

***FilmArray® Respiratory Panel*** na identificação  
de infeções do trato respiratório em  
pacientes imunocomprometidos.

Cliente: BioMérieux

Versão: 18 de fevereiro de 2019

***FilmArray® Respiratory Panel* na identificação de infecções do trato respiratório em pacientes imunocomprometidos.**

---

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. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....           | 9  |
| 1.1. Visão geral da doença .....   | 9  |
| 1.2. Epidemiologia.....  | 10 |
| 1.2.1. Doenças relacionadas a infecções do trato respiratório superior ..... | 10 |
| 1.2.2. Doenças relacionadas a infecções do trato respiratório inferior ..... | 11 |
| 1.2.3. Infecções do trato respiratório em pacientes imunocomprometidos ..... | 13 |
| 1.3. Diagnóstico.....  | 13 |
| 1.4. Abordagem terapêutica .....   | 15 |
| 1.4.1. Infecções do trato respiratório superior .....                        | 15 |
| 1.4.2. Infecções do trato respiratório inferior .....                        | 16 |
| 1.5. Limitações atuais para o diagnóstico .....                              | 16 |
| 2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....                                     | 18 |
| 2.1. Teste FilmArray® Respiratory Panel .....                                | 18 |
| 2.1.1. Indicação .....   | 18 |
| 2.1.2. Metodologia do teste .....  | 19 |
| 3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....   | 20 |
| 3.1. Questão do estudo .....   | 20 |
| 3.1.1. Teste índice .....  | 20 |
| 3.1.2. População .....   | 20 |
| 3.1.3. Padrão de referência .....  | 21 |
| 3.2. Estratégia de busca .....   | 21 |
| 3.2.1. Fontes de dados .....   | 21 |
| 3.2.2. Vocabulário controlado.....   | 21 |
| 3.3. Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....                        | 27 |
| 3.4. Critérios de qualidade .....  | 28 |
| 3.5. Resultados da busca realizada .....                                     | 28 |
| 3.5.1. Seleção dos artigos.....  | 28 |
| 3.5.2. Descrição dos estudos selecionados .....                              | 30 |
| 3.5.3. Análise da qualidade da evidência .....                               | 40 |

|  |    |
|--|----|
| 3.5.4. Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos. | 41 |
| 3.6. Outras evidências científicas .....   | 47 |
| Poelman 2015.....  | 47 |
| Nelson 2015.....   | 48 |
| Martinez 2016 .....  | 52 |
| Leber 2018.....  | 53 |
| 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....   | 56 |
| 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....  | 58 |
| ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....                           | 71 |
| ANEXO 2. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....  | 72 |
| ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS .....                            | 77 |

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

|               |  |
|---------------|--|
| <b>CRD</b>    | Centre for Reviews and Dissemination                         |
| <b>DNA</b>    | Ácido desoxirribonucleico                                    |
| <b>EA</b>     | Evento adverso   |
| <b>FDA</b>    | <i>Food and Drug Administration</i>                          |
| <b>IC</b>     | Intervalo de confiança                                       |
| <b>ITR</b>    | Infecção do trato respiratório                               |
| <b>ITRI</b>   | Infecção do trato respiratório inferior                      |
| <b>ITRS</b>   | Infecção do trato respiratório superior                      |
| <b>LD</b>     | <i>Laboratory developed</i>                                  |
| <b>LILACS</b> | Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde |
| <b>OMS</b>    | Organização Mundial da Saúde                                 |
| <b>OR</b>     | <i>Odds Ratio</i>  |
| <b>PAC</b>    | Pneumonia adquirida na comunidade                            |
| <b>PCR</b>    | Reação em cadeia de polimerase                               |
| <b>QALY</b>   | Anos de vida ajustados pela qualidade                        |
| <b>RCEI</b>   | Razão de custo-efetividade incremental                       |
| <b>RM</b>     | Ressonância magnética  |
| <b>RP</b>     | <i>Respiratory Panel</i>                                     |
| <b>SNC</b>    | Sistema nervoso central                                      |
| <b>TC</b>     | Tomografia computadorizada                                   |
| <b>UTI</b>    | Unidade de terapia intensiva                                 |
| <b>VSR</b>    | Vírus sincicial respiratório                                 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. Principais agentes causadores de infecções do trato respiratório. (5,6) .....  | 10 |
| Tabela 2. Incidência de PAC por 100.000 habitantes em pacientes com idade ≥ 50 anos internados no Brasil, no período de 2000 a 2007. Isturiz, 2010. (20) ..... | 12 |
| Tabela 3. Testes diagnósticos para patógenos causadores de ITRI. Carroll, 2002. (28) .....   | 15 |
| Tabela 4. Patógenos respiratórios identificados pelo FilmArray® RP. BioFire Diagnostics, 2014. (33) .....  | 18 |
| Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO. ....  | 20 |
| Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca. ....   | 22 |
| Tabela 7. Estratégias de busca. ....   | 26 |
| Tabela 8. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo. ....  | 30 |
| Tabela 9. Decisões de admissão, duração da internação, tempo de resposta e testes auxiliares. Rappo, 2016. (38) .....  | 33 |
| Tabela 10. Avaliação da qualidade da evidência, através do instrumento QUADAS-2. ....  | 40 |
| Tabela 11. Estudos clínicos incluídos para análise. ....   | 41 |
| Tabela 12. Características do conceito de €hora: implementação do teste de ponto de impacto versus PCR. Poelman, 2015. (41).....                               | 48 |
| Tabela 13. Resultados da análise de custo-efetividade. Nelson, 2015. (42).....   | 50 |
| Tabela 14. Sumário de performance de FilmArray® RP versus comparador <sup>a</sup> . Leber, 2018. (52) ....   | 54 |

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos. ....   | 29 |
| Figura 2. Porcentagem de detecção de adenovírus humano por FilmArray® RP de acordo com os limiares de ciclo por LD-PCR. Song, 2016. (39).....  | 39 |
| Figura 3. RCEI para FilmArray® RP comparado a imunofluorescência direta, teste rápido de antígeno e PCR tradicional: (A) custo do teste FilmArray® RP; (B) número de pacientes que buscaram cuidados durante a estação de influenza; (C) prevalência de influenza; (D) probabilidade de receber antivirais em casos positivos por teste rápido. Nelson, 2015. (42) ..... | 51 |
| Figura 4. Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade: (A) pacientes entre 3 e 36 meses; (B) pacientes entre 3 e 18 anos. Nelson, 2015. (42).....  | 52 |

## 1. CONTEXTO

### 1.1. Objetivo do parecer

FilmArray® RP está sendo proposto para a seguinte indicação:

**FilmArray® RP:**

Diagnóstico de infecções respiratórias em pacientes imunocomprometidos com suspeita de infecções no trato respiratório.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança do FilmArray® RP no diagnóstico de infecções respiratórias em pacientes imunocomprometidos com suspeita de infecções no trato respiratório, visando sua incorporação no Sistema de Saúde Suplementar.



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

### **2.1. Visão geral da doença**

De acordo com a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS), as enfermidades respiratórias são doenças ou infecções que acometem o trato respiratório superior ou inferior, resultando na obstrução da passagem de ar nas vias nasais, nos brônquios e nos pulmões. (1) As infecções do trato respiratório (ITR) constituem o tipo mais comum de infecção gerenciada por profissionais da saúde. Estas apresentam grande importância devido ao seu impacto no âmbito econômico, na qualidade de vida, na mortalidade, no surgimento de patógenos resistentes a antimicrobianos e seu potencial para disseminação epidêmica. (2)

As infecções respiratórias se apresentam em diferentes manifestações. Podem ser tanto agudas, como pneumonias e resfriados comuns, quanto crônicas, no caso da tuberculose. A frequência de infecções do trato respiratório superior (ITRS) é mais alta em comparação com as do trato respiratório inferior (ITRI). Contudo, as ITRI são responsáveis por causar doenças de maior gravidade, como gripe, pneumonia, tuberculose e bronquiolite, quadros estes que caracterizam as principais causas de óbito por infecções respiratórias. (3)

As ITRs são frequentemente causadas por patógenos como vírus e bactérias. As ITRs virais acometem, na maioria dos casos, o trato respiratório superior, sendo as principais responsáveis pelo desenvolvimento de infecções respiratórias agudas e, conseqüentemente, pelas decorrências deste acometimento, como a falta ao trabalho e aos estudos. Ainda que, em sua maioria, as ITRs apresentem um caráter autolimitado, algumas destas podem levar a complicações graves, com acometimento do sistema nervoso central (SNC), obstrução súbita das vias aéreas devido a epiglote e difteria, febre reumática após amigdalite estreptocócica, entre outros. Agentes bacterianos também podem causar ITRs, embora sejam mais frequentemente associados a ITRs, onde a incidência de infecções crônicas também é mais elevada. (4)

Os principais agentes relacionados ao desenvolvimento das ITRs estão descritos na Tabela 1.

**Tabela 1. Principais agentes causadores de infecções do trato respiratório. (5,6)**

| Local da infecção                        | Etiologia  | Agente etiológico   |
|--|------------|---|
| Infecções do trato respiratório superior | Viral      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rinovírus humano</li> <li>• Influenza A e B</li> <li>• Parainfluenza</li> <li>• Vírus sincicial respiratório</li> <li>• Adenovírus</li> <li>• Metapneumovírus</li> <li>• Enterovírus</li> </ul>  |
|  | Bacteriana | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Chlamydophila pneumoniae</i></li> <li>• <i>Bordetella pertussis</i></li> <li>• <i>Mycoplasma pneumoniae</i></li> <li>• <i>Streptococcus pyogenes</i></li> <li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i></li> </ul> |
| Infecções do trato respiratório inferior | Viral      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parainfluenza vírus 1, 2 e 3</li> <li>• Vírus sincicial respiratório</li> <li>• Metapneumovírus humano</li> <li>• Influenza</li> <li>• Adenovírus</li> </ul>   |
|  | Bacteriana | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>• <i>Mycoplasma pneumoniae</i></li> <li>• <i>Streptococcus pyogenes</i></li> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>• <i>Chlamydophila pneumoniae</i></li> </ul>   |

A existência de uma infecção viral recente ou corrente no trato respiratório pré-dispõe o organismo do hospedeiro a infecções bacterianas secundárias, podendo levar a um quadro de coinfeção. Este quadro de maior suscetibilidade do hospedeiro é estabelecido devido a mecanismos de supressão do sistema imune inato e adquirido suportados pelas partículas virais, favorecendo o crescimento, adesão e a invasão bacteriana no trato respiratório. (7)

## 2.2. Epidemiologia

### 2.2.1. Doenças relacionadas a infecções do trato respiratório superior

As ITRSs podem ocorrer após a inalação de gotículas contaminadas com patógenos, que invadem a mucosa e dão início ao processo infeccioso. Estas infecções acometem sítios como laringe,

faringe, seios paranasais e cavidade nasal, causando enfermidades como o resfriado comum e a sinusite. (8)

O resfriado comum é uma infecção viral cuja incidência aumenta nas estações mais frias do ano: outono e inverno. Em média, indivíduos adultos são acometidos por resfriados comuns de 4 a 6 vezes por ano, tendo esse índice aumentado em crianças, que são acometidas de 6 a 8 vezes por ano. A doença é considerada a primeira causa de visitas médicas, absenteísmo, responsável por 40% do tempo laboral perdido, e motivo de cerca de 30% das ausências registradas em escolas. (8,9) Dentre as manifestações estão os sintomas clássicos de obstrução e descarregamento nasal, espirros, garganta seca e tosse, podendo estar presentes também mialgia e dor de cabeça. (8)

Em relação a sinusite, estima-se que 0,5% das complicações de ITRs são ocasionadas por esta infecção. A sinusite aguda é a segunda doença infecciosa mais comum observada na clínica geral e a sua incidência varia de 15 a 40 casos por 1000 pacientes ao ano, sendo mais comum o acometimento de adultos, uma vez que estes possuem os seios nasais totalmente desenvolvidos, diferentemente das crianças. (10)

A sinusite também pode se manifestar de forma crônica, associada a um grande impacto econômico e na qualidade de vida dos pacientes. No Brasil, um estudo transversal mostrou que a prevalência de sinusite crônica no estado de São Paulo foi de 5,51% no ano de 2014. (11)

As principais manifestações da sinusite são dor, sensação de pressão e sensibilidade nos seios da face acometidos, sendo mais comum o envolvimento dos seios maxilar e etmoide. (8)

### **2.2.2. Doenças relacionadas a infecções do trato respiratório inferior**

Dentre os sítios de acometimento das ITRs estão incluídos o pulmão, o brônquio principal e a traqueia, sendo as principais infecções a bronquite aguda, a bronquiolite e a pneumonia. (12)

Assim como a maioria das infecções virais do trato respiratório, a bronquite aguda é mais frequente em estações do ano de baixa temperatura, como o outono e o inverno. (13) Segundo Worrall *et al.*, 2008, a bronquite aguda é a quinta razão mais frequente de visitas ao clínico geral por adultos, e também é responsável, em média, por 2 a 3 dias de ausência no trabalho a cada crise. Estima-se que agentes virais sejam responsáveis por 85% a 95% dos casos de bronquite em adultos, sendo a tosse aguda e comumente produtiva o sintoma mais comum. (14)

A bronquiolite, infecção causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) e pelo vírus parainfluenza do tipo 3, é uma infecção que acomete principalmente crianças de 2 a 6 meses de idade, sendo uma das principais causas de hospitalização e morbidade nessa faixa etária. (15,16) Nos Estados Unidos, aproximadamente 20% das crianças desenvolvem bronquiolite durante seu primeiro ano de vida. A incidência de morte por falência respiratória devido a bronquiolite causada por VSR varia entre 2,9 a 5,3 mortes por 100.000 crianças com menos de 12 meses de idade. (17) A bronquiolite tem como primeira manifestação sintomática a produtividade nasal. Após alguns dias, aparecem os sintomas de tosse, taquipneia, aumento do esforço ao respirar, grunhidos e dilatação das narinas. (18)

Já a pneumonia, em especial a adquirida em comunidade, ou PAC, é uma das principais causas de mortalidade mundialmente, principalmente nos pacientes que são hospitalizados em função da infecção. Nos EUA, a PAC é responsável pelo acometimento de, aproximadamente, 5,6 milhões de pacientes por ano, sendo considerada a sexta maior causa de mortalidade entre pacientes maiores de 65 anos. (19)

Segundo dados do estudo elaborado por Isturiz *et al.*, 2010, entre 2000 e 2007 foram realizadas 1.524.376 admissões hospitalares ocasionadas por PAC. De acordo com uma estimativa realizada por este estudo, no Brasil, ocorrem 1.920.000 casos de PAC por ano, com maior acometimento da população com idade avançada. (20) A incidência de PAC na população  $\geq 50$  anos entre os anos de 2000 e 2007 está representada na tabela abaixo.

**Tabela 2. Incidência de PAC por 100.000 habitantes em pacientes com idade  $\geq 50$  anos internados no Brasil, no período de 2000 a 2007. Isturiz, 2010. (20)**

| <b>Idade (anos)</b>         | <b>2000</b> | <b>2001</b> | <b>2002</b> | <b>2003</b> | <b>2004</b> | <b>2005</b> | <b>2006</b> | <b>2007</b> |
|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>50 a 59</b>              | 400         | 358         | 316         | 309         | 330         | 296         | 299         | 299         |
| <b>60 a 69</b>              | 651         | 586         | 517         | 526         | 599         | 526         | 526         | 524         |
| <b>70 a 79</b>              | 1.134       | 1.096       | 1.013       | 1.067       | 1.241       | 1.115       | 1.150       | 1.193       |
| <b><math>\geq 80</math></b> | 2.177       | 2.162       | 2.078       | 2.256       | 2.716       | 2.556       | 2.684       | 2.895       |

### **2.2.3. Infecções do trato respiratório em pacientes imunocomprometidos**

Pacientes imunocomprometidos estão mais suscetíveis a infecções e outras complicações clínicas do que a população geral. Enquanto a ocorrência de infecções respiratórias virais é pouco associada diretamente à mortalidade nos imunocompetentes, o impacto clínico destas doenças em pacientes imunocomprometidos é muito mais grave. (21) Em pacientes que realizaram transplante, situação em que são usualmente submetidos a tratamento com imunossuppressores, o risco de complicações infecciosas é maior, e cursa com maior gravidade. (22)

Sem tratamento, doenças respiratórias como a pneumonia por VSR são uniformemente fatais em pacientes altamente imunocomprometidos, dependendo de um diagnóstico rápido e com alta acurácia para realização do tratamento adequado. (21) Assim como o VSR, doenças respiratórias sérias associadas a infecção por metapneumovírus humano têm sido reportadas em pacientes imunocomprometidos, principalmente em adultos com condições sanguíneas malignas ou que tenham sido submetidos a transplante de órgãos ou de medula óssea. Nestes pacientes, a pneumonia permanece como a complicação séria mais frequente após transplante de células hematopoiéticas. (23)

### **2.3. Diagnóstico**

O diagnóstico de ITRs é, em geral, realizado a partir da condição clínica e dos sintomas do paciente. Para o resfriado comum, o diagnóstico é dado quando o quadro se manifesta sem febre, com sintomas localizados na região da nasofaringe e ausência de eosinófilos na secreção nasal. Podem ser utilizados como métodos diagnósticos o hemograma completo, *swab* orofaríngeo, e teste de anticorpo heterófilo. (12,24)

A obtenção do diagnóstico de sinusite aguda se dá a partir de achados clínicos. Pode ser utilizada cultura da secreção nasal para investigação de agentes bacterianos, porém o método não é muito eficaz devido ao risco de contaminação pela microbiota residente do próprio paciente. Métodos diagnósticos podem incluir, além da análise dos sintomas, endoscopia nasal, cultura sinusal, tomografia computadorizada (TC) e radiografia dos seios da face. (12,25) Para diagnóstico de sinusite crônica, pode ser realizada análise da arcada dentária, radiografia dos seios da face, cultura sinusal, endoscopia nasal, TC, ressonância magnética (RM) e teste de alergia. (12,26)

Nos casos de faringite, a investigação diagnóstica é focada na identificação de infecções atribuídas ao grupo A de *Streptococcus* beta-hemolítico, assim como de infecções com potencial para

complicações mais sérias. Podem ser feitas culturas da orofaringe para identificação de bactérias, e a análise sorológica é recomendada para confirmar a etiologia por agentes virais e pelas bactérias *Mycoplasma* ou *Chlamydia*. Testes de imunofluorescência direta e aglutinação do látex podem ser utilizados para detecção de *Streptococcus* do grupo A à partir de *swabs* faríngeos. Sondas genéticas e teste de reação em cadeia de polimerase (PCR) são utilizados para detecção de agentes não usuais, porém são metodologias pouco empregadas na rotina. (12)

As avaliações clínica e laboratorial de pacientes com ITRIs são vitais para a realização do diagnóstico, porém, seu uso apropriado é controverso, uma vez que suas limitações envolvem a qualidade e diversidade de amostras coletadas, possível contaminação com espécies residentes da microbiota orofaríngea, a variedade de patógenos que podem ocasionar tal condição (bactérias, vírus e fungos) e também a complexa fisiopatologia das infecções. (27,28)

Os principais métodos diagnósticos utilizados para ITRIs são a sorologia, a cultura e a investigação por PCR, sendo este último não padronizado pelo *Food and Drug Administration* (FDA). As metodologias aplicadas para a realização do diagnóstico laboratorial em pacientes com ITRI estão representadas na Tabela 3. (28)

**Tabela 3. Testes diagnósticos para patógenos causadores de ITRI. Carroll, 2002. (28)**

| Patógeno  | Ensaio disponível   |
|---|---|
| <b>Bactérias</b>                                  |   |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                   | Coloração pela técnica de Gram e cultura do escarro, lavado broncoalveolar ou outras secreções; coloração pela técnica de Gram e cultura do líquido pleural; hemocultura. |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>                      | Sorologia, cultura e PCR.   |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i>                       | Sorologia, cultura e PCR.   |
| <i>Bordetella sp.</i>                             | Cultura, teste de imunofluorescência direta, sorologia e PCR.   |
| <b>Vírus</b>                                      |   |
| Vírus influenza e parainfluenza vírus 1, 2, 3 e 4 | Imunocromatografia de amostra de <i>swab</i> nasal/nasofaríngeo   |
| VSR   | Imunocromatografia de amostra de <i>swab</i> nasal/nasofaríngeo   |
| Adenovírus  | Imunocromatografia de amostra de <i>swab</i> nasal/nasofaríngeo e PCR.  |

PCR: reação em cadeia de polimerase; VSR: vírus sincicial respiratório.

## 2.4. Abordagem terapêutica

### 2.4.1. Infecções do trato respiratório superior

Uma vez que os vírus são os principais responsáveis pela maioria das ITRs, o tratamento com antimicrobiano não é o recomendado, sendo administrados medicamentos como paracetamol (7 a 15 mg/kg/dose) e ibuprofeno (4 a 10 mg/kg/dose), considerados analgésicos padrão. (29)

Em casos de rinossinusite de etiologia bacteriana, como infecções por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*, recomenda-se a administração de antibióticos como amoxicilina (50 mg/kg/dia) com ou sem clavulanato como tratamento de primeira linha. A ceftriaxona (50mg/kg/dia) é indicada para crianças que não são capazes de receber medicamentos via oral. A duração do tratamento pode variar entre 10 a 28 dias. (29)

Em pacientes com otite média aguda, se administra amoxicilina (50 mg/kg/dia) com ou sem clavulanato como tratamento de primeira linha. Outros tratamentos incluem cefaclor (40 a 50 mg/kg/dia) e cefuroxima-axetil (30 mg/kg/dia) ou cefpodoxima-proxetil (8 mg/kg/dia). Em casos de faringite bacteriana, recomenda-se também o tratamento com amoxicilina (50 mg/kg/dia) como antibioticoterapia de primeira linha. (29)

#### **2.4.2. Infecções do trato respiratório inferior**

As principais patologias causadas pelas ITRIs são a bronquite aguda e PAC. Em casos de bronquite aguda por *Bordetella pertussis*, é indicado tratamento com azitromicina (10 mg/kg/dia) por três dias. Para bronquite aguda de etiologia viral, recomenda-se o uso de medicamentos antivirais (*e.g.* oseltamivir) para pacientes com alto risco de desenvolver complicações da influenza. Outra alternativa para o tratamento de influenza são as vacinas, que se mostraram efetivas para prevenir pneumonia, hospitalização e óbito em idosos. (30)

Em casos de PAC causada por *Streptococcus pneumoniae*, recomenda-se que a antibioticoterapia inicial seja com a combinação de penicilinas e macrolídeos ou terapia única com quinolonas em pacientes hospitalizados. Para pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva (UTI), a terapia com antibióticos depende do risco para infecção por *Pseudomonas sp.* Os pacientes com PAC grave são tratados com uma terapia combinada em sua maioria, contudo podem receber tratamento com quinolonas respiratórias em caso de ausência de risco para choque séptico. (30)

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

ITRs são condições clínicas que acometem um grande número de pessoas, têm impacto econômico relevante devido à perda de produtividade, estão associadas ao aumento de resistência a antimicrobianos e apresentam caráter epidêmico, portanto, o diagnóstico e tratamento específicos e rápidos dessas patologias são fundamentais para minimizar sua morbidade e mortalidade. (2) Em imunocomprometidos, o impacto clínico destas doenças é muito mais grave (21,22) levando à necessidade de diagnóstico rápido e instituição imediata de tratamento específico.



Os testes utilizados atualmente para o diagnóstico incluem parâmetros celulares de amostras do trato respiratório, diferenciação de infecção viral ou bacteriana, cultura, coloração de Gram, métodos moleculares por PCR, aglutinação por látex e exames de imagem. (12)

Atualmente, o papel dos diagnósticos laboratoriais na identificação de patógenos em doenças como a PAC ainda é controverso. As limitações apresentadas pelas metodologias utilizadas para diagnóstico levaram ao desenvolvimento de *guidelines* para abordagens de tratamento empírico. (28)

As infecções mistas, ou seja, com dois ou mais patógenos, podem ser subnotificadas devido à sensibilidade limitada dos métodos diagnósticos disponíveis, apesar de sua ocorrência não incomum. (31)

Os métodos disponíveis, como a cultura (escarro ou hemocultura, por exemplo) e a sorologia, envolvem requerimentos técnicos específicos e tempo para serem realizadas, oferecendo resultados tardios, sendo o tempo um fator crítico no manejo de determinados quadros de infecções. No contexto da sorologia, o teste necessita ainda de uma segunda amostra para a fase de convalescença, o que resulta na limitação da utilidade clínica dessas técnicas pela demanda de mais recursos e tempo para obtenção do resultado. (32)

Em relação ao PCR, outra técnica comum realizada para diagnóstico, a limitação mais importante é a possibilidade de contaminação das amostras, caso entre em contato com a microbiota residente do paciente, resultando na dificuldade em interpretar se os resultados positivos observados são provenientes da infecção ou colonização do material ou da própria amostra. Outra limitação da técnica de PCR é relacionada à falta de informações na literatura para validação de alguns testes específicos para agentes como *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* e *L. pneumophila*, que não dispõem de informações suficientes. (32)

Atualmente, há uma série de desafios diagnósticos para a identificação de pacientes com ITR, especialmente naqueles imunocomprometidos. Embora a etiologia seja diversa, a maioria das infecções apresenta os sintomas comuns de coriza ou obstrução nasal, tosse seca ou produtiva, dificuldade ao respirar, mialgia e dor de cabeça. A sobreposição destes sintomas nos diferentes quadros garante a importância do discernimento diagnóstico para o melhor cuidado ao paciente. (12)

Devido à variedade 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

#### 2.1. Teste FilmArray® Respiratory Panel

O FilmArray® *Respiratory Panel* (RP) é um teste diagnóstico *in vitro*, qualitativo e multiplex, capaz de detectar e identificar, simultaneamente, material genético de bactérias e vírus. O ensaio RP é realizado a partir da coleta de amostras por *swabs* da nasofaringe de pacientes que possuem suspeita de infecção das vias respiratórias.

Os patógenos identificados pelo FilmArray® RP estão apresentados na Tabela 4.

**Tabela 4. Patógenos respiratórios identificados pelo FilmArray® RP. BioFire Diagnostics, 2014.**  
(33)

| Bactérias  | Vírus  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Bordetella pertussis</i></li><li>• <i>Chlamydophila pneumoniae</i></li><li>• <i>Mycoplasma pneumoniae</i></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Adenovírus</li><li>• Coronavírus 229EEE, HKU0, NL63, OC43</li><li>• Enterovírus</li><li>• Rinovírus humano</li><li>• Metapneumovírus humano</li><li>• Influenza A (H1, H1-2009, e H3)</li><li>• Influenza B</li><li>• Vírus parainfluenza 1</li><li>• Vírus parainfluenza 2</li><li>• Vírus parainfluenza 3</li><li>• Vírus parainfluenza 4</li><li>• Vírus sincicial respiratório</li></ul> |

##### 2.1.1. Indicação

O FilmArray® RP é indicado para auxiliar o diagnóstico de agentes específicos comumente associados a infecções do trato respiratório. 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® RP, fazendo necessária a

realização de testes laboratoriais adicionais, como culturas virais e bacterianas, imunofluorescência direta e radiografia.

### **2.1.2. Metodologia do teste**

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

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

## 4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

### 3.1. Questão do estudo

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a acurácia do FilmArray® RP no diagnóstico de infecções do trato respiratório, em pacientes imunocomprometidos.

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 5).

**Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.**

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>P – População</b>            | Pacientes imunocomprometidos com suspeita de infecções no trato respiratório.   |
| <b>I – Teste índice</b>         | <i>FilmArray® Respiratory Panel</i> .   |
| <b>C – Padrão de referência</b> | Métodos convencionais: cultura viral, cultura bacteriana, Imunofluorescência direta e PCR.  |
| <b>O – Desfechos</b>            | Avaliação clínica: acurácia.<br>Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental e impacto orçamentário. |
| <b>Desenho de Estudo</b>        | Metanálises, revisões sistemáticas, estudos de acurácia, ensaios clínicos, estudos observacionais e avaliações econômicas.                                |

PCR: reação em cadeia de polimerase.

**Pergunta:** O uso de *FilmArray® Respiratory Panel* é capaz identificar, de forma simultânea, patógenos (bactérias e vírus) em pacientes imunocomprometidos com suspeita de infecções respiratórias, quando comparado aos métodos convencionais?

#### 3.1.1. Teste índice

FilmArray® RP.

#### 3.1.2. População

Pacientes imunocomprometidos com suspeita de infecções no trato respiratório.

### **3.1.3. Padrão de referência**

Cultura viral, cultura bacteriana, imunofluorescência direta e PCR.

## **3.2. Estratégia de busca**

### **3.2.1. Fontes de dados**

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas que avaliaram o FilmArray® RP para diagnóstico de pacientes imunocomprometidos com suspeita de infecções no trato respiratório. 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.

### **3.2.2. 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 7.

**Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.**

|                            | Linha da Patologia                   | Linha da Intervenção  | Filtro para ECR + RS   | Filtro econômico  |
|----------------------------|--------------------------------------|---|--|---|
| <b>BIBLIOTECA COCHRANE</b> | Respiratory Tract Infections         | Multiplex Polymerase Chain Reaction OR<br>Nested Polymerase Chain Reaction OR<br>FilmArray Respiratory Panel OR FilmArray<br>RP Panel   | -  | -   |
| <b>PUBMED</b>              | "Respiratory Tract Infections"[Mesh] | ("Multiplex Polymerase Chain Reaction"[Mesh] OR "Nested Polymerase Chain Reaction" OR "Nested PCR" OR "PCR, Nested" OR "Respiratory Viral Panel Multiplex Nucleic Acid Assay" OR "FilmArray Respiratory Panel" OR "FilmArray RP Panel") | ((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] 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 | ((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   |
|--------------------|---|--|--|
|                    |   | 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]))))                           |  |
| <b>LILACS</b>      | "Respiratory Tract Infections" OR "Infecciones del Sistema Respiratorio" OR "Infecções Respiratórias" | "Multiplex Polymerase Chain Reaction" OR "Reacción en Cadena de la Polimerasa Multiplex" OR "Reação em Cadeia da Polimerase Multiplex" OR "Nested Polymerase Chain Reaction" OR "Nested PCR" OR "PCR, Nested" OR "FilmArray Respiratory Panel" OR "FilmArray RP Panel" | (tw:((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 Custos" 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 |

| Linha da Patologia | Linha da Intervenção | Filtro para ECR + RS | Filtro econômico  |
|--------------------|----------------------|----------------------|---|
|                    |                      |                      | "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 |



| Linha da Patologia | Linha da Intervenção            | Filtro para ECR + RS  | Filtro econômico  |
|--------------------|---------------------------------|---|---|
|                    |                                 |   | "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR<br>"Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR<br>"Economic Value of Life" OR "Valor<br>Econômico da Vida" OR "Avaliação<br>Econômica da Vida" OR "Evaluación<br>Económica de la Vida" OR "Valor Económico<br>de la Vida" OR "Valoración Económica de la<br>Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR<br>"Economía de la Enfermería" OR "Nursing<br>Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR<br>Farmacoeconomia OR "Economía<br>Farmacéutica" OR "Pharmaceutical<br>Economics" OR Pharmacoeconomics OR<br>"Economia em Farmácia" OR "Economia da<br>Farmácia" OR "Economia da Farmacologia"<br>OR "Economia Farmacêutica" OR<br>Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e<br>Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees<br>and Charges" OR charges OR price\$ OR preço<br>OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR<br>cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR<br>Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary<br>Control" OR "Controle Orçamentário" OR<br>"Control Presupuestario"))))))) |
| CDR                | Respiratory Tract<br>Infections | Multiplex Polymerase Chain Reaction OR<br>Nested Polymerase Chain Reaction OR<br>FilmArray Respiratory Panel OR FilmArray<br>RP 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 7. Estratégias de busca.**

**PUBMED**

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS**

((("Respiratory Tract Infections"[Mesh]) AND ("Multiplex Polymerase Chain Reaction"[Mesh] OR "Nested Polymerase Chain Reaction" OR "Nested PCR" OR "PCR, Nested" OR "Respiratory Viral Panel Multiplex Nucleic Acid Assay" OR "FilmArray Respiratory Panel" OR "FilmArray RP 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: 385 títulos.**

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA (Estudos econômicos)**

((("Respiratory Tract Infections"[Mesh]) AND ("Multiplex Polymerase Chain Reaction"[Mesh] OR "Nested Polymerase Chain Reaction" OR "Nested PCR" OR "PCR, Nested" OR "Respiratory Viral Panel Multiplex Nucleic Acid Assay" OR "FilmArray Respiratory Panel" OR "FilmArray RP 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: 24 títulos.**

**LILACS**

▪ **BUSCA SIMPLES**

(tw:(("Respiratory Tract Infections" OR "Infecciones del Sistema Respiratorio" OR "Infecções Respiratórias")) AND (tw:(("Multiplex Polymerase Chain Reaction" OR "Reacción en Cadena de la Polimerasa Multiplex" OR "Reação em Cadeia da Polimerase Multiplex" OR "Nested Polymerase Chain Reaction" OR "Nested PCR" OR "PCR, Nested" OR "FilmArray Respiratory Panel" OR "FilmArray RP Panel"))))

**Resultado: 35 títulos.**

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA (Estudos econômicos)**

(tw:(tw:(("Respiratory Tract Infections" OR "Infecciones del Sistema Respiratorio" OR "Infecções Respiratórias")) AND (tw:(("Multiplex Polymerase Chain Reaction" OR "Reacción en Cadena de la Polimerasa Multiplex" OR "Reação em Cadeia da Polimerase Multiplex" OR "Nested Polymerase Chain Reaction" OR "Nested PCR" OR "PCR, Nested" OR "FilmArray Respiratory Panel" OR "FilmArray RP Panel")))) AND (tw:(tw:(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de

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

**Resultado: 0 títulos.**

#### CRD

##### ▪ BUSCA SIMPLES

(Respiratory Tract Infections) AND (Multiplex Polymerase Chain Reaction OR Nested Polymerase Chain Reaction OR FilmArray Respiratory Panel OR FilmArray RP Panel)

**Resultados: 0 títulos.**

#### COCHRANE

##### ▪ BUSCA SIMPLES

(Respiratory Tract Infections) AND (Multiplex Polymerase Chain Reaction OR Nested Polymerase Chain Reaction OR FilmArray Respiratory Panel OR FilmArray RP Panel)

**Resultados: 8 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.

### 3.3. 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® RP para diagnóstico de pacientes com suspeita de infecção no trato respiratório;
- 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.

### **3.4. 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 (34), os estudos incluídos na revisão foram analisados através da ferramenta QUADAS-2 – *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Tests*. (35,36) As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento.

### **3.5. Resultados da busca realizada**

#### **3.5.1. Seleção dos artigos**

Após a realização da busca nas bases de dados, 464 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 62 estudos para leitura na íntegra. Desses, 3 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 1; Tabela 8

Tabela 8).

O resumo das principais características, resultados e classificações para o nível de evidência e grau de recomendação estão demonstrados na Tabela 11.

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

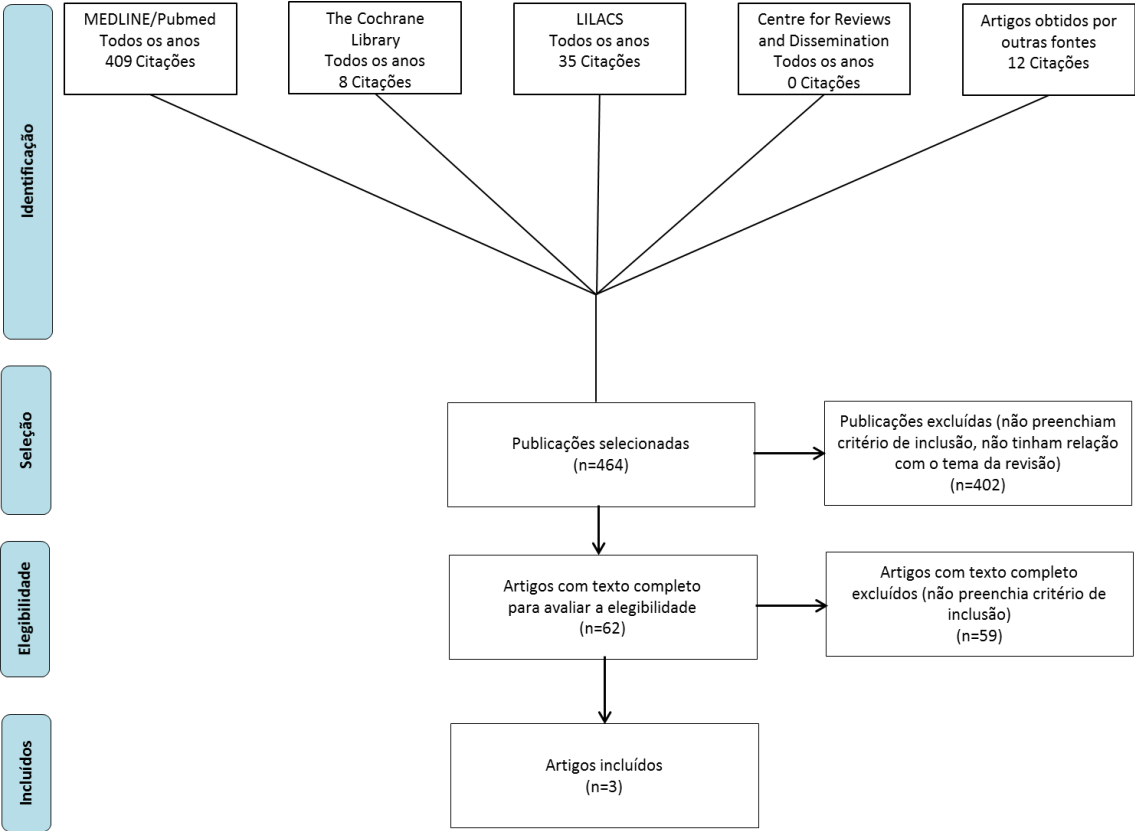


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos.

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

**Tabela 8. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.**

| <b>Autores</b>               | <b>Publicação</b>                       | <b>Ano</b> | <b>Referência</b> |
|------------------------------|---|------------|-------------------|
| <b>Hammond <i>et al.</i></b> | <i>Journal of Clinical Microbiology</i> | 2012       | (37)              |
| <b>Rappo <i>et al.</i></b>   | <i>Journal of Clinical Microbiology</i> | 2016       | (38)              |
| <b>Song <i>et al.</i></b>    | <i>Journal of Clinical Microbiology</i> | 2016       | (39)              |

### **3.5.2. Descrição dos estudos selecionados**

#### **Estudos clínicos**

##### **Hammond 2012**

Hammond *et al.*, 2012 (37), desenvolveram um estudo com o objetivo de avaliar a performance de FilmArray® RP no diagnóstico infecções virais em pacientes imunocomprometidos em comparação com testes clínicos convencionais, a partir de amostras de lavado broncoalveolar e aspirado nasofaríngeo.

Foram incluídos no estudo 87 pacientes adultos imunocomprometidos, consecutivos, com malignidade hematológica ou submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas ou órgãos sólidos, que realizaram testes para patógenos respiratórios virais. Entre as indicações clínicas para teste, foram incluídos sintomas de ITRS ou ITRI, ou realização do teste para vigilância de outras condições infecciosas ou não. Como testes clínicos convencionais, foram incluídos cultura e PCR para identificação de alvos virais.

Ao analisar as 90 amostras coletadas dos 87 pacientes, FilmArray® RP demonstrou probabilidade significativamente maior de detectar vírus respiratórios, com o total de 30 amostras positivas para patógenos virais, incluindo duas amostras nas quais dois patógenos foram detectados em cada, enquanto os testes convencionais identificaram apenas 16 amostras positivas para a presença de vírus.

Dentre as 18 amostras com resultados discordantes entre FilmArray® RP e os testes convencionais, o painel detectou resultados positivos em 16 amostras nas quais os testes clínicos resultaram negativos, enquanto 2 amostras positivas pelos testes convencionais resultaram negativos por FilmArray® RP (teste de McNemar,  $p=0,001$ ). Considerando apenas os resultados positivos verificados, 13 amostras detectadas por FilmArray® RP foram confirmadas como positivas. Não foram detectados alvos bacterianos nas amostras analisadas

(teste de McNemar,  $p=0,0002$ ). O valor preditivo positivo calculado para FilmArray® RP e os testes convencionais foi de 0,86 (intervalo de confiança [IC] 95%: 0,68 a 0,96) versus 1,00 (IC 95%: 0,79 a 1,00), respectivamente, enquanto o valor de preditivo negativo calculado foi de 1,00 (IC 95%: 0,95 a 1,00) versus 0,84 (IC 95%: 0,74 a 0,91).

Em comparação com os testes convencionais para detecção viral, o estudo concluiu que FilmArray® RP detectou mais patógenos virais que o comparador, em amostras obtidas de uma população de pacientes imunocomprometidos, com acurácia e rapidez.

## **Rappo 2016**

Rappo *et al.*, 2016 (38), realizaram um estudo com o objetivo de avaliar o impacto clínico da utilização de FilmArray® RP no diagnóstico de infecções respiratórias virais em pacientes adultos, incluindo pacientes imunocomprometidos.

Para isso, foi analisada uma coorte retrospectiva de pacientes adultos  $\geq 18$  anos no departamento de emergência ou internados, com resultados positivos para infecções respiratórias virais, testados em até 48h após admissão no hospital, em dois períodos com maior incidência de influenza (inverno de 2010 a 2011 e inverno de 2012).

As amostras foram testadas por FilmArray® RP e métodos diagnósticos convencionais, incluindo teste rápido de antígeno, PCR, teste de imunofluorescência direta e cultura viral. O impacto clínico do método diagnóstico foi avaliado a partir dos desfechos de número de admissões hospitalares, duração das internações hospitalares, duração do uso de antimicrobianos, tempo até iniciação do tratamento com oseltamivir em pacientes positivos para influenza e testes auxiliares.

O total de 198 pacientes foram incluídos no estudo durante o primeiro período, e 139 no segundo período. No primeiro período, o diagnóstico foi realizado com métodos Prodesse ( $n=185$ ) e Luminex ( $n=13$ ). Durante o segundo período, 131 pacientes distintos obtiveram resultados positivos para infecções respiratórias virais pelo painel completo de FilmArray® RP, enquanto os 8 pacientes restantes obtiveram resultados positivos por FilmArray® RP pela investigação individual dos alvos virais influenza e VSR.

Ambos os grupos foram comparáveis em relação às características demográficas, gravidade da doença e parâmetros laboratoriais, com a exceção da frequência de hospitalização nos últimos

90 dias nos pacientes diagnosticados com vírus não-influenza na primeira estação (17/40 [43%] versus 20/85 [24%];  $p=0,03$ ).

Os pacientes positivos para influenza testados com FilmArray® RP apresentaram uma tendência a maior incidência de alta do departamento de emergência em relação aos pacientes diagnosticados por teste rápido de antígeno, que inclui todos os métodos utilizados no primeiro período: 61% versus 50%, respectivamente ( $p=0,25$ ). Esta diferença se tornou mais pronunciada na comparação entre pacientes com influenza testados com FilmArray® RP e pacientes com influenza e resultados discordantes no primeiro período (61% versus 37%;  $p=0,036$ ; Tabela 9).



Tabela 9. Decisões de admissão, duração da internação, tempo de resposta e testes auxiliares. Rappo, 2016. (38)

| Característica  | Número de pacientes para:    |                           |                    |                                  |                           |            |
|---|------------------------------|---------------------------|--------------------|----------------------------------|---------------------------|------------|
|   | Infecção por vírus influenza |                           |                    | Infecção por vírus não-influenza |                           |            |
|   | Primeiro período<br>(n=158)  | Segundo período<br>(n=54) | Valor de p         | Primeiro período<br>(n=40)       | Segundo período<br>(n=85) | Valor de p |
| Pedido de teste no departamento de emergência antes da decisão por internação ou alta da emergência, n (%)        | 101 (64)                     | 31 (57)                   | 0,39               | 18 (45)                          | 32 (38)                   | 0,43       |
| Alta do departamento de emergência, n (%)   | 50 (50)                      | 19 (61)                   | 0,25               | 3 (17)                           | 14 (44)                   | 0,067      |
| • Após o resultado, n (%)   | 39 (39)                      | 13 (42)                   | -                  | 0 (0)                            | 9 (28)                    | -          |
| • Antes do resultado, n (%)   | 11 (11)                      | 6 (19)                    | 0,083              | 3 (17)                           | 5 (16)                    | 0,054      |
| Subgrupo discordante com alta do departamento de emergência   | 17/46 (37)                   | -                         | 0,036 <sup>a</sup> | -                                | -                         | -          |
| Internação a partir do departamento de emergência, n (%)  | 51 (51)                      | 12 (38)                   | -                  | 15 (83)                          | 18 (57)                   | -          |
| Após o resultado, n (%)   | 26 (26)                      | 2 (6)                     | -                  | 2 (11)                           | 4 (13)                    | -          |
| Antes do resultado, n (%)   | 25 (25)                      | 10 (32)                   | -                  | 13 (72)                          | 14 (44)                   | -          |
| Tempo (h) até a alta ou internação se realizado o pedido de teste no departamento de emergência, mediana (IQR); n | 5,0 (3,4 a 7,7);<br>101      | 5,7 (4,1 a 7,9);<br>31    | 0,54               | 3,6 (2,7 a 5,8);<br>18           | 4,6 (2,9 a 6,8);<br>32    | 0,36       |
| Internação a partir do departamento de emergência, n (%)  | 109 (69)                     | 35 (65)                   | 0,57               | 37 (93)                          | 71 (84)                   | 0,26       |
| Propostos para internação, porém receberam alta antes do primeiro   | 26/109 (24)                  | 13/35 (37)                | 0,12               | 2/37 (5)                         | 15/71 (21)                | 0,049      |

|   |                        |                       |                      |                        |                        |         |
|---|------------------------|-----------------------|----------------------|------------------------|------------------------|---------|
| <b>resultado do teste, n (%)</b>  |                        |                       |                      |                        |                        |         |
| <b>Tempo (h) até liberação do leito caso a amostra tenha sido recebida enquanto no departamento de emergência, mediana (IQR); n</b> | 30,2 (16,7 a 51,9); 62 | 35,3 (9,6 a 50,4); 11 | 0,87                 | 31,9 (20,0 a 51,3); 16 | 25,4 (11,3 a 46,2); 32 | 0,36    |
| <b>Tempo (h) de internação, mediana (IQR)</b>   | 49,8 (9,6 a 134,4)     | 38,8 (8,2 a 116,2)    | 0,63                 | 122,1 (62,2 a 215,1)   | 85,2 (25,5 a 191,8)    | 0,065   |
| <b>Subgrupo discordante, mediana (IQR)</b>  | 56,8 (12,8 a 123,3)    | -                     | 0,26 <sup>b</sup>    | -                      | -                      | -       |
| <b>Tempo (h) de resposta para resultado positivo do teste viral, mediana (IQR)</b>  | 7,7 (0,8 a 14)         | 1,7 (1,6 a 2,2)       | 0,015                | 13,5 (8,4 a 38,7)      | 1,5 (1,4 a 2,1)        | <0,0001 |
| <b>Subgrupo discordante, mediana (IQR)</b>  | 13,3 (10 a 16,9)       | -                     | <0,0001 <sup>a</sup> | -                      | -                      | -       |
| <b>Alta hospitalar antes de um resultado positivo, n (%)</b>  | 26 (16)                | 5 (9)                 | 0,27                 | 7 (18)                 | 7 (8)                  | 0,13    |
| <b>Subgrupo discordante, n (%)</b>  | 17/60 (28)             | -                     | 0,016 <sup>b</sup>   | -                      | -                      | -       |
| <b>Realização de radiografia torácica, n (%)</b>  | 139 (88)               | 49 (91)               | 0,80                 | 36 (90)                | 77 (91)                | 1       |
| <b>Número de radiografias por paciente, mediana (IQR)</b>   | 1 (1 a 2)              | 1 (1 a 1)             | 0,40                 | 2 (1 a 5,5)            | 1 (1 a 2)              | 0,036   |
| <b>Realização de TC torácica, n (%)</b>   | 38 (24)                | 9 (17)                | 0,26                 | 15 (38)                | 24 (28)                | 0,30    |
| <b>Número de TC torácica por paciente, mediana (IQR)</b>  | 1 (1 a 1)              | 1 (1 a 1)             | 0,90                 | 1 (1 a 1)              | 1 (1 a 1)              | 0,12    |
| <b>Realização de broncoscopia, n (%)</b>  | 9 (6)                  | 3 (6)                 | 1                    | 4 (10)                 | 8 (9)                  | 1       |
| <b>Número de broncoscopias por paciente, mediana (IQR)</b>  | 1 (1 a 2)              | 1 (1 a 2)             | 1                    | 1 (1 a 1)              | 1 (1 a 3,5)            | 0,18    |
| <b>Resultados anormais em radiografia torácica, n (%)</b>   | 54/141 (38)            | 14/49 (29)            | 0,22                 | 24/38 (63)             | 36/78 (46)             | 0,085   |

<sup>a</sup>: Valor de p para a comparação entre o subgrupo discordante (primeiro período) e FilmArray<sup>®</sup> RP (segundo período); IQR: intervalo interquartil; TC: tomografia computadorizada.

Também foi observada uma tendência para maior incidência de alta do departamento de emergência em pacientes com resultados positivos para vírus não-influenza por FilmArray® RP comparado ao teste rápido de antígeno (44% versus 17%, respectivamente;  $p=0,067$ ). Significativamente mais pacientes positivos para vírus não-influenza por FilmArray® RP receberam alta da emergência antes de entrar para a enfermaria, apesar de estarem inicialmente previstos para admissão (21% versus 5%;  $p=0,049$ ; Tabela 9).

O tempo de internação mediano entre pacientes com influenza testados com FilmArray® RP versus teste rápido de antígeno foi de 38,8h versus 49,8h ( $p=0,63$ ). A diferença foi mais pronunciada quando comparados os pacientes positivos para influenza por FilmArray® RP aos pacientes com influenza e resultados discordantes no primeiro período (38,8h versus 56,8h;  $p=0,26$ ). O tempo mediano de internação entre pacientes diagnosticados com vírus não-influenza por FilmArray® RP e por teste rápido de antígeno foi 85,2h versus 122,1h ( $p=0,065$ ; Tabela 9).

O tempo mediano de resposta para obtenção de um resultado positivo foi significativamente maior no grupo teste rápido de antígeno do que no grupo FilmArray® RP (7,7h versus 1,7h, respectivamente) para pacientes com influenza ( $p=0,015$ ), e esta diferença foi ainda maior no subgrupo de pacientes com resultados discordantes no primeiro período (13,3h versus 1,7h;  $p<0,001$ ), e entre pacientes com vírus não-influenza (13,5h versus 1,5h;  $p<0,001$ ; Tabela 9).

Houve uma tendência para que mais pacientes recebessem alta hospitalar antes que um resultado positivo para influenza se tornasse disponível pelo teste rápido de antígeno do que no grupo FilmArray® RP (16% versus 9%;  $p=0,27$ ). Foi observada diferença significativa quando comparado o subgrupo discordante ao grupo FilmArray® RP: 28% versus 9%, respectivamente ( $p=0,016$ ). Uma tendência similar foi observada em mais pacientes recebendo alta antes que um resultado para vírus não-influenza se tornasse disponível no grupo teste rápido de antígeno em comparação com FilmArray® RP (18% versus 8%;  $p=0,13$ ; Tabela 9).

Não houve diferença significativa no tempo até início do tratamento entre as duas estações ( $p=0,70$ ). A duração mediana do tratamento com antimicrobianos em pacientes com influenza foi de 48,1h na primeira estação (teste rápido de antígeno) versus 23,7h ( $p=0,24$ ) na segunda estação (FilmArray® RP). Foi observada uma tendência para uma duração significativamente menor do uso de antimicrobianos em pacientes com influenza e resultados discordantes na primeira estação versus segunda estação (58,1h versus 23,7h;  $p=0,17$ ), e em pacientes com vírus não influenza (123,7h versus 89,2h;  $p=0,061$ ). De forma similar, pacientes com influenza e

resultados discordantes na primeira estação foram mais propensos a manter o uso de antimicrobianos após a alta hospitalar em comparação com pacientes diagnosticados com influenza na segunda estação (37% versus 24%, respectivamente;  $p=0,15$ ), assim como ocorreu com pacientes com vírus não influenza (35% versus 24%;  $p=0,18$ ). O tempo planejado para duração do uso de antimicrobianos após recebimento de alta em pacientes com influenza foi de 5 dias na primeira estação versus 4 dias na segunda estação ( $p=0,27$ ), e 6 dias versus 5 dias, respectivamente, para pacientes com vírus não-influenza ( $p=0,78$ ; Tabela 9).

A frequência de tratamento antiviral com oseltamivir em pacientes com influenza foi similar entre as estações, com 61% dos pacientes em ambos os grupos recebendo pelo menos uma dose de oseltamivir ou zanamivir inalável no hospital. O grupo discordante com influenza na primeira estação obteve um tempo mediano até o recebimento da primeira dose de oseltamivir significativamente mais longo do que os pacientes com influenza na segunda estação (15,9h versus 5,2h;  $p=0,013$ ), assim como menores índices de tratamento antiviral após recebimento de alta (32% versus 56%;  $p=0,010$ ), e menor incidência global de tratamento antiviral durante a internação e após recebimento de alta hospitalar (55% versus 74%;  $p=0,034$ ).

Sob análise de regressão logística multivariada, pacientes positivos para infecção com influenza por FilmArray® RP obtiveram *Odds Ratio* (OR) significativamente menor para admissão se testados no departamento de emergência, quando ajustados por idade, status de imunossupressão, asma e gravidade da emergência (OR: 0,32; IC 95%: 0,1 a 0,98;  $p=0,046$ ). De maneira similar, pacientes positivos para influenza por FilmArray® RP apresentaram menor tempo de internação ( $p=0,040$ ), duração do tratamento com antimicrobianos ( $p=0,032$ ), e número de radiografias torácicas ( $p=0,005$ ), quando ajustado para idade, status de imunossupressão, asma e gravidade da emergência.

Em conclusão, FilmArray® RP foi associado a menores índices de admissão hospitalar, menores tempos de internação, menor duração de terapia com antimicrobianos e menor incidência de radiografias torácicas em adultos do que com métodos diagnósticos convencionais.

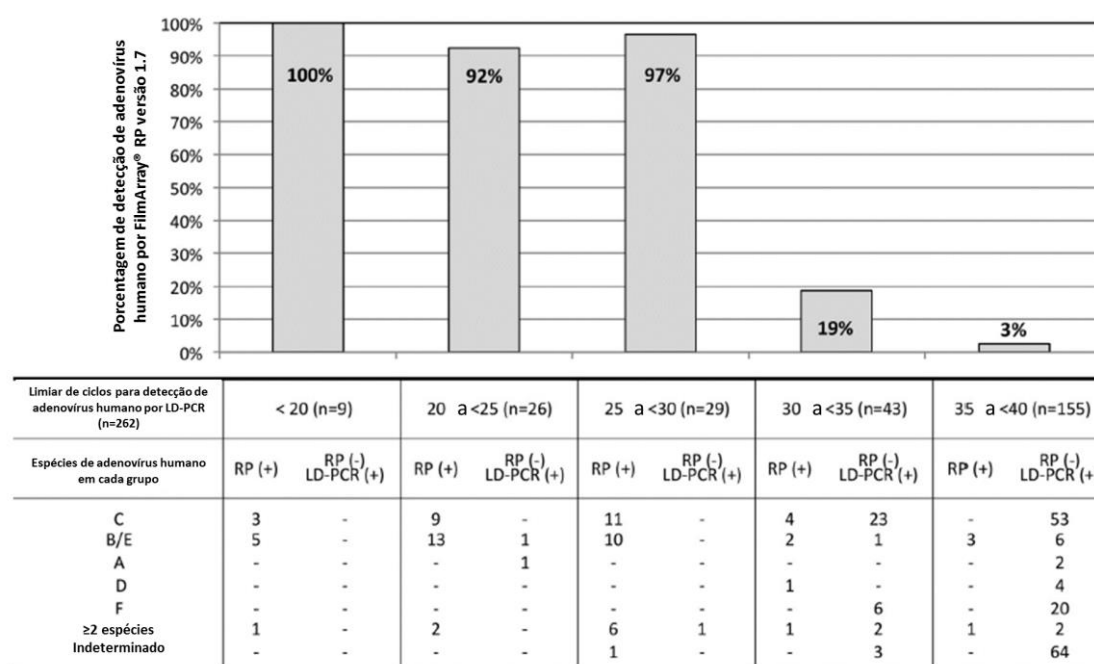
## **Song 2016**

Song *et al.*, 2016 (39), avaliaram a performance clínica e analítica da versão 1.7 de FilmArray® RP para detecção de adenovírus humano em uma grande coorte pediátrica, incluindo pacientes imunocomprometidos.

Para isso, foram elegíveis pacientes pediátricos com amostras positivas por FilmArray® RP versão 1.7 para presença de adenovírus humano no trato respiratório, coletadas do departamento de emergência, centro de cuidado emergencial ou unidade de internação do *Nationwide Children's Hospital* entre fevereiro de 2014 e fevereiro de 2015. Todas as amostras que apresentaram resultado negativo por FilmArray® RP versão 1.7 foram submetidas a teste qualitativo por PCR desenvolvido em laboratório (LD-PCR). Em um subgrupo de amostras, foi realizada uma avaliação secundária utilizando-se um ensaio de PCR comercial para detecção de adenovírus humano e um ensaio de tipagem molecular para identificação da espécie.

Os pacientes foram classificados em dois grupos de acordo com os resultados obtidos: RP(+) em caso de resultado positivo para adenovírus humano por FilmArray® RP, e RP(-)/LD-PCR(+) em caso de não detecção de adenovírus humano por FilmArray® RP, porém sim por LD-PCR.

O total de 4.750 amostras respiratórias foram testadas utilizando o painel FilmArray® RP, e adenovírus humano foi detectado em 153 destas. Amostras com resultado negativo por FilmArray® RP foram submetidas a teste por LD-PCR, após o qual 231 resultados positivos foram detectados. Após exclusão de duplicatas e amostras de fluido de lavagem bronco alveolar, 366 amostras de pacientes únicos foram incluídas na análise: 146 amostras foram classificadas no grupo RP(+) e 220 foram classificadas no grupo RP(-)/LD-PCR(+). Com isso, FilmArray® RP revelou uma prevalência de 3,1% de adenovírus humano, comparado a prevalência de 7,7% detectada adicionando-se o teste LD-PCR nesta coorte. A porcentagem de detecção por FilmArray® RP versão 1.7 foi significativamente reduzida em amostras com limiar de ciclos maior por LD-PCR (95% em amostras com  $\leq 30$  ciclos versus 6% em amostras entre 30 e 40 ciclos;  $p < 0,0001$ ; Figura 2).



**Figura 2. Porcentagem de detecção de adenovírus humano por FilmArray® RP de acordo com os limiares de ciclo por LD-PCR. Song, 2016. (39)**

Entre os 366 pacientes únicos, a presença de coinfeção com outro vírus ou bactéria detectada por FilmArray® RP foi comum (63%), e foi observado com maior frequência no grupo RP(-)/LD-PCR(+).

























Em adição à confirmação de resultados negativos de FilmArray [RP(-)] por LD-PCR, um subgrupo de amostras RP(+) (n=88) também foi testada novamente por LD-PCR, resultando na confirmação de todas as amostras como positivas.

O estudo concluiu que FilmArray® RP versão 1.7 foi capaz de detectar a maioria das espécies de adenovírus humano em amostras clínicas nas quais a carga viral se encontrava elevada, e é apropriado para teste diagnóstico em pacientes ambulatoriais e/ou em populações imunocompetentes. No entanto, os dados sugerem que se deve ter cautela acerca das limitações do teste quanto à sensibilidade para detecção de adenovírus humano em pacientes imunocomprometidos, empregando-se um teste auxiliar para confirmação de resultados negativos para estes pacientes.

3.5.3. Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência por estudo está apresentada na Tabela 10.

Tabela 10. Avaliação da qualidade da evidência, através do instrumento QUADAS-2.

| Estudo  | RISCO DE VIÉS  |   |   |   | PREOCUPAÇÕES RELACIONADAS À APLICABILIDADE   |   |   |
|---|--|---|---|---|--|---|---|
|   | SELEÇÃO DE PACIENTES   | TESTE ÍNDICE  | PADRÃO DE REFERÊNCIA  | FLUXO E TEMPO   | SELEÇÃO DE PACIENTES   | TESTE ÍNDICE  | PADRÃO DE REFERÊNCIA  |
| Hammond 2012 (37)   |             |                |  |  |  |  |  |
| Rappo 2016 (38)   |             |                |  |  |  |  |  |
| Song 2016 (39)  |             |                |  |  |  |  |  |
|  Baixo Risco |  Alto risco |  Risco incerto |   |   |  |   |   |



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

Tabela 11. Estudos clínicos incluídos para análise.

| Autor, data                    | Hammond 2012 (37)  | Rappo 2016 (38)  | Song 2016 (39)   |
|--------------------------------|--|--|--|
| País onde estudo foi realizado | Estados Unidos.  | Estados Unidos.  | Estados Unidos.  |
| Desenho                        | Estudo observacional retrospectivo.  | Estudo de coorte retrospectivo.  | Estudo observacional prospectivo.  |
| População                      | Adultos imunocomprometidos, com malignidade hematológica ou submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas ou órgãos sólidos, que realizaram testes para patógenos respiratórios virais. | Adultos ≥18 anos no departamento de emergência ou internados, com resultados positivos para infecções respiratórias virais, testados em até 48h após admissão no hospital.   | Pacientes pediátricos com amostras positivas por FilmArray® RP versão 1.7 para presença de adenovírus humano no trato respiratório, coletadas do departamento de emergência, centro de cuidado emergencial ou unidade de internação. |
| Intervenção e comparadores     | FilmArray® RP versus cultura e PCR para identificação de alvos virais.   | FilmArray® RP versus teste rápido de antígeno, PCR, teste de imunofluorescência direta e cultura viral.  | FilmArray® RP versão 1.7 versus LD-PCR.  |
| Desfechos                      | Acurácia.  | Impacto clínico: número de admissões hospitalares, duração das internações, tempo até obtenção do diagnóstico, duração do tratamento antimicrobiano, tempo até início do tratamento com oseltamivir e testes auxiliares. | Acurácia.  |
| Resultados                     | <u>Acurácia</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>FilmArray® RP demonstrou probabilidade significativamente maior de</li> </ul>   | <u>Número de admissões</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>198 pacientes incluídos no primeiro período e 139 no segundo.</li> </ul>   | <u>Acurácia</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>146 amostras positivas por FilmArray® RP;</li> </ul>  |

| Autor, data | Hammond 2012 (37)  | Rappo 2016 (38)   | Song 2016 (39)  |
|-------------|--|---|---|
|             | <p>detectar vírus respiratórios;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 amostras positivas para patógenos virais com FilmArray® RP versus 16 com testes convencionais;</li> <li>• Dentre os 18 resultados discrepantes, 13 amostras detectadas por FilmArray® RP foram confirmadas como positivas;</li> <li>• Valor preditivo positivo calculado: 0,86 (IC 95%: 0,68 a 0,96) com FilmArray® RP versus 1,00 (IC 95%: 0,79 a 1,00) com testes convencionais;</li> <li>• Valor preditivo negativo calculado: 1,00 (IC 95%: 0,95 a 1,00) com FilmArray® RP versus 0,84 (IC 95%: 0,74 a 0,91) com testes convencionais.</li> </ul> | <p><b><u>Duração das internações</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes com influenza: tempo mediano de 38,8h com FilmArray® RP versus 49,8h com teste rápido de antígeno (p=0,63);</li> <li>• Pacientes com influenza e resultados discordantes no primeiro período: tempo mediano de 38,8h com FilmArray® RP versus 56,8h com teste rápido de antígeno (p=0,26);</li> <li>• Pacientes diagnosticados com vírus não-influenza: tempo mediano de 85,2h com FilmArray® RP versus 122,1h com teste rápido de antígeno (p=0,065);</li> <li>• Pacientes positivos para influenza: maior incidência de alta do departamento de emergência com FilmArray® RP versus teste rápido de antígeno (61% versus 50%; p=0,25);</li> <li>• Pacientes positivos para influenza e resultados discordantes no primeiro período: maior incidência de alta do departamento de emergência com FilmArray® RP versus teste rápido de antígeno (61% versus 37%; p=0,036);</li> <li>• Pacientes com vírus não-influenza: maior incidência de alta do departamento de emergência com FilmArray® RP versus teste rápido de antígeno (44% versus 17%; p=0,067);</li> <li>• Mais pacientes com vírus não-</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 220 amostras negativas por FilmArray® RP e positivas por LD-PCR;</li> <li>• Prevalência de adenovírus humano em 3,1% das amostras por FilmArray® RP versus 7,7% com LD-PCR.</li> </ul> |

| Autor, data | Hammond 2012 (37) | Rappo 2016 (38)  | Song 2016 (39) |
|-------------|-------------------|--|----------------|
|             |                   | <p>influenza receberam alta da emergência antes de entrar para a enfermagem com FilmArray® RP do que com teste rápido de antígeno (21% versus 5%; <math>p=0,049</math>).</p> <p><b><u>Tempo até obtenção do diagnóstico</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes com influenza: tempo mediano de 7,7h com teste rápido de antígeno versus 1,7h com FilmArray® RP (<math>p=0,015</math>);</li> <li>• Pacientes com influenza e resultados discordantes no primeiro período: tempo mediano de 13,3h com teste rápido de antígeno versus 1,7h com FilmArray® RP (<math>p&lt;0,001</math>);</li> <li>• Pacientes com vírus não-influenza: tempo mediano de 13,5h com teste rápido de antígeno versus 1,5h com FilmArray® RP (<math>p&lt;0,001</math>);</li> <li>• Mais pacientes com alta hospitalar antes que um resultado positivo para influenza fosse disponível por teste rápido de antígeno versus FilmArray® RP (16% versus 9%; <math>p=0,27</math>);</li> <li>• Pacientes com resultados discordantes no primeiro período: 28% versus 9%; <math>p=0,27</math>;</li> <li>• Pacientes com vírus não-influenza: 18% versus 8%; <math>p=0,13</math>.</li> </ul> <p><b><u>Duração do tratamento antimicrobiano</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes com influenza: 48,1h</li> </ul> |                |

| Autor, data | Hammond 2012 (37) | Rappo 2016 (38)  | Song 2016 (39) |
|-------------|-------------------|--|----------------|
|             |                   | <p>com teste rápido de antígeno versus 23,7h com FilmArray® RP (p=0,24);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes com influenza e resultados discordantes no primeiro período: 58,1h com teste rápido de antígeno versus 23,7h com FilmArray® RP (p=0,17);</li> <li>• Pacientes com vírus não-influenza: 123,7h com teste rápido de antígeno versus 89,2h com FilmArray® RP (p=0,061);</li> <li>• Pacientes com influenza e resultados discordantes no primeiro período foram mais propensos a manter o uso de antimicrobianos após a alta hospitalar com teste rápido de antígeno do que com FilmArray® RP (37% versus 24%; p=0,15);</li> <li>• Pacientes com vírus não-influenza foram mais propensos a manter o uso de antimicrobianos após a alta hospitalar com teste rápido de antígeno do que com FilmArray® RP (35% versus 24%; p=0,18);</li> <li>• Tempo planejado para duração do uso de antimicrobianos após recebimento de alta em pacientes com influenza foi de 5 dias com teste rápido de antígeno versus 4 dias com FilmArray® RP (p=0,27), e 6 dias versus 5 dias, respectivamente, para pacientes com vírus não-influenza (p=0,78).</li> </ul> |                |
|             |                   | <u>Tempo até início do tratamento com</u>  |                |

| Autor, data | Hammond 2012 (37)   | Rappo 2016 (38)   | Song 2016 (39)   |
|-------------|---|---|--|
| Limitações  | Número relativamente reduzido de amostras e ausência de teste de verificação em todas as amostras, impossibilitando a determinação de | <p><u>oseltamivir</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes com influenza e resultado discordante no primeiro período: 15,9h com teste rápido de antígeno versus 5,2h com FilmArray® RP;</li> <li>• Porém, pacientes diagnosticados por teste rápido de antígeno obtiveram menores índices de tratamento antiviral após recebimento de alta (32% versus 56%; <math>p=0,010</math>), e menor incidência global de tratamento antiviral durante a internação e após recebimento de alta hospitalar (55% versus 74%; <math>p=0,034</math>).</li> </ul> <p><u>Testes auxiliares</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes positivos para infecção com influenza por FilmArray® RP obtiveram OR significativamente menor para admissão se testados no departamento de emergência: OR: 0,32; IC 95%: 0,1 a 0,98; <math>p=0,046</math>;</li> <li>• Pacientes positivos para influenza por FilmArray® RP apresentaram menor tempo de internação (<math>p=0,040</math>), duração do tratamento com antimicrobianos (<math>p=0,032</math>), e número de radiografias torácicas (<math>p=0,005</math>).</li> </ul> | Não foi possível avaliar o limite relativo de detecção da versão 1.7 de FilmArray® RP para outros sorotipos de adenovírus. |
|             |   | <p>Desenho retrospectivo e não-randomizado.</p> <p>Diferença significativa na frequência de internações de pacientes com doença não-</p>  |  |

| Autor, data | Hammond 2012 (37)              | Rappo 2016 (38)  | Song 2016 (39) |
|-------------|--------------------------------|--|----------------|
|             | um valor preditivo verdadeiro. | <p>influenza entre os períodos avaliados.</p> <p>Possibilidade de que fatores influentes no comportamento clínico não tenham sido contabilizados entre as estações.</p> <p>A incidência de determinados agentes virais pode ter variado entre os períodos avaliados.</p> <p>Não foram coletados dados de pacientes com resultados negativos para os testes finais.</p> |                |

PCR: reação em cadeia de polimerase; LD-PCR: PCR desenvolvido em laboratório; OR: *Odds Ratio*.

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

#### Poelman 2015

Poelman *et al.*, 2015 (41), analisaram o valor dos testes de ponto de impacto para diagnóstico de infecções virais no trato respiratório no departamento de emergência.

Para isso, foi implementada uma política de diagnóstico amplo, na qual FilmArray® RP foi utilizado e o horário de funcionamento da unidade foi estendido de 8h às 22h, 7 dias por semana, durante o período de maior incidência de doenças respiratórias, entre dezembro de 2014 e abril de 2015. Foram avaliados os benefícios clínicos e os custos associados a esta nova política, medidos pelo conceito €/hora (Tabela 12).

Durante a estação respiratória, foram realizados 641 pedidos de diagnóstico no departamento de emergência, dos quais 492 incluíam dados completos:

- 436/492 (89%) dos testes tiveram seus resultados disponibilizados antes da liberação do paciente do departamento de emergência;
- 330/492 (67%) dos pacientes foram admitidos em um departamento clínico:
  - 199/330 (60%) apresentaram resultado negativo;
  - 51/330 (15%) apresentaram resultado positivo para Influenza A (maioria H3);
  - 20/330 (6%) apresentaram resultado positivo para coronavírus;
  - 18/330 (5%) apresentaram resultado positivo para rinovírus;
  - 17/330 (5%) apresentaram resultado positivo para metapneumovírus humano;
  - 16/330 (5%) apresentaram resultado positivo para VSR.

**Tabela 12. Características do conceito de €hora: implementação do teste de ponto de impacto versus PCR. Poelman, 2015. (41)**

|  | Teste         | Custos (€)              | Tempo médio de resposta (h) | Valor de ponto de impacto (€h) | Taxa de €h |
|--|---------------|-------------------------|-----------------------------|--------------------------------|------------|
| <b>Clínica de virologia</b>                              | PCR           | €39.970,00 <sup>1</sup> | 19                          | 759.430,00                     | 4,5        |
|  | FilmArray® RP | €82.705,05 <sup>2</sup> | 2,03                        | 168.166,94                     | 1          |
| <b>Departamento de emergência e Clínica de virologia</b> | PCR           | €39.970,00 <sup>1</sup> | 36                          | 1.438.920,00                   | 5,4        |
|  | FilmArray® RP | €82.705,05 <sup>2</sup> | 3,23                        | 267.413,00                     | 1          |

<sup>1</sup>: 492 PCRs a €70 cada e 79 análises de subtipo de Influenza A €70 cada, totalizando €39.970.

<sup>2</sup>: 492 FilmArray® RP a €150 cada e €8.905 de trabalho extra, totalizando €82.705,05.

PCR: reação em cadeia de polimerase.

O tempo médio total de resposta foi reduzido significativamente para 3h e 14 min, contribuindo para melhora do diagnóstico preliminar, terapias mais adequadas, melhores desfechos dos pacientes, melhor controle da prescrição de antibióticos e do gerenciamento dos leitos. O uso da nova política com FilmArray® RP evitou 181 internações e reduziu as infecções nosocomiais (economia de €154.806 e €37.024, respectivamente). Mesmo com um aumento em relação a custos laborais (€8.905) e custos do teste de ponto de impacto, FilmArray® RP ainda representou o benefício financeiro de €149.096.

O estudo concluiu que a implementação da nova política utilizando FilmArray® RP para o diagnóstico de pacientes com suspeita de infecção viral no trato respiratório resultou em um benefício financeiro estimado em pelo menos €150.000, sendo considerada uma estratégia muito custo-efetiva.

### **Nelson 2015**

Nelson *et al.*, 2015 (42), desenvolveram uma análise econômica a fim de estimar a custo-efetividade de FilmArray® RP em comparação a métodos diagnósticos convencionais em pacientes pediátricos no departamento de emergência, apresentando sintomas de infecção por influenza.



Para isso, foi desenvolvido um modelo analítico de decisão para comparar os custos e desfechos do diagnóstico de influenza em crianças com sintomas condizentes, no departamento de emergência. Foram comparados quatro métodos diagnósticos: 1) FilmArray® RP; 2) PCR tradicional; 3) teste de imunofluorescência direta; 4) teste rápido de antígeno.

Os custos foram estimados a partir da perspectiva hospitalar e convertidos a dólares americanos segundo a cotação de 2011. A efetividade dos testes foi avaliada utilizando anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs). Para alimentar o modelo econômico, foram estimados dados de sensibilidade e especificidade de quatro testes diagnósticos a partir da literatura. (43–47) Para estimar o impacto de um resultado positivo para influenza na utilização do laboratório e prescrição de antibióticos, foram coletados dados do estudo de Bonner *et al.*, 2003. (48) Já para estimativa caso-base do impacto de testes rápidos na incidência de hospitalização, foram utilizados dados de estudos publicados nos anos 2000. (49,50) Por fim, foram utilizados dados clínicos do *National Hospital Ambulatory Care Survey*, de 2007 a 2009, para determinar a probabilidade de receber terapia antiviral baseada nos resultados de teste para detecção de influenza.

O custo total do FilmArray® RP inclui ambos os custos variáveis (U\$132 por teste) e fixos (U\$45.000 para o equipamento necessário para processamento de cada teste). Os custos fixos foram anualizados utilizando depreciação linear com uma vida útil estimada de 5 anos.

Na análise de caso-base, foi simulado que 1.000 pacientes se apresentariam ao departamento de emergência com suspeita de doença por influenza a cada estação de influenza. Para custos de mão de obra, o custo pelo tempo dos técnicos foi estimado em U\$30 mais 37% de benefícios. O tempo dos técnicos teve uma amplitude de 5 a 15 minutos para os dois testes mais rápidos e 35 a 90 minutos para os dois testes mais lentos. O custo de antibióticos, antivirais, testes auxiliares, meio de otite, eventos adversos (EAs) relativos a antibióticos e hospitalizações foram coletados da literatura.

O teste tradicional de PCR resultou no maior número de casos verdadeiros de infecção por influenza detectados (n=294), ainda que estes resultados somente estivessem disponíveis após o período de 24h de resposta do teste previsto no modelo. Por outro lado, os 285 casos detectados por FilmArray® RP e os 186 casos detectados pelo teste de antígeno rápido se deram no ponto de atendimento, ainda em tempo para que esta informação fosse incorporada na tomada de decisão do cuidado ao paciente (Tabela 13).

De acordo com a medida de efetividade de QALYs, FilmArray® RP foi a estratégia mais efetiva para pacientes pediátricos entre 3 e 36 meses de idade, e entre 3 e 18 anos de idade, resultando em 28,7927 e 28,7961 QALYs, respectivamente. O teste rápido de antígeno foi ligeiramente menos efetivo (28,7918 QALYs para pacientes entre 3 e 36 meses de idade e 28,7956 QALYs para pacientes entre 3 e 18 anos de idade), mas foi a estratégia com menor custo para ambos os grupos. As estratégias de diagnóstico por PCR tradicional e imunofluorescência direta foram ambas mais custosas e menos efetivas do que o teste de antígeno direto, sendo excluídas da análise de razão de custo-efetividade incremental (RCEI). A RCEI para FilmArray® RP em comparação com teste rápido de antígeno foi de U\$115.556/QALY para pacientes entre 3 e 36 meses de idade e U\$228.000/QALY para pacientes entre 3 e 18 anos de idade (Tabela 13).

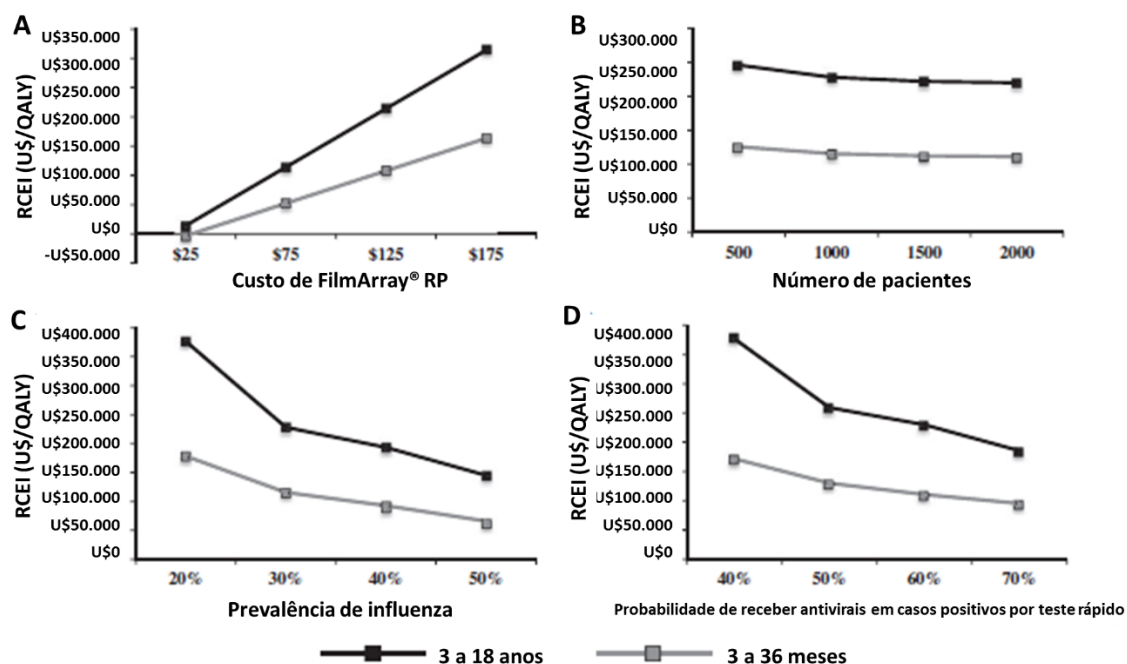
**Tabela 13. Resultados da análise de custo-efetividade. Nelson, 2015. (42)**

|                                  | Idade de 3 a 36 meses |        |         |                             | Idade de 3 a 18 anos |         |                                 |
|----------------------------------|-----------------------|--------|---------|-----------------------------|----------------------|---------|---------------------------------|
|                                  | Casos detectados*     | Custos | QALYs   | RCEI (U\$/QALY)             | Custos               | QALYs   | RECI (U\$/QALY)                 |
| <b>Teste rápido</b>              | 186                   | U\$273 | 28,7918 | Mais barato e menos efetivo | U\$118               | 28,7956 | Menor custo e menor efetividade |
| <b>Imunofluorescência direta</b> | 249                   | U\$299 | 28,7910 | Mais caro e menos efetivo   | U\$163               | 28,7952 | Maior custo e menor efetividade |
| <b>PCR tradicional</b>           | 294                   | U\$344 | 28,7910 | Mais caro e menos efetivo   | U\$208               | 28,7952 | Maior custo e menor efetividade |
| <b>FilmArray® RP</b>             | 285                   | U\$377 | 28,7927 | U\$115.556                  | U\$232               | 28,7961 | U\$228.000                      |

\*: por 1.000 pacientes, probabilidade de 30% de paciente com suspeita de fato estar acometido por influenza.

QALY: anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; PCR: reação em cadeia de polimerase.

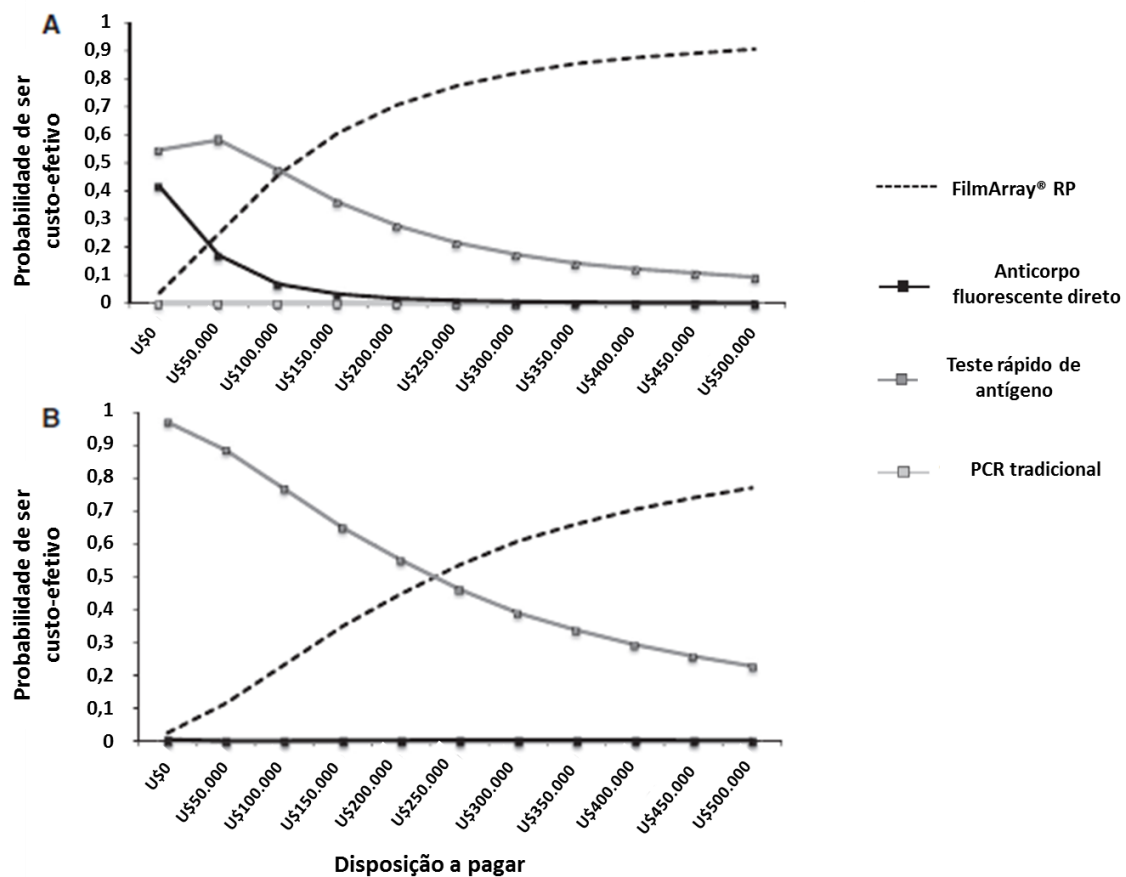
Segundo a análise de sensibilidade univariada, FilmArray® RP se tornou mais custo-efetivo (menor RCEI) quanto maior o número de pacientes, menor o custo da realização de cada teste FilmArray® RP, maior a probabilidade do paciente com resultado positivo por FilmArray® RP receber tratamento antiviral, e maior a prevalência de influenza (Figura 3).



RCEI: razão de custo-efetividade incremental; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade; PCR: reação em cadeia de polimerase.

**Figura 3. RCEI para FilmArray® RP comparado a imunofluorescência direta, teste rápido de antígeno e PCR tradicional: (A) custo do teste FilmArray® RP; (B) número de pacientes que buscaram cuidados durante a estação de influenza; (C) prevalência de influenza; (D) probabilidade de receber antivirais em casos positivos por teste rápido. Nelson, 2015. (42)**

A RCEI para FilmArray® RP foi reduzida para menos de U\$50.000/QALY quando o custo do teste foi <U\$70 para pacientes de 3 a 36 meses de idade e <U\$40 para pacientes de 3 a 18 anos de idade. A RCEI para FilmArray® RP comparado ao teste rápido de antígeno foi reduzida para menos de U\$100.000/QALY para pacientes de 3 a 36 meses de idade quando o custo de teste foi <U\$120, a prevalência de influenza foi >40%, e a probabilidade de pacientes receberem terapia antiviral após o resultado positivo de um teste rápido foi >65%. Na análise de sensibilidade probabilística, a probabilidade de FilmArray® RP ser mais custo-efetivo foi de 47,4% em um limiar de U\$100.000 para pacientes de 3 a 36 meses de idade e 23,2% para pacientes de 3 a 18 anos de idade (Figura 4).



**Figura 4. Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade: (A) pacientes entre 3 e 36 meses; (B) pacientes entre 3 e 18 anos. Nelson, 2015. (42)**

Utilizando uma estrutura de decisão analítica, o estudo concluiu que FilmArray® RP foi a estratégia mais custo-efetiva para detecção do vírus influenza em pacientes pediátricos, atendidos em emergência com sintomas sugestivos deste tipo de infecção. FilmArray® RP foi associado a um custo significativo, porém que se encontra dentro do limiar de novas tecnologias custo-efetivas.

#### **Martinez 2016**

Martinez *et al.*, 2016 (51), realizaram um estudo retrospectivo, observacional, com o objetivo de avaliar o impacto do sistema multiplex FilmArray® RP no diagnóstico de agentes virais em uma população de pacientes internados em UTI.

Os dados analisados pelo estudo foram o tempo de resposta, mortalidade em 28 dias, tempo de internação, tempo de internação em UTI, tempo com uso de ventilação mecânica, uso de antimicrobianos, uso de testes laboratoriais e custo total.

O uso de FilmArray® RP resultou na redução de 30,4h (87%) no tempo de resposta, e foi associado a uma melhora significativa da mortalidade em 28 dias quando os resultados foram reportados em <7h. Pacientes com resultados positivos apresentaram uma redução significativa na mortalidade ( $p<0,05$ ). Uma diminuição de 50% na mortalidade foi observada em pacientes positivos para influenza A, porém, o resultado não foi estatisticamente significativo devido ao tamanho amostral limitado.

Para pacientes com resultados negativos por FilmArray® RP, tempo médio de permanência na UTI, tempo médio de internação e custo médio total foram de 3,3 dias, 1,9 dias e U\$8.104, respectivamente.

O estudo concluiu que FilmArray® RP reduz significativamente o tempo de resposta para obtenção do diagnóstico, causando impacto significativo ( $p<0,05$ ) em termos de benefícios clínicos como tempo de espera na emergência, tempo de internação em UTI, tempo de internação, uso de antimicrobianos e ventilação mecânica, mortalidade em 28 dias, número total de pedidos laboratoriais e custo total.

### **Leber 2018**

Leber *et al.*, 2018 (52), desenvolveram um estudo clínico prospectivo, multicêntrico, para avaliar a performance da versão 2 de FilmArray® RP em amostras residuais de *swab* nasofaríngeo coletadas em meio de transporte viral. Foi realizada a comparação com a versão 1.7 de FilmArray® RP que, diferentemente da versão 2, não foi projetada para detectar os alvos *Bordetella parapertussis* e coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio. Comparações adicionais foram realizadas com metodologia de PCR e sequenciamento.

Ao todo, foram analisadas 1.612 amostras. A porcentagem de concordância global entre FilmArray® RP versão 2 e o teste comparador foi de 99,2%, e é descrita na Tabela 14.

**Tabela 14. Sumário de performance de FilmArray® RP versus comparador<sup>a</sup>. Leber, 2018. (52)**

| Alvo   | Percentual de concordância positiva <sup>b</sup>               |      |             | Percentual de concordância negativa <sup>b</sup>                |      |             |
|--|--|------|-------------|---|------|-------------|
|  | Verdadeiro positivo/<br>(verdadeiro positivo + falso negativo) | %    | IC 95%      | Verdadeiro negativo /<br>(verdadeiro negativo + falso positivo) | %    | IC 95%      |
| Vírus  |  |      |             |   |      |             |
| <b>Adenovírus</b>  | 70/74  | 94,6 | 86,9 a 97,9 | 1490/1538   | 96,9 | 95,9 a 97,6 |
| <b>Coronavírus 229E</b>                                      | 11/12  | 91,7 | 64,6 a 98,5 | 1595/1600   | 99,7 | 99,3 a 99,9 |
| <b>Coronavírus HKU1</b>                                      | 43/43  | 100  | 91,8 a 100  | 1557/1569   | 99,2 | 98,7 a 99,6 |
| <b>Coronavírus NL63</b>                                      | 40/40  | 100  | 91,2 a 100  | 1562/1572   | 99,4 | 98,8 a 99,7 |
| <b>Coronavírus OC43</b>                                      | 33/41  | 80,5 | 66,0 a 89,8 | 1566/1571   | 99,7 | 99,3 a 99,9 |
| <b>Metapneumovírus humano</b>                                | 73/75  | 97,3 | 90,8 a 99,3 | 1529/1537   | 99,5 | 99,0 a 99,7 |
| <b>Rinovírus humano/enterovírus</b>                          | 425/436  | 97,5 | 95,5 a 98,6 | 1099/1176   | 93,5 | 91,9 a 94,7 |
| <b>Influenza A</b>   | 78/78  | 100  | 95,3 a 100  | 1531/1531   | 100  | 99,7 a 100  |
| <b>Influenza A H1</b>  | 0/0  | -    | -           | 1609/1609   | 100  | 99,8 a 100  |
| <b>Influenza A H1-2009</b>                                   | 74/74  | 100  | 95,1 a 100  | 1535/1535   | 100  | 99,8 a 100  |
| <b>Influenza A H3</b>  | 4/4  | 100  | 51,0 a 100  | 1605/1605   | 100  | 99,8 a 100  |
| <b>Influenza B</b>   | 14/14  | 100  | 78,5 a 100  | 1596/1598   | 99,9 | 99,5 a 100  |
| <b>Coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio</b> | 0/0  | -    | -           | 1612/1612   | 100  | 99,8 a 100  |
| <b>Parainfluenza 1</b>                                       | 9/9  | 100  | 70,1 a      | 1602/1603   | 99,9 | 99,6 a      |

|   |         |      |                |           |      |                |
|---|---------|------|----------------|-----------|------|----------------|
|   |         |      | 100            |           |      | 100            |
| <b>Parainfluenza 2</b>                          | 46/47   | 97,9 | 88,9 a<br>99,6 | 1557/1565 | 99,5 | 99,0 a<br>99,7 |
| <b>Parainfluenza 3</b>                          | 43/45   | 95,6 | 85,2 a<br>98,8 | 1557/1567 | 99,4 | 98,8 a<br>99,7 |
| <b>Parainfluenza 4</b>                          | 9/9     | 100  | 70,1 a<br>100  | 1596/1603 | 99,6 | 99,1 a<br>99,8 |
| <b>VSR</b>                                      | 175/176 | 99,4 | 96,9 a<br>99,9 | 1412/1436 | 98,3 | 97,5 a<br>98,9 |
| <b>Bactérias</b>                                |         |      |                |           |      |                |
| <b><i>Bordetella parapertussis</i> (IS1001)</b> | 6/7     | 85,7 | 48,7 a<br>97,4 | 1605/1605 | 100  | 99,8 a<br>100  |
| <b><i>Bordetella pertussis</i></b>              | 2/3     | 66,7 | 20,8 a<br>93,9 | 1608/1609 | 99,9 | 99,6 a<br>100  |
| <b><i>Chlamydia pneumoniae</i></b>              | 5/5     | 100  | 56,6 a<br>100  | 1606/1607 | 99,9 | 99,6 a<br>100  |
| <b><i>Mycoplasma pneumoniae</i></b>             | 23/24   | 95,8 | 79,8 a<br>99,3 | 1583/1588 | 99,7 | 99,3 a<br>99,9 |

<sup>a</sup>: Estes dados se baseiam apenas no teste comparador, e não refletem os resultados da análise de discordância.

<sup>b</sup>: Não são utilizados os termos sensibilidade e especificidade, como forma de indicar que não foi realizada comparação com testes padrão-ouro, como PCR.

IC: intervalo de confiança; VSR: vírus respiratório sincicial; PCR: reação em cadeia de polimerase.

O estudo concluiu que a versão 2 de FilmArray® RP demonstrou excelente sensibilidade e especificidade no diagnóstico de agentes infecciosos em infecções respiratórias. As melhorias implementadas nesta nova versão do painel resultaram em um avanço significativo na precisão e tempo de obtenção do diagnóstico.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A acurácia e custo-efetividade de FilmArray® RP no diagnóstico de pacientes imunocomprometidos com suspeita de infecções no trato respiratório foram avaliadas por meio de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídos 3 estudos que avaliaram a acurácia diagnóstica de FilmArray® RP, comparando o mesmo a métodos diagnósticos utilizados rotineiramente na prática clínica. (37–39,42)

O teste FilmArray® RP demonstrou alta sensibilidade no diagnóstico infecções por patógenos virais em pacientes imunocomprometidos, detectando mais amostras positivas quando comparado à cultura e PCR para alvos virais. (37) A acurácia e rapidez de FilmArray® RP permitiram o cuidado clínico mais adequado, proporcionando aos pacientes melhores desfechos como redução das admissões hospitalares, menores tempos de internação, menor duração de tratamento com antimicrobianos e menor incidência de exames auxiliares, como radiografias torácicas. (38)

Em relação à detecção de adenovírus, FilmArray® RP foi capaz de diagnosticar corretamente a maioria das amostras analisadas, no entanto, deve ser utilizado em paralelo aos testes convencionais devido a uma menor sensibilidade de algumas versões do painel para detecção deste alvo em pacientes com baixa carga viral. (39) As versões mais atuais do painel não apresentam tal limitação, alcançando índices de detecção de adenovírus acima de 90%, com alta sensibilidade e especificidade. (52)

FilmArray® RP também apresenta benefícios no diagnóstico de infecções respiratórias em pacientes imunocompetentes, sendo associado a desfechos como redução significativa do tempo de resposta e da mortalidade, sendo, adicionalmente, considerada uma estratégia muito custo-efetiva. (41,42,51,52)

Quanto à utilização de recursos, em pacientes imunocompetentes, FilmArray® RP foi considerado a estratégia mais custo-efetiva para detecção de vírus influenza na população pediátrica comparado ao teste de PCR, a imunofluorescência direta e ao teste rápido de antígeno. Embora envolva um custo incremental, foi observado que o painel se torna cada vez mais custo-efetivo quanto maior o número de pacientes testados, pois ocorre a diminuição do custo por teste e aumento da probabilidade de pacientes com resultado positivo receberem o tratamento adequado. (42)



A principal limitação das revisões sistemáticas 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. (34)

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. (34)

Com isso, FilmArray® RP se mostrou uma alternativa rápida, de alta acurácia, com impacto clínico relevante para o diagnóstico de pacientes imunocomprometidos com suspeita de infecções do trato respiratório, em comparação aos testes convencionais.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO). Respiratory tract infections [Internet]. [cited 2018 Nov 21]. Available from: <http://www.emro.who.int/health-topics/respiratory-tract-diseases/index.html>
2. File TM. Introduction to Respiratory Tract Infections [Internet]. Netter's Infectious Disease. Elsevier Inc.; 2011. 126 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4377-0126-5.00025-2>
3. Basilio E, Laiane A, Oliveira A De, Vieira DS, Felipe L, Souza B. Infecções Respiratórias de Importância Clínica : uma Revisão Sistemática Review. 2017;4(2015):7–16.
4. Peroš-Golubičić T, Tekavec-Trkanjec J. Upper respiratory tract infections. 2014 Jul 10;3(5766):1–13. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.3.5766.101>
5. Lodes MJ, Suci D, Wilmoth JL, Ross M, Munro S, Dix K, et al. Identification of upper respiratory tract pathogens using electrochemical detection on an oligonucleotide microarray. PLoS One. 2007;2(9).
6. Pavia AT. Viral Infections of the Lower Respiratory Tract: Old Viruses, New Viruses, and the Role of Diagnosis. Minerva Anesthesiol. 2012;78(5):527–33.
7. Bakaletz LO. Viral–bacterial co-infections in the respiratory tract. Curr Opin Microbiol [Internet]. 2017;35:30–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2016.11.003>
8. Dasaraju, Purushothama V.; Liu C. Medical Microbiology, 4th edition. Infections of the Respiratory System [Internet]. [cited 2018 Nov 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8142/>
9. Worrall G. Common cold. Diagnosing ARIs Ser [Internet]. 2011;57. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3215607/pdf/0571289.pdf>
10. Worrall G. Acute sinusitis. Diagnosing ARIs Ser. 2000;57(June):565–7.
11. Pilan RR de M. Prevalência da rinossinusite crônica através de inquéritos domiciliares na cidade de São Paulo TT - Prevalence of chronic rhinosinusitis by household surveys in the city of São Paulo. 2014;[117]-[117]. Available from: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5143/tde-12012015->

124717/publico/RenataRibeirodeMendoncaPilan.pdf

12. Dasaraju, Purushothama V.; Liu C. Medical Microbiology, 4th edition. Infections of the Respiratory System [Internet]. 1996. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8142/>
13. Singh, Anumeha; Zahn E. Acute bronchitis [Internet]. [cited 2018 Nov 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448067/>
14. Worrall G. Acute bronchitis. Can Fam Physician [Internet]. 2008;54(2):238–9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18272643>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18272643>
15. Gruber WC. Bronchiolitis : Epidemiology , Treatment , and Prevention. 1995;6(3):128–34.
16. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. Lancet [Internet]. 2017;389(10065):211–24. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30951-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30951-5)
17. Ravaglia C, Poletti V. Recent advances in the management of acute bronchiolitis. F1000Prime Rep [Internet]. 2014 Nov 4;6(12 SPEC. ISSUE):31–6. Available from:  
<http://f1000.com/prime/reports/m/6/103/>
18. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. Lancet. 2017;389(10065):211–24.
19. Broulette J, Yu H, Pyenson B, Iwasaki K, Sato R. The incidence rate and economic burden of community-acquired pneumonia in a working-age population. Am Heal Drug Benefits. 2013;6(8):494–503.
20. Isturiz RE, Luna CM, Ramirez J. Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. Int J Infect Dis. 2010;14(10):e852–6.
21. Boeckh M. The challenge of respiratory virus infections in hematopoietic cell transplant recipients. Br J Haematol [Internet]. 2008 Sep;8(6):1297–302. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2141.2008.07295.x>
22. Ison MG, Michaels MG. RNA Respiratory Viral Infections in Solid Organ Transplant Recipients. Am J Transplant [Internet]. 2009 Dec;9(Suppl 4):S166–72. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-6143.2009.02908.x>

23. Englund JA, Boeckh M, Kuypers J, Nichols WG, Hackman RC, Morrow RA, et al. Brief communication: fatal human metapneumovirus infection in stem-cell transplant recipients. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006 Mar 7;144(5):344–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00216-012-6590-6>
24. BMJ. BMJ Best Practice - Common cold [Internet]. 2018. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/252>
25. BMJ. BMJ Best Practice - Acute sinusitis [Internet]. 2018. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/14>
26. BMJ. BMJ Best Practice - Chronic sinusitis [Internet]. 2018. Available from: [https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/15?q=Chronic sinusitis&c=suggested](https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/15?q=Chronic%20sinusitis&c=suggested)
27. Campbell S, Forbes BA. The Clinical Microbiology Laboratory in the Diagnosis of Lower Respiratory Tract Infections. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2011 Sep 1;49(9 Supplement):S30–3. Available from: <http://jcm.asm.org/cgi/doi/10.1128/JCM.00789-11>
28. Carroll KC. Laboratory Diagnosis of Lower Respiratory Tract Infections: Controversy and Conundrums. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2002 Sep 1;40(9):3115–20. Available from: <http://jcm.asm.org/cgi/doi/10.1128/JCM.40.9.3115-3120.2002>
29. Ferrara P, Cutrona C, Sbordone A. Which treatment for upper respiratory tract infections? *Ital J Pediatr* [Internet]. 2015;41(Suppl 2):A31. Available from: <http://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/1824-7288-41-S2-A31>
30. Liapikou A, Torres A. The clinical management of lower respiratory tract infections. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2016 Apr 2;10(4):441–52. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/17476348.2016.1156537>
31. Babady NE. The FilmArray® respiratory panel: An automated, broadly multiplexed molecular test for the rapid and accurate detection of respiratory pathogens. *Expert Rev Mol Diagn*. 2013;13(8):779–88.
32. Herrera M, Aguilar YA, Rueda ZV, Muskus C, Vélez LA. Comparison of serological methods with PCR-based methods for the diagnosis of community-acquired pneumonia caused by atypical bacteria. *J Negat Results Biomed* [Internet]. 2016 Dec 2;15(1):3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12952-016-0047-y>
33. BioMérieux. Guia rápido do FilmArray Respiratory Panel Guia rápido do FilmArray

Respiratory Panel. 2014;

34. 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.
35. 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>
36. 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>
37. Hammond SP, Gagne LS, Stock SR, Marty FM, Gelman RS, Marasco WA, et al. Respiratory virus detection in immunocompromised patients with filmarray respiratory panel compared to conventional methods. *J Clin Microbiol*. 2012;50(10):3216–21.
38. Rappo U, Schuetz AN, Jenkins SG, Calfee DP, Walsh TJ, Wells MT, et al. Impact of Early Detection of Respiratory Viruses by Multiplex PCR on Clinical Outcomes in Adult Patients. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2016;54(8):2096–103. Available from: <http://jcm.asm.org/lookup/doi/10.1128/JCM.00549-16>
39. Song E, Wang H, Salamon D, Jaggi P, Leber A. Performance characteristics of FilmArray respiratory panel v1.7 for detection of adenovirus in a large cohort of pediatric nasopharyngeal samples: One test may not fit all. *J Clin Microbiol*. 2016;54(6):1479–86.
40. 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.
41. Poelman R, Van Der Meer J, Van Leer-Buter C, Riezebos-Brilman A, Friedrich A, Niesters B. POINT-OF-IMPACT TESTING IN THE EMERGENCY DEPARTMENT: DIAGNOSTIC FOR RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS. 2015;150.
42. Nelson RE, Stockmann C, Hersh AL, Pavia AT, Korgenksi K, Daly JA, et al. Economic Analysis of Rapid and Sensitive Polymerase Chain Reaction Testing in the Emergency

Department for Influenza Infections in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(6):577–82.

43. Chartrand C, Leeflang MMG, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of Rapid Influenza Diagnostic Tests. *Ann Intern Med* [Internet]. 2012 Apr 3;156(7):500. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00403>
44. Hurt AC, Alexander R, Hibbert J, Deed N, Barr IG. Performance of six influenza rapid tests in detecting human influenza in clinical specimens. *J Clin Virol* [Internet]. 2007 Jun;39(2):132–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1386653207000996>
45. Atmar RL, Baxter BD, Dominguez EA, Taber LH. Comparison of reverse transcription-PCR with tissue culture and other rapid diagnostic assays for detection of type A influenza virus. *J Clin Microbiol*. 1996;34(10):2604–6.
46. Hawkes M, Richardson SE, Ipp M, Schuh S, Adachi D, Tran D. Sensitivity of Rapid Influenza Diagnostic Testing for Swine-Origin 2009 A (H1N1) Influenza Virus in Children. *Pediatrics* [Internet]. 2010 Mar 1;125(3):e639–44. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2009-2669>
47. Peaper DR, Landry ML. Rapid Diagnosis of Influenza. *Clin Lab Med* [Internet]. 2014 Jun;34(2):365–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2014.02.009>
48. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. Impact of the Rapid Diagnosis of Influenza on Physician Decision-Making and Patient Management in the Pediatric Emergency Department: Results of a Randomized, Prospective, Controlled Trial. *Pediatrics* [Internet]. 2003 Aug 1;112(2):363–7. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.112.2.363>
49. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, et al. Influenza and the Rates of Hospitalization for Respiratory Disease among Infants and Young Children. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Jan 27;342(4):232–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200001273420402>
50. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, et al. THE EFFECT OF INFLUENZA ON HOSPITALIZATIONS, OUTPATIENT VISITS, AND COURSES OF ANTIBIOTICS IN CHILDREN. *N Engl J Med*. 2000;342(4):225–31.
51. Martinez RM, Kay HE, Scicchitano LM, Wolk DM, Martinez RM. Implementation of Non-

Batched Respiratory Virus Assay Significantly Impacts Patient Outcomes in the Icu. Poster. 2016;6587.

52. Leber AL, Everhart K, Daly JA, Hopper A, Harrington A, Schreckenberger P, et al. Multicenter evaluation of BioFire FilmArray respiratory panel 2 for detection of viruses and bacteria in nasopharyngeal swab samples. *J Clin Microbiol*. 2018;56(6):1–29.
53. Coiras MT, Aguilar JC, García ML, Casas I, Pérez-Breña P. Simultaneous Detection of Fourteen Respiratory Viruses in Clinical Specimens by Two Multiplex Reverse Transcription Nested-PCR Assays. *J Med Virol*. 2004;72(3):484–95.
54. Mayoral C, Noroña M, Baroni MR, Giani R, Zalazar F. Evaluation of a nested-PCR assay for *Streptococcus pneumoniae* detection in pediatric patients with community-acquired pneumonia pleural fluid . However , in children with pneumonia , blood culture yields a sensitivity lower than 10 therapy . Moreover , bl. 2005;(6):2–6.
55. Nyamande K, Lalloo UG, York D, Naidoo M, Irusen EM, Chetty R. Low sensitivity of a nested polymerase chain reaction in oropharyngeal washings for the diagnosis of pneumocystis pneumonia in HIV-infected patients. *Chest* [Internet]. 2005;128(1):167–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.1.167>
56. Kanack K, Amiot E, Nolte F, Saliminia H, Rogers B, Poritz M, et al. Analytical and Clinical Evaluation of the FilmArray Respiratory Panel. 2011;(May):74419.
57. Loeffelholz MJ, Pong DL, Pyles RB, Xiong Y, Miller AL, Bufton KK, et al. Comparison of the filmarray respiratory panel and prodesse real-time PCR assays for detection of respiratory pathogens. *J Clin Microbiol*. 2011;49(12):4083–8.
58. Poritz MA, Blaschke AJ, Byington CL, Meyers L, Nilsson K, Jones DE, et al. Filmarray, an automated nested multiplex PCR system for multi-pathogen detection: Development and application to respiratory tract infection. *PLoS One*. 2011;6(10).
59. Hayden RT, Gu Z, Rodriguez A, Tanioka L, Ying C, Morgenstern M, et al. Comparison of two broadly multiplexed PCR systems for viral detection in clinical respiratory tract specimens from immunocompromised children. *J Clin Virol* [Internet]. 2012;53(4):308–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2011.12.020>
60. Pierce VM, Elkan M, Leet M, McGowan KL, Hodinka RL. Comparison of the idaho technology FilmArray system to real-time PCR for detection of respiratory pathogens in

children. *J Clin Microbiol*. 2012;50(2):364–71.

61. Renaud C, Crowley J, Jerome KR, Kuypers J. Comparison of FilmArray Respiratory Panel and laboratory-developed real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assays for respiratory virus detection. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2012;74(4):379–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.08.003>
62. Sanghavi SK, Bullotta A, Husain S, Rinaldo CR. Clinical evaluation of multiplex real-time PCR panels for rapid detection of respiratory viral infections. *J Med Virol* [Internet]. 2012 Jan;84(1):162–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmv.22186>
63. Couturier MR, Barney T, Alger G, Hymas WC, Stevenson JB, Hillyard D, et al. Evaluation of the FilmArray<sup>®</sup> Respiratory Panel for Clinical Use in a Large Children's Hospital. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2013;27(2):148–54. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcla.21576>
64. Doern CD, Lacey D, Huang R, Haag C. Evaluation and implementation of FilmArray Version 1.7 for improved detection of adenovirus respiratory tract infection. *J Clin Microbiol*. 2013;51(12):4036–9.
65. Layman CP, Gordon SM, Elegino-Steffens DU, Agee W, Barnhill J, Hsue G. Rapid multiplex PCR assay to identify respiratory viral pathogens: moving forward diagnosing the common cold. *Hawaii J Med Public Health* [Internet]. 2013;72(9 Suppl 4):24–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24052914>
66. Litwin CM, Bosley JG. Seasonality and prevalence of respiratory pathogens detected by multiplex PCR at a tertiary care medical center. *Arch Virol* [Internet]. 2013 Jan 24;159(1):65–72. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00705-013-1794-4>
67. Vallières E, Renaud C. Clinical and economical impact of multiplex respiratory virus assays. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2013;76(3):255–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.03.008>
68. Xu M, Qin X, Astion ML, Rutledge JC, Simpson J, Jerome KR, et al. Implementation of FilmArray Respiratory Viral Panel in a Core Laboratory Improves Testing Turnaround Time and Patient Care. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2013 Jan 1;139(1):118–23. Available from: <http://ajcp.ascpjournals.org/content/135/3/380.short>



69. Andersson ME, Olofsson S, Lindh M. Comparison of the FilmArray assay and in-house real-time PCR for detection of respiratory infection. *Scand J Infect Dis*. 2014;46(12):897–901.
70. Branche AR, Walsh EE, Formica MA, Falsey AR. Detection of respiratory viruses in sputum from adults by use of Automated Multiplex PCR. *J Clin Microbiol*. 2014;52(10):3590–6.
71. Çağlayan Serin D, Pullukçu H, Çiçek C, Sipahi OR, Taşbakan S, Atalay S. Bacterial and viral etiology in hospitalized community acquired pneumonia with molecular methods and clinical evaluation. *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 2014;8(4). Available from: <http://www.jidc.org/index.php/journal/article/view/3560>
72. Doan Q, Enarson P, Kissoon N, Klassen TP, Johnson DW. Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 Sep 15;(4):CD006452. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=19821366>
73. Gago S, Esteban C, Valero C, Zaragoza Ó, De La Bellacasa JP, Buitrago MJ. A multiplex real-time PCR assay for identification of pneumocystis jirovecii, histoplasma capsulatum, and cryptococcus neoformans/cryptococcus gattii in samples from AIDS patients with opportunistic pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2014;52(4):1168–76.
74. Kuo RL, Yang SL, Liu YC, Chen LT, Mok CK, Kuo SM, et al. Influenza A/B virus detection and influenza A virus subtyping with emphasis on the novel H7N9 virus by using multiplex real-time RT-PCR. *J Virol Methods* [Internet]. 2014;208:41–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jviromet.2014.07.020>
75. Piralla A, Lunghi G, Percivalle E, Viganò C, Nasta T, Pagni L, et al. FilmArray® respiratory panel performance in respiratory samples from neonatal care units. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2014;79(2):183–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.02.010>
76. Dhakad S, Mali PC, Kaushik S, Lal AA, Broor S. Comparison of multiplex RT-PCR with virus isolation for detection, typing and sub-typing of influenza virus from influenza-like illness cases. *Indian J Med Microbiol* [Internet]. 2015;33(1):73–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560005>

77. Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Saeki H, Katano H. Development of a new real-time PCR system for simultaneous detection of bacteria and fungi in pathological samples. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2015;8(11):15479–88. Available from: [www.ijcep.com](http://www.ijcep.com)
78. Gelfer G, Leggett J, Myers J, Wang L, Gilbert DN. The clinical impact of the detection of potential etiologic pathogens of community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2015;83(4):400–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.08.001>
79. Jerris RC, Williams SR, MacDonald HJ, Ingebrigtsen DR, Westblade LF, Rogers BB. Testing implications of varying targets for *Bordetella pertussis*: Comparison of the FilmArray Respiratory Panel and the Focus B. *pertussis* PCR assay. *J Clin Pathol*. 2015;68(5):394–6.
80. Kunze N, Moerer O, Steinmetz N, Schulze MH, Quintel M, Perl T. Point-of-care multiplex PCR promises short turnaround times for microbial testing in hospital-acquired pneumonia - an observational pilot study in critical ill patients. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2015;14(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12941-015-0091-3>
81. Marcone DN, Carballal G, Ricarte C, Echavarria M. Diagnóstico de virus respiratorios utilizando un sistema automatizado de PCR múltiples (FilmArray) y su comparación con métodos convencionales. *Rev Argent Microbiol* [Internet]. 2015;47(1):29–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ram.2014.12.003>
82. Parker J, Fowler N, Walmsley ML, Schmidt T, Scharrer J, Kowaleski J, et al. Analytical sensitivity comparison between singleplex real-time PCR and a multiplex PCR platform for detecting respiratory viruses. *PLoS One*. 2015;10(11):1–9.
83. Pettit NN, Matushek S, Charnot-Katsikas A, Tesic V, Boonlayangoor S, Brielmaier B, et al. Comparison of turnaround time and time to oseltamivir discontinuation between two respiratory viral panel testing methodologies. *J Med Microbiol*. 2015;64(3):312–3.
84. Rogers BB, Shankar P, Jerris RC, Kotzbauer D, Anderson EJ, Watson JR, et al. Impact of a rapid respiratory panel test on patient outcomes. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(5):636–41.
85. Badiie P, Moghadami M, Rozbehani H. Comparing immunological and molecular tests with conventional methods in diagnosis of acute invasive fungal rhinosinusitis. *J Infect*

Dev Ctries. 2016;10(1):90–5.

86. Benitez AJ, Winchell JM. Rapid detection and typing of pathogenic nonpneumophila *Legionella* spp. Isolates using a multiplex real-time PCR assay. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2016;84(4):298–303. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.01.007>
87. Cross KE, Mercante JW, Benitez AJ, Brown EW, Diaz MH, Winchell JM. Simultaneous detection of *Legionella* species and *L. anisa*, *L. bozemanii*, *L. longbeachae* and *L. micdadei* using conserved primers and multiple probes in a multiplex real-time PCR assay. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2016;85(3):295–301. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.03.022>
88. Dalpke A, Zimmermann S, Schnitzler P. Underdiagnosing of *Mycoplasma pneumoniae* infections as revealed by use of a respiratory multiplex PCR panel. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2016;86(1):50–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.06.013>
89. D'Angelo CR, Kocherginsky M, Pisano J, Bishop MR, Godley LA, Kline J, et al. Incidence and predictors of respiratory viral infections by multiplex PCR in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients 50 years and older including geriatric assessment. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2016;57(8):1807–13. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10428194.2015.1113279>
90. El Kholy AA, Mostafa NA, Ali AA, Soliman MMS, El-Sherbini SA, Ismail RI, et al. The use of multiplex PCR for the diagnosis of viral severe acute respiratory infection in children: a high rate of co-detection during the winter season. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2016;35(10):1607–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-016-2698-5>
91. Gifford AH, Willger SD, Dolben EL, Moulton LA, Dorman DB, Bean H, et al. Use of a Multiplex Transcript Method for Analysis of *Pseudomonas aeruginosa* Gene Expression Profiles in the Cystic Fibrosis Lung. 2016;84(10):2995–3006.
92. Malhotra B, Swamy MA, Reddy PVJ, Kumar N, Tiwari JK. Evaluation of custom multiplex real - Time RT - PCR in comparison to fast - Track diagnostics respiratory 21 pathogens kit for detection of multiple respiratory viruses. *Virol J* [Internet]. 2016;13(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12985-016-0549-8>

93. Qin X, Zerr DM, Kronman MP, Adler AL, Berry JE, Rich S, et al. Comparison of molecular detection methods for pertussis in children during a state-wide outbreak. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2016;15(1):1–7.
94. Shibib DR, Matushek SM, Beavis KG, Gawel SH, Charnot-Katsikas A. BioFire FilmArray respiratory panel for detection of enterovirus D68. *J Clin Microbiol*. 2016;54(2):457–9.
95. Siow WT, Koay ES-C, Lee CK, Lee HK, Ong V, Ngerng WJ, et al. The Use of Polymerase Chain Reaction Amplification for the Detection of Viruses and Bacteria in Severe Community-Acquired Pneumonia. *Respiration* [Internet]. 2016;92(5):286–94. Available from: <http://www.karger.com/?doi=10.1159/000448555>
96. Subramony A, Zachariah P, Krones A, Whittier S, Saiman L. Impact of Multiplex Polymerase Chain Reaction Testing for Respiratory Pathogens on Healthcare Resource Utilization for Pediatric Inpatients. *J Pediatr* [Internet]. 2016 Jun;173(3):196–201.e2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347616002729>
97. Wahrenbrock MG, Matushek S, Boonlayangoor S, Tesic V, Beavis KG, Charnot-Katsikas A. Comparison of cepheid xpert Flu/RSV XC and biofire filmarray for detection of influenza a, influenza b, and respiratory syncytial virus. *J Clin Microbiol*. 2016;54(7):1902–3.
98. Andrews D, Chetty Y, Cooper BS, Virk M, Glass SK, Letters A, et al. Multiplex PCR point of care testing versus routine, laboratory-based testing in the treatment of adults with respiratory tract infections: A quasi-randomised study assessing impact on length of stay and antimicrobial use. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):1–11.
99. Aydemir Y, Aydemir Ö, Pekcan S, Özdemir M. Value of multiplex PCR to determine the bacterial and viral aetiology of pneumonia in school-age children. *Paediatr Int Child Health* [Internet]. 2017;37(1):29–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/20469047.2015.1106080>
100. Chen H, Weng H, Lin M, He P, Li Y, Xie Q, et al. The Clinical Significance of FilmArray Respiratory Panel in Diagnosing Community-Acquired Pneumonia. *Biomed Res Int*. 2017;2017.
101. Chiu S-C, Lin Y-C, Wang H-C, Hsu J-J, Yeh T-K, Liu H-F, et al. Surveillance of upper respiratory infections using a new multiplex PCR assay compared to conventional methods during the influenza season in Taiwan. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2017

Aug;61:97–102. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2017.06.011>

102. Hassoun A, Huff MD, Asis E, Chahal K, Azarbal A, Lu S. Effect of target-enriched multiplex polymerase chain reaction on patient outcomes and costs during the 2013–14 influenza season. *J Hosp Infect*. 2017;96(4):366–70.
103. Sadeghi M, Wang Y, Ramqvist T, Aaltonen LM, Pyöriä L, Toppinen M, et al. Multiplex detection in tonsillar tissue of all known human polyomaviruses. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):1–8.
104. Sah AK, Joshi B, Khadka DK, Gupta BP, Adhikari A, Singh SK, et al. Comparative Study of GeneXpert MTB/RIF Assay and Multiplex PCR Assay for Direct Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in Suspected Pulmonary Tuberculosis Patients. *Curr Microbiol* [Internet]. 2017;74(9):1026–32. Available from: "<http://dx.doi.org/10.1007/s00284-017-1279-x>
105. Semret M, Schiller I, Jardin B-A, Frenette C, Loo VG, Papenburg J, et al. Multiplex Respiratory Virus Testing for Antimicrobial Stewardship: A prospective assessment of antimicrobial utilization and clinical outcomes among hospitalized adults. 2017; Available from: [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/jid/PAP/10.1093\\_infdis\\_jix288/2/jix288.pdf?Expires=1498571870&Signature=cYieKXWcxO0m5u1RcpV7WtH5wRKkG7Yi60xrB0LZ~3WBfJGk9N3PMZBklGnaRH-p23ymLd-d9NoLjc93wMBCipReE21oT1YeBpxr9kFzNm2HcSEvm6X](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/jid/PAP/10.1093_infdis_jix288/2/jix288.pdf?Expires=1498571870&Signature=cYieKXWcxO0m5u1RcpV7WtH5wRKkG7Yi60xrB0LZ~3WBfJGk9N3PMZBklGnaRH-p23ymLd-d9NoLjc93wMBCipReE21oT1YeBpxr9kFzNm2HcSEvm6X)
106. Zhou H, Zhao M, Li X, Zhang D, Zhou S, Chen C, et al. Clinical evaluation of the isothermal amplification assays for the detection of four common respiratory viruses in children with pneumonia. *Arch Virol* [Internet]. 2017;162(5):1311–8. Available from: "<http://dx.doi.org/10.1007/s00705-017-3227-2>
107. Echavarría M, Marcone DN, Querci M, Seoane A, Ypas M, Videla C, et al. Clinical impact of rapid molecular detection of respiratory pathogens in patients with acute respiratory infection. *J Clin Virol* [Internet]. 2018;108:90–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.09.009>
108. GhelichKhan M, Hosseini SM, Khansarinejad B, Fotouhi F. Establishment of reverse transcription polymerase chain reaction assay for simultaneous detection of human parainfluenza virus types 1 to 4 in children with influenza like illnesses. *Bratislava Med J*

[Internet]. 2018;118(12):772–6. Available from:  
[http://www.elis.sk/index.php?page=shop.product\\_details&flypage=flypage.tpl&product\\_id=5502&category\\_id=135&option=com\\_virtuemart](http://www.elis.sk/index.php?page=shop.product_details&flypage=flypage.tpl&product_id=5502&category_id=135&option=com_virtuemart)

109. Zhang D, Mao H, Lou X, Pan J, Yan H, Tang H, et al. Clinical evaluation of a panel of multiplex quantitative real-time reverse transcription polymerase chain reaction assays for the detection of 16 respiratory viruses associated with community-acquired pneumonia. *Arch Virol* [Internet]. 2018;(123456789):1–6. Available from:  
<https://doi.org/10.1007/s00705-018-3921-8>

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

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

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

## ANEXO 2. ESTUDOS EXCLUÍDOS

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

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

| Autor                        | Ano  | Referência | Motivo da exclusão   |
|------------------------------|------|------------|--|
| 1. Coiras <i>et al.</i>      | 2004 | (53)       | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.   |
| 2. Mayoral <i>et al.</i>     | 2005 | (54)       | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.   |
| 3. Nyamande <i>et al.</i>    | 2005 | (55)       | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.   |
| 4. Kanack <i>et al.</i>      | 2011 | (56)       | Mídia não recomendada: Pôster; Comparador não está de acordo com a PICO: Não compara com métodos diagnósticos. |
| 5. Loeffelholz <i>et al.</i> | 2011 | (57)       | População não está de acordo com a PICO: não inclui pacientes imunocomprometidos.                              |
| 6. Poritz <i>et al.</i>      | 2011 | (58)       | População não está de acordo com a PICO: não inclui pacientes imunocomprometidos.                              |
| 7. Hayden <i>et al.</i>      | 2012 | (59)       | Comparador não está de acordo com a PICO: FilmArray® versus ResPlexTM II Panel v2.0.                           |
| 8. Pierce <i>et al.</i>      | 2012 | (60)       | População não está de acordo com a PICO: não inclui pacientes imunocomprometidos.                              |
| 9. Renaud <i>et al.</i>      | 2012 | (61)       | População não está de acordo com a PICO: não inclui pacientes imunocomprometidos.                              |
| 10. Sanghavi <i>et al.</i>   | 2012 | (62)       | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.   |
| 11. Babady <i>et al.</i>     | 2013 | (31)       | Comparador não está de acordo com a PICO: FilmArray® versus Luminex xTAG RVP Fast Assay.                       |
| 12. Couturier <i>et al.</i>  | 2013 | (63)       | População não está de acordo com a PICO: não inclui pacientes  |



|     |                              |      |      |   |
|-----|------------------------------|------|------|---|
|     |                              |      |      | imunocomprometidos.   |
| 13. | Doern <i>et al.</i>          | 2013 | (64) | População não está de acordo com a PICO: não inclui pacientes imunocomprometidos. |
| 14. | Layman <i>et al.</i>         | 2013 | (65) | População não está de acordo com a PICO: não inclui pacientes imunocomprometidos. |
| 15. | Litwin <i>et al.</i>         | 2013 | (66) | Comparador não está de acordo com a PICO: Não compara com métodos diagnósticos.   |
| 16. | Vallières <i>et al.</i>      | 2013 | (67) | Desenho do estudo não está de acordo com a PICO: Revisão narrativa.               |
| 17. | Xu <i>et al.</i>             | 2013 | (68) | População não está de acordo com a PICO: não inclui pacientes imunocomprometidos. |
| 18. | Andersson <i>et al.</i>      | 2014 | (69) | População não está de acordo com a PICO: não inclui pacientes imunocomprometidos. |
| 19. | Branche <i>et al.</i>        | 2014 | (70) | População não está de acordo com a PICO: não inclui pacientes imunocomprometidos. |
| 20. | Çağlayan Serin <i>et al.</i> | 2014 | (71) | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.                |
| 21. | Doan <i>et al.</i>           | 2014 | (72) | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.                |
| 22. | Gago <i>et al.</i>           | 2014 | (73) | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.                |
| 23. | Kuo <i>et al.</i>            | 2014 | (74) | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.                |
| 24. | Piralla <i>et al.</i>        | 2014 | (75) | População não está de acordo com a PICO: não inclui pacientes imunocomprometidos. |
| 25. | Dhakad <i>et al.</i>         | 2015 | (76) | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.                |
| 26. | Fukumoto <i>et al.</i>       | 2015 | (77) | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.                |
| 27. | Gelfer <i>et al.</i>         | 2015 | (78) | População não está de acordo com a PICO: não inclui pacientes imunocomprometidos. |
| 28. | Jerris <i>et al.</i>         | 2015 | (79) | População não está de acordo com a PICO: não inclui pacientes                     |

|     |                        |      |      |   |
|-----|------------------------|------|------|---|
|     |                        |      |      | imunocomprometidos.   |
| 29. | Kunze <i>et al.</i>    | 2015 | (80) | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.  |
| 30. | Marcone <i>et al.</i>  | 2015 | (81) | População não está de acordo com a PICO: não inclui pacientes imunocomprometidos.   |
| 31. | Nelson <i>et al.</i>   | 2015 | (42) | População não está de acordo com a PICO: não inclui pacientes imunocomprometidos.<br>Incluído em Outras evidências científicas. |
| 32. | Parker <i>et al.</i>   | 2015 | (82) | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.  |
| 33. | Pettit <i>et al.</i>   | 2015 | (83) | Mídia não recomendada: carta ao autor; Comparador não está de acordo com a PICO: FilmArray® versus Luminex xTAG RVP.            |
| 34. | Poelman <i>et al.</i>  | 2015 | (41) | Mídia não recomendada: Pôster.<br>Incluído em Outras evidências científicas.  |
| 35. | Rogers <i>et al.</i>   | 2015 | (84) | População não está de acordo com a PICO: não inclui pacientes imunocomprometidos.   |
| 36. | Badiee <i>et al.</i>   | 2016 | (85) | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.  |
| 37. | Benitez <i>et al.</i>  | 2016 | (86) | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.  |
| 38. | Cross <i>et al.</i>    | 2016 | (87) | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.  |
| 39. | Dalpke <i>et al.</i>   | 2016 | (88) | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.  |
| 40. | D'Angelo <i>et al.</i> | 2016 | (89) | Comparador não está de acordo com a PICO: FilmArray® versus Luminex xTAG RVP.   |
| 41. | El Kholy <i>et al.</i> | 2016 | (90) | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.  |
| 42. | Gifford <i>et al.</i>  | 2016 | (91) | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.  |
| 43. | Malhotra <i>et al.</i> | 2016 | (92) | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.  |
| 44. | Martinez <i>et al.</i> | 2016 | (51) | Mídia não recomendada: Pôster.  |

| Incluído em Outras evidências científicas. |                                  |      |       |  |
|--|----------------------------------|------|-------|--|
| 45.  | <b>Qin <i>et al.</i></b>         | 2016 | (93)  | População não está de acordo com a PICO: não inclui pacientes imunocomprometidos.  |
| 46.  | <b>Shibib <i>et al.</i></b>      | 2016 | (94)  | Comparador não está de acordo com a PICO: Não compara com métodos diagnósticos.  |
| 47.  | <b>Siow <i>et al.</i></b>        | 2016 | (95)  | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.   |
| 48.  | <b>Subramony <i>et al.</i></b>   | 2016 | (96)  | População não está de acordo com a PICO: não inclui pacientes imunocomprometidos.  |
| 49.  | <b>Wahrenbrock <i>et al.</i></b> | 2016 | (97)  | Comparador não está de acordo com a PICO: FilmArray® versus Cepheid Xpert Flu/RSV XC.  |
| 50.  | <b>Andrews <i>et al.</i></b>     | 2017 | (98)  | População não está de acordo com a PICO: não inclui pacientes imunocomprometidos.  |
| 51.  | <b>Aydemir <i>et al.</i></b>     | 2017 | (99)  | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®; População não está de acordo com a PICO: pacientes já diagnosticados. |
| 52.  | <b>Chen <i>et al.</i></b>        | 2017 | (100) | População não está de acordo com a PICO: não inclui pacientes imunocomprometidos.  |
| 53.  | <b>Chiu <i>et al.</i></b>        | 2017 | (101) | População não está de acordo com a PICO: não inclui pacientes imunocomprometidos.  |
| 54.  | <b>Hassoun <i>et al.</i></b>     | 2017 | (102) | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.   |
| 55.  | <b>Sadeghi <i>et al.</i></b>     | 2017 | (103) | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.   |
| 56.  | <b>Sah <i>et al.</i></b>         | 2017 | (104) | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.   |
| 57.  | <b>Semret <i>et al.</i></b>      | 2017 | (105) | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.   |
| 58.  | <b>Zhou <i>et al.</i></b>        | 2017 | (106) | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.   |
| 59.  | <b>Echavarria <i>et al.</i></b>  | 2018 | (107) | População não está de acordo com a PICO: não inclui pacientes imunocomprometidos.  |

|     |                           |      |       |  |
|-----|---------------------------|------|-------|--|
| 60. | Ghelichkhan <i>et al.</i> | 2018 | (108) | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.   |
| 61. | Leber <i>et al.</i>       | 2018 | (52)  | Comparador não está de acordo com a PICO: versão anterior de FilmArray®.<br>Incluído em Outras evidências científicas. |
| 62. | Zhang <i>et al.</i>       | 2018 | (109) | Intervenção não está de acordo com a PICO: Não utiliza FilmArray®.   |

### 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. (34)

#### Formulário de avaliação de qualidade de estudos de diagnóstico (QUADAS-2). (35,36)

| Parâmetros  |  | Hammond 2012 (37)                  | Rappo 2016 (38)                    | Song 2016 (39)                     |
|---|--|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| <b>DOMÍNIO 1 – SELEÇÃO DE PACIENTES</b>           |  |                                    |                                    |                                    |
| <b>Risco de viés</b>                              |  |                                    |                                    |                                    |
| 1.1   | Os pacientes foram recrutados de maneira consecutiva ou através de amostras aleatórias?      | Sim (X)<br>Não ()<br>Incerto ()    | Sim ()<br>Não ()<br>Incerto (X)    | Sim ()<br>Não ()<br>Incerto (X)    |
| 1.2   | O desenho caso-controle foi evitado?   | Sim (X)<br>Não ()<br>Incerto ()    | Sim (X)<br>Não ()<br>Incerto ()    | Sim (X)<br>Não ()<br>Incerto ()    |
| 1.3   | O estudo evitou exclusões inapropriadas?   | Sim (X)<br>Não ()<br>Incerto ()    | Sim (X)<br>Não ()<br>Incerto ()    | Sim (X)<br>Não ()<br>Incerto ()    |
| <b>Preocupações relacionadas à aplicabilidade</b> |  |                                    |                                    |                                    |
| 1.4   | Existe uma preocupação de que os pacientes incluídos não correspondem à questão de pesquisa? | Baixa (X)<br>Alta ()<br>Incerta () | Baixa (X)<br>Alta ()<br>Incerta () | Baixa (X)<br>Alta ()<br>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 (X)<br>Não ()<br>Incerto ()    | Sim ()<br>Não (X)<br>Incerto ()    | Sim (X)<br>Não ()<br>Incerto ()    |
| 2.2  | Se um limiar de positividade foi utilizado, ele foi pré-especificado?   | Sim ()<br>Não ()<br>Incerto (X)    | Sim ()<br>Não ()<br>Incerto (X)    | Sim ()<br>Não ()<br>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)<br>Alta ()<br>Incerta () | Baixa (X)<br>Alta ()<br>Incerta () | Baixa (X)<br>Alta ()<br>Incerta () |
| DOMÍNIO 3 – PADRÃO DE REFERÊNCIA           |   |                                    |                                    |                                    |
| Risco de viés                              |   |                                    |                                    |                                    |
| 3.1  | O padrão de referência provavelmente classificou corretamente a condição-alvo?  | Sim (X)<br>Não ()<br>Incerto ()    | Sim (X)<br>Não ()<br>Incerto ()    | Sim (X)<br>Não ()<br>Incerto ()    |
| 3.2  | Os resultados do padrão de referência foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste índice?              | Sim (X)<br>Não ()<br>Incerto ()    | Sim (X)<br>Não ()<br>Incerto ()    | Sim (X)<br>Não ()<br>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)<br>Alta ()<br>Incerta () | Baixa (X)<br>Alta ()<br>Incerta () | Baixa (X)<br>Alta ()<br>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 (X)<br>Não ()<br>Incerto () | Sim ()<br>Não (X)<br>Incerto () | Sim ()<br>Não (X)<br>Incerto () |
| 4.2                       | Todos os pacientes receberam o mesmo padrão de referência?  | Sim (X)<br>Não ()<br>Incerto () | Sim (X)<br>Não ()<br>Incerto () | Sim (X)<br>Não ()<br>Incerto () |
| 4.3                       | Todos os pacientes foram incluídos nas análises?  | Sim (X)<br>Não ()<br>Incerto () | Sim (X)<br>Não ()<br>Incerto () | Sim (X)<br>Não ()<br>Incerto () |