

***FilmArray® Gastrointestinal Panel*** na identificação de infecções gastrointestinais em pacientes imunocomprometidos, internados com uso de antibióticos ou com diarreia persistente/prolongada.

Cliente: BioMérieux

Versão: 5 de abril de 2019

***FilmArray® Gastrointestinal Panel* na  
identificação de infecções gastrointestinais  
em pacientes imunocomprometidos,  
internados com uso de antibióticos ou com  
diarreia persistente/prolongada.**

---

Parecer técnico-científico: acurácia e informações  
econômicas

Abril de 2019

## SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	3
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES.....	4
LISTA DE TABELAS.....	5
LISTA DE FIGURAS.....	6
1. CONTEXTO.....	7
1.1. Objetivo do parecer.....	7
2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	8
2.1. Visão geral da doença.....	8
2.2. Epidemiologia.....	11
2.3. Fisiopatologia.....	14
2.4. Diagnóstico.....	17
2.5. Abordagem terapêutica.....	18
2.6. Limitações atuais para o diagnóstico.....	20
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	22
3.1. Teste FilmArray® Painel Gastrointestinal.....	22
3.1.1. Indicação.....	22
3.1.2. Metodologia do teste.....	23
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	24
4.1. Questão do estudo.....	24
4.1.1. Intervenção.....	24
4.1.2. População.....	25
4.1.3. Comparação.....	25
4.2. Estratégia de busca.....	25
4.2.1. Fontes de dados.....	25
4.2.2. Vocabulário controlado.....	25
4.3. Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	31
4.4. Critérios de qualidade.....	32
4.5. Resultados da busca realizada.....	32
4.5.1. Seleção dos artigos.....	32
4.5.2. Descrição dos estudos selecionados.....	34
4.5.3. Análise da qualidade da evidência.....	44
4.5.4. Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.....	46
4.6. Outras evidências científicas.....	50
Bourzac 2014.....	50
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	55
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56
ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	61
ANEXO 2. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	62
ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS.....	63

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

<b>AIDS</b>	Síndrome da imunodeficiência adquirida
<b>AMPc</b>	Monofosfato cíclico de adenosina
<b>CDC</b>	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
<b>DGI</b>	Distúrbios gastrointestinais
<b>EAEC</b>	<i>Escherichia coli</i> enteroagregativa
<b>EHEC</b>	<i>Escherichia coli</i> enterohemorrágica
<b>EIEC</b>	<i>Escherichia coli</i> enteroinvasora
<b>EPEC</b>	<i>Escherichia coli</i> enteropatogênica
<b>ETEC</b>	<i>Escherichia coli</i> enterotoxigênica
<b>GE</b>	Gastroenterite
<b>GEA</b>	Gastroenterite aguda
<b>GMPc</b>	Monofosfato cíclico de guanosina
<b>HIV</b>	Vírus da imunodeficiência humana
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>NCD</b>	Doenças não transmissíveis
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PCR</b>	Reação em cadeia de polimerase
<b>STEC</b>	<i>Escherichia coli</i> produtora de toxina Shiga
<b>WGO</b>	<i>World Gastroenterology Organization</i>

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distúrbios gastrointestinais funcionais. <i>World Gastroenterology Organization Practice Guidelines</i> , 2013 (1). .....	8
Tabela 2. Agentes etiológicos da GEA. Graves, 2013 (2).....	9
Tabela 3. Classificação de diarreias conforme síndrome e etiologia. Torres Filho, 2013 (4). .....	10
Tabela 4. Mecanismos fisiopatológicos de lesões intestinais. Lima, 2010 (12). .....	15
Tabela 5. Mecanismos fisiopatológicos das diarreias. Almeida, 2016 (5).....	16
Tabela 6. Relação dos microrganismos com a terapia de antibióticos. Boyce, 2018 (7). .....	19
Tabela 7. Bactérias, vírus e parasitas detectados pelo FilmArray® GI Panel. BioFire Diagnostics, 2014 (28). .....	22
Tabela 8. Questão estruturada no formato PICO. ....	24
Tabela 9. Termos utilizados nas estratégias de busca. ....	26
Tabela 10. Estratégias de busca. ....	30
Tabela 11. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo. ....	34
Tabela 12. Sumário de performance e características de FilmArray® GI Panel versus coprocultura ou PCR e sequenciamento. Buss, 2015 (32).....	36
Tabela 13. Distribuição de patógenos detectados por FilmArray® GI Panel em amostras de fezes diarreicas que obtiveram resultados negativos para <i>Clostridium difficile</i> e/ou Rotavírus por testes convencionais. Rand, 2015 (33). .....	39
Tabela 14. Detecção de patógenos diarreicos bacterianos, virais e parasitários de amostras de fezes avaliadas por métodos laboratoriais convencionais e por FilmArray® GI Panel. Stockmann, 2015 (35). .....	42
Tabela 15. Classificação da qualidade da evidência.....	45
Tabela 16. Estudos clínicos incluídos para análise. ....	46
Tabela 17. Estudos clínicos incluídos para análise (continuação).....	48
Tabela 18. Performance de FilmArray® GI Panel. Bourzac, 2014. (39) .....	51
Tabela 19. Resultados do teste de discrepância. Bourzac, 2014 (39).....	54

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição global de causa de óbitos entre crianças menores de 5 anos em 2010. WHO, Global Health Observatory, 2015 (10). .....	12
Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos. ....	33
Figura 3. Distribuição de frequência de patógenos detectados em 709 amostras de fezes por abordagem diagnóstica: protocolo laboratorial local versus FilmArray® GI Panel. Spina, 2015. (34) .....	40

## 1. CONTEXTO

### 1.1. Objetivo do parecer

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

**FilmArray® GI Panel:**

Diagnóstico de infecções gastrointestinais em pacientes imunocomprometidos ou internados fazendo uso de antibióticos, com diarreia persistente/prolongada.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança do FilmArray® GI Panel no diagnóstico de infecções gastrointestinais em pacientes imunocomprometidos ou internados fazendo uso de antibióticos, com diarreia persistente/prolongada, visando sua incorporação no Sistema de Saúde Suplementar.

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

### 2.1. Visão geral da doença

Segundo a *World Gastroenterology Organization* (WGO) (1), os distúrbios gastrointestinais (DGI) se manifestam geralmente como quadros crônicos ou recorrentes que acometem os órgãos do aparelho digestivo, dentre eles a faringe, esôfago, estômago, vias biliares, intestinos e ânus. Os quatro DGIs principais são azia, dor/desconforto abdominal, distensão abdominal e constipação (1).

Os DGIs se caracterizam como aqueles em que ocorre funcionamento inadequado do trato gastrointestinal, podendo ser atribuídos a quatro regiões anatômicas principais, representadas na Tabela 1. Estes distúrbios atingem um importante segmento da população e motivam grande parte das consultas na atenção primária e na prática gastroenterológica (1).

**Tabela 1. Distúrbios gastrointestinais funcionais. *World Gastroenterology Organization Practice Guidelines*, 2013 (1).**

Região anatômica	Distúrbios funcionais
<b>Distúrbios Esofágicos</b>	Dor torácica funcional Pirose funcional Disfagia funcional
<b>Distúrbios gastroduodenais</b>	<u>Dispepsia funcional</u> : Dispepsia tipo ulcerosa; Dispepsia tipo dismotilidade; Dispepsia não especificada. Aerofagia
<b>Distúrbios intestinais</b>	Síndrome do intestino irritável Constipação funcional Diarreia funcional Distensão abdominal funcional Dor abdominal crônica <u>Dor biliar funcional</u> : Discinesia do esfíncter de Oddi
<b>Distúrbios anorretais</b>	<u>Incontinência funcional</u> : Escape fecal; Incontinência fecal macroscópica. <u>Dor anorretal funcional</u> : Síndrome do elevador do ânus; Proctalgia fugaz. Dificuldade em evacuar - disquesia



A gastroenterite aguda (GEA) é uma síndrome de doença infecciosa comum globalmente. É uma patologia que leva à inflamação do estômago, intestino delgado ou intestino grosso, causando uma combinação de náusea, vômito, diarreia e dor abdominal. Embora muitos casos tenham origem infecciosa, a gastroenterite (GE) também pode ser secundária a ingestão de alimentos, medicamentos e toxinas químicas (2). Atualmente, a GEA ainda permanece como uma das causas mais comuns de mortalidade em idade pediátrica nos países em desenvolvimento (3).

A etiologia da GEA infecciosa apresenta diversos agentes distintos, sendo 50 a 70% dos casos causados por vírus, 15 a 20% por bactérias e 10 a 15% por parasitas, conforme mostrado na Tabela 2 (2).

**Tabela 2. Agentes etiológicos da GEA. Graves, 2013 (2).**

<b>Vírus</b>	<b>Bactérias</b>	<b>Parasitas</b>
Norovírus	<i>Shigella</i>	<i>Giardia</i>
Rotavírus	<i>Salmonella</i>	<i>Amebíase</i>
Adenovírus entéricos dos tipos 40 e 41	<i>Campylobacter</i>	<i>Cryptosporidium</i>
Astrovírus	<i>Escherichia coli</i>	<i>Isospora</i>
Coronavírus	<i>Vibrio</i>	<i>Cyclospora</i>
Alguns Picornavírus	<i>Yersinia</i>	<i>Microsporidium</i>
	<i>Clostridium difficile</i>	

A infecção diarreica é uma das principais causas de visitas ambulatoriais, hospitalizações e perda da qualidade de vida. As diarreias podem ser classificadas em três síndromes: inflamatória, com presença de disenteria, não inflamatória e doença com repercussão sistêmica e febre entérica. As síndromes estão diretamente relacionadas às etiologias, resposta inflamatória e topografia da infecção (Tabela 3) (4).

**Tabela 3. Classificação de diarreias conforme síndrome e etiologia. Torres Filho, 2013 (4).**

Síndrome	Bactéria	Vírus	Parasitas
<b>Diarreia inflamatória, disenteria</b>	<i>Shigella</i> spp., <i>Escherichia coli</i> EIEC, EHEC, <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Vibrio parahaemolyticus</i> , <i>Clostridium difficile</i>	Nenhum	<i>Entamoeba histolytica</i>
<b>Diarreia não inflamatória</b>	<i>Escherichia coli</i> ETEC, EAEC, <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> .	Norovírus, rotavírus, adenovírus entérico, astrovírus	<i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i> , <i>Isospora belli</i> , <i>Cyclospora cayetensis</i> , <i>microsporidia</i>
<b>Diarreia com doença sistêmica, febre entérica</b>	<i>Salmonella typhi</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Campylobacter</i> spp.	Nenhum	Nenhum

EIEC: *Escherichia coli* enteroinvasora; EHEC: *Escherichia coli* enterohemorrágica; ETEC: *Escherichia coli* enterotoxigênica; EAEC: *Escherichia coli* enteroagregativa.

A GEA geralmente dura menos de 14 dias, enquanto a GE persistente pode durar entre 14 e 30 dias e a GE crônica ultrapassa 30 dias de duração. Dentre as GEs virais, o rotavírus é o agente etiológico mais incidente, com um período de incubação de um a três dias. Nas GEs bacterianas, o período de incubação é variável e depende do agente etiológico (5).

O caráter e a gravidade dos sintomas de GEA são variados e dependem principalmente da etiologia, porém, de modo geral, a patologia tem início súbito com náuseas, vômitos, cólicas abdominais, diarreia podendo ter sangue ou muco, mal-estar, mialgias e prostração. Vômitos persistentes e diarreia podem causar depleção de fluidos, levando a hipotensão e taquicardia. Nos casos mais graves, pode ocorrer choque vascular e insuficiência renal oligúrica (6).

Nas infecções virais, diarreia líquida é o sintoma mais comum e as fezes raramente contêm muco ou sangue. A GE por rotavírus em bebês e crianças pequenas pode durar de 5 a 7 dias, enquanto a infecção por norovírus tem duração de apenas 1 a 2 dias, se manifestando tipicamente com episódios agudos de vômitos, cólicas abdominais e diarreia (7).

Já GE bacteriana aguda pode ser diferenciada em GE do viajante, GE transmitida por alimentos e GE associada a antibióticos (2). As infecções bacterianas causam principalmente febre, prostração e diarreia com sangue. A infecção por *Escherichia coli* O157:H7 geralmente começa com diarreia

aquosa por 1 a 2 dias, seguida por diarreia com sangue. A infecção por *Clostridium difficile*, por sua vez, causa sintomas que variam de cólicas abdominais leves e diarreia com muco abundante à colite hemorrágica grave e choque. Bactérias que produzem enterotoxinas geralmente causam diarreia aquosa. As infestações parasitárias têm como manifestação típica a diarreia subaguda ou crônica (7).

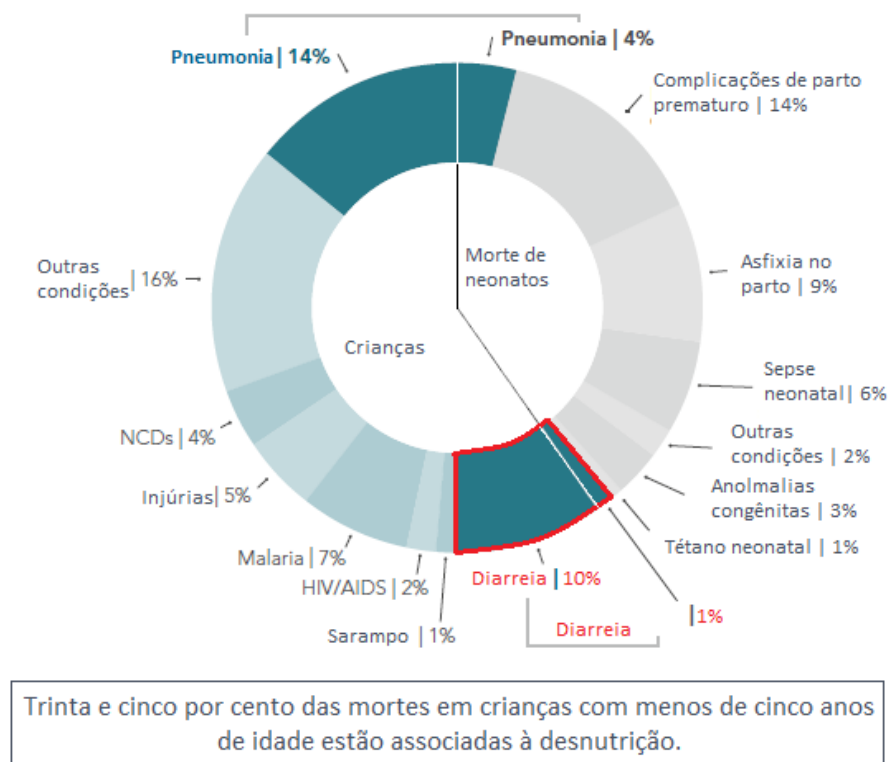
Em termos de mortalidade, a doença diarreica é responsável por aproximadamente 10% das mortes em crianças até 5 anos de idade, totalizando mais de 800.000 mortes por ano, segundo uma estimativa de 2012 (8). A maioria dos óbitos acontece em lugares onde o acesso a água potável e cuidados de saúde são limitados. Neste contexto, os episódios frequentes de infecção intestinal contribuem para a desnutrição pela não absorção de nutrientes, catabolismo aumentado provocado pela infecção e redução da ingestão de alimentos causada pelos vômitos (3).

É necessário conhecer a epidemiologia local e/ou regional dos distúrbios GI para o diagnóstico rápido e tratamento adequado. Medidas de controle da infecção são particularmente importantes neste contexto para a sobrevivência. Somente 50% dos indivíduos com dispepsia consultam um médico e aqueles que buscam atendimento muitas vezes não recebem o diagnóstico específico da patologia prolongando a duração do quadro (1).

## **2.2. Epidemiologia**

Mais de 200 doenças conhecidas são transmitidas através dos alimentos (9). As etiologias de doenças transmitidas por alimentos incluem vírus, bactérias, parasitas, toxinas, metais e príons, e os sintomas variam de GE leve a síndromes neurológicas, hepáticas e renais potencialmente fatais.

Globalmente, pneumonia e diarreia estão entre as principais causas de mortalidade infantil. Juntas, essas doenças respondem por 29% de todas as mortes de crianças, mais de 2 milhões vidas por ano (Figura 1). A maioria dos óbitos ocorrem nas regiões mais pobres do mundo, com quase 90% na África subsaariana e no sul da Ásia. As condições de pobreza e fome de pessoas que vivem em áreas remotas é um agravante para o desenvolvimento e letalidade dessas doenças (10). As pessoas com maior risco de desenvolver complicações de GE são os bebês, crianças, imunocomprometidos e idosos (11).



HIV: vírus da imunodeficiência humana; AIDS: síndrome da imunodeficiência adquirida; NCDs: doenças não transmissíveis.

**Figura 1. Distribuição global de causa de óbitos entre crianças menores de 5 anos em 2010. WHO, Global Health Observatory, 2015 (10).**

De 7,6 milhões de mortes em crianças menores de 5 anos em 2010, 64,0% (4,879 milhões) foram atribuídas a causas infecciosas, e 40,3% (3,072 milhões) ocorreram em recém-nascidos. Em crianças mais velhas, as maiores causas de óbito são pneumonia (14,1%; 1,071 milhão) e diarreia (9,9%; 0,751 milhões) (8).

Os agentes etiológicos mais frequentes para GEA variam entre os países, dependendo de fatores como a localização geográfica, fatores socioeconômicos e clima. Cerca de 40% dos casos de diarreia nos primeiros 5 anos de vida estão associados ao rotavírus e 30% a outros vírus como norovírus e adenovírus, enquanto em 20% a 30% dos casos são identificados agentes bacterianos (*Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli* enteropatogênica [EPEC] ou *Clostridium difficile*) (12).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), nas últimas duas décadas ocorreu uma redução global expressiva na mortalidade por diarreias infecciosas em crianças com idade inferior a cinco anos (10). Em 1982, ocorreram 5 milhões de mortes por doença diarreica, enquanto em 1991 foram 3,5 milhões, em 2001 morreram 2,5 milhões e, finalmente, em 2011 o número foi reduzido para 1,5 milhões de mortes no ano (13).

Apesar da redução observada nas taxas de mortalidade, a diarreia ainda foi responsável por uma média de 21% de todas as mortes de crianças menores de 5 anos em países em desenvolvimento, segundo uma estimativa de 2003. Não houve diminuição concomitante nas taxas de morbidade e, como o crescimento populacional ocorre mais expressivamente nas áreas mais pobres, o impacto da doença com relação à morbidade é maior do que anteriormente (14).

Entre crianças, nos Estados Unidos, a GE é responsável por cerca de 200.000 internações hospitalares, mais de 1,5 milhão de consultas ambulatoriais e cerca de 300 mortes em crianças menores de 5 anos anualmente (15). Na mesma faixa etária na Austrália, cerca de 10.000 internações hospitalares, 22.000 visitas a serviços de emergência e 115.000 consultas de clínica geral ocorrem anualmente apenas para rotavírus (16,17). No Reino Unido, GE é o motivo de 204 a cada 1000 consultas de crianças menores de 5 anos na clínica geral (18).

O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) estimou, em 1999, que as doenças transmitidas por alimentos causem aproximadamente 76 milhões de doenças, 325.000 internações e 5.000 mortes nos Estados Unidos a cada ano. Patógenos conhecidos são responsáveis por cerca de 14 milhões de doenças, 60.000 hospitalizações e 1.800 mortes, enquanto agentes desconhecidos respondem por 62 milhões de doenças, 265.000 hospitalizações e 3.200 mortes (19).

Em 2008, a diarreia atribuível à infecção por rotavírus resultou em 453.000 mortes em crianças menores de 5 anos, número equivalente a 37% das mortes atribuíveis à diarreia e 5% das mortes de crianças menores de 5 anos em todo o mundo. Cinco países foram responsáveis por mais da metade de todas as mortes atribuíveis à infecção por rotavírus: República Democrática do Congo, Etiópia, Índia, Nigéria e Paquistão. Só a Índia foi responsável por 22% das mortes (20).

No Brasil, a frequência de diarreias associadas ao rotavírus varia de 12% a 42% e o Ministério da Saúde estimou, em 2008, que cerca de 2.500 crianças de menos de cinco anos morrem desse mal por ano (21). Por ser um país de dimensões continentais, a prevalência, sazonalidade e distribuição genotípica da infecção por rotavírus variaram entre as diferentes regiões do Brasil (22).

Em um estudo epidemiológico realizado em quatro regiões brasileiras, avaliando um total de 510 amostras de fezes, 221 (43,3%) foram positivas para rotavírus. O percentual de amostras positivas variou entre os 4 municípios: Goiânia (41,8%), Porto Alegre (21,4%), Salvador (38,1%) e São Paulo (53,6%). A distribuição sazonal da infecção por rotavírus mostrou que, em São Paulo, as infecções ocorrem nos meses mais frios do ano, em Porto Alegre, de maio a outubro, em Goiânia, de maio a setembro, e em Salvador infecções foram detectadas durante quase todos os meses do ano (22).

### **2.3. Fisiopatologia**

As infecções são causadas pela presença de microrganismos patogênicos no corpo e pela reação dos tecidos do corpo à sua presença ou às toxinas que eles geram no corpo. As infecções intestinais podem manifestar-se pela produção de enterotoxina *in vivo* ou penetração da mucosa. Após a penetração da mucosa, os organismos se multiplicam neste sítio ou passam para outros tecidos (9).

Dentre as infecções do trato gastrointestinal, os agentes etiológicos podem ser virais, bacterianos ou parasitários, frequentemente associados a uma inflamação do trato gastrointestinal envolvendo o estômago e intestino delgado. Os sintomas mais frequentes incluem diarreia, vômitos e dor abdominal (2). A ampla gama de patógenos possivelmente envolvidos acarreta em diferentes distúrbios associados ao padrão de infecção de cada um destes (

Tabela 4).

A GE é uma síndrome caracterizada por sintomas gastrointestinais incluindo náuseas, vômitos, diarreia e desconforto abdominal. Já a disenteria é um distúrbio inflamatório do trato gastrointestinal associado à presença de sangue e pus nas fezes, acompanhado por sintomas de dor, febre e cólicas abdominais. A enterocolite, por sua vez, é uma inflamação da mucosa dos intestinos delgado e grosso (12).

**Tabela 4. Mecanismos fisiopatológicos de lesões intestinais. Lima, 2010 (12).**

Mecanismos de lesão intestinal	Agentes infecciosos	Mecanismos fisiopatológicos
<b>Invasão e lesão da mucosa</b>	<i>Shigella</i> <i>Yersinia enterocolítica</i> <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Escherichia coli</i> enteroinvasora (EIEC)	Invasão da mucosa intestinal com ulceração e sangue
<b>Secreção ativa de água e sódio</b>	<i>Vibrio cholerae</i> <i>Escherichia coli</i> enterotoxigênica (ETEC)	Liberação de enterotoxina Fixação em receptores específicos dos enterócitos Ativação de mediadores intracelulares (AMPc, GMPc, Ca <sup>+2</sup> ) Secreção intestinal ativa de Cl <sup>-</sup> , Na <sup>+</sup> e H <sub>2</sub> O
<b>Lesões parciais da mucosa</b>	<i>Rotavírus</i>  <i>Giardia lamblia</i> <i>Escherichia coli</i> enteropatogênica (EPEC)	Invasão e destruição dos enterócitos maduros das vilosidades, sendo substituídos por enterócitos imaturos, com diminuição na capacidade de absorção e na atividade enzimática (dissacarídeos) Infecção não é contínua (intervalos de mucosa normal)  Adesão à mucosa e lesão das microvilosidades
<b>Produção de citotoxinas</b>	<i>Clostridium difficile</i> <i>Escherichia coli</i> enterohemorrágica (EHEC - O157:H7)	Alguns antibióticos (grupo da Clindamicina) desequilibram a flora intestinal facilitando a proliferação deste agente Produção de citotoxina que destrói a mucosa intestinal com produção de pseudomembranas Produção duma citotoxina (verotoxina), responsável pela Síndrome hemolítico-urêmica que, por vezes (5 a 10%), ocorre após diarreia com sangue

EIEC: *Escherichia coli* enteroinvasora; ETEC: *Escherichia coli* enterotoxigênica; EPEC: *Escherichia coli* enteropatogênica; EHEC: *Escherichia coli* enterohemorrágica; AMPc: monofosfato cíclico de adenosina; GMPc: monofosfato cíclico de guanossina.

Define-se diarreia como a alteração do trânsito intestinal com aumento do número e diminuição da consistência das dejeções em relação ao padrão habitual. Este processo é autolimitado e completamente reversível, sendo a duração habitual do quadro de uma semana. Reconhecem-se



quatro mecanismos fisiopatológicos principais: osmótico, secretor, inflamatório e por aumento da motilidade intestinal (Tabela 5) (5).

**Tabela 5. Mecanismos fisiopatológicos das diarreias. Almeida, 2016 (5).**

<b>Tipos de diarreia</b>	<b>Mecanismo</b>
<b>Diarreia osmótica</b>	Incapacidade de a mucosa intestinal absorver convenientemente substâncias osmoticamente por perda das enzimas envolvidas na absorção de carboidratos ou por sobrecarga de substâncias de elevada osmolaridade. As substâncias não absorvidas impedem a absorção normal da água endoluminal, originando diarreia, que tipicamente resolve com a pausa alimentar.
<b>Diarreia secretora</b>	Alteração do processo de transporte enterocitário, com aumento da secreção, excedendo a capacidade de absorção. Causada geralmente por germes que aderem ou invadem as vilosidades intestinais ou que produzem enterotoxinas.
<b>Diarreia Inflamatória</b>	Lesão enterocitária com diminuição da capacidade de absorção como no caso de doença inflamatória do intestino.
<b>Diarreia por aumento da motilidade</b>	Pode ser causada por agentes infecciosos que produzam enterotoxinas que alterem a motilidade, mas o exemplo clássico corresponde à Síndrome do Intestino Irritável e à diarreia do hipertireoidismo.

Os mais frequentes agentes etiológicos de diarreia aguda e da GEA viral são o rotavírus, adenovírus e norovírus. O rotavírus, principal agente, apresenta um período de incubação curto, de um a três dias, com pico de incidência em crianças com menos de dois anos. O início dos sintomas é súbito, com vômitos, febre e dor abdominal e diarreia aquosa com perda de grande quantidade de líquidos, podendo levar à desidratação. A fisiopatologia da diarreia é predominantemente osmótica, por lesão de células das vilosidades e perda de dissacarídeos (5,12).

A GEA bacteriana apresenta o período de incubação variável, dependendo do agente envolvido. As GEs bacterianas associam-se geralmente a febre alta, dor abdominal importante e, dependendo do mecanismo fisiopatológico da diarreia, há presença de muco e/ou sangue nas fezes (5).

As bactérias que invadem a mucosa intestinal ou produzem citotoxinas provocam uma diarreia predominantemente inflamatória, com presença de muco e sangue (*Salmonella*, *Shigella*,

*Campylobacter*, *Yersinia* e *Escherichia coli* enteroinvasora [EIEC]). As bactérias que produzem enterotoxinas, que por sua vez interferem nos mecanismos de absorção intestinal e provocam uma diarreia secretora (*Escherichia coli* enterotoxigênica [ETEC], *Staphylococcus aureus*, *Vibrio cholerae*, *Bacillus cereus* e *Clostridium perfringens*) (5).

## **2.4. Diagnóstico**

Para o diagnóstico de doenças que acometem um grande número de indivíduos rapidamente como as infecções gastrointestinais, é útil a análise de fatores epidemiológicos do quadro, como forma de transmissão e número de infectados, além de examinar os aspectos clínicos do paciente e realizar os testes laboratoriais de rotina, como microscopia e coprocultura, sorologia, exames de imagem abdominal, endoscopia e histologia (23).

As causas mais comuns para GE são infecções causadas por bactérias, vírus e parasitas. O período de incubação, que compreende o período desde o momento em que a pessoa é infectada até ao desenvolvimento dos sintomas, varia dependendo do patógeno, com amplitude de algumas horas a vários dias. Em geral, as pessoas adquirem doenças gastrointestinais por transmissão interpessoal, propagação no ar através de vômito, consumo de alimentos ou água contaminados, ou contato com superfícies contaminadas (24).

Embora possa ser difícil identificar um surto de doença gastrointestinal nos estágios iniciais a partir do modo de disseminação, infecções bacterianas geralmente são transmitidas por alimentos, enquanto infecções virais geralmente se disseminam de pessoa para pessoa (24).

O histórico clínico é importante para o levantamento da suspeita de infecção gastrointestinal a partir da sintomatologia do paciente. Alguns indivíduos são mais suscetíveis ao desenvolvimento de infecções intestinais e comumente podem ser identificados a partir de seu histórico. Entre os fatores de risco analisados no histórico estão a idade, as características do ácido gástrico do paciente, imunodeficiência e exposição elevada a enteropatógenos e a antibióticos (23).

Em termos de abordagens diagnósticas convencionais para doença diarreica, são utilizadas coprocultura, microscopia com e sem marcação ou imunofluorescência e testes de antígeno para detecção de protozoários e, para detecção de agentes virais, microscopia eletrônica ou testes baseados em antígenos e biologia molecular, como teste de reação em cadeia de polimerase (PCR) (25).

A microscopia e coprocultura são os primeiros métodos utilizados para a investigação de agentes bacterianos. A sorologia do paciente é útil para confirmar ou dar suporte a outros testes diagnósticos para um número limitado de infecções. A investigação de anticorpos é especialmente empregada para o diagnóstico de amebíase invasiva, no qual 80% a 90% dos pacientes apresentam anticorpos séricos para o patógeno, e para o diagnóstico de infecção por *Yersinia enterocolitica*, porém o resultado pode demorar de 10 a 14 dias (23).

A radiografia abdominal simples é usualmente empregada em pacientes estado grave e dor abdominal intensa para excluir a hipótese de perfuração intestinal e determinar a extensão e gravidade da colite infecciosa. Já o exame de ultrassom abdominal é utilizado para detectar aumento da espessura da parede intestinal, aumento dos linfonodos, pneumatose, tuberculose abdominal e complicações como abscessos hepáticos amebianos (23).

A endoscopia é utilizada para investigação de pacientes com diarreia persistente, com ou sem indícios de má absorção intestinal. A análise visual das vilosidades por endoscopia é útil visto que patógenos como protozoários podem causar atrofia deste sítio. O exame endoscópico do cólon e do íleo é utilizado após resultado negativo da cultura bacteriana ou microscopia, na presença de disenteria e sintomas persistentes (23).

Se forem realizadas biópsias da mucosa entre as primeiras 24h e 72h de infecção, aspectos histológicos podem ser indicativos de infecção, incluindo edema, estreitamento de glândulas e presença de infiltrado inflamatório agudo. Biópsias também podem revelar a presença de pseudomembranas características de infecção por *Clostridium difficile* (23).

## **2.5. Abordagem terapêutica**

A GE manifesta-se principalmente através de diarreia e vômitos, normalmente com início entre 12 a 72 horas depois de se contrair o agente infeccioso. Quando tem origem viral, a doença é geralmente autolimitada, enquanto a etiologia por bactérias acarreta em sintomas que variam com a manifestação do agente, necessitando de um tratamento mais específico (26).

O tratamento essencial da GEA consiste na reposição de fluidos e eletrólitos, e na manutenção da alimentação entérica para prevenir o catabolismo e promover a regeneração dos enterócitos. Ela consiste na administração de soluções via oral ou intravenosa para evitar ou corrigir a desidratação produzida pela diarreia (12).

A alimentação deve ser mantida e não se recomendam pausas alimentares superiores a 4 horas. Os pacientes devem manter a dieta habitual, não se justificando a mudança para dietas especiais, com baixo teor de lactose e/ou gorduras ou hidrolisados proteicos (12).

O tratamento farmacológico pode auxiliar na redução dos sintomas. Os antieméticos podem ajudar no tratamento de vômitos, enquanto os antissecretórios possuem efeito antidiarreico. O tratamento com zinco demonstrou aumentar a absorção de água e eletrólitos pelo intestino, favorecendo a rápida regeneração do epitélio intestinal e reduzindo a gravidade e duração da diarreia aguda e persistente (12).

Na GEA de etiologia bacteriana, os antibióticos são utilizados no tratamento, no entanto, só são recomendados para patógenos específicos (Tabela 6). O tratamento empírico preferencial é a administração de azitromicina durante 5 dias. No tratamento empírico endovenoso, a primeira escolha é a ceftriaxona por 2 a 5 dias (12).

O tratamento antibiótico da infecção por *Shigella* reduz de forma significativa a duração da febre, diarreia e a excreção fecal do agente e, portanto, a sua infectividade. Na GEA por *Salmonella*, não se recomenda tratamento antibiótico em crianças imunocompetentes, uma vez que não afeta a duração da febre ou diarreia e pode induzir o estado de portador. Na diarreia por *Campylobacter jejuni*, o tratamento reduz a duração dos sintomas, sobretudo em crianças com diarreia disentérica, e reduz a duração da excreção fecal e, portanto, reduz a infectividade (12).

**Tabela 6. Relação dos microrganismos com a terapia de antibióticos. Boyce, 2018 (7).**

Microrganismo	Antibiótico
<i>Vibrio cholerae</i>	Ciprofloxacina
	Doxiciclina
	Sulfametoxazol/trimetoprim
<i>Clostridium difficile</i>	Metronidazol
	Vancomicina
	Fidaxomicina
<i>Shigella</i>	Ciprofloxacina
	Sulfametoxazol/trimetoprim
<i>Giardia intestinalis (lamblia)</i>	Metronidazol

	Nitazoxanida
<i>Entamoeba histolytica</i>	Metronidazol
<i>Campylobacter jejuni</i>	Azitromicina
	Ciprofloxacina

## 2.6. Limitações atuais para o diagnóstico

A investigação específica não é normalmente exigida na maioria dos casos de diarreia aquosa aguda, porque geralmente é autolimitada e a resolução sem tratamento específico pode melhorar o prognóstico, por fornecer uma resolução mais rápida dos sintomas do que com terapia dirigida apropriada e potencialmente prevenir sequelas pós-infecciosas (26).

Os diagnósticos clínicos de agentes etiológicos ou classes são subjetivos pela grande imprecisão devido à sobreposição de sintomas. Embora recursos de apresentação clínica possam ser úteis para distinguir a etiologia entre agentes bacterianos e protozoários, eles são frequentemente um indicador não confiável do provável patógeno responsável pela infecção. A identificação microbiana apropriada é útil para escolha da terapia adequada, como em antibióticos para patógenos bacterianos, terapias de suporte, para evitar o uso de antibióticos em casos de infecções por patógenos virais, ou para escolha de antimicrobianos específicos para protozoários (26).

Apesar de se tratar de um teste bastante sensível, a coprocultura apresenta diversas limitações. A detecção laboratorial clínica rotineira de patógenos bacterianos requer o uso de diferentes meios de cultura, que selecionam o crescimento de certas bactérias, mas podem falhar na detecção de outras, especialmente no contexto do uso de antibióticos, além de apresentar um tempo de resposta elevado (26).

Embora a coprocultura seja um dos exames diagnósticos mais utilizados nos casos da detecção dos patógenos entéricos bacterianos, a presença de microflora fecal normal abundante e complexa dificulta a identificação dos agentes enteropatogênicos em um material que apresenta uma diversidade de microrganismos complexa (27).

Os métodos de cultura são trabalhosos e demorados, com resultados não disponíveis por 48 a 72 horas. As fezes devem ser colhidas na fase aguda, em frascos estéreis ou em *swabs* com meio de transporte conservante específico (Cary-Blair). De preferência, devem ser encaminhadas ao laboratório até duas horas após a coleta e conservadas em temperatura ambiente. Caso seja

possível a utilização de meio de transporte conservante, a amostra poderá permanecer estável por até 48 horas se conservada sob refrigeração (4).

Estima-se que o *Campylobacter* esteja envolvido em até 20% dos casos de diarreia, porém, a maioria dos laboratórios clínicos não inclui a pesquisa de *Campylobacter* no painel de coprocultura, devido à necessidade de meios seletivos e condições de incubação especiais. Desta forma, este procedimento pode trazer grande limitação à sensibilidade da coprocultura, devido à grande incidência de *Campylobacter* associada a processos gastrointestinais (4).

A microscopia tem sido a principal ferramenta de diagnóstico em parasitologia. As limitações deste método são o trabalho e o tempo demandados, requer conhecimento técnico e carece de sensibilidade e reprodutibilidade. Múltiplas amostras são frequentemente necessárias para reduzir a variabilidade do dia-a-dia na liberação de parasitas nas fezes (26).

O exame parasitológico tradicional apresenta grau de sensibilidade reduzido. A realização em várias amostras e a utilização de colorações permanentes podem elevar a sensibilidade em cerca de 20% a 30%. A utilização de métodos imunológicos que detectam a presença de substâncias antigênicas nas fezes, em conjunto com o exame parasitológico, eleva consideravelmente a sensibilidade e a especificidade do teste (4).

Os vírus entéricos identificados como agentes de infecção diarreica aguda são diagnosticados por meio de ensaios imunoenzimáticos e estudos sorológicos. No entanto, não são testes amplamente disponíveis e acessíveis (26).

A avaliação da incidência precisa e da causa da GEA infecciosa é limitada uma vez que nem todos os indivíduos apresentam seus sintomas ou procuram atendimento médico. Além disso, as coproculturas, que são usadas para identificar as causas bacterianas de GEA, são positivas apenas em 1,5% a 5,6% dos casos (2).

Devido a um número muito vasto de agentes patológicos, a etiologia da doença nem sempre é identificada pela falta de testes diagnósticos direcionados. Diante as dificuldades de diagnóstico no tempo necessário para tratar adequadamente, se fazem necessárias novas técnicas moleculares independentes da cultura para identificação rápida e simultânea de patógenos diarreicos bacterianos, protozoários e virais, incluindo alguns que não comumente identificados em laboratórios clínicos.

### 3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

#### 3.1. Teste FilmArray® Painei Gastrointestinal

O FilmArray® Painei Gastrointestinal (GI Panel) é um teste diagnóstico *in vitro*, qualitativo e multiplex, capaz de detectar e identificar, simultaneamente, material genético de microrganismos como bactérias, vírus e parasitas. Para a realização do diagnóstico, a amostra fecal, coletada de indivíduos com sinais e/ou sintomas de infecção gastrointestinal, é obtida a partir do meio de transporte entérico Cary-Blair.

Os patógenos identificados pelo FilmArray® GI Panel estão listados na Tabela 7.

**Tabela 7. Bactérias, vírus e parasitas detectados pelo FilmArray® GI Panel. BioFire Diagnostics, 2014 (28).**

Bactérias	Vírus
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Campylobacter</i> (apenas <i>C. jejuni</i>/<i>C. coli</i>/<i>C. upsaliensis</i>)</li><li>• <i>Clostridium difficile</i> (toxina A/B)</li><li>• <i>Plesiomonas shigelloides</i></li><li>• <i>Salmonella</i></li><li>• <i>Vibrio</i> (<i>V. parahaemolyticus</i>/<i>V. vulnificus</i>/<i>V. cholerae</i>)</li><li>• <i>V. cholerae</i></li><li>• <i>Yersinia enterocolitica</i></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Adenovírus F 40/41</li><li>• Astrovírus</li><li>• Norovírus GI/GII</li><li>• Rotavírus A</li><li>• Sapovírus (Genogrupos I, II, IV e V)</li></ul>
<i>E. coli</i> causadoras de diarreia	Parasitas
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>E. coli</i> enteroagregativa (EAEC)</li><li>• <i>E. coli</i> enteropatogênica (EPEC)</li><li>• <i>E. coli</i> enterotoxigênica (ETEC) <i>lt/st</i></li><li>• <i>E. coli</i> produtora de toxina Shiga (STEC) <i>stx1/stx2</i></li><li>• <i>E. coli</i> O157</li><li>• <i>Shigella</i>/<i>E. coli</i> enteroinvasora (EIEC)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Cryptosporidium</i></li><li>• <i>Cyclospora cayetanensis</i></li><li>• <i>Entamoeba histolytica</i></li><li>• <i>Giardia lamblia</i></li></ul>

EAEC: *Escherichia coli* enteroagregativa; EPEC: *Escherichia coli* enteropatogênica; ETEC: *Escherichia coli* enterotoxigênica; STEC: *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga; EIEC: *Escherichia coli* enteroinvasora.

##### 3.1.1. Indicação

O FilmArray® GI Panel é indicado para auxiliar o diagnóstico de agentes específicos comumente associados às doenças gastrointestinais. Os resultados obtidos a partir da realização do teste

devem ser utilizados em conjunto com outros dados clínicos, laboratoriais de epidemiológicos. É importante ressaltar que resultados positivos obtidos no teste não excluem a possibilidade de coinfeção com microrganismos não-detectáveis pelo FilmArray® GI Panel, fazendo necessária a realização de uma cultura concomitante.

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

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

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



## 4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

### 4.1. Questão do estudo

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a acurácia do FilmArray® GI Panel no diagnóstico de infecções gastrointestinais, em pacientes imunocomprometidos, internados fazendo uso de antibióticos ou com diarreia persistente/prolongada.

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 8).

**Tabela 8. Questão estruturada no formato PICO.**

<b>P – População</b>	Pacientes imunocomprometidos ou internados fazendo uso de antibióticos, com diarreia persistente/prolongada.
<b>I – Intervenção</b>	<i>FilmArray® Gastrointestinal Panel.</i>
<b>C – Comparação</b>	Métodos convencionais: cultura bacteriana de fezes; PCR com sequenciamento para identificação de vírus e genes de virulência.
<b>O – Desfechos</b>	Avaliação clínica: acurácia. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental e impacto orçamentário.
<b>Desenho de Estudo</b>	Metanálises, revisões sistemáticas, estudos de acurácia, ensaios clínicos, estudos observacionais e avaliações econômicas.

PCR: reação em cadeia de polimerase.

**Pergunta:** O uso de *FilmArray® Gastrointestinal Panel* é capaz identificar e detectar, de forma simultânea, patógenos (bactérias, vírus e parasitas) em pacientes imunocomprometidos ou internados fazendo uso de antibióticos, com diarreia persistente/prolongada, quando comparado aos métodos convencionais?

#### 4.1.1. Intervenção

FilmArray® GI Panel.

#### **4.1.2. População**

Pacientes imunocomprometidos ou internados fazendo uso de antibióticos, com diarreia persistente/prolongada.

#### **4.1.3. Comparação**

Cultura bacteriana de fezes, imunofluorescência direta e PCR com sequenciamento para vírus e genes de virulência.

### **4.2. Estratégia de busca**

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

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas que avaliaram o FilmArray® GI Panel para diagnóstico de pacientes imunocomprometidos com suspeita de infecções no trato gastrointestinal. As buscas eletrônicas foram realizadas até novembro de 2018 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

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

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

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 7). Não foram inseridos comparadores na estratégia de busca, para que esta fosse mais sensível. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 10.

**Tabela 9. Termos utilizados nas estratégias de busca.**

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

Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS	Filtro econômico
		studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow- up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])))	
<b>LILACS</b>	("Gastroenteritis" OR "Gastroenterite")	-	(tw:((mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo- Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost- Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo- Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR

Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS	Filtro econômico
			<p>"Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR</p>

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

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

**Tabela 10. Estratégias de busca.**

**PUBMED**

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS**

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

**Resultados: 111 títulos.**

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA (Estudos econômicos)**

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

**Resultados: 5 títulos.**

**LILACS**

▪ **BUSCA SIMPLES**

("Gastroenteritis" OR "Gastroenterite") AND ("Multiplex Polymerase Chain Reaction" OR "Reacción en Cadena de la Polimerasa Multiplex" OR "Reação em Cadeia da Polimerase Multiplex" OR "Nested Polymerase Chain Reaction" OR "Nested PCR" OR "PCR, Nested" OR "FilmArray Gastrointestinal Panel" OR " FilmArray GI Panel")

**Resultado: 31 títulos.**

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA (Estudos econômicos)**

(tw:(("Gastroenteritis" OR "Gastroenterite") AND ("Multiplex Polymerase Chain Reaction" OR "Reacción en Cadena de la Polimerasa Multiplex" OR " Reação em Cadeia da Polimerase Multiplex" OR "Nested Polymerase Chain Reaction" OR "Nested PCR" OR "PCR, Nested" OR "FilmArray Gastrointestinal Panel" OR " FilmArray GI Panel"))) AND (tw:((mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR

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

**Resultado: 0 títulos.**

#### CRD

##### ▪ BUSCA SIMPLES

(Gastroenteritis) AND (Multiplex Polymerase Chain Reaction OR Nested Polymerase Chain Reaction OR FilmArray Gastrointestinal Panel OR FilmArray GI Panel)

**Resultados: 0 títulos.**

#### COCHRANE

##### ▪ BUSCA SIMPLES

(Gastroenteritis) AND (Multiplex Polymerase Chain Reaction OR Nested Polymerase Chain Reaction OR FilmArray Gastrointestinal Panel OR FilmArray GI Panel)

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

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

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

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, estudos de acurácia e avaliações econômicas;



- Envolvendo uso do teste FilmArray® GI Panel para diagnóstico de pacientes com suspeita de infecção no trato gastrointestinal;
- Avaliando a acurácia e aspectos econômicos.

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

#### **4.4. Critérios de qualidade**

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

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de Estudos de Acurácia Diagnóstica do Ministério da Saúde (29), os estudos incluídos na revisão foram analisados através da ferramenta QUADAS-2 – *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Tests*. (30,31) As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento.

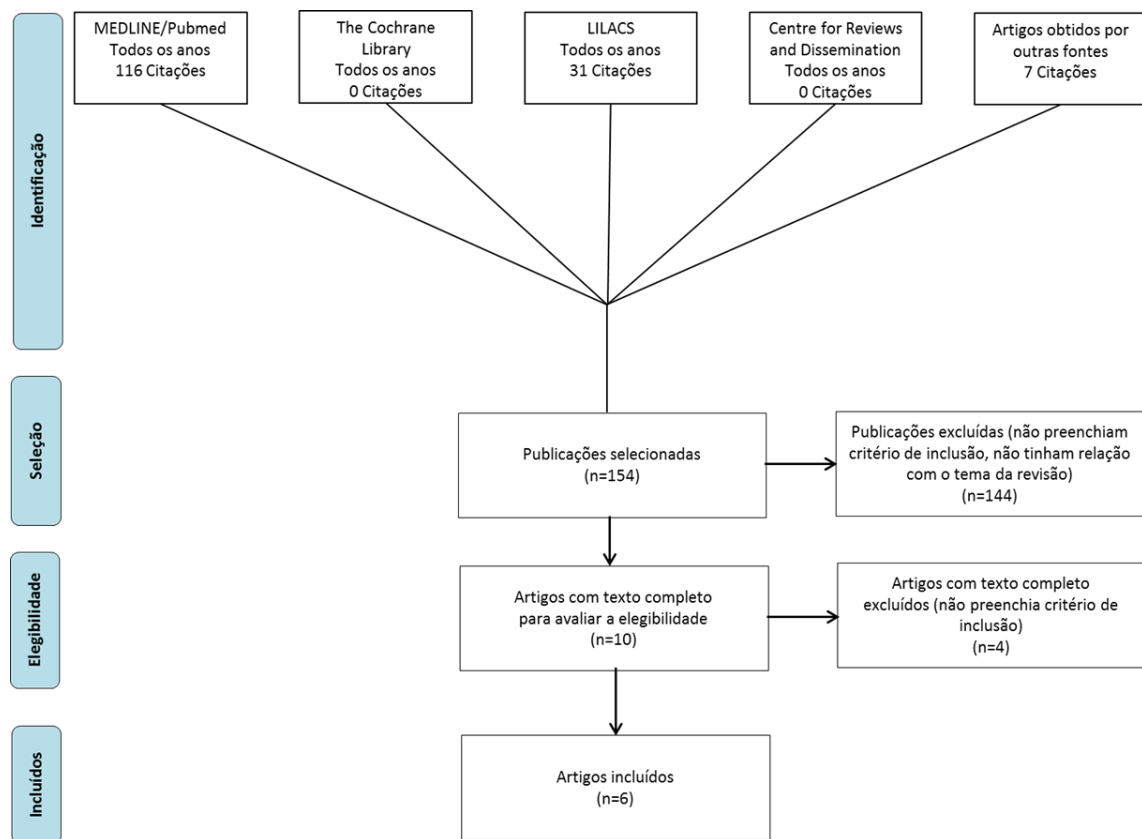
#### **4.5. Resultados da busca realizada**

##### **4.5.1. Seleção dos artigos**

Após a realização da busca nas bases de dados, 154 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 10 estudos para leitura na íntegra. Desses, 6 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 2; Tabela 11).

O resumo das principais características, resultados e classificações para o nível de evidência e grau de recomendação estão demonstrados nas Tabela 16 e Tabela 17.

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



**Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos.**

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

**Tabela 11. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.**

<b>Autores</b>	<b>Publicação</b>	<b>Ano</b>	<b>Referência</b>
<b>Buss <i>et al.</i></b>	<i>Journal of Clinical Microbiology</i>	2015	(32)
<b>Rand <i>et al.</i></b>	<i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease</i>	2015	(33)
<b>Spina <i>et al.</i></b>	<i>Clinical Microbiology and Infection</i>	2015	(34)
<b>Stockmann <i>et al.</i></b>	<i>Clinical Microbiology and Infection</i>	2015	(35)
<b>Piralla <i>et al.</i></b>	<i>BMC Microbiology</i>	2017	(36)
<b>Ramanan <i>et al.</i></b>	<i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease</i>	2017	(37)

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

##### **Estudos clínicos**

##### **Buss 2015**

Buss *et al.*, 2015 (32), avaliaram prospectivamente a performance de FilmArray® GI Panel na identificação de patógenos em amostras de exame de fezes, em comparação a testes de rotina.

Para isso, foram incluídas amostras fecais com pedido de teste para identificação de patógenos, apropriadamente conservadas e com volume suficiente para realização de teste com FilmArray® GI Panel, cultura bacteriana e *Real-Time* PCR para identificação de agentes virais, dentro do período de 4 dias após a coleta. O desfecho avaliado pelo estudo foi a acurácia do teste diagnóstico.

No total, 1.556 amostras foram analisadas. FilmArray® GI Panel detectou pelo menos um alvo em 832 destas, equivalente a 53,5% de amostras positivas. Foram diagnosticadas coinfeções por múltiplos patógenos em 31,5% das amostras (262/832). Em comparação com os testes de rotina, FilmArray® GI Panel demonstrou sensibilidade/percentual de concordância positiva de 100% para 12/22 alvos do painel: *Plesiomonas shigelloides*, *Salmonella spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli* enterotoxigênica (ETEC), *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga (STEC), *Escherichia coli* O157, *Cryptosporidium spp.*, *Cyclospora cayetanensis*, *Giardia lamblia*, astrovírus, rotavírus A e sapovírus. Para *Campylobacter spp.*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* enteroagregativa (EAEC), EPEC, *Shigella spp./EIEC*, adenovírus F 40/41 e

norovírus GI/GII, FilmArray® GI Panel demonstrou sensibilidade/percentual de concordância positiva  $\geq 94,5\%$ . Não foi possível calcular a sensibilidade para a detecção dos alvos restantes. A especificidade/percentual de concordância negativa foi  $\geq 97,1\%$  para todos os alvos analisados (Tabela 12).

Os métodos comparadores identificaram 957 patógenos em potencial nas 1.556 amostras testadas, enquanto FilmArray® GI Panel detectou 943 destes patógenos, sendo 14 (0,9% de todas as amostras) destas falsas negativas. As amostras discrepantes foram analisadas por métodos moleculares adjuntos.

**Tabela 12. Sumário de performance e características de FilmArray® GI Panel versus coprocultura ou PCR e sequenciamento. Buss, 2015 (32).**

Alvo	Número de detecções		Sensibilidade/percentual de concordância positiva			Especificidade/percentual de concordância negativa		
	Testes de rotina	FilmArray® GI Panel	Verdadeiro positivo/ (verdadeiro positivo + falso negativo)	%	IC 95% (%)	Verdadeiro negativo / (verdadeiro negativo + falso positivo)	%	IC 95% (%)
<i>Campylobacter spp.</i>	35	58	34/35	97,1	85,1 a 99,9	1.497/1.521	98,4	97,7 a 99,0
<i>Clostridium difficile</i>	165	204	163/165	98,8	95,7 a 99,9	1.350/1.391	97,1	96,0 a 97,9
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	3	18	3/3	100	29,2 a 100	1.538/1.553	99,0	98,4 a 99,5
<i>Salmonella spp.</i>	31	37	31/31	100	88,8 a 100	1.519/1.525	99,6	99,1 a 99,9
<i>Vibrio spp.</i>	0	2	0/0	-	-	1.554/1.556	99,9	99,5 a 100
<i>Vibrio cholerae</i>	0	1	0/0	-	-	1.555/1.556	99,9	99,6 a 100
<i>Yersinia enterocolitica</i>	1	1	1/1	100	NA	1.555/1.555	100	99,8 a 100
EAEC	83	109	82/83	98,8	93,5 a 100	1.446/1.473	98,2	97,3 a 98,8
EPEC	317	348	314/317	99,1	97,3 a 99,8	1.167/1.201	97,2	96,1 a 98,0
ETEC	22	31	22/22	100	84,6 a 100	1.525/1.534	99,4	98,9 a 99,7
STEC	33	38	33/33	100	89,4 a 100	1.518/1.523	99,7	99,2 a 99,9

<b><i>Escherichia coli</i> O157</b>	3	4	3/3	100	29,2 a 100	34/35	97,1	85,1 a 99,9
<b><i>Shigella</i> spp./EIEC (cultura)</b>	49 (31)	49	47/49	95,9	86,0 a 99,5	1.505/1.507	99,9	99,5 a 100
<b><i>Cryptosporidium</i> spp.</b>	18	24	18/18	100	81,5 a 100	1.532/1.538	99,6	99,2 a 99,9
<b><i>Cyclospora cayetanensis</i></b>	19	19	19/19	100	82,4 a 100	1.537/1.537	100	99,8 a 100
<b><i>Entamoeba histolytica</i></b>	0	0	0/0	-	-	1.556/1.556	100	99,8 a 100
<b><i>Giardia lamblia</i></b>	20	27	20/20	100	83,2 a 100	1.529/1.536	99,5	99,1 a 99,8
<b>Adenovírus F 40/41</b>	44	55	42/44	95,5	84,5 a 99,4	1.499/1.512	99,1	98,5 a 99,5
<b>Astrovírus</b>	7	8	7/7	100	59,0 a 100	1.548/1.549	99,9	99,6 a 100
<b>Norovírus GI/GII</b>	55	70	52/55	94,5	84,9 a 98,9	1.483/1.501	98,8	98,1 a 99,3
<b>Rotavírus A</b>	6	18	6/6	100	54,1 a 100	1.538/1.550	99,2	98,7 a 99,6
<b>Sapovírus</b>	46	59	46/46	100	92,3 a 100	1.497/1.510	99,1	98,5 a 99,5

IC: intervalo de confiança; EAEC: *Escherichia coli* enteroagregativa; EPEC: *Escherichia coli* enteropatogênica; ETEC: *Escherichia coli* enterotoxigênica; STEC: *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga; EIEC: *Escherichia coli* enteroinvasora; NA: não avaliável.

O estudo concluiu que FilmArray® GI Panel é um teste sensível e específico para a detecção de patógenos em pacientes com suspeita de infecção gastrointestinal, em comparação com coprocultura e PCR com sequenciamento. Devido ao seu amplo espectro de alvos detectados e tempo de resposta rápido, FilmArray® GI Panel tem potencial para melhor direcionamento da terapia adequada e para o controle de infecções.

## **Rand 2015**

Rand *et al.*, 2015 (33), reportaram sua experiência com FilmArray® GI Panel no ambiente de internação hospitalar para cuidado de enfermidades agudas, com o objetivo de estimar o impacto de GE causada por agentes infecciosos não detectados, que não foram suspeitados devido a resultados negativos pelos testes laboratoriais de rotina.

Foram incluídas no estudo 158 amostras de exame de fezes com resultados negativos para a presença de *Clostridium difficile* e/ou Rotavírus provenientes de 137 adultos e 21 crianças (<18 anos) admitidos no *University of Florida Health Shands Hospital*. Como testes convencionais, foram utilizados *GeneXpert* para detecção de *Clostridium difficile* e *ImmunoCardStat!* para detecção de Rotavírus.

De acordo com a análise, 35/158 (22,2%) dos pacientes tiveram pelo menos um agente infeccioso identificado por FilmArray® GI Panel que não havia sido detectado pelos testes de rotina para *Clostridium difficile* e/ou Rotavírus. Vinte pacientes (57,1%) apresentaram um patógeno não previamente suspeitado em amostra de fezes em até 72h após internação, enquanto 15/35 (42,9%) foram identificados em amostras coletadas após 72h de internação, média de 8,5±5,7 dias (mediana de 6,5; intervalo interquartil [IQR]: 4 a 10,45), sendo considerados patógenos adquiridos no hospital. A maioria destas infecções gastrointestinais adquiridas no hospital foram por Norovírus (n=5), Rotavírus (n=4) e EPEC (n=3), porém incluíram dois pacientes com *Clostridium difficile* e um com Astrovírus (Tabela 13).

**Tabela 13. Distribuição de patógenos detectados por FilmArray® GI Panel em amostras de fezes diarreicas que obtiveram resultados negativos para *Clostridium difficile* e/ou Rotavírus por testes convencionais. Rand, 2015 (33).**

Patógeno incluído no painel FilmArray® gastrointestinal	Número de amostras com resultado positivo para o alvo indicado no painel FilmArray® gastrointestinal que obtiveram resultado inicialmente negativo pelos testes de rotina, ou não foram testadas previamente:		
	<i>Clostridium difficile</i> , n=142	Rotavírus <sup>a</sup> , n=16	Todos os pacientes com resultado negativo, n=158
Norovírus	9 (2) <sup>b</sup>	1	10
Rotavírus	8 (2)	-	8
EPEC	8 (3)	-	8
EIEC/ <i>Shigella</i>	2 (2)	1	3
EAEC	2	-	2
ETEC	2 (1)	-	2
Astrovírus	-	2 (1)	2
<i>Salmonella</i>	-	1	1
<i>Cryptosporidium</i>	1	-	1
<i>Aeromonas</i>	1	-	1
<i>Clostridium difficile</i>	2	1 (1)	3
Adenovírus	-	1	1
Patógenos totais	35/142 (24,6%)	7/16 (43,8%)	42/158 (26,6%)
Pacientes totais	29/142 (20,4%)	6/16 (37,5%)	35/158 (22,2%)

<sup>a</sup>: Inclui 5 pacientes com resultados negativos para *Clostridium difficile* e Rotavírus.

<sup>b</sup>: Números entre parênteses indicam o número detectado de amostras positivas para mais de um agente infeccioso.

EPEC: *Escherichia coli* enteropatogênica; EIEC: *Escherichia coli* enteroinvasora; EAEC: *Escherichia coli* enteroagregativa; ETEC: *Escherichia coli* enterotoxigênica.

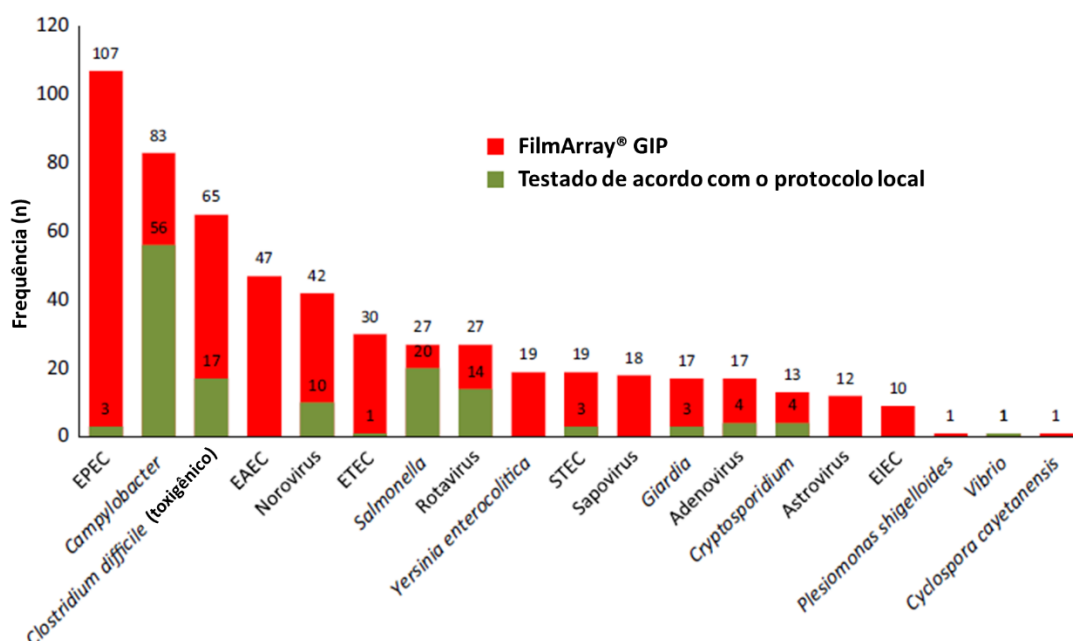
O estudo concluiu que o uso de FilmArray® GI Panel leva a decisões mais racionais de manejo do quadro do paciente e pode levar a menor incidência de transmissão nosocomial de patógenos gastrointestinais. FilmArray® GI Panel detectou patógenos em 35/158 (22,2%) pacientes com resultados negativos para presença de *Clostridium difficile* e/ou Rotavírus pelos testes convencionais.



Spina *et al.*, 2015 (34), relataram o EUCODI, um estudo multicêntrico, transversal, de avaliação trimestral de prevalência de diarreia adquirida na comunidade, a fim de determinar o espectro de possíveis patógenos envolvidos no desenvolvimento desta doença, utilizando técnicas laboratoriais convencionais e FilmArray® GI Panel.

Para isso, foram elegíveis todas as amostras fecais não-formadas de pacientes de todas as idades, com GEA, ambulatoriais ou internados há no máximo 48h. Foram excluídas amostras subsequentes pertencentes a pacientes já analisados, amostras sólidas, ou com histórico clínico sugestivo para diarreia por causas não-infecciosas.

O total de 709 amostras foram recebidas de 10 países europeus participantes. A incidência de resultados positivos por FilmArray® GI Panel foi de 384/709 amostras (54,2%). Dentre as 709 amostras analisadas, em 187 foi detectada a presença de uma única bactéria (26,4%), em 62 foi detectado um único vírus (8,7%), e em 19 um único protozoário (2,7%). Outras 116 amostras (16,4%) continham múltiplos patógenos. Com a exceção de *Entamoeba histolytica* e *Vibrio cholerae*, todos os 22 alvos do painel foram detectados pelo menos uma vez. Os testes convencionais, por sua vez, apontaram 581/709 resultados negativos (81,9%) (Figura 3).



**Figura 3. Distribuição de frequência de patógenos detectados em 709 amostras de fezes por abordagem diagnóstica: protocolo laboratorial local versus FilmArray® GI Panel. Spina, 2015.**

Em conclusão, o estudo indicou que FilmArray® GI Panel pode otimizar a utilização de exame de fezes, melhorar drasticamente a pontualidade do diagnóstico, e facilitar a comparação de resultados em diferentes países.

### **Stockmann 2015**

Stockmann *et al.*, 2015 (35), realizaram um estudo com o objetivo de comparar o rendimento diagnóstico de testes microbiológicos padronizados com o de FilmArray® GI Panel na detecção de patógenos em pacientes com suspeita de infecção gastrointestinal.

Para isso, foram coletadas amostras de fezes de pacientes entre 1 e 25 anos, com sintomas de doença gastrointestinal aguda (febre, vômito, dor abdominal e diarreia). As amostras foram submetidas aos testes convencionais, e os volumes residuais foram armazenadas para teste posterior com FilmArray® GI Panel. De 1.509 episódios diarreicos, 378 amostras foram selecionadas e incluídas neste estudo.

Os testes convencionais, que incluíram coprocultura, PCR e imunoensaio, detectaram patógenos gastrointestinais em 175/378 (46%) amostras testadas. Coinfecções foram detectadas em 1,6% das amostras. Os patógenos mais comumente detectados foram *Clostridium difficile* (77/273; 28%), *Salmonella* (24/189; 13%), Rotavírus (17/98; 17%) e *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga (STEC; 19/193; 10%).

Já com o teste FilmArray® GI Panel, foram identificados patógenos em 244/378 (65%) episódios diarreicos. Infecções por múltiplos agentes foram detectadas em 77 amostras (20%). Os patógenos mais comumente encontrados foram *Clostridium difficile* (83/378; 22%), Norovírus (43/378; 11%), *Escherichia coli* enteropatogênica (EPEC; 37/378; 10%) e STEC (30/378; 8%). O uso de FilmArray® GI Panel melhorou o rendimento diagnóstico de 46% para 65% comparado aos testes convencionais ( $p < 0,001$ ) (

Tabela 14).

**Tabela 14. Detecção de patógenos diarreicos bacterianos, virais e parasitários de amostras de fezes avaliadas por métodos laboratoriais convencionais e por FilmArray® GI Panel. Stockmann, 2015 (35).**

Patógeno	Testes laboratoriais convencionais Positivos/Total (%)	FilmArray® GI Panel Positivos/Total (%)
<b>Patógenos bacterianos</b>		
<i>Clostridium difficile</i>	77/273 (28)	83/378 (22)
EPEC	NA	37/378 (10)
STECs totais	19/193 (10)	30/378 (8)
• <i>Escherichia coli</i> O157	12/193 (7)	18/378 (5)
• <i>Escherichia coli</i> não O157	7/193 (4)	12/378 (3)
<i>Salmonella spp.</i>	24/189 (13)	27/378 (7)
<i>Campylobacter spp.</i>	6/189 (3)	15/378 (4)
<i>Shigella</i> /EIEC	5/189 (3)	11/378 (3)
EAEC	NA	10/378 (3)
<i>Aeromonas spp.</i>	2/189 (1)	9/378 (2)
ETEC	NA	7/378 (2)
<i>Yersinia enterocolitica</i>	0/36 (0)	2/378 (1)
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	0/0 (0)	1/378 (<1)
<i>Vibrio cholerae</i>	0/0 (0)	1/378 (<1)
<b>Patógenos virais</b>		
Norovírus GI/GII	0/0 (0)	43/378 (11)
Adenovírus F 40/41	6/73 (8)	16/378 (4)
Rotavírus A	17/98 (17)	16/378 (4)
Sapovírus	NA	11/378 (3)
Astrovírus	NA	8/378 (2)
<b>Patógenos parasitários</b>		
<i>Giardia lamblia</i>	11/125 (9)	18/378 (5)
<i>Cryptosporidium spp.</i>	2/118 (2)	6/378 (2)
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	0/0 (0)	0/378 (0)
<i>Entamoeba histolytica</i>	0/0 (0)	0/378 (0)

EPEC: *Escherichia coli* enteropatogênica; STEC: *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga; EIEC: *Escherichia coli* enteroinvasora; EAEC: *Escherichia coli* enteroagregativa; ETEC: *Escherichia coli* enterotoxigênica; NA: não avaliável.

Quando *Clostridium difficile* foi avaliado por FilmArray® GI Panel e pelos testes convencionais a sensibilidade foi de 95% (intervalo de confiança [IC] 95%: 87% a 99%) e a especificidade de 99% (IC 95%: 96% a 100%).

Segundo a conclusão do estudo, o uso do teste FilmArray® GI Panel é recomendado para a detecção simultânea de diversos patógenos causadores de diarreia.

### **Piralla 2017**

Piralla *et al.*, 2017 (36), realizaram um estudo bicêntrico, com o objetivo de avaliar o valor diagnóstico de FilmArray® GI Panel versus testes convencionais em amostras de fezes de pacientes com GEA e em uma série de amostras de pacientes pediátricos com diarreia hemorrágica.

Para este fim, amostras fecais não-formadas foram retrospectivamente coletadas de pacientes com GEA. Os critérios de inclusão foram: 1) pacientes hospitalizados com GEA; 2) pacientes pediátricos com diarreia hemorrágica; e 3) disponibilidade de amostras fecais para diagnóstico. Foram excluídos pacientes com diarreia crônica, imunodeficientes ou amostras subsequentes do mesmo paciente. Como testes convencionais foram utilizados cultura, imunocromatografia e testes moleculares incluindo PCR e PCR com transcriptase reversa (RT-PCR).

No total, 168 amostras fecais foram incluídas no estudo, 123 (73,2%) de pacientes com GEA e 45 (26,8%) de crianças com diarreia hemorrágica. FilmArray® GI Panel detectou pelo menos um patógeno em 92/168 (54,8%) amostras, sendo 76/168 (45,2%) negativas. Em 66/92 (71,7%) das amostras positivas, apenas um patógeno foi detectado, em comparação a 14/92 (15,2%) amostras com dois, 10/92 (10,9%) com três e 2/92 (2,2%) com quatro patógenos. Os alvos mais prevalentes detectados foram Rotavírus em 22/168 (13,9%), *Campylobacter spp.* em 18/168 (10,7%), *Clostridium difficile* em 16/168 (9,5%), Norovírus em 15/168 (8,9%), *Salmonella spp.* em 12/168 (7,1%), EPEC em 10/168 (6,0%), STEC em 7/168 (4,2%), EAEC em 5/168 (2,9%), *Giardia lamblia* em 4/168 (2,4%), Sapovírus em 4/168 (2,4%), ETEC em 3/168 (1,8%), *Entamoeba histolytica* em 3/168 (1,8%), Astrovírus em 3/168 (1,8%), *Shigella*/EIEC em 3/168 (1,8%), *Cryptosporidium* em 2/168 (1,2%), *Yersinia enterocolitica* em 1/168 (0,6%) e adenovírus em 1/168 amostras (0,6%).

Dos resultados positivos com FilmArray® GI Panel, 50/92 (54,3%) foram concordantes com os resultados iniciais pelos testes convencionais, enquanto 42/92 (45,7%) foram discordantes. Ao todo, em 28/42 destas amostras (66,6%) o resultado obtido por FilmArray® GI Panel foi confirmado após análise de discrepância.

Já em relação aos resultados negativos, 60/76 (78,9%) amostras testadas com FilmArray® GI Panel foram concordantes com os resultados iniciais, enquanto 16/76 (21,1%) foram divergentes. Após análise de discrepância, 10/16 (62,5%) amostras foram confirmadas como verdadeiramente discordantes.

O estudo concluiu que FilmArray® GI Panel é uma ferramenta útil no diagnóstico rápido de patógenos gastrointestinais, especialmente em pacientes de alto risco. Devido a sua maior capacidade de detecção e ampla gama de patógenos detectados, FilmArray® GI Panel tem o potencial para melhorar o manejo clínico de pacientes com este quadro.

#### **Ramanan 2017**

Ramanan *et al.*, 2017 (37), avaliaram a performance de testes *Real-Time* PCR na detecção de Norovírus GI/GII em amostras clínicas de fezes, comparado ao teste FilmArray® GI Panel.

Para isso, foram elegíveis amostras clínicas de fezes submetidas a teste com FilmArray® GI Panel e aliquotadas e analisadas, entre 24h e 48h depois, por *Real-Time* PCR para detecção de Norovírus GI/GII.

Ao todo, foram incluídas 100 amostras neste estudo. O teste *Real-Time* PCR mostrou sensibilidade de 77,5% (62/80) e especificidade de 95% (19/20). Dos 19 resultados discrepantes entre os métodos diagnósticos, 18 foram positivos para Norovírus por FilmArray® GI Panel e negativos por *Real-Time* PCR, enquanto a amostra remanescente foi positiva por *Real-Time* PCR e negativa por FilmArray® GI Panel. Entre as amostras discrepantes e positivas por FilmArray® GI Panel (n=18), 16 (88,9%) foram consideradas negativas para Norovírus por testes em um laboratório de referência, porém positivas para outros alvos do painel (6 positivas para *Clostridium difficile* e 1 positiva para *Campylobacter*, *Giardia* e *Shigella*).

O estudo concluiu que, devido à alta prevalência de infecções por Norovírus, testes de *Real-Time* PCR devem ser empregados para realização do diagnóstico diferencial em pacientes com doença gastrointestinal e, em casos de piora ou persistência dos sintomas, painéis multiplex como FilmArray® devem ser considerados.

#### **4.5.3. Análise da qualidade da evidência**

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na Tabela 15.



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

Tabela 16. Estudos clínicos incluídos para análise.

Autor, data	Buss 2015 (32)	Rand 2015 (33)	Spina 2015 (34)
País onde estudo foi realizado	Estados Unidos	Estados Unidos	Áustria, Reino Unido, Irlanda, França, Grécia, Romênia, Finlândia, Portugal, Alemanha, Itália e Dinamarca
Desenho	Estudo observacional prospectivo.	Estudo observacional retrospectivo.	Estudo observacional multicêntrico, transversal.
População	Amostras fecais com pedido de teste para identificação de patógenos, apropriadamente conservadas e com volume suficiente para realização de teste dentro do período de 4 dias após a coleta.	Amostras de exame de fezes com resultados negativos para a presença de <i>Clostridium difficile</i> e/ou rotavírus provenientes de adultos e crianças (<18 anos) admitidos no <i>University of Florida Health Shands Hospital</i> .	Amostras fecais não-formadas de pacientes de todas as idades, com GEA, ambulatoriais ou internados há no máximo 48h
Intervenção e comparadores	FilmArray® GI Panel versus cultura bacteriana e <i>Real-Time</i> PCR	FilmArray® GI Panel versus <i>GeneXpert</i> para detecção de <i>Clostridium difficile</i> e <i>ImmunoCardStat!</i> para detecção de rotavírus	FilmArray® GI Panel versus testes laboratoriais convencionais
Desfechos	Acurácia	Acurácia na detecção de <i>Clostridium difficile</i> e/ou rotavírus	Acurácia
Resultados	<p><b><u>Acurácia</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FilmArray® GI Panel demonstrou sensibilidade/percentual de concordância positiva de 100% para 12/22 alvos do painel: <i>Plesiomonas shigelloides</i>, <i>Salmonella spp.</i>,</li> </ul>	<p><b><u>Acurácia</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FilmArray® GI Panel identificou pelo menos um patógeno em 35/158 (22,2%) pacientes os quais receberam resultado negativo para <i>Clostridium difficile</i></li> </ul>	<p><b><u>Acurácia</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>384/709 (54,2%) resultados positivos por FilmArray® GI Panel: 187 (26,4%) com apenas uma bactéria; 62 (8,7%) com apenas um vírus; 19 (2,7%) com apenas um</li> </ul>



Autor, data	Buss 2015 (32)	Rand 2015 (33)	Spina 2015 (34)
	<p><i>Yersinia enterocolitica</i>, ETEC, STEC, <i>Escherichia coli</i> O157, <i>Cryptosporidium spp.</i>, <i>Cyclospora cayetanensis</i>, <i>Giardia lamblia</i>, astrovírus, rotavírus A e sapovírus;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sensibilidade/percentual de concordância positiva <math>\geq 94,5\%</math> para <i>Campylobacter spp.</i>, <i>Clostridium difficile</i>, EAEC, EPEC, <i>Shigella spp.</i>/EIEC, adenovírus F 40/41 e norovírus GI/GII;</li> <li>Especificidade/percentual de concordância negativa foi <math>\geq 97,1\%</math> para todos os alvos analisados.</li> </ul>	<p>e/ou rotavírus pelos testes de rotina;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>20/35 (57,1%) destes resultados positivos em amostras coletadas em até 72h de internação; 15/35 (42,9%) em amostras coletadas após 72h de internação; média de <math>8,5 \pm 5,7</math> dias (mediana de 6,5; IQR: 4 a 10,45), sendo considerados adquiridos no hospital.</li> </ul>	<p>protozoário; 116 (16,4%) com múltiplos patógenos;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os testes convencionais detectaram 128/709 (18,1%) resultados positivos e 581/709 (81,9%) resultados negativos.</li> </ul>
Limitações	<p>Baixo número de amostras positivas para alguns alvos de FilmArray® GI Panel, principalmente <i>Entamoeba histolytica</i>, <i>Vibrio spp.</i>, <i>Vibrio cholerae</i> e <i>Yersinia enterocolitica</i>.</p> <p>As amostras foram coletadas somente durante a primavera e o verão, podendo a prevalência de patógenos sazonais influenciar no resultado.</p> <p>O estudo foi realizado apenas em centros clínicos dos Estados Unidos, não sendo possível presumir a performance do painel em países em desenvolvimento.</p>	<p>Os recursos disponíveis não permitiram realizar análise de discrepância, não sendo possível calcular a sensibilidade e especificidade.</p>	<p>Os laboratórios participantes do estudo podem não ser representativos da perspectiva real.</p> <p>O número de amostras analisadas foi relativamente baixo, sendo necessária cautela na interpretação dos resultados estatísticos.</p>
Nível de evidência/ Grau de recomendação	A/1C	A/1C	A/1C

GEA: gastroenterite aguda; PCR: reação em cadeia de polimerase; ETEC: *Escherichia coli* enterotoxigênica; STEC: *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga; EAEC: *Escherichia coli* enteroagregativa; EPEC: *Escherichia coli* enteropatogênica; EIEC: *Escherichia coli* enteroinvasora; IQR: intervalo interquartil.

**Tabela 17. Estudos clínicos incluídos para análise (continuação).**

Autor, data	Stockmann 2015 (35)	Piralla 2017 (36)	Ramanan 2017 (37)
<b>País onde estudo foi realizado</b>	Estados Unidos	Itália	Estados Unidos
<b>Desenho</b>	Estudo observacional.	Estudo observacional retrospectivo, bicêntrico.	Estudo observacional.
<b>População</b>	Amostras de fezes de pacientes entre 1 e 25 anos, com sintomas de doença gastrointestinal aguda (febre, vômito, dor abdominal e diarreia)	Amostras fecais não-formadas coletadas de pacientes hospitalizados com GEA e de pacientes pediátricos com diarreia hemorrágica	Amostras clínicas de fezes submetidas a teste com FilmArray® GI Panel, aliquotadas e analisadas, entre 24h e 48h depois, por <i>Real-Time</i> PCR para detecção de norovírus GI/GII
<b>Intervenção e comparadores</b>	FilmArray® GI Panel versus coprocultura, PCR e imunoensaio	FilmArray® GI Panel versus cultura, imunocromatografia e testes moleculares incluindo PCR e RT-PCR	<i>Real-Time</i> PCR versus FilmArray® GI Panel
<b>Desfechos</b>	Acurácia	Acurácia	Acurácia na detecção de norovírus GI/GII
<b>Resultados</b>	<p><b><u>Acurácia</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FilmArray® GI Panel identificou patógenos em 244/378 (65%) episódios diarreicos; infecções por múltiplos patógenos foram detectados em 77 amostras (20%);</li> <li>Testes convencionais detectaram patógenos em 175/378 (46%) amostras testadas; infecções por múltiplos patógenos foram detectados em 1,6% das amostras;</li> <li>FilmArray® GI Panel melhorou o rendimento diagnóstico de 46% para 65% comparado aos testes convencionais</li> </ul>	<p><b><u>Acurácia</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FilmArray® GI Panel: pelo menos um patógeno em 92/168 (54,8%) amostras, sendo 76/168 (45,2%) negativas;</li> <li>66/92 (71,7%) amostras com apenas um patógeno;</li> <li>14/92 (15,2%) amostras com dois patógenos;</li> <li>10/92 (10,9%) amostras com três patógenos;</li> <li>2/92 (2,2%) amostras com quatro patógenos;</li> </ul>	<p><b><u>Acurácia</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Real-Time</i> PCR mostrou sensibilidade de 77,5% (62/80) e especificidade de 95% (19/20);</li> <li>Entre as amostras discrepantes e positivas por FilmArray® GI Panel (n=18), 16 (88,9%) foram consideradas negativas para norovírus, porém positivas para outros alvos do painel (6 positivas para <i>Clostridium difficile</i> e 1 positiva para <i>Campylobacter</i>, <i>Giardia</i> e <i>Shigella</i>).</li> </ul>

Autor, data	Stockmann 2015 (35)	Piralla 2017 (36)	Ramanan 2017 (37)
	(p<0,001).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dos resultados positivos com FilmArray® GI Panel, 50/92 (54,3%) foram concordantes com os resultados iniciais pelos testes convencionais, enquanto 42/92 (45,7%) foram discordantes: o resultado obtido por FilmArray® GI Panel foi confirmado em 28/42 destas amostras (66,6%);</li> <li>Dos resultados negativos com FilmArray® GI Panel, 60/76 (78,9%) foram concordantes com os resultados iniciais pelos testes convencionais, enquanto 16/76 (21,1%) foram discordantes: 10/16 (62,5%) amostras foram confirmadas como verdadeiramente discordantes.</li> </ul>	
<b>Limitações</b>	<p>Amostras incluídas não foram randomizadas ou sequenciais, levando a maiores índices de detecção.</p> <p>Poucos dados clínicos se encontravam disponíveis para revisão.</p> <p>Ausência de grupo controle com pacientes assintomáticos.</p>	<p>Falta de teste confirmatório para determinados alvos do painel.</p> <p>Número relativamente baixo de amostras.</p> <p>Impossibilidade de calcular a sensibilidade e especificidade devido à escassez de amostras positivas e diferentes métodos utilizados.</p> <p>Os resultados podem ter sido influenciados por fatores geográficos, amostragem sazonal e população de pacientes analisada.</p>	<p>Apenas as amostras discordantes foram enviadas para comprovação em laboratório externo.</p> <p>Número de amostras com resultado negativo por FilmArray® GI Panel relativamente baixo, limitando as conclusões a serem feitas acerca da especificidade do <i>Real-Time</i> PCR.</p>
<b>Nível de evidência/ Grau de recomendação</b>	A/1C	A/1C	A/1C

GEA: gastroenterite aguda; PCR: reação em cadeia de polimerase.

#### 4.6. Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nessa seção evidências científicas encontradas durante a busca que foram publicadas em mídia não recomendável pela Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (38), incluindo publicações como pôster. As descrições encontradas nessa seção servem como fonte de informação.

##### **Bourzac 2014**

Bourzac *et al.*, 2014 (39), desenvolveram um estudo prospectivo, a fim de estabelecer a sensibilidade e especificidade de FilmArray® GI Panel para cada um dos 22 alvos do painel.

Para isso, amostras submetidas a investigação clínica de patógenos gastrointestinais, com volume residual de amostra suficiente para teste com FilmArray® GI Panel e cultura bacteriana em até 4 dias após a coleta. Como testes comparadores, foram incluídos coprocultura para bactérias ou PCR bidirecional para *Clostridium difficile*, *Escherichia coli/Shigella* diarreiogênica, parasitas e vírus.

Os três alvos mais prevalentes no estudo foram EPEC (22,4%; 348/1556), *Clostridium difficile* (13,1%; 204/1556) e EAEC (7%; 109/1556). Os alvos restantes foram reportados com uma prevalência  $\leq 4,5\%$ , e *Entamoeba histolytica* não foi detectada no estudo. FilmArray® GI Panel detectou pelo menos um patógeno em potencial em 832/1.556 amostras testadas, com um índice de positividade de 54%. Múltiplos patógenos foram detectados em 18% das amostras totais, 31,5% das amostras positivas (Tabela 18).

**Tabela 18. Performance de FilmArray® GI Panel. Bourzac, 2014 (39).**

Bactérias	Sensibilidade/percentual de concordância positiva			Especificidade/percentual de concordância negativa		
	Verdadeiro positivo/ (verdadeiro positivo + falso negativo)	%	IC 95%	Verdadeiro negativo / (verdadeiro negativo + falso positivo)	%	IC 95%
<i>Campylobacter (C. jejuni/C. coli/C. upsaliensis)</i>	34/35	97,1	85,1 a 99,9	1497/1521	98,4	97,7 a 99,0
<i>Clostridium difficile</i> (toxina A/B)	163/165	98,8	95,7 a 99,9	1350/1391	97,1	96,0 a 97,9
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	3/3	100	29,2 a 100	1538/1553	99,0	98,4 a 99,5
<i>Salmonella</i>	31/31	100	88,8 a 100	1519/1525	99,6	99,1 a 99,9
<i>Vibrio (V. parahaemolyticus/V. vulnificus/V. cholerae)</i>	0/0	-	-	1554/1556	99,9	99,5 a 100
<i>Vibrio cholerae</i>	0/0	-	-	1555/1556	99,9	99,6 a 100
<i>Yersinia enterocolitica</i>	1/1	100	NA	1555/1555	100	99,8 a 100
<i>Escherichia coli/Shigella</i> diarreio gênica	Sensibilidade/percentual de concordância positiva			Especificidade/percentual de concordância negativa		
	Verdadeiro positivo/	%	IC 95%	Verdadeiro negativo /	%	IC 95%

	(verdadeiro positivo + falso negativo)			(verdadeiro negativo + falso positivo)		
EAEC	82/83	98,8	93,5 a 100	1446/1473	98,2	97,3 a 98,8
EPEC	314/317	99,1	97,3 a 99,8	1167/1201	97,2	96,1 a 98,0
ETEC	22/22	100	84,6 a 100	1525/1534	99,4	98,9 a 99,7
STEC	33/33	100	89,4 a 100	1518/1523	99,7	99,2 a 99,9
<i>Escherichia coli</i> O157	3/3	100	29,2 a 100	34/35	97,1	85,1 a 99,9
EIEC	47/49	95,9	86,0 a 99,5	1505/1507	99,9	99,5 a 100
<b>Parasitas</b>						
	Sensibilidade/percentual de concordância positiva			Especificidade/percentual de concordância negativa		
	Verdadeiro positivo/ (verdadeiro positivo + falso negativo)	%	IC 95%	Verdadeiro negativo / (verdadeiro negativo + falso positivo)	%	IC 95%
<i>Cryptosporidium</i>	18/18	100	81,5 a 100	1532/1538	99,6	99,2 a 99,9
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	19/19	100	82,4 a 100	1537/1537	100	99,8 a 100
<i>Entamoeba histolytica</i>	0/0	-	-	1556/1556	100	99,8 a 100
<i>Giardia lamblia</i>	20/20	100	83,2 a 100	1529/1536	99,5	99,1 a 99,8
<b>Vírus</b>						
	Sensibilidade/percentual de concordância positiva			Especificidade/percentual de concordância negativa		

	Verdadeiro positivo/ (verdadeiro positivo + falso negativo)	%	IC 95%	Verdadeiro negativo / (verdadeiro negativo + falso positivo)	%	IC 95%
<b>Adenovírus F 40/41</b>	42/44	95,5	84,5 a 99,4	1499/1512	99,1	98,5 a 99,5
<b>Astrovírus</b>	7/7	100	59,0 a 100	1548/1549	99,9	99,6 a 100
<b>Norovírus GI/GII</b>	52/55	94,5	84,9 a 98,9	1483/1501	98,8	98,1 a 99,3
<b>Rotavírus A</b>	6/6	100	54,1 a 100	1538/1550	99,2	98,7 a 99,6
<b>Sapovírus (genogrupos I, II, IV e V)</b>	46/46	100	92,3 a 100	1497/1510	99,1	98,5 a 99,5

IC: intervalo de confiança. EAEC: *Escherichia coli* enteroagregativa; EPEC: *Escherichia coli* enteropatogênica; ETEC: *Escherichia coli* enterotoxigênica; STEC: *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga; EIEC: *Escherichia coli* enteroinvasora.

Os resultados discrepantes entre FilmArray® GI Panel e os métodos comparadores foram investigados com métodos moleculares suplementares (Tabela 19).

**Tabela 19. Resultados do teste de discrepância. Bourzac, 2014 (39).**

Desfecho da investigação				
Analito	Total	Inconclusivo	Resultado de FilmArray® GI Panel correto	Resultado de FilmArray® GI Panel incorreto
<b>Falsos negativos</b>				
Bactéria	3	1	-	2
<i>Escherichia coli/Shigella</i> diarreiogênica	6	6	-	-
Vírus	5	2	-	3
<b>Total (%)</b>	14	9 (64%)	0 (0%)	5 (36%)
<b>Falsos positivos</b>				
Bactéria	89	5	84	-
<i>Escherichia coli/Shigella</i> diarreiogênica	78	13	62	3
Parasitas	13	1	10	2
Vírus	57	14	43	-
<b>Total (%)</b>	237	33 (14%)	199 (84%)	5 (2%)

O estudo concluiu que FilmArray® GI Panel é um teste altamente específico e sensível para detecção de agentes infecciosos causadores de doença gastrointestinal, com a capacidade de identificar um grande número de patógenos de forma mais rápida e simples que os testes convencionais.



## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A acurácia de FilmArray® GI Panel no diagnóstico de pacientes imunocomprometidos ou internados fazendo uso de antibióticos, com diarreia persistente/prolongada, com suspeita de infecções no trato gastrointestinal foram avaliadas por meio de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídos 6 estudos que avaliaram a acurácia diagnóstica de FilmArray® GI Panel, comparando o mesmo a métodos diagnósticos utilizados rotineiramente na prática clínica (32–37).

O teste FilmArray® GI Panel demonstrou alta sensibilidade e especificidade na detecção de patógenos causadores de infecções gastrointestinais, quando comparado aos métodos de coprocultura e PCR com sequenciamento (32,34).

O amplo espectro de alvos detectados por FilmArray® GI Panel somado ao seu rápido tempo de resposta e acurácia causam um grande impacto no quadro de infecções gastrointestinais, visto que a obtenção de um diagnóstico preciso e precoce é de extrema importância para o prognóstico do paciente e leva a decisões mais racionais no manejo do mesmo. Com o adiantamento do diagnóstico, o paciente é encaminhado para o tratamento adequado mais cedo e, com isso, alcança melhores desfechos, além de diminuir a propagação da infecção para outros pacientes, principalmente no ambiente nosocomial (32,33,35,36).

FilmArray® GI Panel foi capaz de detectar um número relevante de patógenos como *Clostridium difficile* e Rotavírus em amostras inicialmente negativas por outros métodos diagnósticos (33). Por outra vez, o método de *Real-Time* PCR se mostrou altamente eficaz na detecção de alvos específicos como Norovírus. Assim, destaca-se a importância da utilização de FilmArray® GI Panel em adição aos testes utilizados na rotina, servindo como uma ferramenta abrangente e de alta acurácia para garantir a qualidade do diagnóstico, principalmente em pacientes de alto risco ou caso o mesmo apresente piora ou persistência dos sintomas (34–37).

Com isso, FilmArray® GI Panel se mostrou uma alternativa rápida, sensível, específica e com impacto clínico relevante para o diagnóstico de pacientes imunocomprometidos, internados fazendo uso de antibióticos, ou com diarreia persistente/prolongada, em comparação aos testes convencionais.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Israel AE, Uk AE, Malásia KG, Espanha FG, Austrália PK, Holanda AS, et al. Manejo dos sintomas comuns de doenças gastrointestinais na comunidade. 2013;
2. Graves NS. Acute gastroenteritis. Prim Care - Clin Off Pract [Internet]. 2013;40(3):727–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2013.05.006>
3. Thapar N, Sanderson IR. Diarrhoea in children: an interface between developing and developed countries. 2004;363:641–53.
4. Torres Filho HM. Gastroenterites infecciosas. Jbm. 2013;101(2):25–9.
5. Almeida S. Diarreia aguda e crônica. In: Lições de Pediatria Vol I e II [Internet]. Imprensa da Universidade de Coimbra; 2016. p. 35–48. Available from: <https://digitalis.uc.pt/handle/10316.2/43124>
6. Mayo Clinic College of Medicine. Visão geral de gastroenterite [Internet]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/distúrbios-gastrointestinais/gastroenterite/visão-geral-de-gastroenterite>
7. Boyce TG. Visão geral de gastroenterite [Internet]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/distúrbios-gastrointestinais/gastroenterite/visão-geral-de-gastroenterite>
8. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: An updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. Lancet [Internet]. 2012;379(9832):2151–61. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60560-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60560-1)
9. Bryan FL. Diseases transmitted by foods. 1982;101.
10. Qazi S, Aboubaker S, MacLean R, Fontaine O, Mantel C, Goodman T, et al. Ending preventable child deaths from pneumonia and diarrhoea by 2025. Development of the integrated Global Action Plan for the Prevention and Control of Pneumonia and Diarrhoea. Arch Dis Child [Internet]. 2015 Feb;100(Suppl 1):S23–8. Available from: [https://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/global\\_action\\_plan\\_pneumonia\\_diarrhoea/en/](https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/global_action_plan_pneumonia_diarrhoea/en/)
11. Australia G of S. Guidelines for the Management of Gastroenteritis Outbreaks in

Residential Environments in. *Manag Infect*. 2016;(march).

12. Lima R, Dias J. Gastroenterite aguda. 2010;XIX:85–90.
13. Boschi-Pinto C, Velebit L, Shibuya K. Estimating child mortality due to diarrhoea in developing countries. *Bull World Health Organ*. 2008;86(9):710–7.
14. Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoea disease, as estimated from studies between 1992 and 2000. *Bull World Heal Organ*. 2003;81(February):197–204.
15. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C. Managing Acute Gastroenteritis Among Children - Oral Rehydration, Maintenance, and Nutritional Therapy [Internet]. 2003. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5216a1.htm>
16. Pendleton A, Galic M, Clarke C, Ng SP, Ledesma E, Ramakrishnan G, et al. Impact of rotavirus vaccination in Australian children below 5 years of age: A database study. *Hum Vaccines Immunother*. 2013;9(8):1617–25.
17. Galati JC, Harsley S, Richmond P, Carlin JB. The burden of rotavirus-related illness among young children on the austrialian health care system. *Aust N Z J Public Health*. 2006;30(5):416–21.
18. Elliott EJ. CliniCal Review Acute gastroenteritis in children. *Br Med J*. 2007;334(January):35–40.
19. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia U. Food-Related Illness and Death in the United States [Internet]. 1999. Available from: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/5/5/99-0502\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/5/5/99-0502_article)
20. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Duque J, Parashar UD. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2012;12(2):136–41. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70253-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70253-5)
21. Munford V, Rácz ML, Paulo S. Gastroenterites em crianças de quatro regiões do Brasil: Estudo baseado na vigilância em hospitais. 2008;(8):1–2.
22. Munford V, Gilio AE, de Souza EC, Cardoso DM, Cardoso D das D de P, Borges AMT, et

- al. Rotavirus gastroenteritis in children in 4 regions in Brazil: a hospital-based surveillance study. *J Infect Dis* [Internet]. 2009;200 Suppl(Suppl 1):S106–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19817590>
23. Casburn-Jones AC. Management of infectious diarrhoea. *Gut* [Internet]. 2004 Feb 1;53(2):296–305. Available from: <http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gut.2003.022103>
  24. Government of South Australia. Guidelines for the Management of Gastroenteritis Outbreaks in Residential Environments in. *Manag Infect*. 2016;(march).
  25. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2016 May 12;111(5):602–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2016.126>
  26. Riddle MS, Dupont HL, Connor BA. ACG clinical guideline: Diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):602–22.
  27. BRASIL, ANVISA. Principais Síndromes Infecciosas: Módulo 1. 2004;65. Available from: [http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/microbiologia/mod\\_1\\_2004.pdf](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/microbiologia/mod_1_2004.pdf)
  28. BioMérieux. Guia rápido do FilmArray™ Gastrointestinal Panel Guia rápido do FilmArray™ Gastrointestinal Panel. 2015;
  29. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1-118 p.
  30. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* [Internet]. 2011 [cited 2019 Feb 1];155(8):529–36. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
  31. Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PMM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2003 [cited 2019 Feb 1];3:25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14606960>
  32. Buss SN, Leber A, Chapin K, Fey PD, Bankowski MJ, Jones MK, et al. Multicenter evaluation of the BioFire FilmArray gastrointestinal panel for etiologic diagnosis of

- infectious gastroenteritis. *J Clin Microbiol*. 2015;53(3):915–25.
33. Rand KH, Tremblay EE, Hoidal M, Fisher LB, Grau KR, Karst SM. Multiplex gastrointestinal pathogen panels: Implications for infection control. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2015;82(2):154–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.01.007>
  34. Spina A, Kerr KG, Cormican M, Barbut F, Eigentler A, Zerva L, et al. Spectrum of enteropathogens detected by the FilmArray GI Panel in a multicentre study of community-acquired gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(8):719–28.
  35. Stockmann C, Rogatcheva M, Harrel B, Vaughn M, Crisp R, Poritz M, et al. How well does physician selection of microbiologic tests identify *Clostridium difficile* and other pathogens in paediatric diarrhoea? Insights using multiplex PCR-based detection. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2015;21(2):179.e9-179.e15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2014.07.011>
  36. Piralla A, Lunghi G, Ardissino G, Girello A, Premoli M, Bava E, et al. FilmArray™ GI panel performance for the diagnosis of acute gastroenteritis or hemorrhagic diarrhea. *BMC Microbiol*. 2017;17(1):1–10.
  37. Ramanan P, Espy MJ, Khare R, Binnicker MJ. Detection and differentiation of norovirus genogroups I and II from clinical stool specimens using real-time PCR. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2017;87(4):325–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.01.009>
  38. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
  39. Bourzac KM, Leber A, Everhart K, Berry J, Chapin KC, McVeigh L, et al. Clinical Evaluation of a Multiplex PCR Panel for Simultaneous Detection of Bacteria , Viruses , and Parasites in Stool Specimens. 2014;(May):104593.
  40. Khare R, Espy MJ, Cebelinski E, Boxrud D, Sloan LM, Cunningham SA, et al. Comparative Evaluation of Two Commercial Multiplex Panels for Detection of Gastrointestinal Pathogens by Use of Clinical Stool Specimens. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2014 Oct 1;52(10):3667–73. Available from: <http://jcm.asm.org/cgi/doi/10.1128/JCM.01637-14>

41. Park S, Hitchcock MM, Gomez CA, Banaei N. Is follow-up testing with the filmarray gastrointestinal multiplex PCR panel necessary? *J Clin Microbiol.* 2017;55(4):1154–61.
42. Stockmann C, Pavia AT, Graham B, Vaughn M, Crisp R, Poritz MA, et al. Detection of 23 gastrointestinal pathogens among children who present with Diarrhea. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017;6(3):231–8.

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

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

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

## ANEXO 2. ESTUDOS EXCLUÍDOS

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

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

	Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1.	Bourzac <i>et al.</i>	2014	(39)	Mídia não recomendada: Pôster. Incluído em Outras evidências científicas.
2.	Khare <i>et al.</i>	2014	(40)	Comparador não está de acordo com a PICO: Comparação com outro painel diagnóstico.
3.	Park <i>et al.</i>	2017	(41)	Intervenção não está de acordo com a PICO: FilmArray® como método de acompanhamento de resposta.
4.	Stockmann <i>et al.</i>	2017	(42)	Comparador não está de acordo com a PICO: Não compara com métodos diagnósticos.



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

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de Estudos de Acurácia Diagnóstica do Ministério da Saúde (29).

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

Parâmetros		Buss 2015 (32)	Rand 2015 (33)	Spina 2015 (34)
<b>DOMÍNIO 1 – SELEÇÃO DE PACIENTES</b>				
<b>Risco de viés</b>				
1.1	Os pacientes foram recrutados de maneira consecutiva ou através de amostras aleatórias?	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )
1.2	O desenho caso-controle foi evitado?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )
1.3	O estudo evitou exclusões inapropriadas?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)
<b>Preocupações relacionadas à aplicabilidade</b>				
1.4	Existe uma preocupação de que os pacientes incluídos não correspondem à questão de pesquisa?	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )

DOMÍNIO 2 – TESTE ÍNDICE				
Risco de viés				
2.1	Os resultados do teste índice foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste padrão de referência?	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )
2.2	Se um limiar de positividade foi utilizado, ele foi pré-especificado?	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)
Preocupações relacionadas à aplicabilidade				
2.3	Existe uma preocupação que o teste índice, sua condução ou interpretação difere da questão de pesquisa da revisão?	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )
DOMÍNIO 3 – PADRÃO DE REFERÊNCIA				
Risco de viés				
3.1	O padrão de referência provavelmente classificou corretamente a condição-alvo?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )
3.2	Os resultados do padrão de referência foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste índice?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )
Preocupações relacionadas à aplicabilidade				
3.3	Existe uma preocupação que a condição-alvo como definida pelo padrão de referência não corresponde à questão de pesquisa?	Baixa (X) Alta ( )	Baixa (X) Alta ( )	Baixa (X) Alta ( )

		Incerta ( )	Incerta ( )	Incerta ( )
<b>DOMÍNIO 4 – FLUXO E TEMPO</b>				
<b>Risco de viés</b>				
4.1	Existe um intervalo de tempo apropriado entre a aplicação do(s) teste(s) índice e o padrão de referência?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)
4.2	Todos os pacientes receberam o mesmo padrão de referência?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)
4.3	Todos os pacientes foram incluídos nas análises?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)

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

Parâmetros		Stockmann 2015 (35)	Piralla 2017 (36)	Ramanan 2017 (37)
<b>DOMÍNIO 1 – SELEÇÃO DE PACIENTES</b>				
<b>Risco de viés</b>				
1.1	Os pacientes foram recrutados de maneira consecutiva ou através de amostras aleatórias?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )
1.2	O desenho caso-controle foi evitado?	Sim (X) Não ( )	Sim (X) Não ( )	Sim ( ) Não ( )

		Incerto ( )	Incerto ( )	Incerto (X)
1.3	O estudo evitou exclusões inapropriadas?	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)
<b>Preocupações relacionadas à aplicabilidade</b>				
1.4	Existe uma preocupação de que os pacientes incluídos não correspondem à questão de pesquisa?	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )
<b>DOMÍNIO 2 – TESTE ÍNDICE</b>				
<b>Risco de viés</b>				
2.1	Os resultados do teste índice foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste padrão de referência?	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )
2.2	Se um limiar de positividade foi utilizado, ele foi pré-especificado?	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)
<b>Preocupações relacionadas à aplicabilidade</b>				
2.3	Existe uma preocupação que o teste índice, sua condução ou interpretação difere da questão de pesquisa da revisão?	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )
<b>DOMÍNIO 3 – PADRÃO DE REFERÊNCIA</b>				
<b>Risco de viés</b>				
3.1	O padrão de referência provavelmente classificou	Sim (X)	Sim (X)	Sim (X)

	corretamente a condição-alvo?	Não ( ) Incerto ( )	Não ( ) Incerto ( )	Não ( ) Incerto ( )
3.2	Os resultados do padrão de referência foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste índice?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )
<b>Preocupações relacionadas à aplicabilidade</b>				
3.3	Existe uma preocupação que a condição-alvo como definida pelo padrão de referência não corresponde à questão de pesquisa?	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )
<b>DOMÍNIO 4 – FLUXO E TEMPO</b>				
<b>Risco de viés</b>				
4.1	Existe um intervalo de tempo apropriado entre a aplicação do(s) teste(s) índice e o padrão de referência?	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)
4.2	Todos os pacientes receberam o mesmo padrão de referência?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )
4.3	Todos os pacientes foram incluídos nas análises?	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )