

Teste PCR multiplex direto rápido para diagnóstico de meningite e encefalite

Dossiê CONITEC

Documento Principal

Versão 1.0-Atualizada
30/08/2023

MAPESolutions - Parecer técnico-científico
Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
04304-000, Vila Mariana, São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Teste PCR multiplex direto rápido para diagnóstico de meningite e encefalite

Elaborado por MapeSolutions em suporte à apresentação BioFire® FilmArray®
PCR multiplex conforme solicitação da bioMérieux.

30 DE AGOSTO DE 2023

Nita, Marcelo

Teste PCR multiplex direto rápido para diagnóstico de meningite e encefalite /Marcelo Nita, Myrienne Gilsara Soares e Barbosa, Gabriel Ogata, Luana Emanuely Sinhorí Lopes – São Paulo: 2023.

143 p.

Parecer Técnico-Científico – MAPESolutions.

1. Meningite. 2. Encefalite. 3. Diagnóstico molecular. I. Barbosa, Myrienne.

II. Ogata, Gabriel. III. MapeSolutions. IV. Teste PCR multiplex direto rápido para diagnóstico de meningite e encefalite

Declaração de conflito de interesse dos autores

Os autores, da MAPESolutions, declaram terem sido contratados e remunerados para a elaboração deste parecer técnico-científico sob a premissa de exercerem livremente sua condição de pesquisador e avaliador da tecnologia em questão.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Número de casos de meningite confirmados, entre 2007 e 2022 por faixa etária.	26
Figura 2. Taxa de letalidade por etiologia de meningite no Brasil de 2007 a 2020.....	27
Figura 3. Número de óbitos por meningite no Brasil, entre 2008 e 2021 por faixa etária.	28
Figura 4. Bolsa BioFire® FilmArray® Meningitis/Encephalitis: sistema fechado.....	39
Figura 5. BioFire® FilmArray Torch ®	40
Figura 6. Fotografia representativa de como é disponibilizado um kit de 30 testes. As bolsas, do lado esquerdo, vêm embaladas a vácuo em um recipiente de alumínio para garantir a integridade dos reagentes. À direita, estão as pipetas de transferência descartáveis (embalagem com itens brancos), e os frascos de injeção para hidratação (tampa azul) e amostra (tampa vermelha). A última embalagem à direita e abaixo são as ampolas de tampão para amostra.	41
Figura 7. Estação de preparo para bolsas BioFire® FilmArray.	42
Figura 8. Processo de preparo da bolsa até a inserção no equipamento.	42
Figura 9. Esquema comparativo entre as metodologias de PCR multiplex direto rápido e PCR em plataformas abertas.....	44
Figura 10. Estrutura física e de base instalada mínima de um laboratório de biologia molecular.	46
Figura 11. Meta-análise de sensibilidade e especificidade para Escherichia coli K1.....	58
Figura 12. Meta-análise de Log de Odds Ratio para Escherichia coli K1.....	59
Figura 13. Meta-análise de sensibilidade e especificidade para Haemophilus influenzae.	60
Figura 14. Meta-análise de Log de Odds Ratio para Haemophilus influenzae.	60
Figura 15. Meta-análises de sensibilidade e especificidade para Listeria monocytogenes.	61
Figura 16. Meta-análise de Log de Odds Ratio para Listeria monocytogenes.	62
Figura 17. Meta-análise de sensibilidade e especificidade para Neisseria meningitidis.	63
Figura 18. Meta-análise de Log de Odds Ratio para Neisseria meningitidis.	63
Figura 19. Meta-análise de sensibilidade e especificidade para Streptococcus agalactiae.	64
Figura 20. Meta-análise de Log de Odds Ratio para Streptococcus agalactiae.	65
Figura 21. Meta-análise de sensibilidade e especificidade para Streptococcus pneumoniae.	66
Figura 22. Meta-análise de Log de Odds Ratio para Streptococcus pneumoniae.	66
Figura 23. Meta-análise de sensibilidade e especificidade para Cryptococcus neoformans/gattii.	67
Figura 24. Meta-análise de Log de Odds Ratio para Cryptococcus neoformans/gattii.	68

Figura 25. Resultados de sensibilidade e especificidade para Citomegalovírus.....	69
Figura 26. Meta-análise de Log de Odds Ratio para Citomegalovírus.	69
Figura 27. Meta-análises de sensibilidade e especificidade para Enterovírus.	70
Figura 28. Meta-análise de Log de Odds Ratio para Enterovírus.	71
Figura 29. Meta-análises de sensibilidade e especificidade para vírus herpes simples 1.	72
Figura 30. Meta-análise de Log de Odds Ratio para vírus herpes simples 1.....	72
Figura 31. Meta-análises de sensibilidade e especificidade para vírus herpes simples 2.	73
Figura 32. Meta-análises de Log de Odds Ratio para vírus herpes simples 2.	74
Figura 33. Meta-análises de sensibilidade e especificidade para Herpesvírus humano tipo 6. ...	75
Figura 34. Meta-análises de Log de Odds Ratio para Herpesvírus humano tipo 6.	75
Figura 35. Meta-análise de sensibilidade e especificidade para o parechovirus humano.	76
Figura 36. Meta-análise de Log de Odds Ratio para o parechovirus humano.	77
Figura 37. Meta-análises de sensibilidade e especificidade para vírus varicela-zóster.	78
Figura 38. Meta-análises de sensibilidade para vírus varicela-zóster.	79
Figura 39. Modelo de árvore de decisão.....	116
Figura 40. Análise custo efetividade considerando o cenário maior e menor.	121
Figura 41. Diagrama da estrutura do modelo para análise de impacto orçamentário.	125

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Bactérias de maior prevalência em cada faixa etária.....	26
Tabela 2. Outros patógenos causadores de meningite.	29
Tabela 3. Escolha de terapia empírica por faixa etária.	35
Tabela 4. Bactérias, vírus e leveduras detectadas pelo teste.	47
Tabela 5. Acrônimo PIRCOS.	50
Tabela 6. Características dos estudos incluídos.	53
Tabela 7. População e comparadores dos estudos de acurácia.....	56
Tabela 8. Resultado de acurácia para <i>Escherichia coli</i> K1.	58
Tabela 9. Resultados de acurácia para <i>Haemophilus influenzae</i>	59
Tabela 10. Resultados de acurácia para <i>Listeria monocytogenes</i>	61
Tabela 11. Resultados de acurácia para <i>Neisseria meningitidis</i>	62
Tabela 12. Resultados de acurácia para <i>Streptococcus agalactiae</i>	64
Tabela 13. Resultados de acurácia para <i>Streptococcus pneumoniae</i>	65
Tabela 14. Resultados de acurácia para <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	67
Tabela 15. Resultados de acurácia para Citomegalovírus.....	68
Tabela 16. Resultados de acurácia para Enterovírus.....	70
Tabela 17. Resultados de acurácia para vírus herpes simples 1.	71
Tabela 18. Resultados de acurácia para vírus herpes simples 2.	73
Tabela 19. Resultados de acurácia para Herpesvírus humano tipo 6.	74
Tabela 20. Resultados de acurácia para Parechovirus humano.....	76
Tabela 21. Resultados de acurácia para Vírus varicela-zóster.	77
Tabela 22. Patógenos encontrados antes e após o uso de PCR multiplex direto rápido no estudo de Evans et al. (2017).....	86
Tabela 23. Avaliação do risco de viés e aplicabilidade dos estudos primários com desfechos de acurácia (QUADAS-2).....	105
Tabela 24. Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais primários com desfechos clínicos (ROBINS-I).	107
Tabela 25. Recomendação e nível de evidência de acordo com o sistema GRADE.	110
Tabela 26. Características do modelo de análise de custo-efetividade.....	114
Tabela 27. Procedimentos incluídos em cada linha diagnóstica.	115
Tabela 28. Tempo de terapia empírica e hospitalização do caso base.	117

Tabela 29. Tempo de terapia empírica e hospitalização do cenário alternativo.	117
Tabela 30. Métodos diagnósticos convencionais.	118
Tabela 31. Custo da terapia empírica.	119
Tabela 32. Resultado da análise de custo-efetividade do caso base.	121
Tabela 33. Resultados da análise de custo-efetividade cenário alternativo.	122
Tabela 34. Análise de sensibilidade probabilística caso base.	122
Tabela 35. Análise de sensibilidade probabilística cenário alternativo.	122
Tabela 36. Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário.	126
Tabela 37. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso base) – Dinâmica de mercado conservadora.	127
Tabela 38. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso base) – Dinâmica de mercado moderada.	128
Tabela 39. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso base) – Dinâmica de mercado agressiva.	128
Tabela 40. Resultados da análise de impacto orçamentário (cenário alternativo) - dinâmica de mercado conservadora.	129
Tabela 41. Resultados da análise de impacto orçamentário (cenário alternativo) - dinâmica de mercado moderada.	129
Tabela 42. Resultado da análise de impacto orçamentário (cenário alternativo) – dinâmica de mercado agressiva.	130
Tabela 43. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso base) – Análise de sensibilidade probabilística.	130
Tabela 44. Resultados da análise de impacto orçamentário (cenário alternativo) – Análise de sensibilidade probabilística.	130

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

Sigla/ Abreviatura	Significado
AIO	Análise de impacto orçamentário
ACWY	Vacina Meningocócica conjugada quadrivalente
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de tecnologias em saúde
CE	Ceará
CDC	<i>Center of Diseases Control and Preventions</i>
CLSI	<i>Clinical Laboratory Standards Institute</i>
CMV	Citomegalovírus
cDNA	Ácido desoxirribonucleico complementar
DALY	<i>Disability Adjusted Life Years</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
Dx	Diagnóstico
EUA	Estados Unidos da América
EPI	Equipamentos de Proteção Individual
EV	Enterovírus
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations</i>
HHV-6	Herpesvírus humano 6
HPeV	Parvovírus humano
HSV-1	Vírus herpes simples 1
HSV-2	Vírus herpes simples 2
IC	Intervalo de confiança
IIQ	Intervalo de interquartil
LCR	Líquido cefalorraquidiano
ME	Meningite/Encefalite
MS	Ministério da Saúde
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
qPCR	Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real
QUADAS-2	<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2</i>
RJ	Rio de Janeiro
RNA	Ácido ribonucleico
RR	Risco relativo
ROBINS-I	<i>Risk of Bias in Non-Randomized Studies - of Interventions</i>
RS	Revisão sistemática
RT	Transcrição reversa
RVN	Razão de verossimilhança negativa
RVP	Razão de verossimilhança positiva
SF-36	<i>Short form 36</i>
SINAN	Sistema de notificação de agravos de notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
UTI	Unidade de terapia intensiva
FN	Falso negativo

FP	Falso positivo
VN	Verdadeiro negativo
VP	Verdadeiro positivo
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
VZV	Vírus varicela-zóster

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	13
RESUMO EXECUTIVO.....	16
FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	20
1. DESCRIÇÃO CLÍNICA.....	23
1.1 Aspectos Clínicos	23
1.2 Aspectos epidemiológicos.....	24
1.2.1 Epidemiologia da Meningite	24
1.2.2 Epidemiologia da Encefalite	29
1.2 Sintomas e Impacto Clínico	30
Meningite bacteriana	30
Meningite viral.....	30
Meningite por fungos	30
Meningite por parasitas	31
Encefalite.....	31
1.3 Diagnóstico e Tratamento.....	32
1.3.1 Diagnóstico	32
1.3.2 Limitações dos Diagnósticos Disponíveis	33
1.3.3 Tratamento Empírico.....	34
1.3.4 Tratamento Específico	35
1.3.5 Medida de Prevenção e Controle	36
1.3.7 Recomendações Internacionais	37
2. TECNOLOGIA.....	39
2.1 Capacidade Instalada	47
3. REVISÃO SISTEMÁTICA.....	49
3.1 Objetivo.....	49
3.2 Pergunta Científica.....	49
3.3 Critérios de Elegibilidade	51
3.1 Critérios de Inclusão.....	51
3.2 Critérios de Exclusão.....	51
3.2 Busca por Evidência	51
3.3 Extração de Dados e Avaliação da Evidência	52
3.4 Resultado da Revisão.....	53
3.4.1 Acurácia Diagnóstica.....	56

3.4.2 Impacto Clínico	80
3.4.3 Avaliação da qualidade	105
3.4.4 Avaliação da Qualidade da Evidência	108
4. ANÁLISE ECONÔMICA	112
4.1 Análise de Custo-Efetividade.....	112
4.1.1 População.....	114
4.1.2 Intervenção e comparadores	114
4.1.3 Desfechos.....	115
4.1.4 Modelo.....	115
4.1.5 Parâmetros Clínicos – Análise Caso Base e Análise de Cenários	116
4.1.6 Perspectiva	117
4.1.7 Custos	117
4.1.8 Análise de Sensibilidade Probabilística Multivariada.....	119
4.1.9 Suposições	120
4.1.10 Resultados.....	120
4.1.11 Comentários sobre a análise de custo-efetividade.....	123
4.2 Análise de Impacto Orçamentário	125
4.2.1 População.....	125
4.2.2 Dinâmica do mercado – <i>Market Share</i>	126
4.2.3 Horizonte temporal.....	126
4.2.4 Perspectiva	126
4.2.5 Custos	126
4.2.6 Análise de sensibilidade	127
4.2.7 Suposições do modelo	127
4.2.8 Resultados da análise de impacto orçamentário	127
CONCLUSÕES	131
RECOMENDAÇÕES.....	134
REFERÊNCIAS	135
APÊNDICES.....	144

APRESENTAÇÃO

A meningite é um processo inflamatório das meninges, membranas que envolvem o cérebro e a medula espinhal. Pode ser causada por diversos agentes infecciosos, como bactérias, vírus, parasitas e fungos, ou também por processos não infecciosos. Do ponto de vista da saúde pública, as meningites bacterianas e virais são as mais importantes, tanto pela sua magnitude e capacidade de ocasionar surtos, quanto pela gravidade dos casos (1).

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) estima-se que ocorram, aproximadamente, 1,2 milhões de casos e 135 mil mortes por meningite (cerca de 20 casos por 100.000 pessoas) a cada ano no mundo, em 2017 houve cerca de 5 milhões de novos casos e 290.000 mortes por meningite (2,3). No Brasil, entre os anos de 2007 e 2020, foram notificados 393.941 casos suspeitos de meningite. Destes, foram confirmados 265.644 casos das várias etiologias, sendo a meningite viral a mais prevalente (121.955 casos), seguida pela bacteriana (87.993 casos) (4). Na sequência apareceram as meningites causadas por outras bactérias (40.801 casos); doença meningocócica (26.436 casos); meningite pneumocócica (14.132 casos); meningite tuberculosa (4.916 casos) e por último a meningite por *H. influenzae* (1.708 casos). Além disso, observou-se ainda 43.061 casos de meningite não especificada, 10.464 casos de meningite por outras etiologias e 2.171 com etiologia ignorada/em branco (5,6).

Por ser considerada uma doença endêmica, os casos de meningite podem ocorrer ao longo de todo o ano, dessa maneira, os surtos de meningite bacteriana e viral são previstos pelo sistema único de saúde. A meningite bacteriana ocorre com maior frequência durante o outono e o inverno, já os casos de meningite viral são notificados mais comumente no verão (1).

As principais sequelas da meningite compreendem a perda da audição, perda parcial ou total de visão, bem como problemas relacionados a concentração e memória, coordenação motora, epilepsia, alterações renais, dentre outros.

A encefalite é uma condição severa não tão comum como as meningites. Caracteriza-se por ser um processo inflamatório no cérebro, o que exige um encaminhamento com urgência ao hospital devido ao risco iminente de morte. Todas as faixas etárias podem ser afetadas, porém, costuma ser mais frequente em crianças e idosos (7). As causas exatas da encefalite ainda não são totalmente conhecidas, mas sabe-se que a grande maioria dos casos acontece por meio de infecção viral. No entanto, também há casos de infecções por bactérias, parasitas, fungos e condições inflamatórias não infecciosas. Existem dois tipos principais: encefalite primária, quando o vírus ou outro agente infeccioso afeta diretamente o cérebro ou secundária: ocorrendo de duas a três semanas após a infecção inicial (8).

Segundo o Ministério da Saúde, cerca de 500 mil crianças e adultos são afetados por encefalite todos os anos no Brasil, as taxas de mortalidade são altas e os sobreviventes podem ficar com sequelas, resultando em uma ampla gama de dificuldades, tais como: problemas de memória e habilidades cognitivas comprometidas, alterações na personalidade, dificuldades emocionais e comportamentais, epilepsia, fadiga e outras dificuldades físicas (8).

Os principais exames para o esclarecimento diagnóstico de casos suspeitos de meningite e encefalite no SUS são: exame quimiocitológico do líquido cefalorraquidiano (LCR); bacterioscopia direta; cultura; aglutinação pelo látex e Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (qPCR). O método de diagnóstico considerado padrão-ouro para meningite é a cultura do LCR, porém, o tempo para a liberação do resultado depende do crescimento do microrganismo, e devido a gravidade destas doenças são iniciados tratamentos empiricamente. Neste sentido, a incorporação de novas tecnologias capazes de realizar diagnósticos de forma mais rápida e efetiva faz-se extremamente urgente e necessária (1).

Este documento foi elaborado com o propósito de ser usado na avaliação da eficácia, acurácia e impacto clínico para o método de diagnóstico: **Painel de Meningite/Encefalite PCR multiplex**. Foi preparado pela MAPESolutions por meio do seu Departamento de Economia da Saúde e Pesquisas de Desfechos com base em estudos clínicos e econômicos que foram mapeados sistematicamente e globalmente. A

MAPESolutions somente assegura a acurácia de qualquer parte desse parecer se utilizado unicamente no contexto do documento como um todo.

RESUMO EXECUTIVO

Título: Teste PCR multiplex direto rápido para diagnóstico de meningite e encefalite.

População-alvo: Pacientes com suspeita de meningite e/ou encefalite.

Tecnologia: O teste PCR multiplex direto rápido é um sistema fechado e descartável que inclui todos os componentes químicos necessários para isolar, ampliar e detectar ácido nucleico de 14 agentes patogênicos causadores de meningite e encefalite, entre bactérias, vírus e fungos simultaneamente em aproximadamente 1 hora, e em uma única amostra de LCR.

Introdução/Justificativa:

A meningite e a encefalite são infecções do sistema nervoso central que apresentam elevado risco de morbimortalidade. Os principais agentes causadores dessas doenças são bactérias, fungos e vírus. É estimado que 1 a cada 10 casos de meningite seja fatal, além das sequelas como: perda de audição, epilepsia, problemas de concentração e memória, problemas de coordenação motora, dificuldades de aprendizado, problemas comportamentais, perda de visão parcial ou total, perda de membros (necessidade de amputação), artrite e problemas renais. Segundo o Ministério da Saúde a meningite viral é a de maior prevalência no Brasil, em números absolutos. Em 2022, foram notificados 5.856 casos e um total de 712 óbitos. As taxas de incidência das meningites no país são de 0,1/100.000 habitantes. Apesar de menos frequente, a meningite bacteriana, apresenta a forma mais grave da doença, com altas taxas tanto de morbimortalidade podendo chegar a 70% dos casos. Já a encefalite que também pode ser causada por bactérias, vírus e fungos, bactérias e vírus somam a maioria dos casos, cerca de 90%, podendo ser fatal em 1 a cada 5 casos. Além disso, um elevado percentual de pacientes desenvolve sequelas neurológicas como alterações de memória, personalidade, habilidades cognitivas, dificuldades motoras e emocionais, dentre outras. Atualmente, no sistema único de saúde (SUS) os métodos diagnósticos para meningites e encefalites compreendem os exames quimiocitológico do líquido cefalorraquidiano (LCR), bacterioscopia direta, cultura, aglutinação pelo látex e Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (PCR). A cultura do LCR é o teste diagnóstico padrão-ouro para a investigação etiológica bacteriana e fúngica, uma vez que a sensibilidade do teste é alta para algumas das bactérias e fungos mais comuns (*H. influenza*: 96%, *S. pneumoniae*: 87%, *N. meningitidis*: 80%, e 50-80% para *Cryptococcus* spp). Embora métodos moleculares, como a PCR, sejam um pouco mais vantajosos por serem mais rápidos e sensíveis, normalmente são específicos para um patógeno, exigindo que o médico escolha e solicite entre os patógenos mais prevalentes qual será pesquisado, não dispondo de

tecnologias que avaliem múltiplos patógenos simultaneamente. A demora para obtenção do resultado do diagnóstico acarreta um custo alto para o sistema único de saúde, uma vez que, além do paciente precisar ser isolado, é necessário, tanto para o paciente quanto para os familiares que estiveram em contato próximo com o paciente, o início imediato do tratamento empírico com antibiótico e antivirais, bem como a necessidade internação hospitalar. Por esse motivo, faz-se necessário que o diagnóstico seja rápido, preciso e efetivo a fim de minimizar os custos decorrentes do tempo entre a realização dos exames e a obtenção do resultado diagnóstico. Desta forma, solicita-se a incorporação do teste PCR multiplex por ser um teste diagnóstico abrangente, rápido e multiplex na identificação do agente etiológico. O uso da nova tecnologia possibilita o direcionamento preciso do tratamento mais adequado já nas primeiras horas de sintomatologia.

Pergunta de Pesquisa:

Qual é a acurácia diagnóstica e o impacto clínico dos testes PCR multiplex direto rápido na identificação de patógenos causadores de meningite e encefalite em amostras de líquido cefalorraquidiano de pacientes com suspeita dessas doenças?

Comparador:

Métodos convencionais são exame quimiocitológico do líquido cefalorraquidiano, teste de antígeno e PCR (variável conforme patógeno).

Delineamento de estudos elegíveis:

Para acurácia diagnóstica foram considerados estudos que compararam PCR multiplex direto rápido com métodos convencionais sem pré-seleção das amostras de LCR dos pacientes em relação ao status diagnóstico (positivo, negativo), a fim de refletir a prática clínica de maneira apropriada. Para o impacto clínico foram analisados estudos observacionais ou intervencionais que compararam a prática clínica sem a utilização do PCR multiplex direto rápido com a prática clínica após a inserção do PCR multiplex direto rápido.

Processo de busca e análise das evidências científicas:

As plataformas eletrônicas PubMed e Scopus foram consultadas para a busca de estudos científicos. A busca manual de lista de referências incluídas também foi efetuada. Um total de 1.658 registros foram identificados após a remoção de duplicatas e destes, 1.534 foram considerados irrelevantes durante a triagem por título e resumo. Portanto, 184 registros foram lidos na íntegra. Cinquenta e dois estudos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos para extração de dados. Todos os estudos encontrados na literatura científica avaliaram o teste PCR multiplex direto rápido Meningitis/Encephalitis.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados:

Os 52 estudos incluídos, envolveram 28.197 pacientes que responderam pelo menos uma das duas perguntas clínicas propostas: qual é a acurácia do teste PCR multiplex direto rápido comparado ao padrão ouro e qual é o impacto clínico do mesmo teste associado a conduta convencional versus a conduta convencional isolada. Trinta estudos, com um total de 15.284 pacientes, avaliaram a acurácia do teste e todos constituíram o painel do teste PCR multiplex direto rápido. Esses estudos mostraram uma alta especificidade do teste para a detecção simultânea dos diferentes patógenos etiológicos. A sensibilidade do teste proposto também foi avaliada e apresentou um melhor desempenho comparada a sensibilidade da cultura como padrão ouro existente. Para a avaliação do impacto clínico foram incluídos 22 estudos, com um total de 12.913 pacientes, constituído pela população geral (crianças e adultos) e pela população pediátrica. Devido a agilidade do teste proposto comparada a conduta convencional de diagnóstico houve uma redução do tempo de hospitalização e redução do tratamento empírico para as duas populações avaliadas.

Análise de custo-efetividade:

Foi realizada análise de custo-efetividade para comparar o uso do teste diagnóstico teste PCR multiplex direto rápido associado ao método convencional versus o uso do método convencional isoladamente para o diagnóstico de meningite/encefalite. A população-alvo da análise de custo-efetividade consistiu em pacientes com suspeita de meningite/encefalite. As medidas de efetividade adotadas foram os dias de hospitalização e dias tratamento empírico necessários até o diagnóstico da meningite e encefalite sob a perspectiva do Sistema de Saúde Único brasileiro. O horizonte temporal adotado foi o tempo até o resultado do diagnóstico e o modelo analítico escolhido foi a árvore de decisão (desenvolvido em Excel®) com as respectivas análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas. O teste PCR multiplex direto rápido apresentou melhor custo efetividade com a redução de tempo de hospitalização e tempo de tratamento empírico tanto para o caso base (população geral) quanto para o cenário alternativo (população pediátrica). A redução de custo foi de R\$ 474,00 para o caso base e R\$1.733,00 para o cenário alternativo; com 1 dia e 2 dias evitados de hospitalização para população geral e para a população pediátrica respectivamente. Da mesma forma, o tratamento empírico com o uso do teste PCR multiplex direto rápido teve 12 dias e 4 dias evitados para a população geral e pediátrica respectivamente. A razão de custo-efetividade incremental do teste PCR multiplex direto rápido assume uma estratégia dominante em relação ao seu comparador com mais dias de internação evitados e mais dias de tratamento empírico evitados, bem como a redução de custos a partir da inclusão da nova tecnologia no cenário atual.

Impacto orçamentário:

As análises do impacto orçamentário dos cenários propostos apresentaram redução de custos em todas as simulações a favor do teste PCR multiplex direto rápido. A população elegível ao teste variou de 227.528 a 232.740 nos cinco anos de análise. O uso do teste em toda a população geral resultou em um potencial de economia que variou de R\$10,8 milhões no 1º ano de incorporação a R\$55,2 milhões no 5º ano de incorporação; com impacto orçamentário nos cinco anos acumulados podendo atingir uma economia superior a R\$ R\$ 164,4 a partir de um *market share* conservador. Ao optarmos por um *market share* moderado ou até mesmo agressivo verificamos que a redução de custo nos 5 anos acumulados pode gerar uma economia ainda maior, entre R\$ 328,8 milhões e R\$ 513,5 milhões respectivamente. Para a população pediátrica, o uso do teste PCR multiplex direto rápido provocaria uma economia ainda maior, com o impacto orçamentário durante os 5 anos acumulados em R\$ 600,5 milhões a R\$1,9 bilhões dependendo da escolha conservadora ou agressiva do *market share*.

Considerações finais:

De acordo com as melhores evidências científicas encontradas e avaliadas nesse dossiê, o uso do teste PCR multiplex direto rápido para o diagnóstico de pacientes com suspeita de meningite/ encefalite é mais custo-efetivo com a diminuição no tempo de hospitalização e da terapia empírica medicamentosa; bem como o potencial de redução do impacto orçamentário em milhões de reais para o SUS quando comparado a conduta convencional utilizada atualmente. Diante desta nova tecnologia, a tomada de decisão se tornará mais eficiente pelo fato de a tecnologia proporcionar diagnóstico rápido, preciso, seguro e mais econômico. Desta forma, esse dossiê recomenda fortemente a incorporação do teste de PCR multiplex direto rápido no Sistema Único de Saúde para diagnóstico de pacientes com suspeita de meningite ou encefalite.

FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Tipo: Produto para saúde.

Tecnologia: Teste de diagnóstico *in vitro* multiplex qualitativo baseado em ácido nucleico destinado ao uso com sistemas BioFire® FilmArray®.

Nome comercial: Painel de Meningite/Encefalite (ME) FilmArray® / BioFire® FilmArray® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel (9).

Apresentação:

- 6 testes (6 Bolsas BioFire® FilmArray® ME; 6 x 1,0 mL - Tampão de amostra; 6 x 1,5 mL - Solução de hidratação; 6 frascos para injeção da amostra; 6 Pipetas de transferência).
- 30 testes (30 Bolsas BioFire® FilmArray®; 30 x 1,0 mL - Tampão de amostra; 30 x 1,5 mL - Solução de hidratação; 30 frascos para injeção da amostra; 30 Pipetas de transferência).

Detentor do registro: bioMérieux Brasil indústria e comércio de produtos laboratoriais LTDA.

Fabricante: Biofire Diagnostics, LLC - Estados Unidos da América.

Indicação aprovada na Anvisa: identificação rápida e precisa de agentes infecciosos do sistema nervoso central.

Indicação proposta: Diagnóstico de Meningite/Encefalite Comunitária Aguda.

Contraindicações: Não se aplica.

Precauções: Evitar o contato dos materiais com os olhos, pele e roupas. Não ingerir alimentos, bebidas, ou fumar durante o manuseamento do equipamento. Providenciar ventilação adequada e utilizar equipamentos de proteção individual. Lavar as mãos cuidadosamente após o manuseio. Evitar a liberação para o meio ambiente

Precauções gerais:

1. Para uso somente em diagnósticos *in vitro*.

2. A venda e utilização deste dispositivo é restrita, sendo disponível apenas com pedido de um médico ou um laboratório clínico;

3. Um profissional da área de saúde devidamente treinado deve interpretar cuidadosamente os resultados do teste em conjunto com os sinais e sintomas do paciente e com os resultados de outros testes de diagnóstico.

- Precauções de segurança:

1. Use Equipamentos de Proteção Individual (EPI), incluindo, entre outros, luvas sem pó descartáveis e jalecos de laboratório. Proteja a pele, os olhos e as membranas mucosas. Troque de luvas com frequência ao manusear reagentes ou amostras.

2. Manuseie todas as amostras e resíduos como se fossem capazes de transmitir agentes infecciosos. Respeite as instruções de segurança, tais como as descritas no CDC/NIH *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*,⁷⁴ o documento CLSI *M29 Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections*,⁷⁵ ou outras orientações adequadas.

3. Siga os procedimentos de segurança da sua instituição para o manuseio de amostras biológicas.

4. Descarte materiais utilizados neste ensaio, incluindo reagentes, amostras e frascos de tampão usados de acordo com as normas federais, estaduais e locais.

5. O Sample Buffer (Tampão de amostra) é atribuído às seguintes classificações: toxicidade aguda (categoria 4), dano ocular grave (categoria 1) e irritação na pele (categoria 2). Consulte a ficha de informações de segurança do kit de reagentes do teste PCR multiplex direto rápido para obter mais informações.

6. O Sample Buffer (Tampão de amostra) forma compostos e gases perigosos quando misturado com água sanitária ou outros desinfetantes.

- Precauções laboratoriais:

1. Prevenção contra contaminação de organismos - devido à natureza sensível do teste PCR multiplex direto rápido é importante proteger contra a contaminação das

amostras e da área de trabalho seguindo cuidadosamente o processo de teste descrito pelo fabricante.

2. Prevenção contra contaminação de amplicon – Não execute testes adicionais até que a área tenha sido descontaminada.

Riscos associados:

- Perigos saúde humana:
 - Toxicidade aguda - Oral Categoria;
 - Corrosão/irritação à pele Categoria 2;
 - Lesões oculares graves/irritação ocular Categoria 1;
- Perigo ao meio ambiente:
 - Perigoso ao ambiente aquático – Crônico Categoria 1.

Eventos adversos: Provoca lesões oculares graves e é nocivo caso ingerido (9).

1. DESCRIÇÃO CLÍNICA

1.1 Aspectos Clínicos

Meningite e encefalite são infecções do sistema nervoso central caracterizadas por alto risco de morbidade e mortalidade. A meningite é considerada uma doença endêmica no Brasil, com a ocorrência esperada de casos ao longo de todo o ano, caracterizado por períodos de epidemia e surtos (1). Essa doença atinge todas as faixas etárias, apresenta incidência elevada em crianças com menos de 5 anos, principalmente no primeiro ano de vida. Além disso, a faixa etária de adolescentes e idosos também são grupos frequentemente suscetíveis a manifestação da doença (10). Conforme a Portaria SVS/MS Nº 5 de 21 de fevereiro de 2006, Anexo I, todo caso de meningite deve ser obrigatoriamente notificado às autoridades locais de saúde (11).

O quadro de meningite pode se instalar em algumas horas, iniciado com intensa sintomatologia, ou mais paulatinamente, em alguns dias, acompanhado de outras manifestações. Existem três formas principais de meningite: bacteriana, viral e fúngica, cada uma com características distintas. A meningite bacteriana é ocasionada por bactérias, como *N. meningitidis* e *H. influenzae*, e pode ser transmitida por meio de gotículas respiratórias ou contato direto com fluídos corporais infectados. Já a meningite viral é causada por vírus, sendo os enterovírus e arbovírus os mais comuns, e sua transmissão ocorre através do contato com secreções respiratórias. A meningite fúngica, por sua vez, é predominantemente causada pelo fungo *Cryptococcus neoformans*, e a contaminação se dá por meio da inalação de esporos fúngicos presentes no ambiente (12–14).

Em lactentes com meningite, a pesquisa de sinais meníngeos é extremamente difícil, e a rigidez de nuca, sintoma presente em todas as etiologias, nem sempre está presente. Em lactentes jovens, sobretudo no período neonatal, a suspeita de meningite torna-se notadamente mais difícil, pois a sintomatologia e os dados de exame físico são ainda mais diversos possíveis. Em 15% a 20% dos pacientes com doença meningocócica, identificam-se formas de evolução muito rápidas, geralmente fulminantes (15).

A encefalite trata-se de um inchaço cerebral devido a um processo inflamatório causado por vírus (Herpes simplex ou Herpes varicella) que se espalha para o cérebro, bactérias, fungos, ou pode ser ocasionada por um problema no sistema imunológico (no qual o cérebro é atacado). Encefalites causadas por bactérias ou fungos são muito mais raras do que as causadas por vírus (7).

No caso das encefalites virais, os agentes etiológicos *Herpes vírus* e *Lyssavirus* (causador da raiva), são responsáveis por índices de morbidade altos, causando sequelas permanentes, bem como altos índices de mortalidade (16).

1.2 Aspectos epidemiológicos

1.2.1 Epidemiologia da Meningite

Nos últimos 10 anos, epidemias de meningite ocorreram em todas as regiões do mundo. Essas epidemias são imprevisíveis e podem afetar gravemente os sistemas de saúde criando gastos catastróficos que geram pobreza para famílias e comunidades. As taxas de incidência e letalidade variam de acordo com a região, país, patógeno e faixa etária. Caso não tratada, a letalidade da doença pode chegar a 70%, e um em cada cinco sobreviventes de meningite (neste caso bacteriana) pode sofrer sequelas permanentes (14,17).

A incidência de meningite em todo o mundo é estimada em 20 casos por 100.000 pessoas, ou seja, 1,2 milhões de casos, sua ocorrência e as causas variam entre as regiões geográficas. A maioria dos surtos ocorrem na África Subsaariana (18). A epidemia de infecções meningocócicas na África, Nova Zelândia e Singapura indica que a infecção ainda é um grande problema de saúde ou um surto global. Austrália, Noruega, Holanda, China, Egito e Arábia Saudita também estão entre as áreas onde ocorrem a epidemia da doença (18).

No Brasil a meningite também ainda é um grave problema de saúde pública, cuja notificação é compulsória (11). Crianças de até 5 anos têm maior susceptibilidade às meningites virais, já meningites bacterianas atingem mais adultos na faixa de 20 anos de idade; e mulheres grávidas e idosos podem ser acometidos por um tipo de meningite

causado especificamente pela bactéria *Listeria monocytogenes*. Ainda, é importante lembrar que as pessoas imunocomprometidas possuem maiores riscos de desenvolver meningites. Além disso, viver em grandes centros urbanos e frequentar locais com grande aglomeração de pessoas também pode favorecer o contágio da doença (19).

Em 2022, o Brasil registrou um total absoluto de 5.856 casos de meningite, dos quais, 712 resultaram em óbitos. De acordo com dados do SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), a incidência de casos de meningite viral no país em 2022 foi de 2,73 por 100.000 habitantes, essa incidência tem permanecido estável durante a última década, com taxa de letalidade de 1% (4,20).

A meningite viral é de maior prevalência no Brasil, tem como principal agente etiológico os enterovírus não pólio (85%), e mostra-se mais prevalente entre as crianças (21). Outros grupos etiológicos de infecções de origem comunitária incluem os vírus herpes e, em menor frequência, vírus do sarampo, vírus da caxumba, adenovírus e arboviroses (1,22).

A segunda meningite mais frequente é a pneumocócica (causada por *Streptococcus pneumoniae*), em 2020 foram confirmados 601 casos, com taxa de letalidade variando de 26,3% a 31% (4,23). A doença meningocócica (causada por *Neisseria meningitidis*) foi estimada em 0,1 casos por 100.000 habitantes, sendo a de maior incidência dentre as causas bacterianas, apresentando uma taxa de letalidade que variou de 20,4% a 23,8% (23).

Os patógenos relacionados à meningite bacteriana no Brasil são(1):

- *Neisseria meningitidis* (meningococo);
- *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo);
- *Haemophilus influenzae*;
- *Mycobacterium tuberculosis*;
- *Streptococcus sp.* (Grupo B);
- *Escherichia coli*;
- *Treponema pallidum*;

- *Listeria monocytogenes*.

A frequência de ocorrência de cada patógeno depende da faixa etária e do status imunológico do paciente, como apresentado na Tabela 1 a seguir.

Tabela 1. Bactérias de maior prevalência em cada faixa etária.

Recém-nascidos	<i>Streptococcus</i> do grupo B <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Escherichia coli</i>
Bebês e crianças	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus</i> do grupo B
Adolescentes e adultos jovens	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Idosos	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus</i> do grupo B <i>Listeria monocytogenes</i>

FONTE: Ministério da Saúde (2013) (1).

A Figura 1 fornece o número de casos confirmado de meningite por faixa etária para o período de 2007 a 2022, esses dados foram obtidos no site do TABNET, fornecido pelo sistema de saúde.

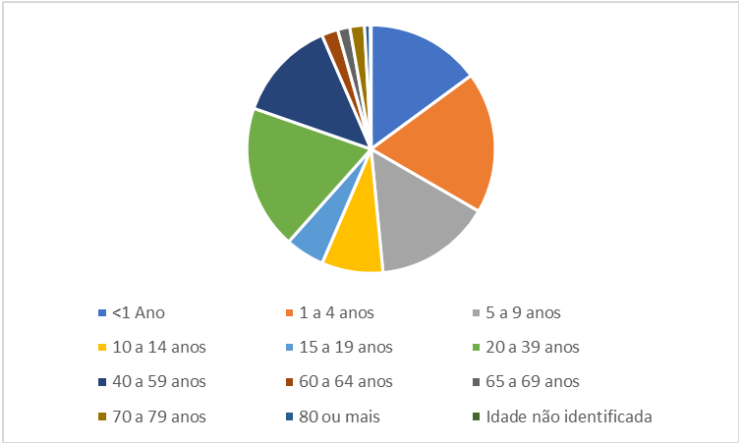


Figura 1. Número de casos de meningite confirmados, entre 2007 e 2022 por faixa etária.

Fonte: TABNET, 2023.

O Ministério da Saúde disponibilizou dados sobre a taxa de letalidade da meningite de acordo com sua etiologia para o período de 2007 a 2020 através do portal SinanNet (24) e foram atualizados em 2021, os dados de letalidade estão apresentados na Figura 2 a seguir:

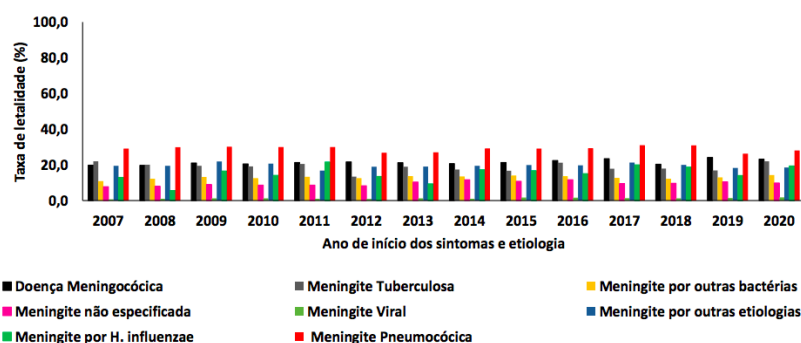


Figura 2. Taxa de letalidade por etiologia de meningite no Brasil de 2007 a 2020.

Fonte: SinanNet 2021(24).

A taxa de letalidade é a medida da gravidade de uma doença, ela é calculada dividindo-se o número de óbitos de determinada doença pelo número de casos dela (25). De 2007 a 2020, observou-se entre todas as etiologias maior taxa de letalidade para meningite pneumocócica, estando sempre na faixa de 25% a 30% em todos os anos. Na Figura 3 a seguir, é possível observar o número de óbitos por meningite, os dados fornecidos pelo TABNET estão classificados por faixa etária, e foram coletados entre 2008 e 2021.

Casos de meningite bacteriana também podem ser fatais, levando pacientes não amparados à óbito dentro de 24 horas. Uma a cada 5 pessoas que sobrevivem a um episódio da meningite bacteriana pode apresentar sequelas, incluindo perda de audição, convulsões, fraqueza nos membros, dificuldades com a visão, comunicação, memorização, bem como cicatrizes e amputações de membros após casos de sepse (6).

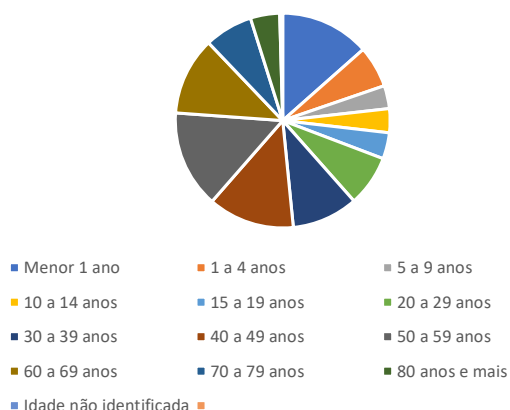


Figura 3. Número de óbitos por meningite no Brasil, entre 2008 e 2021 por faixa etária.

Fonte: TABNET, 2023.

Segundo o Boletim Epidemiológico Mensal realizado pela Diretoria de Vigilância Epidemiológica de Santa Catarina, o perfil de casos e óbitos no estado por meningites no ano de 2017 indicou predomínio das meningites virais, com incidência de 3,77 casos a cada 100 mil habitantes, acometendo, principalmente, crianças menores de 5 anos de idade. Em relação à doença meningocócica, a partir de 2013, foi registrado um aumento da incidência, passando de 0,35 para 0,71 casos a cada 100 mil habitantes em 2019, com aumento da letalidade de 13% em 2013 para 26% em 2019 (26–28).

Já no estado do Ceará, segundo o Boletim Epidemiológico de Meningites, em 2017 foram registrados 382 casos de meningite, com incidência de 4,3 casos a cada 100 mil habitantes e 39 óbitos contabilizados. Em 2018, foram confirmados 401 casos de meningite (4,5 casos por 100 mil habitantes), sendo que 26,7% foram classificados como de etiologia viral e 19,5% de etiologia bacteriana (2). No estado do Rio Grande do Sul, de acordo com o Informativo Epidemiológico de Meningite do estado, desde o início de 2017 até agosto de 2018, o número de casos de meningites bacterianas foi de 602, com 12 óbitos associados à etiologia por *Neisseria meningitidis*. Ainda neste estado, entre os anos de 2010 e 2018, foram sinalizados 3.083 casos de meningite viral, acarretando 33 mortes (29).

Com relação às grandes capitais, no Rio de Janeiro, entre 2000 e 2018, foram registrados 2.745 casos de meningite por *Neisseria meningitidis* e 9.202 por outras etiologias(30). Já na cidade de São Paulo, entre janeiro de 2007 e novembro de 2018 foram registrados 4.370 casos de meningite meningocócica (31).

Outros patógenos, além de vírus e bactérias, podem causar meningite em menor frequência, e incluem as espécies mostradas na Tabela 2 a seguir:

Tabela 2. Outros patógenos causadores de meningite.

Fungos	Protozoário	Helmintos
<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Cryptococcus gatti</i> <i>Candida albicans</i> <i>Candida tropicalis</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> <i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Trypanosoma cruzi</i> <i>Plasmodium sp</i>	Infecção larvária de <i>Taenia solium</i> <i>Cysticercus cellulosae</i> <i>Angyostrongylus cantonensis</i>

FONTE: Ministério da Saúde (2013) (1).

1.2.2 Epidemiologia da Encefalite

A incidência global de encefalite varia de 1,7 a 7,4 casos a cada 100.000 pessoas por ano (32). O número de mortes causadas por encefalite em 2013 foi estimado em 1,1 casos a cada 100.000 (33). Estima-se que dos 700 casos de encefalite viral que ocorrem anualmente na Inglaterra, cerca de 7% foram fatais. Nos EUA, estima-se que os custos nacionais anuais de pacientes atendidos com doença associada à encefalite seja de aproximadamente 630 milhões de dólares (34).

Normalmente causada por vírus, a encefalite pode também ser causada por fungos e bactérias, sendo que muitos dos patógenos são os mesmos causadores da meningite(32). A forma mais comum é a encefalite herpética, em que os agentes etiológicos são da família *herpesviridae*, entretanto, cerca de 70% dos casos de encefalite ainda permanecem com a origem desconhecida(35). Dos casos de encefalite herpética, 90% são causados pelo HSV-1 e os 10% restantes são causados pelo HSV-2, acometendo principalmente pacientes imunossuprimidos e neonatos (36). A incidência anual de encefalite herpética varia de 1 em cada 250.000 a 1 a cada 500.000 habitantes (36).

1.2 Sintomas e Impacto Clínico

Meningite bacteriana

A meningite bacteriana é geralmente a mais grave e a sintomatologia de forma geral inclui febre, dor de cabeça e rigidez de nuca. Muitas vezes há outros sintomas, tais como: mal-estar, náusea, vômito, fotofobia (aumento da sensibilidade à luz) e status mental alterado (confusão). E com o passar do tempo, outros sintomas ainda mais graves podem aparecer (convulsões, delírio, tremores e coma) (15).

Em recém-nascidos e bebês, alguns dos sintomas descritos acima podem estar ausentes ou difíceis de serem percebidos. O bebê pode ficar irritado, vomitar, alimentar-se mal ou parecer letárgico ou irresponsivo a estímulos. Também podem apresentar a fontanela (moleira) protuberante ou reflexos anormais (1,4).

Meningite viral

Os sintomas iniciais da meningite viral são semelhantes aos da meningite bacteriana: febre, dor de cabeça, rigidez de nuca, náusea, vômito, falta de apetite, irritabilidade, sonolência ou dificuldade para acordar do sono, letargia, fotofobia (aumento da sensibilidade à luz) (37).

Em recém-nascidos e bebês, alguns dos sintomas também descritos acima podem estar ausentes ou difíceis de serem percebidos. E o comportamento do bebê, assim como na forma bacteriana fica alterado (1,37).

Meningite por fungos

Os sinais e sintomas de meningite fúngica são parecidos com os causados por outros tipos de agentes etiológicos.

Os pacientes com meningite além dos sinais e sintomas apresentados também podem sofrer sequelas, como surdez, retardo mental, espasticidade e/ou paresia e distúrbio convulsivo. Após a meningite bacteriana, as principais sequelas observadas são: déficits neurológicos focais, perda auditiva, comprometimento cognitivo e epilepsia (12). Muito

embora, em menor gravidade, as meningites virais também podem resultar em sequelas de longo prazo, como ansiedade, depressão e disfunção neurocognitiva (38).

Em 2016, um estudo publicado estimou que a meningite foi responsável por cerca de 22 milhões de anos de vida ajustados pela incapacidade (DALY), sendo que apenas 1,5 milhões deles se referem à perda de anos de vida pela incapacidade (YLD). Tal dado aponta para a maior contribuição da mortalidade precoce (YLL) (39).

Meningite Eosinofílica ou Parasitária

A meningite eosinofílica ou parasitária é um tipo de meningite rara. Causada pelo verme *Angiostrongylus cantonensis*, estima-se que desde 1945, tenham sido relatados apenas 2.827 casos em todo mundo (40). Tal como acontece com a meningite causada por outras infecções, as pessoas que desenvolvem este tipo de meningite podem apresentar dores de cabeça, rigidez de nuca, náuseas, vômitos, fotofobia (sensibilidade à luz) e/ou estado mental alterado (confusão) (37,41).

Alguns parasitas podem levar ao desenvolvimento desta forma de meningite, sendo eles: *Toxoplasma gondii*, *Toxoplasma cruzi*, *Plasmodium* sp, *Taenia solium* (infecção larvária), *Cysticercus celulosae*, *Baylisascaris procyonis*, *Gnathostoma spinigerum* e *Angiostrongylus cantonensis* (21,41).

Encefalite

A encefalite se manifesta como uma síndrome aguda do sistema nervoso central, com alterações comportamentais, déficit neurológico focal, convulsão e coma (42). Estudo conduzido na Inglaterra mostrou que pacientes com mais de 15 anos que sofreram encefalite apresentaram pontuação significativamente menor em todos os domínios do questionário de qualidade de vida SF-36 (*short form 36*), em comparação à população geral. Os domínios relacionados a aspectos físicos foram os que apresentaram pior pontuação. Da mesma forma, crianças com menos de 15 anos apresentaram piora na pontuação de qualidade de vida em relação à população geral (43). Um estudo que avaliou pacientes após 12 meses da alta hospitalar mostrou que pessoas que tiveram encefalite

têm menor pontuação em testes de habilidades motora e psicomotora, bem como de aprendizado e memória (44).

A encefalite herpética, além de mais frequente, é a mais grave das formas de encefalite. Trata-se de uma condição com alta taxa de morbidade e letalidade, além do elevado percentual de pacientes que desenvolvem sequelas neurológicas. Quando não diagnosticada e tratada rapidamente, a encefalite herpética apresenta taxa de mortalidade que chega a quase 70%, sendo que apenas cerca de 3% dos pacientes retornam a funções neurológicas normais (45).

1.3 Diagnóstico e Tratamento

1.3.1 Diagnóstico

O diagnóstico da meningite, atualmente, envolve punção lombar, para verificar a presença de inflamação, seguido do exame de cultura para avaliar o patógeno e a sensibilidade a terapia (1,46). Além dos métodos diagnósticos tradicionais, os exames por imagem (ressonância magnética e tomografia computadorizada), podem ser utilizados para auxiliar no rastreamento de infecção parameningea ou abscesso, e, para evitar complicações oriundas da punção lombar (47).

O diagnóstico é frequentemente realizado por meio dos seguintes exames:

- Exame quimiocitológico do líquido cefalorraquidiano (LCR);
- Bacterioscopia direta (LCR);
- Cultura (LCR, sangue, petéquias ou fezes);
- Contra-imunoelektroforese cruzada – CIE (LCR e soro);
- Aglutinação pelo látex (LCR e soro).

O guia de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (2017) recomenda que, nos casos de meningite bacteriana, para o esclarecimento diagnóstico sejam realizados todos os exames supracitados (21).

O padrão-ouro para diagnóstico diferencial de meningite (cultura de LCR para bactérias aeróbias) possui uma série de limitações com relação à sensibilidade (dependente de fatores como carga microbiana e manipulação/acondicionamento da amostra) e tempo para o resultado (48).

Métodos moleculares, como a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), apresentam vantagens no diagnóstico diferencial, como por exemplo o menor tempo para a identificação do patógeno. Por outro lado, normalmente são testes realizados especificamente para um patógeno suspeito (uniplex), e nesse caso, poderia ser necessária a realização de múltiplos testes PCR uniplex para a investigação do agente etiológico (49).

Por outro lado, os testes PCR multiplex apresentam não apenas vantagens técnicas ao permitirem a investigação de diversos agentes etiológicos em uma única análise e menor tempo para o resultado (aproximadamente 1 hora), mas também a alta acurácia diagnóstica (46,49,50).

Algumas propostas de diferenciação mais rápida de meningite bacteriana e viral já foram desenvolvidas, com base na coloração do líquido cefalorraquidiano ou sintomas clínicos, no entanto não apresentaram validade clínica suficiente para serem utilizadas (50). Neste cenário, o PCR multiplex é uma alternativa para uma identificação rápida que possibilita tratamento direcionado e, eventualmente, apoia a descontinuação de antimicrobianos.

1.3.2 Limitações dos Diagnósticos Disponíveis

Meningite infecciosa e encefalite são emergências médicas que podem ter consequências muito graves, portanto, o diagnóstico e tratamento específicos e rápidos dessas patologias são fundamentais. Atualmente, há uma série de desafios diagnósticos para a identificação de pacientes com meningite/encefalite. A apresentação clínica pode ser variada, e sintomas frequentemente se sobrepõem nos quadros causados por diversos agentes infecciosos (50).

A cultura de LCR apresenta resultados após 48 – 72h e por isso, frequentemente, é iniciada a terapia empírica com antibióticos (49). Entretanto, o tempo para crescimento

de cultura e identificação do patógeno em amostras de pacientes que iniciaram terapia antimicrobiana prévia pode ultrapassar 96 horas. Sendo assim, esta é uma necessidade médica não atendida que pode ser resolvida pela adoção de painéis moleculares rápidos, como o painel do teste PCR multiplex que identifica entre 14 dos patógenos mais prevalentes o responsável pela infecção em aproximadamente 1 hora, com alta taxa de positividade, aproximadamente 97%, mesmo em amostras de pacientes em tratamento com antimicrobianos (51). Além de rápido e com alta taxa de positividade, o painel é mais abrangente e acurado para determinar a etiologia da meningite (52).

Vale notar que, apesar do método de coloração de Gram no LCR, ser rápido, ter baixo custo e especificidade alta, o teste precisa ser interpretado por um analista especialista, o que pode ocasionar resultados incorretos por contaminação e/ou interpretação (53). Já os testes de aglutinação por látex também considerados mais rápidos e com boa sensibilidade na detecção dos antígenos de patógenos meníngeos mais comuns, o resultado negativo não exclui a infecção causada por uma doença meníngea (54). Um estudo que realizou a revisão dos resultados laboratoriais de 6.370 testes de LCR e urina usando o método de aglutinação por látex de antígeno bacteriano concluiu que o teste não foi suficientemente sensível nem específico para ser utilizado como teste de triagem (55). No estudo, os falso-positivos ocasionalmente resultaram em tratamentos desnecessários e hospitalizações prolongadas (55).

1.3.3 Tratamento Empírico

Os pacientes recebem o tratamento empírico para meningite bacteriana (antibiótico) até que os resultados dos testes para identificação de patógenos estejam disponíveis. Analogamente, quando há suspeita de encefalite viral, mesmo antes de qualquer confirmação laboratorial, a terapia antiviral com aciclovir por via venosa também é iniciada (56).

Em uma coorte de pacientes com meningite bacteriana, a demora no início do tratamento empírico com antibióticos de mais de seis horas em comparação a duas horas resultou em maior mortalidade hospitalar (RR 1,6, IC 95% 0,8-3,2) e desfechos desfavoráveis na alta hospitalar (RR 1,5, IC 95% 1,0-2,2) (57). Em pacientes com

encefalite viral, análises multivariadas mostraram que a demora na administração de aciclovir também foi associada a um pior prognóstico (58).

Com base na prevalência dos agentes patológicos para cada faixa etária, foi estabelecida a recomendação de terapia empírica em caso de suspeita de meningite, como apresentado na Tabela 3 a seguir (59).

Tabela 3. Escolha de terapia empírica por faixa etária.

Faixa etária	Terapia empírica de escolha
≤3 meses	Ampicilina + cefotaxima
3 meses a 5 anos	Cefalosporina de 3ª geração
> 5 anos	Cefalosporina de 3ª geração
> 65 anos	Cefalosporina de 3ª geração

FONTE: Medeiros et al (2008); Hirschheimer et al (2020) (59,60)

1.3.4 Tratamento Específico

Devido à gravidade do quadro clínico, os casos suspeitos de meningite sempre são internados nos hospitais. Para tratamento das meningites bacterianas, o paciente recebe antibioticoterapia, com drogas de escolha e dosagens terapêuticas prescritas pelos médicos assistentes do caso. Recomenda-se ainda o tratamento de suporte, como reposição de líquidos, cuidadosa assistência e isolamento respiratório (1,61).

Para as meningites virais, na maioria dos casos, não se faz tratamento com medicamentos antivirais. Em geral, as pessoas são internadas e monitoradas quanto a sinais de maior gravidade, e se recuperam espontaneamente. Porém, alguns vírus como herpes vírus podem vir a provocar meningite com necessidade de uso de antiviral específico. A devida conduta sempre é determinada pela equipe médica que acompanha o caso. O paciente só receberá o tratamento de suporte com antitérmicos, antieméticos e hidratação após confirmação de meningite viral (1).

Nas meningites fúngicas o tratamento é mais longo, com altas e prolongadas dosagens de medicação antifúngica, escolhida de acordo com o fungo identificado no organismo do paciente (1).

A resposta ao tratamento também é dependente da imunidade da pessoa; e pacientes com história de HIV/AIDS, diabetes, câncer e outras doenças imunodepressoras deverão ser tratados com maior rigor e cuidado pela equipe médica (1).

Nas meningites por parasitas, tanto o medicamento contra a infecção como as medicações para alívio dos sintomas são administrados por equipe médica em paciente internado. Nestes casos, os sintomas como dor de cabeça e febre são bem fortes, e assim a medicação de alívio dos sintomas se faz tão importante quanto o tratamento contra o parasita (1).

1.3.5 Medida de Prevenção e Controle

Meningite

Quimioprofilaxia

A quimioprofilaxia está indicada somente para os contatos próximos de casos suspeitos de meningite por *H. influenzae* tipo b e doença meningocócica. Muito embora não assegure efeito protetor absoluto e prolongado, tem sido adotada como uma medida eficaz na prevenção de casos secundários (21).

Os casos secundários são raros, e podem ocorrer dentro de 60 dias após contato com o paciente. Está indicada para os contatos próximos de casos suspeitos de meningite por *H. influenzae* tipo b nas situações a seguir elencadas (21).

- No domicílio, para os contatos próximos, de qualquer idade, que tenham pelo menos um contato com criança menor que 4 anos não vacinada ou parcialmente vacinada, ou com criança imunocomprometida, independentemente da situação vacinal. Em creches e escolas maternas, está indicada quando dois ou mais casos de doença invasiva ocorreram em um intervalo de até 60 dias. Nessa situação, a quimioprofilaxia deve ser prescrita para todas as crianças, independentemente da idade ou do status vacinal, e para os cuidadores.
- Também é indicada para o doente em tratamento, caso não esteja recebendo cefalosporina de terceira geração.

Imunização

A vacinação é considerada a forma mais eficaz na prevenção da meningite, sendo as vacinas específicas para determinados agentes etiológicos. São utilizadas na rotina para imunização de crianças menores de 1 ano e estão disponíveis no Calendário Nacional de Vacinação da Criança do Programa Nacional de Imunizações e nos Centros para Imunobiológicos Especiais (21). De acordo com a Fundação Oswaldo Cruz, a vacina contra a meningite meningocócica C deve ser administrada a crianças em três doses, uma aos 3 anos de idade, outra aos 5 e outra aos 12. A vacina meningocócica ACWY deve ser aplicada em crianças de 11 e 12 anos (62).

1.3.7 Recomendações Internacionais

Foi realizada a busca por recomendações de uso do teste diagnóstico PCR, painel de Meningite/Encefalite (ME), em outras instituições e agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). Já a diretriz emitida pela França (*La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française - SPILF*) em 2017 recomenda o uso da cultura e do método PCR em tempo real para diagnóstico de meningite/encefalite (63). O Japão publicou em 2011 no *National Institute of Infectious Disease (NIID)* a diretriz que recomenda a utilização de testes genéticos multiplex para a detecção de patógenos causadores de infecção respiratória (64), uma vez que, já estabelece normas de uso e reembolso para o PCR multiplex definidos pelo *Ministry of Health Labour and Welfare*(65). Além do Japão, Taiwan também possui o método diagnóstico incluso na lista de reembolso do Taiwan *National Health Insurance*(66).

De acordo com as diretrizes publicadas pela Alemanha em 2023, o método de diagnóstico PCR multiplex é reconhecido por sua alta sensibilidade e especificidade na detecção de agentes bacterianos, inclusive aqueles que não são identificados pelos métodos tradicionais de cultura ou coloração de Gram. Desta forma, o *guideline* recomenda que o PCR multiplex seja utilizado como um complemento na rotina diagnóstica, proporcionando informações adicionais e contribuindo para um diagnóstico mais preciso e abrangente (67).

Em setembro de 2021 a OMS lançou a Estratégia Global para Derrotar a Meningite até 2030, e uma das metas é: diagnóstico rápido e tratamento ideal para os pacientes, o que corrobora o pedido de incorporação desta tecnologia. A seguir a nota na íntegra da recomendação (3):

“A Organização Mundial da Saúde (OMS) e seus parceiros lançaram, em setembro de 2021, a primeira estratégia global para derrotar a meningite. Até 2030, as metas são eliminar epidemias de meningite bacteriana - a forma mais letal da doença - e reduzir as mortes em 70%, além de reduzir pela metade o número de casos. As organizações estimam que, no total, a estratégia pode salvar mais de 200 mil vidas anualmente e reduzir significativamente as incapacidades causadas pela doença(3).

Essa estratégia, “*Global Roadmap to Defeat Meningitis by 2030*” (“Roteiro Global para Derrotar a Meningite até 2030”, em tradução livre ao português), foi lançada por uma ampla coalizão de parceiros envolvidos na prevenção e controle da meningite. Seu foco está na prevenção de infecções e na melhoria do atendimento e diagnóstico para as pessoas afetadas (3).

O novo roteiro detalha as seguintes prioridades para a resposta e prevenção da meningite:

- Alcance de alta cobertura de imunização, desenvolvimento de novas vacinas acessíveis e melhores estratégias de prevenção e resposta a surtos;

- **Diagnóstico rápido e tratamento ideal para os pacientes;**

- **Bons dados para orientar os esforços de prevenção e controle;**

- Cuidado e apoio para as pessoas afetadas, com foco no reconhecimento precoce e melhor acesso a cuidados e suporte para efeitos colaterais.

A OMS e seus parceiros estão oferecendo apoio aos países para implementar o projeto, inclusive por meio do desenvolvimento de estruturas regionais e nacionais que ajudarão os países a alcançar seus objetivos ambiciosos” (3).

2. TECNOLOGIA

A tecnologia em análise, representada nesse documento pelo teste PCR multiplex FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**), é um teste qualitativo de diagnóstico *in vitro* baseado em ácido nucleico multiplexado destinado ao uso em sistemas FilmArray (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). O FilmArray ME Panel é capaz de detectar e identificar simultaneamente ácidos nucleicos de 14 microrganismos, entre bactérias, vírus e leveduras diretamente de espécimes de LCR obtidos através de punção lombar de indivíduos com sinais e/ou sintomas de meningite e/ou encefalite. As amostras de LCR devem ser coletados por punção lombar da mesma forma que para as análises tradicionais, podendo ser utilizada a mesma amostra, desde que o teste seja realizado antes de qualquer processamento, como a centrifugação. Os espécimes devem ser processados e testados com o teste multiplex assim que possível, embora possam ser armazenados por até um dia em temperatura ambiente (aproximadamente 23 °C) ou sob refrigeração (aproximadamente 4 °C) por até sete dias. Nesse sentido, uma amostra de 200ul do LCR coletado para as análises tradicionais pode ser utilizada para a análise qualitativa, multiplex que (detecta vários patógenos simultaneamente), direta (apenas uma etapa) e rápida (tempo analítico de aproximadamente 1 hora) (68).



Figura 4. Bolsa BioFire® FilmArray® Meningitis/Encephalitis: sistema fechado



Figura 5. BioFire® FilmArray Torch®

Cada kit (Figura 6) contém reagentes suficientes para testar 30 ou 6 amostras, armazenados em temperatura ambiente:

- Bolsas de FilmArray ME Panel embaladas individualmente
- Ampolas de Tampão de amostra de uso único (1,0 mL)
- Frascos de injeção de hidratação pré-carregados e de uso único (1,5 mL) (azul)
- Frascos de injeção de amostra de uso único (vermelho)
- Pipetas de transferência embaladas individualmente



Figura 6. Fotografia representativa de como é disponibilizado um kit de 30 testes. As bolsas, do lado esquerdo, vêm embaladas a vácuo em um recipiente de alumínio para garantir a integridade dos reagentes. À direita, estão as pipetas de transferência descartáveis (embalagem com itens brancos), e os frascos de injeção para hidratação (tampa azul) e amostra (tampa vermelha). A última embalagem à direita e abaixo são as ampolas de tampão para amostra.

Os materiais necessários, mas não fornecidos no kit são apenas o próprio sistema FilmArray (FilmArray 2.0 ou FilmArray Torch (Figura 5 e software) e a estação de preparo de bolsa (Figura 7). Os estudos de impacto econômico e orçamentário consideraram o modelo de comodato, sendo o custo do equipamento, estação de preparo e software de análise considerados no custo do reagente e, portanto, todos esses itens estariam disponíveis para o usuário. Além disso, é recomendado o uso de EPIs, incluindo,

Comentado [A1]: Thiago, favor validar a descrição



Figura 7. Estação de preparo para bolsas BioFire® FilmArray.

O processo de preparo da bolsa está representado na Figura 8. A preparação é iniciada pela inserção na estação de preparo de bolsa. O frasco de injeção de amostra é colocado no compartimento vermelho e o frasco de injeção de hidratação no compartimento azul.

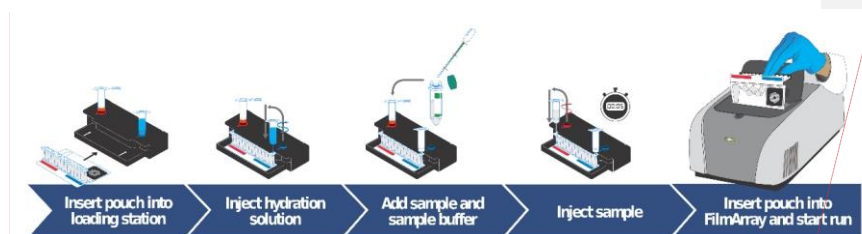


Figura 8. Processo de preparo da bolsa até a inserção no equipamento.

A estação de preparo apoia o operador a desenroscar a tampa do frasco de hidratação de modo prático e com menor risco de contaminação. O frasco deve ser removido, e inserido na abertura de hidratação da bolsa (sinalizada em azul). O operador deve empurrar para baixo para perfurar o lacre e aguardar enquanto a solução de hidratação é extraída para a bolsa.

Em seguida, o operador prepara o tubo de injeção da amostra. Ele deve segurar a ampola de tampão de amostra com a ponta virada para cima, apertar com firmeza a aba

Comentado [A2]: Pedir para o Thiago uma melhor ou traduzida

de plástico texturizado na lateral da ponta da ampola até que o lacre se rompa e dispensar o tampão de amostra no frasco de injeção de amostra. A amostra é transferida para o mesmo tubo usando uma pipeta de transferência (estéril e já incluída no kit). A medida de 200ul é sinalizada na pipeta de transferência pela terceira marca. Em seguida, o operador deve inverter 3 vezes, encaixar novamente na estação de preparo de bolsa, desenrosque o frasco e inserir na abertura da bolsa para amostra (sinalizada em vermelho). Novamente, o operador deve fazer uma pressão para baixo para perfurar o lacre e aguardar enquanto a mistura de amostra é extraída para a bolsa.

A bolsa é um sistema fechado e descartável que inclui todos os componentes químicos necessários (incluindo os controles). Após a hidratação e inserção da amostra, em menos de dois minutos, a bolsa está pronta para a análise. O software é intuitivo e descreve passo a passo as instruções para iniciar o teste. Ao final da análise, o software libera um resumo dos resultados do teste e de controles:

- Se “Detected” (Detectado) e o nomes de quaisquer organismos detectados.
- Se “None” (Nenhum), não foram detectados organismos.
- Se “Invalid” (Inválido) – a amostra deve ser testada novamente, pois algum dos controles apresentou problemas.
- Controles - se “Passed” (Aprovados), os resultados são válidos e se “Failed” (Reprovados) ou “Invalid” (Inválido) a amostra deve ser retestada. Se os controles forem reprovados ou inválidos, o resultado não será a apresentado mesmo que tenha sido detectado um organismo.

As operações para a identificação dos patógenos presentes na amostra coletada são realizadas automaticamente, portanto, sem a necessidade de mão-de-obra além da necessária para a inserção da amostra no painel. Primeiramente, ocorre a extração do material genético, através de lises mecânicas e químicas. Posteriormente, é realizada a purificação de ácido nucleico utilizando-se esferas magnéticas recobertas por sílica. Alguns agentes patogênicos são vírus de ácido ribonucleico (RNA) e, portanto, é executada uma etapa de transcrição reversa (RT) para converter o RNA viral em ácido desoxirribonucleico complementar (cDNA), antes da amplificação. Em seguida, são

adicionados reagentes para a etapa de PCR multiplex, em que o DNA ou cDNA dos microrganismos presentes na amostra será amplificado (68).

Sendo assim, todas as etapas para a identificação dos patógenos acontecem dentro da bolsa, em um sistema “fechado”, em cerca de 1 hora. Os testes moleculares tradicionais, normalmente, são solicitados de acordo com a suspeita clínica e identificados um a um (dependendo da solicitação do médico). As amostras são processadas em sistemas “abertos”, ou seja, os reagentes para análise podem ser utilizados para processamento manual ou automatizado em robôs, que oferecem flexibilidade por processarem diversos tipos de teste na mesma plataforma e, eventualmente, várias marcas. Entretanto, os sistemas abertos também têm desvantagens, como a necessidade de infra-estrutura física e recursos humanos especializados, o grande número de etapas e alto risco de contaminação, tempo para liberação da amostra maior que 2 dias, processamento em batelada para otimização dos recursos, reagentes e consumíveis, e dados epidemiológicos limitados. A comparação entre os testes de PCR multiplex direto rápido em relação a PCR em sistemas “abertos” está resumida na Figura 9.

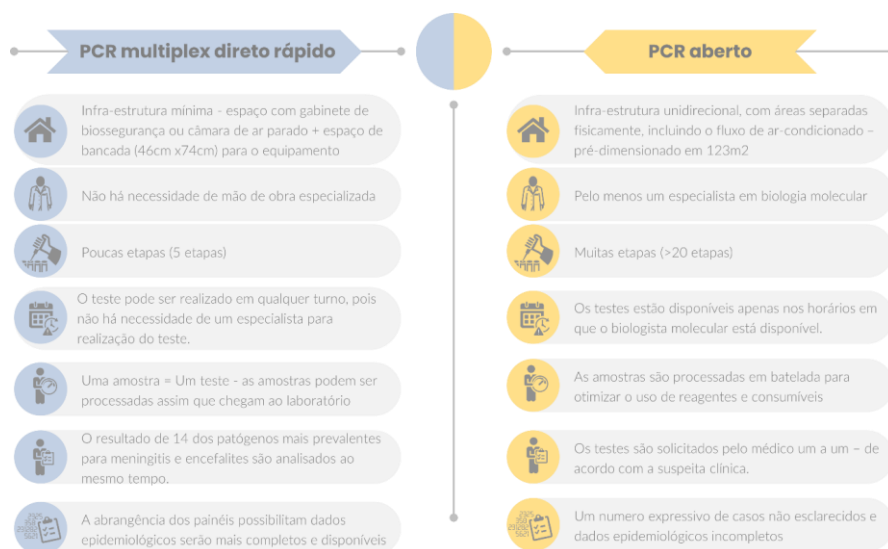


Figura 9. Esquema comparativo entre as metodologias de PCR multiplex direto rápido e PCR em plataformas abertas.

Os sistemas “abertos” para biologia molecular, em razão da natureza da PCR, que se baseia na replicação *in vitro* de quantidades mínimas de material genético (DNA/RNA) em milhões de cópias, chamadas de amplicons, necessitam uma estrutura física, unidirecional, com áreas separadas fisicamente para prevenir que os amplicons contaminem o laboratório e sejam responsáveis por resultados falso positivos. O documento elaborado pela Dra Ana Margarida Barreira Nascimento para esclarecer os critérios para a estruturação e elaboração de um laboratório NAT descreve com detalhes as necessidades de um laboratório molecular (69).

Segundo a Portaria nº1.312/MS, de 30 de novembro de 2000, o laboratório de biologia molecular, para fins de cadastramento no SUS, está classificado em Tipo II, “com capacidade instalada e técnica apta a realizar procedimentos de histocompatibilidade por meio de sorologia e biologia molecular de baixa e alta resolução”, exigindo que as áreas físicas dos laboratórios se enquadrem nos critérios e normas estabelecidos pela legislação em vigor desde a preparação de amostras até a fase de detecção do produto amplificado. Os laboratórios de biologia molecular são classificados no Nível de Biossegurança 2 (NB-2) pela RDC nº50/2002 e obrigatoriamente deve dispor as seguintes áreas (representadas na Figura 10):

- Área para Separação das Amostras - área de centrifugação e área de separação das amostras.

- Área de Preparação (Pré-amplificação) - As áreas de preparação de amostras e reagentes poderão estar localizadas no mesmo laboratório, desde que sejam respeitados os espaços definidos para cada uma delas e seja restringido o tráfego de pessoas e utilização de aventais exclusivos.

- Área de Amplificação e Detecção - deve ser instalada em outro laboratório, completamente separado das áreas anteriores, a fim de serem evitadas contaminações. No caso de utilização de sistema de ar-condicionado central, não deverá haver comunicação entre a sala de pré e a de pós amplificação, nem circulação de ar entre as mesmas.

- Laboratório de Contingência - laboratório totalmente montado e equipado, que poderá ser utilizado em caso de interdição da área de pré-amplificação, já que o processo não pode ser interrompido.



Figura 10. Estrutura física e de base instalada mínima de um laboratório de biologia molecular.

O documento elaborado pela Dra Nascimento descreve um pré-dimensionamento de 123m² para a estrutura física e a necessidade de aquisição de equipamentos, como freezers, centrífugas de bancada, termocicladores, pipetas de volumes variados, e autoclave entre outros. Além disso, consumíveis plásticos, como microtubos e ponteiros são necessários para a operação e podem representar um volume considerável de lixo infectante.

Os laboratórios de biologia molecular devem dispor de pessoal especificamente qualificado, em quantidade compatível com o número de diversidade de amostras analisadas. Segundo orientação do Hemoba, a equipe técnica mínima por turno, para análise de 1.000 amostras/dia, deverá constar de: 01 (um) Supervisor, 01 (um) Bioquímico e 03 (três) técnicos, 01 (um) Funcionário para Recepção, além de 01 (um) Responsável Técnico (69).

Sendo assim, o teste PCR multiplex é simples de ser implementado (requer infraestrutura mínima, o processamento simples da amostra e o treinamento dos profissionais é fácil), tornando acessível o diagnóstico molecular infeccioso a maioria dos hospitais e laboratórios, mesmo os que tem limitação de espaço físico, e minimizando o

tempo de recebimento das amostras até a liberação dos resultados (70). Além disso, outras características facilitam a implementação do teste:

1. A natureza automatizada reduz o risco de variabilidade de interpretação dos resultados e otimiza os fluxos de trabalho do laboratório, permitindo facilmente incorporação em laboratórios de diagnóstico hospitalar existentes(70).
2. Os requisitos de amostragem são compatíveis com os caminhos de cuidados existentes; o teste PCR multiplex requer um pequeno volume (~200 µL) de LCR e pode, portanto, ser executado juntamente com os testes de diagnóstico tradicionais (70).

O teste tem uma elevada taxa de sucesso analítico e uma elevada reatividade analítica, é altamente reprodutível e robusto à interferência de níveis elevados de substâncias endógenas (por exemplo, glucose, lactato, células sanguíneas) e contaminantes, com pouca reatividade cruzada.

O teste PCR multiplex otimiza o diagnóstico de infecções do sistema nervoso central, a partir da identificação dos 14 agentes patogênicos mais comuns responsáveis pela meningite ou encefalite adquirida na comunidade (68) (Tabela 4).

Tabela 4. Bactérias, vírus e leveduras detectadas pelo teste.

Bactérias	Vírus	Leveduras
• <i>Escherichia coli</i> K1 • <i>Haemophilus influenzae</i> • <i>Listeria monocytogenes</i> • <i>Neisseria meningitidis</i> • <i>Streptococcus agalactiae</i> • <i>Streptococcus pneumoniae</i>	• Citomegalovírus • Herpes vírus humano 6 • Parecovírus humano • Vírus Varicella-Zóster • Enterovírus • Vírus herpes simples 1 • Vírus herpes simples 2	• <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>

2.1 Capacidade Instalada

As máquinas de BioFire® FilmArray® para realizar o teste PCR multiplex direto rápido, tem capacidade instalada em várias regiões do Brasil. De acordo com dados fornecidos pela bioMérieux, até o momento, 11 hospitais e 2 laboratórios públicos e privados estão realizando os PCRs BioFire® FilmArray® (68).

- PR - Hospital Nossa Senhora das Graças;
- CE - Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN);

- PE – Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN);
- BA – Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN);
- RJ - Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD);
- SP - Hospital Emílio Ribas, Hospital São Paulo, Instituto do Coração (INCOR), Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP: HC), Instituto da Criança (ICr), Instituto de Tratamento de Câncer Infantil (ITACI);
- Brasília - Hospital das Forças Armadas.

A bioMérieux segue todas as diretrizes locais e nacionais de fornecimento e distribuição no Brasil. A bioMérieux é responsável junto com seus distribuidores, pela logística em cada cliente. Nesse contexto, já foram mais de 18 mil pacientes diagnosticados com os painéis de BioFire® FilmArray® ME realizados no Brasil desde 2017, quando a Anvisa concedeu o registro. A bioMérieux e seus distribuidores têm uma equipe de assistência técnica para dar suporte aos laboratórios seja na instalação das máquinas como na manutenção delas (68). A bioMérieux tem um conjunto abrangente de programas e apoios educacionais, para o treinamento aos profissionais dos laboratórios responsáveis por realizar os testes a fim de que os testes sejam realizados, interpretados e aplicados corretamente (68).

3. REVISÃO SISTEMÁTICA

O presente documento segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde, os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência (71,72).

3.1 Objetivo

O objetivo deste Parecer Técnico Científico é avaliar a acurácia e o impacto clínico do Teste PCR multiplex direto rápido para diagnóstico de meningite e encefalite visando avaliar a incorporação da tecnologia ao SUS.

3.2 Pergunta Científica

Com o intuito de torná-lo transparente e consistente, este parecer técnico-científico foi norteado pelo acrônimo **PIRCOS**. Este acrônimo é um híbrido entre os acrônimos recomendados para estudos sobre acurácia diagnóstica (PIRO) e para estudos que avaliam desfechos clínicos (PICOS), uma vez que o objetivo de nossa revisão sistemática foi avaliar tanto a validade diagnóstica do teste PCR multiplex direto rápido como o seu impacto clínico (Tabela 5).

Tabela 5. Acrônimo PIRCOS.

P	Paciente	Pacientes com suspeita de meningite/encefalite Amostra: líquido cefalorraquidiano (LCR) Teste PCR multiplex direto rápido
I	Intervenção/teste índice	Multiplex: detecção de vários patógenos simultaneamente. Direto: toda a análise conduzida em uma única etapa. Rápido: o resultado ser fornecido em poucas horas.
R/C	Padrão de referência (reference standard) / Comparador	Métodos convencionais: cultura, teste de antígeno e PCR (variável conforme patógeno).
O	Desfecho (outcome)	<i>Acurácia diagnóstica</i> Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, razão de verossimilhança positiva, razão de verossimilhança negativa e/ou dados brutos que possibilitem o cálculo destes parâmetros para cada patógeno. <i>Impacto clínico</i> Uso de antibiótico, uso de antiviral, tempo de hospitalização, tempo para resultado do teste, qualidade de vida, mortalidade.
S	Tipo de estudo (study type)	<i>Acurácia diagnóstica</i> Estudos que compararam PCR multiplex direto rápido com métodos convencionais sem pré-seleção das amostras de LCR dos pacientes em relação ao status diagnóstico (positivo, negativo), a fim de refletir a prática clínica de maneira apropriada. <i>Impacto clínico</i> Estudos observacionais ou intervencionais que compararam a prática clínica sem a utilização do PCR multiplex direto rápido com a prática clínica após a inserção do PCR multiplex direto rápido.

Dessa forma, foram formuladas as questões apresentadas a seguir:

QUESTÃO 1

Qual é a acurácia do teste PCR multiplex direto rápido na identificação de patógenos causadores de meningite e encefalite em amostras de líquido cefalorraquidiano de pacientes com suspeita dessas doenças?

QUESTÃO 2

Qual é o impacto clínico do teste PCR multiplex direto rápido no manejo de pacientes com suspeita de meningite e encefalite?

Além disso, atentou-se para a presença de estudos envolvendo crianças, imunocomprometidos, idosos e pacientes em UTI como subpopulações de interesse, pois nestas pessoas a evolução da doença pode ser mais grave.

3.3 Critérios de Elegibilidade

3.1 Critérios de Inclusão

Foi conduzida uma revisão sistemática considerando estudos que atendessem ao PIRCOS descrito anteriormente. Dessa forma, foram incluídos:

1. Estudos que avaliassem a acurácia de teste PCR multiplex direto rápido em amostras de LCR de pacientes com suspeita de meningite e encefalite, comparado a métodos convencionais de diagnóstico e sem pré-seleção de amostras frente ao resultado.
2. Estudos que avaliassem o impacto clínico da inclusão de teste PCR multiplex direto rápido na prática clínica em comparação com a prática clínica baseada apenas em métodos convencionais.

3.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos estudos em que houve pré-seleção da amostra considerando o status diagnóstico (positivo, negativo), amostras de pacientes em pool, amostras fortificadas, estudos que não apresentassem desfecho de interesse e não fornecessem dados brutos para cálculo dos parâmetros de acurácia, estudos de acurácia que apenas realizam teste de referência em casos de PCR multiplex positivo, estudos sem grupo de referência ou comparador, métodos *in house*, métodos não diretos (ou seja, não realizados em um único passo), painéis PCR multiplex sem registro na Anvisa, estudos que avaliassem apenas arboviroses.

3.2 Busca por Evidência

As plataformas eletrônicas PubMed e Scopus foram utilizadas para a busca de estudos científicos. A busca manual de lista de referências incluídas também foi realizada.

Uma busca por recomendações clínicas de agências de avaliação de tecnologias em saúde também foi executada, a saber: *National Institute for Health and Care Excellence* (Reino Unido), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Canadá), *Medical Services Advisory Committee* (Austrália), *Scottish Health Technologies Group* (Escócia), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (Alemanha), *Swedish Council on Health Technology Assessment* (Suécia).

As estratégias de busca contemplaram descritores, palavras-chave e sinônimos para as condições de saúde avaliadas e para o teste diagnóstico (Apêndice I).

3.3 Extração de Dados e Avaliação da Evidência

Os dados foram extraídos em planilhas no Microsoft Office Excel® por um único revisor. Dados adicionais de materiais suplementares dos estudos identificados também foram extraídos, quando necessário. Como validação, os dados extraídos foram verificados independentemente por um segundo revisor. Os documentos PDF e Tabela de extração estão disponíveis mediante solicitação.

A avaliação do risco de viés e aplicabilidade (adequação entre o estudo primário e a pergunta da revisão sistemática) dos estudos de acurácia foram conduzidos utilizando a ferramenta **QUADAS-2** (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*), enquanto o risco de viés dos estudos que avaliaram desfecho clínico foi conduzido pelas ferramentas **ROBINS-I** no caso de estudos observacionais e **RoB 2** no caso de estudos intervencionais. Todas estas ferramentas são endossadas pela Colaboração Cochrane (73–75).

Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações **GRADE** (76). De acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde, qualidade de evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito. Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito.

Por outro lado, se uma evidência tem qualidade muito baixa, futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados.

3.4 Resultado da Revisão

As buscas nas bases de dados científicas foram realizadas em dezembro de 2022. Um total de 1.658 registros foram identificados após a remoção de duplicatas e 1.534 foram considerados irrelevantes durante a triagem por título e resumo. Desta forma, 184 registros foram lidos na íntegra. Destes, 52 artigos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos para extração de dados. O fluxograma com o processo de seleção de estudos é mostrado no Apêndice II e os motivos de exclusão dos registros podem ser encontrados no Apêndice III.

A Tabela 6 a seguir mostra a identificação dos estudos incluídos, assim como o número de pacientes avaliados e o país onde o estudo foi realizado. Os estudos foram analisados de acordo com os desfechos reportados, caracterizados como desfechos de acurácia e desfechos relacionados ao impacto clínico. O país no qual mais estudos foram conduzidos foi EUA, e um estudo (Domingues et al., 2019) foi conduzido no Brasil.

Tabela 6. Características dos estudos incluídos.

Primeiro autor	Ano	País	Revista	Desfechos	Número de pacientes
Chandran	2022	Índia	Indian Journal of Critical Care Medicine	Impacto Clínico	259
Clague	2022	EUA	Open Forum Infectious Diseases	Impacto Clínico	826
Hara	2022	Japão	Journal of International Medical Research	Acurácia Diagnóstica	20
Lin	2022	Taiwan	Journal of Microbiology, Immunology, and Infection	Impacto Clínico	121
Markovich	2022	EUA	Diseases	Impacto Clínico	431
O'Campo	2022	Filipinas	Acta Médica Philippina	Acurácia Diagnóstica	98

Otake	2022	Japão	<i>Journal of Infection and Chemotherapy</i>	Impacto Clínico	84
Schnuriger	2022	França	<i>Microbiology Spectrum</i>	Acurácia Diagnóstica	1.744
Teoh	2022	Irlanda	<i>Plos One</i>	Acurácia Diagnóstica	543
Choi	2021	EUA	<i>Open Forum Infectious Diseases</i>	Impacto Clínico	206
Chong	2021	Austrália	<i>Pathology</i>	Acurácia Diagnóstica	147
Ena	2021	Espanha	<i>Internal and Emergency Medicine</i>	Impacto Clínico	79
Lindstrom	2021	Suécia	<i>Clinical microbiology and infection</i>	Acurácia Diagnóstica	3.571
Park	2021	Coréia do Sul	<i>Brain and Development</i>	Impacto Clínico	110
Ponfilly	2021	França	<i>Journal of Infection</i>	Impacto Clínico	3.574
Zhao	2021	China	<i>Journal of Pediatric Infectious Diseases</i>	Acurácia Diagnóstica	106
D'Inzeo	2020	Itália	<i>European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>	Acurácia Diagnóstica	1135
Díaz	2020	Colômbia	<i>Epidemiology and Infection</i>	Impacto clínico	98
Evans	2020	EUA	<i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease</i>	Impacto clínico	208
Hagen	2020	Alemanha	<i>BMC Pediatrics</i>	Impacto clínico	92
McDonald	2020	EUA	<i>Antibiotics</i>	Impacto Clínico	247
Messacar	2020	EUA	<i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease</i>	Impacto Clínico	5.296
Moffa	2020	EUA	<i>Antibiotics</i>	Impacto clínico	160
Peñata	2020	Colômbia	<i>Journal of the São Paulo Institute of Tropical Medicine</i>	Acurácia Diagnóstica	638
Pfefferle	2020	Alemanha	<i>BMC Infectious Diseases</i>	Acurácia Diagnóstica	171
Posnakoglou	2020	Grécia	<i>European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases</i>	Impacto Clínico	142
Van	2020	EUA	<i>Clinical Microbiology and Infection</i>	Acurácia Diagnóstica	1384
Boudet	2019	França	<i>Plos One</i>	Acurácia Diagnóstica	708

Cailleaux	2019	França	<i>European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases</i>	Impacto Clínico	130
Dack	2019	EUA	<i>Kansas Journal of Medicine</i>	Impacto clínico	97
DiDiodato	2019	Canadá	<i>Open Forum Infectious Diseases</i>	Impacto clínico	117
Domingues	2019	Brasil	<i>The Brazilian Journal of Infectious Diseases</i>	Acurácia Diagnóstica	436
Du	2019	China	<i>Annals of Translational Medicine</i>	Acurácia Diagnóstica	68
Lee	2019	Taiwan	<i>Journal of Microbiology, Immunology, and Infection</i>	Acurácia Diagnóstica	42
Leli	2019	Itália	<i>Le Infezioni in Medicina</i>	Acurácia Diagnóstica	109
López-Amor	2019	Espanha	<i>Revista Española de Quimioterapia</i>	Acurácia Diagnóstica	21
Nabower	2019	EUA	<i>Hospital Pediatrics</i>	Impacto clínico	571
Radmard	2019	EUA	<i>Frontiers in Neurology</i>	Acurácia Diagnóstica	705
Tarai	2019	Índia	<i>Neurological Sciences</i>	Acurácia Diagnóstica	969
Barnes	2018	Etiópia	<i>BMC Infectious Diseases</i>	Acurácia Diagnóstica	218
Blaschke	2018	EUA	<i>Journal of Clinical Microbiology</i>	Acurácia Diagnóstica	145
Chang	2018	EUA	<i>Military Medicine</i>	Acurácia Diagnóstica	54
O'Brien	2018	Austrália	<i>The Pediatric Infectious Disease Journal</i>	Impacto Clínico	65
Piccirilli	2018	Itália	<i>New Microbiologica</i>	Acurácia Diagnóstica	14
Arora	2017	EUA	<i>The Pediatric Infectious Disease Journal</i>	Acurácia Diagnóstica	62
Launes	2017	Espanha	<i>Journal of Clinical Microbiology</i>	Acurácia Diagnóstica	20
Lee	2017	Singapura	<i>Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i>	Acurácia Diagnóstica	25
Hanson	2016	EUA	<i>Journal of Clinical Microbiology</i>	Acurácia Diagnóstica	342
Leber	2016	EUA	<i>Journal of Clinical Microbiology</i>	Acurácia Diagnóstica	1560
Messacar	2016	EUA	<i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease</i>	Acurácia Diagnóstica	138
Rhein	2016	Uganda	<i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease</i>	Acurácia Diagnóstica	43

Wootton	2016	EUA	<i>Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials</i>	Acurácia Diagnóstica	48
----------------	------	-----	---	----------------------	----

EUA: Estados Unidos da América.

Os resultados serão apresentados em duas seções: acurácia diagnóstica e impacto clínico.

3.4.1 Acurácia Diagnóstica

QUESTÃO 1

Qual é a acurácia do teste PCR multiplex direto rápido na identificação de patógenos causadores de meningite e encefalite em amostras de líquido cefalorraquidiano de pacientes com suspeita dessas doenças?

Trinta estudos (15.284 pacientes) avaliaram a acurácia diagnóstica de teste multiplex PCR direto rápido. **Todos os estudos encontrados e incluídos em nossas análises avaliaram o painel PCR multiplex direto rápido BioFire® FilmArray® da bioMérieux.** Os estudos que apresentaram acurácia sem discriminar os patógenos não foram incluídos.

A seguir, são apresentadas a população e os testes comparadores utilizados em cada estudo (Tabela 7).

Tabela 7. População e comparadores dos estudos de acurácia.

Estudo	n	População	Comparador
Hara, 2022	20	Adultos	Bactéria: coloração de gram e/ou cultura Vírus: PCR em tempo real Fungos: cultura
Schnuriger, 2022	1.744	Pacientes adultos e pediátricos	Cultura e Citologia
O'campo, 2022	98	Adultos a partir de 19 anos	Cultura
Chong, 2021	147	Qualquer idade	Bactéria: Gram, cultura e antígeno Vírus: PCR Fungo: Cultura e antígeno
Lindstrom, 2021	3.571	Qualquer idade	rtPCR
Zhao, 2021	106	Crianças até 14 anos	Cultura
D'Inzeo, 2020	135	Qualquer idade	Coloração de Gram e Cultura
Peñata, 2020	638	Qualquer idade (inclui HIV positivos)	Gram, cultura, MALDI-TOF MS e teste de antígeno para <i>Cryptococcus</i>
Pfefferle, 2020	171	NR	Bactéria: cultura + PCR, em alguns casos

			Vírus: PCR Fungo: cultura
Van, 2020	1.384	Adultos (Inclui imunocomprometidos e HIV positivos) Qualquer idade Inclui UTI e imunocomprometidos	Focado apenas em fungo: cultura ou teste de antígeno
Teoh, 2022	543	Adultos	Cultura ou microbiológicos
Boudet, 2019	708	Adultos (Inclui imunocomprometidos e HIV positivos) Qualquer idade Inclui UTI e imunocomprometidos	Focado apenas em bactérias: cultura
Domingues, 2019	436	Qualquer idade	Focado apenas em bactérias: cultura
Du, 2019	68	Crianças	Bactéria: cultura Fungo: cultura
Lee, 2019	42	Qualquer idade	Bactéria: cultura Vírus: cultura ou PCR Fungo: cultura ou teste de antígeno
Leli, 2019	109	Adultos Inclui UTI e oncologia	Focado apenas em bactérias: cultura
López-Amor, 2019	21	Adultos UTI	Resultados apenas para <i>S. pneumoniae</i> : cultura + PCR, se necessário
Radmard, 2019	705	Qualquer idade Inclui UTI e transplantados	Bactéria: cultura + MALDI-TOF para identificação Vírus: sem método comparador Fungo: cultura e/ou teste de antígeno por imunoensaio
Tarai, 2019	969	Qualquer idade	Cultura ou coloração de gram
Barnes, 2018	218	Qualquer idade	Bactéria: cultura Fungo: teste de antígeno
Blaschke, 2018	145	Bebês (até 60 dias) Inclui UTI	Cultura e/ou PCR
Chang, 2018	54	Qualquer idade Inclui UTI e imunocomprometidos	Cultura e/ou PCR
Piccirilli, 2018	14	Qualquer idade Inclui UTI e imunocomprometidos	Bactéria: cultura e teste de antígeno em alguns casos Vírus: PCR Fungo: teste de antígeno
Arora, 2017	62	Bebês (até 3 meses) UTI	Focado apenas em bactérias: cultura
Launes, 2017	20	Crianças	Bactéria: cultura Vírus: PCR
Lee, 2017	25	Qualquer idade	Cultura e/ou PCR
Hanson, 2016	342	Qualquer idade	Bactéria: cultura Vírus: PCR Fungo: teste de antígeno
Leber, 2016	1560	Qualquer idade	Bactéria: cultura Vírus: PCR Fungo: PCR
Messacar, 2016	138	Crianças	Bactéria: cultura Vírus: PCR
Rhein, 2016	43	Adultos HIV positivos	Focado apenas em fungo: cultura
Wootton, 2016	48	Qualquer Inclui imunocomprometidos	Bactéria: cultura Vírus: PCR Fungo: cultura

HIV: vírus da imunodeficiência humana; MALDI-TOF: *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight Mass Spectrometry*; NR: não relatado; PCR: Reação em cadeia da polimerase; UTI: unidade de terapia intensiva.

Nas Tabelas 8 a 21 apresentadas a seguir, os dados de acurácia obtidos em cada estudo são apresentados. Nelas estão descritos os valores verdadeiros positivos (VP), falsos positivos (FP), verdadeiros negativos (VN) e falsos negativos (FN) por patógeno. Alguns estudos avaliaram a acurácia para apenas um patógeno ou grupos de patógenos. As Figuras 6 a 33 apresentam a sensibilidade e especificidade, que é o resultado da meta-análise que foi realizada por patógeno e seus respectivos valores de p.

Escherichia coli K1

Tabela 8. Resultado de acurácia para *Escherichia coli K1*.

Estudo	VP	FP	FN	VN
Arora, 2017	0	2	0	60
Barnes, 2018	0	1	0	217
Boudet, 2019	1	1	0	706
D'Inzeo, 2020	3	0	1	0
Domingues, 2019	1	0	0	435
Du, 2019	3	5	2	58
Hanson, 2016	1	0	0	341
Leber, 2016	2	1	0	1557
Lee, 2019	0	0	1	41
Messacar, 2016	1	0	0	137
Ocampo, 2022	1	0	1	84
Pfefferle, 2020	1	1	0	169
Radmard, 2019	1	0	0	704
Zhao, 2021	6	5	2	88

FP: falso positivo; FN: falso negativo; VP: verdadeiro positivo; VN: verdadeiro negativo.

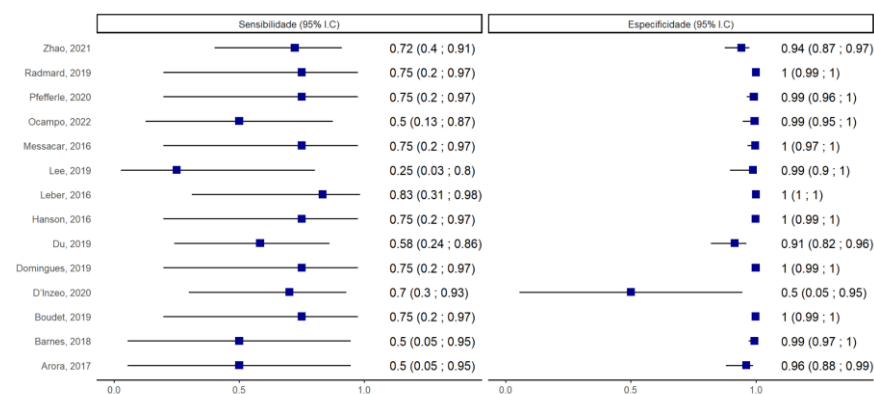


Figura 11. Meta-análise de sensibilidade e especificidade para *Escherichia coli K1*.

A Figura 1111 apresenta a sensibilidade e especificidade do teste para o patógeno *Escherichia coli* K1. O teste multiplex PCR direto rápido para *Escherichia coli* K1 comparado ao padrão ouro cultura, mostrou-se ter uma moderada especificidade. A sensibilidade do teste PCR direto rápido foi melhor que o padrão ouro, cultura, para esse patógeno, ou seja, de baixa a moderada.

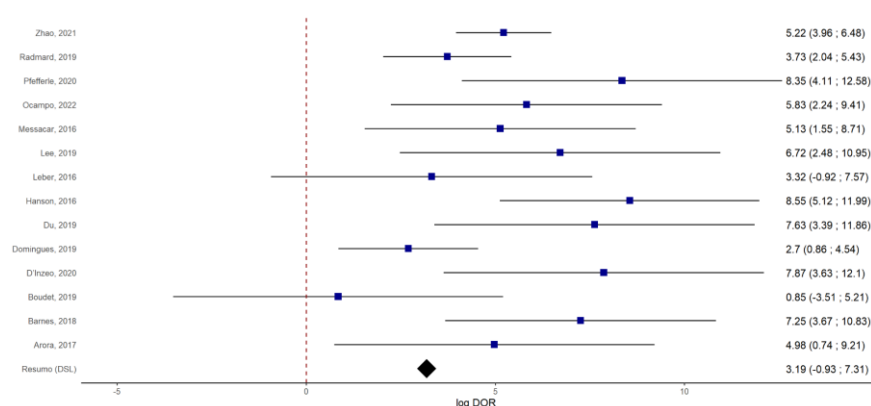


Figura 12. Meta-análise de Log de Odds Ratio para *Escherichia coli* K1.

Na Figura 12, o resultado de Log de Odds ratio mostra que a média para este patógeno é de 3,19 (IC95%: -0,93 a 7,31), isso mostra que, a sensibilidade e especificidade para a detecção é considerada baixa.

Haemophilus influenzae

Tabela 9. Resultados de acurácia para *Haemophilus influenzae*.

Estudo	VP	FP	FN	VN
Barnes, 2018	1	1	0	216
Boudet, 2019	1	2	0	705
Domingues, 2019	1	3	0	432
Du, 2019	0	0	1	67
Hanson, 2016	5	0	0	337
Leber, 2016	1	1	0	1558
Lee, 2017	1	0	0	25
Messacar, 2016	1	0	0	137
Pfefferle, 2020	2	0	0	169
Zhao, 2021	1	0	0	100

FP: falso positivo; FN: falso negativo; VP: verdadeiro positivo; VN: verdadeiro negativo.

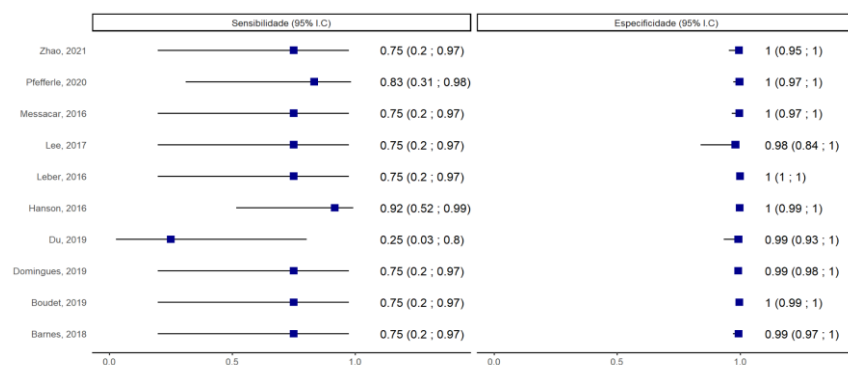


Figura 13. Meta-análise de sensibilidade e especificidade para *Haemophilus influenzae*.

A Figura 1313 apresenta a sensibilidade e especificidade do teste para o patógeno *Haemophilus influenzae*. O teste multiplex PCR direto rápido para *Haemophilus influenzae* comparado ao padrão ouro cultura, mostrou-se ter uma alta especificidade. A sensibilidade do teste PCR direto rápido foi melhor que a sensibilidade do padrão ouro, moderada.

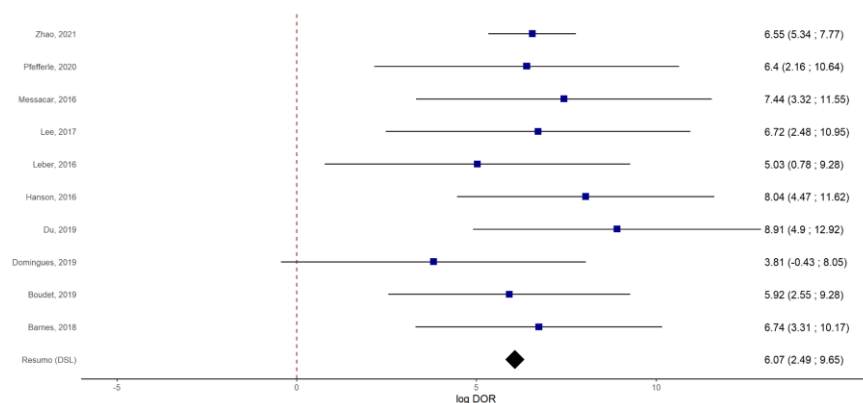


Figura 14. Meta-análise de Log de Odds Ratio para *Haemophilus influenzae*.

Na Figura 1414, o resultado de *Log de Odds ratio* mostra que a média para este patógeno é de 6,07 (IC95%: 2,49 a 9,65), isso mostra que, a sensibilidade e especificidade para a detecção é considerada moderada.

Listeria monocytogenes

Tabela 10. Resultados de acurácia para *Listeria monocytogenes*.

Estudo	VP	FP	FN	VN
Domingues, 2019	0	1	0	435
Du, 2019	0	1	0	67
Leli, 2019	1	0	0	108
Pfefferle, 2020	3	0	0	168
Piccirilli, 2018	1	0	0	13
Zhao, 2021	1	2	0	98

FP: falso positivo; FN: falso negativo; VP: verdadeiro positivo; VN: verdadeiro negativo.

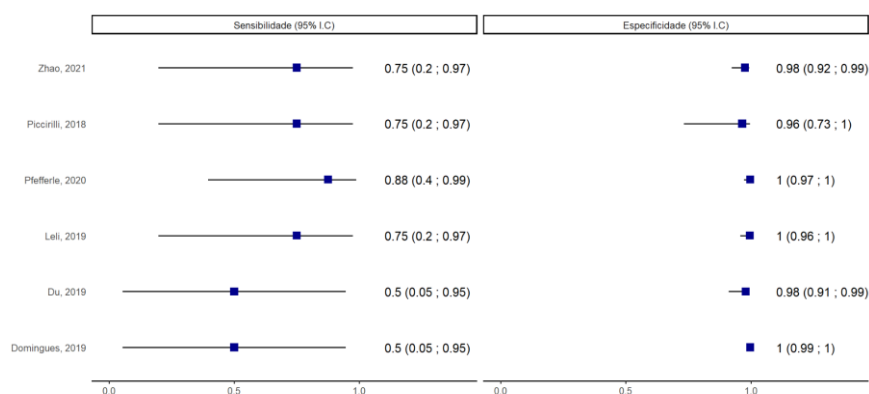


Figura 15. Meta-análises de sensibilidade e especificidade para *Listeria monocytogenes*.

A Figura 15 apresenta a sensibilidade e especificidade do teste para o patógeno *Listeria monocytogenes*. O teste multiplex PCR direto rápido para *Listeria monocytogenes* comparado ao padrão ouro cultura, mostrou-se ter uma alta especificidade. A sensibilidade do teste PCR direto rápido manteve-se similar a sensibilidade do padrão ouro, ou seja, baixa.

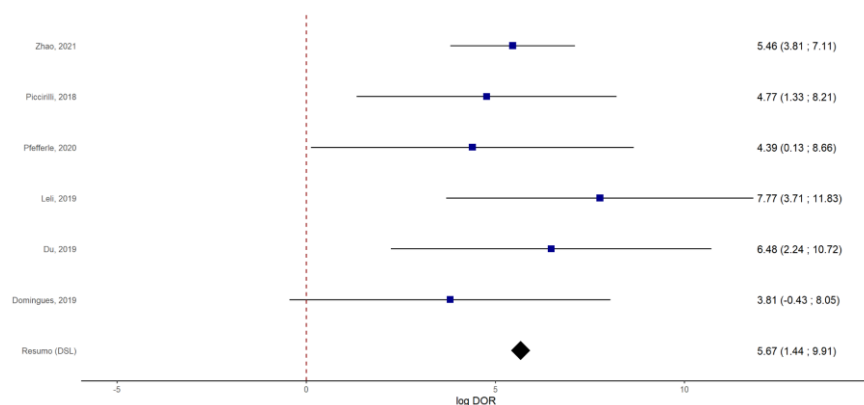


Figura 16. Meta-análise de Log de Odds Ratio para *Listeria monocytogenes*.

Na Figura 16, o resultado de *Log de Odds ratio* mostra que a média para este patógeno é de 5,67 (IC95%: 1,44 a 9,91), isso mostra que, a sensibilidade e especificidade para a detecção é considerada moderada.

Neisseria meningitidis

Tabela 11. Resultados de acurácia para *Neisseria meningitidis*.

Estudo	VP	FP	FN	VN
Barnes, 2018	0	1	0	217
Boudet, 2019	4	0	0	704
D'Inzeo, 2020	4	6	0	0
Domingues, 2019	4	3	0	429
Du, 2019	0	1	0	67
Hanson, 2016	10	0	0	341
Lee, 2017	1	0	0	25
Leli, 2019	1	1	0	107
Pfefferle, 2020	5	0	0	166
Piccirilli, 2018	1	0	0	13

FP: falso positivo; FN: falso negativo; VP: verdadeiro positivo; VN: verdadeiro negativo.

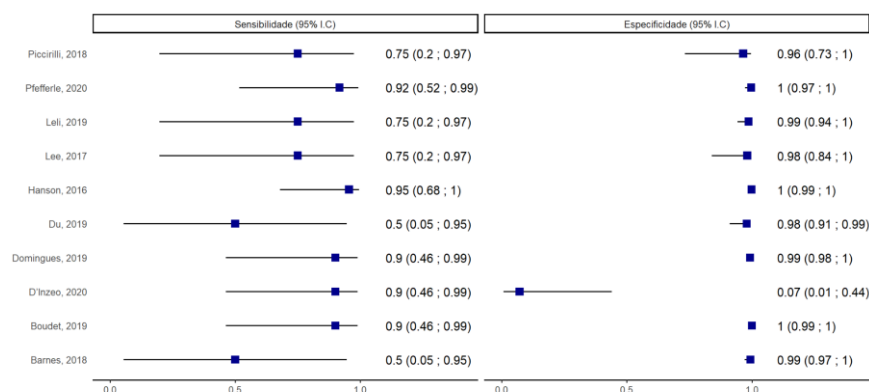


Figura 17. Meta-análise de sensibilidade e especificidade para *Neisseria meningitidis*.

A Figura 17 apresenta a sensibilidade e especificidade do teste para o patógeno *Neisseria meningitidis*. O teste multiplex PCR direto rápido para *Neisseria meningitidis* comparado ao padrão ouro cultura, mostrou-se ter uma alta especificidade. A sensibilidade do teste PCR direto rápido manteve-se similar a sensibilidade do padrão ouro.

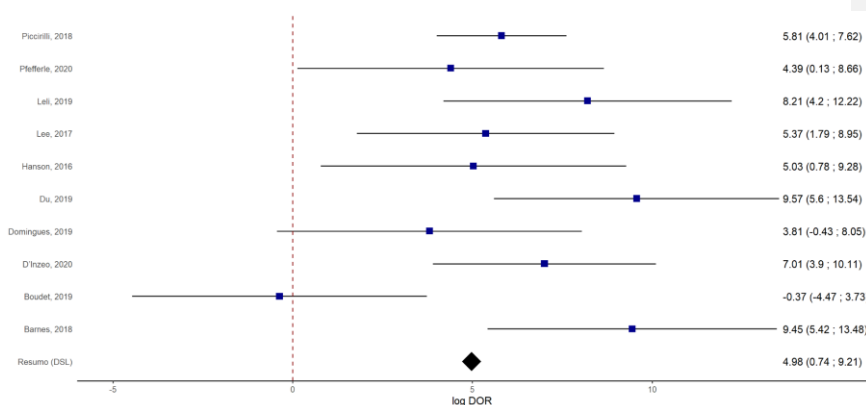


Figura 18. Meta-análise de Log de Odds Ratio para *Neisseria meningitidis*.

Na Figura 18, o resultado de *Log de Odds ratio* mostra que a média para este patógeno é de 4,98 (IC95%: 0,74 a 9,21), isso mostra que, a sensibilidade e especificidade para a detecção é considerada baixa.

Streptococcus agalactiae

Tabela 12. Resultados de acurácia para *Streptococcus agalactiae*.

Estudo	VP	FP	FN	VN
Boudet, 2019	4	1	0	703
Du, 2019	3	3	0	62
Hanson, 2016	2	2	1	337
Leber, 2016	0	1	1	1558
Lee, 2019	1	0	0	41
Lee, 2017	1	0	0	25
Leli, 2019	1	0	0	108
Messacar, 2016	3	0	0	135
Piccirilli, 2018	0	0	0	14
Radmard, 2019	2	0	0	703
Zhao, 2021	3	4	0	94

FP: falso positivo; FN: falso negativo; VP: verdadeiro positivo; VN: verdadeiro negativo.

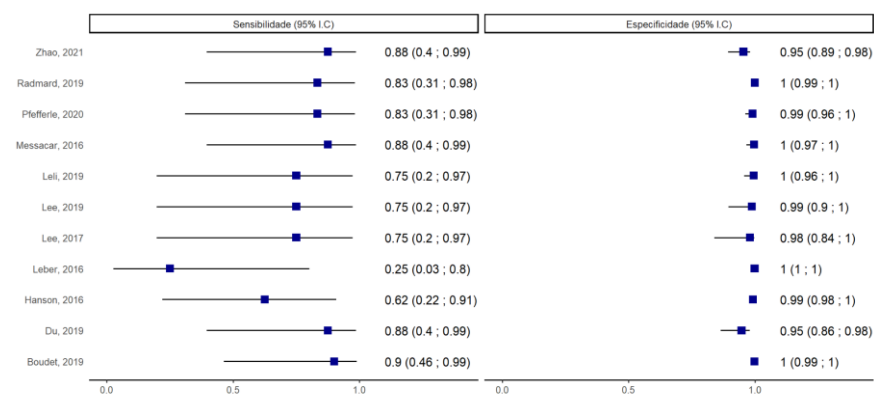


Figura 19. Meta-análise de sensibilidade e especificidade para *Streptococcus agalactiae*.

A Figura 19 apresenta a sensibilidade e especificidade do teste para o patógeno *Streptococcus agalactiae*. O teste multiplex PCR direto rápido para *Streptococcus agalactiae* comparado ao padrão ouro cultura, mostrou-se ter uma alta especificidade. A sensibilidade do teste PCR direto rápido foi moderada, sendo melhor do que a sensibilidade do padrão ouro.

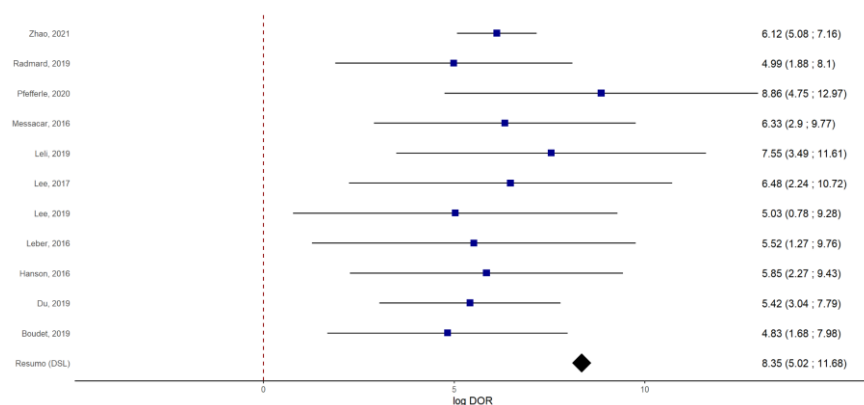


Figura 20. Meta-análise de Log de Odds Ratio para *Streptococcus agalactiae*.

Na Figura 20, o resultado de *Log de Odds ratio* mostra que a média para este patógeno é de 8,35 (IC95%: 5,02 a 11,68), isso mostra que, a sensibilidade e especificidade para a detecção é considerada moderada.

Streptococcus pneumoniae

Tabela 13. Resultados de acurácia para *Streptococcus pneumoniae*.

Estudo	VP	FP	FN	VN
Barnes, 2018	1	1	0	216
Blaschke, 2018	0	1	0	144
Boudet, 2019	2	2	0	704
Chang, 2018	0	1	0	53
D'Inzeo, 2020	15	6	0	0
Domingues, 2019	4	8	0	424
Du, 2019	4	4	1	59
Hanson, 2016	5	1	0	336
Hara, 2022	2	1	0	0
Leber, 2016	4	12	0	1544
Leli, 2019	3	0	0	106
López-Amor, 2019	8	1	0	12
Ocampo, 2022	0	1	0	85
Pfefferle, 2020	17	1	1	151
Piccinilli, 2018	2	0	0	12
Radmand, 2019	3	1	0	701
Schnuriger, 2022	7	4	0	0
Tarai, 2019	1	25	0	0
Teoh, 2022	3	2	0	0
Wootton, 2016	0	2	0	46
Zhao, 2021	8	8	1	84

FP: falso positivo; FN: falso negativo; VP: verdadeiro positivo; VN: verdadeiro negativo.

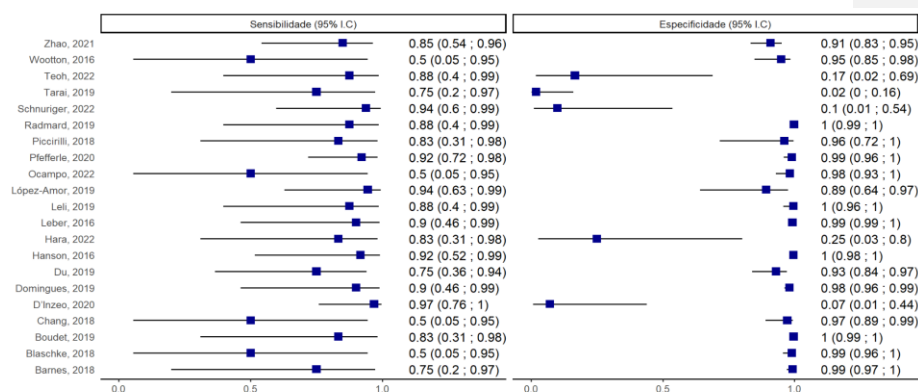


Figura 21. Meta-análise de sensibilidade e especificidade para *Streptococcus pneumoniae*.

A Figura 21 apresenta a sensibilidade e especificidade do teste para o patógeno *Streptococcus pneumoniae*. O teste multiplex PCR direto rápido para *Streptococcus pneumoniae* comparado ao padrão ouro cultura, mostrou-se ter uma moderada especificidade. A sensibilidade do teste PCR direto rápido foi moderada, sendo melhor do que a sensibilidade do padrão ouro.

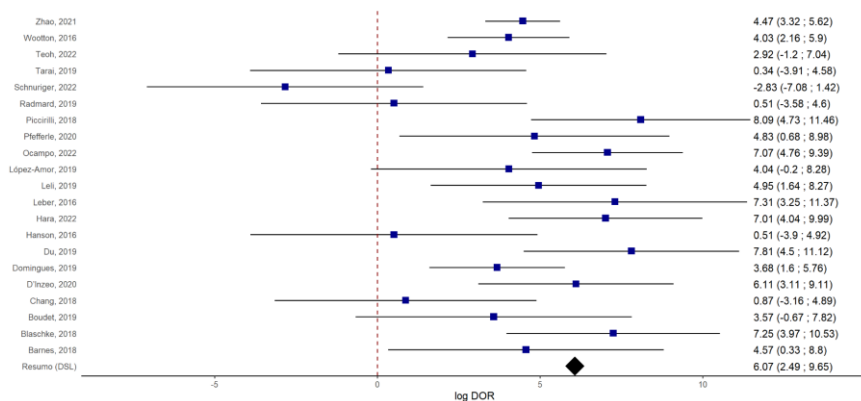


Figura 22. Meta-análise de Log de Odds Ratio para *Streptococcus pneumoniae*.

Na Figura 22, o resultado de *Log de Odds ratio* mostra que a média para este patógeno é de 6,07 (IC95%: 2,49 a 9,65), isso mostra que, a sensibilidade e especificidade para a detecção é considerada moderada.

Cryptococcus neoformans/gattii

Tabela 14. Resultados de acurácia para *Cryptococcus neoformans/gattii*.

Estudo	VP	FP	FN	VN
Barnes, 2018	2	0	0	216
Blaschke, 2018	0	1	0	144
Du, 2019	1	1	0	66
Hanson, 2016	9	0	5	328
Leber, 2016	1	4	0	1555
Lee, 2019	0	0	2	40
Lee, 2017	2	0	0	24
Pfefferle, 2020	1	0	0	170
Piccirilli, 2018	0	0	1	13
Radmard, 2019	1	0	1	704
Rhein, 2016	18	0	0	25
Tarai, 2019	1	6	0	0
Van, 2020	32	1	6	1345
Wootton, 2016	1	0	0	47

FP: falso positivo; FN: falso negativo; VP: verdadeiro positivo; VN: verdadeiro negativo

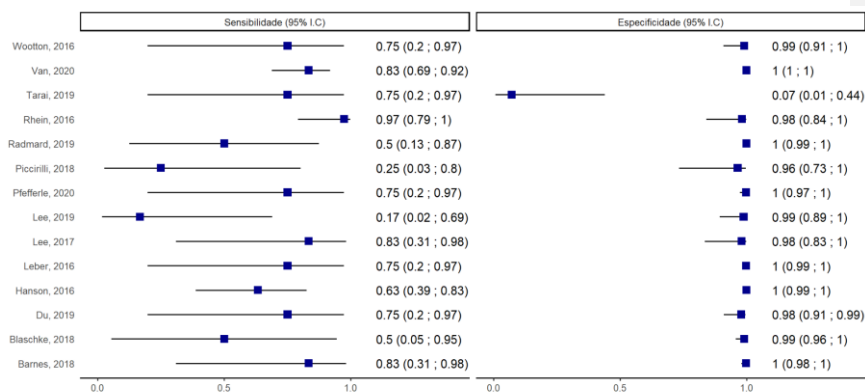


Figura 23. Meta-análise de sensibilidade e especificidade para *Cryptococcus neoformans/gattii*.

A Figura 23 apresenta a sensibilidade e especificidade do teste para o patógeno *Cryptococcus neoformans/gattii*. O teste multiplex PCR direto rápido para *Cryptococcus neoformans/gattii* comparado ao padrão ouro cultura, mostrou-se ter uma alta

especificidade. A sensibilidade do teste PCR direto rápido foi moderada a sensibilidade do padrão ouro.

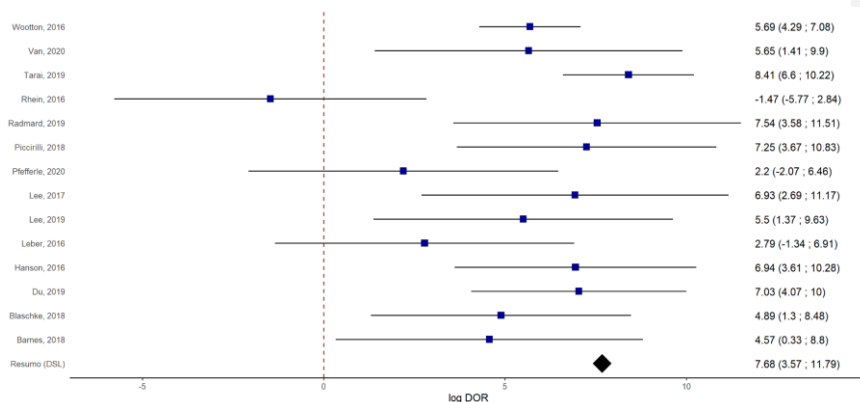


Figura 24. Meta-análise de Log de Odds Ratio para *Cryptococcus neoformans/gattii*.

Na Figura 24, o resultado de *Log de Odds ratio* mostra que a média para este patógeno é de 7,68 (IC95%: 3,57 a 11,79), isso mostra que, a sensibilidade e especificidade para a detecção é considerada moderada.

Citomegalovírus

Tabela 15. Resultados de acurácia para Citomegalovírus.

Estudo	VP	FP	FN	VN
Blaschke, 2018	0	1	0	144
Hanson, 2016	4	0	3	335
Leber, 2016	3	3	0	1554
Lee, 2017	1	0	0	25

FP: falso positivo; FN: falso negativo; VP: verdadeiro positivo; VN: verdadeiro negativo

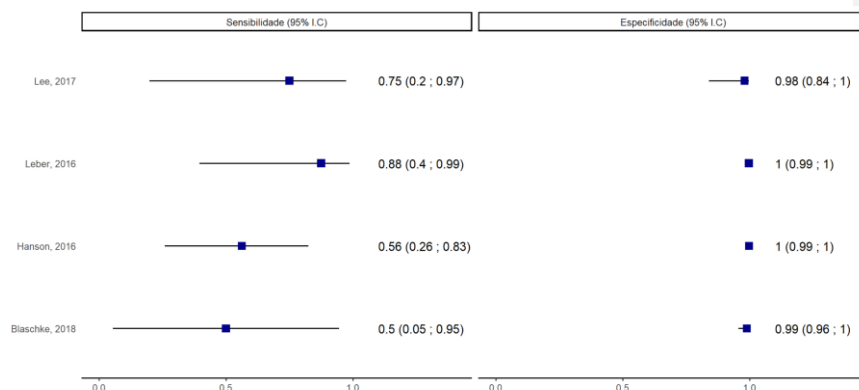


Figura 25. Resultados de sensibilidade e especificidade para Citomegalovírus.

A Figura 25 apresenta a sensibilidade e especificidade do teste para o patógeno *Citomegalovírus*. Para o diagnóstico de patógenos virais temos que rtPCR é considerado o padrão ouro. O teste multiplex PCR direto rápido para *Citomegalovírus* comparado ao padrão ouro rtPCR, mostrou-se ter uma alta especificidade e uma baixa sensibilidade.

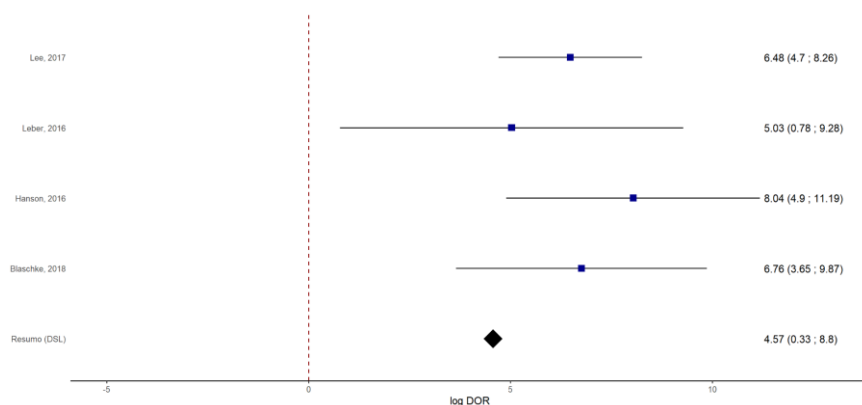


Figura 26. Meta-análise de Log de Odds Ratio para Citomegalovírus.

Na Figura 26, o resultado de *Log de Odds ratio* mostra que a média para este patógeno é de 4,57 (IC95%: 0,33 a 8,8), isso mostra que, a sensibilidade e especificidade para a detecção é considerada baixa.

Enterovírus

Tabela 16. Resultados de acurácia para Enterovírus.

Estudo	VP	FP	FN	VN
Blaschke, 2018	17	3	0	125
Chang, 2018	1	0	0	53
Hanson, 2016	37	0	1	304
Launes, 2017	0	4	0	16
Leber, 2016	44	7	2	1507
Lee, 2019	0	0	1	41
Lee, 2017	2	0	0	24
Lindstorm, 2021	13	96	0	0
Messacar, 2016	33	1	4	101
Pfefferle, 2020	11	0	0	160
Schnuriger, 2022	222	0	26	0
Wootton, 2016	1	0	0	47

FP: falso positivo; FN: falso negativo; VP: verdadeiro positivo; VN: verdadeiro negativo.

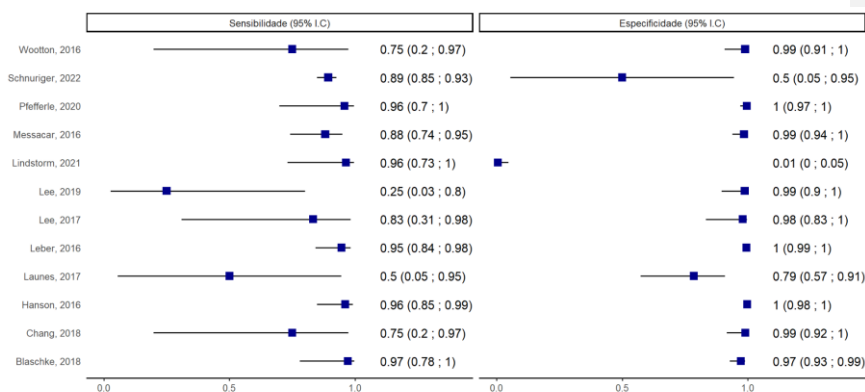


Figura 27. Meta-análises de sensibilidade e especificidade para Enterovírus.

A Figura 27 apresenta a sensibilidade e especificidade do teste para o patógeno *Enterovírus*. O teste multiplex PCR direto rápido para *Enterovírus* comparado ao rtPCR, mostrou-se ter uma moderada especificidade e sensibilidade para detecção.

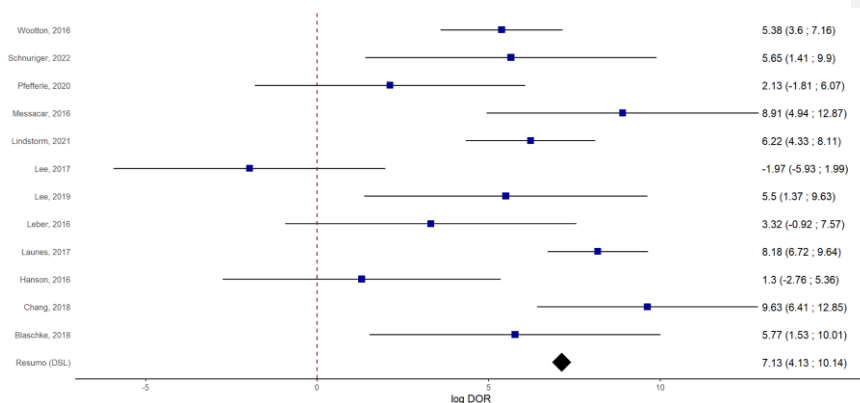


Figura 28. Meta-análise de Log de Odds Ratio para Enterovírus.

Na Figura 28, o resultado de Log de Odds ratio mostra que a média para este patógeno é de 7,13 (IC95%: 4,13 a 10,14), isso mostra que, a sensibilidade e especificidade para a detecção é considerada moderada.

Vírus herpes simples 1

Tabela 17. Resultados de acurácia para vírus herpes simples 1.

Estudo	VP	FP	FN	VN
Hanson, 2016	11	2	1	328
Launes, 2017	0	3	0	17
Leber, 2016	2	2	0	1556
Lee, 2019	1	0	1	40
Lindstorm, 2021	3	13	0	0
Schnuriger, 2022	3	0	1	0
Wootton, 2016	1	0	0	47

FP: falso positivo; FN: falso negativo; VP: verdadeiro positivo; VN: verdadeiro negativo.

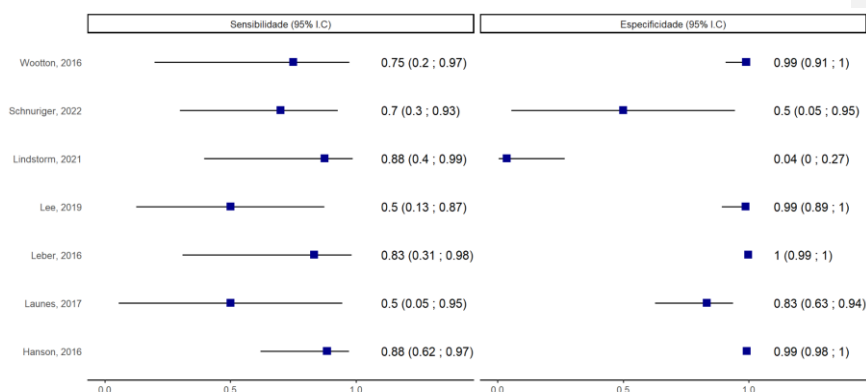


Figura 29. Meta-análises de sensibilidade e especificidade para vírus herpes simples 1.

A Figura 29 apresenta a sensibilidade e especificidade do teste para o patógeno *vírus herpes simples 1*. O teste multiplex PCR direto rápido para *vírus herpes simples 1* comparado ao rtPCR, mostrou-se ter uma moderada especificidade e uma baixa sensibilidade.

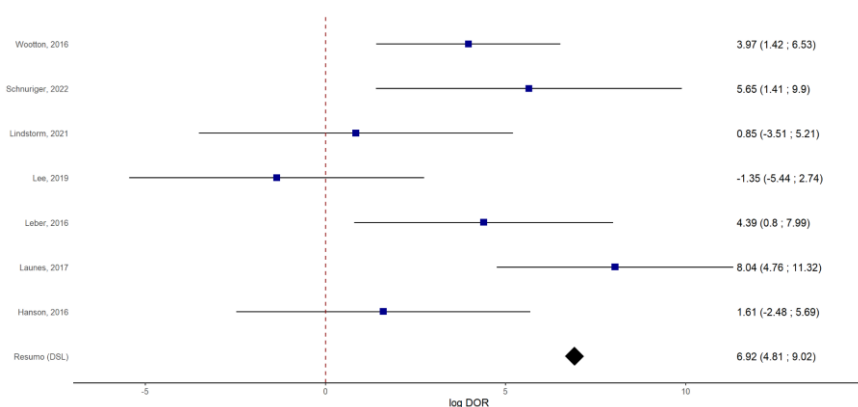


Figura 30. Meta-análise de Log de Odds Ratio para vírus herpes simples 1.

Na Figura 30, o resultado de *Log de Odds ratio* mostra que a média para este patógeno é de 6,92 (IC95%: 4,81 a 9,02), isso mostra que, a sensibilidade e especificidade para a detecção é considerada moderada.

Vírus herpes simples 2

Tabela 18. Resultados de acurácia para vírus herpes simples 2.

Estudo	VP	FP	FN	VN
Chang, 2018	1	0	0	53
Hanson, 2016	29	0	0	313
Leber, 2016	10	2	0	1548
Lee, 2019	3	0	0	39
Lee, 2017	2	0	0	24
Lindstorm, 2021	2	38	0	0
Schnuriger, 2022	7	1	0	0
Wootton, 2016	1	2	0	45

FP: falso positivo; FN: falso negativo; VP: verdadeiro positivo; VN: verdadeiro negativo.

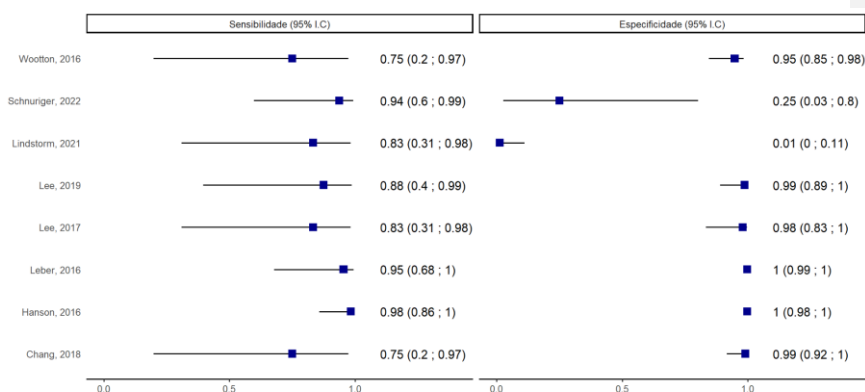


Figura 31. Meta-análises de sensibilidade e especificidade para vírus herpes simples 2.

A Figura 31 apresenta a sensibilidade e especificidade do teste para o patógeno *vírus herpes simples 2*. O teste multiplex PCR direto rápido para *vírus herpes simples 2* comparado ao rtPCR, mostrou-se ter uma moderada especificidade e moderada sensibilidade.

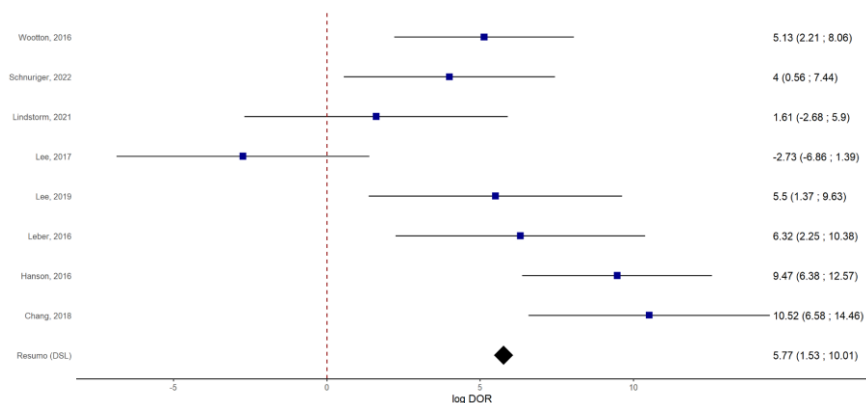


Figura 32. Meta-análises de Log de Odds Ratio para vírus herpes simples 2.

Na Figura 32, o resultado de Log de Odds ratio mostra que a média para este patógeno é de 5,77 (IC95%: 1,53 a 10,01), isso mostra que, a sensibilidade e especificidade para a detecção é considerada moderada.

Herpesvírus humano tipo 6

Tabela 19. Resultados de acurácia para Herpesvírus humano tipo 6.

Estudo	VP	FP	FN	VN
Blaschke, 2018	0	4	0	140
Chang, 2018	0	1	0	53
Hanson, 2016	18	0	1	323
Leber, 2016	18	4	3	1532
Lee, 2017	1	0	0	25
Pfefferle, 2020	4	2	0	165
Piccinilli, 2018	1	0	0	13

FP: falso positivo; FN: falso negativo; VP: verdadeiro positivo; VN: verdadeiro negativo.

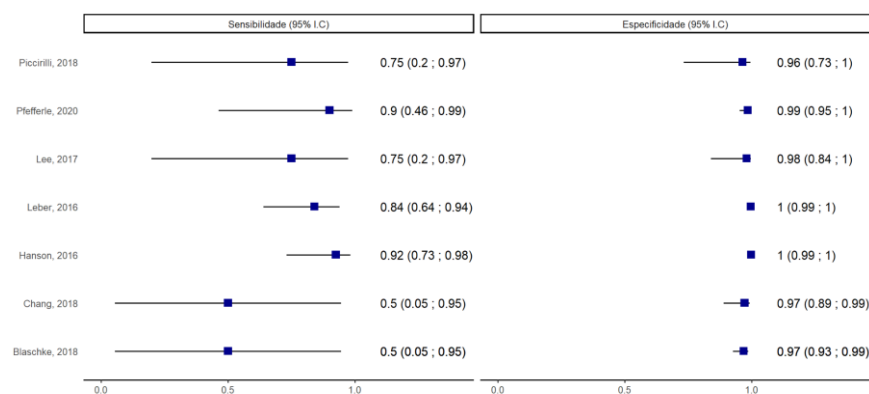


Figura 33. Meta-análises de sensibilidade e especificidade para *Herpesvirus humano tipo 6*.

A Figura 33 apresenta a sensibilidade e especificidade do teste para o patógeno *Herpesvirus humano tipo 6*. O teste multiplex PCR direto rápido para *Herpesvirus humano tipo 6* comparado ao rtPCR, mostrou-se ter uma moderada especificidade e uma baixa sensibilidade.

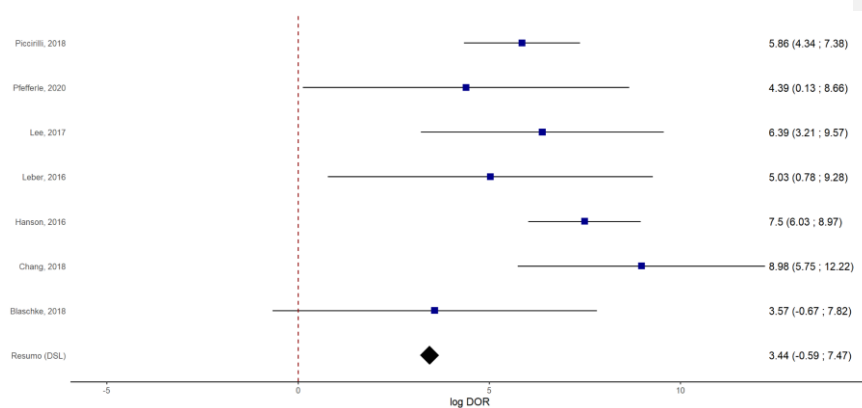


Figura 34. Meta-análises de Log de Odds Ratio para *Herpesvirus humano tipo 6*.

Na Figura 34, o resultado de *Log de Odds ratio* mostra que a média para este patógeno é de 3,44 (IC95%: -0,59 a 7,47), isso mostra que, a sensibilidade e especificidade para a detecção é considerada baixa.

Parechovirus humano

Tabela 20. Resultados de acurácia para *Parechovirus humano*.

Estudo	VP	FP	FN	VN
Blaschke, 2018	4	7	0	134
Hanson, 2016	1	0	0	341
Leber, 2016	9	3	0	1548
Pfefferle, 2020	1	0	1	170
Schnuriger, 2022	11	0	1	0

FP: falso positivo; FN: falso negativo; VP: verdadeiro positivo; VN: verdadeiro negativo.

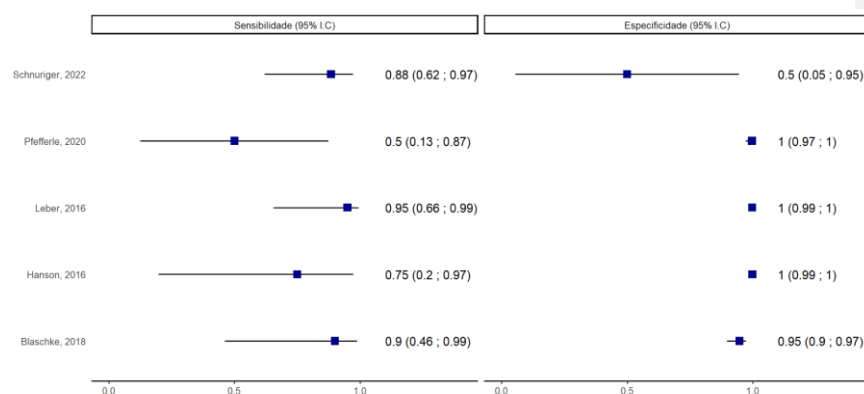


Figura 35. Meta-análise de sensibilidade e especificidade para o *parechovirus humano*.

A Figura 355 apresenta a sensibilidade e especificidade do teste para o patógeno *Parechovirus humano*. O teste multiplex PCR direto rápido para *Parechovirus humano* comparado ao rtPCR mostrou-se ter uma moderada especificidade e moderada sensibilidade.

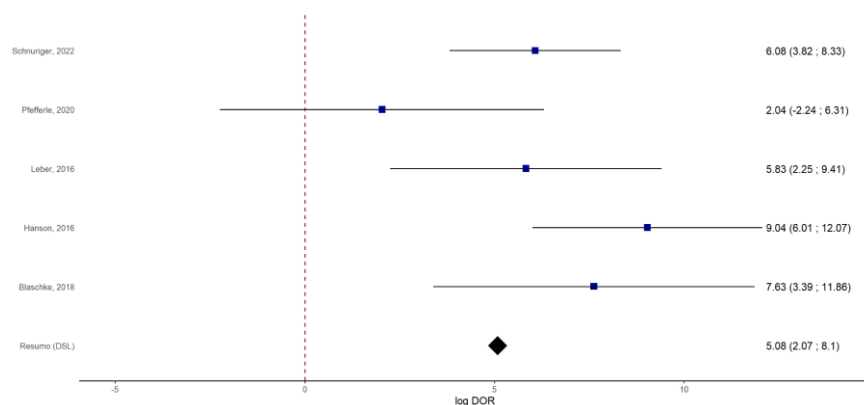


Figura 36. Meta-análise de Log de Odds Ratio para o parvovírus humano.

Na Figura 36, o resultado de Log de Odds ratio mostra que a média para este patógeno é de 5,08 (IC95%: 2,07 a 8,1), isso mostra que, a sensibilidade e especificidade para a detecção é considerada moderada.

Vírus varicela-zóster

Tabela 21. Resultados de acurácia para Vírus varicela-zóster.

Estudo	VP	FP	FN	VN
Hanson, 2016	32	0	0	310
Hara, 2022	3	1	0	0
Leber, 2016	4	3	0	1553
Lee, 2019	1	0	0	41
Lee, 2017	3	0	0	23
Lindstorm, 2021	3	55	0	0
Pfefferle, 2020	5	0	0	166
Piccirilli, 2018	3	0	0	9
Schnuriger, 2022	8	1	1	0
Wootton, 2016	1	2	0	45

FP: falso positivo; FN: falso negativo; VP: verdadeiro positivo; VN: verdadeiro negativo.

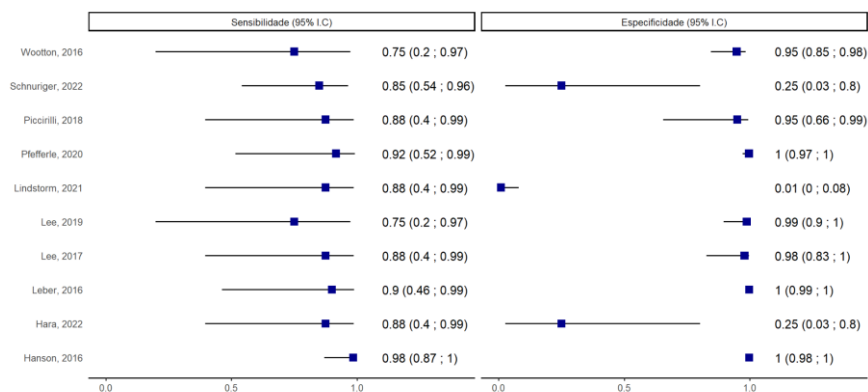


Figura 37. Meta-análises de sensibilidade e especificidade para vírus varicela-zóster.

A Figura 37 apresenta a sensibilidade e especificidade do teste para o patógeno *vírus varicela-zóster*. O teste multiplex PCR direto rápido para *vírus varicela-zóster* comparado ao rtPCR mostrou-se ter uma moderada especificidade e sensibilidade.

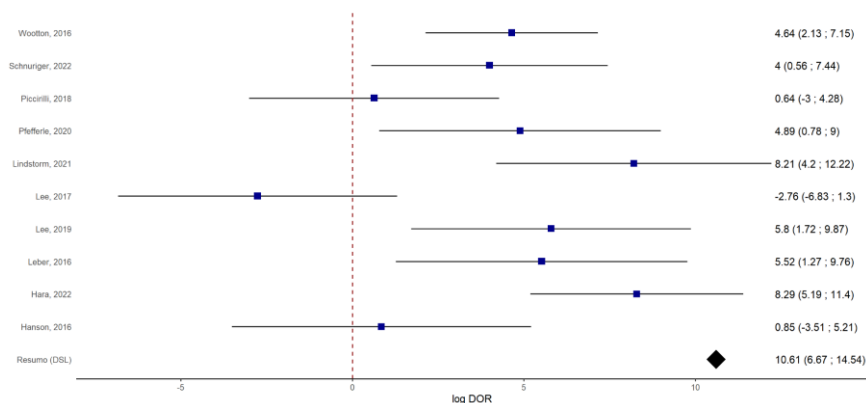


Figura 38. Meta-análises de sensibilidade para vírus varicela-zóster.

Na Figura 38, o resultado de *Log de Odds ratio* mostra que a média para este patógeno é de 10,61 (IC95%: 6,67 a 14,54), isso mostra que, a sensibilidade e especificidade para a detecção é considerada alta.

Conclusões sobre acurácia diagnóstica

A acurácia do teste PCR multiplex direto rápido Meningitis/Encephalitis mostrou elevada para o diagnóstico de meningite e encefalite. Os estudos avaliados nesse dossiê compreendem o Brasil e vários países pertencentes aos 5 continentes do globo; o que confere a dominância do teste em relação ao demais testes existentes, bem como a possibilidade de diagnóstico de diversos patógenos de interesse mundial.

Os resultados das metanálises apontam para a alta especificidade encontrada no teste PCR multiplex, o que confere uma grande vantagem em comparação aos demais testes. Isso porque a possibilidade de excluir pacientes que não tem a doença é altíssima o que possibilita de maneira rápida a descontinuidade do tratamento empírico desnecessário, bem como a não hospitalização dos pacientes. A redução de tratamento desnecessário permite a redução de custos, além de reduzir eventos adversos com uso de terapias indevidas.

A decisão de utilizarmos a cultura como padrão ouro para avaliação da sensibilidade do teste PCR multiplex para os patógenos bacterianos, nos torna extremamente

conservadores em nossas análises. Sabemos que o padrão ouro cultura apresenta uma baixa sensibilidade para os patógenos bacterianos presentes na meningite e encefalite. No entanto, essa decisão foi baseada no pressuposto que todos os testes utilizados para comparar a nova tecnologia devem estar incorporados no SUS. A sensibilidade encontrada no teste PCR multiplex direto foi maior que o padrão ouro cultura; o que confere a nova tecnologia uma melhor performance em relação até mesmo ao seu padrão ouro. A alta sensibilidade foi encontrada para os principais patógenos da meningite e encefalite, são eles: *Neisseria meningitis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. Para a detecção de patógenos virais, utilizamos como padrão ouro o rtPCR.

Por fim, assim como em outras agências, estamos confiantes que a nova tecnologia é mais efetiva do que a utilizada atualmente, tanto para especificidade quanto para sensibilidade, o que confere melhor acurácia para o teste PCR multiplex direto rápido Meningitis/Encephalitis.

3.4.2 Impacto Clínico

QUESTÃO 2

Qual é o impacto clínico do teste PCR multiplex direto rápido no manejo de pacientes com suspeita de meningite e encefalite?

Nessa seção são apresentados os 22 estudos incluídos (N= 12.913 pacientes) que compararam desfechos clínicos entre a rotina hospitalar sem o uso de PCR multiplex direto rápido e após a inclusão de PCR multiplex direto rápido como ferramenta diagnóstica. Como todos os estudos utilizaram o mesmo painel, o teste será referenciado ao longo do texto como teste PCR multiplex. Os estudos foram constituídos por dois grupos de pacientes, acompanhados em momentos diferentes: antes (grupo pré-teste) e após (grupo pós-teste) a inserção do teste PCR multiplex no hospital.

Estudos em população mista (adultos e crianças)

Chandran, 2022 (77)

Chandran e cols 2022 avaliaram por meio de um estudo retrospectivo o desempenho do painel PCR multiplex no diagnóstico de pacientes com suspeita de infecção no SNC. Foi realizado no sul da Índia entre 2016 e 2018. Ao total, foram incluídos 259 pacientes com idade entre 3 meses e 86 anos de vida. Destes, cento e noventa e um pacientes (73,7%) foram tratados como infecção do SNC, embora os resultados do painel PCR multiplex tenham sido negativos.

Entre o grupo positivo do painel PCR multiplex, o descalonamento do antibiótico foi observado em 49%, enquanto no grupo negativo, o descalonamento ocorreu em apenas 32% e a diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,042$). Os autores reforçam que o grupo que apresentou diagnóstico positivo de meningite teve um descalonamento maior em comparação com o grupo com resultado negativo (77).

Markovich, 2022 (78)

Markovich e col. (2022) desenvolveram um estudo retrospectivo, no centro médico da Universidade de Mississippi e avaliou pacientes adultos e pediátricos com suspeita de meningite/encefalite (ME), confirmado por cultura do LCR. O objetivo deste estudo foi avaliar como a implementação do painel PCR multiplex afetou a duração do tratamento antimicrobiano em pacientes com suspeita de ME na ausência de orientação formal para interpretação.

As análises pré-teste foram realizadas entre 01/08/2013 até 01/08/2016 e pós-teste foi realizado entre 01/08/2017 até 01/08/2020. Todos os pacientes com resultado de cultura de LCR foram identificados via *TheraDoc* (Premier®, Charlotte, NC, EUA) e foram incluídos no estudo se o paciente fosse internado; e a punção lombar e cultura do LCR fossem realizadas.

Um total de 264 pacientes (132 pré- teste e 132 pós-teste foram avaliados. As características dos pacientes foram majoritariamente semelhantes entre os grupos, exceto pelo grupo pós-teste que apresentou um maior número de pacientes do sexo masculino e

menos pacientes com idade entre 2-17 anos. As crianças representaram 56% da população avaliada. 13,6% dos pacientes foram considerados imunocomprometidos.

No grupo pré-teste 38 pacientes apresentaram cultura negativa, cinco apresentaram cultura positiva e nenhum patógeno viral foi identificado, no pós-teste, dois pacientes adultos e 16 pacientes pediátricos tiveram um patógeno identificado. Os patógenos positivos na população adulta foram: HHV-6 e criptococos e entre os pacientes pediátricos foram: enterovírus (n = 8), HHV-6 (n = 4) e parechovírus humano (n = 3). Um paciente pediátrico teve *S. pneumoniae* identificado no teste PCR multiplex, mas não na cultura do LCR. As culturas do LCR foram positivas em quatro dos pacientes do pós-teste dois *Bacillus* spp., um *S. aureus* e um *Staphylococcus* coagulase-negativa.

Em relação ao tempo total de tratamento, não foi identificado diferenças entre o pré e pós-teste (p=0,099), porém, a duração do aciclovir especificamente foi menor no pós-teste (p=0,0002). Não houve diferenças quanto a duração da internação, reinternação após 30 dias e da mortalidade entre o pré e o pós-teste.

Os autores destacam que a implementação do painel PCR multiplex **reduziu o tempo de tratamento com aciclovir**, porém, **não houve diferença no tempo de internação, reinternação após 30 dias e mortalidade para todas as causas** no pré e pós-teste (78).

Clague, 2022 (79)

Clague e col. (2022) desenvolveram um estudo retrospectivo (2010-2019), que teve como objetivo comparar as tendências de tratamento com aciclovir entre os pacientes que foram testados com o rtPCR ou o painel PCR multiplex para diagnóstico de HSV-1 e que receberam aciclovir intravenoso. Os pacientes foram avaliados na *Columbia University Irving Medical Center (CUIMC)/New York-Presbyterian (NYP)* e *Morgan Stanley Children's Hospital of New York (CHONY/NYP)* e os casos foram incluídos se os pacientes receberam aciclovir intravenoso e foram submetidos diagnóstico por rtPCR ou teste PCR multiplex para HSV-1 durante a respectiva admissão.

Os grupos negativos para HSV-1 foram divididos em coortes de pacientes pediátricos (até 18 anos; teste PCR multiplex n = 125, rtPCR n = 115) e adultos (idade >18; teste PCR multiplex n = 399, rtPCR n = 172). Para os pacientes pediátricos negativos para HSV-1, não houve diferença entre os grupos quanto à duração da hospitalização, tempo desde o resultado do LCR HSV-1 até a descontinuação do aciclovir ou tempo desde a admissão até a creatinina mais alta. Porém, o tempo médio do resultado de punção lombar ao LCR HSV-1 ($p < 0,001$), tempo desde a administração de aciclovir até o resultado de HSV-1 ($p < 0,001$) e duração do tratamento com aciclovir ($p < 0,001$) foram todos mais longos no grupo rtPCR em comparação com o grupo teste PCR multiplex. Além disso, o tempo médio desde a admissão do paciente até a administração do aciclovir ($p < 0,001$) e tempo de punção lombar até a descontinuação do aciclovir ($p < 0,001$) também foram mais longos no grupo rtPCR em comparação com o grupo teste PCR multiplex. O tempo médio desde a administração de aciclovir até punção lombar foi menor no grupo rtPCR do que no grupo teste PCR multiplex. A proporção de pacientes com nível de creatinina anormal após a administração de aciclovir foi maior no grupo rtPCR em comparação com o teste PCR multiplex ($p = 0,021$).

Para os pacientes adultos negativos para HSV-1, não foram observadas diferença entre os grupos teste PCR multiplex e rtPCR para o tempo desde a admissão do paciente até a creatinina mais alta, ou para o tempo desde o início da administração de aciclovir até a creatinina mais alta. A duração média da hospitalização ($p < 0,001$), tempo de punção lombar para resultado de rtPCR de HSV-1 ($p < 0,001$) e tempo desde o início da administração de aciclovir até o resultado de HSV-1 ($p < 0,001$) foram todos mais longos no grupo rtPCR em comparação com o grupo teste PCR multiplex. A administração de aciclovir foi iniciada, em média, mais cedo nos pacientes do grupo rtPCR autônomo do que no grupo teste PCR multiplex ($p < 0,001$).

A duração média do tratamento com aciclovir ($p < 0,001$) tempo desde a admissão do paciente até a administração do aciclovir ($p < 0,001$) e tempo da punção lombar até a descontinuação do uso do aciclovir ($p < 0,001$) foram todos mais longos no grupo rtPCR em comparação com o grupo teste PCR multiplex. O tempo desde o resultado do HSV até a descontinuação do uso de aciclovir, foi menor no grupo rtPCR em comparação com o grupo teste PCR multiplex ($p < 0,001$). A proporção de pacientes com novos valores

anormais de creatinina após a administração de aciclovir não diferiu entre os grupos avaliados.

Os resultados mostraram que o tempo médio mais longo dos resultados de punção lombar para HSV-1 foi maior no grupo de rtPCR (adulto: *odds ratio* [OR], 32,259; $p < 0,001$; pediátrico: OR, 37,742; $p < 0,001$). O tempo médio mais longo desde a administração do aciclovir até os resultados do HSV também foi maior no grupo rtPCR (adulto: OR, 1,351; $p < 0,001$; pediátrico: OR, 1,451; $p < 0,001$). Além disso, uma maior duração do uso de aciclovir (adulto: OR, 1,032; $p = 0,020$; pediátrico: OR, 1,088; $p = 0,006$) e maior tempo de punção lombar até a descontinuação do uso de aciclovir (adulto: OR, 1,045; $p = 0,001$; pediátrico: OR, 1,348; $p < 0,001$) foram maiores no grupo rtPCR.

Com relação aos dados dos grupos que foram positivos para HSV-1. O grupo positivo para HSV-1 do teste PCR multiplex era majoritariamente masculino e, em média, mais jovem do que os pacientes positivos para HSV-1 por rtPCR. O tempo de duração da hospitalização foi semelhante para os pacientes de ambos os grupos. O tempo médio de punção lombar para o resultado e o tempo de administração de aciclovir para resultado de HSV foram menores no grupo teste PCR multiplex em comparação com o grupo rtPCR. O tempo médio da administração de aciclovir para punção lombar foi ligeiramente maior no grupo teste PCR multiplex em comparação com o grupo rtPCR.

A duração do tratamento com aciclovir, o tempo desde a admissão até a administração do aciclovir e o tempo desde a punção lombar até a descontinuação do aciclovir variaram entre os pacientes do grupo rtPCR, limitando a comparação com o painel PCR multiplex, no entanto, para os pacientes rtPCR o aciclovir foi descontinuado antes de receber o resultado de HSV, em comparação com o teste PCR multiplex, que foi descontinuado após receber o resultado de HSV.

Os autores reforçam que o estudo demonstrou que o uso do painel PCR multiplex para diagnóstico de HSV-1 resultou em menor duração do tratamento com aciclovir e tempos mais curtos para resultados em comparação com rtPCR (79).

Ena, 2021 (80)

Ena e col. (2021) desenvolveram um estudo de coorte retrospectivo realizado entre novembro de 2016 e junho de 2019. Foram incluídas 48 amostras, destas, 24 tiveram

o patógeno identificado e 22 não tiveram o patógeno identificado. Os resultados do teste PCR multiplex ME estavam disponíveis 3,2 dias antes (IC95%: 2,7-3,7, $p<0,001$) do que os resultados das culturas do LCR. Um total de 42 (91%) pacientes receberam terapia antimicrobiana na admissão, quatro pacientes com meningite viral leve receberam apenas tratamento sintomático e nenhuma terapia antimicrobiana na admissão.

Uma vez disponibilizados os resultados do teste PCR multiplex, 27 (59%) pacientes tiveram alteração no tratamento empírico inicial. Especificamente, o aciclovir foi suspenso em 7 pacientes e os antibióticos foram direcionados ao agente etiológico de interesse nos outros 7 pacientes com meningite bacteriana. Entre os pacientes sem nenhum patógeno identificado pelo teste PCR multiplex, 13 (57%) interromperam o esquema antimicrobiano inicial. A modificação dos antimicrobianos empíricos ocorreu em 26 (57%) pacientes como resultado do teste PCR multiplex (80).

Evans, 2020 (81)

O estudo de Evans e col. (2020) descreveram um estudo multicêntrico ($n=6$ hospitais), retrospectivo, conduzido nos EUA. Todas as análises laboratoriais foram centralizadas em um dos hospitais. O objetivo foi avaliar o impacto da utilização do teste PCR multiplex em desfechos clínicos, especialmente na redução do uso de aciclovir. Tanto amostras provenientes de **adultos quanto de crianças** foram avaliadas. Os autores deixam claro que **não houve nenhuma capacitação para os médicos e farmacêuticos a respeito do teste PCR multiplex antes de sua inclusão na prática clínica.**

Os pacientes foram divididos em duas coortes: pré-teste PCR multiplex (1º de abril de 2016 a 1º de dezembro de 2016) e pós-teste PCR multiplex (1º de abril de 2017 a 1º de dezembro de 2017). Foram incluídos pacientes que haviam recebido pelo menos uma dose de aciclovir IV, realizado punção lombar e que apresentaram estudos de LCR para suspeita de meningite/encefalite. Além disso, os pacientes da coorte pré-teste PCR multiplex deveriam apresentar resultados de PCR para pelo menos um dos vírus incluídos no teste PCR multiplex (com exceção do HPeV), enquanto os pacientes da coorte pós-teste PCR multiplex deveriam ter resultados do PCR multiplex. Nesse estudo, 100% dos

pacientes receberam aciclovir. Ou seja, foi focado em pacientes que apresentavam suspeita de doença viral.

A coorte foi composta por 132 pacientes no grupo pré-teste PCR multiplex e 76 no grupo pós- teste PCR multiplex, 47,0% e 32,8% dos pacientes eram crianças, respectivamente. 3,8% e 6,6% dos pacientes nas coortes pré e pós, respectivamente, tiveram infecção fúngica ou bacteriana confirmadas por cultura. 6,8% e 18,4%, respectivamente, tiveram infecção viral confirmada por PCR. O perfil microbiológico dos pacientes pode ser observado na Tabela 22. É possível observar que na coorte pré- teste PCR multiplex, os pacientes não tiveram sua amostra avaliada para vários vírus simultaneamente, mas apenas para algum(ns) possivelmente considerado(s) o(s) mais provável(is). Apesar de EV ser o patógeno causador mais prevalente nessa população, menos da metade dos pacientes teve amostra testada para esse vírus. A maioria teve PCR uniplex realizado para HSV, possivelmente por estar relacionado a um quadro infeccioso mais grave.

Tabela 22. Patógenos encontrados antes e após o uso de PCR multiplex direto rápido no estudo de Evans et al. (2017).

Patógeno	Pré-teste PCR multiplex (n positivo/n avaliado)	Pós-teste PCR multiplex (n positivo/n avaliado)
Bactéria/fungo*	5/132 (3,8%)	5/76 (6,6%)
Vírus**	9/132 (6,8%)	14/76 (18,4%)
CMV	0/13	0/76
EV	6/55 (10,9%)	9/76 (11,8%)
HSV-1	0/127	1/76 (1,3%)
HSV-2	1/127 (0,8%)	2/76 (2,6%)
HHV-6	0/1	1/76 (1,3%)
VZV	2/31 (6,5%)	1/76 (1,3%)

*Positivos por cultura; **Positivos por PCR.

CMV: citomegalovírus; EV: enterovírus; teste PCR multiplex Meningitis/Encefalitis; HHV-6: Herpesvírus humano tipo 6; HPeV: parechovirus humano; HSV-1: vírus do herpes simples tipo 1; HSV-2: vírus do herpes simples tipo 2; VZV: vírus varicela-zóster.

O uso do teste PCR multiplex foi associado à redução no tempo de terapia com aciclovir: 41,6 h (IIQ 24,5–70,3 h) pré- teste PCR multiplex vs 30,8 h (IIQ 15,5–52,4 h) pós- teste PCR multiplex $p < 0,01$, desfecho primário do estudo. **teste PCR multiplex também forneceu o resultado do teste em menor tempo:** 37,9 h (IIQ 20,9–50,2 h) pré- teste PCR multiplex vs 6,2 h (IIQ 3,6 h–12,2 h) pós- teste PCR multiplex

$p < 0,01$. Por outro lado, não houve diferença estatística entre os grupos em relação à duração do uso de antibiótico empírico: 37,3 h (IIQ 3,4–67,5 h) pré-teste PCR multiplex vs 45,3 h (IIQ 18,2–106,9 h) pós- teste PCR multiplex $p = 0,28$ e em relação ao tempo de hospitalização: 6,1 dias (IIQ 2,9–11,9 dias) pré-teste PCR multiplex vs 5,2 dias (IIQ 2,4–10,0 dias) após- teste PCR multiplex, $p = 0,59$. Esse estudo também avaliou a mortalidade hospitalar, não havendo diferença entre os grupos (1,5% pré-teste PCR multiplex e 5,3% pós-teste PCR multiplex $p = 0,19$). **É importante ressaltar que o estudo não teve poder estatístico para avaliar desfechos relacionados à exposição a antibióticos.** Como a população foi pré-selecionada pelo uso de aciclovir, a suspeita clínica dos pacientes era possivelmente viral e não bacteriana. Dessa forma, os resultados desse estudo podem ser mais relevantes para centros que usam aciclovir como terapia empírica contra possíveis infecções virais.

Os autores expõem como uma limitação importante deste estudo a falta de instrução ao corpo clínico sobre as altas taxas de sensibilidade do teste PCR multiplex, o que poderia ter aumentado a confiança no teste e incentivar a descontinuação de aciclovir e de antibiótico após seu resultado. É frisado que para atingir resultados adequados, é imprescindível que o resultado do teste seja informado prontamente à equipe de uso racional de antimicrobianos de forma ativa (81).

DiDiodato, 2019 (82)

O estudo de DiDiodato e col. (2019) foi conduzido em um hospital canadense, e incluiu **pacientes de qualquer idade**. O objetivo do estudo foi comparar o tempo de hospitalização de pacientes admitidos consecutivamente com suspeita de meningite/encefalite antes da introdução do teste PCR multiplex (1º abril de 2016 a 31 de março de 2017) com o tempo de hospitalização de pacientes com características similares aos da coorte pré-teste PCR multiplex admitidos após a inserção do teste PCR multiplex no hospital (1º abril de 2017 a 31 de março de 2018). As análises de rotina em caso de suspeita de meningite/encefalite para identificação de patógenos poderiam incluir cultura no caso de suspeita de bactéria ou fungo e PCR para EV e HSV em caso de suspeita viral.

A escolha de quais testes diagnósticos deveriam ser executados ficava a critério do médico responsável, tanto antes como após a inclusão do teste PCR multiplex no hospital.

O desfecho primário do estudo foi tempo de hospitalização, uma vez que os autores julgaram que este é o principal parâmetro que impacta os custos hospitalares em casos de suspeita de meningite/encefalite. A diferença entre os grupos em relação ao tempo até alta hospitalar foi analisada utilizando-se análise de regressão dos efeitos dos tratamentos. Idade, sexo e resultado da análise do LCR (positivo, negatizou ou não realizado) foram incluídos na porção de ponderação de probabilidade inversa do modelo, enquanto idade e sexo foram incluídos na porção de ajuste por regressão. Tempo até resultado microbiológico final e tempo até terapia antimicrobiana definitiva (adequação do tratamento conforme patógeno detectado ou descontinuação da terapia empírica) foram considerados mediadores que poderiam influenciar o desfecho primário.

Sessenta e quatro pessoas compuseram o grupo pré-teste PCR multiplex e 53 formaram o grupo pós- teste PCR multiplex. Os pacientes foram pareados para idade, sexo, admissões em UTI e mortes. O número de amostras de LCR positivas para patógeno foi similar entre os grupos (22,0% no grupo pré- teste PCR multiplex e 22,6% no grupo pós-teste PCR multiplex. A maioria das infecções foi causada por vírus (86,0% no grupo pré e 91,6% no grupo pós). No grupo pré, 66,7% das infecções virais foram ocasionadas por HSV, comparado a 45,4% no grupo pós.

A variação no tempo de hospitalização entre o grupo pós-teste PCR multiplex e pré-teste PCR multiplex foi de -250,4 h (IC 95% -491,9 a -8,8 h), com tempo significativamente menor no grupo pós. **Após controlar para idade e sexo, a diferença entre os grupos foi de aproximadamente 1,5 dias.** Através de análises adicionais, os autores concluíram que **o tempo de hospitalização sofreu grande influência do tempo até o resultado do teste diagnóstico. Ou seja, um resultado mais rápido culmina em alta hospitalar precoce.** O tempo para o resultado foi significativamente menor no grupo pós- teste PCR multiplex em relação ao grupo pré-teste PCR multiplex variação de -28,7 h (IC 95% -55,1 a -2,4 h).

O tempo total de terapia antimicrobiana não diferiu entre os grupos (resultado não mostrado). Também não houve diferença em relação ao motivo para mudanças no

tratamento empírico, sendo que, na maioria dos casos, a razão foi descontinuação do antimicrobiano (80% dos casos do grupo pré e 94% no grupo pós). O tempo até a terapia antimicrobiana definitiva não influenciou o tempo de hospitalização (82).

Estudos em população adulta

Cailleaux, 2019 (83)

Esse estudo observacional, prospectivo, de centro único, teve como objetivo estimar o impacto do uso sistemático de um ensaio de PCR multiplex, no manejo de pacientes com suspeita de infecções do SNC em um centro de atendimento terciário. O estudo foi realizado em Saint Joseph Hospital, um centro de atendimento terciário com 689 leitos (Paris, França) de dezembro de 2016 a dezembro de 2017.

Foram avaliados 130 pacientes que apresentavam suspeita de meningite ou encefalite e meningite biológica confirmada (leucócitos no LCR $> 5/\mu\text{L}$). Havia 71 homens e 59 mulheres, com idade média de 50 anos (35-70). Setenta e três pacientes (56%) receberam pelo menos um agente anti-infeccioso intravenoso para suspeita de infecção do SNC, principalmente aciclovir (44%), amoxicilina (26%) e/ou uma cefalosporina de terceira geração (22%). O tempo médio de internação foi de seis dias.

Quando comparado com testes de rotina do LCR, estima-se que o tenha reduzido o tempo para o diagnóstico em uma média de 3,3 dias ($\pm 1,6$ dias) em pacientes com diagnóstico microbiológico. Além disso, observou-se que o diagnóstico precoce permitiu a descontinuação do uso de tratamento empíricos em 32 % dos casos e reduziu o tempo de internação em 18% dos, levando a uma redução estimada de 82 dias de internação no total.

O painel PCR multiplex permitiu um diagnóstico precoce de meningite por *L. monocytogenes* (atraso no diagnóstico, 1h), que se comparado com o diagnóstico padrão o atraso no diagnóstico teria sido de pelo menos 48h. Um diagnóstico de meningite por *H. influenzae* não teria sido identificado, pois o exame direto do LCR e a cultura foram negativos. Todos os casos identificados pelos testes de rotina do LCR também foram

positivos pelo teste PCR multiplex. Outros diagnósticos realizados com outros métodos que não PCR multiplex foram doença não infecciosa do sistema nervoso central em 23 casos, outras doenças infecciosas em 6 casos, meningite carcinomatosa em 5 casos, encefalite autoimune em 4 casos, vasculite cerebral em 2 casos, indeterminada em 42 casos e outras etiologias (metabólica, tóxico etc.) para 15 casos.

Os autores destacam que o uso do painel PCR multiplex para diagnóstico de meningite/encefalite permitiu um diagnóstico mais precoce de 3,3 dias em comparação com exames de rotina, levou à descontinuação do uso empírico em 32% dos casos, reduziu o tempo de internamento em 18% e redução global estimada de 82 dias. Adicionalmente, o uso do teste PCR multiplex permitiu inclusive a redução no custo do tratamento (83).

Díaz, 2020 (84)

O estudo de Díaz e col. (2020) foi conduzido em um hospital terciário da Colômbia, e incluiu **pacientes maiores de 17 anos de idade**. O objetivo do estudo foi avaliar o impacto clínico da introdução desse teste em adultos com meningite e encefalite. A coorte foi dividida em dois períodos: pré e pós implementação do painel PCR multiplex em maio de 2016. Um total de 98 pacientes foram inscritos, 52 e 46 foram inscritos no grupo Padrão e no grupo PCR multiplex, respectivamente. A comorbidade mais comum foi infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (47,4%).

O tempo de hospitalização foi similar nos dois grupos, contudo o tempo médio para uma mudança na terapia foi significativamente menor no grupo PCR multiplex do que no grupo Padrão (3 versus 137,3 h, $p < 0,001$). Esta diferença foi impulsionada pelo tempo para a terapia apropriada (2,1 versus 195 h, $p < 0,001$), identificando etiologias virais.

O tempo para início da terapia apropriada foi menor no grupo PCR multiplex 2,1h, em relação ao grupo Padrão 195,4h ($p < 0,001$). A descontinuação da antibioticoterapia inadequada foi mais rápida com o PCR multiplex (19,1h) do que no grupo Padrão (92h) ($p = 0,05$).

Os autores destacaram que a implementação do painel PCR multiplex em um hospital público na Colômbia resultou em um diagnóstico mais rápido, além de melhorar a detecção de patógenos. A implementação do painel PCR multiplex teve um impacto na modificação adequada do manejo antimicrobiano empírico dos pacientes, mas não teve impacto no tempo de internação ou nos resultados clínicos (84).

Choi, 2021 (85)

O estudo de Choi e col. (2021) caracteriza-se por ser retrospectivo, pré/pós-intervenção em um centro médico acadêmico localizado na cidade de Nova York. O período do painel pré-teste PCR multiplex foi de 01/03/2014 a 01/02/2017 e o período do pós- teste PCR multiplex foi de 01/03/2017 a 01/02/2020. O objetivo do estudo foi avaliar o impacto clínico da utilização do teste PCR multiplex na duração do tratamento com antibiótico de forma empírica para suspeita de meningite bacteriana. Foram incluídos adultos (≥ 18 anos) que se apresentaram no pronto-socorro com suspeita de meningite bacteriana e que receberam antibioticoterapia empírica para meningite bacteriana, realizaram punção lombar no pronto-socorro e que foram submetidos a testes de cultura de LCR no período pré-intervenção e teste PCR multiplex associado a cultura de LCR no período pós-intervenção.

Ao total, foram incluídos 137 pacientes no período pré-teste PCR multiplex e 69 pacientes no período pós-teste PCR multiplex na análise final. O diagnóstico positivo para patógenos bacterianos foi de 2,2% por cultura pré-teste PCR multiplex e de 4,3% no pós- teste PCR multiplex. Dos 24 pacientes que pelo menos um patógeno foi identificado pré- teste PCR multiplex, 3 pacientes tiveram terapia direcionada a patógenos bacterianos (2 para *L. monocytogenes* e 1 para *S. pneumoniae*), 16 pacientes tiveram terapia direcionada para patógenos virais (6 para herpes simplex II, 5 para enterovírus, 4 para varicela zoster e 1 para herpes simplex I), 2 pacientes tiveram terapia direcionada para patógenos fúngicos (*C. neoformans*) e 3 para espiroquetas (*Borrelia burgdorferi*).

Após a utilização do teste PCR multiplex 3/14 pacientes (com no mínimo um patógeno identificado) tiveram terapia direcionada a patógenos bacterianos (2 para *S. pneumoniae* e 1 para *H. influenzae*) e 11/14 receberam tratamento para patógenos virais

(5 para enterovírus, 3 para herpes simples 2 e 3 para varicela zoster). O tempo médio de resposta do teste PCR multiplex foi de 2,6 horas. No período pré- teste PCR multiplex, o tempo médio de resposta para o teste de patógeno viral (realizado por um painel de PCR de encefalite viral em amostras de CSF) foi de 71,3 horas.

A duração do tratamento empírico com antibiótico diminuiu de uma média de 34,7 horas pré-teste PCR multiplex para uma média de 12,3 horas pós- teste PCR multiplex ($p=0,01$). Independente do tempo, 46% dos pacientes pós- teste PCR multiplex tiveram tratamento empírico com antibiótico reduzido ou descalonado em comparação com pré-teste PCR multiplex (taxa de risco ajustada ao uso de imunossupressores e sexo 1,46 [IC95%: 1,08-1,97]; $p=0,01$; IQR, $p=0,049$).

Com relação aos pacientes que tiveram pelo menos um patógeno identificado, o tempo de terapia direcional foi reduzido no pós-teste PCR multiplex (mediana 7 horas, IQR: 0,9-12,4) em comparação com o período pré-teste PCR multiplex (mediana de 59,3 horas, IQR=36,5-74,6, $p=0,02$). Para os pacientes que não tiveram patógenos identificados, a duração total da terapia antibiótica foi significativamente menor pós- teste PCR multiplex (mediana 16,6 horas, IQR: 4,4-65,3) em comparação com o período pré-PCR multiplex (mediana 39,6 horas, IQR: 10,3–86,0, $p=0,02$). O tempo de internação foi reduzido de uma mediana de 4 dias (IQR: 2–7) pré-PCR multiplex para 3 dias (IQR: 1-5) pós-PCR multiplex. As taxas de hospitalização e mortalidade intra-hospitalar não foram significativamente diferentes entre os períodos pré e pós teste PCR multiplex.

Os autores reforçam que a implementação de um painel PCR multiplex para testar adultos que se apresentaram ao pronto-socorro resultou em um diagnóstico mais rápido, além de, reduzir a duração do tratamento empírico com antibiótico, tempo para terapia direcionada e reduziu o tempo de internação quando comparado ao método diagnóstico tradicional (85).

Ponfilly, 2021 (86)

O estudo de Ponfilly e col. (2021), implementou o teste PCR-multiplex 24 horas por dia, 7 dias por semana para pacientes com suspeita de meningite adquirida na comunidade com contagem de leucócitos acima de $10/\text{mm}^3$ no LCR, com o objetivo de determinar o impacto dessa estratégia no manejo de pacientes com meningite viral

confirmada. Para isso, o estudo foi dividido em dois períodos, pré- teste PCR multiplex (01/04/2014 a 31/03/2017) e pós- teste PCR multiplex (01/04/2017 a 31/03/2019). O estudo foi realizado apenas em pacientes acima de 18 anos.

Para avaliar o impacto do teste PCR multiplex na estratégia diagnóstico de meningite infecciosa, durante o período pré- teste PCR multiplex foram avaliados dados clínicos de 92 pacientes, sendo 58 para meningite por EV, 9 por HSV-2 e 25 por VZV, no período pós- teste PCR multiplex ,foram avaliados dados de 131 pacientes, destes, 88 para meningite por EV, 25 por HSV-2 e 18 por VZV.

A análise geral mostrou que pacientes com meningite por EV, HSV-2 e VZV apresentaram diferenças significativas entre o período pré-PCR multiplex e pós- teste PCR multiplex para a taxa de hospitalização (73,9% vs. 42,0%, $p<0,05$), tempo de internação (3 [2–5] dias vs. 2 [1–3] dias, $p<0,05$), administração empírica de antiviral (26,1% vs. 14,5%, $p<0,05$) e a administração empírica de antibiótico (29,3% vs. 14,5%, $p < 0,05$). Para os pacientes com EV, a taxa de hospitalização (25,0% vs. 65,5% ($p<0,05$) e tempo de internação foram menores durante o período pós- teste PCR multiplex, em comparação com o período pré- teste PCR multiplex (1 [1–2] dias vs. 2 [1– 3] dias, $p<0,05$).

Para pacientes com meningite por HSV-2, o tempo de internação (3 [1–6] dias vs. 7 [4–8] dias, $p<0,05$) e a administração empírica de antibiótico (0,0% vs. 44,4% ($p < 0,05$) foram significativamente menores durante o período pós- teste PCR multiplex em comparação com o pré- teste PCR multiplex. Para pacientes com meningite por VZV, a administração empírica de antiviral foi menor durante o período teste PCR multiplex comparado com o período pré- teste PCR multiplex (38,9% vs. 80%, $p<0,05$).

Os autores reforçam que a implementação do painel é eficaz na redução do uso de terapia empírica excessiva no tratamento de suspeita de meningite(86).

Moffa, 2020 (87)

O estudo de Moffa e col. (2020) foi um estudo retrospectivo, multicêntrico, pré/pós-intervenção avaliando o impacto do painel PCR multiplex no manejo clínico de pacientes adultos admitidos com suspeita de infecção do Sistema Nervoso Central. O

período de pré-intervenção foi de outubro de 2016 a setembro de 2017, enquanto o período de pós-intervenção foi de outubro de 2017 a setembro de 2018.

Um total de 81 e 79 pacientes foram incluídos nas coortes pré-intervenção e pós-intervenção, respectivamente. O tempo de terapia antibiótica e antiviral total foi significativamente maior no grupo pré-intervenção (7 versus 5, $p < 0,001$). O tempo de internação hospitalar pré-intervenção também foi significativamente mais longo (6,6 versus 4,4 dias, $p = 0,02$).

A implementação do painel teste PCR multiplex para adultos submetidos a uma coleta de LCR por suspeita de infecção do Sistema Nervoso Central de origem na comunidade reduziu significativamente o tempo de internação hospitalar e o tempo de terapia antibiótica e antiviral (87).

Dack, 2019 (88)

O estudo de Dack e col. 2019 incluiu **adultos** com suspeita de meningite/encefalite que foram avaliados por métodos convencionais (cultura e Gram, coorte pré- teste PCR multiplex e por PCR multiplex (coorte pós- teste PCR multiplex Não é mencionado o uso de PCR para vírus na coorte pré- teste PCR multiplex O objetivo foi avaliar se o uso de teste PCR multiplex resultaria em redução no tempo de hospitalização e de duração do tratamento antimicrobiano.

A coorte pré-avaliou pacientes entre 7 de agosto de 2015 a 2016 ($n=50$). A coorte pós acompanhou pacientes entre 8 de agosto de 2016 a 2017 ($n=47$). Dentre os 47 pacientes do grupo pós-teste PCR multiplex, 4,3% apresentaram resultado positivo para bactéria, 38,3% tiveram resultado positivo para vírus e 57,4% apresentaram resultado negativo. Detalhes não são fornecidos para o grupo pré-teste PCR multiplex.

Nesse estudo, **os autores não identificaram diferenças entre os desfechos clínicos**. Um número similar de pacientes recebeu antimicrobiano: 36 (72,0%) no grupo pré- teste PCR multiplex vs 36 (76,6%) no grupo pós- teste PCR multiplex $p=0,648$. Também não foram constatadas diferenças em relação ao tempo de uso de antimicrobiano: 3 dias (IIQ 2,5-5,0 dias) no grupo pré vs 3 dias (IIQ 2,0-5,0 dias) no grupo pós, $p=0,571$. Por último, também não foi observada diferença em relação ao tempo

de hospitalização: 4 dias (3,0-7,0 dias) no grupo pré vs 4 dias (2,0-7,0 dias) no grupo pós, $p=0,935$.

Os autores comentam que esses resultados vão contra o reportado por outros estudos científicos, e sugerem que um dos motivos pode ser a falta de familiaridade dos clínicos com o teste, o que leva ao uso de antimicrobianos apesar do resultado PCR multiplex negativo. Além disso, nesse estudo não foram mostrados detalhes sobre a identificação microbiológica da coorte teste PCR multiplex e não fica claro como a detecção de vírus era realizada nesse período. Por último, não são mostrados outros dados basais sobre os pacientes e nenhum tipo de pareamento ou ajuste de fatores de confusão foi realizado (88).

Estudos em população pediátrica

Otake, 2022 (89)

O objetivo do estudo de Otake e col. (2022) foi avaliar se a implementação de um painel teste PCR multiplex está relacionada com o uso de antimicrobianos e com o tempo de internação de pacientes pediátricos com suspeita de infecções do SNC no Japão. Esse foi um estudo quase experimental, que foi dividido em dois períodos, sendo pré- teste PCR multiplex (04/2016 a 03/2020) e pós- teste PCR multiplex (04/2020 a 12/21). Para isso, foram incluídos pacientes com idade ≤ 15 anos internados e submetidos ao teste HSV-PCR do LCR para suspeita de infecções do SNC.

No total foram incluídos 67 pacientes no período pré- teste PCR multiplex e 22 no período pós- teste PCR multiplex. Quando comparados os resultados entre os períodos pré e pós teste PCR multiplex, a duração do uso de aciclovir ($p<0,001$) e o número de frascos de aciclovir ($p<0,001$) diminuíram significativamente, contudo, não foi observado diferenças significativas em relação ao tempo total do uso de antibióticos, número total de frascos de antibióticos utilizados, tempo de permanência na UTIP e tempo de hospitalização total após o teste.

Os autores concluem que, com base nos dados apresentados, existem duas contribuições clinicamente importantes. Primeiro, a implementação do painel PCR

multiplex pode contribuir para o uso adequado de aciclovir durante o tratamento de crianças, e que não apresenta diferença na duração do uso e dose de antibiótico pode ser explicada devido a gravidade dos pacientes e aos resultados dos testes de cultura (89).

Lin, 2022 (90)

O estudo de Lin, 2022 teve como objetivo avaliar o desempenho do painel PCR multiplex em comparação com ensaios convencionais (cultura) e o seu efeito no uso de antimicrobianos. Para isso, foi realizado um estudo comparativo de coorte prospectivo em um hospital pediátrico localizado em Taiwan, entre agosto de 2020 e junho de 2021. Foram incluídas crianças menores de 18 anos, que foram hospitalizadas com suspeita de meningite ou encefalite.

Dos nove casos que testaram positivo para teste PCR multiplex, 85,7% receberam tratamento antimicrobiano direcionado e descontinuaram ou reduziram o uso de antimicrobianos dentro de 24h após o diagnóstico por painel PCR multiplex. No grupo que foi diagnosticado por teste PCR multiplex o uso empírico de antibiótico foi prescrito para 65,5% dos pacientes, enquanto no grupo controle, o uso empírico de antibiótico foi prescrito para 76,2% dos pacientes. O uso de aciclovir foi prescrito para 18,2% dos pacientes diagnosticados por teste PCR multiplex e 14,3% dos pacientes diagnosticados pelo método controle. Não foram observadas diferenças entre os grupos avaliados.

Para avaliar a duração da terapia antimicrobiana empírica entre os grupos, mantivemos foram avaliados 44 pacientes no grupo teste PCR multiplex e 59 no grupo controle. Apenas os pacientes que receberam antibióticos ou aciclovir foram incluídos na análise da duração da terapia. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos no tempo de antibioticoterapia empírica, terapia empírica com aciclovir e tempo de internação (90).

Park, 2021 (91)

Park e col. (2021) avaliaram retrospectivamente os patógenos no líquido cefalorraquidiano de crianças com sintomas de meningite/encefalite, comparando o

painel PCR multiplex juntamente com os testes convencionais (culturas bacterianas/virais e testes de reação em cadeia da polimerase).

A administração de antibióticos não foi significativamente diferente entre os pacientes com diagnóstico positivo e negativo. O uso de aciclovir em pacientes com resultado positivo foi 2% já para pacientes com resultado negativo foi de 11% ($p=0,013$). O período de hospitalização foi menor no grupo de pacientes positivos ($5,9 \pm 6,2$ dias) do que no grupo negativo ($14,7 \pm 16,5$ dias, $p=0,03$). O painel PCR multiplex teve maior taxa de detecção em crianças com meningite/encefalite em comparação com os testes convencionais. O PCR multiplex foi mais eficaz do que o teste convencional em pacientes pediátricos que receberam antibióticos empíricos. Para pacientes pediátricos, a utilidade do teste para agentes bacterianos e virais pode ser muito útil e, potencialmente, permitir um uso mais direcionado de drogas antivirais e antibacterianas (91).

Hagen, 2020 (92)

O estudo de Hagen e col. (2020) foi conduzido em um hospital **pediátrico** da Alemanha. O uso de antibiótico empírico e de aciclovir foi comparado entre dois grupos: pacientes que tiveram amostra de LCR avaliada por teste PCR multiplex entre junho de 2016 a fevereiro de 2017 (grupo teste PCR multiplex e um grupo controle histórico com pacientes pareados pela idade e pelo patógeno suspeito, tratados entre janeiro de 2012 e maio de 2016. Métodos convencionais de diagnóstico (e.g. cultura) foram realizados para ambos os grupos. Antes da introdução do teste PCR multiplex a realização de PCR viral uniplex ficava a critério da suspeita médica.

Os pacientes foram incluídos caso tivessem registro de prescrição de antibiótico empírico e/ou aciclovir. Durante a utilização do teste PCR multiplex apenas 2 casos de infecção bacteriana foram constatados, cujo resultado foi liberado no mesmo dia da punção lombar. Em vista disso, os autores excluíram todos os pacientes positivos para bactéria das análises. Os pacientes foram pareados de acordo com idade e infecção suspeita.

Cada um dos grupos foi composto por 46 pacientes. Patógeno viral foi identificado em 10,9% das crianças do grupo pré teste PCR multiplex e em 30,4% do grupo pós- teste PCR multiplex ($p=0,038$). No grupo controle, apenas EV foram identificados, enquanto no grupo pós- teste PCR multiplex 9 casos foram classificados como EV e 5 como HHV-6. Contudo, **é importante destacar que no grupo pré- teste PCR multiplex os pacientes não tiveram a amostra analisada para todos os patógenos cobertos pelo teste PCR multiplex. O PCR era direcionado de acordo com a suspeita médica. Ou seja, algumas infecções podem ter sido subdiagnosticadas.**

Ambos os grupos (pré e pós teste PCR multiplex receberam prescrição de antibiótico e prescrição de aciclovir, sendo 42 pacientes com prescrição para antibiótico e 33 pacientes com prescrição para aciclovir. Porém, vale salientar que **em 3 casos do grupo PCR multiplex os pacientes não chegaram a receber o medicamento devido ao rápido resultado diagnóstico.**

A duração da terapia empírica com antibiótico foi mais breve no grupo pós- teste PCR multiplex em comparação com o grupo pré- teste PCR multiplex 4,0 dias (IIQ 3,0–5,0 dias) vs 3,0 dias (IIQ 1,0–5,0 dias), $p=0,028$; **assim como a duração do uso de aciclovir:** 3,0 dias (IIQ 3,0–4,0) vs 1,0 dia (IIQ 1,0–2,0 dias), $p < 0,001$. Os autores comentam que, conforme mostrado previamente na literatura, a detecção rápida de enterovirose contribui com a redução de tratamento empírico antibiótico desnecessário.

Não houve diferença entre o tempo de hospitalização entre os grupos: 5,0 dias (IIQ 5,0–6,0 dias) grupo pré teste PCR multiplex vs 5,0 dias (IIQ 4,0–7,0 dias) grupo pós- teste PCR multiplex. Porém, é importante ressaltar que o desequilíbrio entre o número de crianças com infecção entre os grupos (mais crianças com patógeno identificado no grupo pós) pode ter afetado esse resultado (92).

McDonald, 2020 (93)

Em um estudo retrospectivo observacional realizado no *Atlantic Health System* (NJ), os autores revisaram 297 prontuários para avaliar a duração do tratamento com antibióticos intravenosos (dias de terapia-DT) para pacientes pediátricos com <21 anos hospitalizados e avaliados para meningite ou encefalite presuntiva antes e depois

introdução do teste PCR multiplex. Uma análise secundária foi realizada para determinar se a recuperação de um patógeno respiratório influenciou o pDT ($<0,001$) quando realizado o painel teste PCR multiplex. O estudo foi realizado entre janeiro de 2015 e setembro de 2018. Ao total foram avaliadas 247 crianças que receberam terapia empírica, destes, 186 foram avaliados no pré- teste PCR multiplex e 61 no pós- teste PCR multiplex.

A mediana de duração do tratamento com antibiótico pré- teste PCR multiplex foi de 5 dias (IQR: 3-6) comparado com 3 dias no pós- teste PCR multiplex (IQR: 1-5, $p=<0,001$). Para o tratamento antibiótico individual para cefalosporina de terceira geração (ceftriaxona e cefotaxima) o DT foi 3 (IQR:1) no pré- teste PCR multiplex e no pós- teste PCR multiplex foi de DT 2 (IQR:2-3, $p=0,002$). Para a ampicilina no pré- teste PCR multiplex DT foi 3 (IQR:3) e no pós- teste PCR multiplex DT foi 2 (IQR: 2-3, $p=0,017$). Para o tratamento com vancomicina, no pré- teste PCR multiplex o DT foi 2 (IQR: 2-3) e no pós- teste PCR multiplex foi DT foi de 2 (IQR:2-3, $p=0,2$).

A Gentamicina foi utilizada em 65 e 17 indivíduos, pré e pós teste PCR multiplex com duração mediana de 2 DT para ambos os grupos de pacientes ($p=0,13$). Não foram observadas diferenças na duração mediana de cefepima ($p=0,70$), doxiciclina ($p=0,9$), piperacilina-tazobactam ($p=0,95$) e aciclovir ($p=0,76$) entre o pré e pós teste PCR multiplex. Além disso, não houve diferença entre o tempo de tratamento para pacientes que tiveram o painel PCR multiplex positivo e negativo para meningite ($p=0,12$). Foi observado uma redução significativa na mediana de dias de internação após teste PCR multiplex ($p<0,01$), porém, não houve diferença significativa na reinternação e não foram observadas mortes nesse grupo de pacientes.

Os autores concluem que o uso do painel PCR multiplex reduz o uso de antimicrobianos e reduz o tempo de internação entre crianças que foram hospitalizadas por suspeita de meningite e/ou encefalite, sem causar impacto negativo na reinternação ou em mortalidade (93).

Messacar, 2020 (94)

Messacar e col. (2020) descreveram um estudo retrospectivo que teve como objetivo comparar o diagnóstico por LCR e o uso de aciclovir numa avaliação pré- teste PCR multiplex (01/01/2007–22/01/2017) e pós- teste PCR multiplex (23/01/2017–

31/12/17) em crianças com >60 dias com uma amostra de LCR enviada ao laboratório de microbiologia do *Children's Hospital Colorado* (CHCO) para cultura bacteriana ou PCR viral. Uma sub análise foi realizada para comparar crianças que tiveram resultado do teste de LCR negativo para HSV por PCR singleplex no pré e no pós teste PCR multiplex com aquelas crianças que tiveram diagnóstico de HSV negativo no teste PCR multiplex

Foram analisadas 5.296 amostras de LCR de crianças com mais de 60 dias de idade que apresentaram dados demográficos semelhantes. A proporção de amostras de LCR de crianças com suspeita de infecção do SNC testadas para HSV no LCR (teste PCR multiplex ou HSV PCR) dobrou de 25% (1225/4888) no pré- teste PCR multiplex para 54% (219/408) no pós- teste PCR multiplex ($p<0,001$). Após a implementação do teste PCR multiplex o teste de HSV foi realizado em 96% dos casos, HSV PCR em 8% dos casos e por ambos os métodos em 4% dos casos.

Uma proporção semelhante de crianças com suspeita de infecção do sistema nervoso central foi tratada com aciclovir pré e pós teste PCR multiplex (13% e 12% respectivamente). Crianças que tiveram diagnóstico por PCR multiplex eram menos propensas a iniciar o uso de aciclovir quando comparadas com crianças que tiveram diagnóstico negativo por PCR singleplex (18% comparado com 50%, $p<0,001$). Além disso, quando iniciado o tratamento com aciclovir, crianças que tiveram diagnóstico por teste PCR multiplex tiveram o tratamento interrompido mais cedo, com mediana de 2 doses (IQR: 1-5) comparado com 5 (IQR: 3-8) doses no diagnóstico singleplex ($p=0,001$).

Os autores concluem que a implementação do painel PCR multiplex diminuiu a duração empírica do uso de aciclovir entre crianças que iniciaram o tratamento com essa medicação (94).

Posnakoglou, 2020 (95)

Foi realizado um estudo de coorte prospectivo, em um hospital pediátrico, com o objetivo de avaliar o impacto do teste PCR multiplex em crianças com infecção do SNC em relação à duração do uso de antibióticos e antivirais, tempo de internação e custo total da hospitalização. Foram incluídas crianças com suspeita de infecção do SNC e pleocitose líquórica (>15 células/mm³).

Durante um ano, as crianças foram randomizadas de 1:1 para teste diagnóstico teste PCR multiplex ou cultura/microbiológico, sendo 71 casos para teste PCR multiplex e 71 para controle.

Os resultados mostraram que a mediana da duração (IQR) de permanência no hospital para teste PCR multiplex foi de 5 dias (4-8) e para o controle de 8 dias (6-10) ($p<0,001$). A mediana (IQR) de duração do tratamento com antimicrobianos em teste PCR multiplex foi de 4 dias (2-5,7) e para o controle foi de 7 dias (5-10) ($p<0,001$). Para a duração do uso de aciclovir, para o teste PCR multiplex de 3 dias (2-4,75) e para o controle foi de 5 dias (3-9,25) ($p<0,001$).

Os autores destacam que os resultados encontrados reforçam que o uso do painel PCR multiplex promove uma diminuição significativa no uso de antibióticos, antivirais e nos dias de hospitalização sem qualquer efeito adverso no resultado do paciente (95).

Nabower, 2019 (96)

O estudo de Nabower e col. (2019) foi conduzido em um hospital **pediátrico** dos EUA. O estudo foi realizado de junho de 2015 a julho de 2017, sendo que teste PCR multiplex foi introduzido no hospital em julho de 2016. O objetivo foi comparar a prática clínica quando PCR multiplex foi utilizado para suspeita de meningite/encefalite *versus* quando cultura do LCR e PCR para EV e/ou para HSV eram empregados. A decisão de realizar o teste multiplex ficava a critério do médico responsável, uma vez que não havia uma política instituída acerca do assunto no hospital. **O desfecho primário do estudo foi o tempo de hospitalização.**

Foram incluídas crianças de 0 a 18 anos que tiveram cultura de LCR ou teste PCR multiplex realizadas em até 48 h após a internação. Pacientes que não receberam antibióticos foram excluídos da análise.

Fizeram parte do estudo 348 pacientes no grupo pré- teste PCR multiplex e 223 no grupo pós- teste PCR multiplex; 51 pacientes do grupo pré- teste PCR multiplex tiveram análise de LCR positiva para vírus ou bactéria. 46 (90%) dos casos foram positivos para vírus: 44 EV e 2 HSV; 5 pacientes neste grupo apresentaram resultado positivo para bactéria, dos quais 2 eram identificáveis pelo teste PCR multiplex (S.

agalactiae e *S. pneumoniae*). 49 pacientes do grupo pós- teste PCR multiplex tiveram análise de LCR positiva para vírus, bactéria ou fungo. Em 38 (78%) foram detectados vírus (33 EV, 1 HSV, 4 HHV-6). Em 10 pacientes o resultado foi positivo para bactéria, sendo que em dois casos o patógeno não fazia parte das espécies identificadas pelo teste PCR multiplex e foi caracterizada por cultura, mas ambos os casos foram considerados contaminação da amostra. Das outras 8 bactérias, 5 não foram identificadas por cultura, mas todos estes casos foram considerados clinicamente significativos e tratados como meningite.

Em relação ao desfecho primário, **o tempo de hospitalização na coorte pós- teste PCR multiplex foi menor do que no pré- teste PCR multiplex** (59 h vs 68 h, $p=0,049$). Em análise multivariada, pacientes teste PCR multiplex tiveram 1,73 (IC 95% 1,03-2,91) vezes mais chance de receberem alta em menos de 36 h do que pacientes não- teste PCR multiplex. Sobre os desfechos secundários, o tempo mediano de exposição total a antibiótico não foi estatisticamente diferente entre os grupos (mediana de 45,9 h no grupo pré- teste PCR multiplex vs 42,1 h no grupo pós- teste PCR multiplex, $P=0,14$). Em relação ao tempo de antibiótico empírico, apresentado pelos autores como tempo entre o início da terapia antibiótica até sua adequação, foi de 34,7 h no grupo pré e de 23,7 h no grupo pós ($p=0,053$). Os autores sugerem que a razão para não ter havido diferença entre os grupos em relação ao tempo total de exposição a antibióticos foi o número elevado de casos confirmados de infecção bacteriana em comparação com publicações prévias. Ou seja, após o resultado do teste, muitos continuaram a receber antibiótico, porém um mais específico. Em análise multivariada, os pacientes teste PCR multiplex tiveram 1,46 (IC 95% 1,00-2,13) vezes mais chance de receber antibiótico por menos de 36h do que os pacientes não- teste PCR multiplex contudo o intervalo toca a linha da nulidade (não há diferença estatística). Por outro lado, **pacientes teste PCR multiplex tiveram 1,89 (IC 95% 1,20-2,97) vezes mais chance de ter a adequação do tratamento em menos de 36 h. Além disso, a identificação de vírus foi associada com menor tempo de terapia antibiótica ($p<0,0001$), permitindo descontinuar um tratamento medicamentoso inadequado.**

Houve diferença estatística em relação ao número de pacientes que receberam aciclovir: 180 (51,7%) no grupo pré- teste PCR multiplex vs 66 (29,6%) no grupo pós- teste PCR multiplex $p < 0,01$. O número de doses de aciclovir recebidas pelo grupo pós- teste PCR multiplex foi 0,36 (IC 95% 0,25–0,51) vezes o número recebido pelo grupo pré- teste PCR multiplex. Uma morte foi observada no grupo pós- teste PCR multiplex contra duas no grupo pré- teste PCR multiplex, sem diferença estatística ($p = 0,99$). **O tempo mediano até o resultado foi de 34,0 h para cultura bacteriana, 23,2 h para PCR HSV (realizado em laboratório externo), 4,8 h para PCR EV e 2,2 h para teste PCR multiplex (96).**

O'Brien, 2018 (97)

O estudo de O'Brien e col. (2018) foi conduzido em um hospital australiano, restringindo a população a **crianças** de 0 a 16 anos. Uma parte do estudo foi retrospectiva, conduzida de novembro de 2014 a fevereiro de 2016 (grupo pré- teste PCR multiplex e a outra parte foi prospectiva, conduzida de fevereiro de 2016 a maio de 2017 (grupo pós- teste PCR multiplex. Foram incluídos pacientes com diagnóstico suspeito ou definitivo de meningite/encefalite. Em ambos os casos, os pacientes deveriam ter o diagnóstico na alta hospitalar como meningite/encefalite; contudo, no caso de suspeita, o patógeno não teria sido identificado. A identificação do patógeno poderia ser por cultura ou amplificação de ácidos nucleicos. A coorte pré-teste PCR multiplex foi composta por 36 pacientes e a coorte pós- teste PCR multiplex por 29 pacientes.

Na coorte pré- teste PCR multiplex 32 pacientes foram classificados como tendo meningite/encefalite confirmada e 4 como tendo doença suspeita. O organismo mais comumente identificado foi EV (61%), seguido por HPeV (8%). Houve 4 casos de infecção bacteriana, sendo um por *H. influenzae* e um por *S. pneumoniae*. Os outros dois casos foram identificados como bactérias não cobertas pelo teste PCR multiplex. Além disso, foi constatado um caso de *Cryptococcus gattii*.

Na coorte após introdução do teste PCR multiplex 29 crianças tiveram meningite/encefalite suspeita ou confirmada. Porém, o teste PCR multiplex não foi

realizado em 3 destes pacientes (por decisão médica ou quantidade insuficiente de amostra). O PCR multiplex identificou patógenos em 20 crianças, sendo o mais frequente EV (70%), seguido por HPeV (20%), além de um caso de HHV-6 e um caso de *Cryptococcus gattii*. Nenhum caso de infecção bacteriana foi identificado.

O estudo mostrou **superioridade do grupo pós- teste PCR multiplex** para os desfechos **tempo até diagnóstico**: 6,0 dias (IIQ 5,0–8,0 dias) vs 2,0 dias (IIQ 1,0 – 3,0 dias), $p<0,001$; **duração do uso de antibiótico**: 3,0 dias (IIQ 2,3–7,0 dias) vs 2,0 dias (IIQ 0,5–3,0 dias), $p<0,001$; e **tempo de hospitalização**: 5,0 dias (IIQ 3,0–8,3 dias) vs 3,0 dias (2,0–4,0 dias), $p=0,016$. Os autores reconhecem que neste estudo o tempo até o resultado foi mais alto do que o esperado para ambos os grupos devido a problemas operacionais. Porém, mesmo assim, foi possível visualizar a rapidez do diagnóstico com teste PCR multiplex e seu impacto na prática clínica (97).

Conclusões sobre impacto clínico

Estudos conduzidos em hospitais de diferentes países mostraram que, de forma geral, o **uso de PCR multiplex teste PCR multiplex está associado à redução do uso de terapia antimicrobiana empírica e menor tempo de hospitalização**, tanto em adultos quanto em crianças. E esses resultados estão diretamente ligados com a **rapidez do teste diagnóstico, o que possibilita uma tomada de decisão consciente e ágil**.

É importante notar, que o tempo até o resultado do teste variou entre os estudos. A análise PCR multiplex teste PCR multiplex é realizada em cerca de 1 hora. Contudo, adicionalmente a esse tempo, deve-se considerar o período de transporte da amostra até o laboratório. Em parte dos estudos incluídos na presente RS, o teste não foi realizado no mesmo centro em que os pacientes estavam internados, o que aumenta o tempo até a obtenção do resultado. **Ressalta-se que para garantir os melhores resultados em relação à redução da exposição a antimicrobianos desnecessários e diminuição do tempo de hospitalização, deve-se priorizar a realização do multiplex PCR no local o mais próximo possível do corpo clínico e dos pacientes, assim como garantir a comunicação do resultado em tempo real**. Como mostrado no artigo de DiDiodato e

col. (2019), um tempo de internação mais curto está intimamente relacionado com o diagnóstico mais rápido.

Outro ponto fundamental para possibilitar que os benefícios do PCR multiplex sejam usufruídos em sua totalidade, é **informar e capacitar a equipe dos profissionais em saúde acerca de sua elevada acurácia**. Dessa forma, os clínicos poderão adequar o tratamento de maneira ágil sem precisar esperar pelo resultado dos métodos convencionais que são demorados, como cultura bacteriana ou fúngica. A falta de familiaridade do corpo clínico com o teste multiplex foi apontada como limitação em alguns dos estudos incluídos nesta RS. Contudo, a bioMérieux, fabricante do teste Meningitis/Encephalitis promove regularmente ações de educação e capacitação dos profissionais de saúde envolvidos no processo de uso do painel molecular nas instituições que disponibilizam o teste.

3.4.3 Avaliação da qualidade

Os estudos que avaliaram a acurácia diagnóstica foram classificados pela ferramenta QUADAS-2. A avaliação é mostrada na Tabela 23 a seguir.

Tabela 23. Avaliação do risco de viés e aplicabilidade dos estudos primários com desfechos de acurácia (QUADAS-2).

ESTUDO	RISCO DE VIÉS				APLICABILIDADE		
	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência	Fluxo e tempo	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência
Hara, 2022	😊	?	?	?	😊	😊	😊
Lindstrom, 2022	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
O'campo, 2022	😊	?	?	😊	😊	😊	😊
Schnuriger, 2022	😊	?	?	😊	😊	😊	😊
Teoh, 2022	😊	?	?	😊	😊	😊	😊
Chong, 2021	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Zhao, 2021	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
D'Inzeo, 2020	😊	?	?	?	😊	😊	😊
Peñata, 2020	😊	?	?	😊	😊	😊	😊
Pfefferle, 2020	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Van, 2020	😊	?	?	😊	😊	😊	😊
Boudet, 2019	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Domingues, 2019	😊	?	?	😊	😊	😊	😊
Du, 2019	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Lee, 2019	?	?	?	😊	😊	😊	😊
Leli, 2019	😊	?	?	😊	😊	😊	😊
López-Amor, 2019	😊	?	?	😊	😊	😊	😊

Radmard, 2019	😊	?	?	😊	😊	😊	😊
Tarai, 2019	😊	😊	?	😊	😊	😊	😊
Barnes, 2018	😊	?	?	😊	😊	😊	😊
Blaschke, 2018	?	😞	?	😊	😊	😊	😊
Chang, 2018	😊	?	?	😊	😊	😊	😊
Piccirilli, 2018	😊	?	?	😊	😊	😊	😊
Arora, 2017	😊	?	?	😊	😊	😊	😊
Launes, 2017	😊	?	?	😊	😊	😊	😊
Lee, 2017	?	?	?	😊	😊	😊	😊
Hanson, 2016	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Leber, 2016	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Messacar, 2016	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Rhein, 2016	😞	?	?	😊	😞	😊	😊
Wootton, 2016	😊	?	😞	😊	😊	😊	😊

😊 = baixo risco; 😞 = alto risco; ? = risco incerto.

*Apenas a parte prospectiva do estudo foi considerada.

Os estudos de Zhao (2021), Du (2019), Hanson (2016) e Leber (2016) apresentaram baixo risco de viés e aplicabilidade adequada em todos os domínios avaliados.

O estudo de Peña (2020) e de Boudet (2019) foram classificados como de risco de viés incerto para o domínio “fluxo e tempo”, pois não foi realizado padrão de referência para todos os pacientes.

Os estudos de Peña (2020), Van (2020), Domingues (2019), Leli (2019), López-Amor (2019), Radmard (2019), Barnes (2018), Chang (2018), Piccirilli (2018), Launes (2017) e Arora (2016) apresentaram risco de viés incerto para os domínios “teste índice” e “padrão de referência”, pois não especificaram se os resultados do teste índice e do padrão de referência foram analisados com cegamento entre si.

Os dois estudos de Lee (2019 e 2017) também apresentaram risco de viés incerto para os domínios “teste índice” e “padrão de referência”, pois não especificaram se os resultados do teste índice e do padrão de referência foram analisados com cegamento entre si. Também apresentaram risco de viés incerto para o domínio “seleção de pacientes”, pois não especificaram se exclusões foram realizadas.

O estudo de Pfefferle (2020) foi classificado como de alto risco de viés para os domínios “teste índice” e “padrão de referência”, pois especifica que os resultados do teste índice e do padrão de referência não foram analisados com cegamento entre si.

O estudo de Messacar (2016) foi classificado como de alto risco de viés para o domínio “seleção de pacientes”, pois reporta que a seleção de amostra levou a uma possível interferência dos resultados de prevalência.

Para o estudo de Blaschke (2018) foi identificado risco de viés incerto para os domínios “seleção de pacientes”, pois não especifica se exclusões foram realizadas. Classificamos como risco de viés incerto para o domínio “padrão de referência”, pois não explicita se a análise foi realizada com cegamento dos avaliadores em relação aos resultados do teste índice. Além disso, o estudo foi classificado com alto risco de viés para o domínio “teste índice”, pois a análise desse teste foi realizada após o conhecimento dos resultados do padrão de referência.

O estudo de Rhein (2016) apresentou risco incerto de viés para os domínios “teste índice” e “padrão de referência”, pois não especificou se os resultados do teste índice e do padrão de referência foram analisados com cegamento entre si. Foi classificado com alto risco de viés para o domínio “seleção de pacientes”, pois foi realizado apenas com pacientes HIV+ com cultura para meningite criptocócica.

O estudo de Chong (2021) e de Wootton (2016) tiveram risco de viés para o domínio “padrão de referência” considerado alto, pois em alguns casos positivos para PCR multiplex o PCR viral do patógeno correspondente não havia sido conduzido.

Os estudos que avaliaram o impacto clínico foram classificados pela ferramenta ROBINS-I. A avaliação é mostrada na Tabela 24 a seguir.

Tabela 24. Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais primários com desfechos clínicos (ROBINS-I).

ESTUDO	Fatores de confusão	Seleção dos participantes	Classificação das intervenções	Desvios da intervenção pretendida	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado	Risco global
Cailleaux, 2020	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Chandran, 2022	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Choi, 2021	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Chong, 2021	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Clague, 2022	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Dack, 2019	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Díaz, 2020	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
DiDiodato, 2019	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Ena, 2021	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Lin, 2022	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Evans, 2020	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊

Hagen, 2020	😊	😊	😊	😊	😊	😞	😊	😞
Markovich, 2022	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
McDonald, 2020	😊	😊	😊	😊	😊	😞	😊	😞
Messacar, 2020	😊	😊	😊	😊	😊	😞	😞	😞
Moffa, 2020	😊	😊	😊	😊	😊	😞	😊	😞
Nabower, 2019	😊	😊	😊	😊	😊	😞	😊	😞
O'Brien, 2019	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Otake, 2022	😊	😊	😊	😊	😊	😞	😊	😞
Park, 2021	😊	😊	😊	😊	😊	😞	😊	😞
Ponfily, 2021	😊	😊	😊	😊	😊	😞	😊	😞
Posnakoglou, 2020	😊	😊	😊	😊	😊	😞	😊	😞
Peñata, 2020	😊	😊	😊	😊	😊	😞	😊	😞
Zhao, 2021	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊

😊 = baixo risco; 😞 = risco moderado; 😞 = risco grave; ▲ = risco crítico.

O domínio “mensuração do desfecho” foi classificado como de risco moderado em quase todos os estudos, pois a maioria das análises foi feita sem o cegamento do analista.

O domínio “dados perdidos” foi classificado como de risco moderado no estudo de Evans (2020), pois houve perda de alguns pacientes devido à falta de dados, mas o estudo não especifica se essa perda ocorreu igualmente nos dois grupos.

O domínio “classificação das intervenções” foi classificado como de risco grave no estudo de Dack (2019), visto que as características e informações dos grupos em comparação não estão claramente definidas.

3.4.4 Avaliação da Qualidade da Evidência

Estudos de acurácia começam com nível de evidência alto mesmo quando apresentam desenho observacional, conforme diretrizes metodológicas do MS. Nenhum nível foi reduzido em relação a limitações metodológicas, uma vez que a principal preocupação na análise do risco de viés foi em relação à ausência de menção a cegamento. Contudo, os avaliadores julgaram que pela característica dos estudos, esse domínio possivelmente teve influência mínima nos resultados. Porém, esta é uma análise subjetiva e pode variar dependendo da interpretação do avaliador.

A Tabela 25, logo abaixo, é mostrada na forma de recomendação da qualidade da evidência do impacto clínico oriundo da utilização de PCR multiplex de acordo com o sistema GRADE.

Os estudos de impacto clínico partiram de um nível de evidência baixo, pois todos apresentaram desenho observacional. **Porém, é importante destacar que para estudos diagnósticos é incomum a condução de ensaios clínicos randomizados, o que deve ser levado em consideração durante o processo de tomada de decisão.**

Tabela 25. Recomendação e nível de evidência de acordo com o sistema GRADE.

Estudos	Delineamento	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras considerações	Recomendação	Qualidade da Evidência
Desfecho: Sensibilidade								
32	Observacional	Nenhuma ¹	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Limitação moderada ²	Nenhuma	Os valores de sensibilidade não foram tão altos quanto os de especificidade, o que era esperado uma vez que o número de pacientes que não apresenta a doença é muito maior do que o número de pacientes com a doença. Porém, mesmo incluindo estudos com prevalência baixa (compatível com o observado na prática clínica), os valores de sensibilidade foram expressivos.	Moderada
Desfecho: Especificidade								
32	Observacional	Nenhuma ¹	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Nenhuma	Os resultados de alto valor de especificidade para todos os patógenos indicam que quando o resultado do teste é negativo, a probabilidade de o paciente realmente não ter a infecção é extremamente alta. Esse fato é importante pois a certeza da ausência de infecção possibilita a descontinuação de um tratamento antimicrobiano desnecessário, reduzindo custos e eventos adversos relacionados a estas drogas.	Alta
Desfecho: Tempo de exposição à terapia antibiótica total								
9	Observacional	Limitação grave ³	Inconsistência grave ⁴	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Nenhuma	O teste PCR multiplex direto rápido reduz o tempo de exposição à terapia antibiótica total em comparação à utilização de metodologias convencionais (cultura, teste de antígeno e PCR uniplex).	Muito baixa
Desfecho: Tempo de exposição à terapia antibiótica empírica								
9	Observacional	Limitação grave ³	Inconsistência grave ⁴	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Nenhuma	O teste PCR multiplex direto rápido reduz o tempo de exposição à terapia antibiótica empírica em comparação à utilização de metodologias convencionais (cultura, teste de antígeno e PCR uniplex).	Muito baixa
Desfecho: Tempo de exposição à terapia antiviral								
9	Observacional	Limitação grave ³	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Nenhuma	O teste PCR multiplex direto rápido reduz o tempo de exposição à terapia antiviral em comparação à utilização de metodologias convencionais (cultura, teste de antígeno e PCR uniplex).	Baixa
Desfecho: Tempo de hospitalização								

9	Observacional	Limitação grave ³	Inconsistência grave ⁴	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Nenhuma	O teste PCR multiplex direto rápido reduz o tempo de hospitalização em comparação à utilização de metodologias convencionais (cultura, teste de antígeno e PCR uniplex).	Muito Baixa
Desfecho: Tempo para o resultado diagnóstico								
9	Observacional	Limitação grave ³	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Nenhuma	O teste PCR multiplex direto rápido produz o resultado diagnóstico em menos tempo em comparação à utilização de metodologias convencionais (cultura, teste de antígeno e PCR uniplex).	Baixa

Observações: 1: Estudos de acurácia começam com nível de evidência alto mesmo quando apresentam desenho observacional, conforme diretrizes metodológicas do MS. 2: Nível reduzido devido à larga amplitude do intervalo de confiança. 3: Estudo(s) observacional(is). 4: Rebaixado 1 nível pela inconsistência de resultados entre os estudos.

4. ANÁLISE ECONÔMICA

4.1 Análise de Custo-Efetividade

A análise de custo-efetividade aqui apresentada tem por objetivo comparar economicamente os métodos convencionais isolados e associados ao teste do painel PCR multiplex para o diagnóstico de pacientes com suspeita de meningite e/ou encefalite. **O benefício do uso da nova tecnologia, teste PCR multiplex, relaciona-se ao menor tempo necessário para o diagnóstico de ME, já que o tempo entre o uso do teste até o resultado ocorre no máximo em 1 hora. A rapidez com que o paciente com suspeita de ME é diagnosticado pelo Painel teste PCR multiplex permite um menor tempo de tratamento empírico, bem como um menor tempo de hospitalização quando comparado ao método convencional.**

Foi realizada uma avaliação de custo-efetividade, na qual os dias de tratamento empírico e internação até o diagnóstico efetivo foram analisados como medida de efetividade. Essa análise foi refinada com as idades dos pacientes e características como a presença de imunossupressão por causas como o HIV, para os quais foram gerados subgrupos de análise com os percentuais de aparecimento por faixas etárias e prevalência de HIV. Da mesma forma, foi incorporada a avaliação de pacientes que desenvolveram adicionalmente meningite/encefalite e essa prevalência foi incluída por faixas etárias.

Nesse sentido, a avaliação compara as intervenções de detecção assumindo que em ambas as opções se alcança a detecção ou o diagnóstico efetivo do patógeno causador da meningite/encefalite do paciente, mas que há uma diferenciação entre tecnologias no tempo decorrido até o diagnóstico efetivo. Esse tempo, medido em dias, reflete o momento do diagnóstico e, portanto, tem impacto no uso da terapia antimicrobiana adequada e na internação relacionada à eficácia da terapia antimicrobiana empírica comparada à adequada.

Assim, o modelo simula uma coorte de mil pacientes em diferentes faixas etárias (crianças e adultos), com probabilidade de meningite ou encefalite e/ou imunossupressão submetidos a terapia empírica que pode incluir o uso desnecessário de antibióticos e levar

ao prolongamento da internação. O suposto basal da modelação é que atrasos no diagnóstico podem resultar em consequências graves para os pacientes, incluindo uso desnecessário de antimicrobianos de amplo espectro. O uso da nova tecnologia possibilita um tratamento direcionado e evita o uso desnecessário de antimicrobianos, pela rápida identificação dos patógenos em aproximadamente 1 hora. A identificação dos antibióticos eficazes pelo Pannel PCR multiplex ME para o tratamento adequado de ME garante a diminuição do uso de antimicrobianos e dias de hospitalização.

Para o cálculo de custo do diagnóstico sem Pannel PCR multiplex foi assumido que todos os pacientes com suspeita de meningite/encefalite fariam o conjunto de exames não específico para determinado patógeno e o conjunto de exames específicos para determinado patógeno. O custo unitário refere-se a todos os exames específicos e não específicos para cada patógeno. Dada a gravidade da doença, condição do paciente e o risco eminente de morte assumimos que os médicos prescrevem simultaneamente os vários exames para diagnóstico da ME, mesmo que os resultados de alguns exames anteriormente solicitados ainda não estejam de posse dos médicos.

A análise custo efetividade foi feita por simulação utilizando um modelo de árvore de decisão (desenvolvido em Excel®) em que a diferença entre os grupos reside no tempo em dias para avanço entre os nós (ou seja, diferença nos parâmetros de tempo). A análise foi conduzida de maneira determinística (modelo populado por coorte) e probabilística (microsimulação). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report*. A Tabela 26 descreve as características do modelo de análise de custo-efetividade.

Tabela 26. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Título	Análise de custo-efetividade do uso de métodos convencionais isolados e associados ao teste PCR multiplex para o diagnóstico de pacientes com suspeita de meningite e encefalite.
População-alvo	Pacientes com suspeita de meningite/encefalite
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Comparadores	Métodos convencionais de diagnóstico + teste PCR multiplex Métodos convencionais de diagnóstico isoladamente
Horizonte temporal	Tempo até o resultado do diagnóstico ((horas/dias)
Taxa de desconto	Não se aplica (duração do estudo menor que 1 ano)
Medidas de efetividade	Dias de hospitalização e dias tratamento empírico
Estimativa de custos	Custos médicos diretos (exame diagnóstico, terapia antimicrobiana e hospitalização)
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão com simulação
Análise de sensibilidade	Análises de sensibilidade determinística e probabilística multivariada
Premissas	1. Assume-se que 25% dos pacientes recebam aciclovir além de antibióticos como terapia empírica – estimativa dos pacientes com suspeita de encefalite. Todos os pacientes receberam tratamento empírico com antibióticos. 2. Não foram avaliados eventos adversos do tratamento empírico, o que torna o modelo conservador. 3. Não foram avaliadas sequelas da meningite e encefalite. 4. O tempo para resultado diagnóstico é oriundo de estudos clínicos, embora o tempo de realização do teste seja menor do que o reportado.

4.1.1 População

A população-alvo da análise de custo-efetividade consistiu em pacientes com suspeita de meningite/encefalite. A população analisada constituiu-se em pacientes **adultos e pediátricos** definida pelo **caso base**. O **cenário alternativo** corresponde à análise exclusivamente da **população pediátrica**

4.1.2 Intervenção e comparadores

Como o teste PCR multiplex não é um exame com indicação substitutiva, ou seja, é um exame com indicação de realização associado ao padrão realizado atualmente. Ficou definido que, a intervenção foi a utilização do teste de PCR multiplex rápido **associado** ao método convencional (linha diagnóstica com PCR multiplex) e o comparador foi o método convencional isoladamente (linha diagnóstica sem PCR multiplex) para o diagnóstico de meningite/encefalite. A Tabela 27 apresenta os procedimentos que foram incluídos em cada linha diagnóstica.

Tabela 27. Procedimentos incluídos em cada linha diagnóstica.

Grupo	Procedimentos linha diagnóstica SEM PCR multiplex	Procedimentos linha diagnóstica COM PCR multiplex
Imunocompetentes	Coloração de Gram	Coloração de Gram
	Cultura LCR	Cultura LCR
	PCR para vírus	PCR multiplex
	Antibiograma	Antibiograma
Imunocomprometidos	Coloração de Gram	Coloração de Gram
	Cultura LCR	Cultura LCR
	PCR para cada vírus	PCR multiplex
	Antibiograma	Antibiograma
	Cultura para fungos	Cultura para fungos
	Tinta da china	Tinta da china

4.1.3 Desfechos

Por se tratar de um modelo de custo-efetividade, os desfechos analisados foram os dias de tratamento empírico e de hospitalização até o diagnóstico.

4.1.4 Modelo

Foi desenvolvido um modelo de árvore de decisão para comparar a linha de diagnóstico utilizando teste PCR multiplex + métodos convencionais ou métodos convencionais isoladamente (Figura 39). Neste modelo, a diferença entre os grupos encontra-se no tempo para progressão entre os nós (ou seja, o caminho percorrido pelos pacientes é o mesmo, a diferença está no tempo que se leva para a árvore ser percorrida). Assim que ingressam no modelo, os pacientes em ambos os grupos são tratados igualmente com terapia empírica e hospitalizados. A diferença entre as linhas recai na duração da terapia empírica e da hospitalização.

Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas a fim de avaliar as possíveis variações do modelo com a identificação das variáveis de maior influência nos resultados da análise de custo efetividade. A análise foi feita variando os valores de tempo de tratamento empírico e tempo de hospitalização por meio de distribuição gama, utilizando a estimativa de erro padrão para calcular os parâmetros alfa e beta.

Para melhor caracterização da coorte de pacientes elegíveis à avaliação com os diferentes métodos diagnósticos, foi estimada a probabilidade de que os pacientes fossem crianças (de acordo com a faixa etária) ou adultos, com base nos dados do SINAN, e foi estimada a probabilidade de que o paciente apresentasse imunossupressão(98). Além disso, foi estimado que 25% dos pacientes apresentariam **suspeita de encefalite** e, portanto, fariam uso de aciclovir empírico (o cálculo foi feito com base na **incidência de encefalite** e na proporção desse número em relação àqueles com suspeita de meningite e encefalite) (99).

Cada tipo de paciente é submetido a diferentes métodos convencionais de diagnóstico e recebe diferentes regimes de terapia empírica (de acordo com idade, *status* de imunocompetência e hipótese diagnóstica inicial). A maior parte dos pacientes imunocomprometidos que apresentam suspeita de meningite e encefalite são pacientes positivos para HIV, por isso foram esses os pacientes considerados neste grupo.

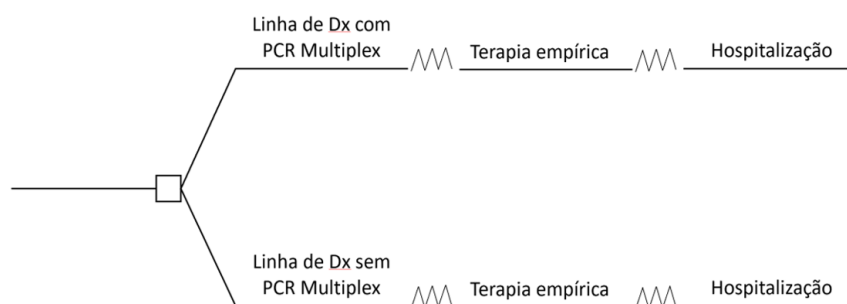


Figura 39. Modelo de árvore de decisão.
Legenda: Dx: Diagnóstica.

4.1.5 Parâmetros Clínicos – Análise Caso Base e Análise de Cenários

As variáveis utilizadas no modelo de árvore de decisão foram o tempo de terapia empírica (tempo de antibiótico empírico e tempo aciclovir empírico) e tempo de hospitalização em cada uma das linhas de diagnóstico avaliadas. Os valores utilizados no caso base são apresentados na Tabela 28. Para o **caso base** foram utilizados dados da

população geral (pediátrica e adulta) e se assumiu que o horizonte temporal corresponde ao **tempo para o resultado do teste**, de acordo com estudo clínico (81)

Tabela 28. Tempo de terapia empírica e hospitalização do caso base.

	sem PCR multiplex	com PCR multiplex
Tempo de antibiótico empírico	37,9 h (IIQ 20,9–50,2 h)	6,2 h (IIQ 3,6 h–12,2 h)
Tempo de aciclovir empírico	37,9 h (IIQ 20,9–50,2 h)	6,2 h (IIQ 3,6 h–12,2 h)
Tempo de hospitalização	6,1 dias (IIQ 2,9–11,9 dias)	5,2 dias (IIQ 2,4–10,0 dias)

Legenda: IIQ: intervalo interquartil.

O **Cenário alternativo** corresponde à análise exclusivamente da **população pediátrica**, e se assumiu que o horizonte temporal corresponde ao **tempo para o resultado do teste**, de acordo com estudo clínico (Tabela 29) (97)

Tabela 29. Tempo de terapia empírica e hospitalização do cenário alternativo.

	sem PCR multiplex	com PCR multiplex
Tempo de antibiótico empírico	6,0 dias (IIQ 5,0–8,0 dias)	2,0 dias (IIQ 1,0 – 3,0 dias)
Tempo de aciclovir empírico	6,0 dias (IIQ 5,0–8,0 dias)	2,0 dias (IIQ 1,0 – 3,0 dias)
Tempo de hospitalização	5,0 dias (IIQ 3,0–8,3 dias)	3,0 dias (IIQ 2,0–4,0 dias)

Legenda: IIQ: intervalo interquartil.

4.1.6 Perspectiva

A análise foi realizada sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

4.1.7 Custos

No presente modelo, foram considerados os custos dos métodos diagnósticos convencionais; do teste BioFire® FilmArray® PCR multiplex direto rápido; do tratamento empírico e de hospitalização. A análise inicial do LCR (contagem celular, contagem celular diferencial e parâmetros bioquímicos) é realizada em ambas as estratégias diagnósticas. As análises adicionais aos métodos convencionais, como cultura para tuberculose, devem ser realizadas em ambas as linhas diagnósticas e não tiveram seus custos contabilizados.

Para pacientes imunocompetentes, independentemente da idade, os métodos convencionais de diagnóstico considerados encontram-se apresentados a seguir. A esses métodos foram acrescentados os procedimentos para detecção de *cryptococcus* para pacientes imunocomprometidos (Tabela 30) (100). Os custos dos procedimentos são provenientes do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP).

Tabela 30. Métodos diagnósticos convencionais.

Grupo	Procedimento	Custo
Imunocompetentes	Coloração de Gram	R\$ 2,80
	Cultura LCR	R\$ 5,62
	PCR para vírus	*
	Antibiograma	R\$ 4,98
Imunocomprometidos	Coloração de Gram	R\$ 2,80
	Cultura LCR	R\$ 5,62
	PCR para vírus	*
	Antibiograma	R\$ 4,98
	Cultura para fungos	R\$ 4,19
	Tinta da china	R\$ 2,80

*Custo zerado no SIGTAP (serviço terceirizado). Custo não foi o considerado no modelo, o que torna a análise conservadora (custo dos métodos convencionais estimado para baixo).

Com relação ao tratamento empírico, os custos unitários dos medicamentos são provenientes do Banco de Preços em Saúde (BPS). Os medicamentos e a posologia foram definidos de acordo com as diretrizes de tratamento para encefalite e meningite (Tabela 31) (57,101). Visto que o cálculo da quantidade de cada componente do tratamento depende do peso do paciente, o custo do tratamento empírico foi estimado para cada faixa etária, com base no peso médio por faixa etária (102).

No presente dossiê são apresentados os dados referentes ao cálculo por frasco dos tratamentos (levando em consideração o desperdício de medicamentos). O modelo (Excel), no entanto, permite que sejam avaliados os resultados quando os cálculos são feitos com base na quantidade de medicamentos em miligramas.

Tabela 31. Custo da terapia empírica.

Medicamento	BPS	Posologia	Faixa etária	Custo/dose
Ampicilina (500 mg)	R\$ 2,65	350 mg/kg/dia a cada 6 h	< 1 ano	R\$ 5,30
Cefotaxima (1 g)	R\$ 7,88	100 mg/kg/dia a cada 6 h	< 1 ano	R\$ 7,88
Ceftriaxona (500 mg)	R\$ 10,10	100 mg/kg/dia a cada 12 h	1 – 4 anos	R\$ 20,20
			5 – 9 anos	R\$ 30,30
			10 – 14 anos	R\$ 50,51
			15 a 19 anos	R\$ 60,61
			Adultos	R\$ 70,71
Aciclovir (250 mg)	R\$ 15,74	100 mg/kg/dia a cada 8 h	< 1 ano	R\$ 15,74
			1 – 4 anos	R\$ 15,74
			5 – 9 anos	R\$ 31,48
			10 – 14 anos	R\$ 31,48
			15 a 19 anos	R\$ 47,22
			Adultos	R\$ 47,22

BPS: Banco de Preços em Saúde.

O custo de hospitalização é referente ao valor médio de AIH (Autorização de Internação Hospitalar) relativo a pacientes com CIDs que representam condições que podem ser consideradas como suspeita de meningite ou encefalite. Para isso, foi realizada uma pesquisa no DATASUS por CIDs que realizaram o procedimento de PUNÇÃO LOMBAR (02.01.01.063-1) e foram selecionados aqueles que fariam sentido para a suspeita de meningite e encefalite. Esses valores foram divididos pelo número de dias de internação, resultando em uma média de aproximadamente R\$ 1.120 por dia de internação. Por último, o custo do teste BioFire® FilmArray® PCR multiplex informado pelo fabricante é de **R\$ 820,00**; sendo que este custo foi calculado para o modelo de comodato, ou seja não há custos de compra ou locação de equipamentos, este valor é referente ao reagente incluso na análise; equipamento FilmArray Torch; estação de preparo; software de análise e manutenção, que já estão incluídos no custo por teste. Optou-se por usar o custo por teste dessa forma, pois seria o modelo mais vantajoso para o sistema público de saúde, considerando que a aquisição de equipamentos tem inúmeras desvantagens, entre elas a depreciação do equipamento, a necessidade de processos de compra pública para reagentes e manutenção e a exclusividade de fornecedor.

4.1.8 Análise de Sensibilidade Probabilística Multivariada

Uma análise de sensibilidade probabilística foi conduzida para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros nos resultados obtidos. Todas as variáveis do modelo foram associadas com distribuições probabilísticas (distribuição beta para variáveis de valor

entre 0 e 1 e gama para variáveis de valor maior que 0). Para cada análise, 1.000 simulações foram realizadas.

4.1.9 Suposições

É inerente a todo modelo econômico a necessidade de se assumir determinadas premissas. No presente modelo, a maioria das premissas torna o modelo conservador, no sentido de que, no mundo real, os benefícios observados seriam maiores do que aqueles apresentados.

1. Assume-se que 25% dos pacientes recebam aciclovir em adição aos antibióticos como terapia empírica, baseado na estimativa dos pacientes com suspeita de encefalite.
2. Assume-se que todos os pacientes fazem tratamento empírico com antibióticos.
3. Não foram avaliados eventos adversos do tratamento empírico, o que torna o modelo conservador.
4. Não foram avaliadas sequelas da meningite e encefalite.
5. O tempo para resultado diagnóstico é oriundo de estudos clínicos, embora o tempo de realização do teste seja menor do que o reportado.

4.1.10 Resultados

Resultados – caso base

O resultado da análise de custo-efetividade do caso base, em que a população total foi avaliada e considerando que o tempo de tratamento empírico é igual ao tempo até o resultado dos testes, encontra-se apresentado na

Tabela 32. Observa-se que a utilização do teste PCR multiplex direto rápido resulta em uma redução do custo e maior efetividade, ou seja, demonstra-se dominante. **Na análise determinística essa redução em termos de custo foi em média de R\$ 474,00 para 1 dia evitado de hospitalização e 12 dias evitados de tratamento empírico quando utilizado o teste PCR multiplex. Tais resultados são atribuídos à diminuição**

no tempo de hospitalização e diminuição no tempo de terapia empírica comparado ao diagnóstico convencional.

Tabela 32. Resultado da análise de custo-efetividade do caso base.

Linha de diagnóstico	Custo	Efetividade dias de hospitalização	Efetividade dias tratamento empírico	RCEI
Teste convencional	R\$ 8.086,00	7 dias	15 dias	Dominado
Teste PCR multiplex	R\$ 7.611,00	6 dias	3 dias	Dominante
Incremental médio	-R\$ 474,00	1 dia	12 dias	

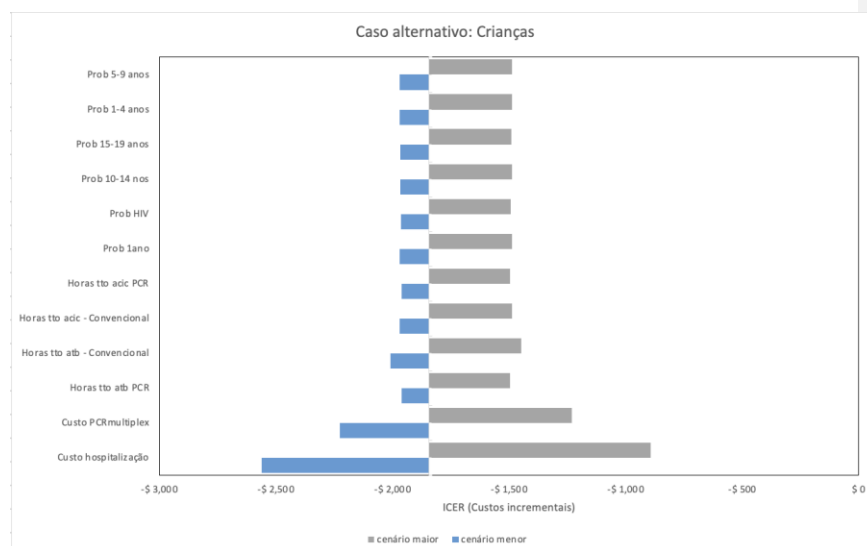


Figura 40. Análise custo efetividade considerando o cenário maior e menor.

Resultados – cenário alternativo

O cenário alternativo avaliou a população pediátrica com a utilização de PCR multiplex e obteve uma redução de custo médio de R\$ 1.733,00 com 2 dias de

hospitalização evitados e 4 dias de tratamento empírico evitados a favor do teste PCR multiplex (Tabela 33).

Tabela 33. Resultados da análise de custo-efetividade cenário alternativo

Linha de diagnóstico	Custo	Efetividade dias de hospitalização	Efetividade dias tratamento empírico	RCEI
Teste convencional	R\$ 6.119,00	5 dias	7 dias	Dominado
Teste PCR multiplex	R\$ 4.386,00	3 dias	3 dias	Dominante
Incremental médio	-R\$ 1.733,00	2 dias	4 dias	

Resultados – análise de sensibilidade probabilística

Uma análise probabilística de sensibilidade multivariada foi realizada **considerando o cenário base**. É possível observar que os dados do caso base são corroborados pela análise probabilística, em que se observa uma diminuição média de R\$ 421,00 por paciente (Tabela 34) e para o cenário alternativo observa-se uma diminuição média de - R\$ 1.726,00 por paciente (Tabela 35).

Tabela 34. Análise de sensibilidade probabilística caso base.

	sem PCR multiplex	com PCR multiplex	Incremental
Média	R\$ 8.034	R\$ 7.613	- R\$ 421
IC superior	R\$ 8.525	R\$ 7.741	- R\$ 50
IC inferior	R\$ 7.542	R\$ 7.484	- R\$ 891

Nota: os resultados são mostrados juntamente com o intervalo de confiança de 95%.

Tabela 35. Análise de sensibilidade probabilística cenário alternativo

	sem PCR multiplex	com PCR multiplex	Incremental
Média	R\$ 6.671	R\$ 4.945	-R\$ 1.726
IC superior	R\$ 7.774	R\$ 6.047	- R\$ 163
IC inferior	R\$ 5.567	R\$ 3.843	-R\$ 3.289

Nota: os resultados são mostrados juntamente com o intervalo de confiança de 95%.

4.1.11 Comentários sobre a análise de custo-efetividade

Com o objetivo de não adicionar incertezas elevadas à análise econômica, foram considerados no modelo apenas parâmetros cujos valores puderam ser obtidos da literatura a partir da revisão sistemática de estudos de impacto clínico. Porém, sabe-se que existem muitas outras vantagens com a utilização de PCR multiplex, que não puderam ser medidas pelo modelo:

- Redução do número de profissionais e de horas de trabalho com a utilização de PCR multiplex, devido à simplicidade de uso, identificação simultânea de patógenos e curto tempo de análise. Dessa forma, esses profissionais podem ser alocados para outras atividades e o teste pode ser disponibilizado em todos os turnos;
- Estrutura laboratorial mais simples: o equipamento de PCR multiplex é pequeno e o kit de análise contém todo o material necessário para condução do teste;
- O kit deve ser armazenado em temperatura ambiente, ou seja, não há necessidade de cadeia logística fria, nem geladeiras e freezers.

Além disso, há diversas evidências científicas que apontam para o impacto dos resultados do teste sobre outros desfechos, que poderiam representar uma economia ainda maior que a apresentada:

- Diminuição no número de hospitalizações devido à rapidez para obtenção do resultado com o PCR multiplex;
- Redução no tempo de isolamento dos pacientes;
- Redução de desfechos negativos associados a maior tempo de tratamento antimicrobiano: eventos adversos e sequelas causadas por estes medicamentos;
- Maior sensibilidade para detecção de patógenos;
- Redução de desfechos negativos associados a maior tempo sem o tratamento correto da meningite/encefalite: sequelas neurológicas e mortalidade (77).

Dessa forma, é possível afirmar que os resultados apresentados neste dossiê correspondem ao benefício mínimo obtido com a inclusão do teste PCR multiplex direto rápido.

4.2 Análise de Impacto Orçamentário

Foi realizada análise de impacto orçamentário referente à incorporação do teste de PCR multiplex direto rápido para diagnóstico de meningite e encefalite em pacientes com suspeita de meningite ou encefalite atendidos pelo SUS. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, o relato da presente análise segue recomendações da ISPOR (103,104). A estrutura do modelo é representada esquematicamente na Figura 41 a seguir.

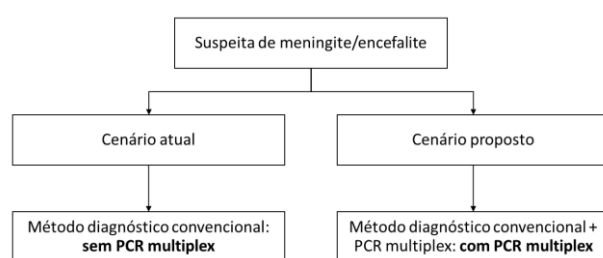


Figura 41. Diagrama da estrutura do modelo para análise de impacto orçamentário.

A principal vantagem da utilização de PCR multiplex na linha de diagnóstico de meningite/encefalite, de acordo com a literatura científica, seria o menor tempo para a identificação do patógeno e, conseqüentemente, maior rapidez no estabelecimento do tratamento definitivo e menor tempo de hospitalização.

4.2.1 População

A população-alvo foi composta por pacientes com suspeita de meningite/encefalite. Dessa forma, parte-se da projeção da população brasileira, sobre a qual foi aplicada a proporção da população atendida pelo SUS (77%)(100,105). Posteriormente, foi aplicada a incidência de meningite (8,34/100.000 habitantes) e encefalite (4,32/100.000 habitantes) (99).

O estudo de **Leber (2016)** avaliou pacientes com suspeita de meningite ou encefalite e verificou que do total de casos apenas 8,7% foram comprovados(50). Assim, assumiu-

se que o total de casos de meningite e encefalite correspondem a 8,7% do total de casos de suspeita dos mesmos (Tabela 36).

Tabela 36. Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População brasileira	203.062.512	204.306.011	205.496.389	206.632.686	207.714.327
Pacientes atendidos pelo SUS	156.358.134	157.315.628	158.232.220	159.107.168	159.940.032
Casos de meningite	13.040	13.120	13.197	13.270	13.339
Casos de encefalite	6.755	6.796	6.836	6.873	6.909
Casos suspeitos de meningite ou encefalite	227.528	228.921	230.255	231.528	232.740

4.2.2 Dinâmica do mercado – Market Share

A análise da difusão da adição de PCR multiplex como opção de diagnóstico de pacientes com meningite/encefalite foi estimada considerando 3 cenários:

- Dinâmica conservadora: 10% incrementais ao ano, sendo a difusão inicial de 10% (utilizada para o caso base e na análise do cenário alternativo);
- Dinâmica moderada: 20% incrementais ao ano, sendo a difusão inicial de 20%; e
- Dinâmica agressiva: 10% incrementais ao ano, sendo a difusão inicial de 80%.

4.2.3 Horizonte temporal

O horizonte temporal considerado foi de 5 anos, como recomendado pelo Ministério da Saúde (106).

4.2.4 Perspectiva

A perspectiva dessa análise de impacto orçamentário foi do Sistema Único de Saúde.

4.2.5 Custos

Os custos considerados foram os mesmos do modelo de custo-efetividade.

4.2.6 Análise de sensibilidade

Análise de sensibilidade probabilística foi conduzida. Todas as variáveis do modelo foram associadas com distribuições probabilísticas (distribuição beta para variáveis de valor entre 0 e 1 e gama para variáveis de valor maior de 0). Para cada análise, 1.000 simulações foram realizadas.

4.2.7 Suposições do modelo

Foram realizadas as mesmas suposições do modelo de custo-efetividade.

4.2.8 Resultados da análise de impacto orçamentário

As análises de impacto orçamentário foram realizadas com base nos dados determinísticos de cada cenário.

Resultados – caso base

A análise do cenário base, para uma dinâmica de mercado **conservadora**, mostra que a incorporação de PCR multiplex resulta em redução de custos de R\$ 10,8 milhões a favor da nova tecnologia já no 1º ano de incorporação. O impacto orçamentário acumulado durante os 5 anos pode gerar uma economia de R\$ 164,4 milhões (Tabela 37).

Tabela 37. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso base) – Dinâmica de mercado conservadora.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
com PCR multiplex	-	-	-	-	-
sem PCR multiplex	1.839.764.666	1.851.028.300	1.861.814.867	1.872.108.196	1.881.908.285
TOTAL	1.839.764.666	1.851.028.300	1.861.814.867	1.872.108.196	1.881.908.285
Cenário Proposto					
com PCR multiplex	173.184.082	348.484.156	525.778.439	704.907.089	885.748.323
sem PCR multiplex	1.655.786.582	1.480.824.257	1.303.274.450	1.123.266.535	940.954.143
TOTAL	1.828.970.664	1.829.308.413	1.829.052.889	1.828.173.623	1.826.702.465
Impacto orçamentário	- 10.794.002	- 21.719.887	- 32.761.979	-43.934.572	-55.205.820

Todos os valores são mostrados em reais (R\$).

Para a **dinâmica de mercado moderada**, neste mesmo cenário, houve uma redução de custo no 1º ano de R\$ 78,8 milhões a favor do teste PCR multiplex. O impacto

orçamentário acumulado durante os 5 anos pode gerar uma economia de R\$ 328,8 milhões (Tabela 38).

Tabela 38. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso base) – Dinâmica de mercado moderada.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
com PCR multiplex	-	-	-	-	-
sem PCR multiplex	1.839.764.666	1.851.028.300	1.861.814.867	1.872.108.196	1.881.908.285
TOTAL	1.839.764.666	1.851.028.300	1.861.814.867	1.872.108.196	1.881.908.285
Cenário Proposto					
com PCR multiplex	346.368.163	696.968.312	1.051.549.266	1.409.814.178	1.771.496.646
sem PCR multiplex	1.471.808.498	1.110.620.214	744.725.947	374.424.873	-
TOTAL	1.818.176.662	1.807.588.526	1.796.275.213	1.784.239.051	1.771.496.646
Impacto orçamentário	- 21.588.004	- 43.439.774	- 65.539.655	- 87.869.145	-- 110.411.640

Todos os valores são mostrados em reais (R\$).

Em uma análise considerando uma **dinâmica de mercado agressiva**, mostra que a incorporação de PCR multiplex resultaria em redução de custos para o sistema de saúde. O impacto orçamentário acumulado durante os 5 anos provocaria uma economia de R\$ 513,5 milhões a favor da tecnologia (Tabela 39).

Tabela 39. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso base) – Dinâmica de mercado agressiva.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
com PCR multiplex	-	-	-	-	-
sem PCR multiplex	1.839.764.666	1.851.028.300	1.861.814.867	1.872.108.196	1.881.908.285
TOTAL	1.839.764.666	1.851.028.300	1.861.814.867	1.872.108.196	1.881.908.285
Cenário Proposto					
com PCR multiplex	1.385.457.431	1.568.186.313	1.752.582.109	1.762.271.528	1.771.496.646
sem PCR multiplex	367.956.168	185.102.021	-	-	-
TOTAL	1.753.413.598	1.753.288.334	1.752.582.109	1.762.271.528	1.771.496.646
Impacto orçamentário	- 86.351.067	- 97.739.966	- 109.232.758	- 109.836.668	- 110.411.640

Todos os valores são mostrados em reais (R\$).

Resultados – análises de cenário alternativo conservadora

A análise do caso base, para uma dinâmica de mercado **conservadora**, mostra que a incorporação de PCR multiplex resulta em redução de custos de R\$ 39,4 milhões a favor da nova tecnologia já no 1º ano de incorporação. O impacto orçamentário acumulado durante os 5 anos pode gerar uma economia de 600,5 milhões (Tabela 40).

Tabela 40. Resultados da análise de impacto orçamentário (cenário alternativo) - dinâmica de mercado conservadora.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
com PCR multiplex	-	-	-	-	-
sem PCR multiplex	1.392.238.822	1.400.762.558	1.408.925.275	1.416.714.734	1.424.130.935
TOTAL	1.392.238.822	1.400.762.558	1.408.925.275	1.416.714.734	1.424.130.935
Cenário Proposto					
com PCR multiplex	99.801.914	200.823.226	302.993.752	406.221.382	510.435.933
sem PCR multiplex	1.253.013.716	1.120.611.270	986.250.752	850.030.064	712.065.468
TOTAL	1.352.815.630	1.321.434.496	1.289.244.504	1.256.251.446	1.222.501.400
Impacto orçamentário	-39.423.192	-- 79.328.062	- 119.680.771	--160.463.288	- 201.629.535

Todos os valores são mostrados em reais (R\$).

Para a **dinâmica de mercado moderada**, neste mesmo cenário, houve uma redução de custo no 1º ano de R\$ 78,8 milhões a favor do teste PCR multiplex. O impacto orçamentário acumulado durante os 5 anos pode gerar uma economia de R\$ 1,2 bilhões (Tabela 41)

Tabela 41. Resultados da análise de impacto orçamentário (cenário alternativo) - dinâmica de mercado moderada.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
com PCR multiplex	-	-	-	-	-
sem PCR multiplex	1.392.238.822	1.400.762.558	1.408.925.275	1.416.714.734	1.424.130.935
TOTAL	1.392.238.822	1.400.762.558	1.408.925.275	1.416.714.734	1.424.130.935
Cenário Proposto					
com PCR multiplex	199.603.829	401.646.451	605.983.118	812.442.763	1.020.871.866
sem PCR multiplex	1.113.788.610	840.459.982	563.570.110	283.345.394	-
TOTAL	1.313.392.439	1.242.106.433	1.169.553.228	1.095.788.158	1.020.871.866
Impacto orçamentário	- 78.846.383	- 158.656.125	- 239.372.047	- 320.926.576	- 403.259.069

Todos os valores são mostrados em reais (R\$).

Para **uma dinâmica de mercado agressiva**, neste mesmo cenário, houve uma redução de custo no 1º ano de R\$ 315 milhões. O impacto orçamentário acumulado durante os 5 anos pode gerar uma economia de R\$ 1,9 bilhões a favor da tecnologia (Tabela 42).

Tabela 42. Resultado da análise de impacto orçamentário (cenário alternativo) – dinâmica de mercado agressiva

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
com PCR multiplex	-	-	-	-	-
sem PCR multiplex	1.392.238.822	1.400.762.558	1.408.925.275	1.416.714.734	1.424.130.935
TOTAL	1.392.238.822	1.400.762.558	1.408.925.275	1.416.714.734	1.424.130.935
Cenário Proposto					
com PCR multiplex	798.406.543	903.708.901	1.009.971.863	1.015.555.647	1.020.871.866
sem PCR multiplex	278.450.212	140.075.644	-	-	-
TOTAL	1.076.856.755	1.043.784.545	1.009.971.863	1.015.555.647	1.020.871.866
Impacto orçamentário	- 315.382.067	356.978.013	- 398.953.411	- 401.159.086	- 403.259.069

Resultados – análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística do cenário base é apresentada na (Tabela 43) com o impacto orçamentário e seus respectivos intervalos de confiança.

Tabela 43. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso base) – Análise de sensibilidade probabilística.

	Cenário Atual	Cenário Proposto	Impacto orçamentário	IC 95% inferior	IC 95% superior
Ano 1	R\$ 1.823.385.604	R\$ 1.819.789.519	-R\$ 3.596.085	-R\$ 9.113.414	R\$ 1.921.244
Ano 2	R\$ 1.834.551.673	R\$ 1.821.180.083	-R\$ 13.371.590	-R\$ 18.736.059	-R\$ 8.007.122
Ano 3	R\$ 1.845.240.613	R\$ 1.821.982.748	-R\$ 23.257.865	-R\$ 28.479.782	-R\$ 18.035.948
Ano 4	R\$ 1.855.433.795	R\$ 1.822.193.276	-R\$ 33.250.516	-R\$ 38.341.991	-R\$ 28.159.040
Ano 5	R\$ 1.865.156.491	R\$ 1.821.820.608	-R\$ 43.335.883	-R\$ 48.310.842	-R\$ 38.360.924

Todos os valores são mostrados em reais (R\$).

IC: Intervalo de confiança.

Da mesma forma, abaixo encontra-se a análise de sensibilidade probabilística do cenário alternativo, com o impacto orçamentário e seus respectivos intervalos de confiança (Tabela 44).

Tabela 44. Resultados da análise de impacto orçamentário (cenário alternativo) – Análise de sensibilidade probabilística.

	Cenário Atual	Cenário Proposto	Impacto orçamentário	IC 95% inferior	IC 95% superior
Ano 1	R\$1.516.075.295.	R\$ 1.478.325.456	-R\$ 37.749.838	-R\$ 48.656.018	-R\$26.843.658
Ano 2	R\$ 1.525.359.389	R\$ 1.447.384.117.	-R\$ 77.975.271	-R\$ 88.541.064	-R\$67.409.479
Ano 3	R\$ 1.534.246.771.	R\$ 1.415.591.141	-R\$ 118.655.630	-R\$128.981.924	-R\$108.329.336
Ano 4	R\$ 1.542.730.471	R\$ 1.382.969.060	-R\$ 159.761.412	-R\$ 169.960.924	-R\$149.561.899
Ano 5	R\$ 1.550.806.050	R\$ 1.349.550.405	-R\$ 201.255.645	-R\$ 211.449.669	-R\$191.061.620

CONCLUSÕES

A meningite e a encefalite comunitárias são condições infecciosas agudas associadas a altas taxas de morbimortalidade e que podem resultar em sequelas permanentes e significativas nos indivíduos afetados. A incidência global dessas doenças é estimada em 20 casos por 100.000 habitantes. No Brasil, somente em 2022, foram registrados 5.856 casos de meningite, dos quais 712 resultaram em óbito. A forma mais comum de meningite é a viral, seguida pela bacteriana e fúngica.

Diante do cenário preocupante, a OMS, desenvolveu uma estratégia chamada *Defeating meningitis by 2030* em parceria com países e organizações, com o objetivo de combater a meningite por meio de cinco pilares estabelecidos: prevenção e controle de epidemias, diagnóstico e tratamento aprimorados, vigilância da doença, apoio e cuidados pós-tratamento, e defesa e engajamento público. Essa abordagem abrangente visa reduzir a incidência e o impacto da meningite, promovendo a saúde e o bem-estar da população afetada.

Tendo em vista a gravidade dos casos, assim que o paciente dá entrada no centro de saúde com suspeita de meningite ou encefalite, esse mesmo paciente é internado e o tratamento com terapia empírica é iniciado antes mesmo da confirmação e da determinação do agente etiológico, para tratamento direcionado. A associação dos sinais e sintomas clínicos de meningite/encefalite à patógenos específicos é difícil e o retorno dos testes laboratoriais é demorado.

De acordo com as evidências disponíveis na literatura, o teste de PCR multiplex rápido apresentou-se com um melhor desempenho diagnóstico, redução do uso de terapia antimicrobiana empírica e menor tempo de hospitalização tanto na população adulta quanto na população infantil.

A redução no tempo de hospitalizações, bem como a diminuição do tempo da terapia empírica associada a facilidade de uso e a detecção simultaneamente de 14 patógenos, tornam o teste PCR multiplex mais efetivo e mais rápido e prático de ser utilizado comparado ao método convencional.

Os resultados de acurácia foram elevados, o que aponta que o teste pode sim ser usado com segurança para a identificação e exclusão dos patógenos. Os estudos

conduzidos em hospitais de diferentes países mostraram ainda que, de forma geral, o uso de PCR multiplex está associado à redução do uso de terapia antimicrobiana empírica e menor tempo de hospitalização, tanto em adultos quanto em crianças. Cabe aqui ratificar que estes resultados estão diretamente ligados à rapidez e abrangência do teste diagnóstico, que possibilita uma tomada de decisão consciente e ágil. Várias Instituições e Agências de Avaliação de Tecnologias Internacionais presentes em países como França, Japão, Taiwan e Alemanha já utilizam o teste PCR multiplex direto rápido em seus Sistemas de Saúde para diagnóstico de ME.

As avaliações econômicas mostram que a incorporação do teste PCR multiplex direto rápido adicionado aos métodos convencionais de diagnóstico resultam em economia em todos os cenários avaliados neste dossiê, demonstrando-se dominante. Essa economia está centrada na diminuição do tempo de tratamento empírico e no tempo de hospitalização, associado ao melhor desempenho da sensibilidade diagnóstica

Nas análises econômicas realizadas observa-se redução de custo, a favor da nova tecnologia, em média de R\$ 474,00. Da mesma forma, o teste PCR multiplex apresentou uma diferença de efetividade a favor do PCR multiplex, com menor tempo de internação e menor tempo de tratamento empírico comparada a conduta atual.

A análise de impacto orçamentário conservadora apresentou uma economia a favor do teste PCR multiplex que variou de R\$ 10,8 milhões no 1º ano a R\$ 55,2 milhões no 5º ano de incorporação. Durante os cinco anos acumulados, para a população geral do Brasil, resultou em um montante economizado de mais de R\$ 164,4 milhões. Ao optarmos por uma dinâmica de mercado moderada ou até mesmo agressiva verificamos que a economia é ainda maior e pode variar de R\$ 328,8 milhões a R\$ 513,5 milhões, respectivamente e em torno de 5 anos acumulados. Para a população pediátrica, que compreende o cenário alternativo, a economia pode ser ainda maior de acordo com a dinâmica de mercado escolhida; o que pode variar entre R\$ 600,5 milhões e R\$ 1,9 bilhões a partir de uma dinâmica mais conservadora, ou mais agressiva respectivamente. As máquinas de BioFire® FilmArray® para realizar o teste PCR multiplex rápido estão preparadas para atender a qualquer dinâmica de mercado, seja conservadora, moderada ou agressiva, pois apresenta capacidade instalada em várias regiões do Brasil.

É importante ressaltar que as análises aqui realizadas foram baseadas em premissas de caráter conservador, ou seja, sabe-se que os benefícios descritos podem ter sido subestimados. Não foram considerados os **eventos adversos da terapia empírica**, que muitas vezes é administrada de maneira desnecessária e por tempo prolongado até os resultados dos testes convencionais de diagnóstico. Alguns desses eventos adversos estão relacionados ao desenvolvimento de resistência antimicrobiana, alterações na composição da microbiota, reações alérgicas, diarreia e nefrotoxicidade.

Também não foram consideradas as **sequelas de pacientes com meningite ou encefalite** que demoraram mais para receber a terapia correta sem o uso do teste de PCR multiplex. Sabe-se que o tempo para início do tratamento é um fator chave para o prognóstico dos pacientes nestas condições clínicas.

Por fim, com base nas evidências clínicas e econômicas apresentadas no dossiê, recomenda-se a incorporação do teste de PCR multiplex direto rápido no Sistema Único de Saúde para diagnóstico de pacientes com suspeita de meningite ou encefalite.

RECOMENDAÇÕES

Esse dossiê recomenda fortemente a incorporação do teste de PCR multiplex rápido no Sistema Único de Saúde para diagnóstico de pacientes com suspeita de meningite ou encefalite. O uso desse teste rápido mostrou-se mais custo-efetivo com a diminuição no tempo de hospitalização e da terapia empírica medicamentosa; bem como o potencial de economia de milhões de reais para o SUS quando comparado a conduta convencional utilizada atualmente.

Em adição a maior custo-efetividade, a tecnologia proposta é mais eficiente que a conduta atual para o diagnóstico de pacientes com suspeita de meningite ou encefalite, por ser de fácil acesso e de diagnóstico rápido.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Meningite [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 16]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/meningite>
2. Albuquerque A, Borges AK, Cavalcante Filho JN. BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO MENINGITES. Governo do Estado do Ceará. 2018;
3. World Health Organization. DEFEATING MENINGITIS BY 2030 A GLOBAL ROAD MAP. 2021;1–32.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Situação Epidemiológica das Meningites no Brasil. 2022.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Situação Epidemiológica - Meningite [Internet]. 2021 [cited 2023 May 16]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/meningite/situacao-epidemiologica>
6. World Health Organization. Meningitidis [Internet]. 2023 [cited 2023 May 16]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>
7. National Health Service - NHS. Encephalitis [Internet]. 2019 [cited 2023 May 16]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/encephalitis/>
8. Biblioteca Virtual em Saúde. Ministério da Saúde. Dia Mundial da Encefalite [Internet]. [cited 2023 May 16]. Available from: <https://bvsmms.saude.gov.br/22-02-dia-mundial-da-encefalite/>
9. BioMérieux. FICHA DE INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA DE PRODUTOS QUÍMICOS [Internet]. [Internet]. 2023. Available from: <http://www.biofiredx.com>
10. Pfizer. Dia Mundial de Combate à Meningite: saiba os tipos da doença, sintomas e principal forma de prevenção [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 6]. Available from: <https://www.pfizer.com.br/noticias/ultimas-noticias/dia-mundial-de-combate-meningite-saiba-os-tipos-da-doenca-sintomas-e-principal-forma-de-prevencao>
11. Governo Estadual da Bahia. Secretaria da Saúde. Meningite [Internet]. [cited 2023 May 16]. Available from: <https://www.saude.ba.gov.br/atencao-a-saude/comofuncionaosus/doencas-cronicas/meningites/>
12. Centers for Disease Control and Prevention. Fungal Meningitis. 2021;
13. Centers for Disease Control and Prevention. Viral Meningitis [Internet]. 2022 [cited 2023 May 17]. Available from: <https://www.cdc.gov/meningitis/viral.html>
14. Centers for Disease Control and Prevention. Meningitis [Internet]. 2022 [cited 2022 May 18]. Available from: <https://www.cdc.gov/meningitis/index.html>
15. NICE. Meningitis (bacterial) and meningococcal septicaemia in under 16s: recognition, diagnosis and management Clinical guideline [Internet]. 2010. Available from: www.nice.org.uk/guidance/cg102
16. Costa BK da, Sato DK. Viral encephalitis: a practical review on diagnostic approach and treatment. Vol. 96, *Jornal de Pediatria*. Elsevier Editora Ltda; 2020. p. 12–9.
17. Healthline. What Is the Fatality Rate of Meningitis? [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 7]. Available from: <https://www.healthline.com/health/meningitis-fatality-rate>

18. Moradi G, Zahraei SM, Khazaei Z, Mohammadi P, Hemmatpour S, Hajibagheri K, et al. Epidemiology incidence and geographical distribution of Meningitis using GIS and its incidence prediction in Iran in 2021. 2021;35:110.
19. Pró-Saúde. Clínica de Especialidades e Vacinação. Meningite: Conhecendo a doença. [Internet]. 2023 [cited 2023 May 16]. Available from: <https://clinprosaude.com.br/meningite-conhecendo-a-doenca/>
20. Ministério da Saúde. SINAN. Situação Epidemiológica das Meningites no Brasil. 2022. 2022.
21. MINISTÉRIO DA SAÚDE GUIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE 5ª edição revisada e atualizada. [cited 2023 Mar 28]; Available from: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed_rev_atual.pdf
22. Saraiva MDGG, Santos ECS, Saraceni V, Dos Rocha LLS, Monte RL, Albuquerque BC De, et al. Epidemiology of infectious meningitis in the state of Amazonas, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48:79–86.
23. SINAN. MENINGITE - Casos confirmados Notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação. 2021. 2021;
24. SinanNet. Taxa de letalidade por etiologia de meningite. Brasil, 2007 a 2020. 2021;
25. Boing AF, d'Orsi E, Reibnitz C. Epidemiologia. Medidas de Frequência de Doenças. UNA-SUS. [Internet]. [cited 2023 May 16]. Available from: https://unass2.moodle.ufsc.br/pluginfile.php/33454/mod_resource/content/1/un1/top5_1.html
26. Governo de Santa Catarina. Boletim Epidemiológico Mensal nº01/2018 – Vigilância da Doença Meningocócica. 2018.
27. Governo de Santa Catarina. Boletim Epidemiológico Mensal nº07/2018 – Vigilância da Doença Meningocócica. 2018;
28. Governo de Santa Catarina. Boletim Epidemiológico Mensal nº 07/2019 – Vigilância da Doença Meningocócica. 2019;
29. Centro Estadual de Vigilância em Saúde do Rio Grande do Sul. INFORMATIVO MENINGITE Semana epidemiológica (SE) 28/2018. 2018;
30. Subsecretaria de Promoção e Atenção Primária e Vigilância em Saúde do Estado do Rio de Janeiro. Número de Casos Confirmados de Meningite Meningocócica por Ano , Área Programática , Regiões Administrativas e Bairros , Município do Rio de Janeiro - 2000 a 2018 * Número de Casos Confirmados de Meningite Meningocócica por Ano , Área Programática , Reg. 2018;
31. Prefeitura de São Paulo. Doença Meningocócica na Cidade de São Paulo entre 2007 e 2018. 2018;
32. Beaman MH. Community-acquired acute meningitis and encephalitis: a narrative review. *Medical Journal of Australia* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 Mar 28];209(10):449–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.5694/mja17.01073>
33. Naghavi M, Wang H, Lozano R, Davis A, Liang X, Zhou M, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2015 May;385(9963):117–71.

34. Granerød J, Dphil A, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, Brown Frcpath WG, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2010;10:835–44. Available from: www.thelancet.com/
35. Silva MTT. Viral encephalitis. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2013 [cited 2023 Mar 28];71(9B):703–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24141509/>
36. Kimberlin DW. Management of HSV encephalitis in adults and neonates: diagnosis, prognosis and treatment. *Herpes* [Internet]. 2007 Jun 1 [cited 2023 Mar 28];14(1):11–6. Available from: <https://europepmc.org/article/med/17848213>
37. Lyons JL. Viral Meningitis and Encephalitis [Internet]. 2018. Available from: <http://journals.lww.com/continuum>
38. McGill F, Griffiths MJ, Bonnett LJ, Geretti AM, Michael BD, Beeching NJ, et al. Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Mar 28];18(9):992–1003. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30153934/>
39. Zunt JR, Kassebaum NJ, Blake N, Glennie L, Wright C, Nichols E, et al. Global, regional, and national burden of meningitis, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Mar 28];17(12):1061–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30507391/>
40. Khamsai S, Chotmongkol V, Tiamkao S, Maleewong W, Limpawattana P, Boonsawat W, et al. Eosinophilic meningitis epidemiological data from a national database in Thailand's Department of Disease Control: a pragmatic, retrospective analytical study. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Dec 1;17(1).
41. Centers for Disease Control and Prevention. Parasitic Meningitis [Internet]. 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/meningitis/parasitic.html>
42. Kennedy PGE. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2004 Mar [cited 2023 Mar 28];75 Suppl 1(Suppl 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14978145/>
43. Ramanuj PP, Granerød J, Davies NWS, Conti S, Brown DWG, Crowcroft NS. Quality of Life and Associated Socio-Clinical Factors after Encephalitis in Children and Adults in England: A Population-Based, Prospective Cohort Study. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jul 29 [cited 2023 Mar 28];9(7):e103496. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0103496>
44. Quist-Paulsen E, Ormaasen V, Kran AMB, Dunlop O, Ueland PM, Ueland T, et al. Encephalitis and aseptic meningitis: short-term and long-term outcome, quality of life and neuropsychological functioning. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Mar 28];9(1). Available from: <https://pmc/articles/PMC6834582/>
45. Kennedy PGE, Chaudhuri A. Herpes simplex encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2002 [cited 2023 Mar 28];73(3):237–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12185148/>
46. Puccioni-Sohler M, Dos Ramos Machado L, Canuto R, Takayanagui OM, De Almeida SM, Livramento JA. Cerebrospinal fluid puncture, consent inform, and

- ethics in research: The Brazilian Academy of Neurology recommendations. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(3 A):681–4.
47. Colégio Brasileiro de Radiologia. EXAMES POR IMAGEM DE INFECÇÕES INTRACRANIANAS.
 48. Almeida SM De, Nogueira MB, Raboni SM, Vidal LR. Laboratorial Diagnosis of Lymphocytic Meningitis. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2007;11(5):489–95. Available from: www.bjid.com.br
 49. Holdaway I, Reid I, Young N, Thomas M. Meningitis in adults: diagnosis and management. *Intern Med J* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 Mar 28];48(11):1294–307. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imj.14102>
 50. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, Cullison J, Daly J, Holt S, et al. Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Mar 28];54(9):2251–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27335149/>
 51. Liesman R, Strasburg A, Heitman A, Theel E, Patel R, Binnicker M. Evaluation of a Commercial Multiplex Molecular Panel for Diagnosis of Infectious Meningitis and Encephalitis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2018;
 52. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008 Aug 1 [cited 2023 Mar 28];47(3):303–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18582201/>
 53. Firacative C, Lizarazo J, Illnait-Zaragozí MT, Castañeda E, Arechavala A, Córdoba S, et al. The status of cryptococcosis in Latin America. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Mar 28];113(7):1–23. Available from: <https://pmc/articles/PMC5888000/>
 54. Kiska DL, Jones MC, Mangum ME, Orkiszewski D, Gilligan PH. Quality assurance study of bacterial antigen testing of cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1995 [cited 2023 Mar 28];33(5):1141–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7615718/>
 55. Hayden RT, Frenkel LD. More laboratory testing: Greater cost but not necessarily better. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2000;19(4):290–2.
 56. Young N, Thomas M. Meningitis in adults: diagnosis and management. *Intern Med J*. 2018 Nov 1;48(11):1294–307.
 57. Bodilsen J, Dalager-Pedersen M, Schønheyder HC, Nielsen H. Time to antibiotic therapy and outcome in bacterial meningitis: a Danish population-based cohort study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016 Aug 9 [cited 2023 Mar 28];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27507415/>
 58. Raschilas F, Wolff M, Delatour F, Chaffaut C, De Broucker T, Chevret S, et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2002 Aug 1 [cited 2023 Mar 28];35(3):254–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12115090/>

59. Medeiros EAS, Nouer SA, Silva NF, Grinbaum R, Pereira CAP, Longo JC. Tratamento das principais infecções comunitárias e relacionadas à assistência à saúde e a profilaxia antimicrobiana em cirurgia. 2008;1–116.
60. Hirschheimer MR, Ramos SRTS, Szalter VW. Protocolo sobre meningites - Hospital Municipal Infantil Menino Jesus. 10/03/2020. 2020;
61. Ferraz Jr CA, Bonilha H. Meningite Bacteriana. Protocolo de atendimento. [Internet]. 2010. Available from: <https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340446993meningites.pdf>
62. Fundação Oswaldo Cruz. É preciso vacinar: o risco representado pela queda da cobertura vacinal contra meningite. 2022.
63. Stahl JP, Azouvi P, Bruneel F, Broucker T De, Duval X, Fantin B, et al. Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults. *Med Mal Infect.* 2017 May;47(3):179–94.
64. NATIONAL INSTITUTE OF INFECTIOUS DISEASE. Implementation guidelines for multi-item gene-related tests [Internet]. 2017. Available from: www.onlinedoctranslator.com
65. National Health Insurance Administration. 保医発 0 9 3 0 第 9 号 令和 4 年 9 月 3 0 日. 2022.
66. National Health Insurance Administration. Declaration of addition of ME panel to Taiwan NHI (CN).
67. Pfister HW, Klein M. Ambulant erworbene bakterielle Meningoenzephalitis im Erwachsenenalter Entwicklungsstufe: S2k Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie [Internet]. 2023. Available from: www.awmf.org
68. BioMérieux. FilmArray® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel | bioMérieux Brasil [Internet]. Available from: <https://www.biomerieux.com.br/produto/filmarrayr-meningitisencephalitis-me-panel>
69. Nascimento A. LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR - NAT. Biblioteca Virtual em Saúde MINISTÉRIO DA SAÚDE.
70. Soucek DK, Dumkow LE, VanLangen KM, Jameson AP. Cost Justification of the BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel Versus Standard of Care for Diagnosing Meningitis in a Community Hospital. *J Pharm Pract* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 Mar 28];32(1):36–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29092659/>
71. Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS ELABORAÇÃO DE DIRETRIZES CLÍNICAS 2ª EDIÇÃO REVISTA, AMPLIADA E ATUALIZADA BRASÍLIA-DF 2020 MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2020; Available from: <http://editora.saude.gov.br>
72. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 2021;
73. Whiting PF, Rutjes AWSS, Westwood ME, Mallet S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011;155(4):529–36.
74. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [Internet]. 2016 Oct 12 [cited 2023 Mar 28];355. Available from: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>

75. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2019 Aug 28 [cited 2023 Mar 28];366. Available from: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4898>
76. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014;
77. Chandran S, Arjun R, Sasidharan A, Niyas VKM, Chandran S. Clinical Performance of FilmArray Meningitis/Encephalitis Multiplex Polymerase Chain Reaction Panel in Central Nervous System Infections. *Indian J Crit Care Med* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Mar 28];26(1):67. Available from: </pmc/articles/PMC8783244/>
78. Markovich K, Joyce Wingler MB, Stover KR, Barber KE, Wagner JL, Cretella DA. Analysis of the Clinical Impact of the BioFire FilmArray Meningitis Encephalitis Panel on Antimicrobial Use and Duration of Therapy at an Academic Medical Center. *Diseases* 2022, Vol 10, Page 110 [Internet]. 2022 Nov 20 [cited 2023 Mar 28];10(4):110. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-9721/10/4/110/htm>
79. Clague M, Kim C, Zucker J, Green DA, Sun Y, Whittier S, et al. Impact of Implementing the Cerebrospinal Fluid FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel on Duration of Intravenous Acyclovir Treatment. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 Mar 28];9(8). Available from: </pmc/articles/PMC9350616/>
80. Ena J, Afonso-Carrillo RG, Bou-Collado M, Reyes-Jara MD, Navarro-Soler R, de Haedo-Sanchez D, et al. Evaluation of FilmArray ME panel for the rapid diagnosis of meningitis–encephalitis in emergency departments. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2023 Mar 29];16(5):1289–95. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11739-020-02593-9>
81. Evans M, Merkel KG, Harder J, Rose DT. Impact of the implementation of a rapid meningitis/encephalitis multiplex polymerase chain reaction panel on IV acyclovir duration: multicenter, retrospective cohort of adult and pediatric patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Mar 29];96(2):114935. Available from: <https://typeset.io/papers/impact-of-the-implementation-of-a-rapid-meningitis-5b0zhmuh07>
82. DiDiodato G, Bradbury N. Cerebrospinal Fluid Analysis With the BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Molecular Panel Reduces Length of Hospital Stay in Patients With Suspected Central Nervous System Infections. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Mar 29];6(4). Available from: </pmc/articles/PMC6483125/>
83. Cailleaux M, Pilmis B, Mizrahi A, Lourtet-Hascoet J, Van JCN, Alix L, et al. Impact of a multiplex PCR assay (FilmArray®) on the management of patients with suspected central nervous system infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2019 Nov 12 [cited 2023 Mar 29];39(2):293–7. Available from: <https://europepmc.org/article/med/31720944>
84. Díaz KMO, Piedrahíta JAA, Suárez Brochero OF, Granada DO, Barón LM, Bonilla IC, et al. Impact of the Film Array Meningitis/Encephalitis panel in adults with meningitis and encephalitis in Colombia. *Epidemiol Infect* [Internet].

- 2020 Jul 27 [cited 2023 Mar 29];148:e173. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32713368/>
85. Choi JJ, Westblade LF, Gottesdiener LS, Liang K, Li HA, Wehmeyer GT, et al. Impact of a Multiplex Polymerase Chain Reaction Panel on Duration of Empiric Antibiotic Therapy in Suspected Bacterial Meningitis. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Mar 29];8(10). Available from: </pmc/articles/PMC8500300/>
 86. de Ponfilly GP, Chauvin A, Salmona M, Benmansour H, Bercot B, Camelena F, et al. Impact of a 24/7 multiplex-PCR on the management of patients with confirmed viral meningitis. *Journal of Infection* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Mar 29];83(6):650–5. Available from: <http://www.journalofinfection.com/article/S0163445321004965/fulltext>
 87. Moffa MA, Bremmer DN, Carr D, Buchanan C, Shively NR, Elrufay R, et al. Impact of a Multiplex Polymerase Chain Reaction Assay on the Clinical Management of Adults Undergoing a Lumbar Puncture for Suspected Community-Onset Central Nervous System Infections. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Mar 29];9(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32466378/>
 88. Dack K, Pankow S, Ablah E, Zackula R, Assi M. Contribution of the BioFire® FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel: Assessing Antimicrobial Duration and Length of Stay. *Kans J Med* [Internet]. 2019;12(1):1–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30854160%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6396955>
 89. Otake S, Nakagawa Y, Ryu H, Oue T, Kasai M. How do we reduce acyclovir overuse? Impact of FilmArray meningitis/encephalitis panel tests for pediatric patients. *J Infect Chemother* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Mar 28];28(9):1261–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35581120/>
 90. Lin GYE, Lin CY, Chi H, Huang DTN, Huang CY, Chiu NC. The experience of using FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for the diagnosis of meningitis and encephalitis in pediatric patients. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2022 Dec 1;55(6):1180–7.
 91. Park SE, Lim TJ, Nam SO, Chang CL, Byun SY, Ko A, et al. Clinical utility of the FilmArray meningitis/encephalitis panel in children at a tertiary center in South Korea. *Brain Dev* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Mar 29];43(2):234–43. Available from: <http://www.brainanddevelopment.com/article/S0387760420302242/fulltext>
 92. Hagen A, Eichinger A, Meyer-Buehn M, Schober T, Huebner J. Comparison of antibiotic and acyclovir usage before and after the implementation of an on-site FilmArray meningitis/encephalitis panel in an academic tertiary pediatric hospital: a retrospective observational study. *BMC Pediatr* [Internet]. 2020 Feb 5 [cited 2023 Mar 29];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32020860/>
 93. McDonald D, Gagliardo C, Chiu S, Di Pentima MC. Impact of a Rapid Diagnostic Meningitis/Encephalitis Panel on Antimicrobial Use and Clinical Outcomes in Children. *Antibiotics* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Mar 29];9(11):1–9. Available from: </pmc/articles/PMC7698738/>

94. Messacar K, Gaensbauer JT, Birkholz M, Palmer C, Todd JK, Tyler KL, et al. Impact of FilmArray Meningitis Encephalitis Panel on HSV Testing and Empiric Acyclovir Use in Children Beyond the Neonatal Period. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2020 May;97(4):115085. Available from: [/pmc/articles/PMC7384938/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3244938/)
95. Posnakoglou L, Siahianidou T, Syriopoulou V, Michos A. Impact of cerebrospinal fluid syndromic testing in the management of children with suspected central nervous system infection. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Mar 29];39(12):2379–86. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-020-03986-6>
96. Nabower AM, Miller S, Biewen B, Lyden E, Goodrich N, Miller A, et al. Association of the FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel With Clinical Management. *Hosp Pediatr* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2023 Mar 29];9(10):763–9. Available from: [/hospitalpediatrics/article/9/10/763/26678/Association-of-the-FilmArray-Meningitis](https://hospitalpediatrics/article/9/10/763/26678/Association-of-the-FilmArray-Meningitis)
97. O'Brien MP, Francis JR, Marr IM, Baird RW. Impact of Cerebrospinal Fluid Multiplex Assay on Diagnosis and Outcomes of Central Nervous System Infections in Children A Before and After Cohort Study. *Pediatric Infectious Disease Journal* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Mar 29];37(9):868–71. Available from: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2018/09000/Impact_of_Cerebrospinal_Fluid_Multiplex_Assay_on.6.aspx
98. Escosteguy CC, de Andrade Medronho R, Madruga R, Dias HG, Braga RC, Azevedo OP. Vigilância epidemiológica e avaliação da assistência às meningites. *Rev Saude Publica*. 2004;38(5):657–63.
99. Granerod J, Cousens S, Davies NWS, Crowcroft NS, Thomas SL. New estimates of incidence of encephalitis in England. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(9):1455–62.
100. Tabnet. Informações em Saúde Suplementar. 2019;
101. Domingues R, Pannuti C, Fink MC, Tsanaclis AM. Alternative diagnoses among suspected herpes simplex encephalitis patients with negative polymerase chain reaction. 2000;58(4):1073–80.
102. IBGE. Tabela 2645 - Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões. 2008;
103. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Caro JJ, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis - Principles of good practice: Report of the ISPOR 2012 budget impact analysis good practice II task force. *Value in Health* [Internet]. 2014;17(1):5–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2291>
104. Mauskopf J, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Lee KM, Minchin M. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis Report of the ISPOR Task Force on Good – Budget Impact Analysis. *Health (San Francisco)*. 2007;10(5):336–47.
105. IBGE. De 2010 a 2022, população brasileira cresce 6,5% e chega a 203,1 milhões. 2023.

106. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos [Internet]. Ministério da Saúde. 2012; Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf

APÊNDICES

APÊNDICE I – Estratégias de buscas

PubMed

Busca

Estratégia de busca

#1 Encephalitis [Mesh] OR Encephalitis [TIAB] OR Meningoencephalitis [TIAB] OR
Meningitis [Mesh] OR Meningitis [TIAB]

AND

#2 Multiplex Polymerase Chain Reaction [Mesh] OR ((Multiplex* [TIAB] or panel*
[TIAB]) AND (Molecular Diagnostic Techniques [Mesh] OR PCR* [TIAB] OR
polymerase chain reaction [TIAB] OR assay* [TIAB] OR test* [TIAB])) OR
(multiplex* [TIAB] AND panel [TIAB])

Scopus

Busca

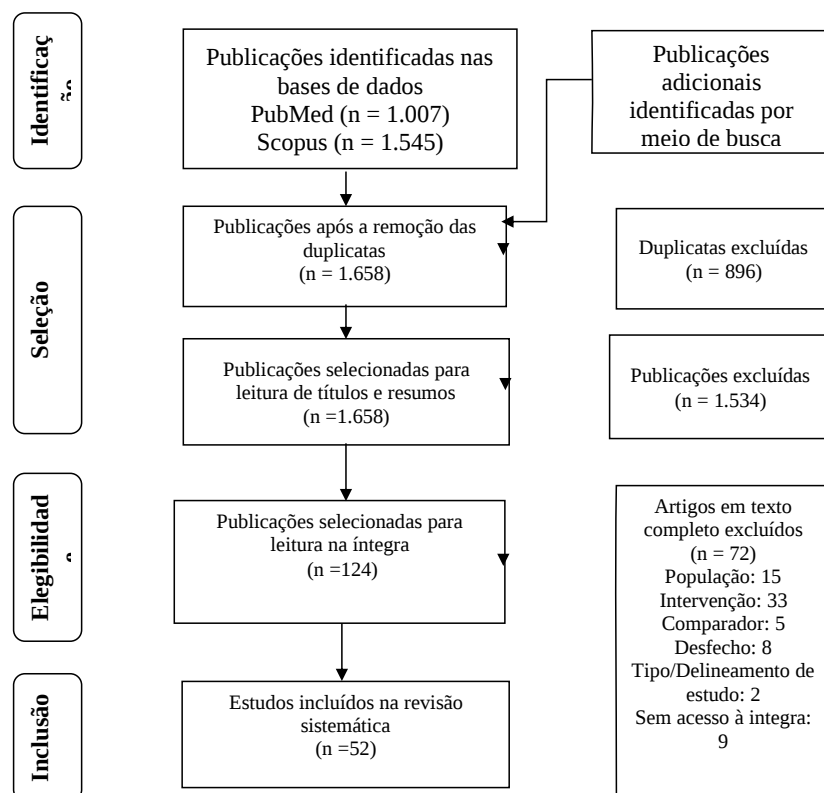
Estratégia de busca

#1 TITLE-ABS-KEY(Encephalitis OR Meningoencephalitis OR Meningitis)

AND

#2 TITLE-ABS-KEY(((Multiplex* OR panel*) AND (PCR* OR "polymerase chain
reaction" OR assay* OR test*)) OR (multiplex* AND panel))

APÊNDICE II – Processo de seleção de estudos



APÊNDICE III – Artigos excluídos na fase de elegibilidade

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Akkaya, 2017	Real-time PCR Detection of the Most Common Bacteria and Viruses Causing Meningitis.	Sem acesso à integra
al Shahrani, 2019	Molecular detection of bacterial etiologies causing meningitis in pediatric pateints in taif city, Saudi Arabia	Sem acesso à integra
Altay-Kocak, 2020	Multi-assay investigation of viral etiology in pediatric central nervous system infections.	Ausência de desfechos de interesse
Bal ,2022	The Evaluation of the Diagnostic Performance of the BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel in Children: A Retrospective Multicenter Study	Sem acesso à integra
Başpınar, 2017	Comparison of culture and PCR methods in the diagnosis of bacterial meningitis.	População
Bridge, 2021	Evaluation of the BioFire® FilmArray® Meningitis/Encephalitis panel in an adult and pediatric Ugandan population.	População
Bøving, 2009	Eight-plex PCR and liquid-array detection of bacterial and viral pathogens in cerebrospinal fluid from patients with suspected meningitis.	Intervenção
Casas, 1999	Viral diagnosis of neurological infection by RT multiplex PCR: a search for entero- and herpesviruses in a prospective study	Intervenção
Calvario, 2002	Herpes Consensus PCR test: a useful diagnostic approach to the screening of viral diseases of the central nervous system	Intervenção
Chakrabarti, 2009	Application of 16S rDNA based seminested PCR for diagnosis of acute bacterial meningitis	Intervenção
Chanteau, 2006	Scaling up of PCR-based surveillance of bacterial meningitis in the African meningitis belt: indisputable benefits of multiplex PCR assay in Niger	Intervenção
Conca, 2016	Etiologic diagnosis in meningitis and encephalitis molecular biology techniques	Intervenção
Corless, 2001	Simultaneous detection of Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae, and Streptococcus pneumoniae in suspected cases of meningitis and septicemia using real-time PCR	Intervenção
de Almeida, 2019	Validation of multiplex PCR for the diagnosis of acute bacterial meningitis in culture negative cerebrospinal fluid	Intervenção
de Filippis, 2016	Comparison of PCR-based methods for the simultaneous detection of Neisseria	População

	meningitidis, Haemophilus influenzae, and Streptococcus pneumoniae in clinical samples	
Del Prete, 2009	Simultaneous detection of viruses and Toxoplasma gondii in cerebrospinal fluid specimens by multiplex polymerase chain reaction-based reverse hybridization assay	Intervenção
Devakanthan, 2021	Identification of bacterial aetiology in acute meningitis	Intervenção
DesPain, 2022	Impact of CSF Meningitis and Encephalitis Panel on Resource Use for Febrile Well-Appearing Infants.	Sem acesso à integra
Disse, 2022	The clinical impact of multiplex PCR panel diagnostics in paediatric meningitis/encephalitis: a bicenter cohort study	Ausência de comparador
Diawara, 2016	A duplex real-time PCR for the detection of Streptococcus pneumoniae and Neisseria meningitidis in cerebrospinal fluid	Intervenção
Duan, 2018	A Multiplex PCR Assay Mediated by Universal Primer for the Diagnosis of Human Meningitis Caused by Six Common Bacteria	Intervenção
Ekambaram, 2022	Evaluation of Discordant Results Between FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel and Conventional Testing in Pediatric Patients: A Multisite Retrospective Cohort Study	População
El-Nawawy, 2022	Comparison of a Point-of-Care FilmArray Test to Standard-of-Care Microbiology Test in Diagnosis of Healthcare Associated Infections in a Tertiary Care Pediatric Intensive Care Unit	Ausência de comparador
Farahani, 2016	Specific detection of common pathogens of acute bacterial meningitis using an internally controlled tetraplex-PCR assay	Intervenção
Galardi, 2022	Pathogen and antibody identification in children with encephalitis in Myanmar	Intervenção
Hsu, 2013	Use of staged molecular analysis to determine causes of unexplained central nervous system infections	População
Haddad-Boubaker, 2018	Molecular diagnosis of bacterial meningitis by multiplex real time PCR in Tunisian children	Intervenção
Hemmati, 2021	Use of a new multiplex quantitative polymerase chain reaction-based assay for simultaneous detection of Neisseria meningitidis, Escherichia coli K(1), Streptococcus agalactiae, and Streptococcus pneumoniae	Intervenção
Hu, 2016	Simultaneous typing of seven porcine pathogens by multiplex PCR with a GeXP analyser	População

Javali, 2017	Use of multiplex PCR based molecular diagnostics in diagnosis of suspected CNS infections in tertiary care setting-A retrospective study	Intervenção
Karaaslan, 2022	Investigation of the Etiological Causes of Central Nervous System Infection in Children with Multiplex PCR	Sem acesso à integra
Kim, 2021	Diagnostic evaluation of the biofire® meningitis/encephalitis panel: A pilot study including febrile infants younger than 90 days	Sem acesso à integra
Kitano, 2021	Burden of Pediatric Central Nervous System Infection and Cost-Benefit Simulation of Multiplex Polymerase Chain Reaction in Japan	Tipo/Delineamento do estudo
Kong, 2015	Epidemiological features of viral encephalitis in Cangzhou of China with use of multiplex RT-PCR for five RNA viruses	População
Kusum, 2011	Multiplex PCR for rapid diagnosis of tuberculous meningitis	População
Kwambana-Adams, 2020	Etiology of Pediatric Meningitis in West Africa Using Molecular Methods in the Era of Conjugate Vaccines against Pneumococcus, Meningococcus, and Haemophilus influenzae Type b	Intervenção
Leroy, 2021	Assessment of a Multiplex LAMP Assay (Eazyplex (®) CSF Direct M) for Rapid Molecular Diagnosis of Bacterial Meningitis: Accuracy and Pitfalls	Ausência de comparador
Lewis, 2020	False negative diagnostic errors with polymerase chain reaction for the detection of cryptococcal meningoencephalitis	Ausência de desfechos de interesse
Liu, 2022	Etiological Analysis of Viral Encephalitis in Children in Zhejiang Province from 2018 to 2019.	Intervenção
Maelegheer, 2022	Multicenter evaluation of the FilmArray Meningitis/Encephalitis assay in a routine setting.	Sem acesso à integra
Mannonen, 2012	Evaluation of multiplex polymerase chain reaction and microarray-based assay for rapid herpesvirus diagnostics	Intervenção
Markoulatos, 2001	Laboratory diagnosis of common herpesvirus infections of the central nervous system by a multiplex PCR assay	Intervenção
Mauffrey, 2017	Comparison of sequential multiplex PCR, sequencing and whole genome sequencing for serotyping of Streptococcus pneumoniae	Ausência de desfechos de interesse
Mostyn, 2020	Assessment of the FilmArray® multiplex PCR system and associated meningitis/encephalitis	População

panel in the diagnostic service of a tertiary hospital.

Morsli, 2022	Real-time metagenomics-based diagnosis of community-acquired meningitis: A prospective series, southern France.	Ausência de comparador
Naccache, 2018	One Year in the Life of a Rapid Syndromic Panel for Meningitis/Encephalitis: a Pediatric Tertiary Care Facility's Experience	População
Nestor, 2019	Evaluation of the FilmArray™ Meningitis/Encephalitis panel with focus on bacteria and <i>Cryptococcus</i> spp	População
Negi, 2010	Direct detection and serogroup characterization of <i>Neisseria meningitidis</i> from outbreak of meningococcal meningitis in Delhi	Ausência de desfechos de interesse
Nikiéma, 2010	Effectiveness of a polymerase chain reaction using seminested and multiplex strategy for the identification of the three main bacteria responsible for meningitis in Burkina Faso	Intervenção
Nour, 2018	Clinical usefulness and accuracy of polymerase chain reaction in the detection of bacterial meningitis agents in pediatric cerebrospinal fluid	População
Pedro, 2007	Diagnosis of meningococcal meningitis in Brazil by use of PCR	População
Philip, 2017	Potential Use of Multiplex PCR in Diagnosis of Tuberculous Meningitis	Intervenção
Posnakoglou, 2021	Molecular Epidemiology of Enterovirus in Children with Central Nervous System Infections	Ausência de desfechos de interesse
Precit, 2020	Cerebrospinal Fluid Findings Are Poor Predictors of Appropriate FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel Utilization in Pediatric Patients	Ausência de comparador
Roh, 2020	Multicenter Evaluation of the Implementation Status of Laboratory Tests in Korea and the Potential Usefulness of a Multiplex PCR Assay in Patients with Suspected Central Nervous System Infections	Sem acesso à integra
Seth, 2017	Rapid and Accurate Diagnosis of Acute Pyogenic Meningitis Due to <i>Streptococcus Pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> Type b and <i>Neisseria meningitidis</i> Using A Multiplex PCR Assay.	Ausência de desfechos de interesse
Seward, 2000	Evaluation of a PCR-immunoassay technique for detection of <i>Neisseria meningitidis</i> in cerebrospinal fluid and peripheral blood	Intervenção

Shi, 2010	Rapid diagnosis of herpetic encephalitis in children by PCR-microarray technology for simultaneous detection of seven human herpes viruses	Intervenção
Shin, 2012	Evaluation of the Seeplex® Meningitis ACE Detection kit for the detection of 12 common bacterial and viral pathogens of acute meningitis	Intervenção
Säll, 2019	Etiology of Central Nervous System Infections in a Rural Area of Nepal Using Molecular Approaches	Ausência de desfechos de interesse
Tafreshi, 2005	Development of a multiplex nested consensus PCR for detection and identification of major human herpesviruses in CNS infections	Intervenção
Tavakolian, 2021	Detection of Enterovirus, Herpes Simplex, Varicella Zoster, Epstein-Barr, and Cytomegalovirus in cerebrospinal fluid in meningitis patients in Iran	Ausência de desfechos de interesse
Vincent, 2020	Point-of-care multiplexed diagnosis of meningitis using the FilmArray® ME panel technology	Intervenção
Wada, 2009	Multiplex real-time PCR for the simultaneous detection of herpes simplex virus, human herpesvirus 6, and human herpesvirus 7	Intervenção
Wagner, 2018	Pathogen Identification by Multiplex LightMix Real-Time PCR Assay in Patients with Meningitis and Culture-Negative Cerebrospinal Fluid Specimens	Intervenção
Waldrop, 2022	Clinical Significance of Positive Results of the BioFire Cerebrospinal Fluid FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel at a Tertiary Medical Center in the United States	População
Wang, 2014	Comparative study of bacteriological culture and real-time fluorescence quantitative PCR (RT-PCR) and multiplex PCR-based reverse line blot (mPCR/RLB) hybridization assay in the diagnosis of bacterial neonatal meningitis	Intervenção
Whaley, 2018	Triplex Real-Time PCR without DNA Extraction for the Monitoring of Meningococcal Disease	Intervenção
Won, 2012	A broad range assay for rapid detection and etiologic characterization of bacterial meningitis: performance testing in samples from sub-Saharan	Intervenção
Wu, 2022	FilmArray Meningitis/Encephalitis (M/E) false-negative for cryptococcal meningitis	Tipo/Delineamento do estudo
Yahia, 2014	Comparison of multiplex PCR, gram stain, and culture for diagnosis of acute bacterial meningitis	Sem acesso à integra

Zanella, 2021	Unexpectedly High False-Positive Rates for Haemophilus influenzae Using a Meningoencephalitis Syndromic PCR Panel in Two Tertiary Centers	População
---------------	--	-----------
