

Brasília, DF | Novembro de 2024

Relatório de Recomendação

PRODUTO

Nº 938

Teste PCR multiplex para detecção de múltiplos agentes bacterianos, virais e fúngicos, causadores de meningites e encefalites

2024 Ministério da Saúde.

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

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE - MS

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Aldenora Maria Ximenes Rodrigues - NATS/NUTES/UEPB

Ana Carolina Rodrigues Alves - NATS/NUTES/UEPB

Ana Cheile de Melo Costa - NATS/NUTES/UEPB

Anna Kellssya Leite Filgueira - NATS/NUTES/UEPB

Bárbara Sousa dos Santos - NATS/NUTES/UEPB

João Mykael Alves Xavier - NATS/NUTES/UEPB

Kátia Elizabete Galdino - NATS/NUTES/UEPB

Ketinly Yasmyne Nascimento Martins - NATS/NUTES/UEPB

Mônica Vinhas de Souza – NATS/NUTES/UEPB

Marcela Correia – SSE/PE

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Daniele de Almeida Cardoso - CGATS/DGITS/ SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco- CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública

Adriana Prates - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Clarice Moreira Portugal- CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Nayara Castelano Brito - CGATS/DGITS/ SECTICS/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/ SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/ SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) no Sistema Único de Saúde (SUS).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde, sendo presidido pelo representante da SECTICS, e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo

é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União (DOU).

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do MS referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela CMED, no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos feita pelo demandante.....	24
Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança feita pelo NATS	27
Figura 3. Avaliação do risco de viés segundo QUADAS aplicada pelo demandante	34
Figura 4. Avaliação do risco de viés segundo ROBINS 1 aplicada pelo demandante	35
Figura 5. Meta-análise de sensibilidade e especificidade para <i>Haemophilus influenzae</i>	19
Figura 6. Meta-análise de sensibilidade e especificidade para <i>Neisseria meningitidis</i>	20
Figura 7. Meta-análise de sensibilidade para <i>Streptococcus pneumoniae</i>	20
Figura 8. Resultados de sensibilidade e especificidade para Citomegalovirus	20
Figura 9. Meta-análise de sensibilidade e especificidade para vírus varicela-zóster.....	21
Figura 10. Tempo de internação hospitalar. IC: intervalo de confiança; DM: diferença média; ME: meningite e/ou encefalite. Obs: análise realizada no subgrupo de pacientes cujo tempo de alta foi ≤ 18 dias, n = 95. (Extraída de Hueth et al, 2022)	23
Figura 11. Tempo de tratamento com aciclovir. IC: intervalo de confiança; DM: diferença média; ME: meningite e/ou encefalite.	24
Figura 12. Tempo de tratamento com antibióticos. IC: intervalo de confiança; DM: diferença média; ME: meningite e/ou encefalite.	24

Lista de Quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	20
Quadro 2. Componentes “PIRCOS”, desenvolvida pelo demandante	21
Quadro 3. Estratégias de busca utilizadas pelo demandante (por base) pergunta “PIRCOS” pelo grupo demandante	23
Quadro 4. Estratégias de busca utilizadas pelo NATS	25
Quadro 5. Estratégia de busca do NATS nas plataformas consultadas.....	25
Quadro 6. Características dos artigos incluídos na busca do NATS.	30
Quadro 7. Avaliação do risco de viés segundo QUADAS, aplicada pelo NATS	14
Quadro 8. Avaliação do risco de viés segundo ROBINS I, aplicada pelo NATS.....	14
Quadro 9. Avaliação do risco de viés segundo Robis, aplicada pelo NATS	15
Quadro 10. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) – feita pelo Demandante.....	17
Quadro 11. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) – feita pelo NATS.	18
Quadro 12. Dados de Sensibilidade e Especificidade (população em geral) do PCR Multiplex, segundo a literatura avaliada pelo NATS.....	21
Quadro 13. Características do estudo de custo-efetividade elaborado pelo demandante	26

Quadro 14. Avaliação de custo-efetividade (caso base) - Demandante.....	27
Quadro 15. Dados regulatórios acerca do teste para detecção de encefalite e meningite.....	32
Quadro 16. Opiniões relativas à incorporação Teste PCR multiplex direto rápido (Painel de Meningite/Encefalite (ME) FilmArray® / BioFire® FilmArray® Meningitis/Encephalitis- ME) para diagnóstico de meningite e encefalite, presentes nas contribuições recebidas na CP nº 49/2024.....	39
Quadro 17. Dados regulatórios acerca do teste para detecção de encefalite e meningite.....	40
Quadro 18. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 49/2024 sobre resultados negativos /dificuldades relacionados às tecnologias em avaliação.....	41
Quadro 19 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 49/2024 sobre Resultados positivos e negativos relacionados ao uso de outras tecnologias para diagnóstico de meningites e encefalites.....	42
Quadro 20 – Avaliação das referências enviadas nos anexos pela empresa fabricante de tecnologia análoga à especificamente mencionada pelo demandante.....	45

Lista de Tabelas

Tabela 1. Avaliação de Impacto Orçamentário calculada pelo demandante- cenário conservador	29
Tabela 2. Avaliação de Impacto Orçamentário calculada pelo demandante- cenário moderado.....	29
Tabela 3. Avaliação de Impacto Orçamentário calculada pelo demandante- cenário agressivo	29
Tabela 4. Avaliação de Impacto Orçamentário calculada pelo NATS.....	31
Tabela 5 - Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 49/2024.....	36

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	14
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	14
3. RESUMO EXECUTIVO	15
4. INTRODUÇÃO	18
1.1. 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	18
1.2. 4.2 Diagnóstico e tratamento recomendados	19
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	19
5.1 Preço proposto para incorporação	20
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	21
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	21
6.2 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS	24
6.3 Caracterização dos estudos selecionados pelo demandante	28
6.4 Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS.....	30
6.5 Risco de viés dos estudos selecionados, avaliação do demandante	34
6.6 Risco de viés dos estudos selecionados, avaliação do NATS	35
6.7 Qualidade geral das evidências (GRADE), avaliação do demandante e do NATS.....	16
6.8 Efeitos desejáveis da tecnologia, sumário da avaliação do Demandante e do NATS	19
6.9 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	24
6.10 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	25
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	25
7.1 Análise crítica da avaliação de custo-efetividade apresentada pelo demandante	25
7.2 Análise crítica do impacto orçamentário apresentada pelo demandante.	28
8. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	31
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	31
11. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS	33
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
13. PERSPECTIVA DO PACIENTE	34
14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	35
15. CONSULTA PÚBLICA.....	35
15.1. Análise qualitativa das contribuições.....	35
15.2. Contribuições para o tópico evidências científicas.....	43
15.3. Contribuições para o tópico estudos econômicos.....	43
15.4. Análises complementares.....	44

16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	46
17. DECISÃO	46
18. REFERÊNCIAS	467

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do teste PCR multiplex para a detecção de múltiplos agentes bacterianos, virais e fúngicos causadores de meningites e encefalites, visando avaliar a incorporação desta tecnologia no Sistema Único de Saúde (SUS).

A análise crítica da demanda externa foi elaborada pelo NATS do Núcleo de Tecnologias Estratégicas em Saúde, da Universidade Estadual da Paraíba (NUTES-UEPB).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse que possam ter influenciado os resultados deste relatório.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Teste PCR multiplex para detecção de agentes bacterianos, virais e fúngicos, causadores de meningites e encefalites

Indicação: Diagnóstico de meningite e/ou encefalite aguda de origem comunitária

Demandante: Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial

Introdução: 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 de poder causar 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. As taxas de incidência das meningites no país são de 0,1/100.000 habitantes. A meningite bacteriana é uma forma mais grave da doença, se comparada à viral (mais frequente), com altas taxas de morbimortalidade. Já a encefalite, que também pode ser causada por bactérias, fungos e vírus, pode ser fatal em 1 a cada 5 casos. Além disso, um elevado percentual de pacientes desenvolve sequelas neurológicas. A velocidade de obtenção do diagnóstico da meningite e/ou encefalite, assim como a identificação do agente etiológico são fundamentais para que se estabeleça uma terapia eficaz rapidamente, evitando a morbimortalidade causada por estas doenças. Outro aspecto potencial é a redução dos custos advindos do tempo necessário para a identificação da etiologia, uma redução neste tempo poderia significar, por exemplo, redução em tempo de internação destes pacientes. A cultura do líquido é o teste diagnóstico padrão-ouro para a investigação etiológica bacteriana e fúngica, porém, exames diretos do líquido e a realização da reação em cadeia da polimerase (PCR) para agentes etiológicos suspeitos são frequentemente adicionados, pois podem fornecer informações mais rápidas sobre possíveis agentes envolvidos, incluindo a presença de vírus. Com base nestes aspectos, o demandante solicitou a incorporação do teste PCR multiplex que, seria um teste diagnóstico abrangente e rápido e multiplex para a identificação do agente etiológico. É importante ressaltar que a tecnologia proposta NÃO substitui a realização do exame padrão-ouro e sim permitiria a realização de múltiplos exames de PCR simultaneamente, para tentar identificar 14 diferentes patógenos.

Pergunta: (demandante). 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 de pacientes com suspeita dessas doenças?

Evidências clínicas: Na busca do NATS, foram pesquisados estudos nas plataformas Scopus e Pubmed, além de busca manual de lista de referências incluídas e foram encontrados 2.933 estudos. Após a exclusão das duplicatas, permaneceram 1.923 e destes, 91 referências foram lidas na íntegra. Ao final desta etapa, restaram 27 artigos para a análise final. A busca do NATS indicou heterogeneidade em termos de acurácia do teste, especialmente em função do microrganismo testado. A aplicação da ferramenta GRADE para avaliar os desfechos sensibilidade, especificidade, tempo de uso de antimicrobiano, tempo de internação e tempo de uso de antiviral (aciclovir), em termos de certeza de evidência, foi respectivamente: muito baixa, baixa, muito baixa, muito baixa e moderada.

Avaliação econômica: A avaliação apresentada pelo demandante se caracterizou por ser uma análise de custo-efetividade para comparar o uso do teste diagnóstico teste PCR multiplex para a detecção de multiplosagentes bacterianos, virais e fúngicos causadores de meningites e encefalites 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 empíricos necessários até o diagnóstico da meningite e encefalite sob a perspectiva do SUS. 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 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 para a identificação de múltiplos agentes patógenos causadores de meningites e encefalites teve 12 dias e 4 dias evitados para a população geral e pediátrica respectivamente. A razão de custo-efetividade incremental do teste PCR multiplex 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.

A análise do NATS observou que, em geral, a avaliação econômica está adequadamente construída e se assenta sobre princípios aceitáveis, a despeito de haver alguns aspectos que poderiam ser aprimorados, como horizonte temporal e a estimativa de recursos dispendidos e custos. Um aspecto importante que não foi abordado na avaliação econômica apresentada foi a possível necessidade de compra/instalação de equipamento que realiza o exame PCR multiplex, potencialmente de grande impacto financeiro. O uso dos PCRs *in house*, disponíveis em muitos hospitais SUS hoje, não foi contabilizado pelo demandante.

Análise do impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário, nas estimativas do NATS aponta para uma economia, entre cerca de 17 a 52 milhões de reais em 5 anos. Vale também lembrar que estes cálculos não consideraram o valor de aquisição e instalação do equipamento necessário, posto que se assumiu que em 100% dos casos o mesmo seria adquirido na forma de comodato (aspecto assumido também pelo demandante).

Por fim, segundo a avaliação do NATS a AIO empreendida pelo demandante, ainda que formalmente siga aspectos recomendados pelas diretrizes específicas, tem potencialmente algumas questões, como a não contabilização da aquisição dos aparelhos necessários para a implantação desta forma de testagem de maneira ampla no SUS

Recomendações internacionais: O NATS conduziu busca nas agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). As agências investigadas foram: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) da Inglaterra e País de Gales; *Canada's Drug agency – L'Agence des Médicaments du Canada* (CDA- AMC), do Canadá; *Swedish Council on Health Technology Assessment*, da Suécia; *Haute Autorité de Santé*, da França; *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia; *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), da Austrália; *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC), da Nova Zelândia; *Gemeinsamer Bundesausschuss* (G-BA), da Alemanha e o *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), também da Alemanha. Não foram encontrados registros em nenhuma das agências que apresentasse recomendação sobre a incorporação da tecnologia em questão.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar dispositivos médicos utilizados na detecção de meningite e encefalite. A busca foi realizada nos dias 27 e 28 de junho de 2024, utilizando-se as bases de dados Clinical Trials e Cortellis. A partir das pesquisas aplicadas e dos critérios de inclusão e exclusão adotados, foi identificado 1 estudo no qual foi avaliado a eficácia de um teste diagnóstico de detecção de patógenos que causam a infecção no sistema nervoso central por meio da técnica de sequenciamento metagenômico de próxima geração (mNGS).

Perspectiva do paciente: a Chamada Pública nº 33/2024 para participar da Perspectiva do Paciente sobre esse tema foi aberta entre 16/5/2024 e 20/5/2024. Cinco pessoas se inscreveram e uma representante de associações de pacientes participou como titular. A participante apresentou relato da experiência de adoecimento do seu filho, descrevendo aspectos envolvidos no diagnóstico e no tratamento, além de mencionar as sequelas decorrentes da doença, em especial, as amputações. Além disso, ela destacou a importância do acesso a tecnologias para diagnóstico rápido e oportuno da meningite.

Considerações finais: Os resultados das evidências encontradas na revisão da literatura empreendida pelo demandante e pelo NATS foram discordantes em alguns aspectos. Houve limitações relevantes em relação à busca realizada pelo demandante como não inclusão da literatura cinzenta. Além disso os desenhos dos estudos de interesse não foram claramente explicitados.

A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE foi avaliada pelo demandante e pelo NATS apresentaram grandes diferenças entre si. Foram concordantes em termos de grau de certeza de evidência apenas os desfechos 'tempo de uso de terapia antimicrobiana' e 'tempo de hospitalização', ambos de muito baixa certeza. Já a certeza da evidência para a sensibilidade, especificidade e tempo de terapia antiviral foram divergentes e de acordo com a avaliação do demandante e do NATS, foram classificadas respectivamente como: moderada vs muito baixa, alta vs baixa e muito baixa vs moderada.

Em relação a dois desfechos apresentados pelo demandante (tempo de terapia antimicrobiana/antibiótica empírica e tempo até o resultado) o NATS não encontrou evidências, dentre as incluídas, para fazer estes cálculos.

A busca e a síntese de evidências, são a base da realização da avaliação econômica e da análise de impacto orçamentário. Estas ainda que metodologicamente obedecem à maioria dos preceitos recomendados, se forem baseadas em evidências frágeis ou contraditórias, podem gerar resultados que não se coadunam com a realidade, ou que, se associam a incertezas relevantes. O que vem a ser o caso aqui analisado, as divergências entre as análises realizadas pelo demandante e pelo NATS não são insignificantes, sendo que as avaliações empreendidas pelo NATS indicam evidências pouco robustas e em sua imensa maioria, considerando-se o GRADE de muito baixa ou baixa qualidade (4 dos 56 desfechos).

Recomendação Preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos da Conitec, na 131ª Reunião Ordinária da CONITEC, realizada em 3 de julho de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do teste PCR multiplex direto rápido (Painel de Meningite/Encefalite (ME) FilmArray®/ BioFire® FilmArray® Meningitis/Encephalitis- ME) para diagnóstico de meningite e encefalite. O Comitê considerou que existem incertezas sobre a escolha específica do produto fabricado pela BioMérieux Brasil e sobre as vantagens do produto sobre outras opções de diagnóstico molecular.

Consulta Pública: A maioria dos respondentes (98%) discordou da recomendação preliminar da Conitec, desfavorável à incorporação. Nas opiniões sobre a incorporação, as pessoas mencionaram a rapidez do resultado, a acurácia da tecnologia, o favorecimento da escolha da conduta terapêutica mais adequada, o que diminui tempo de internação, mortalidade, uso indiscriminado de antimicrobianos, bem como promove uma redução de custos, de forma geral. Também foi referida a importância do acesso ao teste por meio do SUS para ampliar as opções diagnósticas de meningites e encefalites. Sobre os resultados positivos e facilidades, foram citadas a acurácia diagnóstica e o favorecimento da escolha do tratamento mais adequado. Quanto aos resultados negativos e dificuldades, destacaram-se o alto custo da tecnologia e a falta de acesso pelo SUS.

Em relação às contribuições apresentadas sobre o item ‘evidência científica’, houve 14 contribuições, já sobre o tópico ‘estudos econômicos’ houve 12 delas. Em ambas as situações, 2 contribuições vieram de empresas e 1 de um conjunto de setores da Secretaria de Saúde do estado da Bahia. A maioria das contribuições foram de profissionais da saúde. Foram enviados 7 anexos, sendo que 1 deles continha um artigo completo e outro com um texto, no qual referências da literatura foram citadas. Todas as referências apresentadas no formato de textos livres ou anexos foram avaliadas e não se encontrou dados que repercutissem de forma relevante nas análises realizadas, sendo que a maioria destas já havia sido analisada previamente. As demais não foram incluídas nas análises por não preencherem os critérios estabelecidos nas perguntas de pesquisa.

Recomendação Final da Conitec: Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos da Conitec, em sua 134ª Reunião Ordinária da Conitec em 3 de outubro de 2024, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação do teste PCR para detecção de múltiplos agentes bacterianos, virais e fúngicos, causadores de meningites e encefalites. O uso de testes moleculares foi destacado por seu papel na identificação rápida e precisa de doenças, levando, em última análise, a tratamentos eficazes e redução de internações hospitalares. Foi considerado também os benefícios econômicos desses testes e o potencial de modernização do sistema de saúde pública do Brasil. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 935/2024.

Decisão: incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o teste PCR multiplex para detecção de múltiplos agentes bacterianos, virais e fúngicos, causadores de meningites e encefalites, publicada no diário Oficial da União, nº 243, seção 1, página 512, em 18 de dezembro de 2024.

Compêndio Econômico

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço final proposto para incorporação	Teste PCR multiplex R\$ 7.611,00
RCEI	R\$ -474,00/por dia de hospitalização reduzido
População estimada	De 227.528 a 232.740 indivíduos (em 5 anos)
Impacto orçamentário	Conservador (10% incrementais ao ano, com difusão inicial em 10%): R\$-172.819.765,00.

Moderado (20% incrementais ao ano, sendo a difusão inicial de 20%): R\$-345.655.227,00
Agressivo: 10% incrementais ao ano, sendo a difusão inicial de 80%. R\$-539.820.125,00.

4. INTRODUÇÃO

1.1. 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Infecções do sistema nervoso central (SNC), como meningite e encefalite, podem ser causadas por diversos agentes infecciosos, como bactérias, vírus, parasitas ou fungos, e podem desenvolver sintomas variados, que podem ser autolimitados, induzir seqüela neurológica e até morte [1,2].

A meningite e encefalite são processos distintos, enquanto essa primeira é um processo inflamatório das meninges, membranas que envolvem o cérebro e a medula espinhal, a encefalite é uma condição grave, em que existe o comprometimento do parênquima encefálico [1,2]. Os agentes causadores de ambas as doenças variam de acordo com as características do paciente, como idade, imunossupressão ou histórico de viagens, havendo algumas diferenças de patógenos em neonatos, crianças e adultos mais velhos [1-6].

No geral, os casos incidentes de meningite aumentaram globalmente entre 1990 e 2016, de 2,50 milhões de casos para 2,82 milhões de casos [1,7]. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que ocorram, aproximadamente, 1,20 milhões de casos e 135 mil mortes por meningite a cada ano no mundo (cerca de 20 casos por 100.000 pessoas), em 2017 houve cerca de 5 milhões de novos casos e 290.000 mortes por meningite [7,8]. Embora as mortes devido à meningite tenham diminuído globalmente, ainda representaram quase 0,6% das mortes em todas as idades e 3,0% das mortes em crianças menores de 5 anos a partir de 2016, com o fardo das doenças suportado principalmente pelos países com níveis socioeconômicos mais baixos [1-6].

No Brasil, entre os anos de 2007 e 2020, foram notificados 393.941 casos suspeitos de meningite. Destes, foram confirmados 265.644 casos, sendo a meningite viral a mais frequente seguida pela bacteriana [9,10]. A encefalite também continua a ser um problema de saúde significativo. Nos Estados Unidos, estudos indicam que as encefalites são responsáveis por aproximadamente 20.000 hospitalizações por ano, destas cerca de 5,8% dos quais tem um resultado fatal [1,2]. Não há dados precisos no Brasil sobre encefalites, estima-se que o número anual de casos de encefalites virais, no período entre 2018 e 2023 seja de cerca de 1980/ano [10].

Globalmente os principais causadores das doenças supracitadas são os microrganismos *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e sp, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, vírus Varicela zoster, Influenza, Morbillivirus (sarampo), arnavírus entre outros enterovírus e arbovírus [1,2,7].

No Brasil os microrganismos de relevância são em parte os mesmos: *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* e *H. influenzae*, *Mycobacterium tuberculosis*; *Streptococcus* sp. – especialmente os do grupo B; *S. agalactiae*; *L. monocytogenes*; *Staphylococcus aureus*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Klebsiella pneumoniae*; *Enterobacter* sp.; *Salmonella* sp.; *Proteus* sp. Quanto à meningite viral, os principais causadores: enterovírus, arbovírus, vírus da caxumba, arnavírus (coriomeningite linfocitária), HIV 1, vírus do sarampo, adenovírus, vírus do grupo herpes, varicela-zóster, Epstein-Barr e citomegalovírus. Quanto à meningite fúngica, os microrganismos *Cryptococcus neoformans* e *gattii*, *Candida albicans* e *tropicalis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis* e *Aspergillus fumigatus*. Em relação à bem menos frequente a meningite causada por parasitas pode ser citar o *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi*, *Plasmodium* sp, *Taenia solium*, *Cysticercus cellulosae* e *Angiostrongylus cantonensis* [9,10].

1.2. 4.2 Diagnóstico e tratamento recomendados

O diagnóstico envolve a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) ou líquido e os achados diferem de acordo com o tipo de meningite, mas podem se sobrepor. Se os pacientes têm sinais sugestivos de aumento da pressão intracraniana ou um efeito de massa, é recomendado a realização de neuroimagens (TC ou RM) antes da punção lombar [11]. A análise do LCR é de vital importância na suspeita de meningite pois as características clínicas por si só não são capazes de distinguir meningite de outros diagnósticos ou as diferentes etiologias. A cultura do LCR é o teste diagnóstico padrão-ouro para a investigação etiológica bacteriana e fúngica, porém, exames diretos do LCR e a realização de reação em cadeia da polimerase (PCR) para agentes etiológicos suspeitos são frequentemente adicionados. Estes últimos podem dar informações sobre agentes etiológicos específicos, incluindo-se sobre a presença de vírus, que não costumam ser identificados pelos exames de cultura específicos [1,11,12]. A sensibilidade da cultura é de 60–90% para LCR coletado antes do início do tratamento com antibióticos, com resultados positivos geralmente disponíveis dentro de 24 a 48 horas [1,12,13]. O rendimento da cultura diminui significativamente em pacientes pré-tratados. Além das culturas do LCR, hemoculturas devem ser realizadas [12,13].

A velocidade de obtenção do diagnóstico da meningite e/ou encefalite, assim como a identificação do agente etiológico são fundamentais para que se estabeleça uma terapia eficaz o mais rápido possível, evitando a morbimortalidade causada por estas doenças [1,2,7,8].

Em relação ao tratamento preconizado, a instituição precoce de antimicrobianos, especialmente frente à suspeita de etiologia bacteriana se faz essencial. Devido à impossibilidade e indisponibilidade de identificação imediata do agente etiológico, em inúmeros casos (especialmente frente à suspeita de casos de etiologia bacteriana), existe a recomendação do uso de tratamento empírico [12,13], que se baseia nos patógenos mais frequentemente causadores dessas doenças [10-13].

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O quadro 1, abaixo, apresenta a descrição da tecnologia analisada.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Características	Demanda
Tipo	Produto (teste diagnóstico)
Tecnologia	Teste de diagnóstico in vitro multiplex qualitativo baseado em ácido nucleico destinado ao uso com sistemas BioFire® FilmArray®.
Nomes comerciais	BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel
Apresentações	-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).
Detentores do registro	BioMérieux Brasil indústria e comércio de produtos laboratoriais LTDA.
Fabricantes	Biofire Diagnostics, LLC - Estados Unidos da América.
Indicações aprovadas na Anvisa	Identificação rápida e precisa de agentes infecciosos do sistema nervoso central.
Indicação proposta	Diagnóstico de Meningite/Encefalite Comunitária Aguda.
Registro ANVISA	10158120699
Contraindicações:	Não relatadas
Cuidados e precauções	Não relatados
Riscos associados	Não relatados
Eventos adversos	Não relatados

5.1 Preço proposto para incorporação

O demandante não apresentou no corpo do dossiê o preço proposto por apresentação (modelo com 6 kits de testes e com 30 kits de testes), no material complementar enviado, referente à análise econômica encontrou-se o preço definido por teste pelo demandante R\$820,00, porém, este custo foi calculado para o modelo de comodato, ou seja, sem custos de compra ou locação de equipamentos.

Este valor refere-se, portanto, ao reagente para análise, equipamento *FilmArray Torch*, estação de preparo, software de análise e manutenção (incluídos no custo por teste). Importante ressaltar que a modalidade mencionada (comodato) não será necessariamente aquela adotada pelos centros do SUS caso ocorra a incorporação do método

diagnóstico. Na hipótese de ser utilizado algo diferente do comodato (aluguel ou compra), redundaria numa subestimação do custo apresentado pelo demandante.

Sendo assim, assumiu-se que o valor por cada kit de teste que está sendo proposto, seria este.

Foram realizadas consultas no Catálogo de Materiais (CATMAT) para a tecnologia proposta (<https://catalogo.compras.gov.br/cnbs-web/busca>) na tentativa de pesquisar eventuais compras deste no Banco de Preços (BPS), sem sucesso.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Teste PCR multiplex para detecção de múltiplos agentes bacterianos, virais e fúngicos, causadores meningites e encefalites visando avaliar a incorporação deste no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

A O demandante considerou a seguinte pergunta de pesquisa em sua avaliação: *“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 “*

É relevante mencionar que o acrônimo utilizado pelo demandante foi criado por ele: PIRCOS. No caso de NATS optou-se por utilizar uma pergunta PICO, com desfechos que contemplassem desfechos de acurácia e clínicos (num formato utilizado em outros produtos técnicos de equipamentos).

Quadro 2. Componentes “PIRCOS”, desenvolvida pelo demandante

P	População	Pacientes com suspeita de meningite/encefalite Amostra: líquido cefalorraquidiano (LCR)
I	Intervenção/tese índice	Teste PCR multiplex direto rápido 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	Desfechos	Acurácia diagnóstica 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.

		Impacto clínico Uso de antibiótico, uso de antiviral, tempo de hospitalização, tempo para resultado de teste, qualidade de vida, mortalidade
S	Delineamentos de estudos elegíveis	<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.

Fonte: Dossiê do demandante

Sendo que este utilizou duas perguntas norteadoras, 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 amostra de líquidos 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?

O demandante buscou dados em duas bases de dados, o PubMed e Scopus. Também afirmam que foram feitas buscas diretas nas referências dos artigos encontrados. Segundo o dossiê as buscas se realizaram até dezembro de 2022.

Pelo que foi descrito os delineamentos incluídos seriam (de acordo com a tabela 5 na página 50 do dossiê: a) 'Acurácia diagnóstica'- Estudos que compararam PCR multiplex direto rápido com métodos convencionais **sem pré-seleção das amostras** de LCR dos pacientes em relação ao status diagnóstico; e, b) 'Impacto clínico'- 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. Especialmente em relação aos estudos voltados aos desfechos de 'impacto clínico', foram avaliados como particularmente vagos, levando às dúvidas relevantes: estudos prospectivos e retrospectivos seriam igualmente considerados? Controles históricos seriam aceitos? Séries de caso, transversais e casos-controles, seriam aceitos junto com coortes, ainda que com diferenças importantes em delineamento, aspectos que podem ser elucidados e força de evidências?

Os critérios de elegibilidade segundo o demandante foram:

Crítérios de Inclusão

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

a) 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.

b) 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.

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.

Como já mencionado, o demandante considerou como comparador tecnologias existentes no SUS para o diagnóstico da possível meningite e/ou encefalite. As estratégias específicas por base de dados e os resultados em termos de artigos encontrados, foram apresentadas no Apêndice 1 do dossiê do demandante, e são reproduzidas a seguir.

Quadro 3. Estratégias de busca utilizadas pelo demandante (por base) pergunta “PIRCOS” pelo grupo demandante

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))

O fluxograma com os resultados do processo de busca e elegibilidade se encontra a seguir (Figura 1)

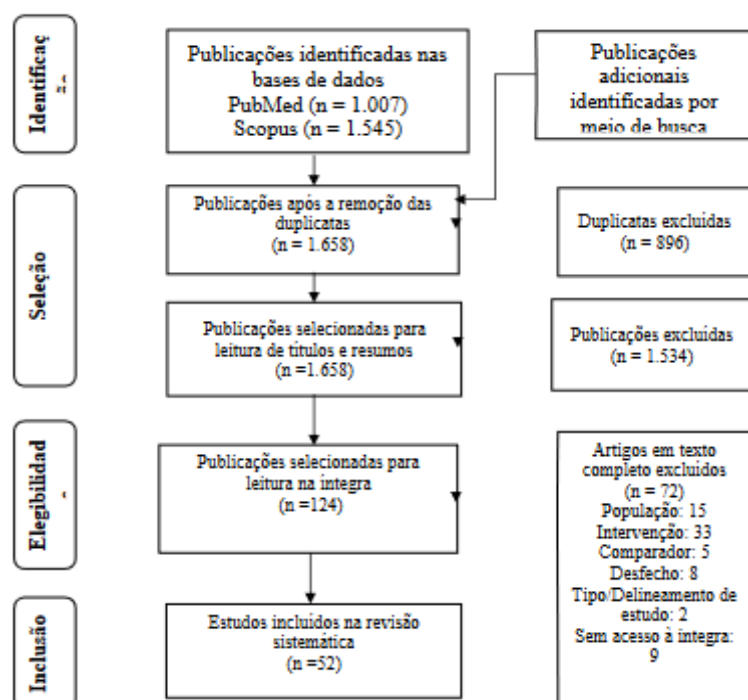


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos feita pelo demandante
Fonte: Dossiê do demandante.

O demandante também explicitou que a classificação da certeza do conjunto das evidências dos desfechos de eficácia, efetividade e segurança dos estudos incluídos, foram realizadas de acordo com o sistema GRADE.

Após avaliação crítica da revisão sistemática conduzida pelo demandante, pode-se apontar as seguintes limitações: foi realizada apenas por um revisor; a declaração de conflito de interesse não foi apresentada; não foram definidas adequadamente as datas utilizadas (mencionou-se que a busca foi feita em dezembro de 2022, mas nada sobre uma possível limitação de data de início foi dita) ou se houve limitações de idiomas, não foi explicitado de forma específica pelo demandante todos os desenhos pretendidos; foram incluídas 2 bases de dados, dentre elas o Medline, porém, poderiam ser incluídas outras bases de dados. Outro aspecto não obrigatório, mas que enriquece em transparência, o registro público do protocolo de revisão sistemática não foi feito; assim como buscas em registros de ensaios clínicos ou em bases de literatura cinzenta; por fim, não foi adotado processo lógico de hierarquização da evidência para a escolha dos desenhos dos estudos elegíveis.

6.2 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS

Com base na pergunta PIRCOS estabelecida pelo demandante, foram realizadas novas buscas nas bases de dados, utilizadas por este:

Quadro 4. Estratégias de busca utilizadas pelo NATS

P - População	Pacientes adultos e pediátricos com suspeita de meningite bacteriana aguda
I - Intervenção	Testes PCR Multiplex
C - Comparação	Exames diretos, culturais, testes de antígeno e de PCR, realizados no LCR
O - Desfechos	Primários -Acurácia: Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e Razão de verossimilhança. -“Impacto clínico”: Tempo de uso de antimicrobianos (antibacterianos, antivirais ou antifúngicos), tempo de internação/hospitalização, tempo até o resultado do exame, qualidade de vida*, mortalidade, Secundários -Segurança
Desenho de Estudo	-Acurácia: Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e Razão de verossimilhança.

Observações:

*não é usual utilizar-se de desfechos de qualidade de vida em eventos agudos ou hiperagudos, nos quais não se mantenha acompanhamento dos pacientes após a alta, porém, como o demandante citou este desfecho, o mesmo foi incluído nessa análise.

Como o demandante fez as buscas no MEDLINE (via Pubmed) e Scopus, não foram realizadas pelo NATS buscas em bases como Cochrane Library, BVS (incluindo-se a LILACS), EMBASE, bases de registros de estudos e literatura cinza. Ressalta-se, porém, que realizar tal busca em todas estas bases supracitadas enriquece o conjunto de evidências. A busca foi realizada em 20 de março de 2024, segundo critérios de inclusão e exclusão definidos pelo demandante. Definiu-se de forma mais clara os desenhos considerados aceitáveis. Não houve limites para língua ou de tempo/datas. Utilizou-se apenas limitações de campos que reproduziam as aplicadas pelo demandante.

O Quadro 5, a seguir, apresenta a estratégia de busca utilizada em cada uma das bases de dados selecionadas, bem como os números de resultados.

Quadro 5. Estratégia de busca do NATS nas plataformas consultadas.

Bases de Dados	Buscas	Artigos recuperados
MedLine via PubMed	#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])	1.129
	Estratégia completa (Encephalitis [Mesh] OR Encephalitis [TIAB] OR Meningoencephalitis [TIAB] OR Meningitis [Mesh] OR Meningitis [TIAB]) AND (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	<p>#1 TITLE-ABS-KEY(Encephalitis OR Meningoencephalitis OR Meningitis)</p> <p>AND</p> <p>#2 TITLE-ABS-KEY(((Multiplex* OR panel*) AND (PCR* OR "polymerase chain reaction" OR assay* OR test*)) OR (multiplex* AND panel))</p>	1.804
	<p>Estratégia completa TITLE-ABS-KEY (encephalitis OR meningoencephalitis OR meningitis) AND TITLE-ABS-KEY (((multiplex* OR panel*) AND (pcr* OR "polymerase chain reaction" OR assay* OR test*)) OR (multiplex* AND panel))</p>	
Total	-----	2.933

O processo de elegibilidade dos estudos foi realizado em 2 etapas, por 2 revisores independentes. A primeira etapa consistiu na triagem dos estudos por avaliação de título e resumo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®. Na segunda etapa foi realizada a avaliação por texto completo. Não houve conflitos em relação à avaliação dos revisores (estabeleceu-se que no caso destes, haveria discussão até que se chegasse a um consenso e, na impossibilidade deste, um terceiro revisor opinaria).

Foram encontrados 2.933 estudos, destes 1.010 eram duplicatas. Após a exclusão das duplicatas, permaneceram 1.923 estudos, seguiu-se a elegibilidade por título e resumo, tendo restado 91 referências para leitura de texto completo, ao final desta etapa restaram 27 artigos para a análise final. A figura 2 representa este processo. Os estudos excluídos na fase final da seleção estão descritos no anexo 1 deste documento.

A reprodução da busca pelo NATS alcançou resultados diversos dos apresentados pelo demandante possivelmente devido ao estabelecimento do período de busca mais longo (o demandante encerrou suas buscas em dezembro de 2022). Por outro lado, os delineamentos selecionados pelo demandante não estão claros, os critérios descritos no dossiê dão margem à dúvidas em relação a esse aspecto, assim é possível que o fato do NATS ter definido claramente os desenhos de interesse (descritos nas observações do quadro 4), possa ter repercutido no número final daqueles incluídos.

Identificação de estudos a partir das bases de dados e registros

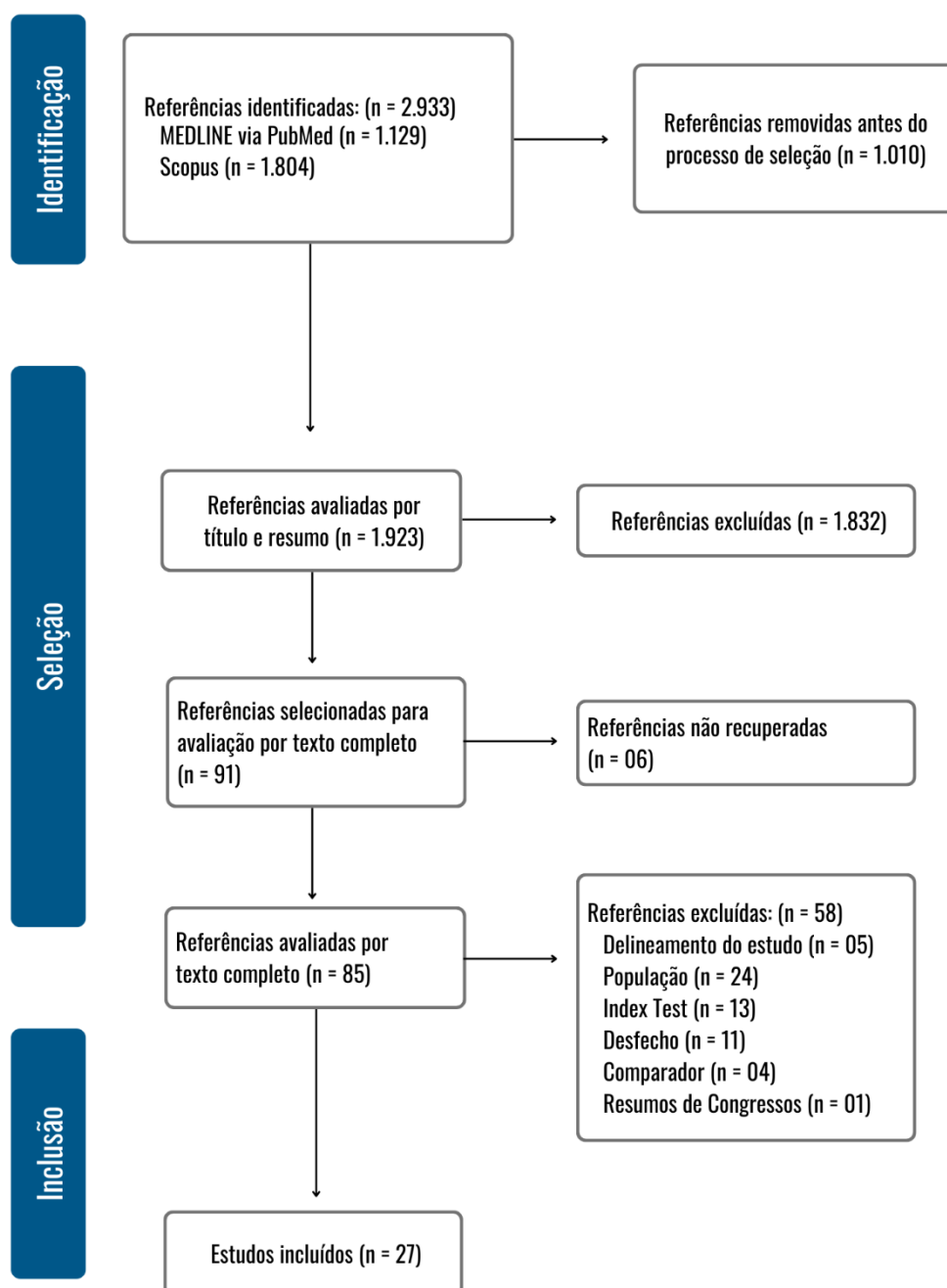


Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança feita pelo NATS

6.3 Caracterização dos estudos selecionados pelo demandante

O demandante incluiu 52 estudos, que estão apresentados a seguir no quadro 6.

Quadro 6. Características dos artigos incluídos na busca pelo demandante

Primeiro autor	Ano	País	Revista	Desfechos	Número de pacientes	Elegibilidade (NATS)	Justificativa para exclusão
Chandran	2022	Índia	Indian Journal of Critical Care Medicine	Impacto Clínico	259	Incluído	NA
Clague	2022	EUA	Open Forum Infectious Diseases	Impacto Clínico	826	Excluído	População sem suspeita ou diagnóstico de M/E.
Hara	2022	Japão	Journal of International Medical Research	Acurácia Diagnóstica	20	Incluído	NA
Lin	2022	Taiwan	Journal of Microbiology, Immunology, and Infection	Impacto Clínico	121	Excluído	População inelegível
Markovich	2022	EUA	Diseases	Impacto Clínico	431	Incluído	NA
O'Campo	2022	Filipinas	Acta Médica Philippina	Acurácia Diagnóstica	98	Incluído	NA
Otake	2022	Japão	Journal of Infection and Chemotherapy	Impacto Clínico	84	Texto completo não recuperado.	NA
Schnuriger	2022	França	Microbiology Spectrum	Acurácia Diagnóstica	1.744	Incluído	NA
Teoh	2022	Irlanda	Plos One	Acurácia Diagnóstica	543	Excluído	Pré seleção da amostra.
Choi	2021	EUA	Open Forum Infectious Diseases	Impacto Clínico	206	Excluído	Ausência de comparador
Chong	2021	Austrália	Pathology	Acurácia Diagnóstica	147	Excluído	Fortificação da amostra
Ena	2021	Espanha	Internal and Emergency Medicine	Impacto Clínico	79	Incluído	NA
Lindstrom	2021	Suécia	Clinical microbiology and infection	Acurácia Diagnóstica	3.571	Não recuperado na busca.	NA
Park	2021	Coréia do Sul	Brain and Development	Impacto Clínico	110	Incluído	NA
Ponfilly	2021	França	Journal of Infection	Impacto Clínico	3.574	Excluído	Amostra fortificada.
Zhao	2021	China	Journal of Pediatric Infectious Diseases	Acurácia Diagnóstica	106	Incluído	NA
D'Inzeo	2020	Itália	European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases	Acurácia Diagnóstica	1135	Excluído	Tecnologia diferente da avaliada.
Díaz	2020	Colômbia	Epidemiology and Infection	Impacto clínico	98	Não recuperado na busca.	NA

Evans	2020	EUA	<i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease</i>	Impacto clínico	208	Incluído	NA
Hagen	2020	Alemanha	<i>BMC Pediatrics</i>	Impacto clínico	92	Incluído	NA
McDonald	2020	EUA	<i>Antibiotics</i>	Impacto Clínico	247	Incluído	NA
Messacar	2020	EUA	<i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease</i>	Impacto Clínico	5.296	Excluído	Nenhum desfecho de interesse.
Moffa	2020	EUA	<i>Antibiotics</i>	Impacto clínico	160	Excluído	Sem comparador.
Peñata	2020	Colômbia	<i>Journal of the São Paulo Institute of Tropical Medicine</i>	Acurácia Diagnóstica	638	Incluído	NA
Pfefferle	2020	Alemanha	<i>BMC Infectious Diseases</i>	Acurácia Diagnóstica	171	Excluído	População inelegível.
Posnakoglou	2020	Grécia	<i>European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases</i>	Impacto Clínico	142	Excluído	População inelegível.
Van	2020	EUA	<i>Clinical Microbiology and Infection</i>	Acurácia Diagnóstica	1384	Excluído	Possível viés de seleção.
Boudet	2019	França	<i>Plos One</i>	Acurácia Diagnóstica	708	Excluído	Delineamento inelegível.
Cailleaux	2019	França	<i>European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases</i>	Impacto Clínico	130	Excluído	Nenhum desfecho de interesse.
Dack	2019	EUA	<i>Kansas Journal of Medicine</i>	Impacto clínico	97	Não recuperado na busca	NA
DiDiodato	2019	Canadá	<i>Open Forum Infectious Diseases</i>	Impacto clínico	117	Incluído	NA
Domingues	2019	Brasil	<i>The Brazilian Journal of Infectious Diseases</i>	Acurácia Diagnóstica	436	Excluído	População inelegível
Du	2019	China	<i>Annals of Translational Medicine</i>	Acurácia Diagnóstica	68	Incluído	NA
Lee	2019	Taiwan	<i>Journal of Microbiology, Immunology, and Infection</i>	Acurácia Diagnóstica	42	Excluído	População inelegível
Leli	2019	Itália	<i>Le Infezioni in Medicina</i>	Acurácia Diagnóstica	109	Incluído	NA
López-Amor	2019	Espanha	<i>Revista Española de Quimioterapia</i>	Acurácia Diagnóstica	21	Excluído	Pré-seleção da amostra.
Nabower	2019	EUA	<i>Hospital Pediatrics</i>	Impacto clínico	571	Incluído	NA
Radmard	2019	EUA	<i>Frontiers in Neurology</i>	Acurácia Diagnóstica	705	Incluído	NA
Tarai	2019	Índia	<i>Neurological Sciences</i>	Acurácia Diagnóstica	969	Excluído	Nenhum desfecho de interesse
Barnes	2018	Etiópia	<i>BMC Infectious Diseases</i>	Acurácia Diagnóstica	218	Excluído	Nenhum desfecho de interesse.

Blaschke	2018	EUA	<i>Journal of Clinical Microbiology</i>	Acurácia Diagnóstica	145	Excluído	Nenhum desfecho de interesse.
Chang	2018	EUA	<i>Military Medicine</i>	Acurácia Diagnóstica	54	Excluído	Nenhum desfecho de interesse.
O'Brien	2018	Austrália	<i>The Pediatric Infectious Disease Journal</i>	Impacto Clínico	65	Excluído	Tecnologia diferente da avaliada.
Piccirilli	2018	Itália	<i>New Microbiologica</i>	Acurácia Diagnóstica	14	Incluído	NA
Arora	2017	EUA	<i>The Pediatric Infectious Disease Journal</i>	Acurácia Diagnóstica	62	Excluído	Pré seleção da amostra.
Launes	2017	Espanha	<i>Journal of Clinical Microbiology</i>	Acurácia Diagnóstica	20	Excluído	Nenhum desfecho de interesse.
Lee	2017	Singapura	<i>Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i>	Acurácia Diagnóstica	25	Excluído	Carta ao editor
Hanson	2016	EUA	<i>Journal of Clinical Microbiology</i>	Acurácia Diagnóstica	342	Excluído	Comentário sobre um estudo de acurácia
Leber	2016	EUA	<i>Journal of Clinical Microbiology</i>	Acurácia Diagnóstica	1560	Incluído	NA
Messacar	2016	EUA	<i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease</i>	Acurácia Diagnóstica	138	Excluído	População inelegível.
Rhein	2016	Uganda	<i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease</i>	Acurácia Diagnóstica	43	Excluído	População inelegível.
Wootton	2016	EUA	<i>Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials</i>	Acurácia Diagnóstica	48	Excluído	Pré seleção da amostra.

6.4 Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS

Na reavaliação feita pelo NATS, a revisão foi composta por 27 estudos, os quais representam uma amostra de 10.399 participantes. O quadro 7, a seguir, apresenta as principais características dos estudos incluídos.

Quadro 6. Características dos artigos incluídos na busca do NATS

Estudo	N	População	Diagnóstico	Comparador	Desfechos
Chandran et al. (2022)	259	Pacientes adultos e pediátricos (3 meses - 86 anos)	Meningite, Encefalite ou Meningoencefalite	Cultura do LCR	Impacto clínico
DiDiodato et al. (2019)	117	Pacientes adultos (43-51 anos)	Meningite, Encefalite ou Meningoencefalite	Cultura do LCR e PCR	Impacto clínico
Domingues et al. (2019)	436	Pacientes adultos (32,7 ± 29,4 anos)	Meningite, Encefalite ou Meningoencefalite	Coloração gram, Cultura Bacteriana e Detecção de Antígeno	Detecção de patógenos
Du B et al. (2019)	68	Pacientes pediátricos maiores de 1 mês	Meningite, Encefalite ou Meningoencefalite	Cultura do LCR	Acurácia diagnóstica

Eichinger et al. (2018)	187	Pacientes pediátricos menores de 3 meses	Meningite, Encefalite ou Meningoencefalite	Cultura do LCR e PCR	Impacto clínico
El-Nawawy et al. (2022)	19	Pacientes pediátricos (1 mês-14 anos)	Meningite ou Meningoencefalite	Hemocultura, Culturas Bacteriana e Fúngica	Impacto clínico
Ena et al. (2021)	46	Pacientes adultos e pediátricos (6 meses-77 anos)	Encefalite, Meningite ou Meningoencefalite	Coloração de Gram, Cultura do LCR e Hemocultura	Impacto clínico
Evans et al. (2019)	208	Pacientes adultos e pediátricos (0-89 anos)	Meningoencefalite	Cultura do LCR	Impacto clínico
Hagen et al. (2020)	46	Pacientes pediátricos menores de 18 anos	Meningite, Encefalite ou Meningoencefalite	PCR	Impacto clínico
Hara et al. (2022)	34	Pacientes adultos (23-85 anos)	Meningite ou Encefalite	Coloração de Gram do LCR e/ou Cultura Bacteriana do LCR, PCR em Tempo Real, Cultura de Sangue e/ou LCR.	Desempenho do painel (detecção de patógenos)
Hueth et al. (2022) (revisão)	2.025	Pacientes adultos e pediátricos (0-89 anos)	Meningite, Encefalite ou Meningoencefalite	Cultura Bacteriana, Fúngica e PCR	Impacto clínico
Kadambari et al. (2024)	303	Pacientes pediátricos menores de 16 anos	Meningite, Encefalite ou Meningoencefalite	Cultura do LCR e PCR	Impacto clínico
Leber et al. (2016)	1.560	Pacientes adultos e pediátricos (< 2 meses - > 65 anos)	Meningite, Encefalite ou Meningoencefalite	Cultura do LCR e PCR de sequenciamento	Acurácia diagnóstica
Lee et al. (2019)	42	Pacientes adultos e pediátricos (1 mês-74 anos)	Meningoencefalite	Cultura bacteriana, Antígeno Criptocócico, Culturas Fúngicas do LCR, Culturas Virais, Testes Sorológicos e PCR.	Detecção de patógenos
Leli et al. (2019)	109	Pacientes adultos (41.5-71 anos)	Meningite ou Encefalite	Cultura do LCR	Acurácia diagnóstica
Lin et al. (2020)	118	Pacientes pediátricos menores de 18 anos	Meningite, Encefalite ou Meningoencefalite	PCRs únicos, Coloração de Gram, Cultura Bacteriana, Culturas virais do LCR, Culturas Fúngica, Testes PCR e Testes Sorológicos	Impacto clínico
López et al. (2024)	313	Adultos (18 - 96 anos)	Meningoencefalite	Cultura do LCR, 16S rRNA PCR e PCR em Tempo Real	Acurácia diagnóstica e Impacto clínico
Markovich et al. (2022)	264	Pacientes adultos e pediátricos (1 mês-acima de 50 anos)	Meningite, Encefalite ou Meningoencefalite	PCR multiplex, PCR simples, Cultura do LCR	Impacto clínico
McDonald et al. (2020)	247	Pacientes pediátricos menores de 1 ano	Meningite ou Encefalite	Painel de Encefalite Meningite FilmArray, Hemoculturas e Uroculturas	Impacto clínico
Messacar et al. (2016)	65	Pacientes pediátricos maiores de 3 meses	Meningite e/ou Encefalite	Cultura de LCR, Testes para enterovírus realizado pelo Xpert EV RT-PCR e HSV detectado por Multicode-RTx HSV RT-PCR	Acurácia diagnóstica e Impacto clínico
Nabower et al. (2019)	571	Pacientes pediátricos menores de 18 anos	Meningite, Encefalite ou Meningoencefalite	Cultura do LCR, PCR de enterovírus	Acurácia diagnóstica e Impacto clínico
Obaro et al. (2023)	400	Pacientes pediátricos menores de 5 anos de idade	Meningite	Um controle de processo de RNA que tem como alvo o transcrito de RNA da	Acurácia diagnóstica

				levedura Schizosaccharomyces pombe e um controle PCR2 que detecta um alvo de DNA.	
Ocampo et al. (2022)	98	Pacientes adultos (19-96 anos)	Meningite	Cultura de LCR	Acurácia diagnóstica
Park et al. (2020)	110	Pacientes pediátricos (5.9 ± 5.2 anos)	Meningite ou Encefalite	Cultura Bacteriana e Viral, e RT-PCR	Impacto clínico
Peñata et al. (2020)	638	Pacientes adultos e pediátricos (6-47 anos)	Meningite ou Meningoencefalite	Coloração de Gram e Cultura do LCR	Acurácia diagnóstica
Piccirilli et al. (2018)	63	Pacientes adultos (18-75 anos)	Meningite ou encefalite	Gram (GS), Cultura do LCR, PCR em Tempo Real e outros testes moleculares de rotina para identificar herpesvírus, enterovírus e adenovírus.	Acurácia diagnóstica e Impacto clínico
Posnakoglou et al. (2020)	127	Pacientes pediátricos (1-72 meses)	Meningite	Cultura do LCR e PCR simples	Impacto clínico
Radmard et al. (2019)	705	Pacientes adultos e pediátricos (3 dias-95 anos)	Meningoencefalite	Exame direto (Coloração de Gram), Cultura bacteriana/fúngica, Teste do antígeno criptocócico (CrAg), Testes de confirmação viral (IgM/IgG ou PCR quantitativo).	Acurácia diagnóstica e Impacto clínico
Rhein et al. (2016)	119	Pacientes adultos (25-44 anos)	Meningite	Cultura e PCR	Acurácia diagnóstica
Schnuriger et al. (2022)	1.680	Pacientes adultos e pediátricos menores de 15 anos	Meningite, Encefalite ou Meningoencefalite	Painel BioFire FilmArray ME Cultura do LCR	Acurácia diagnóstica
Sharma et al. (2022)	113	Pacientes adultos (26,12 anos ± 21,29)	Meningite	Coloração de Gram e Cultura do LCR	Acurácia diagnóstica
Yahia et al. (2014)	110	Pacientes adultos e pediátricos (3 dias - 52 anos)	Meningite	Coloração de Gram e Cultura do LCR	Acurácia diagnóstica
Zhao et al. (2020)	106	Pacientes pediátricos (1 dia - 13,5 anos)	Meningite	Cultura do LCR	Acurácia diagnóstica e Impacto clínico

N - número de participantes. LCR - líquido cefalorraquidiano. PCR - Reação em Cadeia da Polimerase. Idades expressas em intervalo ou média. Os artigos cujos autores estão sublinhados (12 no total) não foram incluídos na busca do demandante

Em relação aos estudos incluídos pelo NATS, 12 dos 27 incluídos, não foram incluídos pelo demandante. Porém, destes, 4 estudos foram publicados após a busca do demandante, ou seja, apenas 8 destes não foram de fato incluídos pelo demandante. Ao avaliar a tabela do demandante dos artigos excluídos, observou-se que apenas 1 dos 8 aparecia como excluído por não ter sido encontrado 'na íntegra' (sic).

Já em relação aos estudos incluídos pelo demandante, mas não pelo NATS, observou-se que 15 deles foram avaliados na fase final da etapa de seleção tendo sido excluídos por não apresentarem comparador (n=1), não avaliarem a tecnologia de interesse (n=1), não corresponder a um dos desenhos de interesse (n=1), utilizarem amostras de pacientes

pré-selecionados, ou seja, que fizeram algum teste laboratorial que aumentava a probabilidade pré-teste de meningite ou encefalite (n=5) ou, por fim, por não explicitar claramente os resultados de desfechos de interesse predefinidos (n=7).

A população dos estudos incluídos pelo NATS abrange pacientes adultos e pediátricos, com idades que variam entre 1 dia à 96 anos. 9 Estudos incluíram apenas pacientes pediátricos [12-20], 8 incluíram apenas a população adulta [21-25] e por fim, 10 estudos avaliaram tanto pacientes pediátricos quanto adultos [29-38].

Quanto ao diagnóstico, 5 estudos incluíram pacientes com diagnóstico de meningite [20,26,28,38], 5 avaliaram pacientes com diagnóstico de meningite ou encefalite [19,22,23,25,27]. Os estudos de Evans et al. [31], Radmard et al. [36] e López et al. [24] investigaram pacientes com meningoencefalite; e os estudos de Peñata et al. [35] e El-Nawawy et al. [14], pacientes com meningite ou meningoencefalite. Os demais estudos abrangeram os diagnósticos de meningite, encefalite ou meningoencefalite.

Dentre os comparadores, a cultura de LCR foi a mais utilizada, estando presente em 24 estudos. Seguido pelo PCR, presente em 8 estudos. Também foram realizados testes como hemocultura, PCR em tempo real, coloração de gram e testes sorológicos.

No que se refere aos desfechos, 12 estudos avaliaram impacto clínico; 10 estudos avaliaram acurácia diagnóstica e 5 avaliaram ambos os desfechos. Para investigação da acurácia diagnóstica, as principais medidas de resultado foram sensibilidade, especificidade, Valor Preditivo Positivo (VPP) e Valor Preditivo Negativo (VPN).

Para avaliação do impacto clínico, as principais medidas de resultados foram o uso de antimicrobianos [20,27,29,30], duração de terapia antimicrobiana 15-17, 19,25,31,32,34]; tempo de internação [14-17, 19,21,31,32]; uso e/ou duração de terapia com aciclovir [14,17,31, 32].

É importante destacar que Hara et al.[24] não apresentam medidas de acurácia, mas o estudo apresenta dados de desempenho quanto a detecção de patógenos e por isso foi colocado no grupo de acurácia.

Em relação aos tipos de desfechos:

- 12 Estudos apresentaram impacto clínico: El-nawawy [14]. Chandran et al. [31], DiDiodato et al. [23], Eichinger et al. [16], Ena et al. [32], Evans et al. [33] Hagen et al. [17], Hueth et al. [34] (revisão), Kadambari et al. [18], Markovich et al. [36], McDonald et al. [27], Park et al. [21];
- 10 estudos apresentaram acurácia diagnóstica: Du B et al. [15], Leber et al. [35], Leli et al. [25], Obaro et al. [20], Ocampo et al. [28], Peñata et al. [37], Schnuriger et al [39], Sharma et al. [30], Yahia et al. [40], Hara et al. [24];
- 5 Estudos apresentaram ambos tipos de desfechos: López et al. [26], Nabower et al. [19], Piccirilli et al. [29], Radmard et al. [38], Zhao et al. [22].

6.5 Risco de viés dos estudos selecionados - avaliação do demandante

Para a avaliação dos artigos o demandante utilizou as ferramentas QUADAS e ROBINS 1 (respectivamente quadros 8 e 9) e em alguns casos aplicou as 2 ferramentas. Aqueles avaliados pelo QUADAS tiveram em quase sua totalidade um risco de viés baixo segundo o demandante, já aqueles nos quais se aplicou a ferramenta ROBINS foram, em 66% (16/24) dos casos, de risco moderado de viés.

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.

Figura 3. Avaliação do risco de viés segundo QUADAS aplicada pelo demandante

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.

Figura 4. Avaliação do risco de viés segundo ROBINS 1 aplicada pelo demandante

6.6 Risco de viés dos estudos selecionados, avaliação do NATS

No caso dos artigos incluídos ao final e avaliados utilizou-se as ferramentas QUADAS e ROBINS I, mas para um deles, que era revisão sistemática foi aplicado o Robis. Estas avaliações se encontram, respectivamente, nos quadros 11, 12 e 13.

Houve discordâncias relevantes entre as avaliações do NATS e do demandante, observa-se isso ao se analisar isoladamente os artigos incluídos pelos dois (demandante e NATS), como por exemplo os artigos Zhao et al [22], Ocampo et al. [28], Peñata et al. [37], Chandran et al. [31], Ena et al. [32], Diodato et al. [23], Park et al. [21], Nabower et al. [19], e Hara et al. [24], este último, por exemplo, no domínio risco de viés, em seleção de pacientes na avaliação do demandante baixo risco, já para o NATS este tópico foi de alto risco. Ou o caso do artigo de Markovich et al. [36] de baixo risco de viés para o demandante e de risco de viés crítico para o NATS.

Quadro 7. Avaliação do risco de viés segundo QUADAS, aplicada pelo NATS

ID	Estudo	RISCO DE VÍES				QUESTÕES DE APLICABILIDADE		
		Seleção dos pacientes	Teste índice	Padrão de referência	Fluxo e Tempo	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência
2	Lopez e cols. (2024)	baixo	alto	alto	alto	baixo	alto	Alto
14	Zhao e cols. (2021)	baixo	incerto	baixo	baixo	baixo	alto	baixo
15	Peñata e cols.(2020)	baixo	incerto	incerto	baixo	baixo	incerto	incerto
17	Du e cols.(2019)	baixo	incerto	incerto	baixo	baixo	incerto	incerto
18	Yahia e cols. (2014)	alto	alto	incerto	incerto	baixo	alto	incerto
21	Leli e cols. (2019)	baixo	incerto	incerto	incerto	baixo	incerto	incerto
23	Leber e cols. (2016)	alto	incerto	incerto	baixo	alto	incerto	incerto
26	Sharma e cols. (2022)	incerto	incerto	incerto	baixo	incerto	incerto	incerto
27	Ocampo e cols. (2022)	incerto	incerto	baixo	baixo	incerto	incerto	baixo
28	Obaro e cols. (2023)	incerto	incerto	baixo	baixo	incerto	incerto	baixo
35	Piccirilli e cols. (2018)	alto	alto	incerto	alto	alto	alto	alto
40	Schnuriger e cols.(2022)	incerto	baixo	baixo	baixo	baixo	baixo	baixo
54	El-Nawawy e cols. (2022)	baixo	incerto	baixo	baixo	baixo	incerto	baixo
59	Hara e cols. (2022)	alto	incerto	incerto	incerto	alto	baixo	baixo

Quadro 8. Avaliação do risco de viés segundo ROBINS I, aplicada pelo NATS

Estudo	Controle de confusão	Seleção	Classificação da intervenção	Desvio da intervenção pretendida	Ausência de dados	Medidas de desfecho	Resultados reportados	Risco de viés geral
Chandran et al. (2022)	Sério	baixo	Sério	Nenhuma informação	baixo	Crítico	baixo	Crítico
Markovich et al. (2022)	baixo	baixo	baixo	baixo	baixo	baixo	baixo	baixo
Ena et al. (2021)	Sério	Crítico	Crítico	Nenhuma informação	baixo	Crítico	baixo	Crítico
El-Nawawy et al. (2022)	Sério	baixo	Sério	Nenhuma informação	baixo	Crítico	baixo	Crítico
McDonald et al. (2020)	baixo	baixo	baixo	baixo	baixo	baixo	baixo	baixo
Radmard et al. (2019)	Sério	baixo	Moderado	Nenhuma informação	baixo	Sério	baixo	Sério
Evans et al. (2019)	baixo	baixo	baixo	baixo	baixo	baixo	baixo	baixo
Didiodato; Bradbury (2019)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Kadambari et al (2024)	Moderado	Moderado	Baixo	Sério	Baixo	Baixo	Moderado	Sério

Nabower et al (2024)	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico	Crítico	Crítico
Hagen et al (2020)	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Nenhuma informação	Moderado
Eichinger et al (2018)	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico	Baixo	Crítico	Baixo	Crítico
Park et al (2020)	Moderado	Baixo	Baixo	Nenhuma informação	Crítico	Nenhuma informação	Nenhuma informação	Crítico

Quadro 9. Avaliação do risco de viés segundo Robis, aplicada pelo NATS

Estudos	Critério de elegibilidade dos estudos						Identificação e seleção dos estudos						Coleta de dados e avaliação do estudo						Síntese e Resultados						Risco de viés geral	
	1	1	1	1	1	RISCO	2	2	2	2	2	RISCO	3	3	3	3	3	RISCO	4	4	4	4	4	4	RISCO	
	1	2	3	4	5		1	2	3	4	5		1	2	3	4	5		1	2	3	4	5	6		
Hueth e colaboradores (2022)	S	PS	S	N	N	Baixo	P S	N	S	S	N I	Incerto	N I	S	S	S	S	Baixo	S	S	S	S	S	S	Baixo	Baixo

Avaliação do risco de viés da RS incluída pela ferramenta Robis.

Estudo	D1	D2	D3	D4	Risco de viés
Hueth e colaboradores (2022)	+	!	+	+	+

Fonte: Baseado em Joanna Briggs Institute (JBI). **Legenda:** + Baixo risco; - Alto risco; ! Incerto.

D1: Critério de elegibilidade dos estudos; D2: Identificação e seleção dos estudos; D3: Coleta de dados e avaliação do estudo; D4: Síntese e Resultados.

Justificativa para incerteza no domínio 2:- Não utilizou uma gama adequada de bases de dados/fontes eletrônicas para relatórios publicados e não publicados;- Não informa se há restrições de inclusão baseadas no formato de publicação ou idioma;

6.7 Qualidade geral das evidências (GRADE), avaliação do demandante e do NATS

Com o objetivo de avaliar a confiança no conjunto de evidências foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE) [43]. Foram incluídos nesta análise os desfechos de eficácia.

A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE foi avaliada pelo demandante (quadro 14) e pelo NATS (quadro 15), com diferenças entre as avaliações. Foram concordantes em termos de grau de certeza de evidência apenas os desfechos ‘tempo de uso de terapia antimicrobiana’ e ‘tempo de hospitalização/internação’, ambos de muito baixa certeza. Já a certeza da evidência para a sensibilidade, especificidade e tempo de terapia antiviral foram divergentes e de acordo com a avaliação do demandante e do NATS, foram classificadas respectivamente como: moderada vs muito baixa, alta vs baixa e muito baixa vs moderada.

Em relação a 2 desfechos apresentados pelo demandante (tempo de terapia antimicrobiana/antibiótica empírica e tempo até o resultado) o NATS não encontrou evidências, dentre as incluídas, para realizar estes cálculos.

Quadro 10. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) – feita pelo Demandante

Estudos	Delimitação	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 ¹	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 ¹	Inconsistência grave ¹	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 ¹	Inconsistência grave ¹	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 ¹	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 ¹	Inconsistência grave ¹	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 ¹	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.

Quadro 11. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) – feita pelo NATS

Certeza de evidência							Impacto	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Sensibilidade									
11	estudo observacional	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	Sensibilidade com variação de 60 a 100%, de maneira geral, nos estudos incluídos	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Especificidade									
14	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave	nenhum	Especificidade com variação de 49 a 98,9%, de maneira geral, nos estudos incluídos	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Tempo de exposição à terapia antibiótica									
7	estudo observacional	não grave	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	A implementação do painel foi eficiente nas iniciativas de gestão antimicrobiana, com uma média geral de redução de um dia no tempo de duração da terapia.	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Tempo de internação									
7	estudo observacional	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^d	nenhum	O painel demonstra redução no tempo de internação, mas não de modo significativo. É importante mencionar que o tempo de hospitalização sofreu influência em relação ao tempo até o resultado do painel.	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Tempo de duração à terapia antiviral (Aciclovir)									
3	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	De maneira geral, a duração mediana do aciclovir foi reduzida (em 1 a 2 dias) com a implementação do painel.	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

Legenda: a. Estudos observacionais, em sua maioria dos estudos com alto risco de viés/viés crítico. b. Estudos observacionais, com presença de grande heterogeneidade nos estudos; c. Estudos observacionais, com larga amplitude do intervalo de confiança. Observação: Estudos observacionais foram rebaixados em um nível, estudos com risco de viés grave foram rebaixados em dois níveis (devido à importância deste aspecto), também houve rebaixamento de um nível para cada um dos itens a seguir, considerado grave: inconsistência, evidência indireta e imprecisão. Os níveis de certeza de evidência possíveis vão de Alta a Muito baixa, assim, mesmo que todos os itens avaliados sejam classificados como grave, a classificação mais baixa possível será ‘muito baixa’.

6.8 Efeitos desejáveis da tecnologia, sumário da avaliação do Demandante e do NATS

Eficácia

Sensibilidade e Especificidade

Avaliação do demandante

Após a extração de dados da literatura encontrada, o demandante apresentou a sensibilidade e especificidade para os agentes etiológicos selecionados na forma de meta-análise.

É importante ressaltar que o demandante não descreveu aspectos essenciais sobre como foi feita a meta-análise (por exemplo, aplicou-se efeito randômico ou fixo), também não deixou claro como foram agrupados artigos heterogêneos (inclusive em relação aos comparadores da tecnologia em análise), estudos estes predominantemente com riscos de viés de moderado a alto/crítico, portanto, de baixa qualidade metodológica.

A seguir, as figuras de 5 a 9 representam os resultados encontrados pelo demandante em relação aos agentes etiológicos mais relevantes em termos de meningite e/ou meningoencefalite

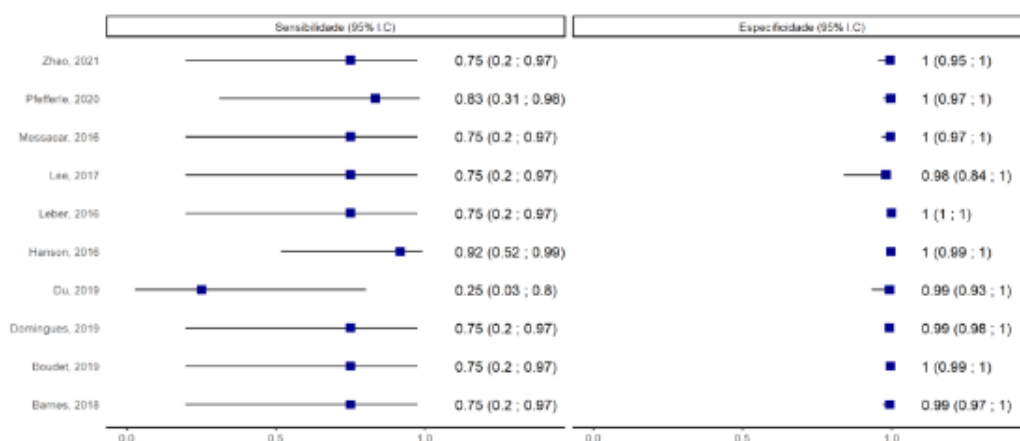


Figura 5. Meta-análise de sensibilidade e especificidade para *Haemophilus influenzae*

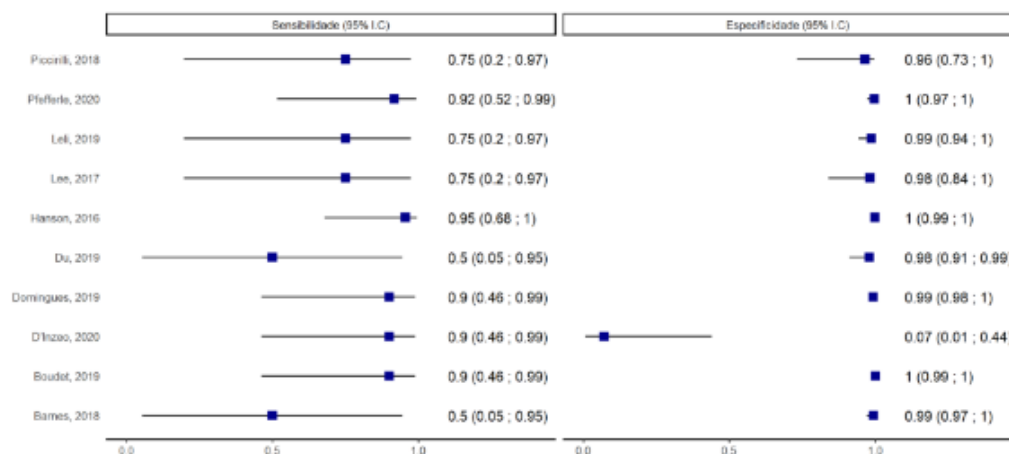


Figura 6. Meta-análise de sensibilidade e especificidade para *Neisseria meningitidis*

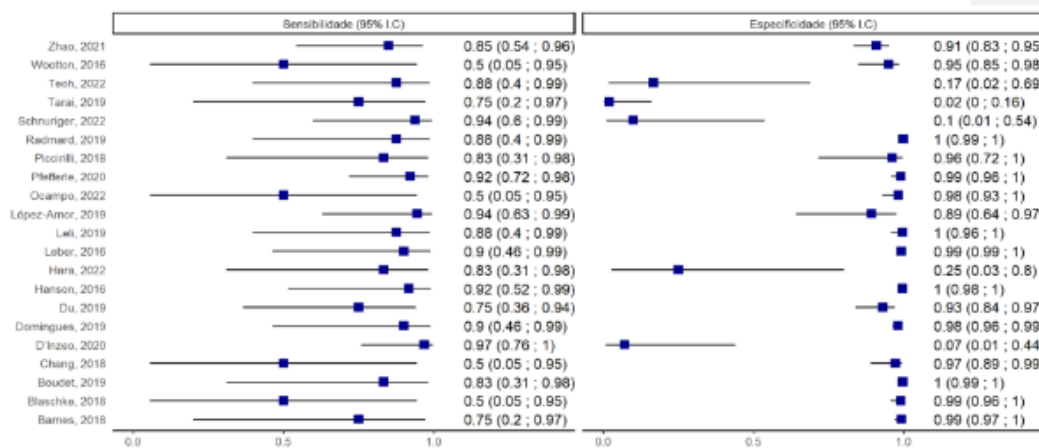


Figura 7. Meta-análise de sensibilidade para *Streptococcus pneumoniae*

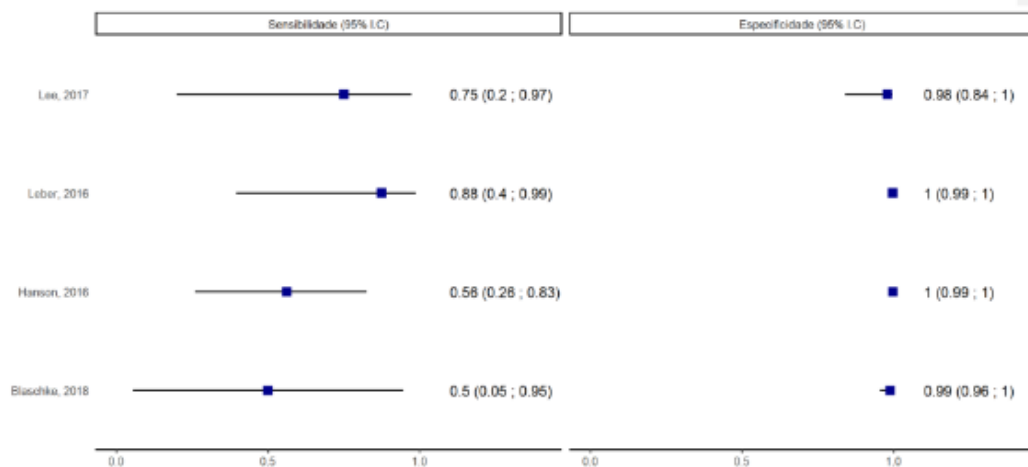


Figura 8. Resultados de sensibilidade e especificidade para Citomegalovirus

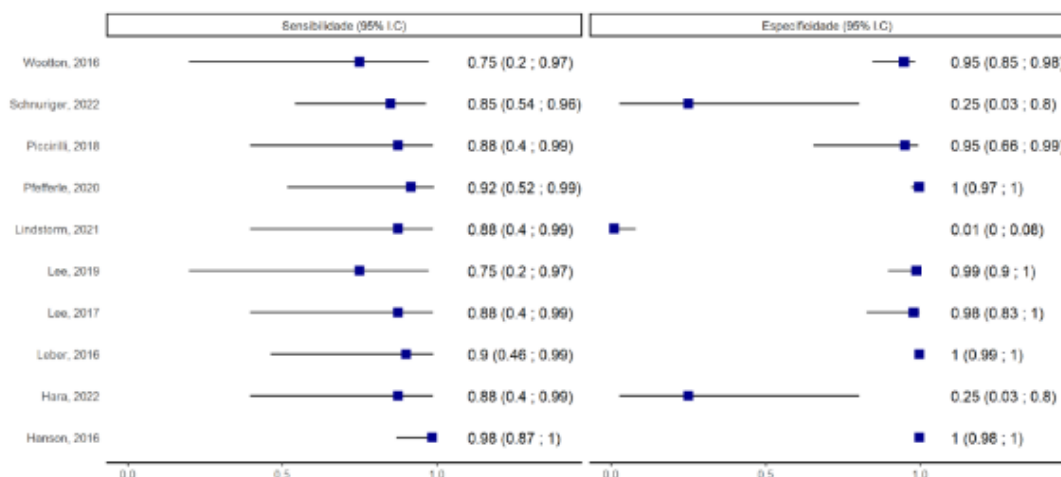


Figura 9. Meta-análise de sensibilidade e especificidade para vírus varicela-zóster

Em relação aos aspectos de acurácia da tecnologia em avaliação segundo a literatura avaliada pelo NATS, estes se encontram resumidos no quadro 13, a seguir. Não se empreendeu meta-análise para os estes desfechos devido à grande heterogeneidade deles, inclusive no que diz respeito aos exames de controle/padrão.

Quadro 12. Dados de Sensibilidade e Especificidade (população em geral) do PCR Multiplex, segundo a literatura avaliada pelo NATS

Estudo	Sensibilidade	Especificidade
López et al. (2024)	81.0% (IC 95%, 70.6%-89.0%)	89,9% (IC 95%, 85.4%-93.4%)
Peñata et al. (2020)	87,50% (IC 95%, 72,19 - 100)	94,63% (IC 95%, 92,76-96,49)
Du B et al. (2019)	<i>E. coli</i> K1: 60% <i>H. influenzae</i> : 0% <i>L. monocytogenes</i> : NA <i>N. meningitidis</i> : NA <i>S. agalactiae</i> : 100% <i>S. pneumoniae</i> : 80% <i>Cr. neoformans/C. gattii</i> : 100%	<i>E. coli</i> K1: 92.1% <i>H. influenzae</i> : 100% <i>L. monocytogenes</i> : 98.5% / <i>N. meningitidis</i> : 98.5% <i>S. agalactiae</i> : 95.4% <i>S. pneumoniae</i> : 93.7% <i>Cr. neoformans/C. gattii</i> : 98.5%
Yahia et al. (2014)	Geral: 100% Sensibilidade: entre pacientes não tratados antes da PL:100%	Geral: 49% Especificidade entre pacientes não tratados com antibióticos antes da PL: 93,8%
Leli et al. (2019)	100% (IC 95%, 54.1 - 100)	98.9% (IC 95%, 93.5 - 99.9)
Leber et al. (2016)	Sensibilidade (IC 95%) Bactérias: <i>E. coli</i> K1 = 100% (34.2–100) <i>H. influenzae</i> = 100% <i>S. agalactiae</i> = 0.0% <i>S. pneumoniae</i> = 100% (51.0–100) Vírus: CMV = 100% (43.9–100) EV = 95.7% (85.5–98.8) HSV-1 = 100% (34.2–100) HSV-2 = 100% (72.2–100)	Especificidade (IC 95%) Bactérias: <i>E. coli</i> K1 = 99.9% (99.6–100) <i>H. influenzae</i> = 99.9% (99.6–100) <i>L. monocytogenes</i> = 100% (99.8–100) <i>N. meningitidis</i> = 100% (99.8–100) <i>S. agalactiae</i> = 99.9% (99.6–100) <i>S. pneumoniae</i> = 99.2% (98.7–99.6) Vírus: CMV = 99.8% (99.4–99.9) EV = 99.5% (99.0–99.8)

	HHV-6 = 85.7% (65.4–95.0) HPeV = 100% (70.1–100) VZV = 100% (51.0–100) Leveduras: <i>C. neoformans/C. gattii</i> = 100%	HSV-1 = 99.9% (99.5–100) HSV-2 = 99.9% (99.5–100) HHV-6 = 99.7% (99.3–99.9) HPeV = 99.8% (99.4–99.9) VZV = 99.8% (99.4–99.9) Leveduras: <i>C. neoformans/C. gattii</i> = 99.7% (99.3–99.9)
Sharma et al. (2022)	90%	92,20%
Ocampo et al., 2022	<i>E. coli</i> : 50% (IC 95%, 48% - 52%)	<i>E. coli</i> : 100% <i>S. pneumoniae</i> : 98.8% (IC 95%, 98.7 – 98.9) <i>H. influenzae</i> : 100% <i>N. meningitidis</i> : 100% <i>L. monocytogenes</i> : 100% <i>S. agalactiae</i> : 100%
Piccirilli et al., 2018	Bactérias: <i>Listeria monocytogenes</i> : 100% <i>Neisseria meningitidis</i> : 100% <i>Streptococcus agalactiae</i> : 100% <i>Streptococcus pneumoniae</i> : 100% Vírus: Citomegalovírus (CMV): 100% Enterovírus (EV): 80% Herpes simples vírus tipo 1 (HSV-1): Herpes simples vírus tipo 2 (HSV-2): 100% Vírus do herpes humana tipo 6 (HHV-6): 50% Vírus varicela-zoster (VZV): 75%	Bactérias: <i>Listeria monocytogenes</i> : 100% <i>Neisseria meningitidis</i> : 100% <i>Streptococcus agalactiae</i> : 100% <i>Streptococcus pneumoniae</i> : 100% Vírus: Citomegalovírus (CMV): 100% Enterovírus (EV) 100% Herpes simples vírus tipo 1 (HSV-1): 100% Herpes simples vírus tipo 2 (HSV-2): 100% Vírus do herpes humano tipo 6 (HHV-6): 100% Vírus varicela-zoster (VZV):: 100%
Schnuriger et al., 2022	Não avaliado.	CMV: 100% Enterovírus: 100% HHV-6: 100% HSV-1: 100% HSV-2: 99,6% Parechovírus: 100% VZV: 99,4% E. coli: 100% <i>H. influenzae</i> : 99,5% <i>L. monocytogenes</i> : 100% <i>N. meningitidis</i> : 100% <i>S. agalactiae</i> : 100% <i>S. pneumoniae</i> : 99,8%
Radmard et al. (2019)	Bactérias: <i>E. Coli</i> K1: 100%/ <i>H. influenzae</i> : ND <i>L. monocytogenes</i> : ND <i>N. meningitidis</i> : ND/ <i>S. agalactiae</i> : 100% <i>S. pneumoniae</i> : 100% Fungos: <i>C. neoformans/gattii</i> : 50%	Bactérias: <i>E. Coli</i> K1: 100% <i>H. influenzae</i> : 100% <i>L. monocytogenes</i> : 100% <i>N. meningitidis</i> : 100% <i>S. agalactiae</i> : 100% <i>S. pneumoniae</i> : 99,80% Fungos <i>C. neoformans/gattii</i> : 100%

Como na análise da evidência científica realizada pelo NATS foi identificada uma revisão da literatura com meta-análise de boa qualidade metodológica [Hueth et al, 2022] focada no “impacto clínico” da tecnologia e que incluiu artigos selecionados pelo NATS encontrou em termos de tempo de internação (11 estudos incluídos para este desfecho) redução de -1,2 dias (IC95%= -1,96 a -0,44 dias; $p<0,05$), com $I^2=66,52$; para tempo de uso de aciclovir (7 estudos), redução de -1.14 dias (IC95%= -1,78, -0,50; $p<0,05$), $I^2= 90,77$ e para o desfecho tempo de uso de antimicrobiano (artigos), uma redução de -1.01 dias, não estatisticamente significativa (IC95%= -2.39, 0.37; NS), $I^2=85,55$. A seguir os resultados encontrados no referido artigo na forma de diagrama de prisma.

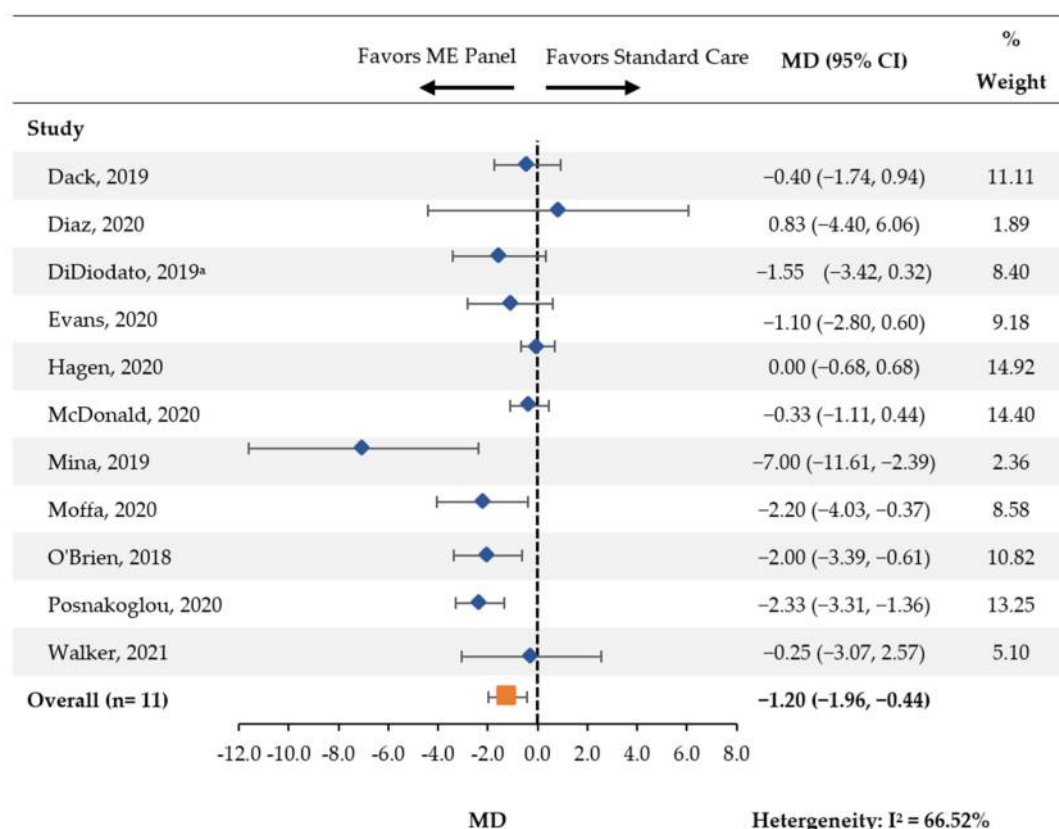


Figura 10. Tempo de internação hospitalar. IC: intervalo de confiança; DM: diferença média; ME: meningite e/ou encefalite. Obs: análise realizada no subgrupo de pacientes cujo tempo de alta foi ≤ 18 dias, $n = 95$. (Extraída de Hueth et al, 2022)

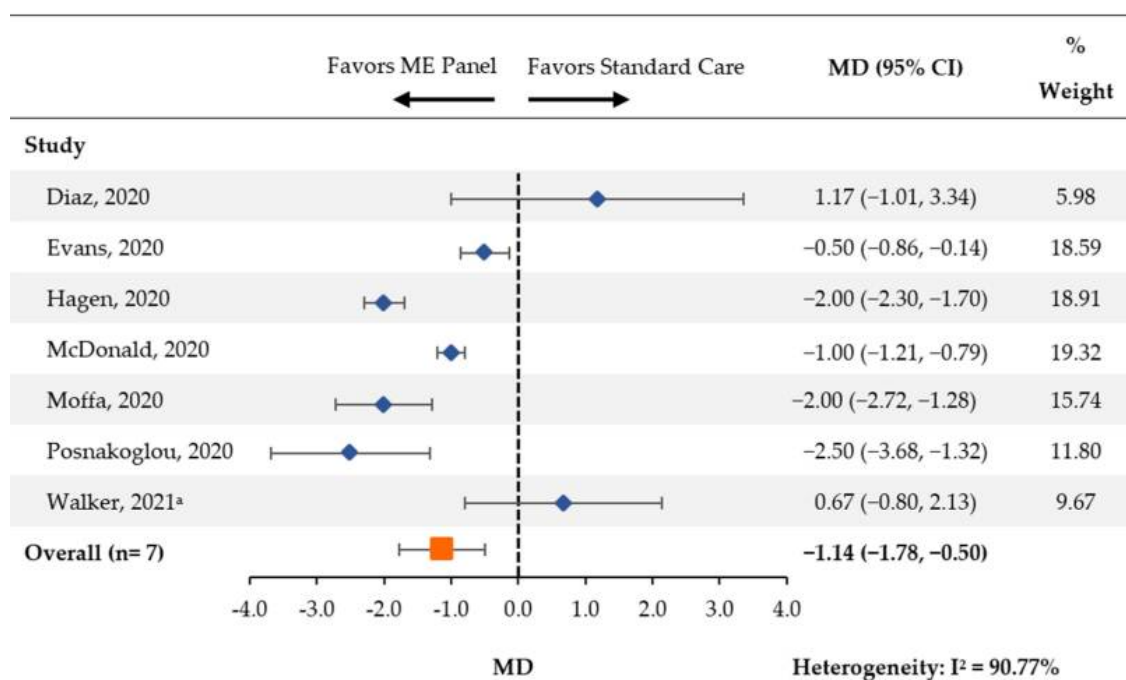


Figura 11. Tempo de tratamento com aciclovir. IC: intervalo de confiança; DM: diferença média; ME: meningite e/ou encefalite. a-Um paciente (em 19) recebeu anteriormente um antiviral diferente do aciclovir. (Extraída de Hueth et al, 2022)

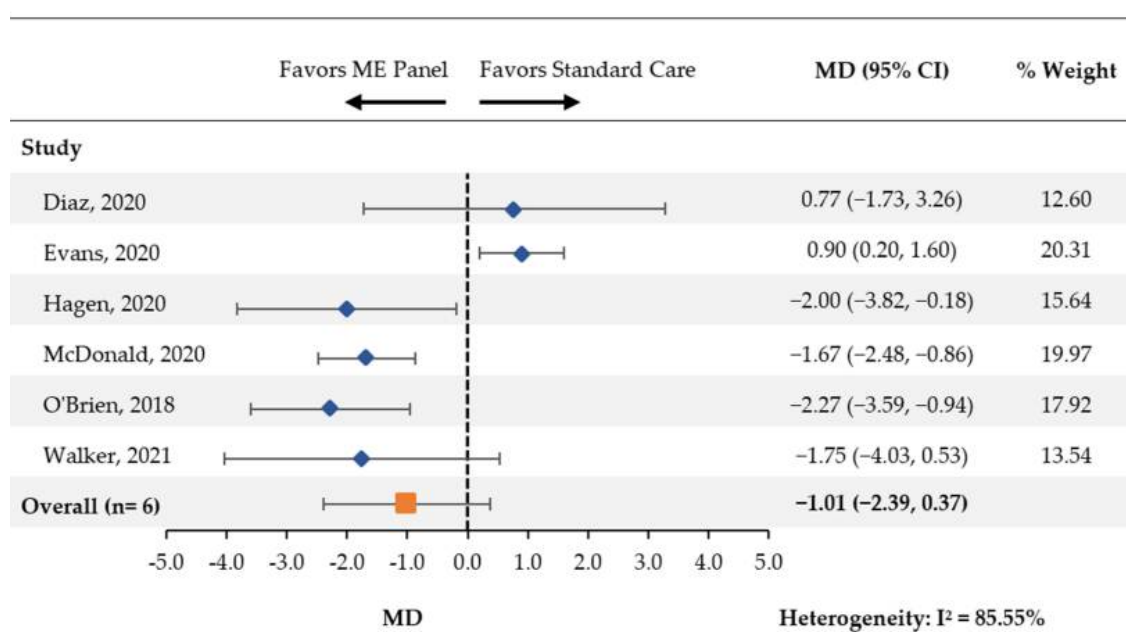


Figura 12. Tempo de tratamento com antibióticos. IC: intervalo de confiança; DM: diferença média; ME: meningite e/ou encefalite.

6.9 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Segundo a avaliação da literatura realizada pelo demandante e pelo NATS, trata-se de uma tecnologia que não causa desconforto individual direto, pois não há alteração na coleta de exames/material biológico no indivíduo com

suspeita das infecções avaliadas. Cabe ressaltar que em decorrência da tecnologia ser uma ferramenta para diagnóstico, o NATS ressalta que existe a possibilidade da ocorrência de laudo com resultados falsos positivos e falsos negativos, o que pode resultar em consequências de extrema gravidade potencial em ambas as situações, quer pelo não tratamento adequado da doença ou por exposição desnecessária a agentes antimicrobianos com potencial desenvolvimento de efeitos adversos.

6.10 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os dados revisão empreendida pelo demandante indicam, em geral, estimativas de médias de sensibilidade e especificidade acima de 80% para os germes avaliados. Já a metanálise encontrada pelo NATS [34] encontrou em termos de tempo de internação (11 estudos incluídos para este desfecho) redução de 1,2 dias (IC95%= -1,96 a -0,44 dias; $p < 0,05$), com $I^2 = 66,52$. Ou seja, o uso da tecnologia demandada poderia potencialmente reduzir o tempo de internação destes pacientes em cerca de 1 dia. Por outro lado, existe na maioria das estimativas de sensibilidade e especificidade uma variabilidade relevante, além da haver poucos dados nos estudos sobre as taxas de falsos positivos e falsos negativos, algo que como se mencionou no item anterior (6.9 Efeitos indesejáveis da tecnologia) pode se associar a riscos para pacientes com infecções potencialmente graves como a meningite, encefalite ou meningoencefalite.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Para avaliação de custo-efetividade, o demandante encaminhou um modelo do tipo árvore de decisão comparando a introdução da tecnologia PCR-multiplex com a situação atual de não existência desta tecnologia no SUS.

A seguir, é discutida a análise apresentada pelo demandante com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde ⁴⁵.

7.1 Análise crítica da avaliação de custo-efetividade apresentada pelo demandante

As características centrais do modelo de custo-efetividade desenvolvido pelo demandante se encontram no quadro 13, a seguir.

Quadro 13. Características do estudo de custo-efetividade elaborado pelo demandante

Parâmetro	Especificação	Comentário do NATS
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado
Alternativas comparadas	Métodos convencionais de diagnóstico* + teste PCR multiplex Métodos convencionais* de diagnóstico isoladamente	Adequado
População em estudo	Pacientes adultos e pediátricos com suspeita de meningite/encefalite ou meningoencefalite	Adequada
Desfecho(s) de saúde	Dias de hospitalização e dias tratamento empírico	Adequados
Horizonte temporal	Tempo até o resultado do diagnóstico (horas/dias)	Parcialmente adequado, é importante ressaltar que a escolha deste HT parte do princípio que o intervalo até a identificação do agente infeccioso é o definidor de tudo o que se segue
Taxa de desconto	Não aplicada	Adequado
Perspectiva de análise	SUS	Adequada
Medida de Efetividade	Dias de hospitalização e dias tratamento empírico	Parcialmente adequada. No caso do uso de 'dias de tratamento empírico' a escolha depende da premissa de que o uso de antimicrobiano direcionado necessariamente levaria um 'melhor' desfecho clínico geral
Estimativa de Recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos (exame diagnóstico, terapia antimicrobiana e hospitalização)	Parcialmente adequada, posto que dentro do item custos de exame diagnóstico observou-se que: a) como já mencionado nesta análise anteriormente, que o custo do exame PCR multiplex foi definido com a premissa de equipamento por comodato, o que zera gastos com compra ou aluguel; b) dentre os exames considerados não foi incluído o látex no LCR que é preconizado pelo MS e é mencionado na referência de número 1 do dossiê do demandante
Unidade Monetária	R\$	Adequado
Método de Modelagem	Árvore de decisão	Adequado
Pressupostos do modelo	1. Assumiu-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.	Parcialmente adequado. Os autores devem acrescentar que o modelo considera que todos terão a identificação do agente etiológico com base nos testes feitos, o que não corresponde à prática clínica.

	4. O tempo para resultado diagnóstico é oriundo de estudos clínicos, embora o tempo de realização do teste seja menor do que o reportado.	
Análise de sensibilidade	Análises de sensibilidade determinística e probabilística multivariada	Adequada

* Cultural, direto e PCRs.

Foi realizada pelo demandante uma avaliação de custo-efetividade, na qual os dias de tratamento empírico e internação até o diagnóstico efetivo foram analisados como medida de efetividade. A avaliação comparou 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 haveria uma diferença entre tecnologias no tempo decorrido até o diagnóstico etiológico (o demandante utilizou o termo 'diagnóstico efetivo'). Esse tempo, medido em dias, teria impacto no uso da terapia antimicrobiana específica e na internação, posto que permitiria um ajuste da terapia antimicrobiana empírica. O demandante disponibilizou o modelo em Excel para análise.

O demandante realizou análise de sensibilidade determinística e probabilística multivariada, como pode ser observada no quadro abaixo.

Quadro 14. Avaliação de custo-efetividade (caso base) - Demandante.

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	

Após a avaliação crítica do modelo, constatou-se que em geral o mesmo está adequadamente construído e se assenta sobre princípios aceitáveis, porém, existem alguns aspectos que poderiam ser aprimorados, como o horizonte temporal (HT), efetividade com base em dias de uso de tratamento empírico, e ainda a estimativa de recursos dispendidos e custos associados. Como foi mencionado quadro 14, a escolha do HT e de 'dias de uso de tratamento empírico' como uma das medidas de efetividade, se associa ao princípio que o intervalo até a identificação do agente infeccioso, como medida "substituta" do uso de antimicrobianos dirigidos a um agente etiológico identificado, que por sua vez seria o definidor central da evolução da doença e tudo o que se segue. O que é uma redução marcada da realidade, assim como a adoção de um padrão de paciente 'imunossuprimido' com base em pacientes HIV+, quando existem outras formas de imunossupressão, acompanhadas de infecções causadas por agentes diversos daqueles presentes nos pacientes com esta condição. Ainda que estes aspectos não tornem o modelo sem validade é essencial que os autores reconheçam e explicitem estes.

Um aspecto importante que não foi abordado na avaliação econômica apresentada foi a possibilidade de ser necessário adquirir e instalar o equipamento que realiza o exame PCR multiplex, o que geraria custos. O demandante partiu do princípio de que o equipamento seria utilizado em comodato, sem custos associados como aluguel ou compra. Segundo informações do próprio demandante, as estruturas públicas que já dispõem da capacidade instalada seriam: quatro LACENs (CE, PE, BA, RJ) e sete hospitais do SUS (INCA-RJ, Hospital Emílio Ribas-SP, Instituto do Coração/INCOR-SP, 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-SP e Instituto de Tratamento de Câncer Infantil/ITACI-SP). Um número relativamente pequeno de centros/instituições, assim, caso não fosse adotada a modalidade de comodato, possivelmente haveria repercussão relevante sobre os custos final da realização dos exames multiplex.

Por fim, o uso dos PCRs desenvolvidos *in house*, disponíveis em muitos hospitais do SUS hoje, não foi contabilizado pelo demandante, não tendo sido clara a vantagem de custos do kit do demandante sobre estas opções atualmente existentes.

7.2 Análise crítica do impacto orçamentário apresentada pelo demandante.

Foi realizada pelo demandante uma análise de impacto orçamentário (AIO) referente à incorporação do teste de PCR multiplex direto rápido para diagnóstico de meningite e encefalite em pacientes com suspeita de meningite e/ou encefalite atendidos pelo SUS, seguindo o preconizado nas diretrizes específicas publicadas pelo MS ⁴⁶. Foram utilizados pelo demandante cenários chamados de ‘conservador’, ‘moderado’ e ‘agressivo’. Os 3 cenários se caracterizaram pelo seguinte: a) conservador: 10% incrementais ao ano, com difusão inicial em 10% dos casos; b) moderado: 20% incrementais ao ano, sendo a difusão inicial de 20%; e, c) agressivo: 10% incrementais ao ano, sendo a difusão inicial de 80%.

Os resultados obtidos com cada um deles são apresentados a seguir (tabelas 1 a 3). Em todos eles o demandante encontrou, ao longo de período de 5 anos, redução de custos que variou de R\$ 172.819.765,00 a R\$ 539.820.125,00.

Segundo a avaliação do NATS, ainda que formalmente siga de maneira geral os aspectos recomendados pelas diretrizes específicas, existem algumas questões que potencialmente comprometem os resultados da AIO entregue e que devem ser mencionadas:

a) A população inicial utilizada foi aquela prevista para o ano de 2021 e não para o ano de 2023 (quando o dossiê foi elaborado);

b) Não há dados nacionais oficiais sobre casos suspeitos e/ou confirmados de encefalite em geral (apenas as de encefalites virais), tendo o demandante utilizados dados de um artigo de outro país. Em relação à meningite (de qualquer etiologia), o SINAM tem dados sobre os casos suspeitos e confirmados desta doença, pois a mesma é de notificação compulsória. Observa-se que os dados colocados na planilha de Excel de cálculo do AIO indicam um número de casos confirmados de meningite diverso daquele apresentado no SINANWEB;

c) A não contabilização dos aparelhos necessários para a implantação desta forma de testagem de maneira ampla no SUS. Isso deveu-se ao pressuposto de que todos os aparelhos eventualmente utilizados a partir da incorporação deste teste no SUS, obedeceriam à modalidade comodato, o que, não necessariamente será a forma de aquisição escolhida pelo SUS.

Tabela 1. Avaliação de Impacto Orçamentário calculada pelo demandante- cenário conservador

Custos totais					
Cenário atual					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
com PCR multiplex	-	-	-	-	-
sem PCR multiplex (R\$)	1.933.787.307	1.945.633.125	1.956.969.532	1.967.788.443	1.978.089.857
Total	1.933.787.307	1.945.633.125	1.956.969.532	1.967.788.443	1.978.089.857
Cenário proposto					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
com PCR multiplex (R\$)	182.036.237	366.295.027	552.646.975	740.932.240	931.021.426
sem PCR multiplex (R\$)	1.740.405.342	1.556.508.117	1.369.877.864	1.180.676.300	989.048.972
Total	1.922.441.579	1.922.803.144	1.922.524.839	1.921.608.540	1.920.070.398
Impacto orçamentário (R\$)	- 11.345.728	- 22.829.981	- 34.444.693	- 46.179.903	- 58.019.460

Em 5 anos= - 172.819.765

Tabela 2. Avaliação de Impacto Orçamentário calculada pelo demandante- cenário moderado

Custos totais					
Cenário atual					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
com PCR multiplex	-	-	-	-	-
sem PCR multiplex (R\$)	1.933.787.307	1.945.633.125	1.956.969.532	1.967.788.443	1.978.089.857
Total	1.933.787.307	1.945.633.125	1.956.969.532	1.967.788.443	1.978.089.857
Cenário proposto					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
com PCR multiplex (R\$)	1.456.267.061	1.648.335.233	1.842.154.046	1.852.338.211	1.862.035.241
sem PCR multiplex (R\$)	386.755.844	194.562.504	-	-	-
Total	1.843.022.905	1.842.897.737	1.842.154.046	1.852.338.211	1.862.035.241
Impacto orçamentário (R\$)	- 90.764.402	- 102.735.388	- 114.815.486	- 115.450.232	- 116.054.616

Em 5 anos= - 539.820.125

Tabela 3. Avaliação de Impacto Orçamentário calculada pelo demandante- cenário agressivo

Custos totais					
Cenário atual					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
com PCR multiplex	-	-	-	-	-
sem PCR multiplex (R\$)	1.933.787.307	1.945.633.125	1.956.969.532	1.967.788.443	1.978.089.857
Total	1.933.787.307	1.945.633.125	1.956.969.532	1.967.788.443	1.978.089.857
Cenário proposto					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5

com PCR multiplex (R\$)	364.064.862	732.590.054	1.105.293.950	1.481.872.091	1.862.035.241
sem PCR multiplex (R\$)	1.547.031.463	1.167.383.109	782.786.196	393.556.071	-
Total	1.911.096.325	1.899.973.163	1.888.080.146	1.875.428.162	1.862.035.241
Impacto orçamentário (R\$)	- 22.690.982	- 45.659.962	- 68.889.387	- 92.360.281	- 116.054.616

Em 5 anos= -R\$ 345.655.227

Em relação aos pontos mencionados 'a)' e 'b)' descritos na página 126 do dossiê do demandante, o NATS realizou um novo cálculo de AIO utilizando dados nacionais do SINANWEB e da literatura nacional sobre casos de meningite e encefalite. O SINANWEB [46] mostra que de 2017 e 2022 as notificações anuais de casos suspeitos de meningite foram, respectivamente 26.446, 26.043, 25.594, 12.521, 11.924 e 10.739. A queda abrupta entre os anos de 2019 e 2020 pode ter se relacionado com a pandemia da COVID-19 e o isolamento social. Tanto que em 2023, os casos subiram aproximadamente 33% em comparação com o mesmo período do ano anterior[46]. Em relação à encefalite os dados epidemiológicos são mais focados nas formas virais. No Brasil, o número de internações por encefalite viral aumentou progressivamente entre 2010 e 2019, de 1.252 para 2.434 casos [47]. Um estudo brasileiro de 2018 encontrou uma incidência de 0,99 casos/100.000 habitantes por ano de encefalites no país [48], por sua vez, dissertação oriunda da FIOCRUZ-BA, encontrou numa coorte de casos suspeitos de encefalite ou síndrome neurológica aguda a presença e identificação de agentes etiológicos virais em cerca de 40,0% dos casos [49]. Diferentemente dos achados brasileiros, o demandante utilizou para esses cálculos, os casos de encefalite cuja estimativa é de 8,66 casos/100.000 pessoas por ano, de Granerod et al [50].

Assim o NATS fez cálculos da população de interesse utilizando os dados nacionais. Para meningites, considerou no primeiro ano uma população de 18 mil casos suspeitos (cerca de 12 mil casos suspeitos, aproximadamente o número de casos do ano de 2022, acrescido de um terço, que foi o valor do aumento de notificações observado em 2023). Para encefalite viral, calculou-se uma incidência de 0,99 a cada 100 mil habitantes, com uma população total estimada em 203 milhões de brasileiros [51]. Por fim, como o estudo de Sampaio de 2022 [49] indicou identificação de vírus em 40% dos casos suspeitos, acrescentou-se mais 60% ao número de encefalites virais encontrado, para estimar o número total de encefalites no primeiro ano. Para os demais anos, aplicou-se a taxa de crescimento populacional segundo o IBGE[51].

Tabela 4. Avaliação de Impacto Orçamentário calculada pelo NATS (duas estimativas de população e três cenários)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 5 a.
<i>População</i>	21.072	22.168	23.320	24.533	25.809	116.902
<i>Cenário 1 (conservador= 10% a 50%)</i>	-R\$ 999.559,00	-R\$ 2.103.485,00	-R\$ 3.318.896,00	-R\$ 4.655.278,00	-R\$ 6.144.034,00	-R\$ 17.191.252,00

<i>Cenário 2 (moderado=20% a 100%)</i>	-R\$ 1.999.118,00	-R\$ 4.206.497,00	-R\$ 6.637.792,00	-R\$ 9.310.556,00	-R\$ 12.243.766,00	-R\$ 34.397.728,00
<i>Cenário 3 (agressivo= 80% a 100%)</i>	-R\$ 7.997.420,00	-R\$ 9.464.736,00	-R\$ 11.062.986,00	-R\$ 11.638.432,00	-R\$ 12.243.766,00	-R\$ 52.407.340,00

A partir destes pressupostos, os cenários conservador, moderado e agressivo (definições de cenários iguais às adotadas pelo demandante) corresponderam à uma economia em 5 anos de cerca de 17 milhões de reais, 34 milhões de reais e 52 milhões de reais, respectivamente. Esses valores diferem daqueles obtidos pelo demandante devido ao número de indivíduos utilizados nos cálculos de população pelo demandante, que foi diferente e superior ao adotado pelo NATS.

8. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Atualmente, o procedimento demandado não está disponível no SUS. Desta forma, para implementação da tecnologia seria necessária a criação de um procedimento. Além disso, para sua utilização seria necessário um equipamento que não está disponível na rede pública de forma disseminada, como mencionado no item 7.1 deste relatório, apenas 11 instituições públicas no país contariam com o referido equipamento, conforme informa o demandante.

Por fim, segundo a análise de impacto orçamentário, as estimativas do demandante e do NATS apontam para uma economia de recursos financeiros, porém, a magnitude desta foi divergente entre os cálculos do demandante e do NATS. Resumidamente, o demandante aponta economia de 172 milhões a 539 milhões de reais em 5 anos, enquanto o NATS encontrou de 17 a 52 milhões de reais em 5 anos. Cabe destacar que estes cálculos não consideraram o valor de aquisição e instalação do equipamento necessário, posto que o demandante assumiu que em 100% dos casos o mesmo seria adquirido na forma de comodato, que o NATS ressaltou não ser possível considerar como definido neste momento.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados *ClinicalTrials.gov* e *Cortellis™*, a fim de se localizar dispositivos médicos utilizados na detecção de meningite e encefalite.

A busca foi realizada nos dias 27 e 28 de junho de 2024, utilizando-se as bases de dados *Clinical Trials* e *Cortellis*.

Para isto, foram utilizados os descritores apresentados abaixo e suas combinações.

Descritores:

- Encephalitis
- Meningitis
- Multiplex Polymerase Chain Reaction

- Multiplex PCR
- MultiplexPCR
- Multiplex PCR assay for meningitis
- a- Clinical Trials
 - I. Status: *Not yet recruiting, Recruiting, Enrolling by invitation, Active, not recruiting e Completed;*
 - II. Study Type: *Interventional (Clinical Trials), Observational;*
 - III. Study Phase: *Phase 3, 4 e Not Applicable..*
- b- Cortellis
 - I. Status: *Not yet recruiting, Recruiting, Enrolling by invitation, Active, not recruiting e Completed;*
 - II. Phase: *Phase 3 e Not Applicable.*
- c- ANVISA
 - I. Regulamentação com até 3 anos de concessão.
- d- FDA
 - I. Regulamentação com até 5 anos de concessão.

A partir das pesquisas aplicadas e dos critérios de inclusão e exclusão adotados, foi identificado 1 estudo no qual foi avaliado a eficácia de um teste diagnóstico de detecção de patógenos que causam a infecção no sistema nervoso central por meio da técnica de sequenciamento metagenômico de próxima geração (mNGS).

O estudo, finalizado em junho de 2024, avaliou mais de 4.800 pacientes que realizaram o teste de mNGS entre 2016 e 2023 por meio da análise do LCR. No geral, os testes de mNGS detectaram 797 microorganismos de 697 de 4.828 amostras (14,4%), representando 440 espécies únicas de patógenos; Vírus de DNA e RNA foram identificados em quase três quartos dos casos, bem como detecção ampla de bactérias, fungos e parasitas. Esse documento aponta que a tecnologia identificou a etiologia 22,0% das infecções, demonstrando um rendimento diagnóstico maior em comparação com outros testes microbiológicos. A sensibilidade e a especificidade do teste foram de 63,1% e 99,6%, respectivamente, com VPP de 97,1% e VPN de 92,3%. Como um único teste, a mNGS do LCR mostrou um rendimento diagnóstico de 63,1% o qual foi maior do que o obtido nos testes de detecção direta (45,9%). Já a detecção direta de patógenos em outras amostras que não eram de LCR resultou em identificação em 15,0% dos casos e o teste sorológico resultou em identificação do agente em 28,8% ($p < 0,001$ para todas as comparações do mNGS).

No Quadro 15 são apresentados os dados regulatórios acerca do teste para detecção de encefalite e meningite.

Quadro 15. Dados regulatórios acerca do teste para detecção de encefalite e meningite.

Tecnologia		Regulamentação ANVISA		Regulamentação FDA
Modelo	Fabricante	Nº/Ano	Representante legal	Nº/Ano
mNGS testing	Delve Bio	Não foram evidenciadas informações regulatórias da tecnologia		

--	--	--

11. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

Foi conduzida busca nas agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), utilizando como termo para a busca “BioFire FilmArray Meningitis Encephalitis Panel” e sua respectiva variação em alemão para agências específicas atreladas a esse idioma.

As agências investigadas foram: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) da Inglaterra e País de Gales; *Canada’s Drug agency – L’Agence des Médicaments du Canada* (CDA- AMC), do Canadá; *Swedish Council on Health Technology Assessment*, da Suécia; *Haute Autorité de Santé*, da França; *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia; *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), da Austrália; *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC), da Nova Zelândia; *Gemeinsamer Bundesausschuss* (G-BA), da Alemanha e o *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), também da Alemanha. Todavia, não foram encontrados registros em nenhuma das agências para recomendação sobre a incorporação da tecnologia em questão.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados das evidências encontradas na revisão da literatura empreendida pelo demandante e pelo NATS foram divergentes em alguns aspectos, como os artigos incluídos por cada grupo, como também as análises de risco de viés e nível de certeza das evidências. Os desfechos de eficácia escolhidos foram considerados, em quase sua totalidade, como evidência de baixo ou muito baixo nível de certeza.

A análise de custo-efetividade realizada pelo demandante obedeceu, em geral, àquilo preconizado na literatura, tendo indicado um RCEI favorável à incorporação da tecnologia. Houve uma economia, por dia de internação hospitalar reduzido de R\$ 474,00. No entanto, um aspecto importante que não foi abordado na avaliação econômica apresentada foi a potencial necessidade de compra/installação de equipamento que realiza o exame PCR multiplex, pois segundo o demandante, a aquisição seria realizada pela modalidade de comodato (o que não seria necessariamente verdadeiro). Por fim, nada se falou sobre a vantagem de custos do kit do demandante sobre o uso dos PCRs *in house*, disponíveis em muitos hospitais SUS hoje a custos baixíssimos, que atualmente existem e são utilizadas nestes centros.

Já a AIO, realizada pelo demandante ao longo de 5 anos, indicou potencialmente economia em qualquer dos cenários propostos (variando de cerca de 173 milhões a 540 milhões, conforme o cenário adotado). Aqui, novamente, existem alguns pontos a serem destacados em relação ao custo apresentado pelo demandante, que não incluiu a aquisição do aparelho para realização dos testes, a ausência da utilização do sistema oficial de dados do Brasil para mensuração dos casos suspeitos e confirmados de meningite (e encefalite viral). Ademais, os dados apresentados pelo demandante na planilha de cálculo do AIO não são congruentes com aqueles obtidos no SINANWEB e na literatura pela

equipe do NATS. Segundo os cálculos realizados pelo NATS a economia potencial seria bem divergente daquela indicada pelo demandante, variando entre cerca de 17,1 milhões a 52,4 milhões, em 5 anos.

Analisando criticamente os dados enviados pelo demandante, a conclusão geral é que houve problemas especialmente na busca e síntese de evidências, que por sua vez são a base da realização da avaliação econômica e da análise de impacto orçamentário. Em relação às estas, ainda que metodologicamente obedeçam à maioria dos preceitos recomendados, se forem baseadas em evidências frágeis ou contraditórias, podem gerar resultados que não se coadunam com a realidade ou que se associam a incertezas relevantes. O que vem a ser o caso aqui analisado, as divergências entre as análises realizadas pelo demandante e pelo NATS não são insignificantes, sendo que as avaliações empreendidas pelo NATS indicam evidências pouco robustas e em sua imensa maioria, considerando-se o GRADE de muito baixa ou baixa qualidade (4 de 5 desfechos).

13. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a Chamada Pública nº 33/2024 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 16/5/2024 a 20/5/2024. Foram inscritas 5 pessoas e 1 representante de associações de pacientes participou como titular.

A participante informou que mora em Belo Horizonte - MG, preside a Associação Brasileira de Combate à Meningite e é conselheira da Confederação Mundial de Combate à Meningite, sediada em Londres. Ela relatou que seu filho, atualmente com 6 anos, foi diagnosticado com meningite aos 56 dias de vida e passou mais de cem dias hospitalizado em uma unidade de terapia intensiva. Essa experiência de adoecimento, segundo ela, mudou significativamente a vida e a rotina da família.

De acordo com a representante, a criança teve sintomas como febre e manchas no corpo, sendo internada para cuidados intensivos depois de 24 horas e intubado 48 horas depois devido a um choque séptico. Ela pontou que o diagnóstico da meningite demorou alguns dias. Na ocasião, os resultados de exames de imagem, como a tomografia computadorizada, não apresentaram alterações. Contudo, diante da presença de alguns sinais clínicos, a exemplo de convulsão e do aparecimento de lesões nas extremidades do corpo, realizou-se o exame do LCR.

Além disso, a participante destacou que houve administração de antibióticos e realização de exames de cultura para adequação da terapia medicamentosa. De acordo com ela, o tratamento ocorreu na rede privada, o que não é o comum na experiência de pacientes acompanhados pela associação por ela presidida.

No relato, ela ressaltou que seu filho é um sobrevivente e convive com sequelas da meningite, especialmente as amputações decorrentes das lesões e das necroses causadas pela doença. Nesse sentido, informou que a criança sofreu amputação transtibial da perna esquerda, da sola do pé direito e de 8 falanges de dedos das mãos e faz uso de próteses. Além disso, em função de lesões que acometeram determinadas áreas do cérebro, ele tem algumas dificuldades comportamentais.

Considerando a sua experiência e a de pacientes vinculados à associação que ela preside, a representante destacou a importância do acesso a tecnologias que possibilitem o diagnóstico rápido da meningite. Isso, na sua visão, pode significar a possibilidade de tratamento oportuno, a diminuição de mortalidade por meningite e a redução de sequelas nos sobreviventes. Segundo ela, o diagnóstico inadequado e/ou tardio da condição de saúde acarreta custos aos pacientes e às suas famílias.

O vídeo da 131ª Reunião pode ser acessado em: <https://youtu.be/XX7nP-bq2uM?t=6010>

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos da Conitec, na 131ª Reunião Ordinária da CONITEC, realizada em 3 de julho de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do PCR multiplex direto rápido (Painel de Meningite/Encefalite (ME) FilmArray®/ BioFire® FilmArray® Meningitis/Encephalitis- ME) para diagnóstico de meningite e encefalite. O Comitê considerou que existem incertezas sobre a escolha específica do produto fabricado pela BioMérieux Brasil e sobre as vantagens do produto sobre outras opções de diagnóstico molecular.

15. CONSULTA PÚBLICA

A maioria dos respondentes (98%) discordou da recomendação preliminar da Conitec, desfavorável à incorporação. Nas opiniões sobre a incorporação, as pessoas mencionaram a rapidez do resultado, a acurácia da tecnologia, o favorecimento da escolha da conduta terapêutica mais adequada, o que diminui tempo de internação, mortalidade, uso indiscriminado de antimicrobianos, bem como promove uma redução de custos, de forma geral. Também foi referida a importância do acesso ao teste por meio do SUS para ampliar as opções diagnósticas de meningites e encefalites. Sobre os resultados positivos e facilidades, foram citadas a acurácia diagnóstica e o favorecimento da escolha do tratamento mais adequado. Quanto aos resultados negativos e dificuldades, destacaram-se o alto custo da tecnologia e a falta de acesso pelo SUS. Em relação a outras tecnologias, houve alusão a exames do LCR (cultura, citometria, citologia), prova do látex, imunocromatografia para *Cryptococcus*, testes “in house”, teste RT-PCR multiplex vírus de encefalite, bacterioscopia e testes imunológicos. Como resultados positivos, houve menções à confiabilidade e ao fácil acesso. A demora para obtenção do resultado e a baixa acurácia foram citadas como resultados negativos.

15.1. Análise qualitativa das contribuições

Método de análise

Para a análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da Consulta Pública (CP) nº 49/2024, foi utilizado o método de codificação e categorização temática, a partir das respostas às perguntas abertas do formulário. Para desenvolver a parte operacional da análise foi utilizado o *software* NVivo®.

Dados da consulta e análise

A Consulta Pública nº 49/2024 ficou disponível entre 26/08/2024 e 16/09/2024. Foram recebidas 107 contribuições, dentre as quais duas se referiam a outra condição de saúde. A maior parte das contribuições veio de pessoas identificadas como brancas (70%; n=75), mulheres cisgênero (59%; n=63), da região Sudeste (56%; n=60) e com idade entre 25 e 39 anos (45,5%) e 40 a 59 (45,5%), totalizando 91,0%. A maior parte das contribuições veio de profissionais de saúde (73%; n=78). Quanto à experiência com a tecnologia em avaliação, 73 pessoas (68%) responderam afirmativamente neste sentido (Tabela 5).

No total, 105 respondentes manifestaram-se favoravelmente à incorporação da tecnologia em avaliação, ou seja, foram contrários à recomendação inicial emitida pela Conitec. **Uma pessoa manifestou-se a favor da recomendação da Comissão e outra declarou não ter opinião formada.**

Tabela 5 - Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 49/2024.

Variáveis	n	%
Gênero		
Mulher cisgênero	63	59
Homem cisgênero	43	40
Outros	1	1
Cor ou Etnia		
Branco	75	70
Pardo	23	21
Preto	6	6
Amarelo	3	3
Indígena	0	0
Faixa etária (n=99)		
Menor 18	0	0
18 a 24	2	2
25 a 39	45	45,5
40 a 59	45	45,5
60 ou +	7	7
Região		
Sudeste	60	56
Nordeste	20	19
Sul	19	18
Centro-Oeste	6	6
Norte	2	1
Contribuição por segmento		
Interessado no tema	12	11,2
Profissional de saúde	78	73

Familiar, amigo ou cuidador de paciente	5	4,7
Paciente	7	6,5
Organização da sociedade civil	1	0,9
Empresa	3	2,8
Empresa fabricante da tecnologia em avaliação	1	0,9

Fonte: Consulta Pública nº 49/2024, Conitec

A análise foi organizada em 3 eixos temáticos, correspondentes às questões abertas do formulário: 1) opinião sobre a incorporação, 2) resultados positivos/facilidades e resultados negativos/dificuldades das tecnologias em avaliação e 3) resultados positivos e negativos de outras tecnologias para diagnóstico de meningite e encefalite.

No âmbito da opinião sobre a incorporação, os respondentes ressaltaram a rapidez e a precisão do diagnóstico por meio da tecnologia em avaliação, o que favorece, segundo os participantes, a escolha da melhor conduta terapêutica, diminuindo o tempo de internamento, a mortalidade e os custos, de forma geral. Também evita o uso indiscriminado de antibióticos, reduzindo, com isso, a possibilidade de desenvolvimento de resistência bacteriana. Outro aspecto mencionado, ainda com relação ao diagnóstico acurado proporcionado pela tecnologia em avaliação, foi a possibilidade de favorecer o aprimoramento dos dados epidemiológicos. Também foram citadas a importância do acesso à tecnologia pelo sistema público de saúde e a necessidade de ampliação das opções para o diagnóstico das patologias em questão, no SUS (Quadro 16).

Quadro 16 - Opiniões relativas à incorporação Teste PCR multiplex direto rápido (Painel de Meningite/Encefalite (ME) FilmArray®/BioFire® FilmArray® Meningitis/Encephalitis- ME) para diagnóstico de meningite e encefalite, presentes nas contribuições recebidas na CP nº 49/2024

Categorias	Argumentos		Trechos ilustrativos
Eficácia	Rapidez		“O teste PCR multiplex direto rápido para diagnóstico de meningite e encefalite deve ser incorporado ao SUS por sua rapidez e precisão, permitindo diagnósticos mais rápidos e específicos, essenciais para o tratamento imediato e eficaz. Resultado em redução de custos com hospitalizações e melhoria na vigilância epidemiológica, além de garantir acesso igualitário a diagnósticos de alta qualidade para todos os pacientes.” (Profissional de saúde)
	Acurácia		
	Favorecimento da escolha terapêutica	Redução do tempo de internamento	“Devido a importância e urgência do diagnóstico de Meningite e Encefalite, necessitamos de tecnologias de ponta (com alta sensibilidade e especificidade), e, principalmente com rapidez na entrega do resultado, direcionando o tratamento dos pacientes e otimizando o tempo de internação. Diminuindo, assim, o uso desnecessário de antibióticos, gerando diminuição de gastos para as instituições. E todos estes pontos são viáveis com a técnica de PCR Multiplex.” (Profissional de saúde)
		Diminuição mortes	“Precisamos de uma tecnologia desta para um diagnóstico rápido e preciso, evitando morte e uso indiscriminado de antibiótico”(Profissional de saúde)
		Diminuição uso indiscriminado de antibióticos	“Meningite é uma doença grave, deixa sequelas se atraso do início do tratamento. Tratamento direcionado, reduz custos, reduz a indução de resistência bacteriana e otimiza tratamento” (Profissional de saúde)
		Redução custos	“E esse exame nos proporciona a identificação rápida de múltiplos patógenos, reduzindo o tempo de hospitalização e o uso de tratamento empírico, o que pode diminuir os custos no sistema de saúde. Logo, dada sua precisão, rapidez e impacto positivo na economia e tratamento dos pacientes com suspeita de meningite ou encefalite, a sua aderência ao SUS é de suma necessidade.” (interessado no tema)
Dados epidemiológicos		“Temos centenas de testes feitos nos pacientes da rede estadual do Ceará e a opinião global é que um PCR para diagnóstico de neuroinfecções melhorou enormemente a assistência aos pacientes e a precisão dos dados epidemiológicos.” (Profissional de saúde)	

		“Melhora no diagnóstico com mais assertividade no tratamento, melhorando o desfecho. Além disso, geração de dados epidemiológicos para melhoria nas tomadas de decisões em saúde pública” (Profissional de saúde)
Acesso	Acesso à tecnologia pelo SUS	“O teste PCR multiplex direto rápido para diagnóstico de meningite e encefalite deve ser incorporado ao SUS por sua rapidez e precisão, permitindo diagnósticos mais rápidos e específicos, essenciais para o tratamento imediato e eficaz. Resultado em redução de custos com hospitalizações e melhoria na vigilância epidemiológica, além de garantir acesso igualitário a diagnósticos de alta qualidade para todos os pacientes.” (Profissional de saúde)
	Ampliação de opções diagnósticas no SUS	“Acredito que produtos que melhorem a gestão de doenças de grande impacto na sociedade devem estar disponíveis no SUS, para atingir o maior espectro de pessoas possível.” (Interessado no tema)
Dados epidemiológicos	Melhora da precisão	“A utilização do PCR multiplex contribuirá ainda para melhor conhecimento epidemiológico das meningoencefalites em território nacional. Além de possibilitar que as profilaxias sejam realizadas de maneira mais precoce, evitando a disseminação da doença”. (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 49/2024, Conitec.

A respeito dos resultados positivos (Quadro 17) e das facilidades relacionados ao uso da tecnologia em avaliação, mencionou-se a precisão e a rapidez do diagnóstico, o favorecimento da escolha do melhor tratamento, promovendo o uso dos antibióticos, abreviando o tempo de internações, reduzindo eventos adversos, mortalidade e custos, de forma geral. Vale informar que 73 pessoas (68%) informaram ter tido experiência com a tecnologia, dentre as quais 69 (94%) se identificaram como profissionais de saúde.

Sobre os resultados negativos e dificuldades, foram mencionados o custo alto e a impossibilidade de acesso por meio do SUS (Quadro 18). Vale observar que muitos respondentes consideraram que a tecnologia não apresenta dificuldades ou resultados negativos.

Quadro 17 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 49/2024 sobre resultados positivos/facilidades relacionados à tecnologia em avaliação.

Categorias	Argumentos		Trechos ilustrativos
Eficácia	Rapidez diagnóstica		“Diagnóstico rápido” (Cuidador ou responsável)
			“Diagnóstico preciso e confiável em tempo hábil, otimização terapêutica, assertividade de conduta” (Profissional de saúde)
	Acurácia		“Os resultados positivos estão diretamente associados ao diagnóstico rápido, realizado em apenas 1 hora, graças a um teste totalmente automatizado e de fácil execução. A capacidade de identificar 14 agentes permite uma intervenção precisa” (Profissional de saúde)
	Favorecimento da escolha terapêutica	Uso de medicamentos adequados	“rapidez no diagnóstico e desfecho clínico em hospital SUS. Exemplo: meningite por herpes vírus, descontinuando o uso empírico de antimicrobiano e antifúngico que estava sendo usado.” (Profissional de saúde)
		Redução tempo internação	“Tratamento direcionado desde o dia 1, poupando antimicrobianos inadequados e evitando resistência bacteriana. Além disso, em outros casos, permitiu firmar diagnósticos em casos difíceis de diagnosticar com outros métodos, permitindo novamente tratamento de mortalidade e salvando a vida dos paciente” (Profissional de saúde)
			“Essa nova tecnologia permite em tempo real o diagnóstico rápido e assertivo do microorganismo e o esquema antimicrobiano adequado permitindo menos sequelas, óbitos e custos hospitalares e tempo de internação” (Profissional de saúde)
			“Muitos resultados positivos e facilidades, uma vez que se chega ao agente etiológico da infecção, apressando o diagnóstico, tratamento correto e evita desperdício de recursos, reduz tempo de internação, eventos adversos relacionados com tratamentos empíricos adicionais quando não há disponibilidade do teste” (Profissional de saúde)
		Redução de eventos adversos	

		Redução de	
		mortes	
		Redução de	
		custos	

Fonte: CP nº 49/2024, Conitec.

Quadro 18 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 49/2024 sobre resultados negativos /dificuldades relacionados às tecnologias em avaliação.

Categorias	Argumentos	Trechos ilustrativos
Acesso	Custo alto	“A maior dificuldade encontrada na adesão é o valor dos paineis e a não inclusão da tecnologia ainda ao sistema unico de saude” (Profissional de saúde)
	Indisponibilidade no SUS	“Pontos negativos seria a não cobertura para pacientes devido ao valor alto do teste. Por isso a liberação para todos os pacientes e não somente para particular, visto que, é um exame que salva vidas.” (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 49/2024, Conitec.

Em relação à experiência com outras tecnologias, foram mencionados procedimentos como exames do LCR (cultura, citometria, citologia), prova do látex, imunocromatografia para *Cryptococcus*, testes “in house”, Teste RT-PCR multiplex vírus de encefalite, bacterioscopia e testes imunológicos.

No que se refere aos resultados positivos de outras tecnologias para diagnóstico das patologias em questão, foram referidas a facilidade de acesso e a confiabilidade dos resultados. Quanto aos resultados negativos, foram mencionados elementos como a baixa acurácia e a demora em fornecer o resultado. (Quadro 19).

Quadro 19 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 49/2024 sobre Resultados positivos e negativos relacionados ao uso de outras tecnologias para diagnóstico de meningites e encefalites.

Resultados	Categorias	Trechos ilustrativos
Positivos	Confiabilidade do resultado	(cultura) “Alta especificidade” (Profissional de saúde) (Látex para líquido) “Resultados confiáveis” (Profissional de saúde)
	Facilidade de acesso	(PCRS in house) “mais disponíveis que o painel multiplex” (Profissional de saúde)
Negativos	Demora do resultado	(cultura de líquido) “Métodos demorados, alguns chegaram após a alta da minha filha e todos negativos. Enquanto isso ela tomou antibiótico e antiviral e teve muitos efeitos colaterais das medicações.” (cuidador ou responsável) (Latex para líquido) “Menor acurácia e maior tempo para liberação de resultados.” (Profissional de saúde) (cultura bacteriana) “Demora na entrega dos resultados. Dificultando o tratamento, que se torna empírico, expondo o paciente a diversos antibióticos e anti-virais desnecessários, aumentando os efeitos colaterais e seu tempo de internação. Aumentando os custos da instituição.” (Profissional de saúde)
	Baixa acurácia	“Processo muito demorado, pouco sensível, e que pode apresentar resultados falsos negativos, falando de cultura de líquido e fungos. Resultado demora para sair podendo levar de 3 dias até mais de 30 dias para cultura de fungos. Para vírus se fizer sorologia processo bem inespecífico, passíveis resultados falso negativos.” (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 49/2024, Conitec.

Em resumo, os argumentos favoráveis à incorporação predominaram amplamente, apoiados pela consideração da rapidez e acurácia do diagnóstico obtido por meio da tecnologia em avaliação, qualidades potencializadoras de melhores escolhas terapêuticas, o que diminui o tempo de internação, a mortalidade e os custos globais, bem como evita o uso indiscriminado de antibióticos e reduz a possibilidade de desenvolvimento de patógenos resistentes a

medicamentos. A importância de garantir o acesso à tecnologia por meio do SUS também foi mencionada, assim como a possibilidade de melhora na precisão dos dados epidemiológicos.

No que concerne à experiência com a tecnologia em avaliação, os argumentos coincidiram largamente com algumas opiniões em prol da incorporação. A rapidez e acurácia do diagnóstico foram destacadas, assim como o favorecimento da escolha do tratamento mais adequado, evitando uso indiscriminado de antibióticos, abreviando o tempo dos internamentos, diminuindo eventos adversos, mortes e os custos, de forma geral. Como resultados negativos e dificuldades, emergiram o custo alto e a falta de acesso ao medicamento via SUS. Muitos participantes consideraram não haver resultados negativos ou dificuldades. Em relação a outras tecnologias, houve referência a procedimentos como exames do LCR (cultura, citometria, citologia), prova do látex, imunocromatografia para *Cryptococcus*, testes “in house”, Teste RT-PCR multiplex vírus de encefalite, bacterioscopia e testes imunológicos. Como resultados positivos, destacaram-se a confiabilidade e a possibilidade de acesso. A demora do resultado e a baixa acurácia foram apontados como resultados negativos.

15.2. Contribuições para o tópico evidências científicas

Foram enviadas 14 contribuições no tópico evidências científicas, 2 advindas de empresas (uma fabricante da tecnologia mencionada pelo demandante e outra empresa fabricante de um equipamento de tecnologia e função semelhante àquele mencionado pelo demandante), 1 do grupo de profissionais da SESAB+SEFTEC+DITEC+NATS/SESAB, 1 por interessado no tema e todas as demais de profissionais da saúde.

A maioria destas obedeceu ao formato de frases ou textos (com apenas um parágrafo), foram também citadas referências da literatura em 2 das contribuições sobre o tópico.

Das 14 contribuições, 2 apresentaram argumentos contrários à incorporação, com um exemplo a seguir:

“Precisamos de evidências mais robustas para a incorporação dessa nova tecnologia. Acho que temos que buscar melhorar sim os métodos diagnósticos e que estejam ao alcance de toda a população, mas não podemos incorporar sem evidência adequada.”.

As demais mencionaram aspectos favoráveis à incorporação da tecnologia, como os seguintes:

“O diagnostico rapido de meningite tem impactos positivos nao apenas no manejo ao paciente, reduzindo o tempo de internação, gastos com medicamentos desnecessários, procedimentos e consequentemente reduzindo as chances de adquirir infecções relacionadas a assistência à saúde, ajudando a combater a resistência bacteriana e a sepsse alem de gerar economia para as instituições e para o SUS”;

“A Unidade precisa do teste para diagnóstico e terapia adequada das meningites”.

15.3. Contribuições para o tópico estudos econômicos

Foram enviadas 12 contribuições no tópico evidências científicas e destas, 2 advindas de empresas (as mesmas mencionadas no tópico anterior), 1 do grupo de profissionais da SESAB+SEFTEC+DITEC+NATS/SESAB e as demais (nove)

de profissionais da saúde. Apenas 1 das contribuições citou uma referência da literatura, outra um link e as demais obedeceram ao formato de frase isolada ou parágrafo.

Com exceção de uma delas os argumentos favoráveis à incorporação da tecnologia, tendo sido mencionados aspectos como: *“O diagnostico rápido de meningite tem impactos positivos não apenas no manejo ao paciente, reduzindo o tempo de internação, gastos com medicamentos desnecessários, procedimentos e consequentemente reduzindo as chances de adquirir infecções relacionadas a assistência à saúde, ajudando a combater a resistência bacteriana e a sepsé além de gerar economia para as instituições e para o SUS”*;

“É um custo ainda alto, porém necessário evitando no futuro tempo de internação e melhor conduta médica”.

15.4. Análises complementares

Foram enviados 7 anexos, sendo que 1 deles foi produzido em conjunto pela Secretaria da Saúde do Estado da Bahia/SESAB+ Superintendência de Assistência Farmacêutica Ciência e Tecnologia em Saúde/SAFTEC+Diretoria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde/DITEC+Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde/NATS; 1 de profissional da saúde com dados do Hospital Geral de Fortaleza; 2 profissionais da saúde enviaram textos técnicos curtos nos quais mencionam referências da literatura; 1 profissional da saúde enviou dados apresentados pelo Laboratório Neurolife no Congresso da ANERJ em 2019 no formato de uma tabela com dados identificação patógenos. Por fim, uma empresa fabricante de um equipamento análogo (uso da mesma técnica e com função semelhante) aquele mencionado pelo demandante enviou 2 anexos, 1 deles com um artigo completo e outro com um texto, no qual referências da literatura foram citadas.

O texto SESAB-SEFTEC-DITEC-NATS/SESAB reconhece as limitações dos métodos padrão para o diagnóstico de meningite e encefalite e destaca as vantagens do PCR multiplex que, “apesar do seu custo elevado, possibilita a identificação microbiológica mais rápida, o que pode melhorar o manejo”. Mas, enfatiza que o painel não substitui a realização do exame padrão-ouro. O texto destaca que: “Ainda são necessários estudos que apresentem uma análise de efetividade da implementação dos testes, ou seja, o benefício clínico da incorporação desta tecnologia.” Contudo, menciona o cálculo do RCEI favorável e a economia auferida no Impacto Orçamentário.

Em relação às seguintes contribuições:

I) Trabalho apresentado pelo Laboratório Neurolife no Congresso da ANERJ em 2019, que consistiu numa tabela com dados identificação patógenos indicando isolamento de microorganismo em cerca de 35% das amostras; e,

II) Dados do Hospital Geral de Fortaleza com alterações após a introdução da tecnologia FilmArray em pacientes da UTI geral e da unidade de AVC. Indicando, em cada uma delas, redução da permanência média em 6 dias (UTI) e 7 dias (AVC) e do Custo médio/paciente/internação em cerca de R\$ 15 mil (UTI) e R\$ 10 mil (AVC). Ainda que se tratassem de possíveis representações de dados de mundo real, não se pode chegar a conclusões adequadas sobre estes dados sem ter a acesso às metodologias empregadas em ambos, assim como informações o controle de possíveis fatores interferentes.

Todas as referências apresentadas no formato de textos livres ou anexos foram avaliadas e não se encontrou dados que repercutissem de forma relevante nas análises realizadas. Sendo que a imensa maioria destas já havia sido analisada previamente, as demais não foram avaliadas por não preencherem os critérios estabelecidos nas perguntas de pesquisa. Em particular, em relação àquelas enviadas pela empresa fabricante de tecnologia análoga à mencionada pelo demandante (QIAGEN Biotecnologia), o quadro 20 indica se as referências mencionadas por este foram analisadas anteriormente pelo NATS.

Quadro 20 – Avaliação das referências enviadas nos anexos pela empresa fabricante de tecnologia análoga à especificamente mencionada pelo demandante

Referências	Análise pelo demandante e/ou NATS
Posnakoglou et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;39(12):2379–2386. doi:10.1007/s10096-020-03986-6	Já havia sido analisado dentre as referências enviadas pelo demandante
Hueth et al. Assessment of the Impact of a Meningitis/Encephalitis Panel on Hospital Length of Stay: A Systematic Review and Meta Analysis. Antibiotics 2022, 11, 1028. https://doi.org/10.3390/antibiotics11081028	Já havia sido analisado pelo demandante e NATS
Nabower et al. Association of the FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel With Clinical Management. Hosp Pediatr October 2019; 9 (10): 763 769. https://doi.org/10.1542/hpeds.2019 0064	Já havia sido analisado pelo demandante e NATS
Clarke et al. P103: Rapid diagnostics to improve the management of meningitis and encephalitis. Poster session presented at the Federation of Infection Societies	Não foi incluído por não ter preenchido critérios da pergunta: não tem formato de artigo completo e foi publicado apenas num Poster abstract book. (dados não mudam conclusões)
McDonald et al. Antibiotics (Basel). 2020;9(11):822. Published 2020 Nov 18. doi:10.3390/antibiotics9110822;	Já havia sido analisado pelo demandante e NATS
Cailleaux M et al. Impact of a multiplex PCR assay (FilmArray®) on the management of patients with suspected central nervous system infections. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases https://doi.org/10.1007/s10096 019 03724	Já havia sido analisado pelo demandante e NATS
Crook J, Xu M, Slaughter JC, et al. Impact of clinical guidance and rapid molecular pathogen detection on evaluation and outcomes of febrile or hypothermic infants. Infect Control Hosp Epidemiol. 2020;41(11):1285–1291. doi:10.1017/ice.2020.317	Não foi incluído por não ter preenchido critérios da pergunta 1-Este estudo não se limita a avaliação de casos suspeitos de meningite e/ou encefalite. Avaliou em geral RNs febris ou hipotérmicos (SubPopulação) . 2-Avaliou as intervenções introdução de guideline e uso PCR (3 intervalos) PORÉM houve introdução simultânea de 2 grupos testagens PCR ‘kit Respiratório’ e ‘kit Meningite/encefalite’ não estando os resultados destes avaliados em separado

Klein et al. 2023. German guidelines on community-acquired acute bacterial meningitis in adults. Neurol. Res. Pract. 5, 44 (2023). https://doi.org/10.1186/s42466-023-00264-6	Não foi incluído por não ter preenchido critérios da pergunta: trata-se de um guideline alemão sobre avaliação e tratamento de meningites bacterianas da comunidade.
--	--

16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos da Conitec, em sua 134ª Reunião Ordinária da Conitec em 3 de outubro de 2024, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação do teste PCR multiplex para detecção de múltiplos agentes bacterianos, virais e fúngicos, causadores de meningites e encefalites. O uso de testes moleculares foi destacado por seu papel na identificação rápida e precisa de doenças, levando, em última análise, a tratamentos eficazes e redução de internações hospitalares. Foi considerado também os benefícios econômicos desses testes e o potencial de modernização do sistema de saúde pública do Brasil. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 935/2024.

17. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 61, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2024

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o teste PCR multiplex para detecção de múltiplos agentes bacterianos, virais e fúngicos, causadores de meningites e encefalites.

Ref.: 25000.189060/2023-98.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o teste PCR multiplex para detecção de múltiplos agentes bacterianos, virais e fúngicos, causadores de meningites e encefalites.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

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

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

18. REFERÊNCIAS

1. Young N, Thomas M. Meningitis in adults: diagnosis and management. Internal Medicine Journal [Internet]. 2018 Nov;48(11):1294–307. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imj.14102>
2. Wall EC, Chan JM, Gil E, Heyderman RS. Acute bacterial meningitis. Current Opinion in Neurology [Internet]. 2021 Jun 1;34(3):386–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33767093/>
3. CDC. Meningitis [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/meningitis/index.html>
4. CDC. Meningitis [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. Fungal Meningitis. 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/meningitis/fungal.html>
5. CDC. Meningitis [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. Viral Meningitis. 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/meningitis/fungal.html>
6. Centers for Disease Control and Prevention. Bacterial Meningitis [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/meningitis/bacterial.html>
7. World Health Organization. Defeating meningitis by 2030 a global road map. 2021;1–32
8. Lights V. Meningitis: Symptoms, Causes, Types, Treatment, Risks, & More [Internet]. Healthline. 2018. Available from: <https://www.healthline.com/health/meningitis>
9. . Brasil. Situação Epidemiológica [Internet]. Ministério da Saúde. 2021. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/meningite/situacao-epidemiologica>
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. 5. ed. 2022. Em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed_rev_atual.pdf
11. NICE. Meningitis (bacterial) and meningococcal disease: recognition, diagnosis and management NICE guideline [Internet]. 2024. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng240/resources/meningitis-bacterial-and-meningococcal-disease-recognition-diagnosis-and-management-pdf-66143949881029>
12. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis*. Clinical Infectious Diseases. 2017 Feb 14;64(6):e34–65.
13. Carter E, McGill F. The management of acute meningitis: an update. Clinical Medicine [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2022 Oct 25];22(5):396–400. Available from: <https://eds.p.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=5&sid=064d42e4-8f43-41c0-a89c-4d93c2adfab5%40redis>

14. El-Nawawy AA, Antonios MA, Tawfik ME, Meheissen MA. 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. *Antibiotics*. 2022 Mar 27;11(4):453–3.
15. Du B, Hua C, Xia Y, Li J, Xie Y, Tao Y, et al. Evaluation of the BioFire FilmArray meningitis/encephalitis panel for the detection of bacteria and yeast in Chinese children. *Ann Transl Med*. 2019 Sep;7(18):437.
16. Eichinger A, Hagen A, Meyer-Bühn M, Huebner J. Clinical benefits of introducing real-time multiplex PCR for cerebrospinal fluid as routine diagnostic at a tertiary care pediatric center. *Infection*. 2018 Sep 5;47(1):51–8.
17. 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;20(1). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2s2.05079002408&doi=10.1186%2Fs12887-020-1944&partnerID=40&md5=1d544a719e947b0313ed247f67626b5b>
18. Kadambari S, Feng S, Liu X, Andersson M, Waterfield R, Fodder H, et al. Evaluating the Impact of the BioFire FilmArray in Childhood Meningitis: An Observational Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2024;43(4):345–9. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85187204042&doi=10.1097%2FINF.0000000000004236&partnerID=40&md5=b6d9588f9cab05f23f12bbbbb9b4e35>
19. 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;9(10):763–9. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85078587631&doi=10.1542%2Fhped.2019-0064&partnerID=40&md5=4fc870647afd72faafade43f23550928>
20. Obaro S, Hassan-Hanga F, Medugu N, Olaosebikan R, Olanipekun G, Jibir B, et al. Comparison of bacterial culture with BioFire® FilmArray® multiplex PCR screening of archived cerebrospinal fluid specimens from children with suspected bacterial meningitis in Nigeria. *BMC Infect Dis*. 2023 Oct;23(1):641.
21. 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 & Development* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 May 3];43(2):234–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32893079/>
22. Zhao J-L, Hua C-Z, Xie Y-P, Pan Y-X, Hu B-F, Wang W-J, et al. Diagnostic Yield of Multiplex PCR Method in Cerebrospinal Fluid for the Diagnosis of Purulent Meningitis in Children. *J Pediatr Infect Dis* [Internet]. 2021;16(1):12–7. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85097307282&doi=10.1055%2Fs-0040-1719163&partnerID=40&md5=43b7e52a637cfec1b46ace96cd85ef17>

23. 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 Infectious Diseases*. 2019 Mar 5;6(4).
24. Hara M, Ishihara M, Nakajima H. Use of the FilmArray® Meningitis/Encephalitis panel to detect pathogenic microorganisms in cerebrospinal fluid specimens: a single-center retrospective study. *J Int Med Res*. 2022 Oct;50(10):3000605221129561.
25. Leli C, Gotta F, Vay D, Calcagno L, Callegari T, Cassinari M, et al. Diagnostic accuracy of a commercial multiplex pcr for the diagnosis of meningitis and encephalitis in an italian general hospital. *Infez Med* [Internet]. 2019;27(2):141–8. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85068229755&partnerID=40&md5=b0a0ae8746f9c948c0b9506488527c91>
26. López-Amor L, Escudero D, Fernández J, Martín-Iglesias L, Viña L, Fernández-Suárez J, et al. Meningitis/encephalitis diagnosis in icu using multiplex pcr system: Is it time of change? *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2019;32(3):246–53. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85068196916&partnerID=40&md5=5f95ecd00025450a2867fa6845afbd80>
27. 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;9(11):1–9. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85096581466&doi=10.3390%2Fantibiotics9110822&partnerID=40&md5=085d998e8077e9ad3cf7ad9b70a20cbd>
28. Ocampo FF, Laxamana LC. Diagnostic Accuracy of the FilmArray™ Meningitis/Encephalitis Panel in Adult Patients with Suspected Bacterial Meningitis in a Tertiary Care Hospital in the Philippines. *Acta Med Philipp* [Internet]. 2022;56(13):42–6. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85141465369&doi=10.47895%2Famp.v56i13.3631&partnerID=40&md5=37a473dec56336e087fe7c1c0b0bcbf4>
29. Piccirilli G, Chiereghin A, Gabrielli L, Giannella M, Squarzone D, Turello G, et al. Infectious meningitis/encephalitis: evaluation of a rapid and fully automated multiplex PCR in the microbiological diagnostic workup. *The New Microbiologica* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 May 3];41(2):118–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29620789/>
30. Sharma N, Gautam H, Tyagi S, Raza S, Mohapatra S, Sood S, et al. Clinical use of multiplex-PCR for the diagnosis of acute bacterial meningitis. *J Fam Med Prim care*. 2022 Feb;11(2):593–8.
31. Chandran S, Arjun R, Sasidharan A, Niyas VK, Chandran S. Clinical Performance of FilmArray Meningitis/Encephalitis Multiplex Polymerase Chain Reaction Panel in Central Nervous System Infections. *Indian J Crit care Med* peer-reviewed, Off Publ Indian Soc Crit Care Med. 2022 Jan;26(1):67–70.
32. 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;16(5):1289–95. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85098716628&doi=10.1007%2Fs11739-020-02593-9&partnerID=40&md5=84dd50c7b08fbabbf4ed99fea81256b4>

33. 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*. 2020 Feb;96(2):114935

34. Hueth KD, Thompson-Leduc P, Totev TI, Milbers K, Timbrook TT, Kirson N, et al. Assessment of the Impact of a Meningitis/Encephalitis Panel on Hospital Length of Stay: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2022 Jul 30;11(8):1028. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36009898/>

35. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat J-M, 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*. 2016 Sep;54(9):2251–61.

36. Markovich K, Wingler MJB, 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. *Dis (Basel, Switzerland)*. 2022 Nov;10(4).

37. Peñata A, Mesa S, Leal A, Castaño T, Bustamante J, Sigifredo O. Molecular diagnosis of meningitis and meningoencephalitis with an automated real-time multiplex polymerase chain reaction in a tertiary reference complex in Medellín, Colombia. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2020;62: e77.

38. Radmard S, Reid S, Ciryam P, Boubour A, Ho N, Zucker J, et al. Clinical Utilization of the FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Multiplex Polymerase Chain Reaction (PCR) Assay. *Front Neurol*. 2019;10: 281.

39. Schnuriger A, Vimont S, Godmer A, Gozlan J, Gallah S, Macé M, et al. Differential Performance of the FilmArray Meningitis/Encephalitis Assay To Detect Bacterial and Viral Pathogens in Both Pediatric and Adult Populations. Powell EA, editor. *Microbiology Spectrum*. 2022 Apr 11;

40. Yahia MA, Balach O. Comparison of multiplex PCR, gram stain, and culture for diagnosis of acute bacterial meningitis. *Int J Pharm Pharm Sci* [Internet]. 2014;6(6):425–9. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84903880060&partnerID=40&md5=a40be060c09219f6e9f624905a5d7e76>

41. Lee SH, Chen SY, Chien JY, Lee TF, Chen JM, Hsueh PR. Usefulness of the FilmArray meningitis/encephalitis (M/E) panel for the diagnosis of infectious meningitis and encephalitis in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019 Oct;52(5):760-768. doi: 10.1016/j.jmii.2019.04.005. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31085115.

42. López N, Cuesta G, Rodríguez-Vega S, Rosas E, Chumbita M, Casals-Pascual C, et al. Multiplex real-time PCR FilmArray performance in the diagnosis of meningoencephalitis: lights and shadows. *Infection* [Internet]. 2024;52(1):165–72. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.05175117803&doi=10.1007%2Fs15010-023-02076-x&partnerID=40&md5=850f1f6335d68dfc9aca0cc9227ddc49>.

43. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the Quality of Evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011 Apr;64(4):401–6.
44. MS. Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. 2014. Em https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
45. MS. Diretrizes Metodológicas. Diretriz para Análise de Impacto Orçamentário. 2012. Em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf
46. Situação epidemiológica da meningite no Brasil (casos notificados/suspeitos e confirmados, de 2017 a 2022). SINANWEB. Em <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/meningite/publicacoes/situacao-epidemiologica-das-meningites-no-brasil-2022.pdf>
47. Silveira EC. Perfil das internações por encefalite viral no Brasil em 2018 por unidade da federação, sexo e faixa etária. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2020;53(3):268-274. Em <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v53i3p268-274>
48. Abreu GQ, Marcovicchio AD, Silva VEA, Marinoni LB, Lotti CBC, Rocha ECA. Incidência da encefalite viral no Brasil de 2010 a 2019. Trabalho de conclusão de curso. Brasil. Centro Universitário São Camilo São Paulo. 2020. Em <https://pdf.blucher.com.br/medicalproceedings/comusc2020/06.pdf>
49. Sampaio MPS. Identificação de agentes etiológicos virais de casos de encefalites e outras síndromes neurológicas agudas. Dissertação de Mestrado. Brasil. FIOCRUZ-Bahia. Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa. 2022. Em <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/56110>
50. Granerod J, Cousens S, Davies NW, Crowcroft NS, Thomas SL. New estimates of incidence of encephalitis in England. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(9):1455–62. doi: 10.3201/eid1909.130064. PMID: 23969035; PMCID: PMC3810913.
51. IBGE. Censo 2022. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/trabalho/22827-censo-demografico-2022.html>



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136