alucinações), sua elevada morbimortalidade e o seu potencial de tratamento específico. (19)

A suspeita clínica de meningite deve ser levantada na presença de: febre; rigidez de nuca e/ou outros sinais de irritação meníngea; alteração do nível de consciência; e cefaleia. A febre pode estar ausente em pacientes idosos, imunocomprometidos, ou naqueles parcialmente tratados com antibióticos. Há casos em que pacientes apresentam manifestações clínicas atípicas, levando a atrasos na antibioticoterapia e resultando em pior prognóstico. Apesar da variação clínica, estima-se que ao menos 2 dentre estes 4 sintomas citados estejam presentes em 95% dos casos, e a ausência de todos os 3 primeiros efetivamente elimina a hipótese de meningite. Pode haver

ainda a apresentação de paresia de pares cranianos (III, IV, VI, VII), convulsões ou sinais de hipertensão intracraniana. (19)

Meningites assépticas são identificadas quando culturas do LCR são negativas apesar de evidência clínica e laboratorial de meningite. Um dos agentes etiológicos mais frequentes são os EV, no entanto a análise de manifestações clínicas podem facilitar o diagnóstico e indicar agentes etiológicos (Tabela 2). (19)

Tabela 2. Diagnóstico etiológico clínico de encefalite e meningite virais. (19)

Etiologia	Dados clínicos para o diagnóstico de meningite e encefalites virais
EV	Meningite asséptica com rash, diarreia, náuseas, vômitos e, por vezes, sintomas respiratórios.
HIV	Meningite asséptica com história de exposição sexual desprotegida, e acompanhada de linfadenopatia, rash e faringite. Solicitar carga viral e ELISA para o HIV.
HSV	Meningite asséptica na priminfecção pelo HSV-2 (herpes genital). O HSV-1 está mais comumente associado às encefalites. O HSV-2, mais do que o HSV-1, também está associado à meningite recorrente de Mollaret, apesar de essa enfermidade também ter por vezes origem não-infecciosa, como cistos intracranianos.
Caxumba	Meningite asséptica é a complicação extra salivar mais comum da parotidite infecciosa.
VZV	Encefalite acompanhando episódio de herpes zoster cutâneo. No entanto, a manifestação cutânea pode estar ausente.
Outras	Em pacientes com encefalite e história recente doença infecciosa ou vacinação podem indicar encefalite imunomediada.

EV: enterovírus; HIV: vírus da imunodeficiência humana; HSV: vírus herpes simples; VZV: vírus varicela-zoster.

Para diagnóstico de encefalite é necessário realizar análises epidemiológicas, clínicas com testes bioquímicos e de imagem. Estudos específicos de diagnóstico devem ser realizados para maioria dos pacientes que apresentam encefalite. (20)

São realizadas culturas de amostras de fluidos corporais como: de sangue, fezes, nasofaringe ou expectoração para a identificação de várias etiologias virais, bacterianas e fúngicas da encefalite. A biópsia de tecidos específicos para cultura, detecção de antígeno, testes de proteína C reativa e exames histopatológicos devem ser realizados na tentativa de estabelecer diagnóstico etiológico de encefalite. (20)

Testes de imagem ajudam a determinar o quadro da doença. A ressonância magnética (RM) é o teste de neuroimagem mais sensível para avaliar pacientes com encefalite. A tomografia computadorizada (TC), com e sem realce de contraste, deve ser usada se a RM apresentar algum impedimento. A eletroencefalografia (EEG) raramente ajuda a estabelecer a etiologia, no entanto também é utilizada na identificação dos pacientes com encefalite. (20)

O teste de reação em cadeia de polimerase (PCR) do HSV deve ser realizado em todas as amostras de pacientes com encefalite. Em pacientes com resultado de PCR para HSV negativo, deve-se repetir o teste 3 a 7 dias após o primeiro naqueles com síndrome clínica compatível ou com inflamação no lobo temporal na neuroimagem. Para certos agentes virais, a presença de imunoglobulina M (IgM) específica para aquele alvo em amostras de LCR pode ser indicativo de doença do SNC causada pelo patógeno. (20)

O diagnóstico de meningite bacteriana baseia-se no exame do LCR realizado após a punção lombar. A aparência do LCR pode ser turva, dependendo da presença de concentrações significativas de leucócitos, glóbulos vermelhos, bactérias e/ou proteínas. Na meningite bacteriana não tratada, a contagem de leucócitos apresenta-se elevada. A meningite bacteriana geralmente é associada a predominância de neutrófilos no LCR, típica entre 80% a 95% dos pacientes, enquanto 10% apresentam predominância de linfócitos (definida como >50% de linfócitos ou monócitos) no LCR. (21)

O exame de coloração de Gram do LCR permite identificar se o agente etiológico é Gram-positivo ou Gram-negativo. A visualização da bactéria na coloração de Gram, entretanto, é dependente da concentração de bactérias no LCR - unidades formadoras de colônias (UFC)/mL: 103 a 105 UFC/mL gera um resultado positivo de coloração de Gram em 60% dos pacientes e concentrações de 1105 UFC/mL levam à microscopia positiva resulta em 97% dos casos. (21)

O teste de aglutinação de látex é um teste diagnóstico rápido e foi desenvolvido para auxiliar na determinação da etiologia de meningite. O teste não requer equipamento especial e seu resultado é disponibilizado em 15 min. (21)

O teste de PCR tem sido utilizado para amplificar o DNA em amostras de LCR de pacientes com meningite causada pelos patógenos meníngeos comuns (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus agalactiae*, e *Listeria monocytogenes*), além de amostras com suspeitas de vírus. (21)

A utilidade clínica da PCR para o diagnóstico meningite bacteriana também foi avaliada com o uso de uma ampla gama de *primers* bacterianos. Portanto, a PCR é indicada para excluir o diagnóstico de meningite bacteriana, com o potencial de influenciar decisões para iniciar ou descontinuar terapia antimicrobiana. (21)

2.5. Abordagem terapêutica

Nos quadros de encefalite e/ou meningite viral ou bacteriana o rápido diagnóstico associado a uma abordagem terapêutica efetiva são fatores fundamentais para um melhor prognóstico. No diagnóstico de meningites com LCR de características virais e bacterioscopia negativa, antibióticos podem ser considerados em pacientes idosos, imunocomprometidos ou que tenham recebido antibioticoterapia previamente à punção lombar. (19) O aciclovir deve ser iniciado em todos os pacientes com suspeita de encefalite, na pendência de resultados diagnósticos.(22)

Atualmente, só o HSV possui um tratamento efetivo disponível para a encefalite viral. (22) Há tratamento específico para adenovírus, EV e vírus herpes humano (VHH-6), mas esses não apresentam estudos suficientes para garantir a segurança do tratamento e são usados em casos graves com baixa chance de sobrevida (Tabela 3). (19)

Tabela 3. Tratamento específico de meningoencefalites virais. Adaptado de Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, UFRJ e *Infectious Diseases Society of America*. (15,16)

Patógeno	Tratamento
HSV-1 E HSV-2	Aciclovir
VZV	Aciclovir é indicado; o ganciclovir pode ser considerado uma alternativa; adjuntos, corticosteroides podem ser considerados
CMV	Combinação de ganciclovir e foscarnet é recomendada; cidofovir não é recomendado
Vírus Epstein-Barr	Aciclovir não é recomendado; o uso de corticosteróides pode ser benéfico, mas os potenciais riscos devem ser pesados contra os benefícios
VHH-6*	Ganciclovir ou foscarnet
HIV	Terapia anti-retroviral de alta eficácia (HAART)

Adenovírus*	Cidofovir ou ribavirina
EV*	Pleconaril

*Só utilizado em casos graves como imunocomprometidos; HSV-1: vírus herpes simples 1; HSV-2: vírus herpes simples 2; CMV: citomegalovírus; VHH-6: vírus herpes humano-6; HIV: vírus da imunodeficiência humana; EV: enterovírus.

A rapidez no início da antibioticoterapia empírica nos quadros de meningite bacteriana está relacionada a melhor prognóstico. O espectro da antibioticoterapia empírica leva em conta os agentes mais prováveis, os quais dependem de características do paciente: idade, estado imune, hospitalizado ou não, presença ou ausência de dispositivos associados ou de comunicação do SNC com o meio externo. (19)

Os antibióticos utilizados devem ser bactericidas e possuir boa penetração através da barreira hematoencefálica. O tempo usual poderá ser prolongado na presença de complicações, ou em casos de resposta clínica lenta (Tabela 4). (21)

Tabela 4. Recomendações para terapia antimicrobiana em pacientes adultos com identificação de patógenos presumíveis por coloração de Gram positiva. Tunkel, 2004. (21)

Microorganismo	Terapia recomendada	Terapia alternativa
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Vancomicina mais uma terceira geração de cefalosporina ^{a,d}	Meropenem, fluoroquinolonas ^c
<i>Neisseria meningitidis</i>	Cefalosporina de terceira geração ^a	Penicilina G, Ampicilina, Cloranfenicol, Fluoroquinolona, Aztreonam
<i>Listeria monocytogenes</i>	Penicilina G ou ampicilina ^b	Sulfametoxazol + trimetoprima, Meropenem
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Penicilina G ou ampicilina ^b	Cefalosporina de terceira geração ^a
<i>Haemophilus influenzae</i>	Cefalosporina de terceira geração ^a	Cloranfenicol, Cefepima, Meropenem, Fluoroquinolona
<i>Escherichia coli</i>	Cefalosporina de terceira geração ^a	Cefepima, Meropenem, Aztreonam, Fluoroquinolona, Sulfametoxazol + trimetoprima

^a: Ceftriaxona ou cefotaxima; ^b: A adição de um aminoglicosídeo deve ser considerada; ^c: Gatifloxacina ou moxifloxacina;

^d: Rifampicina em associação com vancomicina quando esta apresenta baixa penetração no sistema nervoso central.

2.6. Limitações atuais para o diagnóstico

Meningite infecciosa e encefalite são condições clínicas que podem ter consequências muito graves, portanto, o diagnóstico e tratamento específicos e rápidos dessas patologias são fundamentais para minimizar sua morbidade e mortalidade. (1)

Os testes utilizados atualmente para o diagnóstico incluem parâmetros celulares e químicos no LCR, diferenciação de infecção viral ou bacteriana, cultura, coloração de Gram, métodos moleculares por PCR, aglutinação por látex e exames de imagem. (20)

Os resultados das culturas de LCR, embora sejam positivos em 70% a 85% dos pacientes que não receberam terapia antimicrobiana prévia, podem levar até 48 horas para identificação do organismo. Assim, testes de diagnóstico rápido devem ser considerados para determinar a etiologia bacteriana da meningite. (20)

O método de coloração de Gram no LCR, apesar de sua rapidez, baixo custo e alta especificidade, pode resultar em falsos-positivos por contaminação e/ou interpretação incorreta do analista. (23) Caso o paciente tenha recebido terapia antimicrobiana prévia, o rendimento do resultado é diminuído. O resultado da coloração de Gram também depende da atividade bacteriana específica. (24)

O teste de aglutinação de látex é um teste diagnóstico rápido e foi desenvolvido para auxiliar no diagnóstico etiológico de meningite. A aglutinação do látex mostra boa sensibilidade na detecção dos antígenos de patógenos meníngeos comuns, no entanto, um resultado de teste de antígeno bacteriano negativo não exclui a infecção causada por uma doença meníngea. (25) Além disso, um estudo que realizou a revisão dos resultados laboratoriais de 6.370 testes de LCR e urina usando o método de aglutinação por látex de antígeno bacteriano concluiu que o teste não é suficientemente sensível nem específico para ser utilizado como teste de triagem. (26) Resultados falso-positivos, embora incomuns, podem ocasionalmente resultar em tratamento desnecessário e hospitalização prolongada.

O teste de PCR de base ampla pode ser útil para excluir o diagnóstico de meningite bacteriana, com o potencial de influenciar as decisões para iniciar ou descontinuar a terapia antimicrobiana. (20) A utilidade deste teste seria determinar se a terapia antimicrobiana empírica deve ou não

deve ser administrada e, portanto, potencialmente eliminar a utilização desnecessária de antimicrobianos para estes pacientes. Tendo em vista a falta de informação específica na susceptibilidade antimicrobiana, o teste não substituiria os testes de cultura e suscetibilidade. (27)

Atualmente, há uma série de desafios diagnósticos para a identificação de pacientes com meningite/encefalite. A apresentação clínica pode ser variada, e sintomas como febre, dor de cabeça, rigidez de nuca, consciência alterada, convulsões e achados neurológicos focais frequentemente se sobrepõem nos quadros causados por diversos agentes infecciosos. (1)

Devido a um número muito vasto de agentes patológicos, a etiologia da doença nem sempre é identificada pela falta de testes diagnósticos direcionados. Esses fatores tornam necessário um novo teste diagnóstico, que seja específico, rápido e eficaz na identificação do agente etiológico e, assim, direcionar o tratamento adequado.

3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

3.1. Teste FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel

O FilmArray® *Meningitis/Encephalitis (ME) Panel* é um teste diagnóstico *in vitro*, qualitativo e multiplex, capaz de detectar e identificar, simultaneamente, material genético de microrganismos como bactérias, vírus e leveduras de amostras de LCR, obtidos por uma punção lombar de indivíduos com sinais e sintomas de meningite e/ou encefalite.

Os patógenos identificados pelo FilmArray® ME Panel estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5. Bactérias, vírus e leveduras detectadas pelo FilmArray® ME Panel. BioFire Diagnostics, 2014. (28)

Bactérias	Vírus	Leveduras
<ul style="list-style-type: none">• <i>Escherichia coli</i> K1• <i>Haemophilus influenzae</i>• <i>Listeria monocytogenes</i>• <i>Neisseria meningitidis</i>• <i>Streptococcus agalactiae</i>• <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none">• Citomegalovírus• Herpes vírus humano 6• Parecovírus humano• Vírus Varicella-Zóster• Enterovírus• Vírus herpes simples 1• Vírus herpes simples 2	<ul style="list-style-type: none">• <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>

3.1.1. Indicação

O FilmArray® ME Panel é indicado para auxiliar o diagnóstico de agentes específicos comumente associados às doenças meníngeas. 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® ME Panel, fazendo necessária a realização de uma cultura concomitante.

3.1.2. Metodologia do teste

A bolsa FilmArray® ME é um sistema fechado descartável que inclui todos os componentes químicos necessários para isolar, ampliar e detectar o ácido nucleico de vários agentes patogênicos de meningite e encefalite numa única amostra de LCR obtida por punção lombar.

Durante a análise da amostra pelo FilmArray®, operações para a identificação dos patógenos presentes na amostra coletada são realizadas. A primeira etapa para identificação dos patógenos se dá através da extração do material genético, com lises mecânica e química. Posteriormente, ocorre a purificação do ácido nucléico utilizando-se esferas magnéticas. Alguns agentes patogênicos identificados pelo FilmArray® ME Panel são vírus de ácido ribonucleico (RNA) e é, portanto, executada uma etapa de transcrição reversa (RT) para converter o RNA viral em ácido desoxirribonucleico complementar (cDNA), antes da amplificação. Em seguida, são adicionados reagentes para a etapa de PCR multiplex, onde o DNA do microrganismo presente na amostra será amplificado.

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® ME Panel no diagnóstico de meningite e encefalite.

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 6).

Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.

P – População	Pacientes com sinais/sintomas de infecções do sistema nervoso central.
I – Teste índice	<i>FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel</i> .
C – Padrão de referência	Métodos convencionais: cultura bacteriana de LCR, PCR com sequenciamento para vírus e fungos.
O – Desfechos	Avaliação clínica: acurácia. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental e impacto orçamentário.
Desenho de Estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, estudos de acurácia, ensaios clínicos, estudos observacionais e avaliações econômicas.

LCR: líquido cefalorraquidiano; PCR: reação em cadeia de polimerase.

Pergunta: O uso de *FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel* é capaz identificar com boa acurácia, de forma simultânea, patógenos (bactérias, vírus e leveduras) em pacientes com sinais/sintomas de infecções do sistema nervoso central, quando comparado aos métodos convencionais?

4.1.1. Teste índice

FilmArray® ME Panel.

4.1.2. População

Pacientes com sinais/sintomas de infecções do sistema nervoso central.

4.1.3. Padrão de referência

Cultura bacteriana de LCR, PCR com sequenciamento para vírus e fungos.

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® ME Panel para diagnóstico de pacientes com suspeita de meningite ou encefalite. 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 7). 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 8.

Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS	Filtro econômico
BIBLIOTECA COCHRANE	(Encephalitis OR Meningitis)	(Multiplex Polymerase Chain Reaction OR FilmArray Meningitis Encephalitis Panel OR FilmArray ME Panel)	-	-
PUBMED	(("Encephalitis"[Mesh] OR "Meningitis"[Mesh]))	("Multiplex Polymerase Chain Reaction"[Mesh] OR "Nested Polymerase Chain Reaction" OR "Nested PCR" OR "PCR, Nested" OR "FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel" OR " FilmArray ME 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 control*[tw] OR prospectiv*[tw] 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
LILACS	("Encephalitis" OR "Encefalitis" OR "Encefalite" OR "Meningitis" OR "Meningite")	volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))	(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 Costos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deductibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas

Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS	Filtro econômico
			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

Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS	Filtro econômico
			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	(Encephalitis OR Meningitis) (Multiplex Polymerase Chain Reaction OR Nested Polymerase Chain Reaction OR FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel OR FilmArray ME 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 8. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS**

((("Encephalitis"[Mesh] OR "Meningitis"[Mesh])) AND ("Multiplex Polymerase Chain Reaction"[Mesh] OR "Nested Polymerase Chain Reaction" OR "Nested PCR" OR "PCR, Nested" OR "FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel" OR " FilmArray ME 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: 125 títulos.

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA (Estudos econômicos)**

((("Encephalitis"[Mesh] OR "Meningitis"[Mesh])) AND ("Multiplex Polymerase Chain Reaction"[Mesh] OR "Nested Polymerase Chain Reaction" OR "Nested PCR" OR "PCR, Nested" OR "FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel" OR " FilmArray ME 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: 10 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

("Encephalitis" OR "Encefalitis" OR "Encefalite" OR "Meningitis" OR "Meningite") AND ("Reacción en Cadena de la Polimerasa Multiplex" OR "Reação em Cadeia da Polimerase Multiplex" OR "Multiplex Polymerase Chain Reaction" OR "Nested Polymerase Chain Reaction" OR "Nested PCR" OR "PCR, Nested" OR "FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel" OR " FilmArray ME Panel")

Resultado: 132 títulos.

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA (Estudos econômicos)**

(tw:(("Encephalitis" OR "Encefalitis" OR "Encefalite" OR "Meningitis" OR "Meningite") AND ("Reacción en Cadena de la Polimerasa Multiplex" OR "Reação em Cadeia da Polimerase Multiplex" OR "Multiplex Polymerase Chain Reaction" OR "Nested Polymerase Chain Reaction" OR "Nested PCR" OR "PCR, Nested" OR "FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel" OR " FilmArray ME 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: 2 títulos.

CRD

▪ BUSCA SIMPLES

(Encephalitis OR Meningitis) AND (Multiplex Polymerase Chain Reaction OR Nested Polymerase Chain Reaction OR FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel OR FilmArray ME Panel)

Resultados: 1 título.

COCHRANE

▪ BUSCA SIMPLES

(Encephalitis OR Meningitis) AND (Multiplex Polymerase Chain Reaction OR FilmArray Meningitis Encephalitis Panel OR FilmArray ME Panel)

Resultados: 2 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® ME Panel para diagnóstico de pacientes com sinais e sintomas de infecções do SNC;
- 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 (29), os estudos incluídos na revisão foram analisados através da ferramenta QUADAS-2 – *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Tests*. (30,31) 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, 281 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 44 estudos para leitura na íntegra. Desses, 8 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 1; Tabela 9).

O resumo das principais características, resultados e classificações para o nível de evidência e grau de recomendação estão demonstrados na Tabela 15.

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

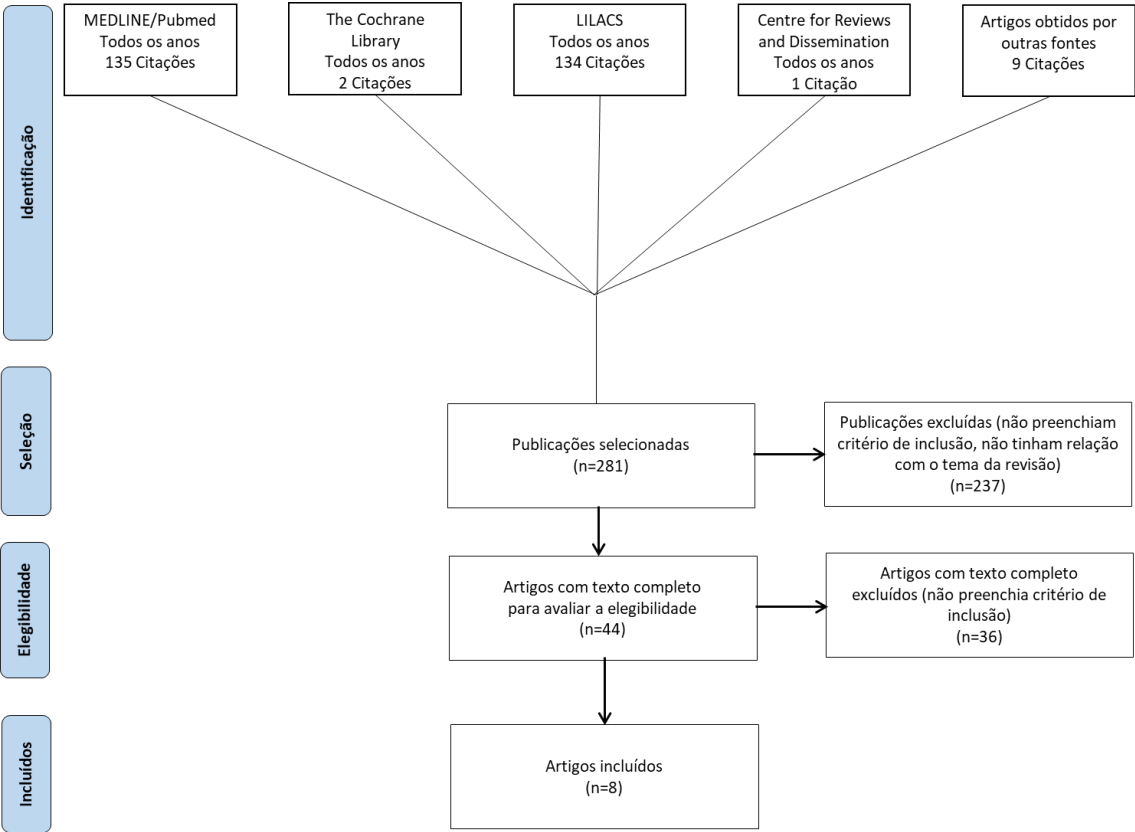


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos.

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

Tabela 9. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autores	Publicação	Ano	Referência
Graf et al.	<i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease</i>	2016	(32)
Leber et al.	<i>Journal of Clinical Microbiology</i>	2016	(1)
Messacar et al.	<i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease</i>	2016	(33)

Rhein et al.	<i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease</i>	2016	(34)
Wootton et al.	<i>Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials</i>	2016	(35)
Arora et al.	<i>Pediatric Infectious Disease Journal</i>	2017	(36)
Liesman et al.	<i>Journal of Clinical Microbiology</i>	2018	(37)

4.5.2. Descrição dos estudos selecionados

Estudos clínicos

Graf 2016

Graf et al., 2016 (32), realizaram um estudo clínico a fim de comparar a performance do painel FilmArray® ME Panel no diagnóstico de pacientes pediátricos versus PCR desenvolvido em laboratório (LDT PCR), cultura bacteriana e coloração de Gram em amostras clínicas retrospectivas.

Para isso, foram selecionadas amostras de LCR de acordo com sua positividade detectada por LDT PCR ou cultura para qualquer um dos alvos do painel FilmArray® ME Panel, totalizando 67 amostras. Amostras dadas como negativas para pelo menos um dos alvos relevantes de LDT PCR (enterovírus, parechovírus humano, herpes simples vírus, vírus varicela-zoster, citomegalovírus e/ou herpesvírus humano 6) e com cultura bacteriana e coloração de Gram negativas foram selecionados com preferência a amostras com alta contagem de linfócitos, níveis de proteína e/ou glicose anormais, e/ou diagnóstico de liberação de meningite ou encefalite. O desfecho avaliado pelo estudo foi a acurácia do método diagnóstico.

Nas 133 amostras selecionadas retrospectivamente, o estudo mostrou uma concordância positiva de 92,5%, e uma concordância negativa de 100%, resultando em uma concordância global de 96,2% entre os métodos comparadores e o painel FilmArray® ME Panel

Tabela 10). Todas as seis amostras com cultura positiva se mostraram positivas para os mesmos alvos de acordo com o painel FilmArray® ME Panel, e em dois destes casos o resultado da coloração de Gram foi negativo.

Tabela 10. Resultados de concordância entre os métodos diagnósticos convencionais. Graf, 2016. (32)

Resultado por LDT PCR ou cultura	Resultado inicial do painel FilmArray® ME Panel		Concordância
	Positivo	Negativo	
Enterovírus positivo por PCR (n=38)	36	2	95%
Parechovírus humano positivo por PCR (n=16)	15	1	94%
Herpes simples vírus 1 positivo por PCR (n=4)	2	2	50%
Herpes simples vírus 2 positivo por PCR (n=1)	1	0	100%
Herpesvírus humano 6 positivo por PCR (n=2)	2	0	100%
<i>Streptococcus pneumoniae</i> positivo em cultura (n=4)	4	0	100%
<i>Haemophilus influenzae</i> positivo em cultura (n=1)	1	0	100%
<i>Streptococcus agalactiae</i> positivo em cultura (n=1)	1	0	100%
Resultados negativos por LDT PCR e cultura (n=66)	0	66	100%
Total (n=133; positivos=67; negativos=66)	62	71	96%

LDT PCR: reação em cadeia de polimerase desenvolvida em laboratório; ME: meningite/encefalite.

O painel FilmArray® ME Panel mostrou resultados discordantes em 4 amostras de LCR consideradas positivas para um ou mais vírus por LDT PCR. Nenhuma destas amostras foi agrupada para o teste inicial no painel FilmArray® ME Panel.

O estudo concluiu que o painel FilmArray® ME Panel obteve concordância satisfatória em relação aos comparadores no diagnóstico de meningite a partir de amostras de LCR, em pacientes pediátricos.

Leber 2016

Leber *et al.*, 2016 (1), desenvolveram um estudo clínico prospectivo, multicêntrico, com o objetivo de avaliar a performance do painel FilmArray® ME Panel em comparação com cultura convencional para bactérias e PCR com sequenciamento para alvos virais e fúngicos.

Para isso, foram selecionadas amostras de LCR coletadas por punção lombar com volume residual adequado de LCR não-centrifugado ($\geq 500 \mu\text{L}$) encaminhadas para cultura bacteriana, e coletados para teste em menos de sete dias ou congelados até realização futura dos testes. O desfecho avaliado pelo estudo foi a acurácia do método diagnóstico.

Ao todo, 1.560 amostras cumpriram os critérios e foram testadas de maneira bem-sucedida, sendo incluídas na análise final do estudo. Destas, 1.015 (65%) eram amostras frescas, e 545 (35%) foram congeladas antes da realização do teste com FilmArray® ME Panel. O painel detectou pelo menos um patógeno em potencial em 136/1.560 amostras testadas, resultando em uma positividade global de 8,7%. O sumário de performance de FilmArray® ME Panel versus os comparadores está descrito na Tabela 11.

Tabela 11. Sumário de performance e característica do painel FilmArray® ME Panel versus comparadores. Leber, 2018. (1)

Alvo	Sensibilidade/porcentagem de concordância positiva			Especificidade/porcentagem de concordância negativa		
	Verdadeiro positivo/ (verdadeiro positivo + falso negativo)	%	IC 95%	Verdadeiro negativo / (verdadeiro negativo + falso positivo)	%	IC 95%
Bactérias						
<i>Escherichia coli</i> K1	2/2	100	34,2 a 100	1.557/1.558	99,9	99,6 a 100
<i>Haemophilus influenzae</i>	1/1	100	-	1.558/1.559	99,9	99,6 a 100
<i>Listeria monocytogenes</i>	0/0	-	-	1.560/1.560	100	99,8 a 100
<i>Neisseria meningitidis</i>	0/0	-	-	1.560/1.560	100	99,8 a 100
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0/1	0,0	-	1.558/1.559	99,9	99,6 a 100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4/4	100	51,0 a 100	1.544/1.556	99,2	98,7 a 99,6
Vírus						
Citomegalovírus	3/3	100	43,9 a 100	1.554/1.557	99,8	99,4 a 99,9
Enterovírus	44/46	95,7	85,5 a 98,8	1.507/1.514	99,5	99,0 a 99,8
Herpes simples vírus 1	2/2	100	34,2 a 100	1.556/1.558	99,9	99,5 a 100
Herpes simples vírus 2	10/10	100	72,2 a 100	1.548/1.550	99,9	99,5 a 100
Herpes vírus humano 6	18/21	85,7	65,4 a 95,0	1.532/1.536	99,7	99,3 a 99,9
Parechovírus	9/9	100	70,1 a 100	1.548/1.551	99,8	99,4 a 99,9
Vírus varicela-zoster	4/4	100	51,0 a 100	1.553/1.556	99,8	99,4 a 99,9
Leveduras						
<i>Cryptococcus neoformans</i> / <i>Cryptococcus gattii</i>	1/1	100	-	1.555/1.559	99,7	99,3 a 99,9

IC: intervalo de confiança.

Após realização de 21.840 análises individuais de FilmArray® ME Panel realizadas nas 1.560 amostras incluídas, o teste obteve concordância global de 99,8% com os comparadores (cultura bacteriana e PCR para identificação de vírus e leveduras). FilmArray® ME Panel detectou 141 resultados positivos para patógenos, enquanto nos métodos comparadores este valor foi de apenas 104. A porcentagem inicial de concordância global para resultados positivos entre os métodos foi de 69,5% (98/141). A concordância global inicial quanto aos resultados negativos foi >99,9% (21.693/21.699). Dos casos em que FilmArray® ME Panel apontou um resultado positivo em amostras consideradas negativas pelos comparadores, 21 destes (43%) apresentaram evidências que suportaram o diagnóstico obtido com FilmArray® ME Panel, modificando o percentual de concordância global de resultados positivos e negativos para 84,4% e >99,9%, respectivamente.

Nos alvos bacterianos, FilmArray® ME Panel detectou 22 resultados positivos, sendo 7 de acordo com a cultura, 15 discrepantes considerados falsos positivos, e um falso negativo. A maioria dos resultados falsos positivos foram *Streptococcus pneumoniae* (80% [12/15]). O resultado falso negativo foi referente a *Streptococcus agalactiae* (Figura 2).

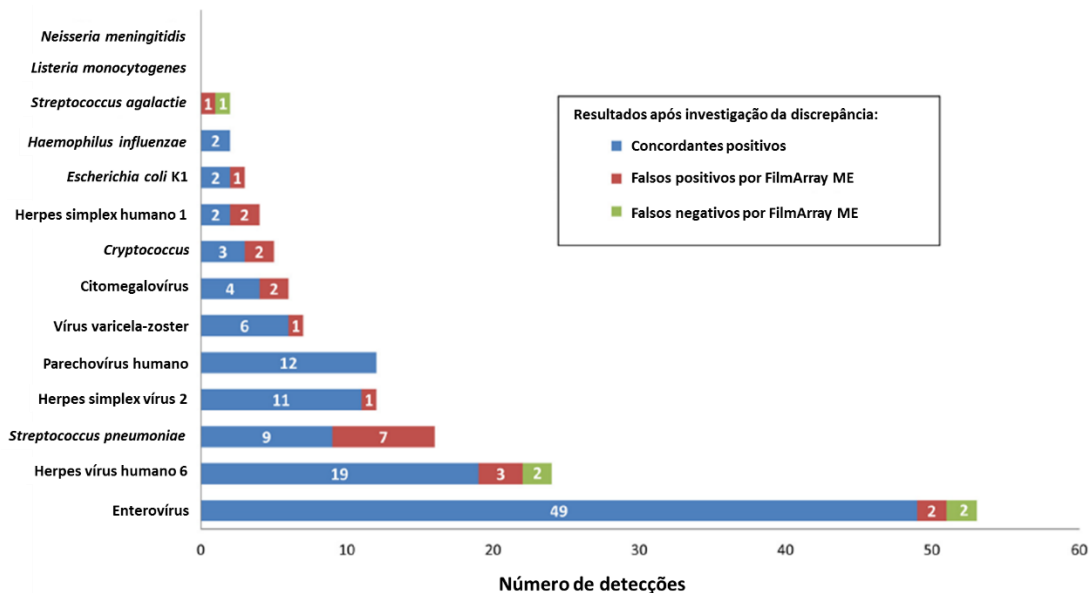


Figura 2. Performance relativa do painel FilmArray® ME Panel versus os testes comparadores, após investigação adicional da discrepância. Leber, 2016. (1)

Com relação aos vírus, o painel FilmArray® ME Panel detectou 114 patógenos, e 21,1% (24/114) foram considerados falsos positivos. Também foram detectados 5 resultados falsos negativos, dois para enterovírus e três para herpes vírus humano 6. A análise dos casos discrepantes confirmou 13 resultados de FilmArray® ME Panel. Com isso, a porcentagem de falsos positivos para alvos virais foi de 9,6% (Figura 2).

Quanto às leveduras, FilmArray® ME Panel detectou 5 casos positivos para infecção por *Cryptococcus*, sendo 80% (4/5) considerados falsos positivos. Após confirmação de dois dos resultados discrepantes de FilmArray® ME Panel, 40% (2/5) dos resultados permaneceu como falsos positivos não confirmados (Figura 2).

O estudo concluiu que o painel FilmArray foi capaz de detectar uma ampla gama de patógenos diretamente do LCR, com boa performance em relação à cultura e a métodos moleculares de referência.

Messacar 2016

Messacar *et al.*, 2016 (33), desenvolveram um estudo retrospectivo com o objetivo de comparar a acurácia do painel FilmArray® ME Panel versus métodos padrão na detecção de patógenos em pacientes pediátricos com suspeita ou confirmação de infecção no SNC.

Para este fim, foram selecionadas amostras de LCR de crianças menores de 3 meses de idade testadas para infecção por enterovírus ou herpes simples vírus (grupo infantil), crianças maiores de 3 meses de idade com febre e pleocitose no LCR (>5 linfócitos $\times 10^3/\mu\text{L}$), porém com cultura bacteriana negativa (grupo meningite/encefalite asséptica), e crianças de qualquer idade com diagnóstico de infecção no SNC confirmado, com um patógeno detectável por FilmArray® ME Panel e identificado no LCR por métodos padrão (grupo positivo).

Os métodos padrão utilizados foram cultura de LCR para detecção de patógenos bacterianos e métodos de RT-PCR para enterovírus e herpes simples vírus. Os desfechos avaliados pelo estudo foram o rendimento diagnóstico, tempo até o diagnóstico e impacto clínico.

Ao todo, 138 amostras de LCR foram testadas: 45 no grupo infantil, 65 no grupo meningite/encefalite asséptica e 28 no grupo positivo. No geral, 45 (33%) amostras se

mostraram positivas pelos métodos padrão e 43 (31%) pelo painel FilmArray® ME Panel, com uma concordância global de 96% (Tabela 12).

Tabela 12. Patógenos identificados no LCR de crianças com suspeita de infecção no SNC por FilmArray® ME Panel comparado aos testes diagnósticos convencionais. Messacar, 2016. (33)

	Grupo infantil (n=45)		Grupo meningite/encefalite asséptica (n=65)		Grupo positivo (n=28)		Total (n=138)		
Patógenos detectados	Método padrão	FilmArray® ME Panel	Método padrão	FilmArray® ME Panel	Método padrão	FilmArray® ME Panel	Método padrão	FilmArray® ME Panel	Percentual de concordância
Enterovírus	6 (13%)	5 (11%)	10 (15%)	9 (14%)	20 (71%)	19 (68%)	36 (26%)	33 (24%)	96%
Herpes simples vírus	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	2 (3%)	3 (11%)	3 (11%)	4 (3%)	5 (4%)	99%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (11%)	3 (11%)	3 (2%)	3 (2%)	100%
<i>Escherichia coli</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)	1 (1%)	1 (1%)	100%
<i>Haemophilus influenzae</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)	1 (1%)	1 (1%)	100%
Todos os patógenos	6 (13%)	5 (11%)	11 (17%)	11 (17%)	28 (100%)	27 (96%)	45 (33%)	43 (31%)	96%

Seis amostras obtiveram resultados discrepantes: quatro amostras com enterovírus identificadas por testes clínicos foram falsos-negativos por FilmArray® ME Panel, duas amostras positivas para enterovírus ou herpes simples vírus por FilmArray® ME Panel se mostraram negativas por testes clínicos. Duas amostras com diagnóstico inicial de múltiplos patógenos detectados por FilmArray® ME Panel (enterovírus + *Streptococcus pneumoniae*; enterovírus + herpes simples vírus), mostraram resultados positivos apenas para enterovírus após repetição do teste, concordante com os testes clínicos iniciais.

O tempo médio de 13,3h (intervalo de confiança [IC] 95%: 10,7 a 16 horas) para obtenção do diagnóstico com os métodos convencionais foi significativamente maior do que a média de 3h com FilmArray® ME Panel ($p < 0,001$).

O estudo concluiu que o painel FilmArray® ME Panel provocou um impacto clínico significativo no diagnóstico de infecção no SNC em pacientes pediátricos, devido à rapidez do diagnóstico e otimização da terapia antimicrobiana.

Rhein 2016

Rhein *et al.*, 2016 (34), conduziram um estudo de coorte prospectivo, no qual foi avaliada a utilidade de FilmArray® ME Panel na determinação da etiologia de meningite em pacientes adultos infectados com HIV e com suspeita de meningite em Kampala, Uganda.

Foram incluídos 69 pacientes HIV-positivos com suspeita de meningite, dentre os quais 52% (36/69) apresentaram um primeiro episódio de meningite por *Cryptococcus*, 12% (8/69) possuíam histórico prévio de meningite por *Cryptococcus* e 36% (25/69) não apresentaram meningite por *Cryptococcus* ativa ou prévia.

Do total de 119 amostras de LCR testadas com FilmArray® ME Panel, 117 foram também testadas em cultura quantitativa para detecção de fungos no primeiro teste. Uma amostra obteve cultura positiva de *Cryptococcus* sem quantificação, e foi positiva de acordo com FilmArray® ME Panel.

O teste FilmArray® ME Panel obteve sensibilidade de 100% nas amostras de LCR testadas para detecção de *Cryptococcus* em comparação com cultura. Comparando-se a contagem de unidades formadoras de colônia (UFC) de *Cryptococcus* por mL nas amostras de LCR versus a

positividade de FilmArray® ME Panel em todos os tempos de análise, houve uma sensibilidade de 96% (49/51) para detecção de ≥ 100 UFC/mL de *Cryptococcus* no LCR (IC 95%: 87% a 99%). No total, um resultado negativo de FilmArray® ME Panel representou 95% (39/41) de valor preditivo para que uma cultura de LCR quantitativa se apresentasse com ≤ 100 UFC/mL ou estéril em LCR com antígeno criptocócico (IC 95%: 83% a 99%), incluindo LCR de pacientes recebendo terapia para meningite criptocócica (n=66; de 31 pacientes), assim como de pacientes em um segundo episódio de meningite criptocócica (n=10; de 8 pacientes).

Em oito indivíduos com segundos episódios de recorrência sintomática de meningite criptocócica, os resultados do painel FilmArray® ME Panel foram positivos para *Cryptococcus* em todos os casos de cultura de LCR positiva (n=3), e negativos para *Cryptococcus* em todos os casos de cultura de LCR estéril (n=5).

Segundo a conclusão do artigo, o painel FilmArray® ME Panel oferece uma plataforma promissora para o diagnóstico rápido de meningite, especialmente para detecção de *Cryptococcus spp.*

Wootton 2016

Wootton *et al.*, 2016 (35), realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a performance do painel FilmArray® ME Panel em pacientes com meningite adquirida na comunidade e resultado negativo para coloração de Gram.

Para isso, foram elegíveis pacientes com meningite ou encefalite (febre, cefaleia, vômito, fotofobia, torcicolo, sintomas neurológicos focais), contagem de células no LCR >5 células/mm e resultado negativo para teste de coloração de Gram.

De 149 pacientes com meningite adquirida na comunidade, 48 (32,2%) tinham um volume residual de LCR coletado disponível para teste com FilmArray® ME Panel, sendo 25 (52%) destes com diagnóstico de meningite e 23 (47,9%) com diagnóstico de encefalite.

Foram identificados patógenos em 14 (29,2%) das 48 amostras por avaliação de rotina e 15 (31,2%) por FilmArray® ME Panel. Em 11 (22,9%) pacientes, FilmArray® ME Panel identificou patógenos não previamente detectados, enquanto a avaliação de rotina identificou patógenos em 5 (15,2%) das 33 amostras consideradas negativas por FilmArray® ME Panel.

O estudo concluiu que, apesar de não poder substituir alguns testes laboratoriais já existentes por não detectar todos os organismos responsáveis por causar meningite, o painel FilmArray® ME Panel oferece um teste rápido, padronizado e compreensivo com o uso de um volume mínimo de LCR. Além disso, FilmArray® ME Panel foi capaz de detectar organismos que foram imperceptíveis aos testes convencionais.

Arora 2017

Arora *et al.*, 2017 (36), avaliaram a acurácia do painel FilmArray® ME Panel na detecção de patógenos bacterianos comparado a cultura de LCR em recém-nascidos com suspeita de meningite, em especial os que receberam tratamento antibiótico intrauterino ou pós-parto.

Foram elegíveis para este estudo neonatos submetidos a punção lombar para investigação de suspeita de sepse, e que tenham atendido a pelo menos um dos seguintes critérios: bacteremia, febre $>38,5^{\circ}\text{C}$ com ou sem convulsões, leucocitose (contagem de linfócitos >30.000 células/ mm^3), leucopenia (contagem de linfócitos <5.000 células/ mm^3) e LCR anormal (contagem de linfócitos no LCR >22 células/ mm^3 para bebês <28 dias de idade, contagem de linfócitos >15 células/ mm^3 para os >28 dias de idade, proteína no LCR >120 mg/dL, glicose no LCR <20 mg/dL, ou glicose no LCR $<50\%$ do nível de glicose sérica concomitante).

De 214 pacientes de 0 a 3 meses de idade avaliados, 62 foram incluídos no estudo. Destes, 12 apresentavam bacteremia (9 por *Streptococcus agalactiae* e 3 por *Escherichia coli*) com ou sem resultado anormal de análise do LCR, 33 apresentaram análise anormal do LCR, 8 se encontravam com leucocitose com ou sem LCR anormal, 4 estavam leucopênicos com ou sem LCR anormal e 5 apresentaram febre com ou sem convulsões.

Cinco pacientes apresentaram resultados positivos por cultura bacteriana e FilmArray® ME Panel, sendo mantido o resultado positivo pela técnica do painel FilmArray® ME Panel em 3 destes pacientes após o tratamento com antibióticos, mesmo com negatificação da cultura.

Os 57 pacientes remanescentes apresentaram resultados negativos para cultura de LCR, tendo sido 50 destes tratados com pelo menos duas doses de antibióticos antes da obtenção do LCR. Dentre os 57 pacientes, 53 obtiveram resultados negativos pelo painel FilmArray® ME Panel e 4 pacientes, positivos: dois para a presença de *Streptococcus agalactiae* e dois para *Escherichia coli*.

No total, o painel FilmArray® ME Panel detectou resultados positivos em 12 amostras de LCR versus 5 resultados positivos detectados por cultura de LCR.

O estudo concluiu que o painel FilmArray® ME Panel pode ser considerado uma ferramenta útil no diagnóstico rápido de meningite bacteriana em recém-nascidos, incluindo aqueles com resultados negativos para cultura de LCR anterior ao tratamento com antibióticos, com potencial de auxiliar na determinação do tratamento e da duração adequada da terapia com antimicrobianos. Apesar disso, FilmArray® ME Panel não pode substituir os métodos convencionais direcionados para detecção de organismos não incluídos no escopo do painel que podem causar meningite ou encefalite.

Liesman 2018

Liesman *et al.*, 2018 (37), avaliaram a acurácia do painel FilmArray® ME Panel utilizando amostras de LCR sabidamente positivas para a presença de patógenos bacterianos, virais e fúngicos.

Amostras de LCR originalmente submetidas para testes microbiológicos de rotina e apresentando resultados positivos para pelo menos um alvo inserido no escopo do painel FilmArray® ME Panel foram elegíveis para o estudo, sendo incluídas as amostras que não tenham sido centrifugadas e com volume residual ≥ 200 μ L após realização dos testes de rotina. Os testes rotineiros incluíram coloração de Gram, cultura, sorotipagem, contraímuno eletroforese, testes desenvolvidos em laboratório (LDT) e testes de detecção por antígeno.

Nas 291 amostras incluídas na análise, o painel FilmArray® ME Panel obteve um percentual de concordância positiva de 85,6% (249/291). Excluindo-se os resultados de amostras contendo *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*, o percentual de concordância positiva ajustado foi de 92,5% (223/241). Embora a maioria das amostras tenha sido positiva para apenas um alvo do painel, a presença de coinfeções (2 patógenos na mesma amostra) foi identificada em 8 (2,7%) amostras (Tabela 13).

Tabela 13. Comparação entre os resultados de FilmArray® ME Panel e testes de rotina em amostras de LCRⁱ. Liesman, 2018. (37)

Número de amostras de LCR com:							
Alvo	Resultados positivos esperados	Resultados positivos obtidos com FilmArray® ME Panel	Resultados positivos verdadeiros	Resultados falsos-positivos	Resultados falsos-negativos	Percentual de concordância positiva % (IC 95%)	Percentual ajustado de concordância positiva % (IC 95%)
Enterovírus	43	41	41	0	2 ^a	95,4 (83,7 a 99,6)	95,4 (83,7 a 99,6)
Herpes simples vírus 1	26	20	19	1 ^b	7 ^c	73,1 (53,7 a 86,5)	82,6 (62,2 a 93,6)
Herpes simples vírus 2	55	49	48	1 ^b	7 ^d	87,3 (75,7 a 94,0)	96,0 (85,8 a 99,7)
Citomegalovírus	3	3	3	0	0	100 (38,3 a 100)	100 (38,3 a 100)
Vírus varicela-zoster	29	30	29	1 ^e	0	100 (86,1 a 100)	100 (86,5 a 100)
Herpes vírus humano 6	5	7	5	2 ^f	0	100 (51,1 a 100)	100 (55,7 a 100)
Parechovírus	0	0	0	0	0	NC	NC
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	3	2	1 ^g	0	100 (29,0 a 100)	100 (29,0 a 100)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	27	30	27	3 ^h	0	100 (85,2 a 100)	100 (85,7 a 100)
<i>Neisseria meningitidis</i>	10	10	9	1 ^e	1 ^b	90,0 (57,4 a 99,9)	100 (67,9 a 100)

<i>Haemophilus influenzae</i>	40	39	39	0	1 ^b	97,5 (86,0 a 99,9)	100 (89,3 a 100)
<i>Listeria monocytogenes</i>	0	1	0	1 ^g	0	NC	NC
<i>Escherichia coli</i> K1	1	1	1	0	00	100 (16,8 a 100)	100 (16,8 a 100)
<i>Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii</i>	50	26	26	0	24 ⁱ	52,0 (38,5 a 65,2)	57,8 (43,3 a 71,0)
Total	291	260	249	11	42	85,6 (81,0 a 89,2)	90,4 (86,3 a 93,3)

^a: Ambas as amostras foram testadas novamente e foram confirmadas como positivas para enterovírus por teste molecular;

^b: Esta amostra se mostrou negativa por um teste molecular alternativo;

^c: Entre estas 7 amostras, 3 tiveram resultado negativo e 1 positivo para herpes simples vírus 1 por um método molecular alternativo; Não foi possível realizar a análise de discordância para as 3 amostras restantes;

^d: Entre estas 7 amostras, 5 tiveram resultado negativo e 1 positivo para herpes simples vírus 2 por um método molecular alternativo; Não foi possível realizar a análise de discordância para a amostra restante;

^e: Essa amostra foi confirmada como positiva por um método alternativo;

^f: Entre estas 2 amostras, 1 teve resultado positivo e 1 negativo para herpes vírus humano 6 por um método molecular alternativo;

^g: Não foi possível realizar análise de discordância para esta amostra;

^h: Entre estas 3 amostras, 1 teve resultado positivo e 2 negativo para *Streptococcus pneumoniae* por um método alternativo;

ⁱ: Cinco destas amostras foram testadas por um método molecular alternativo, todas resultando em negativo;

^j: Os dados são referentes a 291 amostras;

LCR: Líquido cefalorraquidiano; NC: não calculável.

Com relação aos vírus, os métodos de rotina identificaram resultados positivos em 161 (55,3%) amostras. Destas, FilmArray® ME Panel identificou corretamente os vírus em 145 (90,1%) amostras. FilmArray® ME Panel detectou resultado positivo em 5 amostras negativas de acordo com os testes de rotina, e obteve resultado negativo para 16 amostras de LCR que tiveram resultado positivo para vírus segundo os testes de rotina. Após análise de discordância, a porcentagem de concordância positiva global foi de 94,8% (147/155) (Tabela 13). O painel FilmArray® ME Panel detectou coinfeções envolvendo vírus em 4 amostras de LCR.

O total de 80 (27,5%) amostras apresentaram resultado positivo para presença de bactérias pelos testes de rotina, e estes foram precisamente detectados por FilmArray® ME Panel em 78 (97,5%) amostras. A porcentagem de concordância positiva alvo-específica variou de 90% (9/10) para *Neisseria meningitidis* a 100% para *Streptococcus agalactiae* (2/2) e *Escherichia coli* K1 (1/1). FilmArray® ME Panel detectou resultado positivo para *Streptococcus pneumoniae* em 3 amostras negativas de acordo com os testes de rotina, e o mesmo caso ocorreu com os alvos *Streptococcus agalactiae*, *Neisseria meningitidis* e *Listeria monocytogenes*, em uma amostra cada. Após análise de discordância, a porcentagem de concordância positiva global para alvos bacterianos foi de 100% (80/80), e 4 alvos foram detectados apenas pelo painel FilmArray® ME Panel.

O painel FilmArray® ME Panel detectou resultados positivos para *Cryptococcus neoformans*/*Cryptococcus gattii* em 26 (52%) de 50 amostras de LCR que se mostraram positivas segundo teste de antígeno criptocócico. Cinco (20,8%) das vinte e quatro amostras com resultados discordantes foram testadas para ácido nucleico de *Cryptococcus neoformans*/*Cryptococcus gattii* por um método molecular alternativo, e todas as 5 foram consideradas negativas. Dentre as 14 amostras positivas para *Cryptococcus spp.* por esfregaço ou cultura, o painel FilmArray® ME Panel detectou 13 (92,9%) resultados positivos. O painel apontou resultado negativo para uma amostra que se mostrou negativa para *Cryptococcus neoformans* por esfregaço, mas positiva para o mesmo alvo por cultura.

O estudo concluiu que o painel FilmArray® ME Panel proporciona uma alternativa rápida de diagnóstico para os 14 patógenos causadores de meningite/encefalite mais comuns, com alta porcentagem de concordância com os métodos utilizados rotineiramente para detecção destes alvos.

Estudo econômico

Soucek 2017

Soucek *et al.*, 2017 (38), realizaram um estudo de coorte retrospectivo com o objetivo de avaliar a custo-efetividade do painel FilmArray® ME Panel comparado ao padrão atual utilizado para o diagnóstico de meningite.

Para isso, foram elegíveis pacientes adultos ≥ 18 anos com diagnóstico inicial de meningite e que receberam tratamento antimicrobiano para esta indicação. Pacientes que não realizaram punção lombar ou que foram diagnosticados com meningite associada a assistência à saúde foram excluídos. O padrão para diagnóstico e tratamento de meningite na instituição onde o estudo foi realizado incluía a realização de 2 hemoculturas, com pelo menos 15 minutos de intervalo entre elas, antes do início da terapia com antimicrobianos.

O desfecho primário avaliado pelo estudo foi o custo de diagnóstico e tratamento dos pacientes. Desfechos secundários incluíram a prevalência de pacientes com amostras de LCR positivas e o tempo até o tratamento antimicrobiano definitivo.

Durante o período de duração de um ano do estudo, 71 pacientes tratados com antimicrobianos para o quadro de meningite foram avaliados para inclusão. Destes, 33 foram elegíveis e incluídos na análise final.

O custo mediano do tratamento antimicrobiano no grupo diagnosticado pelo método padrão foi de U\$ 63,43 (US 2,04 a U\$ 388,71) por paciente, enquanto este custo teria sido significativamente reduzido para uma mediana de U\$ 24,70 (U\$ 0 a U\$ 206,98; $p < 0,001$) caso o painel FilmArray® ME Panel fosse empregado no diagnóstico. Quando incluídos os custos do teste diagnóstico, o custo mediano por paciente com o método padrão foi de U\$ 239,63 (U\$ 178,24 a U\$ 564,91) versus U\$ 239,14 (U\$ 214,44 a U\$ 421,42) com FilmArray® ME Panel ($p = 0,15$).

Oito (24%) pacientes foram diagnosticados por PCR com resultado positivo para infecção viral, no entanto, nenhum paciente apresentou resultado positivo para infecções bacterianas por cultura ou coloração de Gram. Um (3,3%) paciente apresentou cultura positiva para *Streptococcus pneumoniae*, que foi considerado o patógeno responsável pelo quadro de meningite.





















































O tempo mediano para obtenção do resultado da investigação de vírus por técnica de PCR foi de 69,7h (38,1h a 501,8h), enquanto o tempo mediano para tratamento antimicrobiano após coleta do LCR dos pacientes foi de 25,6h (0h a 166,7h) para antibióticos e 21,8h (2,3h a 509,3h) para antivirais. O tempo mediano para redução da dose de terapia com antibióticos e antivirais teria sido significativamente menor com a utilização do painel FilmArray® ME Panel (2h; $p<0,001$).

O estudo concluiu que o painel FilmArray® ME Panel oferece como benefício o tempo mais rápido para obtenção do diagnóstico definitivo e tratamento, ao mesmo tempo em que reduz o custo com antimicrobianos.

4.5.3. Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na Tabela 14.

Tabela 14. Avaliação da qualidade da evidência, através do instrumento QUADAS-2.

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
Graf 2016 (32)							
Leber 2016 (1)							
Messacar 2016 (33)							
Rhein 2016 (34)							
Wootton 2016 (35)							
Arora 2017 (36)							
Liesman 2018 (37)							
 Baixo Risco	 Alto Risco	 Risco Incerto					

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

Tabela 15. Estudos clínicos incluídos para análise.

Autor, data	Graf 2016 (32)	Leber 2016 (1)	Messacar 2016 (33)	Rhein 2016 (34)
País onde estudo foi realizado	Estados Unidos.	Estados Unidos.	Estados Unidos.	Estados Unidos, Uganda.
Desenho	Estudo observacional retrospectivo.	Estudo observacional prospectivo, multicêntrico.	Estudo observacional retrospectivo.	Estudo de coorte prospectivo.
População	Amostras de LCR positivas para alvos do painel FilmArray® ME Panel, confirmadas por cultura ou LCT PCR.	Amostras de LCR com volume residual adequado não-centrifugado ($\geq 500 \mu\text{L}$), encaminhadas para cultura bacteriana.	Amostras de LCR de pacientes pediátricos com diagnóstico de infecção no SNC confirmado, com um patógeno detectável por FilmArray® ME Panel e identificado no LCR por métodos padrão.	Pacientes HIV-positivos com suspeita de meningite.
Intervenção e comparadores	FilmArray® ME Panel versus LDT PCR, cultura bacteriana e coloração de Gram.	FilmArray® ME Panel versus PCR com sequenciamento, cultura bacteriana.	FilmArray® ME Panel versus RT PCR, cultura bacteriana e coloração de Gram.	FilmArray® ME Panel versus cultura criptocócica.
Desfechos	Acurácia	Acurácia	Rendimento diagnóstico, tempo até o diagnóstico	Acurácia
Resultados	<u>Acurácia</u> <ul style="list-style-type: none"> Concordância positiva de 92,5%; Concordância negativa de 	<u>Acurácia</u> <ul style="list-style-type: none"> Concordância global de 99,8%; Concordância global 	<u>Rendimento diagnóstico</u> <ul style="list-style-type: none"> Concordância global de 96%; 	<u>Acurácia</u> <ul style="list-style-type: none"> FilmArray® ME Panel obteve sensibilidade de 100%; Concordância positiva da

	100%; <ul style="list-style-type: none"> Concordância global de 96,2%. 	inicial para resultados positivos de 69,5%; <ul style="list-style-type: none"> Concordância global para resultados positivos de 84,4% após análise de discrepância; Concordância global para resultados negativos >99,9%. 	<u>Tempo até o diagnóstico</u> <ul style="list-style-type: none"> Média de 13,3h (IC 95%: 10,7h a 16h) com os métodos convencionais versus 3h com FilmArray® ME Panel (p<0,001). 	cultura versus FilmArray® ME Panel de 96%.
Limitações	<p>Meningite com etiologia bacteriana e encefalite causada por herpes são condições raras na população escolhida, não permitindo uma avaliação de sensibilidade adequada para estes alvos.</p> <p>O critério de inclusão de volume residual de LCR para análise levou a uma diferença significativa de idade entre os pacientes com resultado positivo e negativo.</p> <p>As amostras foram armazenadas em congelamento por até dois anos antes do teste com FilmArray® ME Panel.</p> <p>Muitas amostras foram agrupadas para o teste no painel, diluindo a concentração de potenciais alvos pela metade.</p>	<p>Os dados clínicos completos não se encontravam disponíveis para todos os pacientes.</p> <p>Existência de diferenças na padronização dos testes comparativos entre os centros.</p> <p>O status de positividade das amostras não era conhecido até a realização dos testes com o painel FilmArray® ME Panel.</p>	<p>Os critérios utilizados para seleção provavelmente levaram à baixa prevalência de patógenos em determinados grupos.</p>	<p>O teste com o painel FilmArray® ME Panel não pôde ser realizado no local de coleta das amostras, não sendo possível estabelecer conclusões sobre o impacto de FilmArray® ME Panel em desfechos como tempo até início da terapia apropriada, duração da internação, evitar a realização de testes diagnósticos ou terapias desnecessárias, e custo-efetividade.</p>

LCR: líquido cefalorraquidiano; LDT PCR: reação em cadeia de polimerase *Real-Time* desenvolvida em laboratório; FilmArray® MEP: Painel FilmArray® para diagnóstico de meningite e encefalite; RT PCR: reação em cadeia de polimerase por transcriptase reversa; HIV: vírus da imunodeficiência humana.

Tabela 16. Estudos clínicos incluídos para análise (continuação).

Autor, data	Wootton 2016 (35)	Arora 2017 (36)	Liesman 2018 (37)
País onde estudo foi realizado	Estados Unidos.	Estados Unidos.	Estados Unidos.
Desenho	Estudo observacional prospectivo.	Estudo observacional prospectivo.	Estudo observacional retrospectivo.
População	Pacientes com meningite ou encefalite, contagem de células no LCR >5 células/mm e resultado negativo para teste de coloração de Gram.	Neonatos com suspeita de sepse, bacteremia, febre >38,5°C com ou sem convulsões, leucocitose, leucopenia ou LCR anormal.	Amostras de LCR submetidas a testes microbiológicos de rotina, apresentando resultados positivos para pelo menos um alvo inserido no escopo do painel FilmArray® ME Panel.
Intervenção e comparadores	FilmArray® ME Panel versus avaliação de rotina.	FilmArray® ME Panel versus cultura de LCR.	FilmArray® ME Panel versus coloração de Gram, cultura, sorotipagem, contraímuno eletroforese, LDT e testes de detecção por antígeno.
Desfechos	Acurácia	Deteção	Acurácia
Resultados	<p><u>Acurácia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 14/48 (29,2%) amostras identificadas por avaliação de rotina versus 15/48 (31,2%) por FilmArray® ME Panel; FilmArray® ME Panel identificou patógenos não detectados pela avaliação de rotina em 11 (22,9%) pacientes; Avaliação de rotina identificou patógenos em 5 das 33 amostras consideradas 	<p><u>Deteção</u></p> <ul style="list-style-type: none"> FilmArray® ME Panel detectou resultados positivos em 12 amostras versus 5 resultados positivos detectados por cultura de LCR. 	<p><u>Acurácia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Concordância positiva de 85,6% (249/291); Excluindo-se os resultados de amostras contendo <i>Cryptococcus neoformans</i> e <i>Cryptococcus gattii</i>: concordância positiva ajustada de 92,5% (223/241); Vírus: concordância positiva global de 94,8% (147/155);

negativas por FilmArray® ME Panel.

- Bactérias: concordância positiva global de 100% (80/80);

- Fungos: FilmArray® ME Panel detectou resultados positivos para em 26 (52%) de 50 amostras positivas segundo teste de antígeno criptocócico; 5/24 (20,8%) das amostras com resultados discordantes foram confirmadas como negativas, corroborando o resultado obtido com FilmArray® ME Panel.

Limitações

A avaliação de rotina foi conduzida por profissionais independentes. Esta variabilidade resultou em dados incompletos e impossibilitou a avaliação de sensibilidade e especificidade do painel FilmArray.

O envolvimento de instituições com laboratórios independentes pode ter afetado os resultados.

O uso de LCR residual para realização do teste com FilmArray® ME Panel pode ter resultado em viés de seleção.

Estudo de centro único, com número limitado de pacientes.

A maioria das amostras positivas para alvos bacterianos foram originalmente caracterizadas por métodos de baixa especificidade.

O número de amostras positivas para parechovírus, *Listeria monocytogenes* e *Streptococcus agalactiae* foi baixo, limitando as conclusões acerca da performance do painel para esses alvos.

Não foi possível calcular a porcentagem de concordância negativa devido ao desenho do estudo.

Algumas discordâncias não puderam ser resolvidas devido ao volume limitado de LCR restante.

LCR: líquido cefalorraquidiano; LDT PCR: reação em cadeia de polimerase *Real-Time* desenvolvida em laboratório; FilmArray®: Painel FilmArray® para diagnóstico de meningite e encefalite; RT PCR: reação em cadeia de polimerase por transcriptase reversa; HIV: vírus da imunodeficiência humana; LDT: testes desenvolvidos em laboratório.

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 (39), incluindo publicações como pôster. As descrições encontradas nessa seção servem como fonte de informação.

Boussioux 2015

Boussioux *et al.*, 2015 (40), avaliaram o benefício da implementação do painel FilmArray® ME Panel quanto ao tempo de diagnóstico no departamento de microbiologia do hospital *Saint Louis*, em Paris, França.

Para isso, foi realizado um mapeamento dos processos de rotina para investigação de amostras de LCR utilizando um método de gestão enxuto, o mapeamento de fluxo de valor. Os resultados foram baseados em dados coletados durante 3 dias. O mapeamento de fluxo de valor permite o cálculo do tempo de diagnóstico teórico máximo e mínimo, e a determinação de indicadores de performance relevantes. O mapeamento dos processos foi comparado ao tempo de diagnóstico teórico com o painel FilmArray® ME Panel.

FilmArray® ME Panel resultaria em uma redução do tempo dedicado a tarefas de valor não acrescentado de 92,01% para 3,72% (Figura 3).

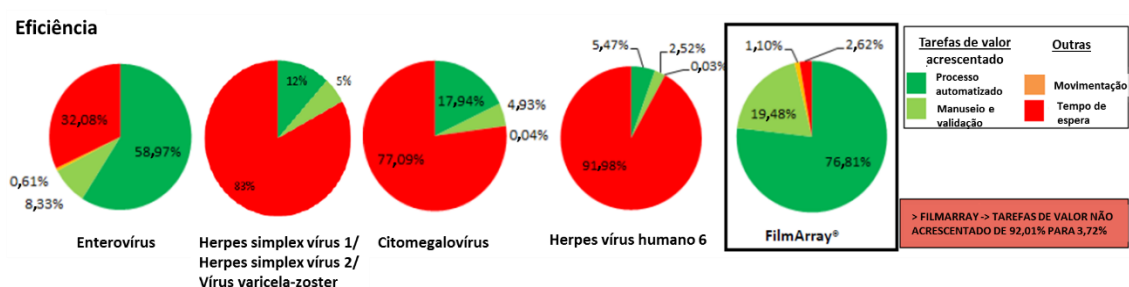
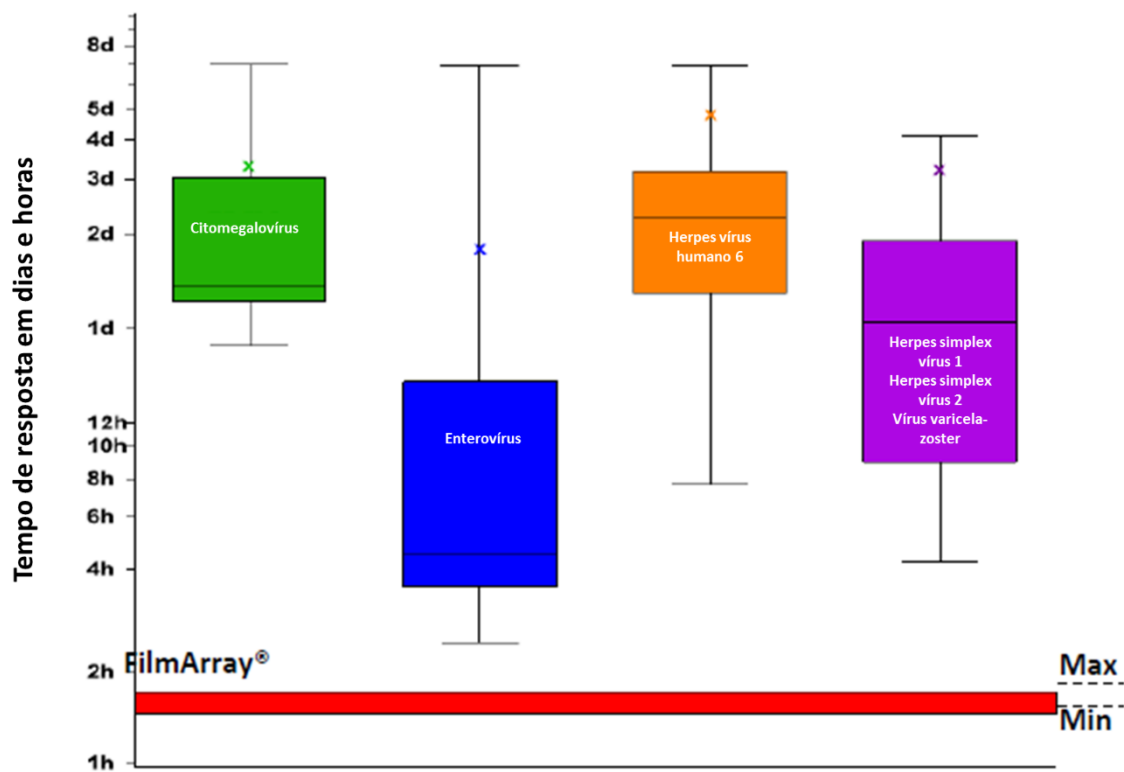


Figura 3. Eficiência em termos de tarefas de valor acrescentado ou de valor não acrescentado do processamento de LCR por vírus testado. Boussioux, 2015. (40)

O tempo para diagnóstico de vírus e bactérias em amostras de LCR de pacientes com meningite também seria reduzido com FilmArray® ME Panel. A redução seria de 67% para diagnóstico de enterovírus, e entre 94% e 97% para diagnóstico de herpes simples vírus 1 e 2, vírus varicela-zoster, herpes vírus humano 6, citomegalovírus e bactérias (Figura 4; Tabela 17).



X representa os valores teóricos máximos. Valores observados podem ser maiores que os valores teóricos quando os testes não foram requisitados em primeira instância. H: horas; D: dias; Max: máximo; Min: mínimo.

Figura 4. Tempo de diagnóstico com o método de rotina versus FilmArray® ME Panel.
Boussioux, 2015. (40)

Tabela 17. Tempo de diagnóstico teórico mínimo e máximo para o processamento de LCR na unidade de bacteriologia (sem cultura) e com FilmArray® ME Panel. Boussioux, 2015. (40)

	Numeração + coloração de Gram + PCR + validação	Numeração + coloração de Gram + FilmArray® ME Panel + validação
Tempo mínimo	3h 32min	1h 48min
Tempo máximo	3d 3h 39min	1h 54min

PCR: reação em cadeia de polimerase.

O estudo concluiu que o painel FilmArray® ME Panel poderia otimizar o fluxo de trabalho laboratorial e a utilização de recursos, através da simplificação do manejo das amostras e facilitando a certificação clínica.

Hanson 2016

Hanson *et al.*, 2016 (41), avaliaram a performance de uma versão do painel FilmArray® ME Panel exclusiva para pesquisa, em comparação com testes microbiológicos convencionais.

Para isso, foram elegíveis amostras de LCR que tenham sido previamente analisadas por pelo menos um método convencional (cultura bacteriana, PCR para detecção viral, e/ou teste para antígeno criptocócico) e que apresentassem volume residual adequado para utilização do painel FilmArray® ME Panel e posterior resolução de discrepância caso necessário.

Ao todo, 197 pacientes adultos e 145 pediátricos foram analisados. Foram detectadas 17 culturas bacterianas positivas versus 128 negativas, 143 LDT PCR para detecção viral positivos versus 48 negativos, e 14 resultados positivos para teste de antígeno criptocócico.

O painel FilmArray® ME Panel identificou resultado negativo em 14 amostras detectadas pelos testes convencionais: uma amostra com *Streptococcus agalactiae*; três amostras com citomegalovírus; uma amostra com herpes simples vírus 1; uma amostra com herpes vírus humano 6; uma amostra com vírus Epstein-Barr; uma amostra com enterovírus; e seis amostras com *Cryptococcus*. A detecção de *Streptococcus agalactiae* e dos alvos virais foram

confirmadas por teste adicional de ácido nucleico, mas seis resultados positivos para *Cryptococcus* que se mostraram falsos-negativos por FilmArray® ME Panel também resultaram em negativo para ácido desoxirribonucleico (DNA) criptocócico por sequenciamento. O painel FilmArray® ME Panel gerou 33 detecções adicionais em amostras com resultados negativos para cultura bacteriana, ou não previamente testados para o mesmo patógeno como parte dos testes de rotina. Dezenove das detecções adicionais de FilmArray® ME Panel foram confirmadas: duas amostras com *Streptococcus pneumoniae*; duas amostras com *Streptococcus agalactiae*; uma amostra com *Haemophilus influenzae*; uma amostra com *Cryptococcus sp.*; seis amostras com herpes vírus humano 6; quatro amostras com vírus Epstein-Barr; uma amostra com herpes simples vírus 1; uma amostra com enterovírus; e uma amostra com parechovírus humano.

Após realizados os testes de discrepância, a concordância global entre os testes convencionais e FilmArray® ME Panel para os alvos incluídos no painel foi de 92,8% ($k=0,86$; $p<0,0001$). Mais da metade (70%; 7/10) dos resultados discrepantes ou não-confirmados positivos de FilmArray® ME Panel foram para vírus Epstein-Barr.

Em conclusão, o estudo sugere que o painel FilmArray® ME Panel pode ser um adjunto útil para o diagnóstico de suspeita de infecção no SNC, quando empregado em combinação com outros testes, como cultura, antígeno criptocócico e PCR patógeno-específico.

Kim 2017

Kim *et al.*, 2017 (42), realizaram uma revisão retrospectiva em 100 casos consecutivos de meningite ou encefalite nos quais foi realizado o teste com o painel FilmArray® ME Panel.

Os resultados do painel FilmArray® ME Panel foram comparados com métodos diagnósticos convencionais. Cada caso foi caracterizado como contributivo ($n=51$), possivelmente contributivo ($n=13$), ou não-contributivo ($n=36$) com base no conhecimento e experiência dos profissionais de saúde na utilização de resultados de FilmArray® ME Panel.

O tempo médio para diagnóstico das amostras foi de 3,7h. Os resultados de FilmArray® ME Panel foram positivos em sete casos e demonstrou 100% de sensibilidade e especificidade clínicas. Durante o estudo, o painel FilmArray® ME Panel detectou infecções por vírus varicela-zoster, *Cryptococcus neoformans* em três pacientes diferentes, *Listeria monocytogenes*,

enterovírus e *Streptococcus pneumoniae*. *Listeria monocytogenes* e *Streptococcus pneumoniae* foram detectados mesmo com tratamento antibiótico prévio à punção lombar. As culturas de LCR foram subsequentemente negativas, porém as hemoculturas tiveram resultado positivo. A duração da terapia com antibióticos foi significativamente reduzida nos casos contributivos e possivelmente contributivos em comparação com os não-contributivos (28,38h versus 76,69h; $p=0,04$). Embora não estatisticamente significativas, reduções similares foram observadas na duração da terapia com antivirais ($p=0,4$).

O estudo concluiu que o painel FilmArray® ME Panel demonstrou alta sensibilidade e especificidade durante o período de estudo e foi capaz de detectar infecções que seriam diagnosticadas apenas com realização de hemocultura. A duração da terapia foi reduzida em pacientes nos quais o diagnóstico por FilmArray® ME Panel foi contributivo para o processo de tomada de decisão da equipe médica.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A principal limitação dos estudos clínicos de testes diagnósticos está relacionada aos desfechos utilizados pelos estudos de acurácia. Apesar de determinarem o desempenho do teste, estas medidas se comportam como desfechos substitutos, sem importância clínica clara apresentada como um desfecho duro para os pacientes. Além disto, destaca-se o fato de que estudos diagnósticos de acurácia são, por definição, estudos transversais, podendo também ser utilizados estudos de coorte e caso-controle diagnóstico menos frequentemente. Desta forma, a utilização de escores de qualidade direcionados a ensaios clínicos não é recomendada. (29)

Por outro lado, os testes diagnósticos são essenciais para que os profissionais de saúde possam definir a presença ou ausência de determinada condição clínica e, assim, instituir a melhor conduta e o melhor tratamento disponível para tal patologia, com o objetivo de melhorar o quadro clínico apresentado pelo paciente. (29)

Neste contexto, a acurácia e custo-efetividade de FilmArray® ME Panel no diagnóstico de pacientes com sinais e sintomas de meningite encefalite foram ME Panel por meio de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídos 8 estudos na revisão, sendo sete estudos avaliações da acurácia diagnóstica de FilmArray® ME Panel e um estudo econômico,

comparando FilmArray® ME Panel com métodos diagnósticos utilizados na rotina na prática clínica. (1,32–38)

O teste FilmArray® ME Panel demonstrou altas porcentagens de concordância global, positiva e negativa, no diagnóstico de meningite e encefalite a partir de amostras de LCR, comparado a testes de cultura e coloração de Gram para detecção de bactérias, testes moleculares para detecção de vírus, e testes de antígeno para detecção de *Cryptococcus spp.* (1,32–37) O painel apresentou resultados satisfatórios independente da faixa etária e do status imunológico dos pacientes testados, incluindo amostras de pacientes pediátricos, recém-nascidos, e imunocomprometidos. (32,34,36) Além disso, FilmArray® ME Panel provocou um impacto clínico relevante devido a sua capacidade de detectar uma ampla gama de microrganismos a partir de um volume reduzido de LCR, com maior rapidez para obtenção do diagnóstico e permitindo a otimização da utilização de antimicrobianos, acarretando na melhoria do tratamento oferecido aos pacientes. (1,33,35,37)

FilmArray® ME Panel foi, ainda, capaz de detectar microrganismos em amostras não previamente positivas pelos testes de rotina, suprimindo uma limitação diagnóstica dos mesmos. (36) Embora os custos totais de diagnóstico e tratamento com FilmArray® ME Panel se equiparem aos testes padrão utilizados atualmente, o painel apresenta uma economia significativa de recursos em relação ao tratamento com antimicrobianos e menor tempo até obtenção do diagnóstico definitivo. (38)

Com isso, FilmArray® ME Panel se mostrou uma alternativa mais rápida e de alta sensibilidade e especificidade para diagnóstico de pacientes com meningite e encefalite, representando impacto clínico relevante e economia de recursos de tratamento comparado aos testes utilizados rotineiramente.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat J., Cullison J. Multi-Center Clinical Evaluation of a Multiplex Meningitis / Encephalitis PCR Panel for Simultaneous Detection of Bacteria , Yeast , and Viruses in Cerebrospinal Fluid Specimens. J Clin Microbiol. 2016;54(9):2251–61.
2. Bamberger DM. Diagnosis, initial management, and prevention of meningitis. Am Fam Physician. 2010;82(12):1491–8.
3. Boucher A, Herrmann JL, Morand P, Buzelé R, Crabol Y, Stahl JP, et al. Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. Med Mal Infect [Internet]. 2017;47(3):221–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2017.02.003>
4. Brett A. Meningite e meningoencefalite. 2016;
5. Ogbu UC, Arah OA. World Health Organization. Int Encycl Public Heal. 2016;461–7.
6. CDC. CHAPTER 2 Epidemiology of Meningitis Caused by Neisseria meningitidis , Streptococcus pneumoniae , and Haemophilus influenzae. Bact meningitis. 2016;1–8.
7. WHO - World Health Organization - Global Health Observatory (GHO) - Meningitis [Internet]. Available from: http://www.who.int/gho/epidemic_diseases/meningitis/en/
8. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Boletim Epidemiológico Mensal nº01/2018 – Vigilância da Doença Meningocócica. 2018;1–7.
9. Diretoria de Vigilância Epidemiológica do Estado de Santa Catarina. Boletim Epidemiológico Mensal nº07/2018 – Vigilância da Doença Meningocócica. 2018;39(Gráfico 1):1–9.
10. Albuquerque A, Borges AK, Filho JNC, Cardoso ARP, Braga AVL, Lemos DRQ, et al. Boletim epidemiológico de meningites - Estado do Ceará. 2018;(85):1–13.
11. Centro Estadual de Vigilância em Saúde do Rio Grande do Sul. INFORMATIVO MENINGITE Semana epidemiológica (SE) 28/2018. 2018;(Figura 1):1–6.
12. Subsecretaria de Promoção Atenção Primária e Vigilância em Saúde do Estado do Rio de Janeiro. Número de Casos Confirmados de Meningite Meningocócica por Ano , Área Programática , Regiões Administrativas e Bairros , Município do Rio de Janeiro - 2000 a 2018 * Número de Casos Confirmados de Meningite Meningocócica por Ano , Área Programática , Reg. 2018;
13. Subsecretaria de Promoção Atenção Primária e Vigilância em Saúde do Estado do Rio de Janeiro. Número de Casos Confirmados de Meningite por Outras Etiologias por Ano , Área Programática , Regiões Administrativas e Bairros , Município do Rio de Janeiro - 2000 a 2018 * Número de Casos Confirmados de Meningite por Outras Etiologias por Ano , Área Prog. 2018;
14. Prefeitura de São Paulo. Doença Meningocócica no Cidade de São Paulo entre 2007 e 2018 [Internet]. 2018. Available from: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/vigilancia_em_saude/index.php?p=244832
15. Hasbun R, Rosenthal N, Balada-Llasat JM, Chung J, Duff S, Bozzette S, et al. Epidemiology of Meningitis and Encephalitis in the United States from 2011-2014. 2017;
16. Pinheiro DP. MENINGITE – SINTOMAS, CAUSAS E TRATAMENTO [Internet]. Available from: <https://www.mdsauade.com/2009/05/meningite.html>

17. Mount HR, Boyle SD. Aseptic and Bacterial Meningitis: Evaluation, Treatment, and Prevention. *Am Fam Physician*. 2017;96(5):314–22.
18. Sohler MP. Encefalite Viral. :742–7.
19. Vanderlinde G, Gouvêa EF de. Diretrizes Clínicas para o Manejo de Meningoencefalites. Serviço Doenças Infecc e Parasitárias do Hosp Univ Clementino Fraga Filho. 2009;
20. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008 Aug;47(3):303–27. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/589747>
21. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004;39(9):1267–84. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/425368>
22. Lyons JL. Viral Meningitis and Encephalitis. *Continuum (Minneapolis)* [Internet]. 2018;24(5 Neuroinfectious Disease):1284–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccell.2013.04.003>
23. Schaad UB. A Practical Guide to Treatment. 1994;2(1):18–25.
24. Pfister HW, Roos KL. Central nervous system infections in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care*. 1997;3(2):121–6.
25. Kiska DL, Jones MC, Mangum ME, Orkiszewski D, Gilligan PH. Quality assurance study of bacterial antigen testing of cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol*. 1995;33(5):1141–4.
26. Hayden RT, Frenkel LD. More laboratory testing: Greater cost but not necessarily better. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(4):290–2.
27. Saravolatz L. Broad-range bacterial polymerase chain reaction for early detection of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2003;48(236):40–5. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/content/36/1/40.short>
28. BioMérieux. Meningitis / Encephalitis (ME) Panel - IVD. 2017;9362108.
29. 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.
30. 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>
31. 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>
32. Graf EH, Farquharson MV, Cárdenas AM. Comparative evaluation of the FilmArray meningitis/encephalitis molecular panel in a pediatric population. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2016 Jan;87(1):92–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.09.022>

33. Messacar K, Breazeale G, Robinson CC, Dominguez SR. Potential Clinical Impact of The Filmarray Meningitis Encephalitis Panel In Children With Suspected Central Nervous System Infections Kevin. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;86(1):118–20.
34. Rhein J, Bahr NC, Hemmert AC, Cloud JL, Bellamkonda S, Oswald C, et al. Diagnostic performance of a multiplex PCR assay for meningitis in an HIV-infected population in Uganda. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2016 Mar;84(3):268–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0732889315004320>
35. Wootton SH, Aguilera E, Salazar L, Hemmert AC, Hasbun R. Enhancing pathogen identification in patients with meningitis and a negative Gram stain using the BioFire FilmArray® Meningitis/Encephalitis panel. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2016;15(1):26–9. Available from: "<http://dx.doi.org/10.1186/s12941-016-0137-1>
36. Arora HS, Asmar BI, Salimnia H, Agarwal P, Chawla S, Abdel-Haq N. Enhanced Identification of Group B Streptococcus and Escherichia coli in Young Infants with Meningitis Using the Biofire Filmarray Meningitis/Encephalitis Panel. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(7):685–7.
37. Liesman RM, Strasburg AP, Heitman AK, Theel ES, Patel R, Binnicker MJ. Evaluation of a commercial multiplex molecular panel for diagnosis of infectious meningitis and encephalitis. *J Clin Microbiol*. 2018;56(4):1–9.
38. Soucek DK, Dumkow LE, VanLangen KM, Jameson AP. Cost Justification of the BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel Versus Standard of Care for Diagnosing Meningitis in a Community Hospital. *J Pharm Pract* [Internet]. 2017;89719001773769. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0897190017737697>
39. 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.
40. Boussioux C, Rousseau C, Salmona M, Bourdon N, Durand C, Delaire C, et al. Comparison of FilmArray® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel assay and conventional techniques on the TurnAround Time of cerebrospinal fluid microbiological testing. Poster. 2015;69280.
41. Hanson KE, Slechts ES, Killpack JA, Heyrend C, Lunt T, Daly JA, et al. Preclinical Assessment of a Fully Automated Multiplex PCR Panel for Detectin of Central Nervous System Pathogens. *J Clin Microbiol*. 2016;54(3):785–7.
42. Kim TH, Minejima E, Spellberg B, Shulman I, Holtom P, Kang T, et al. 2033. Evaluation of the FilmArray Meningitis/Encephalitis Molecular Panel in a Tertiary Care Public County Hospital. 2017;4(October):231–2.
43. Aurelius E, Johansson B, Sköldenberg B, Staland a, Forsgren M. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Lancet* [Internet]. 1991;337(8735):189–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1670839>
44. Aslanzadeh J, Osmon DR, Wilhelm MP, Espy MJ, Smith TF. A prospective study of the polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus in cerebrospinal fluid submitted to the clinical virology laboratory. *Mol Cell Probes*. 1992;6(5):367–73.
45. Ferrante P, Caldarelli-Stefano R, Omodeo-Zorini E, Vago L, Boldorini R, Costanzi G. PCR detection of JC virus DNA in brain tissue from patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Med Virol*. 1995;47(3):219–25.
46. Caugant DA, Høiby EA, Frøholm LO, Brandtzæg P. Polymerase Chain Reaction for Case

Ascertainment of Meningococcal Meningitis: Application to the Cerebrospinal Fluids Collected in the Course of the Norwegian Meningococcal Serogroup B Protection Trial. *Scand J Infect Dis*. 1996;28(2):149–53.

47. Casas I, Tenorio A, Echevarría JM, Klapper PE, Cleator GM. Detection of enteroviral RNA and specific DNA of herpesviruses by multiplex genome amplification. *J Virol Methods*. 1997;66(1):39–50.
48. Wildemann B, Haas J, Lynen N, Stinge K, Storch-Hagenlocher B. Diagnosis of cytomegalovirus encephalitis in patients with AIDS by quantitation of cytomegalovirus genomes in cells of cerebrospinal fluid. *Neurology*. 1998;50(3):693–7.
49. Kamei S, Takasu T, Morishima T, Yoshihara T, Tetsuka T. Comparative study between chemiluminescence assay and two different sensitive polymerase chain reactions on the diagnosis of serial herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(5):596–601.
50. Chesky M, Scalco R, Failace L, Read S, Jobim LF. Polymerase chain reaction for the laboratory diagnosis of aseptic meningitis and encephalitis. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2000;58(3B):836–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11018820>
51. Pérez LS, Redón IÁ, Valdés YR, Lago PM, Corredor MB, Puentes RP, et al. Detección rápida de Enterovirus mediante un método directo de reacción en cadena de la polimerasa. 2000;52(1):15–20.
52. Bestetti A, Pierotti C, Terreni M, Zappa A, Vago L, Lazzarin A, et al. Comparison of Three Nucleic Acid Amplification Assays of Cerebrospinal Fluid for Diagnosis of Cytomegalovirus Encephalitis. *Society*. 2001;39(3):1148–51.
53. Drago L, Lombardi A, De Vecchi E, Giuliani G, Bartolone R, Gismondo MR. Comparison of nested PCR and real time PCR of Herpesvirus infections of central nervous system in HIV patients. *BMC Infect Dis*. 2004;4:1–5.
54. Kawada J, Kimura H, Ito Y, Hoshino Y, Tanaka-Kitajima N, Ando Y, et al. Comparison of real-time and nested PCR assays for detection of herpes simplex virus DNA. *Microbiol Immunol* [Internet]. 2004;48(5):411–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15215628>
55. Failace L, Wagner M, Chesky M, Scalco R, Jobim LF. Simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus* sp. by polymerase chain reaction for the diagnosis of bacterial meningitis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(4):920–4.
56. Krause CH, Eastick K, Ogilvie MM. Real-time PCR for mumps diagnosis on clinical specimens- Comparison with results of conventional methods of virus detection and nested PCR. *J Clin Virol*. 2006;37(3):184–9.
57. Rebelo MC, Boente RF, Matos JDA, Hofer CB, Barroso DE. Assessment of a two-step nucleic acid amplification assay for detection of *Neisseria meningitidis* followed by capsular genogrouping. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006;101(7):809–13.
58. Castro CM, Puerto G, García LM, Orjuela DL, Polo CL, Garzón MC, et al. Identificación molecular de micobacterias no tuberculosas mediante el análisis de los patrones de restricción. *J Microbiol*. 2007;439–46.
59. Franzen-Röhl E, Tiveljung-Lindell A, Grillner L, Aurelius E. Increased detection rate in diagnosis of herpes simplex virus type 2 meningitis by real-time PCR using cerebrospinal fluid samples. *J Clin Microbiol*. 2007;45(8):2516–20.

60. Reyes S. M, Torres T. JP, Prado J. V, Vidal A. R. Diseño y evaluación de una reacción de polimerasa en cadena (RPC) múltiple, para la identificación de bacterias causantes de meningitis aguda en líquido cefalorraquídeo de niños chilenos. *Rev Med Chil.* 2008;136(3):338–46.
61. Takahashi T, Tamura M, Asami Y, Kitamura E, Saito K, Suzuki T, et al. Novel wide-range quantitative nested real-time PCR assay for *Mycobacterium tuberculosis* DNA: Development and methodology. *J Clin Microbiol.* 2008;46(5):1708–15.
62. Tuyama M, Boente RF, Rebelo MC, Igreja RP, Barroso DE. The utility of the polymerase chain reaction assay for aetiologic definition of unspecified bacterial meningitis cases. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2008;103(2):138–42.
63. Glass AJ, Venter M. Improved detection of JC virus in AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy by T-antigen specific fluorescence resonance energy transfer hybridization probe real-time PCR: Evidence of diverse JC virus genotypes associated with progress. *J Med Virol* [Internet]. 2009 Nov;81(11):1929–37. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmv.21618>
64. Mannonen L, Vainionpää R, Kauppinen J, Lienhard R, Tritten ML, Cannon G, et al. Evaluation of multiplex polymerase chain reaction and microarray-based assay for rapid herpesvirus diagnostics. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2012;73(1):74–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.02.015>
65. Srinivasan V, Gertz RE, Shewmaker PL, Patrick S, Chitnis AS, O’Connell H, et al. Using pcr-based detection and genotyping to trace streptococcus salivarius meningitis outbreak strain to oral flora of radiology physician assistant. *PLoS One.* 2012;7(2):7–10.
66. Ryschkewitsch CF, Jensen PN, Major EO. Multiplex qPCR assay for ultra sensitive detection of JCV DNA with simultaneous identification of genotypes that discriminates non-virulent from virulent variants. *J Clin Virol* [Internet]. 2013 Jul;57(3):243–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1386653213000929>
67. Rath PM, Schoch B, Adamzik M, Steinmann E, Buer J, Steinmann J. Value of multiplex PCR using cerebrospinal fluid for the diagnosis of ventriculostomy-related meningitis in neurosurgery patients. *Infection.* 2014;42(4):621–7.
68. Wang Y, Guo G, Wang H, Yang X, Shao F, Yang C, et al. Comparative study of bacteriological culture and real-time fluorescence quantitative PCR (RT-PCR) and multiplex PCR-based reverse line blot (mPCR/RLB) hybridization assay in the diagnosis of bacterial neonatal meningitis. *BMC Pediatr.* 2014;14(1):1–8.
69. Bhagchandani SP, Kubade S, Nikhare PP, Manke S, Chandak NH, Kabra D, et al. Nested PCR Assay for Eight Pathogens: A Rapid Tool for Diagnosis of Bacterial Meningitis. *Mol Diagn Ther* [Internet]. 2015 Feb 8;20(1):45–54. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40291-015-0174-z>
70. Walls T, McSweeney A, Anderson T, Jennings LC. Multiplex-PCR for the detection of viruses in the CSF of infants and young children. *J Med Virol* [Internet]. 2015 Mar;89(3):559–61. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmv.24461>
71. Conca N, Santolaya ME, Farfan MJ, Cofré F, Vergara A, Salazar L, et al. Diagnóstico etiológico en meningitis y encefalitis por técnicas de biología molecular. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2016;87(1):24–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.07.024>
72. Inazawa N, Hori T, Yamamoto M, Hatakeyama N, Yoto Y, Nojima M, et al. HHV-6 encephalitis may complicate the early phase after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation:

Detection by qualitative multiplex PCR and subsequent quantitative real-time PCR. J Med Virol [Internet]. 2016 Feb;88(2):319–23. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmv.24340>

73. Krasota A, Loginovskih N, Ivanova O, Lipskaya G. Direct identification of Enteroviruses in cerebrospinal fluid of patients with suspected meningitis by nested PCR amplification. Viruses. 2016;8(1).
74. Launes C, Casas-Alba D, Fortuny C, Valero-Rello A, Cabrerizo M, Muñoz-Almagro C. Utility of FilmArray meningitis/encephalitis panel during outbreak of brainstem encephalitis caused by enterovirus in catalonia in 2016. J Clin Microbiol. 2017;55(1):336–8.
75. McNabb KM, Briggs K, McKinney C. Implementation of a Rapid Molecular Meningitis Panel. Poster. 2017;(June):2017.

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
Cochrane Library	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	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. Aurelius <i>et al.</i>	1991	(43)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
2. Aslanzadeh <i>et al.</i>	1992	(44)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
3. Ferrante <i>et al.</i>	1995	(45)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
4. Caugant <i>et al.</i>	1996	(46)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
5. Casas <i>et al.</i>	1997	(47)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
6. Wildemann <i>et al.</i>	1998	(48)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
7. Kamei <i>et al.</i>	1999	(49)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
8. Chesky <i>et al.</i>	2000	(50)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
9. Pérez <i>et al.</i>	2000	(51)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
10. Bestetti <i>et al.</i>	2001	(52)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
11. Drago <i>et al.</i>	2004	(53)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
12. Kawada <i>et al.</i>	2004	(54)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
13. Failace <i>et al.</i>	2005	(55)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
14. Krause <i>et al.</i>	2006	(56)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
15. Rebelo <i>et al.</i>	2006	(57)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
16. Castro <i>et al.</i>	2007	(58)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
17. Franzen-Röhl <i>et al.</i>	2007	(59)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
18. Reyes <i>et al.</i>	2008	(60)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
19. Takahashi <i>et al.</i>	2008	(61)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
20. Tuyama <i>et al.</i>	2008	(62)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
21. Glass <i>et al.</i>	2009	(63)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
22. Mannonen <i>et al.</i>	2012	(64)	Intervenção não está de acordo com a

			PICO: Não utiliza FilmArray®.
23. Srinivasan <i>et al.</i>	2012	(65)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
24. Ryschkewitsch <i>et al.</i>	2013	(66)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
25. Rath <i>et al.</i>	2014	(67)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
26. Wang <i>et al.</i>	2014	(68)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
27. Bhagchandani <i>et al.</i>	2015	(69)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
28. Boussioux <i>et al.</i>	2015	(40)	Mídia não recomendada: Pôster. Incluído em Outras Evidências.
29. Walls <i>et al.</i>	2015	(70)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
30. Conca <i>et al.</i>	2016	(71)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
31. Hanson <i>et al.</i>	2016	(41)	Desenho do estudo não está de acordo com a PICO: Avaliação pré-clínica. Incluído em Outras Evidências.
32. Inazawa <i>et al.</i>	2016	(72)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
33. Krasota <i>et al.</i>	2016	(73)	Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.
34. Kim <i>et al.</i>	2017	(42)	Mídia não recomendada: Resumo de Pôster. Incluído em Outras Evidências.
35. Launes <i>et al.</i>	2017	(74)	Mídia não recomendada: Carta ao editor.
36. McNabb <i>et al.</i>	2017	(75)	Mídia não recomendada: Pôster; Comparador não está de acordo com a PICO: Não compara com métodos diagnósticos.

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. (29)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de diagnóstico (QUADAS-2). (30,31)

Parâmetros		Graf 2016 (32)	Leber 2016 (1)	Messacar 2016 (33)	Rhein 2016 (34)
DOMÍNIO 1 – SELEÇÃO DE PACIENTES					
Risco de viés					
1.1	Os pacientes foram recrutados de maneira consecutiva ou através de amostras aleatórias?	Sim () Não (X) Incerto ()	Sim (X) Não () Incerto ()	Sim () Não (X) Incerto ()	Sim () Não (X) Incerto ()
1.2	O desenho caso-controle foi evitado?	Sim () Não (X) Incerto ()	Sim (X) Não () Incerto ()	Sim (X) Não () Incerto ()	Sim (X) Não () Incerto ()
1.3	O estudo evitou exclusões inapropriadas?	Sim () Não ()	Sim () Não ()	Sim () Não ()	Sim () Não ()

		Incerto (X)	Incerto (X)	Incerto (X)	Incerto (X)
Preocupações relacionadas à aplicabilidade					
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 ()	Baixa (X) Alta () Incerta ()
DOMÍNIO 2 – TESTE ÍNDICE					
Risco de viés					
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 ()	Sim (X) Não () 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)	Sim () Não () Incerto (X)
Preocupações relacionadas à aplicabilidade					
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 ()	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 ()	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 ()	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 ()	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)	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 ()	Sim (X) Não () Incerto ()
4.3	Todos os pacientes foram incluídos nas análises?	Sim () Não () Incerto (X)	Sim () Não (X) Incerto ()	Sim () Não () Incerto (X)	Sim (X) Não () Incerto ()

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de diagnóstico (QUADAS-2). (30,31)

Parâmetros		Wootton 2016 (35)	Arora 2017 (36)	Liesman 2018 (37)
DOMÍNIO 1 – SELEÇÃO DE PACIENTES				
Risco de viés				
1.1	Os pacientes foram recrutados de maneira consecutiva ou através de amostras aleatórias?	Sim () Não (X) Incerto ()	Sim () Não (X) Incerto ()	Sim () Não (X) Incerto ()
1.2	O desenho caso-controle foi evitado?	Sim (X) Não () Incerto ()	Sim (X) Não () Incerto ()	Sim () Não (X) Incerto ()

1.3	O estudo evitou exclusões inapropriadas?	Sim () Não () Incerto (X)	Sim () Não () Incerto (X)	Sim () Não () Incerto (X)
Preocupações relacionadas à aplicabilidade				
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 ()
DOMÍNIO 2 – TESTE ÍNDICE				
Risco de viés				
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)
Preocupações relacionadas à aplicabilidade				
2.3	Existe uma preocupação que o teste índice, sua	Baixa (X)	Baixa (X)	Baixa (X)

	condução ou interpretação difere da questão de pesquisa da revisão?	Alta () Incerta ()	Alta () Incerta ()	Alta () Incerta ()
DOMÍNIO 3 – PADRÃO DE REFERÊNCIA				
Risco de viés				
3.1	O padrão de referência provavelmente classificou corretamente a condição-alvo?	Sim () Não () Incerto (X)	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	Sim ()	Sim ()	Sim ()

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