



Rev. 1 de junho de 2025

Instruções de uso do QIAstat-Dx[®] Meningitis/Encephalitis (ME) Panel

IVD

Para uso em diagnóstico *in vitro*

Estas instruções de uso são aplicáveis para:



REF

Versão

QIAstat-Dx[®] Meningitis/Encephalitis (ME) Panel

6

691612

Versão 1



0197



QIAGEN GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, ALEMANHA

Índice

Uso pretendido	4
Usuário pretendido	5
Descrição e princípio	6
Informações do agente patogênico	6
Resumo e explicação	18
Princípio do procedimento	20
Materiais fornecidos	24
Conteúdos do kit	24
Componentes do kit	24
Materiais necessários, mas não fornecidos	25
Plataforma e software	25
Avisos e precauções	26
Informações de segurança	26
Precauções relacionadas a relatórios de saúde pública	30
Descarte	31
Armazenamento e manuseio dos reagentes	32
Estabilidade em uso	32
Armazenamento e manuseio de espécimes	33
Coleta de espécimes	33
Protocolo	34
Controle de qualidade	34
Informações do controle externo	34
Procedimento: amostras de líquido cefalorraquidiano	34
Interpretação dos resultados	48
Interpretação do controle interno	48
Visualizando os resultados com o QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou com o QIAstat-Dx Analyzer 2.0	49
Visualizar curvas de amplificação	53
Visualizando detalhes do teste	56
Procurando resultados de testes anteriores	57

Interpretação do resultado do patógeno	65
Limitações	66
Características de desempenho	69
Desempenho analítico	69
Desempenho clínico	106
Resumo de segurança e desempenho	124
Referências	125
Guia de solução de problemas	134
Símbolos	135
Informações de contato	138
Anexos	139
Anexo A: Instalando o arquivo de definição de ensaio	139
Anexo B: Glossário	143
Anexo C: Isenção de Garantias	145
Informações para pedidos	146
Histórico de revisões do documento	147

Uso pretendido

O QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel é um teste diagnóstico in vitro qualitativo baseado em real-time PCR multiplexado de ácido nucleico, destinado ao uso com o QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e o QIAstat-Dx Analyzer 2.0. O QIAstat-Dx ME Panel tem a capacidade de detecção e identificação simultânea de vários ácidos nucleicos de bactérias, vírus e leveduras em espécimes de líquido cefalorraquidiano (LCR) obtidos por meio de punção lombar de indivíduos com sinais e/ou sintomas de meningite e/ou encefalite.

Os seguintes organismos são identificados e diferenciados* usando o QIAstat-Dx ME Panel: *Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis* (encapsulada), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, citomegalovírus, vírus herpes simplex 1, vírus herpes simplex 2, herpes-vírus humano 6, enterovírus, parechovírus humano, vírus varicela-zoster e *Cryptococcus neoformans/gattii**.

O QIAstat-Dx ME Panel é indicado como um auxiliar no diagnóstico de agentes específicos de meningite e/ou encefalite, e os resultados devem ser usados em conjunto com outros dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais. Os resultados do QIAstat-Dx ME Panel não se destinam a ser usados como a única base para diagnóstico, tratamento ou outras decisões de tratamento de doentes. Os resultados positivos não excluem a coinfeção por organismos não incluídos no QIAstat-Dx ME Panel. Nem todos os agentes de infecção do SNC são detectados por este teste. O agente ou os agentes detectados poderão não ser a causa definitiva da doença. Os resultados negativos não excluem a infecção do sistema nervoso central (SNC).

**Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* não são diferenciados.

○ QIAstat-Dx ME Panel não se destina à realização de testes de espécimes coletados de dispositivos médicos internos do SNC.

○ QIAstat-Dx ME Panel destina-se a ser usado em conjunto com métodos padrão (por ex., cultura para recuperação de organismos, serotipagem e testes de suscetibilidade antimicrobiana).

○ QIAstat-Dx ME Panel destina-se ao uso em diagnóstico *in vitro* por profissionais de laboratório apenas.

Usuário pretendido

○ QIAstat-Dx ME Panel destina-se ao uso em diagnóstico *in vitro* apenas por profissionais de laboratório.

Descrição e princípio

Informações do agente patogênico

A meningite e a encefalite são doenças potencialmente devastadoras e podem estar associadas a morbidade e a mortalidade significativas¹. A meningite é definida como uma inflamação das meninges, a encefalite é definida como uma inflamação do parênquima cerebral e a meningoencefalite é definida como uma inflamação em ambos os locais. Todas essas condições podem ser causadas por bactérias, vírus ou fungos, sendo a encefalite mais comumente associada a uma etiologia viral². As apresentações clínicas geralmente são inespecíficas, pois os pacientes frequentemente apresentam dor de cabeça, estado mental alterado e, no caso de meningite, rigidez nuchal. O diagnóstico precoce é vital, pois os sintomas podem aparecer repentinamente e evoluir para danos cerebrais, perda de audição e/ou da fala, cegueira ou até mesmo morte. Uma vez que o tratamento varia consoante a causa da doença, é necessária a identificação de um agente causador específico para ajustar o tratamento em conformidade.

O QIAstat-Dx ME Panel Cartridge permite a detecção de 16 alvos patogênicos bacterianos, virais e fúngicos que causam sinais e/ou sintomas de meningite e/ou encefalite. Para realizar o teste, é necessário um pequeno volume de amostra e um tempo de manipulação mínimo, sendo que os resultados ficam disponíveis em menos de 80 minutos.

Os patógenos que podem ser detectados e identificados com o QIAstat-Dx ME Panel estão listados na Tabela 1.

Tabela 1. Patógenos detectados pelo QIAstat-Dx ME Panel

Patógeno	Classificação (tipo de genoma)
<i>Escherichia coli</i> K1	Bactéria (DNA)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Bactéria (DNA)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Bactéria (DNA)
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	Bactéria (DNA)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Bactéria (DNA)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Bactéria (DNA)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bactéria (DNA)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Bactéria (DNA)
Citomegalovírus	Vírus herpes (DNA)
Vírus herpes simplex 1	Vírus herpes (DNA)
Vírus herpes simplex 2	Vírus herpes (DNA)
Herpes-vírus humano 6	Vírus herpes (DNA)
Enterovírus	Picornavírus (RNA)
Parechovírus humano	Picornavírus (RNA)
Vírus varicela-zoster	Vírus herpes (DNA)
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i>	Levedura (DNA)

Escherichia coli K1

E. coli, um bacilo gram-negativo da ordem Enterobacterales, é um dos organismos mais comuns encontrado no trato gastrointestinal. A maioria das cepas de *E. coli* é inofensiva; no entanto, aquelas que expressam o polissacarídeo capsular K1 podem causar infecções extraintestinais^{3,4}. As cepas de *E. coli* que possuem a cápsula K1 são predominantes (~80%) entre os isolados do líquido cefalorraquidiano de recém-nascidos com meningite⁵ e são responsáveis por ~40% dos casos de septicemia e ~80% dos casos de meningite nessa

população, nos quais estão associadas a uma taxa de mortalidade de 10-15% e sequelas neurológicas em 30-50% dos casos⁶. A patogênese da *E. coli* K1 envolve a colonização da mucosa no trato gastrointestinal e a invasão do espaço intravascular⁷. Depois de atingir um nível limite de bacteremia, a *E. coli* K1 penetra a barreira hematoencefálica (BHE) e invade o sistema nervoso central (SNC)⁷. Quando as bactérias entram no SNC, elas induzem a liberação de compostos pró-inflamatórios e tóxicos, o que leva ao aumento da permeabilidade da BHE e à pleocitose, resultando em meningite⁸.

Haemophilus influenzae

H. influenzae, é um cocobacilo gram-negativo que pode ser separado em cepas encapsuladas, das quais existem seis serotipos diferentes (de a à f), cada um expressando uma cápsula polissacarídica única, bem como cepas não encapsuladas ou não tipáveis⁹. A transmissão de *H. influenzae* ocorre comumente por meio de gotículas respiratórias¹⁰. Historicamente, o *H. influenzae* serotipo b (Hib) era a principal causa de meningite bacteriana em crianças com menos de 5 anos de idade. No entanto, em países com vacinas conjugadas contra o Hib nos programas nacionais de imunização, a incidência diminuiu mais de 90%¹¹⁻¹⁴. Após a implementação da vacinação contra Hib, o *H. influenzae* não tipável agora causa a maioria das doenças invasivas em todas as faixas etárias¹⁰. *H. influenzae* não tipável pode causar infecções de ouvido em crianças e bronquite, mas também pode resultar em doenças invasivas¹⁰. O serotipo b é o mais patogênico em humanos e pode causar pneumonia, bacteremia, meningite, epiglote, artrite séptica, celulite, otite média, pericardite purulenta e, menos comumente, endocardite e osteomielite¹⁰. As infecções com os demais serotipos levam a processos de doenças semelhantes¹⁰.

Listeria monocytogenes

L. monocytogenes é uma bactéria gram-positiva, em forma de bastonete, facultativamente anaeróbica¹⁵. Dos 12 serotipos de *L. monocytogenes* identificados, mais de 98% dos isolados de listeriose humana pertencem a quatro serotipos: 1/2a, 1/2b, 1/2c e 4b^{15,16}. A

transmissão ocorre principalmente por meio de produtos alimentícios contaminados, o que pode resultar em grandes surtos¹⁵, enquanto a transmissão de pessoa para pessoa pode ocorrer de mãe para filho no útero ou no nascimento¹⁷. A listeriose invasiva afeta predominantemente mulheres grávidas, indivíduos imunocomprometidos, idosos e bebês, e pode causar doenças fatais, como septicemia e meningite¹⁸. Embora o número de infecções por ano seja moderadamente baixo, aproximadamente 23.150 casos estimados globalmente em 2010, a mortalidade entre os indivíduos infectados é alta, com 5.463 mortes estimadas globalmente em 2010, representando 26,6% de todos os casos¹⁹.

Mycoplasma pneumoniae

M. pneumoniae é uma pequena bactéria da classe Mollicutes que se caracteriza pela ausência de uma parede celular de peptidoglicano, o que resulta em resistência a muitas terapias antimicrobianas²⁰. A *M. pneumoniae* é uma importante causa de infecções do trato respiratório e pneumonia adquirida na comunidade em todas as faixas etárias. Devido a seus sintomas leves, ela é frequentemente chamada de “pneumonia ambulante”²⁰. Como as infecções por *M. pneumoniae* são subdiagnosticadas, é difícil estimar o número de casos e mortes associados a *M. pneumoniae*^{21,22}. Estima-se que 25% dos casos de *M. pneumoniae* envolvem condições extrarrespiratórias, sendo a doença que afeta o sistema nervoso (periférico e central) a mais grave. Esses casos representam uma emergência médica, pois as neuropatias relacionadas a *M. pneumoniae* no sistema nervoso central podem levar à morte ou a problemas neurológicos persistentes com impacto significativo na saúde e uma redução não marginal na qualidade de vida²³. Infelizmente, o *M. pneumoniae* é difícil de diagnosticar porque a cultura é complicada e lenta, e os testes sorológicos só são eficazes na identificação quando há disponibilidade de soro da fase aguda e da fase de convalescença²³.

Neisseria meningitidis (encapsulada)

O *N. meningitidis*, ou meningococo, é um diplococo aeróbico gram-negativo e um dos principais patógenos causadores de meningite bacteriana²⁴. Treze sorogrupos foram identificados com base na antigenicidade da cápsula de polissacarídeo; os sorogrupos A, B, C, W, Y e X são a causa da maioria dos casos de doença invasiva²⁵. As cepas mais invasivas de *N. meningitidis* geralmente são encapsuladas, pois a cápsula oferece resistência aos anticorpos do hospedeiro e impede a fagocitose^{24,26}. O *N. meningitidis* é transmitido de forma assintomática na mucosa nasofaríngea por cerca de 10% dos indivíduos saudáveis, e a transmissão ocorre por aerossol de gotículas ou secreções de pessoas colonizadas²⁷. As infecções causadas por essa bactéria podem afetar indivíduos de qualquer idade, mas a maior incidência é encontrada em bebês e adolescentes²⁸. A taxa de letalidade da doença meningocócica é de 10 a 15%, mesmo com antibioticoterapia adequada²⁷. Com a introdução de vacinas, as taxas de doença meningocócica têm diminuído em alguns países, como os EUA e os Países Baixos^{29,30}, mas casos esporádicos e epidêmicos de *N. meningitidis* ainda são registrados em países onde a vacinação meningocócica multivalente ainda não foi introduzida³¹.

Streptococcus agalactiae

O *Streptococcus* do grupo B (estreptococo do grupo B, GBS) é um coccus gram-positivo. Dez serotipos baseados em polissacarídeos foram identificados, com 97% dos casos atribuídos a cinco serotipos (Ia, Ib, II, III e V)^{32,33}. O GBS pode causar infecções fatais em recém-nascidos e adultos imunocomprometidos. Em recém-nascidos, a doença de início precoce (<7 dias) e de início tardio (7 a 90 dias) pode se manifestar como bacteremia, sepse, pneumonia e meningite³⁴. Em adultos, infecções graves podem se manifestar como bacteremia e infecções de tecidos moles^{35,36}, mas o GBS é uma causa incomum de meningite bacteriana, ocorrendo principalmente em pessoas com condições subjacentes, como estado imunocomprometido, vazamento de LCR e endocardite³⁷. O transporte assintomático de GBS nos tratos gastrointestinal e genital é comum³⁴. Como essa bactéria é uma das principais responsáveis

por resultados maternos e neonatais adversos em todo o mundo³⁸, a OMS recomenda a administração de antibióticos durante o parto para mulheres colonizadas com GBS durante a gravidez³⁹.

Streptococcus pneumoniae

O *S. pneumoniae* é um diplococo gram-positivo encapsulado com mais de 90 serotipos conhecidos identificados com base em diferenças antigênicas no polissacarídeo capsular⁴⁰. O *S. pneumoniae* é um comensal nasal comum presente em cerca de 20-40% das crianças e 5-10% dos adultos, mas também é uma causa importante de doenças da mucosa e doenças invasivas^{40,41} e uma das principais causas de meningite bacteriana^{40,42}. A OMS estima que cerca de 1 milhão de crianças morrem todos os anos de doença pneumocócica⁴³. Embora a introdução de vacinas pneumocócicas conjugadas tenha reduzido drasticamente a incidência de doenças pneumocócicas invasivas, incluindo meningite^{44,45,46}, os casos de meningite pneumocócica por serotipos não vacinais estão aumentando, contrariando o efeito geral da vacinação^{46,47,48}. É preocupante o fato de que foram observados aumentos significativos na prevalência de resistência a antibióticos em serotipos não vacinais, incluindo resistência à penicilina e à eritromicina⁴⁸. Dois tipos de vacinas para *Streptococcus pneumoniae* estão disponíveis atualmente: a vacina pneumocócica conjugada 13 e a vacina pneumocócica polissacarídica 23, recomendadas para crianças ≤ 2 e adultos ≥ 65 anos, respectivamente. Além disso, as vacinas são recomendadas para populações de alto risco⁴⁰.

Streptococcus pyogenes

A *S. pyogenes* é uma bactéria gram-positiva, também conhecida como *Streptococcus* do Grupo A (GAS), associada a doenças graves que resultam em alta morbidade e mortalidade⁴⁹. A infecção por *S. pyogenes* pode ocorrer por meio da transmissão de pessoa para pessoa (saliva/secreções nasais, contato com a pele) ou diretamente do ambiente por meio de uma barreira comprometida, como uma lesão na pele⁵⁰. As infecções por *S. pyogenes* do sistema nervoso central são relativamente raras⁵¹, com estudos relatando taxas

de cerca de 1% de todos os casos de meningite bacteriana causada por *S. pyogenes*⁵²⁻⁵⁵, mas estão associadas a mortalidade e morbidade elevadas⁵⁴. Em um estudo holandês, entre 2006 e 2013, o GAS causou meningite em 26 de 1.322 pacientes com meningite bacteriana adquirida na comunidade. Desses 26 pacientes, 5 (19%) morreram e 11 (52%) dos 21 pacientes sobreviventes sofreram sequelas neurológicas⁵⁴. Da mesma forma, um estudo brasileiro relatou baixa incidência de meningite por GAS na população pediátrica, mas uma taxa de letalidade de 43% entre 2003 e 2011⁵⁵. A infecção por *S. pyogenes* pode causar tanto doenças localizadas e não invasivas, como faringite e impetigo, quanto doenças invasivas, como fascíte necrosante e síndrome do choque tóxico^{49,50}. Tratamento antibiótico inadequado do *S. pyogenes* pode levar ao desenvolvimento de febre reumática aguda⁵⁰. A prevalência da infecção é maior em crianças do que em adultos, mas a doença em recém-nascidos é incomum⁵⁶. Atualmente não existe vacina para *S. pyogenes*, mas seu desenvolvimento foi identificado como prioridade pela Iniciativa da OMS para a Pesquisa de Vacinas⁵⁷.

Citomegalovírus

O CMV, também conhecido como herpes-vírus humano tipo 5, é um vírus de DNA linear, de fita dupla e envelopado, pertencente à subfamília beta de Herpesviridae^{58,59}. O CMV é um patógeno humano comum, que infecta pelo menos 50–80% dos adultos até os 40 anos, transmitido por contato direto com fluidos corporais infecciosos⁶⁰. A infecção por CMV é geralmente assintomática em indivíduos saudáveis ou manifesta-se com sintomas que incluem febre, dor de garganta, fadiga, glândulas inchadas e, ocasionalmente, mononucleose ou hepatite⁶⁰. No entanto, em indivíduos imunocomprometidos e recém-nascidos, a infecção por CMV pode levar a doenças sistêmicas com complicações⁵⁹. O CMV é a causa mais comum de infecção congênita e pode causar morbidade significativa^{60,61}. Após a infecção primária, o CMV estabelece um estado de latência principalmente nas células mieloides, a partir do qual pode ser reativado por vários estímulos, incluindo imunossupressão devido a terapias ou doenças^{58,59}. Embora o CMV seja uma causa rara de infecção do SNC^{62,63}, pacientes imunocomprometidos (por exemplo, pacientes com HIV com baixa contagem de

CD4 ou receptores de transplante) têm maior suscetibilidade ao CMV invasivo, tanto pela infecção primária quanto pela reativação da doença latente⁶³.

Vírus herpes simplex 1/vírus herpes simplex 2

VHS-1 e VHS-2 são vírus de DNA lineares, de fita dupla e envelopados, pertencentes à subfamília alfa Herpesviridae⁶⁴ e compartilham aproximadamente 50% de homologia de sequência⁶⁵. O VHS-1 e o VHS-2 podem infectar os mesmos tecidos e causar doenças semelhantes, mas cada um tem uma predileção por locais e doenças específicas. O VHS-1 está predominantemente, mas não exclusivamente, associado a infecções orais, enquanto o VHS-2 está principalmente associado a lesões genitais⁶⁶. Em 2020, estima-se que 3,8 bilhões de pessoas tiveram infecção por VHS-1 em qualquer local e estima-se que 519,5 milhões de pessoas foram afetadas pelo VHS-2 genital, representando cerca de 64,2% da população mundial com menos de 50 anos e 13,3% das pessoas com idade entre 15 e 49 anos, respectivamente⁶⁶.

Em indivíduos imunocomprometidos, a infecção por VHS pode levar a complicações graves, como encefalite, meningite e meningoencefalite^{66,67}. Estima-se que o VHS cause 11–22% das encefalites virais⁶⁷ e é uma das causas mais comuns de encefalite fatal em todo o mundo. A incidência estimada de encefalite por VHS é de 2,3 casos/milhão de pessoas anualmente e o VHS-1 é responsável por 95% de todos os casos⁶⁸. O VHS pode causar infecção durante a infecção primária ou pela reativação do vírus latente dentro do sistema nervoso central^{64,69}. O VHS-2 também pode causar episódios recorrentes de meningite, chamada meningite de Mollaret⁶⁹. Raramente, o VHS-1 e o VHS-2 podem ser transmitidos da mãe para o filho durante o parto, causando herpes neonatal⁶⁶.

Dada a gravidade da encefalite por VHS e das infecções neonatais por VHS, as diretrizes indicam que os resultados negativos de PCR devem ser avaliados em conjunto com todo o cenário clínico, incluindo os resultados de outros testes e não devem ser usados isoladamente para excluir doença herpética invasiva e interromper a terapia^{70,71}.

Herpes-vírus humano 6

HHV-6A e HHV-6B são vírus lineares de fita dupla pertencentes ao gênero Roseolovirus da subfamília β -herpesvirus^{72,73}. O HHV-6 é onipresente, com mais de 95% da população mundial adquirindo soropositividade para HHV-6A, HHV-6B ou ambas as variantes na idade adulta⁷⁴. As infecções por HHV-6B geralmente ocorrem durante a infância, normalmente antes dos três anos de idade, e resultam em sintomas geralmente leves, como febre, agitação, diarreia, erupção cutânea e roséola^{72,75,76}. O HHV-6A é mal caracterizado epidemiologicamente, mas geralmente acredita-se que cause infecções mais tarde na vida, com relatos que o relacionam a infecções assintomáticas e sintomáticas e com soroprevalência variável em todo o mundo⁷⁴.

Como todos os herpesvírus, o HHV-6 estabelece uma infecção latente vitalícia em seus hospedeiros. Ao contrário de outros herpes-vírus humanos, o HHV-6 pode se integrar aos cromossomos e ser transmitido por herança mendeliana, resultando em DNA viral em cada célula nucleada do corpo. Aproximadamente 1% da população é portadora do HHV-6 cromossomicamente integrado (ciHHV-6)⁷⁷.

O HHV-6 pode ser reativado, mais comumente em indivíduos imunossuprimidos, e está associado a doenças do sistema nervoso central (por exemplo, encefalite), hepatite, pneumonite e rejeição de órgãos^{78,79}. No entanto, a detecção do HHV-6 no LCR pode gerar um desafio diagnóstico, uma vez que a detecção de latência, reativação subclínica ou integração cromossômica do HHV-6 tem sido observada com frequência⁸⁰. No entanto, a identificação laboratorial do HHV-6 em indivíduos imunocomprometidos, pacientes submetidos a transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas ou crianças imunocompetentes com apresentações ou complicações atípicas pode ajudar a chegar a um diagnóstico final, desde que os resultados diagnósticos sejam interpretados dentro do contexto clínico do paciente^{81, 82}.

Enterovírus

Enterovírus é um gênero de vírus de RNA de fita simples, de sentido positivo, associado a múltiplas doenças humanas⁸³. O enterovírus pode ser transmitido por secreção nasofaríngea⁸⁴ e causam uma ampla gama de doenças em humanos, incluindo doenças respiratórias, gastrointestinais e do sistema nervoso central^{84,85}. Os sintomas são geralmente leves e podem incluir febre, coriza, tosse, espirros e dores musculares⁸⁴. No entanto, indivíduos imunocomprometidos e crianças com asma correm o risco de apresentar sintomas graves de infecções por enterovírus^{84,85}. Estima-se que os enterovírus causem 1–4% dos casos de encefalite viral⁸⁶ e são a causa mais importante de meningite viral infantil, com estudos indicando que os enterovírus podem ser responsáveis por até 90% de todos os casos em que um agente etiológico é identificado⁸⁷. O enterovírus D68 e o enterovírus A71 (às vezes chamados de enterovírus não-poliomielite) foram implicados em sequelas neurológicas secundárias graves de infecção, incluindo meningite asséptica, encefalite, paralisia flácida aguda e mielite flácida aguda⁸⁸. Em 2014, um surto nacional de enterovírus D68 nos Estados Unidos, predominantemente em crianças, levou a mais de 1.300 casos confirmados em laboratório de infecção grave⁸⁴. Durante este surto, cerca de 100 pacientes foram diagnosticados com mielite flácida aguda⁸⁶ e muitos desses pacientes não se recuperaram totalmente⁸⁹.

Parechovírus humano

O parechovírus humano (HPeV) é um pequeno vírus RNA sem envelope da família Picornaviridae. Dezenove genótipos foram identificados^{90,91}, com estudos sorológicos mostrando que mais de 90% das crianças foram infectadas com pelo menos um tipo de HPeV aos dois anos de idade⁹². O genótipo 1 do HPeV é o tipo mais prevalente e geralmente causa doenças gastrointestinais e respiratórias leves⁹³, enquanto o genótipo 3 é tipicamente associado a apresentações mais graves, como doenças semelhantes à sepse e meningite, particularmente em crianças com menos de três meses de idade^{91,93}. O HPeV é um dos principais agentes etiológicos identificados de meningite viral em lactentes e, embora

geralmente apresente boas taxas de sobrevivência, está associado a um potencial comprometimento do neurodesenvolvimento que justifica uma avaliação de acompanhamento⁹⁴. A transmissão ocorre pela via fecal-oral, tanto de indivíduos infectados assintomáticos quanto sintomáticos⁹¹. As infecções por HPeV são raras em crianças mais velhas e adultos⁹³.

Vírus varicela-zoster

O vírus varicela-zoster (VZV), também conhecido como herpes-vírus humano tipo 3, é um vírus de DNA linear, de fita dupla e envelopado, pertencente à subfamília alfa de Herpesviridae^{95,96}. A infecção primária causa varicela (catapora), durante a qual o VZV estabelece infecção latente nos neurônios ganglionares^{96,97}. Em crianças saudáveis, a varicela é geralmente leve, autolimitada e sem complicações, caracterizada por febre, mal-estar e erupção cutânea pruriginosa que progride de lesões maculares para vesiculares⁹⁷. Bebês, adolescentes, adultos, indivíduos imunocomprometidos e mulheres grávidas correm o risco de desenvolver doenças mais graves e têm maior incidência de complicações, incluindo pneumonia, encefalite e varicela disseminada progressiva^{96,98}. A reativação e replicação do VZV como resultado do aumento da idade ou imunossupressão causa herpes-zóster (HZ) em tecidos inervados pelos neurônios envolvidos. A HZ é caracterizada por dor e erupção cutânea unilateral⁹⁵⁻⁹⁷, sendo a neuralgia pós-herpética a complicação mais comum. Outras complicações incluem envolvimento oftálmico, superinfecção bacteriana de lesões, paralisias de nervos cranianos/periféricos e envolvimento visceral, como meningoencefalite, pneumonite, hepatite e necrose retiniana aguda⁹⁵⁻⁹⁷.

O VZV pode causar uma ampla gama de manifestações diferentes do SNC, incluindo encefalite, meningite, cerebelite, mielite e síndrome de Ramsay Hunt⁹⁸. Estima-se que o VZV cause 4–14% das encefalites virais e seja a segunda causa mais comum de meningite viral depois do enterovírus em países desenvolvidos⁹⁹. O VZV é altamente contagioso e é transmitido por gotículas respiratórias, aerossóis ou contato direto.

Cryptococcus neoformans/gattii

O *Cryptococcus neoformans* e o *Cryptococcus gattii* são fungos ambientais e os dois agentes etiológicos da *cryptococcosis*¹⁰⁰. A infecção é causada pela inalação de células de levedura desidratadas transportadas pelo ar ou possivelmente basidiósporos produzidos sexualmente¹⁰¹⁻¹⁰³. O *C. neoformans* tem distribuição global e é normalmente encontrado no solo, em madeira em decomposição, em ocos de árvores ou em excrementos de aves^{101,102}. Em indivíduos imunocompetentes, as infecções são minimamente sintomáticas e rapidamente eliminadas^{101,104}. Em indivíduos imunocomprometidos, *C. neoformans* pode disseminar-se dos pulmões, atravessar a barreira hematoencefálica e resultar em meningoencefalite criptocócica¹⁰¹. Os sintomas da meningite criptocócica incluem dor de cabeça, febre, dor no pescoço, náuseas, vômitos, fotofobia e confusão ou alterações no comportamento¹⁰³. O *C. neoformans* é o patógeno fúngico oportunista mais comum do sistema nervoso central observado em pacientes HIV-positivos e a meningite criptococose é considerada um indicador de doença no tratamento da AIDS¹⁰⁴. Em pacientes que vivem com HIV, estima-se que ocorram anualmente 220.000 casos de meningite criptocócica, resultando em 181.000 mortes, principalmente na África Subsariana¹⁰⁵.

O *C. gattii* vive no solo e em determinadas árvores, principalmente em regiões tropicais e subtropicais em todo o mundo, mas também foi encontrado na Colúmbia Britânica continental, na Ilha de Vancouver, no noroeste do Pacífico dos EUA (Oregon e Washington) e na Califórnia¹⁰³. Em estudos realizados na Austrália, Papua Nova Guiné, Colúmbia Britânica, Canadá e noroeste do Pacífico dos EUA, a taxa de mortalidade entre pacientes com infecções por *C. gattii* varia de 13% a 33%¹⁰⁶. As infecções por *C. gattii* podem afetar hospedeiros imunocomprometidos e imunocompetentes, com vários fatores de risco associados identificados em diferentes regiões do mundo¹⁰⁷.

Resumo e explicação

Descrição do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

O QIAstat-Dx ME Panel Cartridge é um dispositivo de plástico descartável que permite a realização de ensaios moleculares totalmente automatizados para a detecção e a identificação de ácidos nucleicos de vários agentes, diretamente de amostras de LCR. Os principais recursos do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge incluem compatibilidade com um tipo de amostra líquida, contenção hermética dos reagentes pré-carregados necessários para a realização de testes e funcionamento totalmente automatizado. Todas as etapas de preparo de amostras e de testes de ensaio são realizadas dentro do cartucho.

Todos os reagentes necessários para a execução completa de um teste estão pré-carregados e incluídos no QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. O usuário não precisa entrar em contato com e/ou manipular qualquer reagente. Durante o teste, os reagentes são processados dentro do cartucho no módulo analítico do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou QIAstat-Dx Analyzer 2.0 por meio de microfluidos acionados pneumaticamente, sem contato direto com os atuadores. O QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 incluem filtros de ar para o ar de entrada e de saída, protegendo mais o ambiente. Depois do teste, o cartucho sempre permanece hermeticamente fechado, melhorando seu descarte seguro de forma significativa.

Dentro do cartucho, são automaticamente realizadas várias etapas em sequência, usando pressão pneumática para transferir amostras e fluidos através da câmara de transferência para os respectivos destinos previstos.

Depois de o QIAstat-Dx ME Panel Cartridge contendo a amostra ter sido inserido no QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou no QIAstat-Dx Analyzer 2.0, as seguintes etapas de ensaio ocorrem de forma automática:

- Ressuspensão de controle interno
- Lise celular por meios mecânicos e químicos
- Purificação de ácidos nucleicos baseada em membrana
- Mistura de ácidos nucleicos purificados com reagentes de mistura principal liofilizados
- Transferência de alíquotas definidas de mistura principal/eluato para diferentes câmaras de reação
- Realização do teste de real-time RT-PCR multiplexada dentro de cada câmara de reação.

Nota: Um aumento na fluorescência, indicando a detecção do analito-alvo, é diretamente detectado dentro de cada câmara de reação.

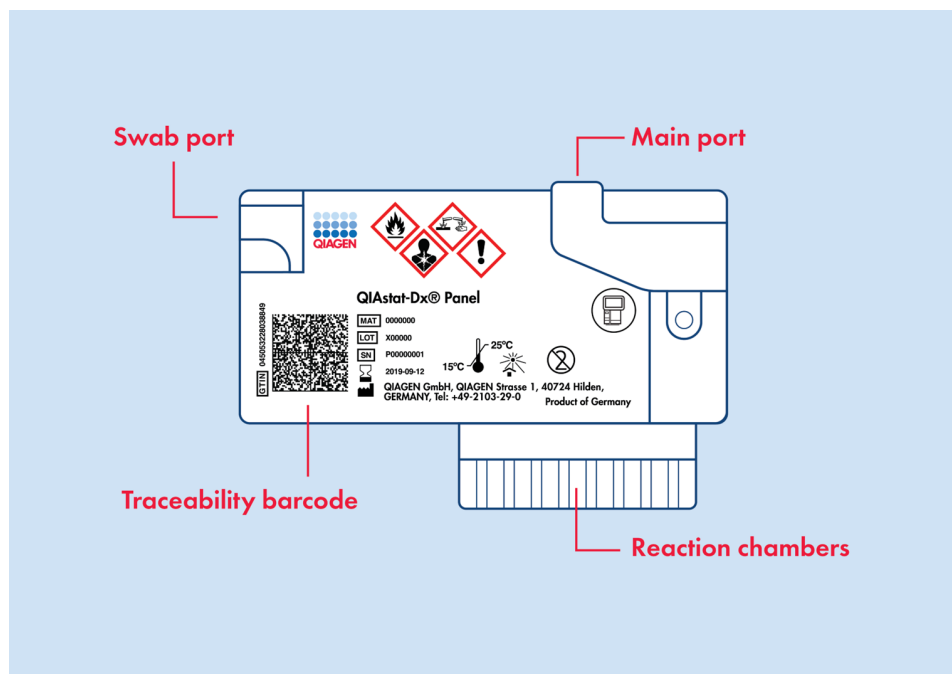


Figura 1. Layout do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge e seus recursos.

Nota: A porta de swab não é usada no ensaio QIAstat-Dx ME Panel.

Princípio do procedimento

Descrição do processo

Os testes de diagnóstico com o QIAstat-Dx ME Panel são realizados no QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Todas as etapas de preparo e análise de amostras são realizadas automaticamente pelo QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou QIAstat-Dx Analyzer 2.0. As amostras são coletadas e carregadas manualmente no QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Uma pipeta de transferência é usada para transferir amostras para a porta principal (Figura 2).

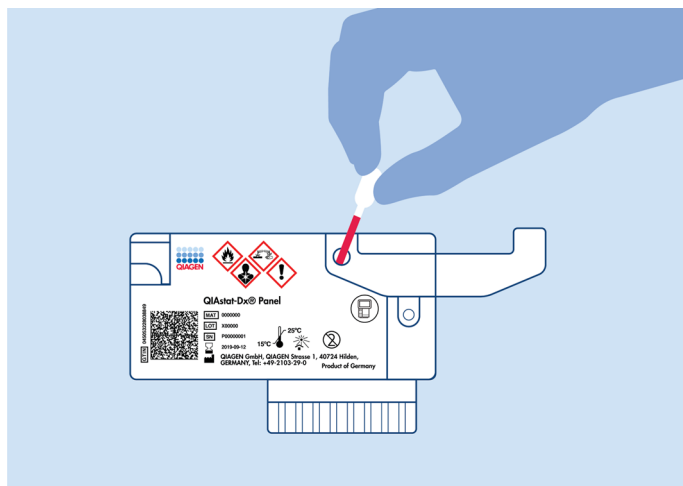


Figura 2. Distribuição de amostras para a porta principal.

Coleta de amostras e carregamento do cartucho

A coleta de amostras e o seu carregamento subsequente no QIAstat-Dx ME Panel Cartridge devem ser realizados por uma equipe treinada no manuseio seguro de amostras biológicas.

As etapas a seguir estão envolvidas e devem ser executados pelo usuário:

1. Colete uma amostra de líquido cefalorraquidiano humano (LCR).
2. Escreva as informações da amostra manualmente ou cole uma etiqueta de amostra na parte superior de um QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.
3. Carregue a amostra de LCR manualmente no QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

200 µl de amostra são transferidos para a porta principal do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge usando uma das pipetas de transferência incluídas. Utilize pipetas estéreis e graduadas alternativas caso todas as seis pipetas fornecidas com o kit tenham sido usadas.

Nota: Ao carregar uma amostra de LCR, o usuário realiza uma verificação visual da janela de inspeção de amostras (ver a imagem abaixo) para confirmar se a amostra líquida foi carregada (Figura 3).

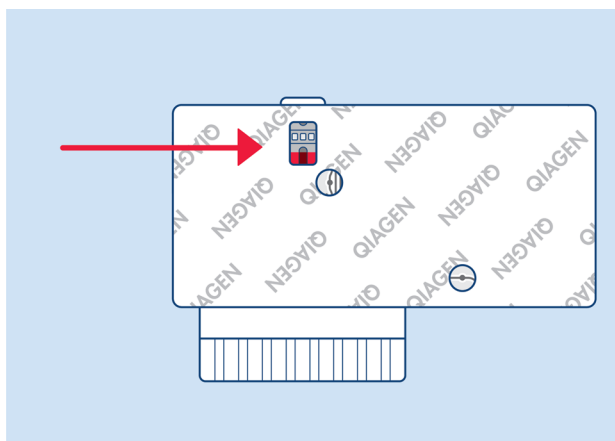


Figura 3. Janela de inspeção de amostras (seta vermelha).

4. Escaneie o código de barras da amostra e o código QR do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge no QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou no QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Importante: Não escaneie o código de barras da embalagem do cartucho.

5. O QIAstat-Dx ME Panel Cartridge é inserido no QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou no QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
6. O teste é iniciado no QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou no QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Preparo de amostras, amplificação e detecção de ácidos nucleicos

A extração, a amplificação e a detecção de ácidos nucleicos na amostra são realizadas automaticamente pelo QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou pelo QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

1. A amostra é homogeneizada e as células são lisadas na câmara de lise do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, que inclui um rotor que gira em alta velocidade.
2. Os ácidos nucleicos são purificados a partir da amostra lisada por ligação a uma membrana de sílica na câmara de purificação do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, na presença de sais caotrópicos e álcool.
3. Os ácidos nucleicos purificados são eluídos a partir da membrana na câmara de purificação e são misturados com a química de PCR liofilizada na câmara de química seca do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.
4. A mistura da amostra e dos reagentes de PCR é dispensada nas câmaras de PCR do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, que contêm primers e sondas liofilizados específicos do ensaio.
5. O QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 cria os perfis de temperatura ideais para realizar uma real-time RT-PCR multiplexada eficaz e realiza medições de fluorescência em tempo real para gerar curvas de amplificação.
6. O software do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou do QIAstat-Dx Analyzer 2.0 interpreta os dados resultantes e os controles de processo e fornece um relatório de teste.

Materiais fornecidos

Conteúdos do kit

QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel	
Nº do catálogo	691612
Número de testes	6
QIAstat-Dx ME Panel Cartridge*	6
Pipetas de transferência†	6

* 6 cartuchos embalados individualmente contendo todos os reagentes necessários para o preparo de amostras e real-time RT-PCR multiplexada, além do controle interno.

† 6 pipetas de transferência embaladas individualmente para distribuição de amostra líquida no QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Componentes do kit

Os componentes principais do kit são explicados abaixo:

Tabela 2. Princípios ativos

Reagente	Princípio ativo	Concentração (% w/w)
QIAstat-Dx ME Panel Cartridge	Controle interno	40.000-60.000 UFC/cartucho
	Proteinase K	≥0,1%–<1%
	Reverse Transcriptase (Transcriptase reversa)	20–100 U/cartucho
	dNTPs	1–5 mM
	DNA polimerase	10–100 U/cartucho
	Primers específicos para alvo	100–1000 µM
	Sonda de detecção marcada com fluoróforo específico para alvo	100–1000 µM

Materiais necessários, mas não fornecidos

Plataforma e software

Importante: antes do uso, certifique-se de que os instrumentos tenham sido verificados e calibrados de acordo com as recomendações do fabricante.

O QIAstat-Dx ME Panel foi concebido para ser utilizado com o QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Antes de iniciar um teste, verifique se os seguintes itens estão disponíveis:

- QIAstat-Dx Analyzer 1.0 (pelo menos um Módulo operacional e um Módulo analítico) com a versão de software 1.4 ou 1.5* OU QIAstat-Dx Analyzer 2.0 (pelo menos um Módulo operacional PRO e um Módulo analítico) com a versão de software 1.6 ou posterior
- *Manual do usuário do QIAstat-Dx Analyzer 1.0* (para uso com a versão 1.4 ou 1.5 do software) OU *Manual do usuário do QIAstat-Dx Analyzer 2.0* (para uso com a versão 1.6 ou posterior do software)
- O software de arquivo de definição de ensaio mais recente do QIAstat-Dx para o QIAstat-Dx ME Panel instalado no Módulo operacional ou no Módulo operacional PRO

Nota: a versão 1.6 ou posterior do software do aplicativo não pode ser instalada no QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

* Instrumentos DiagCORE® Analyzer que executam a versão 1.4 ou 1.5 do software QIAstat-Dx podem ser usados como alternativa aos instrumentos do QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

Avisos e precauções

Esteja ciente de que poderá ser necessário consultar os regulamentos locais para relatar incidentes graves que tenham ocorrido em relação ao dispositivo ao fabricante e à autoridade regulatória na qual o usuário e/ou o paciente estão estabelecidos.

- O QIAstat-Dx ME Panel destina-se ao uso diagnóstico *in vitro*.
- O QIAstat-Dx ME Panel deve ser usado por profissionais de laboratório treinados no uso do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou do QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Informações de segurança

- Ao trabalhar com substâncias químicas, sempre utilize um jaleco adequado, luvas descartáveis e óculos de proteção. Para obter mais informações, consulte as folhas de dados de segurança (Safety Data Sheets, SDSs) apropriadas. Elas estão disponíveis online em formato PDF conveniente e compacto em www.qiagen.com/safety, onde é possível encontrar, visualizar e imprimir a SDS para cada kit e componente do kit QIAGEN.
- Observe os procedimentos laboratoriais padrão para manter a área de trabalho limpa e livre de contaminação. As diretrizes são descritas em publicações como Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories from the European Center for Disease Control and Prevention (www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-andlaboratory-networks/erlinet-biosafety).
- Espécimes e amostras são potencialmente infecciosos. Siga os procedimentos de segurança da sua instituição para manusear amostras biológicas. Descarte os resíduos de amostras e ensaios de acordo com os procedimentos de segurança locais.

- Sempre utilize equipamento de proteção pessoal adequado e siga os procedimentos de segurança da sua instituição para o manuseio de amostras biológicas. Manuseie todas as amostras, cartuchos e pipetas de transferência como se fossem capazes de transmitir agentes infecciosos.
- Manuseie todas as amostras, cartuchos e pipetas de transferência como se fossem capazes de transmitir agentes infecciosos. Respeite sempre as precauções de segurança indicadas nas diretrizes relevantes, como "Proteção de trabalhadores de laboratórios aos agentes de risco biológico e doenças infecciosas"; Diretrizes aprovadas (M29) do Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais® (CLSI) ou outros documentos apropriados fornecidos pelas autoridades locais.
- O QIAstat-Dx ME Panel Cartridge é um dispositivo fechado de uso único, que contém todos os reagentes necessários para o preparo de amostras e a real-time RT-PCR multiplexada dentro do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e do QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Não utilize um QIAstat-Dx ME Panel Cartridge com data de validade vencida, que pareça danificado ou que tenha vazamentos de fluidos.
- Descarte amostras, cartuchos usados ou danificados e pipetas de transferência de acordo com todos os regulamentos e leis de saúde e segurança nacionais, estaduais e locais.

Informações de emergência

CHEMTREC

Fora dos EUA e do Canadá +1 703-527-3887

Precauções

As seguintes declarações de risco e precaução se aplicam aos componentes do QIAstat-Dx ME Panel.



Contém: etanol; cloridrato de guanidina; tiocianato de guanidina; isopropanol; proteinase K; t-Octilfenoxipolietoxietanol. Perigo! Líquido e vapor altamente inflamáveis. Nocivo, se ingerido ou inalado. Pode ser nocivo em contato com a pele. Causa queimaduras graves na pele e lesões oculares. Se inalado, pode causar alergias ou sintomas de asma ou dificuldades respiratórias. Pode causar sonolência ou vertigens. Nocivo para a vida aquática, com efeitos duradouros. Em contato com ácidos, libera gases muito tóxicos. Corrosivo para o trato respiratório. Mantenha afastado do calor/faíscas/chamas abertas/superfícies quentes. Não fume. Evite respirar poeira/fumaça/gás/névoa/vapores/spray. Usar luvas de proteção/vestuário de proteção/proteção ocular/proteção facial. Usar proteção respiratória. EM CASO DE CONTATO COM OS OLHOS: Enxágue cuidadosamente com água por vários minutos. Remova lentes de contato, se presentes e fáceis de remover. Continue enxaguando. EM CASO DE exposição ou suspeita de exposição: Ligue imediatamente para um CENTRO DE CONTROLE DE INTOXICAÇÕES E ENVENENAMENTO ou médico. Enxágue a boca. NÃO induza o vômito. Leve a pessoa para um local ao ar livre e deixe-a confortável para respirar. Lave a roupa contaminada antes de usá-la novamente. Armazene em local bem ventilado. Mantenha o recipiente bem fechado. Descarte o conteúdo/recipiente em uma instalação aprovada de acordo com as regulamentações locais, regionais, nacionais e internacionais.

Precauções laboratoriais

Para proteção contra a possível contaminação do espécime e da área de trabalho, devem ser seguidos procedimentos padrão de segurança e limpeza do laboratório, incluindo as seguintes precauções:

- As amostras devem ser processadas em uma câmara de biossegurança ou em uma superfície limpa semelhante para garantir a proteção do usuário. Se não for usada uma câmara de biossegurança, deverá ser usada uma câmara isolada (por ex., estação de trabalho para PCR AirClean), uma proteção contra respingos (por ex., proteções contra respingos Bel-Art Scienceware) ou uma viseira ao preparar amostras.
- Uma câmara de biossegurança destinada a realizar testes de agentes patogênicos (por ex., cultura) não deve ser usada para o preparo de amostras ou o carregamento do cartucho.
- Antes de processar as amostras, limpe cuidadosamente a área de trabalho com um produto de limpeza adequado, como uma solução de lixívia em 10% recém-preparada ou um desinfetante semelhante. Para evitar o acúmulo de resíduos e potenciais danos no espécime ou a interferência de desinfetantes, limpe as superfícies desinfetadas com água.
- As amostras e os cartuchos devem ser manuseados um de cada vez.
- Utilize luvas limpas para remover materiais de sacos de embalagem a granel e sele novamente os sacos de embalagem a granel quando não estiverem em uso.
- Troque de luvas e limpe a área de trabalho entre cada amostra.
- Descarte os cartuchos usados em um recipiente para resíduos de risco biológico imediatamente depois da conclusão da execução.
- Evite o manuseio excessivo de cartuchos depois da execução dos testes.
- Evite danificar o cartucho (consulte "Informações de segurança" na página 26 para obter informações sobre o manuseio de cartuchos danificados).
- Utilize luvas limpas para remover materiais de caixas de embalagem a granel e feche as embalagens a granel quando não estiverem em uso.

Devido à natureza sensível da detecção de patógenos pelo QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel e a fim de evitar a contaminação do espécime, é fundamental seguir os procedimentos padrão de laboratórios de microbiologia. Os funcionários do laboratório clínico podem ser fonte de patógenos (por ex., *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, VHS-1 etc.) detectáveis pelo QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel.

A contaminação do espécime pode acontecer durante a coleta, transporte ou teste do espécime. É recomendado seguir as melhores práticas de manuseio de amostras e procedimentos de teste para minimizar o risco de contaminação que pode levar a resultados falso-positivos. As precauções adicionais podem incluir EPI extra, como máscara facial, principalmente quando houver sinais ou sintomas de infecção respiratória ou ferida de herpes ativa/bolhas de febre.

Precauções relacionadas a relatórios de saúde pública

As autoridades de saúde pública estaduais e locais publicaram diretrizes para a notificação de doenças notificáveis em suas jurisdições (por exemplo, seguindo o Jornal Oficial da União Europeia 6.7.2018 L 170/1, a lista inclui a doença listeriose, bem como a doença invasiva causada por *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*) para determinar medidas necessárias para verificação de resultados para identificar e rastrear surtos e para investigações epidemiológicas. Os laboratórios são responsáveis por seguir os regulamentos estaduais ou locais para o envio de material clínico ou isolados em espécimes positivos para os laboratórios estaduais de saúde pública.

Descarte

Descarte como resíduo nocivo em conformidade com os regulamentos locais e nacionais. Isso também se aplica aos produtos não usados. Em caso de cartucho danificado, consulte a seção "Informações de segurança" na página 26.

Siga as recomendações da Folha de Dados de Segurança (Safety Data Sheet, SDS).

Armazenamento e manuseio dos reagentes

Armazene os QIAstat-Dx ME Panel Cartridges em um espaço de armazenamento seco e limpo, à temperatura ambiente (15 °C–25 °C). Não remova os QIAstat-Dx ME Panel Cartridges ou as pipetas de transferência de suas embalagens individuais até o uso real. Uma vez removido da bolsa, o cartucho deve ser protegido da luz solar. Nestas condições, os QIAstat-Dx ME Panel Cartridges podem ser armazenados até a data de validade impressa na embalagem individual. A data de validade também está incluída no código de barras do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge e é lida pelo ME Panel quando o cartucho é inserido no instrumento para executar um teste.

É necessário prestar atenção às datas de validade e às condições de armazenamento impressas na caixa e nos rótulos de todos os componentes. Não utilize componentes cuja data de validade tenha vencido ou que tenham sido incorretamente armazenados.

Em caso de danos no cartucho, consulte "Informações de segurança" na página 26.

Estabilidade em uso

Depois que a embalagem do cartucho for aberta, a amostra deve ser introduzida no QIAstat-Dx ME Panel Cartridge em até 30 minutos. Os cartuchos carregados com amostra devem ser carregados no QIAstat-Dx Analyzer em até 90 minutos.

Não utilize se for armazenado fora das especificações, se a embalagem estiver danificada ou se houver outros sinais de deterioração ou falha visíveis.

Armazenamento e manuseio de espécimes

O QIAstat-Dx ME Panel é para uso com LCR. Todas as amostras devem ser tratadas como materiais potencialmente perigosos.

O espécime de LCR deve ser coletado por punção lombar e não deve ser centrifugado nem diluído. Os espécimes de LCR devem ser coletados e manuseados de acordo com os procedimentos recomendados. Utilize espécimes de LCR recém-coletados. Caso não seja possível realizar o teste imediatamente, as condições de armazenamento recomendadas para o LCR estão listadas abaixo:

- Temperatura ambiente (15–25 °C) por até 24 horas
- Refrigerado (2–8 °C) até 7 dias

Coleta de espécimes

O espécime de LCR deve ser coletado por punção lombar e não deve ser centrifugado.

Protocolo

Controle de qualidade

De acordo com o Sistema de gestão de qualidade com certificado ISO da QIAGEN, cada lote do QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel é testado em relação a especificações predeterminadas para garantir a qualidade consistente do produto.

Informações do controle externo

Todos os requisitos e testes de controle de qualidade externo devem ser realizados de acordo com os regulamentos locais, estaduais e federais ou de organizações de credenciamento e devem seguir os procedimentos de controle de qualidade padrão do laboratório do usuário.

Os controles em branco não são aplicáveis ao dispositivo porque ele é um cartucho descartável de teste único. A empresa recomenda testes regulares de controles externos negativos e positivos, mas os controles não são fornecidos com o QIAstat-Dx ME Panel.

Procedimento: amostras de líquido cefalorraquidiano

Pontos importantes antes de começar

- Garanta que todos os materiais necessários, mas não fornecidos, estejam disponíveis.
- Selecione o QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (cat. n° 691612). A identificação do cartucho do QIAstat-Dx ME Panel é apoiada por uma barra de cor cinza no rótulo e um ícone que indica um cérebro (consulte "Símbolos" na página 135).

Manuseio de reagentes

- As pipetas de transferência fornecidas no kit são de uso único. Caso as pipetas de transferência caiam ou sejam contaminadas devido a erro do usuário, utilize qualquer outra pipeta disponível comercialmente com volume mínimo de 200 µl.

Carregando uma amostra no QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

1. Limpe cuidadosamente a área de trabalho com uma solução de lixívia a 10% recém-preparada (ou um desinfetante adequado) e, em seguida, enxágue com água.
2. Abra a embalagem de um QIAstat-Dx ME Panel Cartridge utilizando as linhas pontilhadas nas laterais da embalagem (Figura 4).

Importante: Depois da abertura da embalagem, a amostra deve ser introduzida no QIAstat-Dx ME Panel Cartridge em até 30 minutos. Os cartuchos carregados com amostras devem ser carregados no QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou no QIAstat-Dx Analyzer 2.0 em até 90 minutos.

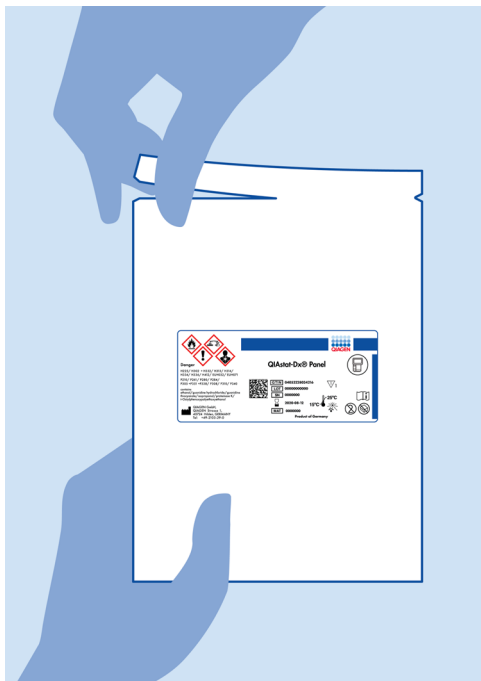


Figura 4. Abrindo o QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

3. Remova o QIAstat-Dx ME Panel Cartridge da embalagem e posicione-o de forma que o código de barras na etiqueta fique voltado para você.
4. Escreva manualmente as informações da amostra ou coloque uma etiqueta de informações na parte superior do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Certifique-se de que a etiqueta esteja posicionada corretamente e não bloqueie a abertura da tampa (Figura 5).

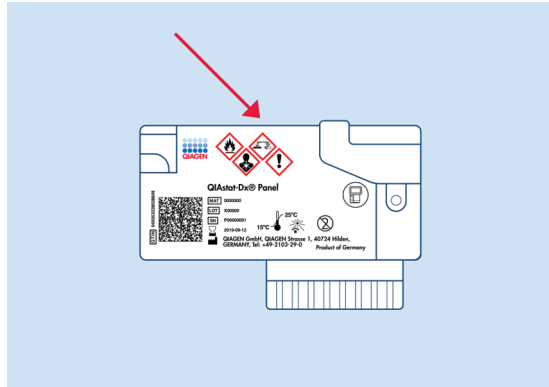


Figura 5. Posicionamento das informações da amostra na parte superior do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

5. Abra a tampa da amostra da porta principal na parte frontal do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (Figura 6).

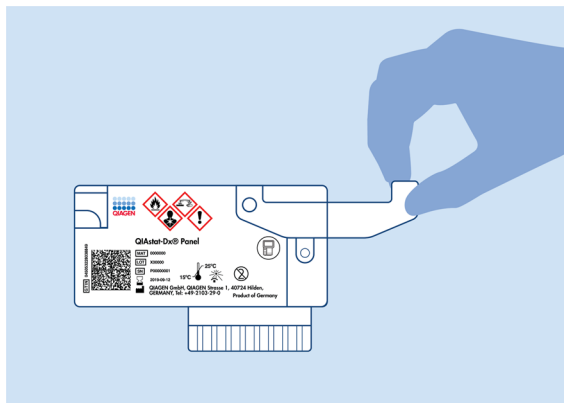


Figura 6. Abrindo a tampa de amostra da porta principal.

6. Abra o tubo com a amostra a ser testada. Utilize a pipeta de transferência fornecida para extrair o fluido até a segunda linha de preenchimento na pipeta (ou seja, 200 µl) (Figura 7).

Importante: Não deixe entrar ar na pipeta. Se entrar ar na pipeta, remova cuidadosamente o fluido de amostra na pipeta de volta para o tubo de amostra e aspire o fluido novamente.

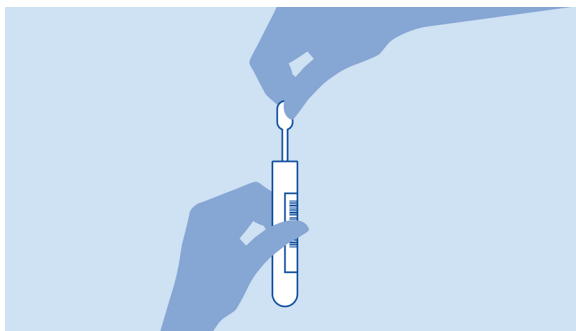


Figura 7. Aspirando a amostra para a pipeta de transferência fornecida.

7. Transfira cuidadosamente 200 µl de amostra para a porta principal do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge usando a pipeta de transferência de uso único fornecida (Figura 8).

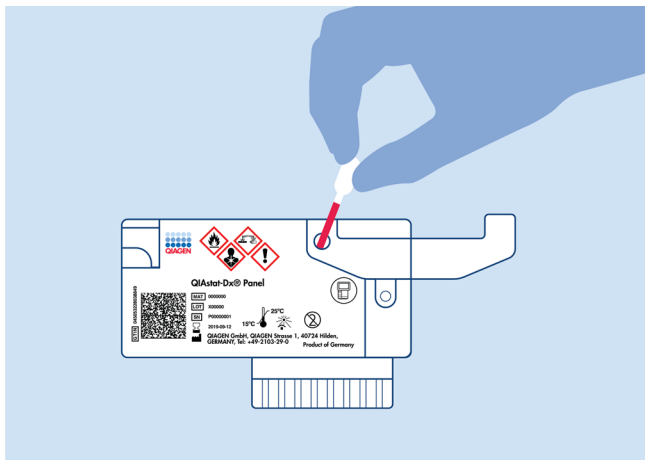


Figura 8. Transferindo a amostra para a porta principal do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

8. Feche firmemente a tampa da porta principal até ouvir um clique (Figura 9).

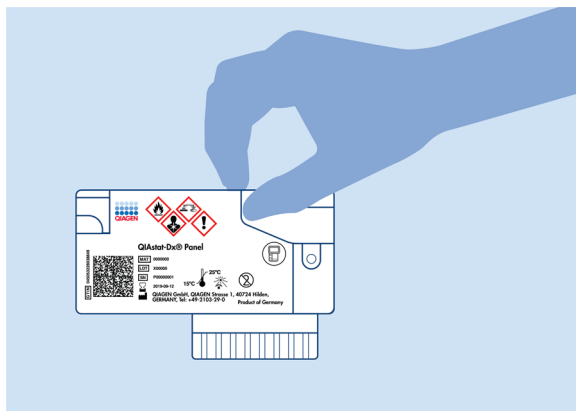


Figura 9. Fechando a tampa da porta principal.

9. Confirme visualmente se a amostra foi carregada verificando a janela de inspeção de amostras do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (Figura 10).

Importante: Depois de colocar a amostra dentro do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, o cartucho deve ser carregado no QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou no QIAstat-Dx Analyzer 2.0 em até 90 minutos.

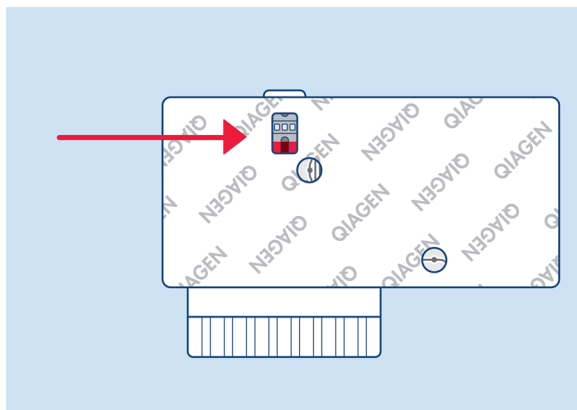


Figura 10. Janela de inspeção de amostras (seta vermelha).

Iniciando o QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou o QIAstat-Dx Analyzer 2.0

1. Ligue o QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 pressionando o botão **Ligar/Desligar** na parte frontal do instrumento.

Nota: O interruptor de alimentação na parte traseira do Módulo analítico deve estar na posição "I". Os indicadores de status do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou do QIAstat-Dx Analyzer 2.0 ficarão azuis.

2. Aguarde até que a tela principal seja exibida e os indicadores de status do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou do QIAstat-Dx Analyzer 2.0 fiquem verde e parem de piscar.

3. Insira o nome de usuário e a senha para fazer o login.

Nota: A tela Login será exibida se **User Access Control** (Controle de acesso de usuários) estiver ativado. Se o **User Access Control** (Controle de acesso de usuários) estiver desativado, nenhum nome de usuário/senha será necessário e a tela Main (Principal) será exibida.

4. Se o software de arquivo de definição de ensaio não estiver instalado no QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou no QIAstat-Dx Analyzer 2.0, siga as instruções de instalação antes de executar o teste ("Anexo A: Instalando o arquivo de definição de ensaio" na página 139 para obter mais informações).

Execução de um teste

1. Pressione **Run Test** (Executar teste) no canto superior direito da tela sensível ao toque do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou do QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
2. Quando solicitado, escaneie o código de barras do ID da amostra no tubo de LCR que contém a amostra ou escaneie o código de barras de informações do espécime localizado na parte superior do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (consulte a etapa 3) usando o leitor de código de barras frontal integrado do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou do QIAstat-Dx Analyzer 2.0 (Figura 11).

Nota: Também é possível inserir o ID de amostra usando o teclado virtual da tela sensível ao toque, selecionando o campo **Sample ID** (ID da amostra).

Nota: Dependendo da configuração do sistema selecionada, neste momento, poderá ser necessário inserir o ID do paciente.

Nota: As instruções do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou do QIAstat-Dx Analyzer 2.0 aparecem na barra de instruções na parte inferior da tela sensível ao toque.

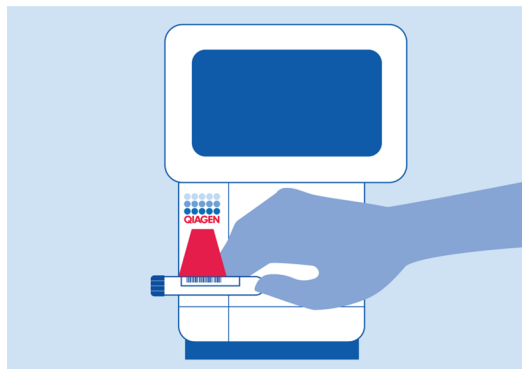


Figura 11. Escaneando o código de barras de ID da amostra.

- Quando solicitado, escaneie o código de barras do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge a ser usado (Figura 12). O QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 reconhece automaticamente o ensaio a ser executado com base no código de barras do cartucho.

Nota: O QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 não aceita QIAstat-Dx ME Panel Cartridges com datas de validade vencidas, cartuchos usados anteriormente ou cartuchos para ensaios que não tenham sido instalados na unidade. Uma mensagem de erro é exibida nesses casos e o QIAstat-Dx ME Panel Cartridge será rejeitado. Consulte o *Manual do usuário do QIAstat-Dx Analyzer 1.0* ou o *Manual do usuário do QIAstat-Dx Analyzer 2.0* para obter mais detalhes sobre como instalar ensaios.

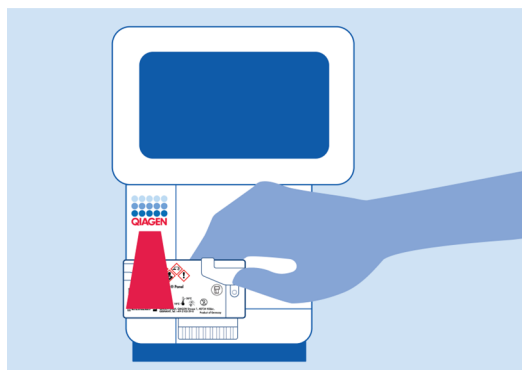


Figura 12. Escaneando o código de barras do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

4. Na tela Confirm (Confirmar), revise os dados inseridos e efetue quaisquer alterações necessárias selecionando os campos relevantes na tela sensível ao toque e editando as informações.
5. Pressione **Confirm** (Confirmar) se todos os dados exibidos estiverem corretos. Se necessário, selecione o campo apropriado para editar seu conteúdo ou pressione **Cancel** (Cancelar) para cancelar o teste (Figura 13).

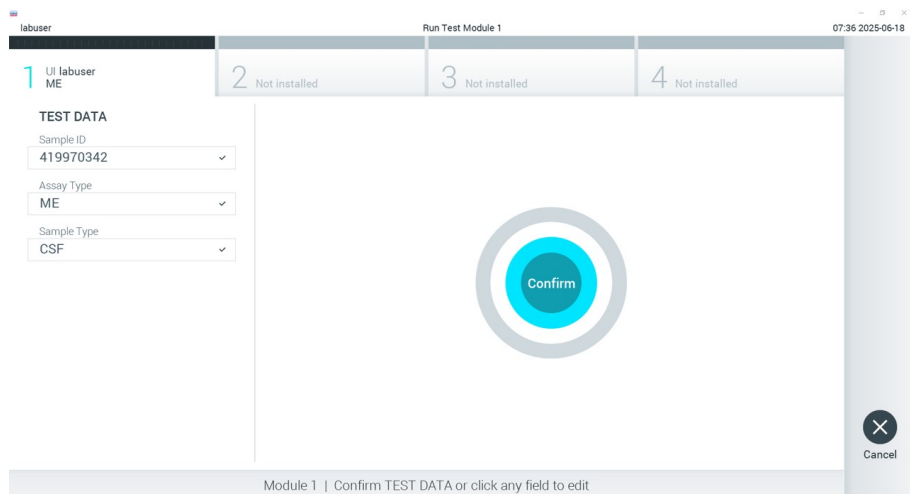


Figura 13. Confirmando a entrada de dados.

6. Certifique-se de que ambas as tampas de amostra da porta de swab e da porta principal do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge estejam firmemente fechadas. Quando a porta de entrada de cartuchos na parte superior do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou do QIAstat-Dx Analyzer 2.0 abrir automaticamente, insira o QIAstat-Dx ME Panel Cartridge com o código de barras voltado para a esquerda e as câmaras de reação voltadas para baixo (Figura 14).

Nota: Não empurre o QIAstat-Dx ME Panel Cartridge no instrumento do QIAstat-Dx Analyzer. Posicione-o corretamente na porta de entrada de cartuchos e o instrumento do QIAstat-Dx Analyzer moverá automaticamente o cartucho para o Módulo analítico.

Nota: A porta de swab não é usada no ensaio QIAstat-Dx ME Panel.

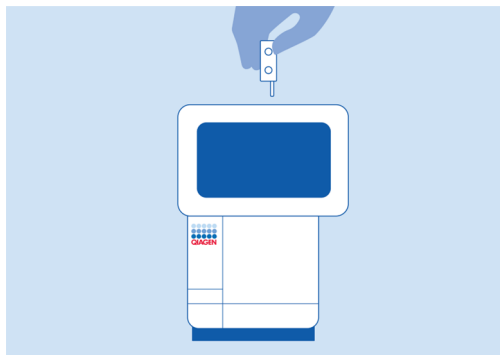


Figura 14. Inserindo o QIAstat-Dx ME Panel Cartridge no QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou no QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

7. Ao detectar o QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, o QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 fecha automaticamente a tampa da porta de entrada de cartuchos e inicia a execução do teste. Não é necessária nenhuma ação adicional do operador para iniciar a execução.

Nota: O QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 não aceitará um QIAstat-Dx ME Panel Cartridge diferente daquele usado e escaneado durante a configuração do teste. Se for inserido um cartucho diferente do que foi lido, um erro será gerado e o cartucho será automaticamente ejetado.

Nota: Até este ponto, você pode cancelar a execução do teste pressionando **Cancel** (Cancelar) no canto inferior direito da tela sensível ao toque.

Nota: Dependendo da configuração do sistema, pode ser necessário que o operador insira novamente a senha de usuário para iniciar a execução do teste.

Nota: A tampa da porta de entrada de cartuchos fechará automaticamente depois de 30 segundos se um QIAstat-Dx ME Panel Cartridge não estiver posicionado na porta. Se isso ocorrer, repita o procedimento a partir da etapa 1.

8. Enquanto o teste estiver sendo executado, o tempo de execução restante é exibido na tela sensível ao toque.
9. Depois da conclusão da execução do teste, a tela Eject (Ejetar) aparecerá (Figura 15) e a **barra de status do módulo** exibirá o resultado do teste como uma das seguintes formas:
- **TEST COMPLETED** (Teste concluído): o teste foi concluído com sucesso.
 - **TEST FAILED** (Falha no teste): ocorreu um erro durante o teste.
 - **TEST CANCELED** (Teste cancelado): o usuário cancelou o teste.

Importante: Em caso de falha do teste, entre em contato com a Assistência Técnica da QIAGEN.

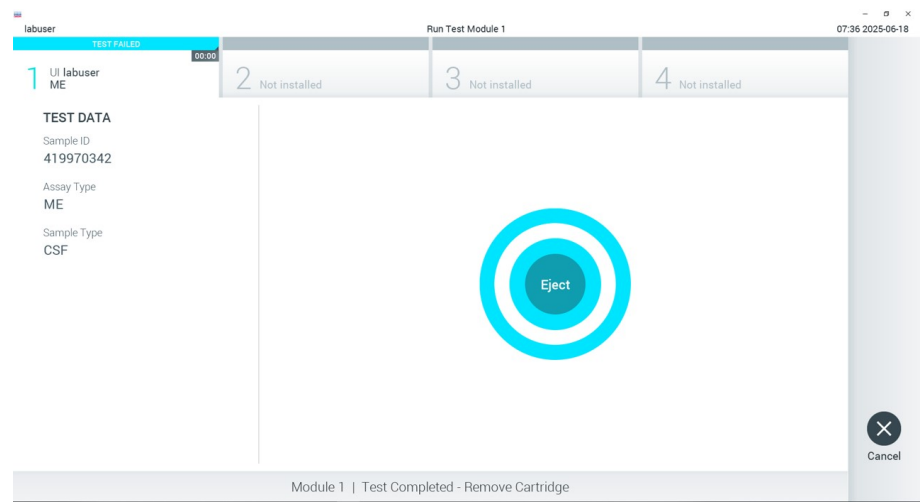



Figura 15. Exibição da tela Eject (Ejetar).

10. Pressione  **Eject** (Ejetar) na tela sensível ao toque para remover o QIAstat-Dx ME Panel Cartridge e descartá-lo como resíduo biológico nocivo, em conformidade com todas as leis e regulamentos de saúde e segurança locais, estaduais e nacionais. O QIAstat-Dx ME Panel Cartridge deve ser removido quando a porta de entrada de cartuchos abrir e ejetar o cartucho. Se o cartucho não for removido depois de 30 segundos, ele voltará automaticamente para o QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou para o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 e a tampa da porta de entrada de cartuchos se fechará. Se esta situação ocorrer, pressione **Eject** (Ejetar) para abrir novamente a tampa da porta de entrada de cartuchos e, em seguida, remova o cartucho.

Importante: QIAstat-Dx ME Panel Cartridges usados devem ser descartados. Não é possível reutilizar cartuchos em testes cuja execução tenha sido iniciada e posteriormente cancelada pelo operador ou que tenham apresentado erros.

11. Depois da ejeção do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, a tela Summary (Resumo) dos resultados será exibida. Para iniciar o processo de execução de outro teste, pressione **Run Test** (Executar teste).

Nota: Para obter mais informações sobre o uso do QIAstat-Dx Analyzer 1.0, consulte o *Manual do usuário do QIAstat-Dx Analyzer 1.0*. Para obter mais informações sobre o uso do QIAstat-Dx Analyzer 2.0, consulte o *Manual do usuário do QIAstat-Dx Analyzer 2.0*.

Interpretação dos resultados

Interpretação do controle interno

O QIAstat-Dx ME Panel Cartridge inclui um controle interno para todo o processo, que é o *Schizosaccharomyces pombe* titulado, uma levedura (fungo) incluída no cartucho sob a forma seca, sendo reidratada após o carregamento da amostra. Este material de Controle interno verifica todas as etapas do processo de análise, incluindo homogeneização de amostras, lise de estruturas virais e celulares (por meio de ruptura química e mecânica), purificação de ácidos nucleicos, transcrição reversa e real-time PCR.

Um sinal positivo para o Controle interno indica que todas as etapas de processamento realizadas pelo QIAstat-Dx ME Panel Cartridge foram bem-sucedidas.

Um sinal negativo do controle interno não exclui qualquer resultado positivo para alvos detectados e identificados, mas invalida todos os resultados negativos na análise. Portanto, o teste deve ser repetido se o sinal do controle interno for negativo.

Os resultados de controle interno devem ser interpretados de acordo com a Tabela 3.

Tabela 3. Interpretação dos resultados de controle interno

Resultado de controle	Explicação	Ação
Aprovado	O controle interno foi amplificado com sucesso	A execução foi concluída com sucesso. Todos os resultados são válidos e podem ser reportados. Os patógenos detectados são reportados como positive (positivos) e os não detectados são reportados como negative (negativos).
Falha	Falha no controle interno	Os patógenos detectados como positivos são reportados, mas todos os resultados negativos (testados, mas sem patógenos detectados) são inválidos. Repita o teste usando um novo QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel Cartridge.

Nota: As imagens da tela do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou do QIAstat-Dx Analyzer 2.0 nesta seção são apenas um exemplo e poderão não representar os resultados de agentes patogênicos específicos fornecidos para o QIAstat-DxME Panel.

Visualizando os resultados com o QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou com o QIAstat-Dx Analyzer 2.0

O QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 interpreta e salva automaticamente os resultados do teste. Depois da ejeção do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, a tela Summary (Resumo) dos resultados é exibida automaticamente (Figura 16).

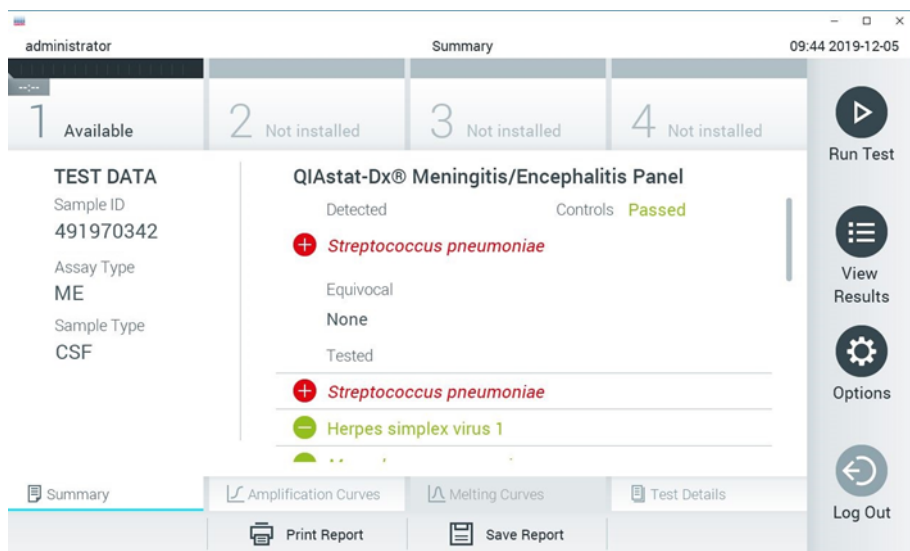


Figura 16. Exemplo da tela Results Summary (Resumo dos resultados) mostrando Test Data (Dados do teste) no painel esquerdo e Test Summary (Resumo do teste) no painel principal do QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

Outras guias com mais informações estão disponíveis nesta tela. Essas guias são explicadas nas seções a seguir:

- **Amplification curves** (Curvas de amplificação) ("Visualizar curvas de amplificação" na página 53)
- **Melting curves** (Curvas de fusão) (esta guia está desabilitada para o QIAstat-Dx ME Panel)
- **Test Details** (Detalhes do teste) ("Visualizando detalhes do teste" na página 56)

A Figura 17 mostra a tela do QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

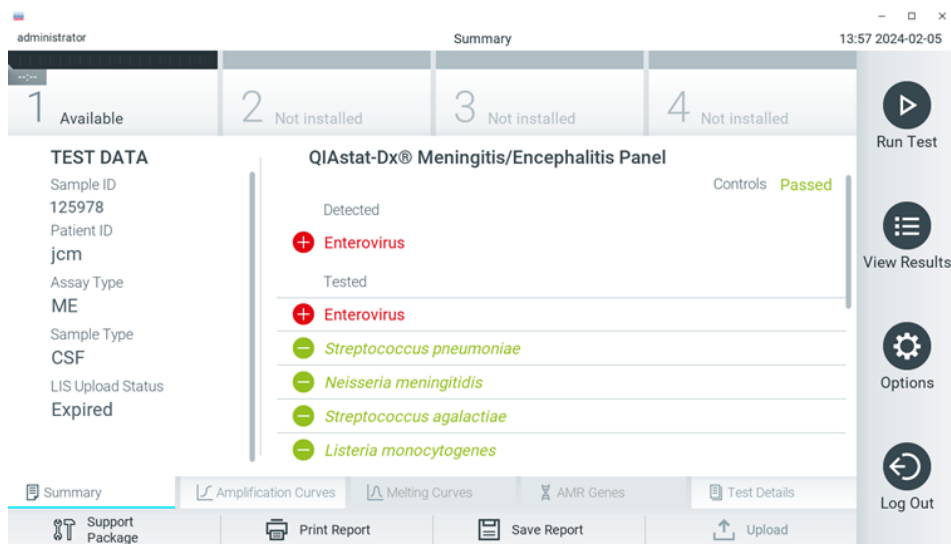





Figura 17. Exemplo da tela Results Summary (Resumo dos resultados) mostrando Test Data (Dados do teste) no painel esquerdo e Test Summary (Resumo do teste) no painel principal no QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

O QIAstat-Dx Analyzer 2.0 inclui uma guia adicional:

- **AMR genes** (Genes AMR): esta guia está desabilitada para QIAstat-Dx ME Panel.

Nota: a partir daqui, serão usadas capturas de tela de exemplo ao fazer referência ao QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e/ou QIAstat-Dx Analyzer 2.0, quando as funções explicadas forem as mesmas.

A parte principal da tela exibe as listas seguintes e aplica códigos de cores e símbolos para indicar os resultados:

- A primeira lista, sob o título **Detected** (Detectado), inclui todos os patógenos detectados e identificados na amostra, os quais são precedidos de um sinal  e exibidos em vermelho.
- A segunda lista, sob o título **Equivocal** (Equívoco), não é usada. Os resultados equivocados não são aplicáveis ao QIAstat-Dx ME Panel; portanto, a lista **Equivocal** (Equívoco) estará sempre vazia.
- A terceira lista, sob o título **Tested** (Testado), inclui todos os patógenos testados na amostra. Os patógenos detectados e identificados na amostra são precedidos de um sinal  e exibidos em vermelho. Os patógenos que foram testados, mas não detectados, são precedidos de um sinal  e exibidos em verde. Os patógenos inválidos também são exibidos nesta lista.

Nota: os patógenos detectados e identificados na amostra são exibidos nas listas **Detected** (Detectado) e **Tested** (Testado).

Caso a execução do teste não seja concluída com sucesso, uma mensagem indicará **Failed** (Falha) com um código de erro específico.

Os seguintes Test Data (Dados de teste) são exibidos na parte esquerda da tela:


- Sample ID (ID da amostra)
- Patient ID (ID do paciente) (se disponível)
- Assay Type (Tipo de ensaio)
- Sample Type (Tipo de amostra)

Consoante os direitos de acesso do operador, são disponibilizados mais dados sobre o ensaio nas guias da parte inferior da tela (por exemplo, gráficos de amplificação e detalhes do teste).

É possível exportar um relatório com os dados de ensaio para um dispositivo de armazenamento USB externo. Insira o dispositivo de armazenamento USB em uma das portas USB do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou do QIAstat-Dx Analyzer 2.0 e pressione **Save Report** (Salvar relatório) na barra inferior da tela. Este relatório pode ser exportado posteriormente a qualquer momento ao selecionar o teste a partir da lista **View Result** (Visualizar resultados).

O relatório também pode ser enviado para a impressora pressionando **Print Report** (Imprimir relatório) na barra inferior da tela.

Visualizar curvas de amplificação

Para visualizar as curvas de amplificação de teste dos patógenos detectados, pressione a guia  **Amplification Curves** (Curvas de amplificação) (Figura 18).

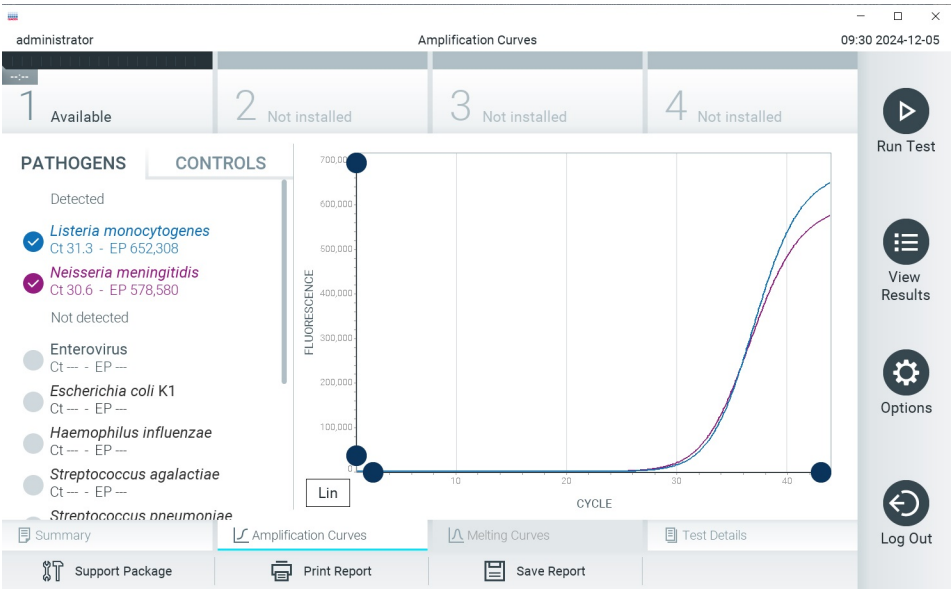


Figura 18. Tela Amplification Curves (Curvas de amplificação) (guia PATHOGENS [Patógenos]).

Os detalhes sobre os controles e os patógenos testados são exibidos na parte esquerda e as curvas de amplificação são exibidas no centro.

Nota: Se a opção User Access Control (Controle de acesso de usuários) estiver ativada no QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e no QIAstat-Dx Analyzer 2.0, a tela **Amplification Curves** (Curvas de amplificação) só estará disponível para operadores com direitos de acesso.

Pressione a guia **PATHOGENS** (Patógenos) na parte esquerda para exibir os gráficos que correspondem aos patógenos testados. Pressione o nome do patógeno para selecionar quais patógenos são exibidos no gráfico de amplificação. É possível selecionar um patógeno, vários patógenos ou nenhum. Cada patógeno da lista selecionada terá a cor que corresponde à curva de amplificação associada ao patógeno. Os patógenos não selecionados são mostrados em cinza.

Os valores de C_T e de fluorescência de ponto final (Endpoint Fluorescence, EP) correspondentes são exibidos abaixo do nome de cada patógeno.

Pressione a guia **CONTROLS** (Controles) na parte esquerda para visualizar os controles no gráfico de amplificação. Pressione o círculo ao lado do nome do controle para selecioná-lo ou desmarcá-lo (Figura 19).

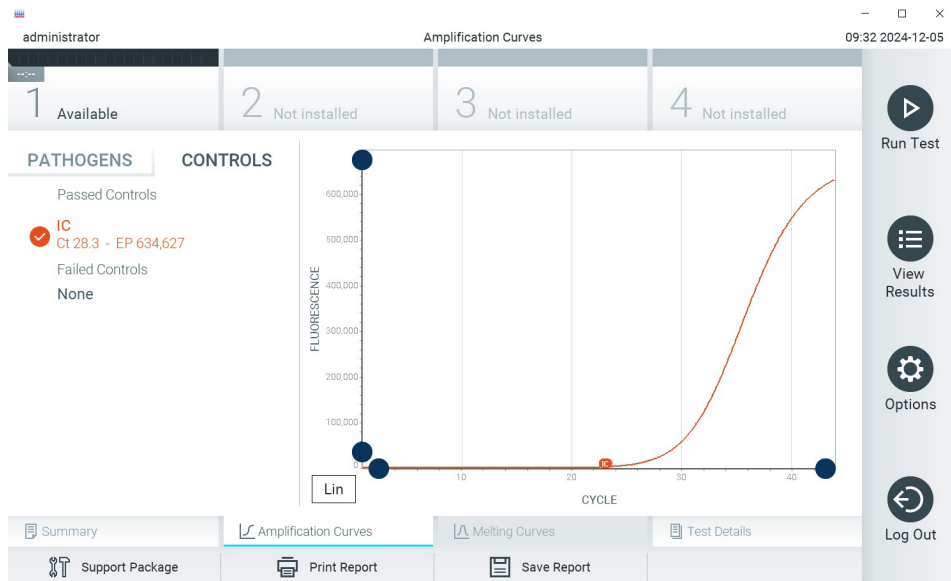



Figura 19. Tela Amplification Curves (Curvas de amplificação) (guia CONTROLS [Controles]).

O gráfico de amplificação exibe a curva de dados para os patógenos ou controles selecionados. Para alternar entre escala logarítmica e linear para o eixo Y, pressione o botão Lin (Linear) ou Log (Logarítmica) no canto inferior esquerdo do gráfico.

A escala do eixo X e do eixo Y pode ser ajustada usando os **seletores azuis** em cada eixo. Pressione e mantenha pressionado um seletor azul e, em seguida, mova-o para o local pretendido no eixo. Mova um seletor azul até a origem do eixo para repor os valores predefinidos.

Visualizando detalhes do teste

Pressione  **Test Details** (Detalhes do teste) na barra de menu de guias na parte inferior da tela sensível ao toque para analisar detalhadamente os resultados. Role para baixo para ver o relatório completo.

Os seguintes Test Details (Detalhes do teste) são exibidos no centro da tela (Figura 20):

- User ID (ID do usuário)
- Cartridge SN (Número de série do cartucho)
- Cartridge Expiration Date (Data de validade do cartucho)
- Module SN (Número de série do módulo)
- Test Status (Status do teste) (Completed [Concluído], Failed [Falha] ou Canceled [Cancelado] pelo usuário)
- Error Code (Código de erro) (se aplicável)
- Test start date and time (Data e hora do início do teste)
- Test execution time (Tempo de execução do teste)
- Assay Name (Nome do ensaio)
- Test ID (ID do teste)
- Resultado de teste
 - **Positive** (Positivo) (se pelo menos um patógeno de meningite/encefalite for detectado/identificado)
 - **Negative** (Negativo) (se nenhum patógeno de meningite/encefalite for detectado)
 - **Failed** (Falha) (se ocorrer um erro ou o teste for cancelado pelo usuário)

- Lista de analitos testados no ensaio, com C_T e fluorescência de ponto final em caso de sinal positivo
- Controle interno, com C_T e fluorescência de ponto final

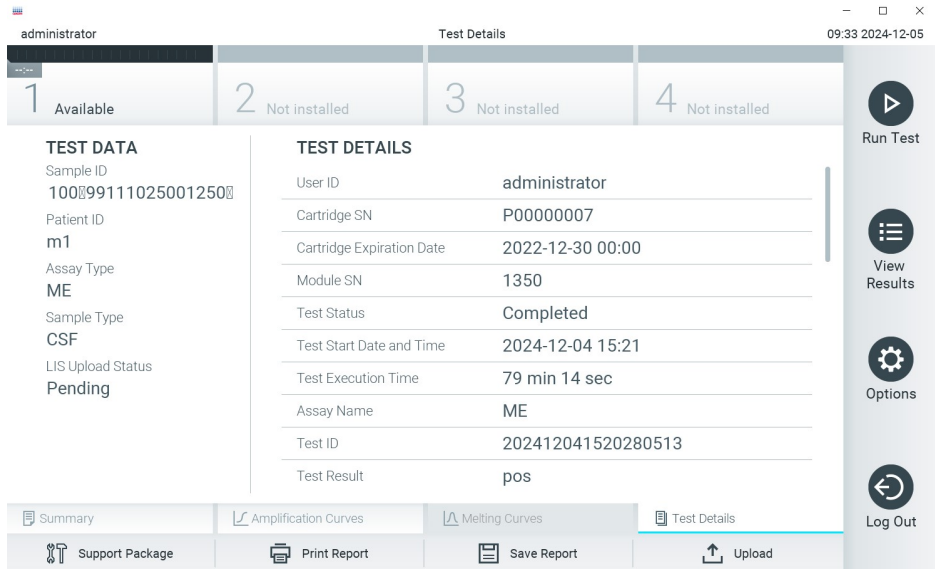


Figura 20. Exemplo de tela exibindo Test Data (Dados do teste) no painel esquerdo e Test Details (Detalhes do teste) no painel principal.

Procurando resultados de testes anteriores

Para ver os resultados dos testes anteriores armazenados no repositório de resultados, pressione **View Results** (Visualizar resultados) na barra Main Menu (Menu principal) (Figura 21).


Sample ID	Assay	Operator ID	Mod	Date/Time	Result
0104053228034858...	ME	administrator	-	2024-12-04 14:51	pos
0104053228034858...	ME	administrator	-	2024-12-04 14:49	pos
0104053228034858...	ME	administrator	-	2024-12-04 14:48	pos
0104053228034858...	ME	administrator	-	2024-12-04 13:20	neg
0104053228034858...	ME	administrator	-	2024-12-04 13:19	neg
542450826	ME	administrator	-	2024-12-04 13:17	neg

Figura 21. Exemplo da tela View Results (Visualizar resultados).

São disponibilizadas as seguintes informações para cada teste executado (Figura 21):

- Sample ID (ID da amostra)
- Assay (Ensaio) (nome do ensaio de teste, que é "ME" para o Meningitis/Encephalitis Panel)
- Operator ID (ID do operador)
- Mod (Mód.) (Módulo analítico no qual o teste foi executado)
- Date/Time (Data/Hora) (a data e a hora da conclusão do teste)
- Result (Resultado) (desfecho do teste: positive [positivo] [pos], negative [negativo] [neg], failed [falha] [fail] ou successful [bem-sucedido] [suc])

Nota: Se a opção User Access Control (Controle de acesso de usuários) estiver ativada no QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e no QIAstat-Dx Analyzer 2.0, os dados para os quais o usuário não tem direitos de acesso ficam ocultos com asteriscos.

Selecione um ou mais resultados de teste pressionando o círculo cinza à esquerda do ID da amostra. Uma marca de seleção é exibida junto dos resultados selecionados. Anule a seleção de resultados de teste pressionando esta marca de seleção. A lista completa de resultados pode ser selecionada pressionando a  **marca de seleção** na linha superior (Figura 22).

administrator

Test Results

09:34 2024-12-05

1 Available	2 Not installed	3 Not installed	4 Not installed			
<input checked="" type="checkbox"/>						
Sample ID	Assay	Operator ID	Mod		Date/Time	Result
<input checked="" type="checkbox"/> 0104053228034858...	ME	administrator	-		2024-12-04 14:51	pos
<input checked="" type="checkbox"/> 0104053228034858...	ME	administrator	-		2024-12-04 14:49	pos
<input type="checkbox"/> 0104053228034858...	ME	administrator	-		2024-12-04 14:48	pos
<input type="checkbox"/> 0104053228034858...	ME	administrator	-		2024-12-04 13:20	neg
<input type="checkbox"/> 0104053228034858...	ME	administrator	-		2024-12-04 13:19	neg
<input type="checkbox"/> 542450826	ME	administrator	-		2024-12-04 13:17	neg

Remove Filter

Print Report

Save Report

Search

Upload

Run Test

View Results

Options

Log Out

Figura 22. Exemplo de seleção de Test Results (Resultados de teste) na tela View Results (Visualizar resultados).

Pressione em qualquer lugar da linha do teste para ver os resultados de um teste em particular.

Pressione o título de uma coluna (por exemplo, Sample ID [ID da amostra]) para ordenar a lista em ordem ascendente ou descendente em função desse parâmetro. A lista somente pode ser ordenada de acordo com uma coluna de cada vez.

A coluna Result (Resultado) mostra o resultado de cada teste (Tabela 4).

Tabela 4. Descrições dos resultados de teste na tela View Results (Visualizar resultados)

Resultado	Resultado	Descrição	Ação
Positive (Positivo)	 pos	Pelo menos um patógeno é positivo	Consulte a tela Summary Result (Resumo de resultado) ou Result Printout (Impressão do resultado) para resultados específicos de patógeno.
Positive with warning (Positivo com aviso)	 lpos*	Pelo menos um patógeno é positivo, mas houve falha no controle interno	Consulte a tela Summary Result (Resumo de resultado) ou Result Printout (Impressão do resultado) para resultados específicos de patógeno.
Negative (Negativo)	 neg	Não foi detectado qualquer analito	Consulte a tela Summary Result (Resumo de resultado) ou Result Printout (Impressão do resultado) para resultados específicos de patógeno.
Failed (Falha)	 fail	O teste falhou porque ocorreu um erro, porque o teste foi cancelado pelo usuário ou porque nenhum patógeno foi detectado e houve falha no controle interno.	Repita o teste com um novo cartucho. Aceite os resultados da repetição do teste. Se o erro persistir, entre em contato com a Assistência Técnica da QIAGEN para obter mais instruções.
Successful (Bem-sucedido)	 Suc	O teste é positivo ou negativo, mas o usuário não tem direitos de acesso para visualizar os resultados do teste.	Faça o login a partir de um perfil de usuário com direitos de acesso para os resultados.

Pressione **Save Report** (Salvar relatório) para salvar o(s) relatório(s) do(s) resultado(s) selecionado(s) em formato PDF para um dispositivo de armazenamento USB externo.


Selecione o tipo de relatório: **List of Tests** (Lista de testes) ou **Test Reports** (Relatórios de testes).

Pressione **Search** (Pesquisar) para pesquisar resultados de teste por Sample ID (ID da amostra), Assay (Ensaio) e Operator ID (ID do operador). Insira a sequência de pesquisa usando o teclado virtual e pressione **Enter** (Inserir) para iniciar a pesquisa. Apenas os registros que contenham o texto de pesquisa serão exibidos nos resultados da pesquisa.

Se a lista de resultados tiver sido filtrada, a pesquisa é aplicada apenas à lista filtrada.

Aperte e segure o título de uma coluna para aplicar um filtro com base nesse parâmetro. Para alguns parâmetros, como Sample ID (ID da amostra), o teclado virtual é exibido para que seja possível inserir a sequência de pesquisa do filtro.

Para outros parâmetros, como Assay (Ensaio), é exibida uma caixa de diálogo com uma lista de ensaios armazenados no repositório. Selecione um ou mais ensaios para filtrar apenas os testes que foram realizados com os ensaios selecionados.






O símbolo  à esquerda do título de uma coluna indica que o filtro da coluna se encontra ativo.



É possível remover um filtro pressionando Remove Filter (Remover filtro) na barra de submenu.

Exportando resultados para um dispositivo USB

A partir de qualquer guia da tela View Results (Visualizar resultados), selecione **Save Report** (Salvar relatório) para exportar e salvar uma cópia dos resultados de teste em formato PDF para um dispositivo USB (Figura 23 a Figura 24). A porta USB está localizada na parte frontal do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e do QIAstat-Dx Analyzer 2.0. A interpretação dos resultados no arquivo PDF é mostrada na Tabela 5 abaixo.

Tabela 5. Interpretação dos resultados do teste nos relatórios em PDF

	Resultado	Símbolo	Descrição
Resultado do patógeno	Detectado		Patógeno detectado
	Não detectado	Sem símbolo	Patógeno não detectado
	Inválido	Sem símbolo	Falha no controle interno, não há um resultado válido para este alvo e a amostra deve ser testada novamente
Status do teste	Concluído		O teste foi concluído e o controle interno e/ou um ou mais alvos foram detectados
	Falha		Falha no teste
Controles internos	Aprovado		O controle interno foi aprovado
	Falha		Falha no controle interno


QIAstat-Dx® ME Panel


www.qiagen.com

TEST REPORT

Patient ID **mix2** Sample ID **440300360** Test Time 2024-02-21 15:50

Detected

- Human parechovirus**
- Escherichia coli K1***
- Haemophilus influenzae***
- Streptococcus pneumoniae***
- Streptococcus pyogenes***
- Cryptococcus neoformans/gattii***

User administrator **Test Status** Completed

Internal Controls Passed

RESULT DETAILS

Ct / EP

Viruses	Not detected	Cytomegalovirus	- / -
	Not detected	Enterovirus	- / -
	Not detected	Herpes simplex virus 1	- / -
	Not detected	Herpes simplex virus 2	- / -
	Not detected	Human herpesvirus 6	- / -
	+ Detected	Human parechovirus	32.5 / 209,082
	Not detected	Varicella zoster virus	- / -
Bacteria	+ Detected	<i>Escherichia coli K1</i>	32.5 / 417,257
	+ Detected	<i>Haemophilus influenzae</i>	31.3 / 420,165
	Not detected	<i>Listeria monocytogenes</i>	- / -
	Not detected	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	- / -
	Not detected	<i>Neisseria meningitidis</i>	- / -
	Not detected	<i>Streptococcus agalactiae</i>	- / -
	+ Detected	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	31.2 / 451,409
	+ Detected	<i>Streptococcus pyogenes</i>	32.3 / 374,213
Fungi & Yeast	+ Detected	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	26.8 / 309,019
Controls	+ Detected	IC	30.8 / 432,131

Figura 23. Relatório do teste de amostra.

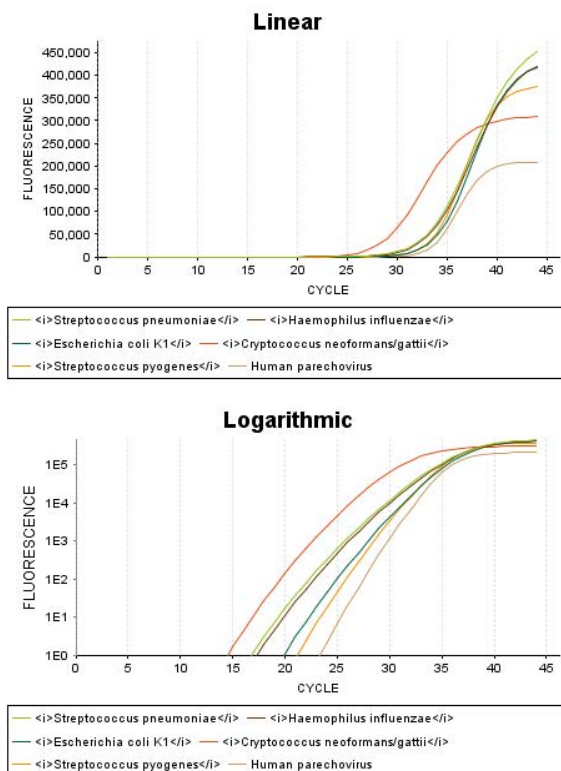


Figura 24. Relatório do teste de amostra com dados de ensaio.

Imprimindo resultados

Certifique-se de que uma impressora esteja conectada ao QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou ao QIAstat-Dx Analyzer 2.0 e que o driver correto esteja instalado. Pressione **Print Report** (Imprimir relatório) para enviar uma cópia dos resultados do teste em PDF para a impressora.

Interpretação do resultado do patógeno

Um resultado para um organismo de meningite/encefalite é interpretado como **Positive** (Positivo) quando o ensaio de PCR correspondente é positivo.

Limitações

- Os resultados do QIAstat-Dx ME Panel não se destinam a ser usados como a única base para diagnóstico, tratamento ou outras decisões de tratamento de doentes.
- Os resultados positivos não excluem a coinfeção por organismos não incluídos no QIAstat-Dx ME Panel. O agente ou os agentes detectados poderão não ser a causa definitiva da doença.
- Nem todos os agentes de infecção do SNC são detectados por este teste e a sensibilidade no uso clínico pode ser diferente da descrita na bula.
- O QIAstat-Dx ME Panel não se destina à realização de testes de espécimes coletados de dispositivos médicos internos do SNC.
- Um resultado negativo no QIAstat-Dx ME Panel não exclui a natureza infecciosa da síndrome. Os resultados negativos de ensaio podem ter origem em vários fatores e suas combinações, incluindo erros de manipulação de amostras, variação nas sequências de ácidos nucleicos identificados pelo ensaio, infecção por organismos não incluídos no ensaio, níveis orgânicos de organismos incluídos abaixo do limite de detecção do ensaio e uso de certos medicamentos, terapias ou agentes.
- O QIAstat-Dx ME Panel não se destina ao teste de amostras diferentes das descritas nestas Instruções de uso. As características de desempenho do teste foram determinadas apenas com LCR.
- O QIAstat-Dx ME Panel destina-se a ser usado em conjunto com métodos padrão (por ex., cultura para recuperação de organismos, serotipagem e testes de suscetibilidade antimicrobiana). Os resultados do QIAstat-Dx ME Panel devem ser interpretados por um profissional de saúde treinado, dentro do contexto de todos os resultados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos relevantes.

- O QIAstat-Dx ME Panel só pode ser usado com o QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou com o QIAstat-Dx Analyzer 2.0*.
- O QIAstat-Dx ME Panel é um ensaio qualitativo e não fornece um valor quantitativo dos organismos detectados.
- Os ácidos nucleicos bacterianos, virais e fúngicos podem persistir in vivo, mesmo que o organismo não seja viável ou infeccioso. A detecção de um marcador-alvo não implica que o organismo correspondente seja o agente causador da infecção ou dos sintomas clínicos.
- A detecção de ácidos nucleicos bacterianos, virais e fúngicos depende da coleta, manipulação, transporte, armazenamento e carregamento adequados da amostra no QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. A operação imprópria de qualquer um dos processos mencionados acima pode causar resultados incorretos, incluindo resultados falso-positivos ou falso-negativos.
- A sensibilidade e a especificidade do ensaio, para organismos específicos e para todos os organismos combinados, são parâmetros de desempenho intrínsecos de um determinado ensaio e não variam dependendo da prevalência. Em contraste, os valores preditivos negativos e positivos de um resultado de teste são dependentes da prevalência da doença ou do organismo. Observe que uma maior prevalência favorece o valor preditivo positivo de um resultado de teste, enquanto uma menor prevalência favorece o valor preditivo negativo de um resultado de teste.
- A contaminação acidental de uma amostra de LCR com *Propionibacterium acnes* – um organismo comensal comum da flora da pele – pode gerar um sinal inesperado (baixo positivo) para o alvo de *Mycoplasma pneumoniae* no QIAstat-Dx ME Panel. O manuseio de amostras de LCR padrão deve evitar essa possível contaminação.

* Os instrumentos DiagCORE Analyzer que executam a versão 1.4 ou 1.5 do software QIAstat-Dx podem ser usados como alternativa ao QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

- Os resultados obtidos durante o estudo de coinfeções na verificação analítica apresentam uma potencial inibição de detecção de VHS-1 quando *S. pneumoniae* está presente na mesma amostra. Uma vez que este efeito foi observado mesmo em concentrações baixas de *S. pneumoniae*, os resultados negativos para VHS-1 em amostras positivas de *S. pneumoniae* devem ser interpretados com cuidado. O efeito oposto (inibição de *S. pneumoniae* quando VHS-1 está presente na mesma amostra) não foi observado na concentração de VHS-1 mais elevada testada ($1,00E+05$ TCID₅₀/ml).
- Devido à natureza sensível da detecção de patógenos pelo QIAstat-Dx ME Panel e a fim de evitar a contaminação do espécime, é fundamental seguir os procedimentos padrão de laboratórios de microbiologia. Os funcionários do laboratório clínico podem ser fonte de patógenos (por ex., *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, etc.) detectáveis pelo QIAstat-Dx ME Panel.
- A contaminação do espécime pode acontecer durante a coleta, transporte ou teste do espécime. É recomendado seguir as melhores práticas de manuseio de amostras e procedimentos de teste para minimizar o risco de contaminação que pode levar a resultados falso-positivos. As precauções adicionais podem incluir EPI extra, como uma máscara facial, principalmente quando houver sinais ou sintomas de infecção respiratória.
- Apenas cepas de *E. coli* que possuem o antígeno capsular K1 serão detectadas. Todas as outras cepas/serotipos de *E. coli* não serão detectadas.
- Apenas cepas encapsuladas de *N. meningitidis* serão detectadas. *N. meningitidis* não encapsulados não serão detectados.

Características de desempenho

Desempenho analítico

O desempenho analítico mostrado abaixo foi demonstrado usando o QIAstat-Dx Analyzer 1.0. O QIAstat-Dx Analyzer 2.0 usa o mesmo Módulo analítico que o QIAstat-Dx Analyzer 1.0, portanto, o desempenho não é afetado pelo QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Limite de detecção

O limite de detecção (Limit of Detection, LoD) é definido como a menor concentração na qual $\geq 95\%$ das amostras testadas geram um resultado positivo.

O LoD para cada patógeno do QIAstat-Dx ME Panel foi avaliado através da análise de diluições de amostras analíticas preparadas a partir de estoques obtidos de fornecedores comerciais (ZeptoMetrix® e ATCC®).

A concentração do LoD foi determinada para um total de 40 cepas de patógenos. O LoD do QIAstat-Dx ME Panel foi determinado por analito usando cepas selecionadas representando patógenos individuais possíveis de detectar com o QIAstat-Dx ME Panel. Todas as diluições de amostra foram preparadas usando LCR artificial. Para confirmar a concentração do LoD estabelecida, a taxa de detecção necessária para todas as réplicas foi de $\geq 95\%$. Testes adicionais de amostras preparadas usando LCR clínico negativo foram conduzidos para avaliar a equivalência.

Foram usados, pelo menos, quatro lotes de cartuchos diferentes e, pelo menos, três QIAstat-Dx Analyzers diferentes para determinar o LoD de cada patógeno.

Os valores individuais de LoD para cada alvo do QIAstat-Dx ME Panel são mostrados na Tabela 6.

Tabela 6. Resultados do limite de detecção

Patógeno	Cepa	Fornecedor	Concentração de LoD*	Unidades	Taxa de detecção
VHS-1	HF	ATCC	2,81E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
VHS-1	Macintyre	ZeptoMetrix	3,38E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
VHS-2	G	ATCC	2,81E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
VHS-2	VHS-2. (Cepa: MS)	ZeptoMetrix	1,26E+01	TCID ₅₀ /ml	29/30
<i>Escherichia coli</i> K1	Cepa C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	3,48E+02	UFC/ml	30/30
<i>Escherichia coli</i> K1	NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7	ATCC	7,86E+02	UFC/ml	30/30
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo B (encapsulado)	ATCC	3,16E+02	UFC/ml	32/32
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo e [cepa AMC 36-A-7]	ATCC	2,54E+03	UFC/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 1/2b	ZeptoMetrix	1,86E+03	UFC/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 4b. Cepa Li 2	ATCC	2,10E+04**	UFC/ml	20/20
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	Serotipo B. M2092	ATCC	8,28E-02	UFC/ml	31/32
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	Serotipo Y. M-112 [BO-6]	ATCC	1,33E+01	UFC/ml	30/30
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	1,75E+03	UFC/ml	31/31
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 grupo B	ATCC	3,38E+03	UFC/ml	29/30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	7,14E+02	UFC/ml	29/30

Tabela 6. Resultados do limite de detecção (continuação)

Patógeno	Cepa	Fornecedor	Concentração de LoD*	Unidades	Taxa de detecção
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotipo 1. NCTC 7465	ATCC	6,22E-01	UFC/ml	29/29
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Serotipo M1	ZeptoMetrix	1,80E+03	UFC/ml	30/30
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bruno [CIP 104226]	ATCC	9,10E+01	UFC/ml	31/31
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PI 1428	ATCC	9,48E+01	UFC/ml	31/31
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix	9,99E+01	CCU/ml	30/30
Citomegalovírus	AD-169	ZeptoMetrix	2,45E+00	TCID ₅₀ /ml	30/30
Citomegalovírus	Davis	ATCC	1,00E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovírus A	Coxsackievírus A16	ZeptoMetrix	3,79E+00	TCID ₅₀ /ml	31/31
Enterovírus A	A6, espécie A. Cepa Gdula	ATCC	1,60E+02	TCID ₅₀ /ml	31/31
Enterovírus B	Coxsackievírus B5	ZeptoMetrix	8,91E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovírus B	Coxsackievírus A9, espécie B	ZeptoMetrix	4,36E+01	TCID ₅₀ /ml	28/29
Enterovírus C	Coxsackievírus A17, espécie C. Cepa G-12	ATCC	1,58E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovírus C	Coxsackievírus A24. Cepa DN-19	ATCC	4,99E+00	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovírus D	EV 70, espécie D, cepa J670/71	ATCC	4,99E+01	TCID ₅₀ /ml	30/31
Enterovírus D	Enterovírus D68. Cepa US/MO/14-18947	ATCC	5,06E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30

Tabela 6. Resultados do limite de detecção (continuação)

Patógeno	Cepa	Fornecedor	Concentração de LoD*	Unidades	Taxa de detecção
HHV-6	HHV-6A. (Cepa: GS) lisado	ZeptoMetrix	3,13E+04	cp/ml	32/32
HHV-6	HHV-6B. (Cepa: Z29)	ZeptoMetrix	7,29E+04	cp/ml	30/30
HPeV	Serotipo 1. Cepa Harris	ZeptoMetrix	1,07E+03	TCID ₅₀ /ml	31/31
HPeV	Serotipo 3	ZeptoMetrix	3,38E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
VZV	Ellen	ZeptoMetrix	1,71E+03	cp/ml	30/30
VZV	Oka	ATCC	5,00E-02	TCID ₅₀ /ml	31/31
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotipo D, Cepa WM629, tipo VNIV	ATCC	2,21E+03	UFC/ml	31/31
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>C. neoformans</i> H99	ATCC	1,64E+02	UFC/ml	31/31
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotipo B, cepa R272, tipo VGIIb	ATCC	1,32E+04	UFC/ml	30/30
<i>Cryptococcus gattii</i>	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	2,60E+03	UFC/ml	29/29

* O maior LoD é relatado.

** O maior LoD foi obtido no LCR artificial.

Inclusividade (reatividade analítica)

O estudo de inclusividade (reatividade analítica) aumentou a lista de cepas de patógenos testados durante o estudo de limite de detecção (Limit of Detection, LoD) do QIAstat-Dx ME Panel para confirmar a reatividade do sistema de detecção na presença de diferentes cepas dos mesmos organismos com uma concentração próxima ou acima do respectivo limite de detecção.

Uma variedade de cepas clinicamente relevantes de cada organismo-alvo do QIAstat-Dx ME Panel (cepas de inclusividade) representando subtipos, cepas e serotipos de organismos com diversidade temporal e geográfica de cada analito foi incluída no estudo. A reatividade analítica (inclusividade) foi realizada em duas etapas:

- Testes *in vitro*: foram testadas amostras analíticas de cada alvo incluído no QIAstat-Dx ME Panel para avaliar a reatividade do ensaio. Foi incluída no estudo uma coleção de 187 amostras representativas de cepas, subtipos, serotipos e genótipos relevantes para os diferentes organismos (por exemplo, uma variedade de diferentes cepas de meningite/encefalite isoladas de todo o mundo e em diferentes anos civis) (Tabela 7). Todas as cepas de inclusividade testadas como parte do estudo foram detectadas pelo painel.
- Análise *in silico*: foi realizada uma análise *in silico* para fazer previsões de reatividade do ensaio de todas as sequências de oligonucleotídeos dos primers e da sonda incluídos no painel em comparação com bancos de dados de sequências publicamente disponíveis para detectar qualquer possível reação cruzada ou detecção inesperada de qualquer conjunto de primers. Além disso, as cepas indisponíveis para testes *in vitro* foram incluídas na análise *in silico* para confirmar a inclusividade prevista das diferentes cepas dos mesmos organismos (Tabela 8). Análise *in silico* confirmou a inclusividade (nenhum padrão crítico causando um impacto negativo) para todas as cepas existentes dos alvos do QIAstat-Dx ME Panel, incluindo todos os subtipos relevantes definidos pelo organismo no painel.

Com base em análises *in vitro* e *in silico*, os primers e sondas do QIAstat-Dx ME Panel são inclusivos para cepas clinicamente prevalentes e relevantes de cada patógeno. Todas as cepas de inclusividade testadas como parte do estudo foram detectadas pelo painel. A inclusividade foi confirmada pela análise *in silico* (sem padrões críticos que causem impacto negativo) para todas as cepas existentes dos alvos do QIAstat-Dx ME Panel.

Tabela 7. Resultados do teste in vitro de inclusividade para todos os patógenos testados com o ensaio QIAstat-Dx ME Panel. As cepas em negrito foram testadas nos estudos LoD.

Patógeno	Cepa/subtipo	Fornecedor	ID de catálogo	Ve- zes do LoD
Escherichia coli K1	Cepa C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	700973	1x
Escherichia coli K1	NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7	ATCC	11775	1x
Escherichia coli K1	Sc15 O2:K1:H6	ATCC	11101	1x
Escherichia coli K1	O-16, F1119-41. Serotipo O15:K1:H-	BEI Resources	NR-17674	0.3x
Escherichia coli K1	O-2, U9-41	BEI Resources	NR-17666	1x
Escherichia coli K1	Cepa Bi 7509/41; O7:K1:H-	NCTC	9007	1x
Escherichia coli K1	Cepa H61; O45:K1:H10	NCTC	9045	0.3x
Escherichia coli K1	O,1285; O18:H7:K1	ZeptoMetrix	0804140	1x
Escherichia coli K1	NCDC F 11119-41	ATCC	23511	3x
Escherichia coli K1	O7:K1:H-	CCUG	28	3x
Haemophilus influenzae	Tipo e [cepa AMC 36-A-7]	ATCC	8142	1x
Haemophilus influenzae	Tipo B (encapsulado)	ATCC	10211	1x
Haemophilus influenzae	L-378	ATCC	49766	0,1x
Haemophilus influenzae	Não tipável [cepa Rd [KW20]	ATCC	51907	0.3x
Haemophilus influenzae	Não tipável [cepa 180-a]	ATCC	11116	1x
Haemophilus influenzae	Tipo A [cepa AMC 36-A-3]	ATCC	9006	0,1x
Haemophilus influenzae	Tipo D [cepa AMC 36-A-6]	ATCC	9008	0.3x
Haemophilus influenzae	Tipo F [cepa GA-1264]	ATCC	700223	1x

Tabela 7. Resultados do teste in vitro de inclusividade para todos os patógenos testados com o ensaio QIAstat-Dx ME Panel. As cepas em negrito foram testadas nos estudos LoD. (continuação)

Patógeno	Cepa/subtipo	Fornecedor	ID de catálogo	Ve- zes do LoD
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo C. [cepa C 9007]	ATCC	49699	0,1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Cepa Rab	ATCC	31512	0.3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 4b. Cepa Li 2	ATCC	19115	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo ½b	ZeptoMetrix	0801534	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 4b	ZeptoMetrix	0804339	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	FSL, J2-064	BEI Resources	NR-13237	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Gibson	ATCC	7644	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	1071/53. Serotipo 4b	ATCC	13932	3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 1/2a. Cepa 2011L-2676	ATCC	BAA-2659	0.3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Serotipo 4a	ZeptoMetrix	0801508	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Serotipo 1/2a	ATCC	19111	0.3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Li 23. Serotipo 4a	ATCC	19114	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	Serotipo Y. M-112 [BO-6]	ATCC	35561	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	Serotipo B. M2092	ATCC	13090	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	79 Eur. Serogrupo B	ATCC	23255	0.3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	Serogrupo C, M1628	ATCC	13102	0.3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	Sequência com gene variante ctrA	IDT	gBlock	0,1x

Tabela 7. Resultados do teste in vitro de inclusividade para todos os patógenos testados com o ensaio QIAstat-Dx ME Panel. As cepas em negrito foram testadas nos estudos LoD. (continuação)

Patógeno	Cepa/subtipo	Fornecedor	ID de catálogo	Veze do LoD
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	Serotipo B. M997 [S-3250-L]	ATCC	13092	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	Serotipo D. M158 [37A]	ATCC	13113	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	W135	ATCC	43744	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	Serogrupo A, M1027 [NCTC10025]	ATCC	13077	3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	MC58	ATCC	BAA-335	0.3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 grupo B	ATCC	13813	1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	0801545	1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	MNZ929	BEI Resources	NR-43898	0.3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z023	ZeptoMetrix	0801556	0.3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	M-732. Serotipo III	ATCC	31475	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2603 V/R. Serotipo V	ATCC	BAA-611	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Serotipo III. Cepa de tipagem D136C(3) [3 Cole 106, CIP 82.45]	ATCC	12403	0.3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3139 [CNCTC 1/82] Serotipo IV	ATCC	49446	0.3x

Tabela 7. Resultados do teste in vitro de inclusividade para todos os patógenos testados com o ensaio QIAstat-Dx ME Panel. As cepas em negrito foram testadas nos estudos LoD. (continuação)

Patógeno	Cepa/subtipo	Fornecedor	ID de catálogo	Veze do LoD
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Cepa de tipagem H36B – tipo Ib	ATCC	12401	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	D136C(3). Grupo B de Lancefield Tipo III	CCUG	29782	0.3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	CDC SS700 [A909; 5541], tipo 1c	ATCC	27591	0,1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	0801439	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotipo 1. NCTC 7465	ATCC	33400	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	DCC1476 [Suécia 15A-25]	ATCC	BAA-661	0.3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Diplococcus pneumoniae; Tipo 3. Cepa [CIP 104225]	ATCC	6303	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotipo 19A. Hungria 19A-6 [HUN663]	ATCC	700673	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotipo 11A. Tipo 43	ATCC	10343	0.3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Z319; Serotipo 12F	ZeptoMetrix	0804016	0.3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotipo 14. VH14	ATCC	700672	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotipo 5. SPN1439-106 [Colômbia 5-19]	ATCC	BAA-341	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotipo 5. SPN1439-106 [Colômbia 5-19]	ATCC	BAA-341	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Serotipo M1	ZeptoMetrix	0804351	1x

Tabela 7. Resultados do teste in vitro de inclusividade para todos os patógenos testados com o ensaio QIAstat-Dx ME Panel. As cepas em negrito foram testadas nos estudos LoD. (continuação)

Patógeno	Cepa/subtipo	Fornecedor	ID de catálogo	Veze do LoD
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bruno [CIP 104226]	ATCC	19615	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	C203 – Tipo 3	ATCC	12384	0.3x
<i>Streptococcus pyo- genes</i>	Grupo a, tipo 14	ATCC	12972	1x
<i>Streptococcus pyo- genes</i>	Grupo a, tipo 23	ATCC	8133	0.3x
<i>Streptococcus pyo- genes</i>	Z018; Serotipo M58	ZeptoMetrix	0801512	10x
<i>Streptococcus pyo- genes</i>	Grupo de Lancefield A/C203 S	ATCC	14289	0,1x
<i>Streptococcus pyo- genes</i>	Grupo a, tipo 12. Cepa de tipagem T12 [F. Griffith SF 42]	ATCC	12353	1x
<i>Streptococcus pyo- genes</i>	NCTC 8709 (Tipo 6 brilhante)	ATCC	12203	0,1x
<i>Streptococcus pyo- genes</i>	Serotipo M1. MGAS 5005	ATCC	BAA-947	100x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix	0801579	1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PI 1428	ATCC	29085	1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Cepa FH do agente de Eaton [NCTC 10119]	ATCC	15531	0,1x
<i>Mycoplasma pneu- moniae</i>	UTMB-10P	ATCC	49894	0.3x
<i>Mycoplasma pneu- moniae</i>	MAC	ATCC	15492	0,1x

Tabela 7. Resultados do teste in vitro de inclusividade para todos os patógenos testados com o ensaio QIAstat-Dx ME Panel. As cepas em negrito foram testadas nos estudos LoD. (continuação)

Patógeno	Cepa/subtipo	Fornecedor	ID de catálogo	Ve- zes do LoD
Enterovírus	A6, espécie A. Cepa Gdula	ATCC	VR-1801	1x
Enterovírus	Coxsackievírus A16	ZeptoMetrix	0810107CF	1x
Enterovírus	A10. M.K. (Kowalik)	ATCC	VR-168	0,1x
Enterovírus	A2 Fl [Fleetwood]	ATCC	VR-1550	0.3x
Enterovírus	A12 – Texas 12	ATCC	VR-170	1x
Enterovírus	Espécie A, BrCr	ATCC	VR-1775	0,1x
Enterovírus	Espécie A, Serotipo EV-A71 (2003 isolado)	ZeptoMetrix	0810236CF	1x
Enterovírus	Tainan/4643/1998	BEI Resources	NR-471	0,1x
Enterovírus	Enterovírus 71. Cepa H	ATCC	VR-1432	0.3x
Enterovírus	A7 – 275/58	ATCC	VR-673	0.3x
Enterovírus	Coxsackievírus A9, espécie B	ZeptoMetrix	0810017CF	1x
Enterovírus	Coxsackievírus B5	ZeptoMetrix	0810019CF	1x
Enterovírus	Espécie B, Echovírus 6	ZeptoMetrix	0810076CF	0.3x
Enterovírus	Espécie B, Serotipo CV-B1, Cepa Conn-5	ATCC	VR-28	1x
Enterovírus	Espécie B, Echovírus 9	ZeptoMetrix	0810077CF	0.3x
Enterovírus	Espécie B, Coxsackievírus B3	ZeptoMetrix	0810074CF	3x
Enterovírus	Echovírus 18. Cepa H07218 472	NCTC	0901047v	3x
Enterovírus	Coxsackievírus B4	ZeptoMetrix	0810075CF	1x
Enterovírus	Espécie B, Serotipo E-11	ATCC	VR-41	3x
Enterovírus	Espécie B, Serotipo CV-B2. Cepa Ohio-1	ATCC	VR-29	1x
Enterovírus	Coxsackievírus A17, espécie C. Cepa G-12	ATCC	VR-1023	1x

Tabela 7. Resultados do teste in vitro de inclusividade para todos os patógenos testados com o ensaio QIAstat-Dx ME Panel. As cepas em negrito foram testadas nos estudos LoD. (continuação)

Patógeno	Cepa/subtipo	Fornecedor	ID de catálogo	Ve- zes do LoD
Enterovírus	Espécie C, Coxsackievírus A24. Cepa DN-19	ATCC	VR-583	1x
Enterovírus	Espécie C, Coxsackievírus A21. Cepa Kuykendall [V-024-001-012]	ATCC	VR-850	0.3x
Enterovírus	Espécie C, A11-Bélgica-1	ATCC	VR-169	0,1x
Enterovírus	Espécie C, A13 – Flores	ATCC	VR-1488	10x
Enterovírus	Espécie C, A22 – Chulman	ATCC	VR-182	0,1x
Enterovírus	Espécies C, A18 – G-13	ATCC	VR-176	0.3x
Enterovírus	Espécie C, CV-A21. Cepa H06452 472	NCTC	0812075v	0.3x
Enterovírus	Espécie C, CV-A21. Cepa H06418 508	NCTC	0812074v	0.3x
Enterovírus	Espécie C, A20 IH35	IDT	gBlock	1x
Enterovírus	Espécie D, Enterovírus D68. Cepa US/MO/14-18947	ATCC	VR-1823	1x
Enterovírus	EV 70, espécie D, cepa J670/71	ATCC	VR-836	1x
Enterovírus	Espécie D, Enterovírus D68. USA/2018-23089	BEI Resources	NR-51998	1x
Enterovírus	Espécie D, D68. Cepa F02-3607 Corn	ATCC	VR-1197	0.3x
Enterovírus	Espécie D, Tipo 68. Isolado 2007	ZeptoMetrix	0810237CF	1x
Enterovírus	Espécie D, Enterovírus D68. Cepa US/KY/14-18953	ATCC	VR-1825	0.3x
Enterovírus	Espécie D, Enterovírus D68. Cepa Fermon	ATCC	VR-1826	1x
Enterovírus	Espécie D, grupo principal de tipo 68 (09/2014, isolado 2)	ZeptoMetrix	0810302CF	1x

Tabela 7. Resultados do teste in vitro de inclusividade para todos os patógenos testados com o ensaio QIAstat-Dx ME Panel. As cepas em negrito foram testadas nos estudos LoD. (continuação)

Patógeno	Cepa/subtipo	Fornecedor	ID de catálogo	Ve- zes do LoD
Enterovírus	Espécie D, Enterovírus D68. US/MO/14-18949	BEI Resources	NR-49130	0.3x
Enterovírus	Espécie D, Enterovírus D68. Cepa US/IL/14-18952	ATCC	VR-1824	1x
Cryptococcus gattii	Serotipo B, cepa R272, tipo VGIIb	ATCC	MYA-4094	1x
Cryptococcus gattii	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	MYA-4877	1x
Cryptococcus gattii	A1M R265	ATCC	MYA-4138	0,1x
Cryptococcus gattii	R265	BEI Resources	NR-50184	0,1x
Cryptococcus gattii	Alg166	BEI Resources	NR-50195	0,01x
Cryptococcus gattii	Alg254	BEI Resources	NR-50198	0,01x
Cryptococcus gattii	Serotipo C, cepa WM779, tipo VGIV	ATCC	MYA-4563	0.3x
Cryptococcus gattii	110 [CBS 883]	ATCC	14248	0,01x
Cryptococcus gattii	Serotipo B, cepa WM161, tipo VGIII	ATCC	MYA-4562	0,1x
Cryptococcus gattii	Serotipo B, cepa WM179, tipo VGI	ATCC	MYA-4560	0,01x
Cryptococcus neoformans	Serotipo D, cepa WM629, tipo VNIV	ATCC	MYA-4567	1x
Cryptococcus neoformans	C. neoformans H99	ATCC	208821	1x
Cryptococcus neoformans	var. Grubii.Cepa D	ATCC	13690	3x
Cryptococcus neoformans	NIH9hi90	BEI Resources	NR-50335	0.3x
Cryptococcus neoformans	Var grubiiYL99α	BEI Resources	NR-48776	0,1x

Tabela 7. Resultados do teste in vitro de inclusividade para todos os patógenos testados com o ensaio QIAstat-Dx ME Panel. As cepas em negrito foram testadas nos estudos LoD. (continuação)

Patógeno	Cepa/subtipo	Fornecedor	ID de catálogo	Veze do LoD
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotipo AD, cepa WM628, tipo VNIII	ATCC	MYA-4566	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotipo A	ZeptoMetrix	0801803	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH306	BEI Resources	NR-50332	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Cepa do tipo, CBS 132	ATCC	32045	0.3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotipo A, cepa WM148, tipo VNI	ATCC	MYA-4564	0,1x
Vírus herpes simplex 1	Macintyre	ZeptoMetrix	0810005CF	1x
Vírus herpes simplex 1	HF	ATCC	VR-260	1x
Vírus herpes simplex 1	ATCC-2011-1	ATCC	VR-1778	0.3x
Vírus herpes simplex 1	KOS	ATCC	VR-1493	1x
Vírus herpes simplex 1	Isolado 20	ZeptoMetrix	0810201CF	0.3x
Vírus herpes simplex 1	F	ATCC	VR-733	1x
Vírus herpes simplex 1	ATCC-2011-9	ATCC	VR-1789	0,1x
Vírus herpes simplex 1	P6	NCTC	1806147v	3x
Vírus herpes simplex 1	17+	NCTC	0104151v	1x
Vírus herpes simplex 1	P5A	NCTC	1806145v	1x
Vírus herpes simplex 2	VHS-2. (Cepa: MS)	ZeptoMetrix	0810006CF	1x
Vírus herpes simplex 2	G	ATCC	VR-734	1x
Vírus herpes simplex 2	Isolado 11	ZeptoMetrix	0810212CF	0,1x

Tabela 7. Resultados do teste in vitro de inclusividade para todos os patógenos testados com o ensaio QIAstat-Dx ME Panel. As cepas em negrito foram testadas nos estudos LoD. (continuação)

Patógeno	Cepa/subtipo	Fornecedor	ID de catálogo	Ve- zes do LoD
Vírus herpes simplex 2	ATCC-2011-2	ATCC	VR-1779	0,1x
Vírus herpes simplex 2	Isolado 15	ZeptoMetrix	0810216CF	3x
Vírus herpes simplex 2	HG52	NCTC	0104152v	0,1x
Vírus herpes simplex 2	132349 ACV-res	NCTC	0406273v	1x
Vírus herpes simplex 2	Isolado 20	ZeptoMetrix	0810221CF	0.3x
Vírus herpes simplex 2	131596	NCTC	0406272v	0.3x
Vírus herpes simplex 2	Isolado 1	ZeptoMetrix	0810006CFN	0.3x
Citomegalovírus	Davis	ATCC	VR-807	1x
Citomegalovírus	AD-169	ZeptoMetrix	0810003CF	1x
Citomegalovírus	Towne	ATCC	VR-977	0,1x
Citomegalovírus	ATCC-2011-8	ATCC	VR-1788	0.3x
Citomegalovírus	ATCC-2011-3	ATCC	VR-1780	0,1x
Citomegalovírus	Toledo	NCTC	0302162v	0.3x
Citomegalovírus	Merlin	ATCC	VR-1590	0,1x
Herpes-vírus humano 6	HHV-6B. (Cepa: Z29)	ZeptoMetrix	0810072CF	1x
Herpes-vírus humano 6	HHV-6A. (Cepa: GS) lisado	ZeptoMetrix	0810529CF	1x
Herpes-vírus humano 6	6a. Cepa U1102	NCTC	0003121v	0.3x
Herpes-vírus humano 6	6B – cepa SF	ATCC	VR-1480	0.3x
Herpes-vírus humano 6	6B – cepa HST	NCTC	0006111v	1x
Herpes-vírus humano 6	Cepa GS do vírus β-linfotrópico humano	ATCC	VR-2225	0.3x
Parechovírus humano	Serotipo 1. Cepa Harris	ZeptoMetrix	0810145CF	1x

Tabela 7. Resultados do teste in vitro de inclusividade para todos os patógenos testados com o ensaio QIAstat-Dx ME Panel. As cepas em negrito foram testadas nos estudos LoD. (continuação)

Patógeno	Cepa/subtipo	Fornecedor	ID de catálogo	Ve- zes do LoD
Parechovírus humano	Serotipo 3	ZeptoMetrix	0810147CF	1x
Parechovírus humano	Serotipo 5	ZeptoMetrix	0810149CF	0,1x
Parechovírus humano	Serotipo 6	ZeptoMetrix	0810150CF	1x
Parechovírus humano	Tipo 3. Cepa US/MO-KC/2014/001	ATCC	VR-1887	0.3x
Parechovírus humano	Parechovírus A3. Cepa US/MO-KC/2012/006	ATCC	VR-1886	1x
Parechovírus humano	Serotipo 2. Cepa Williamson	ZeptoMetrix	0810146CF	1x
Parechovírus humano	Serotipo 4	ZeptoMetrix	0810148CF	0,1x
Vírus varicela-zoster	Ellen	ZeptoMetrix	0810171CF	1x
Vírus varicela-zoster	Oka	ATCC	VR-1832	1x
Vírus varicela-zoster	Webster	ATCC	VR-916	10x
Vírus varicela-zoster	Isolado A	ZeptoMetrix	0810172CF	10x
Vírus varicela-zoster	Isolado B	ZeptoMetrix	0810173CF	1x
Vírus varicela-zoster	Cepa 1700	ZeptoMetrix	0810169CF	10x
Vírus varicela-zoster	Cepa 275	ZeptoMetrix	0810168CF	1x
Vírus varicela-zoster	Cepa 82	ZeptoMetrix	0810167CF	1x
Vírus varicela-zoster	Cepa 9939	ZeptoMetrix	0810170CF	1x
Vírus varicela-zoster	Isolado D	ZeptoMetrix	0810175CF	1x

Tabela 8. Resultados de testes *in silico* de inclusividade

Patógeno	Cepas/subtipos clinicamente relevantes detectados
<i>S. pneumoniae</i>	Nenhuma subclassificação biológica - todas as sequências genômicas disponíveis em bancos de dados detectadas
VHS-1	Nenhuma subclassificação biológica - todas as sequências genômicas disponíveis em bancos de dados detectadas
<i>M. pneumoniae</i>	Nenhuma subclassificação biológica - todas as sequências genômicas disponíveis em bancos de dados detectadas
<i>N. meningitidis</i>	Serotipos encapsulados (A, B, C, D, E, H, I, K, L, NG, W, W135, X, Y, Z, 29E)
<i>C. neoformans/gattii</i>	Serotipo A (<i>C. neoformans</i> var <i>neoformans</i>), serotipo D (<i>C. neoformans</i> var <i>grubii</i>), serotipos B e C (<i>C. gattii</i> , incluindo todos os tipos moleculares VGI, VGII, VGIII, VGIV)
<i>S. agalactiae</i>	Nenhuma subclassificação biológica - todas as sequências genômicas disponíveis em bancos de dados detectadas
CMV	Nenhuma subclassificação biológica - todas as sequências genômicas disponíveis em bancos de dados detectadas
HPeV	Toda as cepas de Parechovírus humano A com uma sequência 5'-UTR (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 16, 17, 18 e 19) disponível, incluindo echovírus 22 (HPeV 1) e echovírus 23 (HPeV 2). Ainda que existissem sequências poliproteicas para as cepas HPeV A 9, 10, 11, 12, 13 e 15, não se encontrava disponível qualquer sequência 5'-UTR
<i>L. monocytogenes</i>	Serotipos 1/2a, 1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 7
HHV-6	HHV-6a e HHV-6b
<i>H. influenzae</i>	Todos os serotipos encapsulados (a, b, c, d, e, f) e cepas não encapsuladas (não tipáveis, NTHi) incluindo a var. <i>H. aegyptius</i>
VHS-2	Nenhuma subclassificação biológica - todas as sequências genômicas disponíveis em bancos de dados detectadas
HEV	Coxsackievírus A (CV-A1 a CV-A24), coxsackievírus B (CV-B1 a CV-B6), Echovírus (E-1 a E-33), Enterovírus A (EV-A71, EV-A76, EV-A89 a EV-A92, EV-A119, EV-A120), Enterovírus B (EV-B69, EV-B73 a EV-B75, EV-B79, EV-B80 a EV-B88, EV-B93, EV-B97, EV-B98, EV-B100, EV-B101, EV-B106, EV-B107, EV-B111), Enterovírus C (EV-C96, EV-C99, EV-C102, EV-C104, EV-C105, EV-C109, EV-C116 a EV-C118), Enterovírus D (EV-D68, EV-D70, EV-D94), Poliovírus (PV-1 a PV-3)

Tabela 8. Resultados de testes in silico de inclusividade (continuação)

Patógeno	Cepas/subtipos clinicamente relevantes detectados
<i>S. pyogenes</i>	Nenhuma subclassificação biológica - todas as sequências genômicas disponíveis em bancos de dados detectadas
<i>E. coli</i> K1	Cepas K1
VZV	Nenhuma subclassificação biológica - todas as sequências genômicas disponíveis em bancos de dados detectadas

Exclusividade (especificidade analítica)

O estudo de especificidade analítica foi realizado por testes *in vitro* e análise *in silico* de modo a avaliar a potencial reatividade cruzada e exclusividade do QIAstat-Dx ME Panel. Foram testados organismos no painel para avaliar o potencial para reatividade cruzada intrapainel e foram testados organismos fora do painel para avaliar a reatividade cruzada com organismos não abrangidos pelo conteúdo do painel (exclusividade do painel). Os organismos fora do painel foram selecionados porque são clinicamente relevantes (colonizam o sistema nervoso central ou causam sintomas de meningite e/ou encefalite), são contaminantes comuns da flora cutânea ou de laboratório, são geneticamente semelhantes aos analitos no painel ou são microrganismos pelos quais grande parte da população pode ter sido infectada.

Resultados dos testes in silico

Os resultados da análise *in silico* realizada para todas as estruturas primer/sonda incluídas no QIAstat-Dx ME Panel indicaram ó potenciais reações cruzadas com alvos fora do painel (listados na Tabela 9).

Tabela 9. Possíveis reações cruzadas a partir da análise *in silico*

Organismo fora do painel	Sinal no painel
<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i> *	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Listeria innocua</i> *	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Cryptococcus amyloletus</i>	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>
<i>Cryptococcus depauperatus</i> *	
<i>Cryptococcus wingfieldii</i>	

* O risco de reação cruzada *in silico* não foi confirmado pelos testes *in vitro*.

Resultados dos testes *in vitro*

Foi testada uma seleção de patógenos com potencial reatividade cruzada (testes fora do painel) para demonstrar o desempenho de especificidade analítica do QIAstat-Dx ME Panel para patógenos que possam estar presentes nas amostras clínicas, mas não estejam abrangidos pelo conteúdo do painel. Além disso, a especificidade e a ausência de reatividade cruzada com patógenos incluídos no QIAstat-Dx ME Panel foram avaliadas com títulos altos (testes no painel).

As amostras (20 cepas no painel e 109 cepas fora do painel) foram preparadas ao fortificar potenciais organismos de reação cruzada na matriz de LCR artificial a 10⁵ TCID₅₀/ml para alvos virais e a 10⁵ UFC/ml para alvos fúngicos e 10⁶ UFC/ml para alvos bacterianos, ou na concentração mais elevada que possa existir no organismo.

Todas as cepas testadas para exclusividade estão detalhadas na Tabela 10a e na Tabela 10b.

Tabela 10a. Lista de patógenos de especificidade analítica (exclusividade) testados no painel

Tipo	Patógeno	Cepa	Fonte
Bactérias	<i>Escherichia coli</i> K1	Cepa C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC 700973
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo e [cepa AMC 36-A-7]	ATCC 8142
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 4b. Cepa Li 2	ATCC 19115
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix 0801579
	<i>Neisseria meningitidis</i>	Serotipo Y. M-112 [BO-6]	ATCC 35561
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix 0801439
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	Zeptomatrix 0801545
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Serotipo M1	Zeptomatrix 0804351
Vírus	Citomegalovírus	Davis	ATCC VR-807
	Enterovírus A	A6, espécie A. Cepa Gdula	ATCC VR-1801
	Enterovírus B	Coxsackievírus B5	ZeptoMetrix 0810019CF
	Enterovírus C	Coxsackievírus A17, espécie C. Cepa G-12	ATCC VR-1023
	Enterovírus D	Enterovírus D68. Cepa US/MO/14-18947	ATCC VR-1823
	Vírus herpes simplex 1	Macintyre	ZeptoMetrix 0810005CF
	Vírus herpes simplex 2	VHS-2. (Cepa: MS)	ZeptoMetrix 0810006CF
	Herpes-vírus humano 6	HHV-6B. (Cepa: Z29)	ZeptoMetrix 0810072CF
	Parechovírus humano	Serotipo 3	ZeptoMetrix 0810147CF
	Vírus varicela-zoster	Ellen	ZeptoMetrix 0810171CF

Tabela 10a. Lista de patógenos de especificidade analítica (exclusividade) testados no painel (continuação)

Tipo	Patógeno	Cepa	Fonte
Fungos (levedura)	<i>Cryptococcus neoformans</i>	WM629 [CBS 10079]	ATCC MYA-4567
	<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotipo B cepa R272, tipo VGIIb	ATCC MYA-4094

Tabela 10b. Lista de patógenos de especificidade analítica (exclusividade) testados fora do painel

Tipo	Patógeno	Cepa	Fonte
Bactérias	<i>Bacillus cereus</i>	Z091	ZeptoMetrix 0801823
	<i>Citrobacter freundii</i>	[ATCC 13316, NCTC 9750]	ATCC 8090
	<i>Corynebacterium striatum</i>	CDC, F6683	ATCC 43751
	<i>Corynebacterium urealyticus</i>	3 [cepa Garcia]	ATCC 43044
	<i>Cronobacter (Enterobacter) sakazakii</i>	CDC 4562-70	ATCC 29544
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	Z052	ZeptoMetrix 0801518
	<i>Enterobacter cloacae</i>	CDC 442-68	ATCC 13047
	<i>Escherichia coli</i> (não K1)	2003-3055	ATCC BAA-2212
	<i>Escherichia fergusonii</i>	Z302	ZeptoMetrix 0804113
	<i>Escherichia hermannii</i>	CDC 980-72	ZeptoMetrix 0804068
	<i>Escherichia vulneris</i>	CDC 875-72	ATCC 33821
	<i>Haemophilus ducreyi</i> **	DCC1476 [Suécia 15A-25]	ATCC BAA-661
	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	NCTC 10659	ATCC 33390
	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	536 [NCTC 8479]	ATCC 10014
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	NCTC 7857	ATCC 33392

Tabela 10b. Lista de patógenos de especificidade analítica (exclusividade) testados fora do painel (continuação)

Tipo	Patógeno	Cepa	Fonte
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 9633 [NCDC 298-53, NCDC 410-68]	ATCC 13883
	<i>Listeria innocua</i>	SLCC 3379	ATCC 33090
	<i>Listeria ivanovii</i>	Li 1979	ATCC 19119
	<i>Morganella morganii</i>	AM-15	ATCC 25830
	<i>Streptococcus salivarius</i>	C699	ATCC 13419
	<i>Streptococcus sanguinis</i>	DSS-10	ATCC 10556
	<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i>	CDC-SS-1757	ATCC BAA-960
	<i>Mycoplasma genitalium</i>	M30	ATCC 49895
	<i>Neisseria lactamica</i>	NCDC, A7515	ATCC 23970
	<i>Neisseria mucosa</i>	AmMS 138	ATCC 49233
	<i>Neisseria sicca</i>	AMC 14-D-1	ATCC 9913
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Z017	ZeptoMetrix 0801482
	<i>Pantoea agglomerans</i> = <i>Enterobacter agglomerans</i>	Beijerinck	ATCC 27155
	<i>Propionibacterium acnes</i>	NCTC 737	ATCC 6919
	<i>Proteus mirabilis</i>	LRA 08 01 73 [API SA, DSM 6674]	ATCC 7002
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PRD-10 [CIP 103467, NCIB 10421, PCI 812]	ATCC 15442
	<i>Salmonella bongori</i>	CIP 82.33	ATCC 43975
	<i>Salmonella enterica</i>	CDC K-1891 [ATCC 25928]	ATCC 13076
	<i>Serratia marcescens</i>	PCI 1107	ATCC 14756
	<i>Shigella boydii</i>	CDC C-123	ATCC 12033

Tabela 10b. Lista de patógenos de especificidade analítica (exclusividade) testados fora do painel (continuação)

Tipo	Patógeno	Cepa	Fonte
	<i>Shigella flexneri</i>	Z046	ZeptoMetrix 0801757
	<i>Shigella sonnei</i>	AMC 43-GG9	ATCC 9290
	<i>Staphylococcus aureus</i>	FDA 209	ATCC CRM6538
	<i>Staphylococcus capitis</i>	PRA 360 677	ATCC 35661
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Cepa FDA, PCI 1200	ATCC 12228
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	SM 131	ATCC 29970
	<i>Staphylococcus hominis</i>	Z031	ZeptoMetrix 0801727
	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	LRA 260.05.79	ATCC 49576
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	NCTC 7292	ATCC 15305
	<i>Streptococcus anginosus</i>	NCTC 10713	ATCC 33397
	<i>Streptococcus bovis</i>	Z167	ZeptoMetrix 0804015
	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	Cepa de agrupamento C74	ATCC 12388
	<i>Streptococcus intermedius</i>	Z126	ZeptoMetrix 0801895
	<i>Streptococcus oralis</i>	Z307	ZeptoMetrix 0804293
	<i>Streptococcus mitis</i> (tigurinus)	Isolado clínico	ZeptoMetrix 0801695
	<i>Streptococcus mutans</i>	LRA 28 02 81	ATCC 35668

Tabela 10b. Lista de patógenos de especificidade analítica (exclusividade) testados fora do painel (continuação)

Tipo	Patógeno	Cepa	Fonte
Vírus	Adenovírus A12	Huie	ATCC VR-863
	Adenovírus C2	Adenoide 6 (NIAID 202-001-014)	ATCC VR-846
	Adenovírus D20	A.A	ATCC VR-1090
	Adenovírus E4	RI-67	ATCC VR-1572
	Adenovírus F41	Tak	ZeptoMetrix 0810085CF
	Poliomavírus BK	N/A	ATCC VR-837
	Coronavírus 229E	229E	ATCC VR-740
	Coronavírus NL63	NL63 (Amsterdã I)	BEI Resources NR-470
	Coronavírus OC43	OC43	ATCC VR-1558
	Virus da dengue (Tipo 2)*	Nova Guiné C	ZeptoMetrix 0810089CFHI
	Vírus Epstein-Barr	B95-8	ZeptoMetrix 0810008CF
	Vírus da Hepatite B (VHB)*	N/A	ZeptoMetrix 0810031C
	Vírus da Hepatite C (VHC)*	N/A	ZeptoMetrix 0810032C
	Herpes-vírus humano 7	SB	ZeptoMetrix 0810071CF
	Herpes-vírus humano 8	N/A	ZeptoMetrix 0810104CF
	Vírus da imunodeficiência humana*	RNA quantitativo sintético do vírus da imunodeficiência humana 1 (HIV-1)	ATCC VR- 3245SD

Tabela 10b. Lista de patógenos de especificidade analítica (exclusividade) testados fora do painel (continuação)

Tipo	Patógeno	Cepa	Fonte
	Rinovírus humano A1b	2060	ATCC VR-1559
	Rinovírus humano A16	11757	ATCC VR-283
	Rinovírus humano B3	FEB	ATCC VR-483
	Rinovírus humano B83	Baylor 7 [V-190-001-021]	ATCC VR-1193
	Influenza A H1N1	A/Florida/3/2006	ATCC VR-1893
	Influenza A H1N1-2009	A/Califórnia/08/2009 (H1N1pdm)	ATCC VR-1895
	Influenza A H3N2	A/Port Chalmers/1/73	ATCC VR-810
	Influenza B	B/Virgínia/ATCC4/2009	ATCC VR-1784
	Poliomavírus JC	MAD-4	ATCC VR-1583
	Vírus do sarampo	Edmonston	ATCC VR-24
	Vírus da papeira	Jones	ATCC VR-1438
	Vírus do Nilo Ocidental*	1986	ATCC VR-3274SD
	Vírus Parainfluenza 2	Greer	ATCC VR-92
	Vírus Parainfluenza 4	N/A	ZeptoMetrix 0810060CF
	Parvovírus B19	B19	ZeptoMetrix 0810064C
	Vírus sincicial respiratório	A2	ATCC VR-1540
	Rotavírus	RRV (Rhesus Rotavirus)	ZeptoMetrix 0810530CF
	Vírus da rubéola	N/A	ZeptoMetrix 0810048CF
	Vírus da encefalite de Saint Louis*	Parton	ZeptoMetrix 0810080CFHI

Tabela 10b. Lista de patógenos de especificidade analítica (exclusividade) testados fora do painel (continuação)

Tipo	Patógeno	Cepa	Fonte
Fungos (levedura)	<i>Candida albicans</i>	CBS 562	ATCC 18804
	<i>Candida dubliniensis</i>	Z145	ZeptoMetrix 0801915
	<i>Candida glabrata</i>	CBS 138	ATCC 2001
	<i>Candida krusei</i>	N/A	ATCC 14243
	<i>Candida lusitanae</i>	Z010	ZeptoMetrix 0801603
	<i>Candida metapsilosis</i>	MCO429	ATCC 96143
	<i>Candida orthopsilosis</i>	MCO471	ATCC 96140
	<i>Candida viswanathii</i>	PK 233 [NCYC 997, pK233]	ATCC 20336
	<i>Candida parapsilosis</i>	CBS 604	ATCC 22019
	<i>Candida tropicalis</i>	Vitek #8935	ATCC 750
	<i>Cryptococcus albidus</i>	AmMS 228	ATCC 66030
	<i>Cryptococcus amyloletus</i>	NRRY, Y-7784	ATCC 56469
	<i>Cryptococcus laurentii</i>	CBS 139	ATCC 18803
	<i>Cryptococcus uniguttulatus</i>	AmMS 234	ATCC 66033
	<i>Cryptococcus adeliensis</i> = <i>Cryptococcus adeliae</i> = <i>Naganishia adeliensis</i>	TAE85 [CBS8351]	ATCC 201412
	<i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papiliotrema flavescens</i> **	<i>Cryptococcus laurentii</i> var. <i>flavescens</i> (Saito) Lodder et Kregervan Rij	ATCC 10668
	<i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tsuchiyaea wingfieldii</i>	OTU 26	Collection Belga CBS 7118
	<i>Filobasidium capsuligenum</i>	ML-186	ATCC 22179
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	NRRL Y-567	ATCC 9763

Tabela 10b. Lista de patógenos de especificidade analítica (exclusividade) testados fora do painel (continuação)

Tipo	Patógeno	Cepa	Fonte
Fungos	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Z014	ZeptoMetrix 0801716
	<i>Cryptococcus depauperatus</i> = <i>Aspergillus depauperatus</i> = <i>Filobasidiella depauperata</i>	K [ARSEF 2058, CBS 7842]	ATCC 64866
Parasita	<i>Naegleria fowleri</i> *	DNA genômico de <i>Naegleria fowleri</i>	ATCC 30174D
	<i>Toxoplasma gondii</i>	Haplogrupo 2	ATCC 50611

* DNA sintético quantitativo ou material inativado utilizado devido à classificação do patógeno no grupo de risco III.

** Maior concentração possível devido a restrições de estoque.

Todos os patógenos no painel resultaram em detecção específica e todos os patógenos fora do painel testados apresentaram um resultado negativo e nenhuma reatividade cruzada foi observada no QIAstat-Dx ME Panel, exceto para os agentes patogênicos mostrados na tabela abaixo (Tabela 11). Os patógenos que apresentaram reatividade cruzada com o painel, assim como a concentração mais baixa em que a reatividade cruzada é detectada estão listados na Tabela 11.

Tabela 11. Amostras que apresentam reatividade cruzada com o QIAstat-Dx ME Panel

Alvo do QIAstat-Dx ME Panel	Organismo com potencial reatividade cruzada	Concentração de reação cruzada reivindicada nas Instruções de uso (Instructions For Use, IFU)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	≥1,00E+04 ufc/ml
	<i>Mycoplasma genitalium</i>	≥1,00E+06 ccu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	≥1,00E+03 ufc/ml
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	<i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tsuchiyaea wingfieldii</i>	≥1,00E+01 ufc/ml
	<i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papiliotrema flavescens</i>	≥4,00E+03 ufc/ml
	<i>Cryptococcus amyloletus</i>	≥1,00E+01 ufc/ml

Coinfecções

Foram testadas amostras combinadas contendo uma mistura de dois alvos diferentes fortificadas em concentrações baixas e altas em LCR artificial. A seleção de patógenos de bactérias, vírus e leveduras e as combinações de alvos testados foram baseadas na relevância clínica. Foram testadas três réplicas por amostra.

O teste de coinfecções demonstrou que, quando pelo menos dois patógenos do QIAstat-Dx ME Panel de diferentes concentrações estão presentes simultaneamente em uma amostra, todos os alvos podem ser detectados pelo ensaio. Um resumo das misturas finais de coinfecção em que o Analito Positivo Alto não inibe o Analito Positivo Baixo é mostrado na Tabela 12.

Tabela 12. Misturas de coinfeção testadas onde a concentração do Analito Positivo Alto não inibe o Analito Positivo Baixo

Analito Positivo Baixo		Analito Positivo Alto	
Patógeno	Concentração	Patógeno	Concentração
<i>Escherichia coli</i> K1	3,30E+02 ufc/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 ufc/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 ufc/ml	<i>Escherichia coli</i> K1	1,00E+06 ufc/ml
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2.84E+02 ufc/ml	VHS-1	1,00E+04 TCID ₅₀ /ml
VHS-1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+03 ufc/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 ufc/ml	VHS-2	1,00E+02 TCID ₅₀ /ml
VHS-2	3,78E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 ufc/ml
HHV-6	9,39E+04 TCID ₅₀ /ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,00E+06 ufc/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,58E+03 ufc/ml	HHV-6	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
VHS-1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+02 ufc/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 ufc/ml	VHS-1	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 ufc/ml	Citomegalovírus	1,00E+04 TCID ₅₀ /ml
Citomegalovírus	3,00E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 ufc/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 ufc/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 ufc/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 ufc/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 ufc/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,58E+03 ufc/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 ufc/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 ufc/ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,00E+06 ufc/ml
<i>Cryptococcus neoformans</i>	6,63E+03 ufc/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 ufc/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 ufc/ml	<i>Cryptococcus neoformans</i>	1,00E+05 ufc/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E+01 ufc/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 ufc/ml

Tabela 12. Misturas de coinfeção testadas onde a concentração do Analito Positivo Alto não inibe o Analito Positivo Baixo (continuação)

Analito Positivo Baixo		Analito Positivo Alto	
Patógeno	Concentração	Patógeno	Concentração
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 ufc/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 ufc/ml
VZV	1,62E+02 cp/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 ufc/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E+01 ufc/ml	VZV	1,00E+06 cp/ml
Enterovírus	4,80E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+06 ufc/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,71E+03 ufc/ml	Enterovírus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HPeV	1,01E+02 TCID ₅₀ /ml	Citomegalovírus	1,00E+02 TCID ₅₀ /ml
Citomegalovírus	3,00E+01 TCID ₅₀ /ml	HPeV	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HPeV	1,01E+02 TCID ₅₀ /ml	Enterovírus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
Enterovírus	4,80E+02 TCID ₅₀ /ml	HPeV	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HHV-6	9,39E+04 TCID ₅₀ /ml	VHS-1	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
VHS-1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	HHV-6	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5,25E+03 ufc/ml	VHS-2	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
VHS-2	3,78E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,00E+06 ufc/ml

Reprodutibilidade

Para a avaliação da reprodutibilidade, foi seguido um esquema com vários locais, testando as amostras negativas e positivas em três locais de estudo diferentes com diversas variáveis do fluxo de trabalho, tais como os locais, dias, instrumentos, operadores e lotes de cartuchos que poderiam ter um impacto na precisão do sistema. As amostras negativas consistiam em LCR artificial. As amostras combinadas positivas consistiam em LCR artificial fortificado com

um painel representativo de patógenos abrangendo todos os tipos de organismos visados pelo QIAstat-Dx ME Panel (ou seja, vírus de RNA, vírus de DNA, bactérias gram-positivas, bactérias gram-negativas e leveduras) no limite de detecção (1x LoD) e a 3x LoD. Para cada local, o teste foi realizado em 5 dias não consecutivos por mistura com 6 réplicas por dia por mistura (levando a um total de 90 réplicas por alvo, concentração e local), com no mínimo 9 QIAstat-Dx Analyzers diferentes por local e pelo menos 3 operadores em cada dia de teste.

Os testes de reprodutibilidade foram desenvolvidos para avaliar as variáveis críticas que podem afetar o desempenho do QIAstat-Dx ME Panel no contexto de seu uso previsto e de rotina.

A Tabela 13 resume os resultados das concentrações de 3x LoD e 1x LoD, onde se observa que a taxa de detecção para todos os alvos foi de 100% e ≥98%, respectivamente. Todas as amostras negativas apresentaram um resultado negativo em 100% das vezes.

Tabela 13. Proporção de resultados de reprodutibilidade positivos verdadeiros em 1x LoD e 3x LoD

Variáveis de agrupamento		Proporção			Limite de confiança de 95% bilateral	
Alvo	Concentração	Centro	Fração	Porcentagem	Inferior	Superior
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	1x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Todos	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	3x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Todos	90/90	100,00%	95,98%	100,00%

Tabela 13. Proporção de resultados de reprodutibilidade positivos verdadeiros em 1x LoD e 3x LoD (continuação)

Variáveis de agrupamento		Proporção			Limite de confiança de 95% bilateral	
Alvo	Concentração	Centro	Fração	Porcentagem	Inferior	Superior
Enterovírus	1x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Todos	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	3x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Todos	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
Escherichia coli K1	1x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Todos	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	3x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Todos	90/90	100,00%	95,98%	100,00%

Tabela 13. Proporção de resultados de reprodutibilidade positivos verdadeiros em 1x LoD e 3x LoD (continuação)

Variáveis de agrupamento		Proporção			Limite de confiança de 95% bilateral	
Alvo	Concentração	Centro	Fração	Porcentagem	Inferior	Superior
Vírus herpes simplex 2	1x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Todos	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	3x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Todos	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
<i>Listeria monocytogenes</i>	1x LoD	1	29/30	96,67%	82,78%	99,92%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Todos	89/90	98,89%	93,96%	99,97%
	3x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Todos	90/90	100,00%	95,98%	100,00%

Tabela 13. Proporção de resultados de reprodutibilidade positivos verdadeiros em 1x LoD e 3x LoD (continuação)

Variáveis de agrupamento		Proporção			Limite de confiança de 95% bilateral	
Alvo	Concentração	Centro	Fração	Porcentagem	Inferior	Superior
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1x LoD	1	29/30	96,67%	82,78%	99,92%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Todos	89/90	98,89%	93,96%	99,97%
	3x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Todos	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Todos	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	3x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Todos	90/90	100,00%	95,98%	100,00%

Repetibilidade

Para o estudo de repetibilidade, o mesmo painel de amostras foi testado seguindo um esquema de local único. Os testes de repetibilidade foram desenvolvidos para avaliar a precisão de um QIAstat-Dx ME Panel Cartridge sob condições semelhantes (intralaboratório).

O estudo de repetibilidade foi avaliado com as mesmas amostras usadas para os testes de reprodutibilidade usando o Centro 1.

A Tabela 14 resume os resultados para concentrações de 3x LoD e 1x LoD, onde se observa que a taxa de detecção de todos os alvos foi >98% e ≥93%, respectivamente. Todas as amostras negativas apresentaram um resultado negativo em 100% das vezes.

Tabela 14. Proporção de resultados de repetibilidade positivos verdadeiros em 1x LoD e 3x LoD

Variáveis de agrupamento		Proporção		Limite de confiança de 95% bilateral	
Alvo	Concentração	Fração	Porcentagem	Inferior	Superior
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	1 x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	3x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
Enterovírus	1 x LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
<i>Escherichia coli</i> K1	1 x LoD	56/60	93,33%	83,80%	98,15%
	3x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
Vírus herpes simplex 2	1 x LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3x LoD	59/60	98,33%	91,06%	99,96%
<i>Listeria monocytogenes</i>	1 x LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3x LoD	59/60	98,33%	91,06%	99,96%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1 x LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3x LoD	59/60	98,33%	91,06%	99,96%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	3x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%

Carryover

Realizou-se um estudo de carryover para avaliar a ocorrência potencial de contaminação cruzada entre execuções consecutivas ao usar o QIAstat-Dx ME Panel no QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Amostras de LCR patogênico com amostras alternadas altamente positivas (10^4 – 10^6 organismo/ml) e negativas foram analisadas em dois instrumentos QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Não foi observado carryover entre amostras no QIAstat-Dx ME Panel, o que demonstra que a estrutura do sistema, assim como as práticas de testagem e manipulação de amostras recomendadas, são eficazes na prevenção de resultados inesperados devido ao carryover ou à contaminação cruzada entre amostras.

Substâncias interferentes (especificidade analítica)

Foi avaliado o efeito de possíveis substâncias interferentes na detectabilidade dos organismos do QIAstat-Dx ME Panel. As substâncias testadas no estudo incluíram substâncias endógenas e exógenas que são geralmente encontradas e/ou introduzidas em espécimes de LCR durante a coleta de espécimes.

Todos os organismos alvo do QIAstat-Dx ME Panel foram testados a 3x LoD em uma matriz de LCR artificial e os testes foram realizados em triplicados. As possíveis substâncias interferentes foram fortificadas nas amostras em um nível previsto para estar acima da concentração da substância eventualmente encontrada em uma amostra de LCR.

Todas as substâncias endógenas e exógenas potencialmente interferentes foram avaliadas, sendo confirmado que não interferem com qualquer ensaio-alvo do painel em concentrações potencialmente encontradas em amostras clínicas. A lixívia e o gDNA foram as exceções, sendo que a interferência foi observada e, como tal, foi determinada a concentração mais baixa da substância que causa interferência.

Os resultados dos testes de substâncias interferentes são fornecidos na Tabela 15.

Tabela 15. Resumo dos resultados dos testes de substâncias interferentes

Substância testada	Concentração testada		Resultado
Substâncias endógenas			
Sangue humano	10	% (v/v)	Sem interferência
gDNA	20	µg/ml	Interferência
	2,0	µg/ml	Sem interferência
D(+)-Glucose	10	mg/ml	Sem interferência
L-lactato (Na)	2,2	mg/ml	Sem interferência
Imunoglobulina G (humana)	20	mg/ml	Sem interferência
Albumina (humana)	30	mg/ml	Sem interferência
Células mononucleares do sangue periférico	10.000	células/µl	Sem interferência
Substâncias exógenas			
Clorexidina	0,4	% (p/v)	Sem interferência
Etanol	7	% (v/v)	Sem interferência
Hipoclorito de sódio (água sanitária)	1	% (v/v)	Interferência
	0,1	% (v/v)	Interferência
	0,01	% (v/v)	Sem interferência
Aciclovir	69	µg/ml	Sem interferência
Anfotericina B	5,1	µg/ml	Sem interferência
Ampicilina	210	µg/ml	Sem interferência
Ceftriaxona	840	µg/ml	Sem interferência
Cefotaxima	645	µg/ml	Sem interferência
Ganciclovir	25	µg/ml	Sem interferência
Gentamicina	30	µg/ml	Sem interferência

Tabela 15. Resumo dos resultados dos testes de substâncias interferentes (continuação)

Substância testada	Concentração testada		Resultado
Substâncias endógenas			
Meropenem	339	µg/ml	Sem interferência
Vancomicina	180	µg/ml	Sem interferência
Voriconazol	11	µg/ml	Sem interferência
Oseltamivir	0,399	µg/ml	Sem interferência
Microorganismos não-alvo			
Vírus Epstein-Barr	1,00E+05	cp/ml	Sem interferência
Influenza A H1N1-2009	1,00E+05	CEID ₅₀ /ml	Sem interferência
<i>Cutibacterium acnes</i>	1,00E+06	UFC/ml	Sem interferência
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,00E+06	UFC/ml	Sem interferência
<i>Escherichia coli</i> (não K1)	1,00E+06	UFC/ml	Sem interferência
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,00E+06	UFC/ml	Sem interferência
Vírus do sarampo	1,00E+05	TCID ₅₀ /ml	Sem interferência

Nota: Todos os solventes ou tampões usados na preparação de substâncias interferentes também foram testados para possível interferência, que não foi verificada.

Desempenho clínico

O desempenho clínico apresentado abaixo foi demonstrado usando o QIAstat-Dx Analyzer 1.0. O QIAstat-Dx Analyzer 2.0 usa os mesmos Módulos analíticos que o QIAstat-Dx Analyzer 1.0; portanto, o desempenho não é afetado pelo QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

As características de desempenho do QIAstat-Dx ME Panel foi avaliado por um estudo multicêntrico, observacional, prospectivo e retrospectivo de desempenho clínico, testando

espécimes residuais de líquido cefalorraquidiano (LCR) frescas e congeladas obtidas por punção lombar de pacientes com sinais e sintomas de meningite e/ou encefalite. O estudo foi realizado em 13 locais de estudo geograficamente diversos: dez (10) locais nos EUA e três (3) locais na Europa.

Entre março de 2022 e março de 2023, um total de 1.737 amostras prospectivas de LCR residual foram incluídas no estudo clínico. Destes, 205 foram retirados. O motivo mais comum para retirada de amostras foi a inelegibilidade. Além disso, algumas amostras prospectivas não puderam ser incluídas na análise de concordância devido à falta de dados. O conjunto de dados final consistiu em 1526 espécimes prospectivos dos quais 553 (36,2%) foram congelados antes do teste e 973 (63,8%) foram testados frescos (Tabela 16).

Tabela 16. Resumo demográfico para amostras prospectivas para avaliação clínica do QIAstat-Dx ME Panel

			N	%
Grupo de amostra	Variável	Subgrupo		
Fresco prospectivo	Faixa etária	<1 ano	136	14,0
		1-17 anos	87	8,9
		18-44 anos	284	29,2
		45-64 anos	267	27,4
		65-84 anos	187	19,2
		≥85 anos	11	1,1
		Desconhecido	1	0,1
	Sexo	Feminino	498	51,2
		Masculino	475	48,8

Tabela 16. Resumo demográfico para amostras prospectivas para avaliação clínica do QIAstat-Dx ME Panel (continuação)

		N		%
Congelado prospectivo	Faixa etária	<1 ano	27	4,9
		1-17 anos	41	7,4
		18-44 anos	133	24,1
		45-64 anos	175	31,6
		65-84 anos	156	28,2
		≥85 anos	20	3,6
		Desconhecido	1	0,2
	Sexo	Feminino	271	49,0
		Masculino	281	50,8
		Indisponível	1	0,2

Os espécimes residuais de LCR foram testados com o QIAstat-Dx ME Panel e dois tipos de métodos comparativos (um comparador molecular aprovado pela FDA/marcado pela CE e dois PCRs de ponto final validados seguidos de sequenciamento bidirecional (BDS) para alvos selecionados). Todos os alvos foram comparados com o método molecular aprovado pela FDA/marcado pela CE exceto *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* e *Mycoplasma pneumoniae* que foram comparados com dois PCRs de ponto final validados seguidos de sequenciamento bidirecional para alvos selecionados (Tabela 17). O teste de padrão de cuidados variou em todos os locais, mas incluiu cultura bacteriana, PCR, métodos moleculares aprovados pela FDA/marcados pela CE e triagem e cultura de antígeno de *Cryptococcus*. Os resultados da cultura do padrão de cuidados foram coletados para permitir uma avaliação da sensibilidade e especificidade clínicas e foram investigados em casos de resultados discordantes. Testes de discordância também foram realizados usando ensaios de PCR simples desenvolvidos em laboratório, seguidos de sequenciamento bidirecional para alvos selecionados.

Todos os espécimes foram testados em relação ao comparador molecular aprovado pela FDA/marcado pela CE. No entanto, o número de espécimes testados em relação a cada conjunto de dois PCRs de ponto final validados, seguidos de sequenciamento bidirecional para alvos selecionados, foi menor devido a restrições de volume do LCR. Um total de 1.524 espécimes coletados prospectivamente foi avaliado em relação a um comparador molecular aprovado pela FDA. Um total de 1.372 espécimes coletados prospectivamente foram avaliados em relação ao ponto final validado x 2 PCR para *Mycoplasma pneumoniae* seguido por BDS. Um total de 1.373 espécimes coletados prospectivamente foram avaliados em relação ao ponto final validado x 2 PCR para *Streptococcus pneumoniae* seguido por BDS. Um total de 1.291 espécimes coletados prospectivamente foram avaliados em relação ao ponto final validado x 2 PCR para *Streptococcus pyogenes* seguido por BDS.

Tabela 17. Métodos comparativos para a avaliação clínica do QIAstat-Dx ME Panel

Alvos	Método comparativo
<i>Escherichia coli</i> K1	Teste molecular aprovado pela FDA/marcado pela CE
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Ponto final validado x2 PCR seguido por BDS
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	

Tabela 17. Métodos comparativos para a avaliação clínica do QIAstat-Dx ME Panel (continuação)

Alvos	Método comparativo
Herpes-vírus humano ó	Teste molecular aprovado pela FDA/marcado pela CE
Enterovírus	
Parechovírus humano	
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (não diferenciado)	
Citomegalovírus	
Vírus herpes simplex 1	
Vírus herpes simplex 2	
Vírus varicela-zoster	

Vários analitos no QIAstat-Dx ME Panel eram de baixa prevalência e não foram encontrados em números suficientemente grandes durante o estudo prospectivo para demonstrar adequadamente o desempenho clínico. Para complementar os resultados do estudo clínico prospectivo, foi realizada uma avaliação de espécimes retrospectivos positivos arquivados e congelados. Os espécimes selecionados para teste já haviam testado positivo para um dos alvos do QIAstat-Dx ME Panel usando o método de padrão de cuidados do laboratório clínico. Os testes de espécimes arquivados foram misturados com os testes de espécimes prospectivos nos locais clínicos para garantir o mascaramento. Um total de 195 espécimes arquivados retrospectivos foi incluído no estudo. Cinquenta e cinco (55) espécimes arquivados foram excluídos da análise. Um total de 140 espécimes arquivados avaliáveis foram usados na análise para apoiar a avaliação de desempenho do QIAstat-Dx ME Panel e a Tabela 18 fornece um resumo das informações demográficas dos espécimes arquivados.

Tabela 18. Resumo demográfico de espécimes arquivados avaliáveis para avaliação clínica do QIAstat-Dx ME Panel

Grupo de amostra	Variável	Subgrupo	N	%
Arquivado	Faixa etária	<1 ano	13	9,3
		1-17 anos	14	10,0
		18-44 anos	34	24,3
		45-64 anos	32	22,9
		65-84 anos	39	27,9
		≥85 anos	8	5,7
	Sexo	Feminino	78	55,7
		Masculino	62	44,3

No total, 1.666 espécimes (1.526 coletados prospectivamente e 140 espécimes arquivados pré-selecionados) foram avaliados no estudo clínico.

A sensibilidade ou porcentagem de concordância positiva (positive percentage agreement, PPA) e a especificidade ou porcentagem de concordância negativa (negative percentage agreement, NPA) foram calculadas para os estudos clínicos prospectivos e retrospectivos combinados.

A sensibilidade clínica ou porcentagem de concordância positiva (positive percent agreement, PPA) foi calculada como $100\% \times (TP / (TP + FN))$. O verdadeiro-positivo (True Positive, TP) indica que tanto o QIAstat-Dx ME Panel quanto o método comparativo apresentam um resultado positivo para o patógeno específico. O falso-negativo (False Negative, FN) indica que o resultado do QIAstat-Dx é negativo, enquanto o resultado do comparador é positivo para o patógeno específico. A especificidade ou porcentagem de concordância negativa (Negative Percent agreement, NPA) foi calculada como $100\% \times (TN / (TN + FP))$. O verdadeiro-negativo (True Negative, TN) indica que tanto o QIAstat-Dx quanto o método comparativo apresentam resultados negativos para o patógeno específico. O falso-positivo (False Positive, FP) indica que o resultado do QIAstat-Dx é positivo para o patógeno

específico, mas o resultado do comparador é negativo. Foram calculados os intervalos de confiança de 95% bilaterais.

A porcentagem de concordância positiva e a porcentagem de concordância negativa do QIAstat-Dx ME Panel em relação aos métodos comparativos para espécimes clínicos (prospectivos e arquivados) são apresentadas pelo analito na Tabela 19.

Tabela 19. Desempenho de espécimes clínicos do painel do QIAstat-Dx ME Panel

Patógeno	Porcentagem de concordância positiva			Porcentagem de concordância negativa		
	TP/TP+FN	%	IC de 95%	TN/TN+FP	%	IC de 95%
Geral						
Geral	222/260	85,4%	80,6%- 89,2%	25712/25736	99,9%	99,9%- 99,9%
Bactérias						
<i>Escherichia coli</i> K1	4/6	66,7%	30,0%- 90,3%	1658/1658	100,0%	99,8%- 100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	10/11	90,9%	62,3%- 98,4%	1650/1653	99,8%	99,5%- 99,9%
<i>Listeria monocytogenes</i>	4/5	80,0%	37,6%- 96,4%	1659/1659	100,0%	99,8%- 100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0 / 0	N/A	N/A	1482/1482	100,0%	99,7%- 100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	4/4	100,0%	51,0%- 100,0%	1659/1660	99,9%	99,7%- 100,0%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12/12	100,0%	75,8%- 100,0%	1652/1652	100,0%	99,8%- 100,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12/12	100,0%	75,8%- 100,0%	1463/1469	99,6%	99,1%- 99,8%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0 / 0	N/A	N/A	1401/1401	100,0%	99,7%- 100,0%

Tabela 19. Desempenho de espécimes clínicos do painel do QIAstat-Dx ME Panel (continuação)

Patógeno	Porcentagem de concordância positiva			Porcentagem de concordância negativa		
	TP/TP+FN	%	IC de 95%	TN/TN+FP	%	IC de 95%
Geral (Bactérias)	46/50	92,0%	81,2%- 96,8%	12624/12634	99,9%	99,9%- 100,0%
Vírus						
Citomegalovírus (CMV)	3/5	60,0%	23,1%- 88,2%	1656/1659	99,8%	99,5%- 99,9%
Enterovírus (EV)	31/33	93,9%	80,4%- 98,3%	1630/1631	99,9%	99,7%- 100,0%
Vírus herpes simplex 1 (VHS-1)	10/12	83,3%	55,2%- 95,3%	1652/1652	100,0%	99,8%- 100,0%
Vírus herpes simplex 2 (VHS-2)	29/36	80,6%	65,0%- 90,2%	1627/1628	99,9%	99,7%- 100,0%
Parechovírus humano (HPeV)	4/8	50,0%	21,5%- 78,5%	1655/1656	99,9%	99,7%- 100,0%
Herpes-vírus humano 6 (HHV-6)	25/30	83,3%	66,4%- 92,7%	1628/1634	99,6%	99,2%- 99,8%
Vírus varicela-zoster (VZV)	62/71	87,3%	77,6%- 93,2%	1593/1593	100,0%	99,8%- 100,0%
Geral (Vírus)	164/195	84,1%	78,3%- 88,6%	11441/11453	99,9%	99,8%- 99,9%
Fungos e levedura						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (não diferenciado)	12/15	80,0%	54,8%- 93,0%	1647/1649	99,9%	99,6%- 100,0%
Fungos e leveduras em geral	12/15	80,0%	54,8%- 93,0%	1647/1649	99,9%	99,6%- 100,0%

O teste de resolução foi realizado em amostras em que havia discordância entre os resultados do QIAstat-Dx ME Panel e do método comparativo, se houvesse volume suficiente para as amostras. O método de resolução foi a comparação com os resultados dos testes do padrão de cuidados ou o uso de ensaios de PCR únicos desenvolvidos em laboratório, seguidos de sequenciamento bidirecional para alvos selecionados.

A porcentagem de concordância positiva e a porcentagem de concordância negativa do QIAstat-Dx ME Panel em relação ao comparador após a resolução de discrepâncias são apresentadas pelo analito na Tabela 20.

Tabela 20. Desempenho dos espécimes clínicos do QIAstat-Dx ME Panel depois da resolução de discrepâncias

Patógeno	Porcentagem de concordância positiva			Porcentagem de concordância negativa		
	TP/TP+FN	%	IC de 95%	TN/TN+FP	%	IC de 95%
Bactérias						
<i>Escherichia coli</i> K1	4/4	100,0%	51,0%-100,0%	1660/1660	100,0%	99,8%-100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	10/10	100,0%	72,2%-100,0%	1651/1654	99,8%	99,5%-99,9%
<i>Listeria monocytogenes</i>	4/5	80,0%	37,6%-96,4%	1659/1659	100,0%	99,8%-100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0 / 0	N/A	N/A	1482/1482	100,0%	99,7%-100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	4/4	100,0%	51,0%-100,0%	1659/1660	99,9%	99,7%-100,0%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12/12	100,0%	75,8%-100,0%	1652/1652	100,0%	99,8%-100,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12/12	100,0%	75,8%-100,0%	1463/1469	99,6%	99,1%-99,8%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0 / 0	N/A	N/A	1401/1401	100,0%	99,7%-100,0%

Tabela 20. Desempenho dos espécimes clínicos do QIAstat-Dx ME Panel depois da resolução de discrepâncias (continuação)

Patógeno	Porcentagem de concordância positiva			Porcentagem de concordância negativa		
	TP/TP+FN	%	IC de 95%	TN/TN+FP	%	IC de 95%
Vírus						
Citomegalovírus (CMV)	3/3	100,0%	43,9%-100,0%	1658/1661	99,8%	99,5%-99,9%
Enterovírus (EV)	31/31	100,0%	89,0%-100,0%	1632/1633	99,9%	99,7%-100,0%
Vírus herpes simplex 1 (VHS-1)	10/10	100,0%	72,2%-100,0%	1654/1654	100,0%	99,8%-100,0%
Vírus herpes simplex 2 (VHS-2)	29/31	93,5%	79,3%-98,2%	1632/1633	99,9%	99,7%-100,0%
Parechovírus humano (HPeV)	4/6	66,7%	30,0%-90,3%	1657/1658	99,9%	99,7%-100,0%
Herpes-vírus humano 6 (HHV-6)	26/28	92,9%	77,4%-98,0%	1631/1636	99,7%	99,3%-99,9%
Vírus varicela-zoster	62/66	93,9%	85,4%-97,6%	1598/1598	100,0%	99,8%-100,0%
Fungos e levedura						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (não diferenciado)	12/12	100,0%	75,8%-100,0%	1650/1652	99,9%	99,6%-100,0%
Geral	223/234	95,3%	91,8%-97,4%	25739/25762	99,9%	99,9%-99,9%

Sensibilidade e especificidade clínicas determinadas em relação à cultura

A medida de desempenho de sensibilidade e especificidade foi calculada apenas para analitos bacterianos e fúngicos para os quais os resultados da cultura do LCR padrão-ouro

estavam disponíveis no padrão de cuidados para os espécimes clínicos prospectivos e arquivados. Esses dados foram usados em cálculos de desempenho adicionais descritos na Tabela 21.

Tabela 21. Comparação de culturas bacterianas ou fúngicas para sensibilidade e especificidade diagnósticas para todas as amostras clínicas.

Patógeno	Sensibilidade (comparado à cultura)			Especificidade (comparado à cultura)		
	TP/TP+FN	%	IC de 95%	TN/TN+FP	%	IC de 95%
Bactérias						
<i>Escherichia coli</i> K1 ^a	2/3	66,7%	20,8%- 93,9%	1125/1126	99,9%	99,5%- 100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i> ^b	4/4	100,0%	51,0%- 100,0%	1122/1125	99,7%	99,2%- 99,9%
<i>Listeria monocytogenes</i> ^c	3/4	75,0%	30,1%- 95,4%	1125/1125	100,0%	99,7%- 100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^e	0 / 0	N/A	N/A	1129/1129	100,0%	99,7%- 100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada) ^d	2/2	100,0%	34,2%- 100,0%	1124/1127	99,7%	99,2%- 99,9%
<i>Streptococcus agalactiae</i> ^e	2/2	100,0%	34,2%- 100,0%	1126/1127	99,9%	99,5%- 100,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^f	3/3	100,0%	43,9%- 100,0%	1118/1126	99,3%	98,6%- 99,6%
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^g	0 / 0	N/A	N/A	1128/1129	99,9%	99,5%- 100,0%
Fungos e levedura						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (não diferenciado) ^h	3/3	100,0%	43,9%- 100,0%	155/157	98,7%	95,5%- 99,6%

Tabela 21. Comparação de culturas bacterianas ou fúngicas para sensibilidade e especificidade diagnósticas para todas as amostras clínicas. (continuação)

^a Uma amostra falsa-negativa de *Escherichia coli* K1 também foi testada com um ensaio molecular aprovado pela FDA/marcado pela CE e também apresentou um resultado negativo. Não havia volume restante para testar mais a amostra com o PCR/BDS validado. Uma amostra falsa-positiva de *Escherichia coli* K1 foi relatada como positiva com um ensaio molecular aprovado pela FDA/marcado pela CE.

^b Houve três resultados falso-positivos para *Haemophilus influenzae*, duas amostras apresentaram resultados negativos com um ensaio molecular aprovado pela FDA/marcado pela CE e PCR/BDS. Uma amostra apresentou um resultado positivo com o ensaio molecular aprovado pela FDA/marcado pela CE.

^c O único *Listeria monocytogenes* falso-negativo apresentou um resultado positivo quando testado com um ensaio SoC LDT, mas apresentou um resultado negativo com o ensaio PCR/BDS validado.

^d Houve 3 amostras de *Neisseria meningitidis* [encapsuladas] com falsos-positivos quando comparadas com a cultura, uma apresentou um resultado negativo com um SoC LDT, um método molecular aprovado pela FDA/marcado pela CE e o ensaio PCR/BDS validado. Uma delas apresentou um resultado positivo com um método molecular aprovado pela FDA/marcado pela CE e SoC LDT, mas não havia volume restante para concluir o ensaio PCR/BDS validado. A amostra restante apresentou resultado positivo na cultura bacteriana, mas foi identificada apenas como um diplococo gram-negativo. Um método molecular aprovado pela FDA/marcado pela CE relatou um resultado positivo para esse patógeno, mas não havia volume restante para concluir o ensaio PCR/BDS validado.

^e Houve uma amostra falsa-positiva quando comparada com a cultura bacteriana, que apresentou um resultado positivo com um método molecular aprovado pela FDA/marcado pela CE; portanto, o teste de PCR/BDS não foi realizado.

^f Houve oito resultados falso-positivos quando comparados com a cultura bacteriana. Para duas amostras, não havia nenhum resultado de PCR/BDS do comparador disponível. O teste de cinco amostras usando o método comparador de PCR/BDS validado apresentou resultados negativos e uma amostra foi positiva usando o método comparador de PCR/BDS validado.

^g Houve um resultado falso-positivo quando comparado com a cultura bacteriana; a amostra foi testada com o ensaio comparador de PCR/BDS validado, mas apresentou um resultado inconclusivo.

^h Houve duas amostras falsas-positivas, uma das quais era negativa para cultura fúngica, mas também foi testada com um ensaio molecular aprovado pela FDA/marcado pela CE e apresentou um resultado positivo. O teste de antígeno criptocócico não foi realizado para essa amostra no momento da coleta. A segunda amostra falsa-positiva apresentou um resultado negativo quando testada com um ensaio molecular aprovado pela FDA/marcado pela CE e também foi negativa no teste de antígeno criptocócico SoC.

Resumo da coinfeção

Entre os 1.667 espécimes não retirados com um resultado do QIAstat-Dx válido, 245 espécimes (14,7%) apresentaram resultados positivos para pelo menos um analito, enquanto os 1.422 restantes (85,3%) foram negativos. No total, 6 espécimes positivos apresentaram múltiplas detecções. Cada detecção múltipla continha dois organismos e eles estão resumidos na Tabela 22.

Tabela 22. Combinações de coinfeções determinadas pelo QIAstat-Dx ME Panel

Resultado do QIAstat-Dx ME	Nº de espécimes
Vírus herpes simplex 2 (VHS-2) + herpes-vírus humano 6 (HHV-6)	2
Herpes-vírus humano 6 (HHV-6) + <i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (não diferenciado)	1
<i>Streptococcus agalactiae</i> + herpes-vírus humano 6 (HHV-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + herpes-vírus humano 6 (HHV-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + vírus varicela-zoster	1

Taxa de sucesso dos testes do QIAstat-Dx ME Panel

No total, 26 de 977 (2,7%) espécimes frescos prospectivos, 7 de 555 (1,3%) espécimes congelados prospectivos e 3 de 176 (1,7%) espécimes arquivados falharam nos testes iniciais. Todos os espécimes, exceto 5 (3 prospectivos frescos e 2 prospectivos congelados), foram testados novamente e obtiveram sucesso depois do novo teste, resultando em uma taxa de sucesso final de 99,7% para espécimes prospectivos frescos, 99,6% para espécimes prospectivos congelados e 100,0% para amostras arquivadas.

Teste de amostras artificiais

Testes de espécimes artificiais foram necessários para todos os alvos no painel, pois não houve espécimes positivos suficientes obtidos de esforços de coleta prospectiva e arquivada. Espécimes artificiais foram preparados adicionando cinco diferentes cepas quantificadas representativas da diversidade genética de cada patógeno. Para cada patógeno, a concentração de LoD foi fabricada em 2x (pelo menos 50%) e 5x LoD adicionada em amostras individuais únicas de LCR negativo triadas. Espécimes artificiais foram testados junto com espécimes negativos de uma forma mascarada. Os resultados estão resumidos na Tabela 23.

Tabela 23. Resumo de desempenho de amostra artificial do QIAstat-Dx ME Panel

Patógeno	Nível de concentração	Frequência de resultados positivos	Proporção (%) de resultados positivos	Limite de confiança de 95% inferior	Limite de confiança de 95% superior
<i>Escherichia coli</i> K1	2x LoD	48/48	100,0%	92,6%	100,0%
	5x LoD	37/37	100,0%	90,6%	100,0%
	Total	85/85	100,0%	95,7%	100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	2x LoD	57/57	100,0%	93,7%	100,0%
	5x LoD	36/36	100,0%	90,4%	100,0%
	Total	93/93	100,0%	96,0%	100,0%
<i>Listeria monocytogenes</i>	2x LoD	47/49	95,9%	86,3%	98,9%
	5x LoD	38/38	100,0%	90,8%	100,0%
	Total	85/87	97,7%	92,0%	99,4%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2x LoD	46/46	100,0%	92,3%	100,0%
	5x LoD	39/40	97,5%	87,1%	99,6%
	Total	85/86	98,8%	93,7%	99,8%

Tabela 23. Resumo de desempenho de amostra artificial do QIAstat-Dx ME Panel (continuação)

Patógeno	Nível de concentração	Frequência de resultados positivos	Proporção (%) de resultados positivos	Limite de confiança de 95% inferior	Limite de confiança de 95% superior
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	2x LoD	46/48	95,8%	86,0%	98,8%
	5x LoD	39/40	97,5%	87,1%	99,6%
	Total	85/88	96,6%	90,5%	98,8%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2x LoD	49/49	100,0%	92,7%	100,0%
	5x LoD	39 / 39	100,0%	91,0%	100,0%
	Total	88/88	100,0%	95,8%	100,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2x LoD	55/57	96,5%	88,1%	99,0%
	5x LoD	39 / 39	100,0%	91,0%	100,0%
	Total	94/96	97,9%	92,7%	99,4%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2x LoD	47/49	95,9%	86,3%	98,9%
	5x LoD	40 / 40	100,0%	91,2%	100,0%
	Total	87/89	97,8%	92,2%	99,4%
Citomegalovírus (CMV)	2x LoD	46/50	92,0%	81,2%	96,8%
	5x LoD	39 / 39	100,0%	91,0%	100,0%
	Total	85/89	95,5%	89,0%	98,2%
Enterovírus (EV)	2x LoD	48/49	98,0%	89,3%	99,6%
	5x LoD	39 / 39	100,0%	91,0%	100,0%
	Total	87/88	98,9%	93,8%	99,8%
Vírus herpes simplex 1 (VHS-1)	2x LoD	50/52	96,2%	87,0%	98,9%
	5x LoD	45/47	95,7%	85,8%	98,8%
	Total	95/99	96,0%	90,1%	98,4%

Tabela 23. Resumo de desempenho de amostra artificial do QIAstat-Dx ME Panel (continuação)

Patógeno	Nível de concentração	Frequência de resultados positivos	Proporção (%) de resultados positivos	Limite de confiança de 95% inferior	Limite de confiança de 95% superior
Parechovírus humano (HPeV)	2x LoD	46/48	95,8%	86,0%	98,8%
	5x LoD	39 / 39	100,0%	91,0%	100,0%
	Total	85/87	97,7%	92,0%	99,4%
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (não diferenciado)	2x LoD	41/41	100,0%	91,4%	100,0%
	5x LoD	38/38	100,0%	90,8%	100,0%
	Total	79/79	100,0%	95,4%	100,0%

A proporção de resultados positivos foi $\geq 95\%$ para todas as amostras artificiais preparadas 2x LoD e 5x LoD em todos os analitos testados.

Desempenho do QIAstat-Dx Panel em todos os tipos de espécimes

Os resultados de todos os patógenos alvo obtidos durante os testes de amostras clínicas nos estudos prospectivos e retrospectivos depois da resolução discordante e o teste de amostras combinadas estão resumidos na Tabela 24.

Tabela 24. Desempenho do QIAstat-Dx ME Panel por analito em todos os tipos de espécimes

Patógeno	Porcentagem de concordância positiva			Porcentagem de concordância negativa		
	TP/TP+FN	%	IC de 95%	TN/TN+FP	%	IC de 95%
Painel geral	1356/1388	97,7%	96,8%- 98,4%	42947/42997	99,9%	99,8%- 99,9%
Bactérias						
<i>Escherichia coli</i> K1	89/89	100,0%	95,9%- 100,0%	2720/2724	99,9%	99,6%- 99,9%
<i>Haemophilus influenzae</i>	103/103	100,0%	96,4%- 100,0%	2703/2710	99,7%	99,5%- 99,9%

Tabela 24. Desempenho do QIAstat-Dx ME Panel por analito em todos os tipos de espécimes (continuação)

Patógeno	Porcentagem de concordância positiva			Porcentagem de concordância negativa		
	TP/TP+FN	%	IC de 95%	TN/TN+FP	%	IC de 95%
<i>Listeria monocytogenes</i>	89/92	96,7%	90,8%- 98,9%	2722/2722	100,0%	99,9%- 100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	85/86	98,8%	93,7%- 99,8%	2545/2545	100,0%	99,8%- 100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	89/92	96,7%	90,8%- 98,9%	2720/2721	100,0%	99,8%- 100,0%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	100/100	100,0%	96,3%- 100,0%	2710/2714	99,9%	99,6%- 99,9%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	106/108	98,1%	93,5%- 99,5%	2516/2522	99,8%	99,5%- 99,9%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	87/89	97,8%	92,2%- 99,4%	2461/2461	100,0%	99,8%- 100,0%
Geral (Bactérias)	748/759	98,6%	97,4%- 99,2%	21097/21119	99,9%	99,8%- 99,9%
Vírus						
Citomegalovírus (CMV)	88/92	95,7%	89,3%- 98,3%	2718/2721	99,9%	99,7%- 100,0%
Enterovírus (EV)	118/119	99,2%	95,4%- 99,9%	2690/2695	99,8%	99,6%- 99,9%
Vírus herpes simplex 1 (VHS-1)	105/109	96,3%	90,9%- 98,6%	2703/2705	99,9%	99,7%- 100,0%
Vírus herpes simplex 2 (VHS-2)	29/31	93,5%	79,3%- 98,2%	2780/2782	99,9%	99,7%- 100,0%
Parechovírus humano (HPeV)	89/93	95,7%	89,5%- 98,3%	2719/2720	100,0%	99,8%- 100,0%
Herpes-vírus humano 6 (HHV-6)	26/28	92,9%	77,4%- 98,0%	2773/2785	99,6%	99,2%- 99,8%

Tabela 24. Desempenho do QIAstat-Dx ME Panel por analito em todos os tipos de espécimes (continuação)

Patógeno	Porcentagem de concordância positiva			Porcentagem de concordância negativa		
	TP/TP+FN	%	IC de 95%	TN/TN+FP	%	IC de 95%
Vírus varicela-zoster (VZV)	62/66	93,9%	85,4%- 97,6%	2746/2747	100,0%	99,8%- 100,0%
Geral (Vírus)	517/538	96,1%	94,1%- 97,4%	19129/19155	99,9%	99,8%- 99,9%
Fungos e levedura						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (não diferenciado)	91/91	100,0%	95,9%- 100,0%	2721/2723	99,9%	99,7%- 100,0%
Fungos e leveduras em geral	91/91	100,0%	95,9%- 100,0%	2721/2723	99,9%	99,7%- 100,0%

A porcentagem de concordância positiva específica do alvo foi $\geq 95\%$ para todos os analitos do QIAstat-Dx ME Panel ao avaliar o desempenho em espécimes prospectivos, arquivados retrospectivos e artificiais, exceto para a porcentagem de concordância positiva do vírus herpes simplex 2 (VHS-2), herpes-vírus humano 6 (HHV-6) e vírus varicela-zoster, que foram de 93,5%, 92,9% e 93,9%, respectivamente. A porcentagem de concordância negativa foi $\geq 98,5\%$ para todos os analitos do QIAstat-Dx ME Panel.

Conclusão

O QIAstat-Dx ME Panel demonstrou características de desempenho clínico robustas para auxiliar no diagnóstico de agentes específicos de meningite e/ou encefalite. Os resultados devem ser usados em conjunto com outros dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais.

Resumo de segurança e desempenho

O resumo da seção de segurança e desempenho pode ser baixado do site da Eudamed no seguinte local:

www.ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/searchdevice

Referências

1. Meningitis and Encephalitis Fact Sheet. www.ninds.nih.gov/disorders/patient-caregiver-education/fact-sheets/meningitis-and-encephalitis-fact-sheet
2. Meningitis. www.cdc.gov/meningitis/index.html
3. Makvana S, Krilov LR. Escherichia coli Infections. *Pediatr Rev.* 2015;36(4):167-171. doi:10.1542/pir.36-4-167
4. Mushtaq N, Redpath MB, Luzio JP, Taylor PW. Treatment of experimental Escherichia coli infection with recombinant bacteriophage-derived capsule depolymerase. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(1):160-165. doi:10.1093/jac/dki177
5. Robbins JB, McCracken GH Jr, Gotschlich EC, Orskov F, Orskov I, Hanson LA. Escherichia coli K1 capsular polysaccharide associated with neonatal meningitis. *N Engl J Med.* 1974;290(22):1216-1220. doi:10.1056/NEJM197405302902202
6. Alkeskas A, Ogrodzki P, Saad M, et al. The molecular characterisation of Escherichia coli K1 isolated from neonatal nasogastric feeding tubes. *BMC Infect Dis.* 2015;15:449. Published 2015 Oct 26. doi:10.1186/s12879-015-1210-7
7. Xie Y, Kim KJ, Kim KS. Current concepts on Escherichia coli K1 translocation of the blood-brain barrier. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004;42 (3):271- 279. doi:10.1016/j.femsim.2004.09.001
8. CDC bacterial meningitis: www.cdc.gov/meningitis/bacterial.html
9. Musher DM. Haemophilus Species. Em: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 30;
10. CDC (for clinicians): www.cdc.gov/hi-disease/clinicians.html

11. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases: Haemophilus Influenzae type b. Atkinson, W et al. eds. 13th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2015;
12. Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev. 2000;13(2):302-317. doi:10.1128/CMR.13.2.302
13. WHO position paper on Hib vaccination: www.who.int/wer/2013/wer8839.pdf?ua=1
14. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. Clin Infect Dis. 2021;73(5):e1099-e1107. doi:10.1093/cid/ciaa1774
15. CDC (for healthcare professionals): www.cdc.gov/listeria/technical.html
16. Liu D. Identification, subtyping and virulence determination of Listeria monocytogenes, an important foodborne pathogen. J Med Microbiol. 2006;55 (Pt 6):645- 659. doi:10.1099/jmm.0.46495-0
17. Murray PR, et al. Medical Microbiology. 8th Edition. 2016. Elsevier Inc. [Page 210–213];
18. WHO. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/listeriosis
19. de Noordhout CM, Devleeschauwer B, Angulo FJ, Verbeke G, Haagsma J, Kirk M, Havelaar A, Speybroeck N. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2014 Nov;14(11):1073-1082. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70870-9. Epub 2014 Sep 15. PMID: 25241232; PMCID: PMC4369580.
20. Waites KB, Talkington DF. Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen. Clin Microbiol Rev. 2004;17(4):697-728. doi:10.1128/CMR.17.4.697-728.2004

21. Bajantri B, Venkatram S, Diaz-Fuentes G. *Mycoplasma pneumoniae*: A Potentially Severe Infection. *J Clin Med Res*. 2018;10(7):535-544. doi:10.14740/jocmr3421w
22. CDC Disease Specifics: www.cdc.gov/pneumonia/atypical/mycoplasma/hcp/disease-specifics.html
23. D'Alonzo R, Mencaroni E, Di Genova L, Laino D, Principi N, Esposito S. Pathogenesis and Treatment of Neurologic Diseases Associated With *Mycoplasma pneumoniae* Infection. *Front Microbiol*. 2018;9:2751. Published 2018 Nov 20. doi:10.3389/fmicb.2018.027518.
24. Roupheal, NG, Stephens DS. *Neisseria meningitidis*: biology, microbiology, and epidemiology. *Methods Mol Biol*. 2012;799:1-20. doi:10.1007/978-1-61779-346-2_1
25. Harrison OB, Claus H, Jiang Y, et al. Description and nomenclature of *Neisseria meningitidis* capsule locus. *Emerg Infect Dis*. 2013;19 (4):566- 573. doi:10.3201/eid1904.111799
26. Uria MJ, Zhang Q, Li Y, et al. A generic mechanism in *Neisseria meningitidis* for enhanced resistance against bactericidal antibodies. *J Exp Med*. 2008;205(6):1423-1434. doi:10.1084/jem.20072577
27. CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, et al. eds: www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mening.html
28. Caugant DA, Maiden MC. Meningococcal carriage and disease–population biology and evolution. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 2(4):B64-B70. doi:10.1016/j.vaccine.2009.04.061
29. CDC meningococcal surveillance: www.cdc.gov/meningococcal/surveillance/index.html
30. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. *Clin Infect Dis*. 2021;73(5):e1099-e1107. doi:10.1093/cid/ciaa1774

31. GBD 2019 Meningitis Antimicrobial Resistance Collaborators. Global, regional, and national burden of meningitis and its aetiologies, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2023;22 (8):685-711. doi:10.1016/S1474-4422(23)00195-3
32. Slotved HC, Kong F, Lambertsen L, Sauer S, Gilbert GL. Serotype IX, a Proposed New *Streptococcus agalactiae* Serotype. *J Clin Microbiol.* 2007;45 (9):2929-2936. doi:10.1128/JCM.00117-07
33. Madrid L, Seale AC, Kohli-Lynch M, et al. Infant Group B Streptococcal Disease Incidence and Serotypes Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis.* 2017;65(suppl_2):S160-S172. doi:10.1093/cid/cix656
34. CDC (for clinicians): www.cdc.gov/groupbstrep/clinicians/index.html
35. Raabe VN, Shane AL. Group B Streptococcus (*Streptococcus agalactiae*). *Microbiol Spectr.* 2019;7 (2):10.1128/microbiolspec.GPP3-0007-2018. doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0007-2018
36. CDC signs and symptoms: www.cdc.gov/groupbstrep/about/symptoms.html
37. van Kassel MN, van Haeringen KJ, Brouwer MC, Bijlsma MW, van de Beek D. Community-acquired group B streptococcal meningitis in adults. *J Infect.* 2020;80(3):255-260. doi:10.1016/j.jinf.2019.12.002
38. Seale AC, Bianchi-Jassir F, Russell NJ, et al. Estimates of the Burden of Group B Streptococcal Disease Worldwide for Pregnant Women, Stillbirths, and Children. *Clin Infect Dis.* 2017;65(suppl_2):S200-S219. doi:10.1093/cid/cix664
39. WHO recommendation (2015): apps.who.int/iris/bitstream/handle
40. ECDC factsheet: www.ecdc.europa.eu/en/pneumococcal-disease/facts
41. CDC clinical features: www.cdc.gov/pneumococcal/about/symptoms-complications.html
42. CDC. www.cdc.gov/pneumococcal/about/facts.html

43. WHO www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/pneumococcal-disease
44. Iwata S, Takata M, Morozumi M, et al. Drastic reduction in pneumococcal meningitis in children owing to the introduction of pneumococcal conjugate vaccines: Longitudinal analysis from 2002 to 2016 in Japan. *J Infect Chemother.* 2021;27 (4):604-612. doi:10.1016/j.jiac.2020.11.019
45. Lodi L, Ricci S, Nieddu F, et al. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Severe Invasive Disease Caused by Serotype 3 *Streptococcus Pneumoniae* in Italian Children. *Vaccines (Basel).* 2019;7 (4):128. Published 2019 Sep 24. doi:10.3390/vaccines7040128
46. González-Díaz A, Càmarà J, Ercibengoa M, et al. Emerging non-13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) serotypes causing adult invasive pneumococcal disease in the late-PCV13 period in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26 (6):753- 759. doi:10.1016/j.cmi.2019.10.034
47. Løchen A, Croucher NJ, Anderson RM. Divergent serotype replacement trends and increasing diversity in pneumococcal disease in high income settings reduce the benefit of expanding vaccine valency. *Sci Rep.* 2020;10(1):18977. Published 2020 Nov 4. doi:10.1038/s41598-020-75691-5
48. Lo SW, Gladstone RA, van Tonder AJ, et al. Pneumococcal lineages associated with serotype replacement and antibiotic resistance in childhood invasive pneumococcal disease in the post-PCV13 era: an international whole-genome sequencing study. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(7):759-769. doi:10.1016/S1473-3099(19)30297-X
49. Kanwal S & Vaitla P. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2020;
50. CDC Diseases Caused by Group A Strep (for clinicians): www.cdc.gov/groupastrep/diseases-hcp/index.html

51. Randhawa E, Woytanowski J, Sibliss K, Sheffer I. Streptococcus pyogenes and invasive central nervous system infection. SAGE Open Med Case Rep. 2018;6:2050313X18775584. Published 2018 May 31. doi:10.1177/2050313X18775584
52. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. Clin Infect Dis. 2021;73(5):e1099-e1107. doi:10.1093/cid/ciaa1774
53. O'Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000-2004. Clin Infect Dis. 2007;45(7):853-862. doi:10.1086/521264
54. Lucas MJ, Brouwer MC, Bovenkerk S, Man WK, van der Ende A, van de Beek D. Group A Streptococcal meningitis in adults. J Infect. 2015;71:37-42
55. De Almeida Torres RSL, Fedalto LE, de Almeida Torres RF, et al. Group A streptococcus meningitis in children. Pediatr Infect Dis J 2013; 32(2): 110-114
56. Efstratiou A & Lamagni T. In: Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center 2016
57. WHO Group A Streptococcus Vaccine Development Technology ROADMAP: www.who.int/immunization/research/development/group_a_streptococcus/en
58. Murray PR, et al. Medical Microbiology. 8th Edition. 2016. Elsevier Inc. [Page 426]
59. Gugliesi F, et al. Microorganisms 2020;8:685
60. CDC CMV and Congenital CMV Infection: www.cdc.gov/cytomegalovirus/about/index.html
61. Carlson A, et al. Rev Obstet Gynecol 2010;3:172-179

62. Parisi SG, et al. *Int J Infect Dis* 2016;44:8–10
63. Bookstaver PB, et al. *J Cent Nerv Syst Dis* 2017;9:1179573517703342
64. Murray PR, et al. *Medical Microbiology*. 8th Edition. 2016. Elsevier Inc. [Page 426]
65. Kieff ED, et al. *J Virol* 1972;9:738–745
66. WHO. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus
67. Bookstaver PB, et al. *J Cent Nerv Syst Dis* 2017;9:1179573517703342
68. Brashaw MJ, Venkatesan A. *Neurotherapeutics*. 2016;13:493–508
69. Jakobsen A, et al, *Clin Infect Dis*. 2022;75(5):753-760. doi:10.1093/cid/ciab1071
70. Ali S, et al, Clinical Guideline: Guideline for the Management of Neonatal Herpes Simplex Virus Infection, from www.eoneonatalpccsicnetwork.nhs.uk/wp-content/uploads/2022/06/EOE-HSV-final-guideline.pdf
71. Tunkel AR, *Clin Infect Dis*. 2008;47(3):303-327. doi:10.1086/589747
72. Braun DK, et al. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:521–567
73. Ablashi D, et al. *Arch Virol* 2014;159:863–70
74. King O, Al Khalili Y. Herpes Virus Type 6. [Updated 2023 Aug 8]. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540998/
75. Zerr DM, et al. *N Engl J Med* 2005;352:768–776
76. HHV-6 foundation. <https://hhv-6foundation.org/what-is-hhv-6>
77. Wang X, *Ther Adv Infect Dis*. 2021;8:20499361211018027. Published 2021 May 24. doi:10.1177/20499361211018027
78. Caselli E, et al. *New Microbiol* 2007;30:173–87
79. De Bolle L, et al. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:217–45

80. Wang H, Diagn Microbiol Infect Dis. 2023;107 (2):116029. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2023.116029
81. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342
82. Berzero G, Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021;8(2):e942. Published 2021 Jan 12. doi:10.1212/NXI.0000000000000942
83. Royston, Léna, and Caroline Tapparel. "Rhinoviruses and Respiratory Enteroviruses: Not as Simple as ABC." Viruses vol. 8,1 16. 11 Jan. 2016, doi:10.3390/v8010016
84. CDC. www.cdc.gov/non-polio-enterovirus/about/ev-d68.html
85. Messacar, Kevin et al. "The Emergence of Enterovirus-D68." Microbiology spectrum vol. 4,3 (2016): 10.1128/microbiolspec.EI10-0018-2016. doi:10.1128/microbiolspec.EI10-0018-201661.
86. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342
87. de Crom, S C M et al. "Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview." European journal of pediatrics vol. 175,8 (2016): 1023- 9. doi:10.1007/s00431-016-2725-763.
88. Robinson CP, Busl KM. Crit Care Explor 2020;2:e0107
89. Messacar, Kevin et al. "Acute flaccid myelitis: A clinical review of US cases 2012-2015." Annals of neurology vol. 80,3 (2016): 326-38. doi:10.1002/ana.2473065.
90. Wildenbeest JG, et al. Expert Rev. Anti Infect Ther 2010;8:1417–1429
91. Olijve L, et al. Clin Microbiol Rev 2017;15;31:e00047–17
92. Harvala H, et al. Curr Opin Infect Dis 2010;23:224–30
93. De Crom SCM, et al Eur J Pediatr 2016;175:1023–1029











94. Bozzola, E., et al. *Ital J Pediatr* 49, 144 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01550-4>
95. Arvin AM. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:361–381
96. Murray PR, et al. *Medical Microbiology*. 8th Edition. 2016. Elsevier Inc. [Page 426]
97. Gershon AA, et al. *Nat Rev Dis Primers* 2015;2:15016
98. CDC chickenpox for healthcare professionals: www.cdc.gov/chickenpox/hcp/index.html
99. Bookstaver PB, et al. *J Cent Nerv Syst Dis* 2017;9:1179573517703342
100. Kwon-Chung KJ, et al. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014;4:a019760
101. Maziarz, Eileen K, and John R Perfect. "Cryptococcosis." *Infectious disease clinics of North America* vol. 30,1 (2016): 179-206. doi:10.1016/j.idc.2015.10.006
102. Bose, Indrani et al. "A yeast under cover: the capsule of *Cryptococcus neoformans*." *Eukaryotic cell* vol. 2,4 (2003): 655-63. doi:10.1128/EC.2.4.655-663.2003
103. Clinical Overview of Cryptococcosis, CDC (www.cdc.gov/cryptococcosis/hcp/clinical-overview/index.html accessed December 2024)
104. Góralska, Katarzyna et al. "Neuroinfections caused by fungi." *Infection* vol. 46,4 (2018): 443-459. doi:10.1007/s15010-018-1152-2
105. Rajasingham, Radha et al. "Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis." *The Lancet. Infectious diseases* vol. 17,8 (2017): 873-881. doi:10.1016/S1473-3099(17)30243-8
106. *C. gattii* Infection Statistics, Fungal Disease, CDC, (archive.cdc.gov/www_cdc_gov/fungal/diseases/cryptococcosis-gattii/statistics.html accessed December 2024)
107. Chen SC, Meyer W, Sorrell TC. *Cryptococcus gattii* infections. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(4):980-1024. doi:10.1128/CMR.00126-13


Guia de solução de problemas





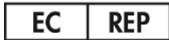

Em caso de cartucho danificado, consulte as "Informações de segurança" na página 26. Para obter assistência técnica e mais informações, consulte o nosso Centro de Suporte Técnico no site www.qiagen.com/Support (para obter as informações de contato, visite www.qiagen.com). Para problemas que podem ocorrer com o QIAstat-Dx Analyzer, consulte os Manuais do usuário correspondentes, que também estão disponíveis em www.qiagen.com.

Símbolos

Os seguintes símbolos são exibidos nas instruções de uso ou na embalagem e no rótulo:

Símbolo	Definição do símbolo
	Contém reagentes suficientes para <N> reações
	Data de validade
	Dispositivo médico de diagnóstico in vitro
	Número de referência
	Número de lote
	Número do material (isto é, etiquetagem do componente)
	Número global de item comercial
	Identificador único do dispositivo
	Contém
	Componente

Símbolo	Definição do símbolo
	Número
Rn	R representa a revisão das Instruções de uso e n representa o número de revisão
	Limites de temperatura
	Fabricante
	Consulte as instruções de uso
	Proteger da luz
	Não reutilizar
	Cuidado
	Número de série
	Não usar se a embalagem estiver danificada

Símbolo	Definição do símbolo
	Inflamável, risco de fogo
	Corrosivo, risco de queimadura química
	Perigo para a saúde, risco de sensibilização, carcinogenicidade
	Risco de lesões
	Representante autorizado na Comunidade Europeia
	Ícone de cérebro presente no QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

Informações de contato

Para obter assistência técnica e mais informações, consulte o nosso Centro de Suporte Técnico Centro no [site **www.qiagen.com/Support**](http://www.qiagen.com/Support), ligue para 1-800-362-7737 ou entre em contato com um dos Departamentos de Assistência Técnica da QIAGEN ou distribuidores locais (consulte a contracapa ou acesse [**www.qiagen.com**](http://www.qiagen.com)).

Anexos

Anexo A: Instalando o arquivo de definição de ensaio

O arquivo de definição de ensaio do QIAstat-Dx ME Panel deve ser instalado no QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou QIAstat-Dx Analyzer 2.0 antes do teste com os QIAstat-Dx ME Panel Cartridges.

Nota: Sempre que uma nova versão de ensaio do QIAstat-Dx ME Panel for lançada, o novo arquivo de definição de ensaio do QIAstat-Dx ME Panel deverá ser instalado antes do teste.

Nota: Os arquivos de definição de ensaio estão disponíveis em www.qiagen.com. O arquivo de definição de ensaio (tipo de arquivo .asy) deve ser salvo em uma unidade USB antes da instalação no QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Esta unidade USB deve ser formatada com um sistema de arquivos FAT32.

Para importar ensaios para o QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou QIAstat-Dx Analyzer 2.0, prossiga com as seguintes etapas:

1. Insira o dispositivo de armazenamento USB com o arquivo de definição de ensaio em uma das portas USB do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
2. Pressione **Options** (Opções) > **Assay Management** (Gerenciamento de ensaios).

A tela Assay Management (Gerenciamento de ensaios) é exibida na área Content (Conteúdo) da tela (Figura 25).

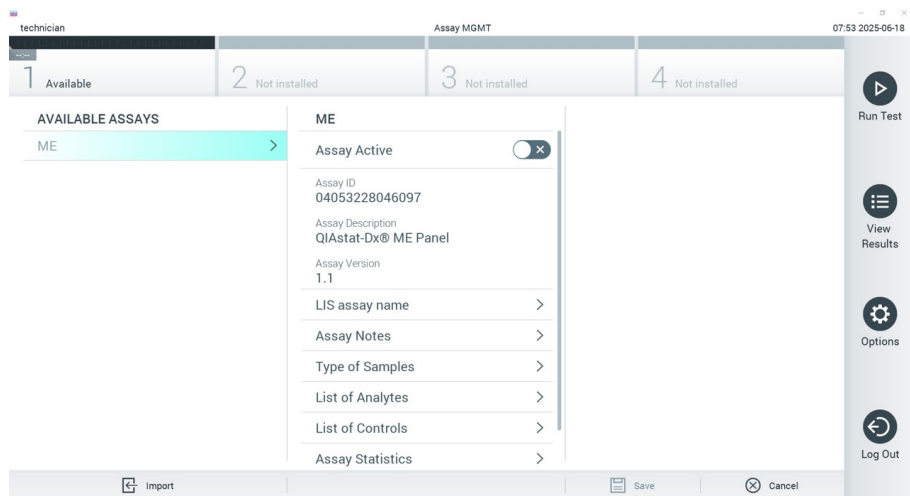


Figura 25. Tela Assay Management (Gerenciamento de ensaios).

3. Pressione **Import** (Importar) localizado na parte inferior esquerda da tela.
4. Selecione o arquivo de ensaio aplicável a ser importado.
É exibida uma caixa de diálogo para confirmar o carregamento do arquivo.
5. Se uma versão anterior do QIAstat-Dx ME Panel tiver sido instalada, será exibida uma caixa de diálogo para substituir a versão atual pela nova. Pressione **Yes** (Sim) para substituir.
6. Habilite a opção **Assay Active** (Ensaio ativo) para ativar o ensaio. (Figura 26).

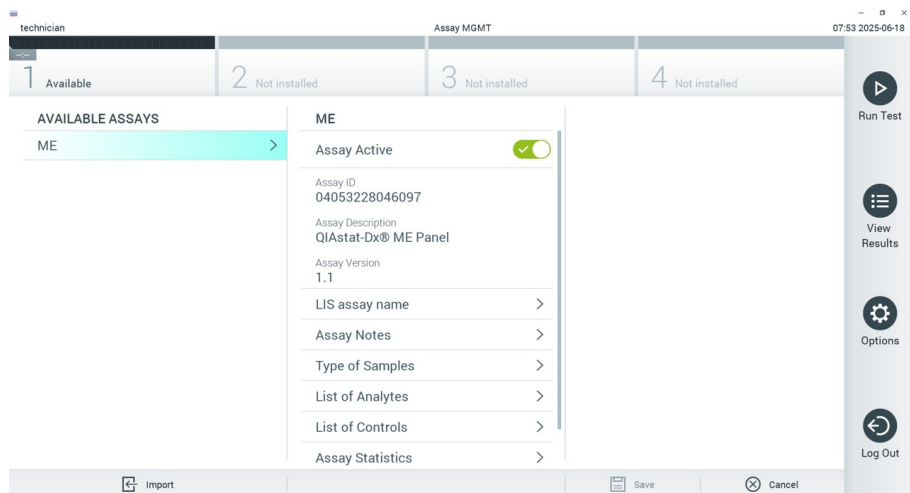


Figura 26. Ativando o ensaio.

7. Para atribuir o ensaio ativo a um usuário, siga as etapas a seguir:
 - a. Pressione **Options** (Opções) > **User Management** (Gerenciamento de usuários).
 - b. Selecione o usuário que deve ter permissão para executar o ensaio.
 - c. Na lista **User Options** (Opções do usuário), selecione **Assign Assays** (Atribuir ensaios).
 - d. Habilite o ensaio e pressione **Save** (Salvar).

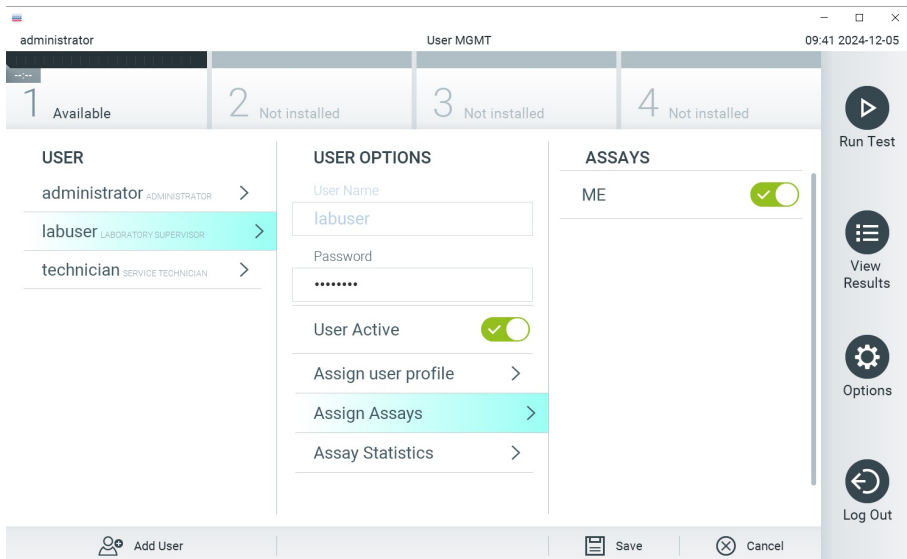


Figura 27. Atribuindo o ensaio ativo

Anexo B: Glossário

Curva de amplificação: Representação gráfica dos dados de amplificação da real-time RT-PCR multiplexada.

Módulo analítico (Analytical Module, AM): O principal módulo de hardware do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou do Analyzer 2.0, responsável pela execução de testes nos QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel Cartridges. Ele é controlado pelo Módulo operacional. Vários Módulos analíticos podem ser conectados a um módulo operacional ou módulo operacional PRO.

QIAstat-Dx Analyzer 1.0: O QIAstat-Dx Analyzer 1.0 consiste em um Módulo operacional e um Módulo analítico. O Módulo operacional inclui elementos que fornecem conectividade ao Módulo Analítico e permitem a interação do usuário com o QIAstat-Dx Analyzer 1.0. O Módulo analítico contém o hardware e o software para a realização de testes e a análise de amostras.

QIAstat-Dx Analyzer 2.0: O QIAstat-Dx Analyzer 2.0 consiste em um Módulo operacional PRO e Módulo analítico. O Módulo operacional PRO inclui elementos que fornecem conectividade ao Módulo Analítico e permitem a interação do usuário com o QIAstat-Dx Analyzer 2.0. O Módulo analítico contém o hardware e o software para a realização de testes e a análise de amostras.

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge: Um dispositivo de plástico descartável independente com todos os reagentes pré-carregados necessários para a execução completa de ensaios moleculares totalmente automatizados, para a detecção de patógenos de meningite/encefalite.

IFU: Instruções de uso.

Porta principal: No QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, corresponde à entrada para meio para transporte de amostras líquidas.

Ácidos nucleicos: Biopolímeros ou pequenas biomoléculas compostas por nucleotídeos, que são monômeros constituídos por três componentes: um açúcar de 5 carbonos, um grupo de fosfatos e uma base nitrogenada.

Módulo operacional (Operational Module, OM): O hardware dedicado do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 que fornece a interface do usuário para 1 a 4 Módulos analíticos (Analytical Module, AM).

Módulo operacional PRO (OM PRO): O hardware dedicado do QIAstat-Dx Analyzer 2.0 que fornece a interface do usuário para 1 a 4 Módulos analíticos (Analytical Module, AM).

PCR: Reação em cadeia da polimerase.

RT: Transcrição reversa.

Usuário: Uma pessoa que opera o QIAstat-Dx Analyzer 1.0/QIAstat-Dx Analyzer 2.0/QIAstat-Dx ME Panel Cartridge da forma prevista.

Anexo C: Isenção de Garantias

EXCETO NOS CASOS PREVISTOS PELA QIAGEN NOS TERMOS E CONDIÇÕES DE VENDA DO QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, A QIAGEN NÃO ASSUME QUALQUER RESPONSABILIDADE E EXONERA-SE DE QUALQUER GARANTIA, EXPRESSA OU IMPLÍCITA RELACIONADA AO USO DO QIAstat - Dx ME Panel Cartridge, INCLUINDO RESPONSABILIDADE OU GARANTIAS RELACIONADAS À COMERCIALIZAÇÃO, ADEQUAÇÃO A UM DETERMINADO FIM OU INFRAÇÃO DE QUALQUER PATENTE, COPYRIGHT OU OUTRO DIREITO DE PROPRIEDADE INTELECTUAL EM QUALQUER PARTE DO MUNDO.

Informações para pedidos

Produto	Conteúdo	Nº de ref.
QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel	Para 6 testes: 6 QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel Cartridges embalados individualmente e 6 pipetas de transferência embaladas individualmente.	691612
Produtos relacionados		
QIAstat-Dx Analyzer 1.0	1 QIAstat-Dx Analytical Module, 1 QIAstat-Dx Operational Module e hardware e software relacionados para executar cartuchos de ensaio QIAstat-Dx para diagnósticos moleculares.	9002824
QIAstat-Dx Analyzer 2.0	1 QIAstat-Dx Analytical Module, 1 QIAstat-Dx Operational Module PRO e hardware e software relacionados para executar cartuchos de ensaio QIAstat-Dx para diagnósticos moleculares.	9002828

Para obter informações de licenciamento atualizadas e isenções de responsabilidade específicas do produto, consulte as Instruções de uso do kit QIAGEN correspondente. As Instruções de uso do kit QIAGEN estão disponíveis em www.qiagen.com ou podem ser solicitadas à assistência técnica da QIAGEN ou ao seu distribuidor local.

Histórico de revisões do documento

Revisão	Descrição
R1, junho de 2025	Lançamento inicial.

Acordo de licença limitada para QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis Panel

O uso deste produto implica a aceitação, por parte de qualquer comprador ou usuário do produto, dos seguintes termos:

1. O produto deverá ser usado unicamente em conformidade com os protocolos fornecidos com o produto e com estas Instruções de uso e recorrendo ao uso exclusivo de componentes contidos no painel. Nos termos dos direitos de propriedade intelectual, a QIAGEN não concede nenhuma licença para usar ou incorporar os componentes deste painel a quaisquer componentes não incluídos nele, salvo conforme descrito nos protocolos fornecidos com o produto, nestas Instruções de uso e em quaisquer protocolos adicionais disponíveis em www.qiagen.com. Alguns desses protocolos adicionais foram fornecidos por usuários da QIAGEN para usuários da QIAGEN. Esses protocolos não foram testados por completo nem otimizados pela QIAGEN. A QIAGEN não garante nem fornece garantias de que eles não infrinjam os direitos de terceiros.
2. Com exceção de licenças expressamente declaradas, a QIAGEN não fornece qualquer garantia de que este painel e/ou o seu uso não infrinjam os direitos de terceiros.
3. Este painel e seus componentes estão licenciados para uso único e não podem ser reutilizados, reconstruídos ou revendidos.
4. A QIAGEN renuncia especificamente a quaisquer outras licenças, expressas ou implícitas, com exceção das expressamente indicadas.
5. O comprador e o usuário do painel concordam em não realizar nem permitir que outra pessoa realize qualquer etapa que possa levar a ou facilitar qualquer um dos atos proibidos acima. A QIAGEN poderá fazer cumprir as proibições deste Contrato de Licença Limitada em qualquer Tribunal e recuperará todos os seus custos de investigação e de Tribunal, incluindo honorários de advogados, em qualquer ação destinada a fazer cumprir este Contrato de Licença Limitada ou qualquer um de seus direitos de propriedade intelectual relacionados ao painel e/ou seus componentes.

Para ver os termos de licença atualizados, consulte www.qiagen.com.

Marcas: QIAGEN®, Sample to Insight®, QIAstat-Dx®, DiagCORE® (QIAGEN Group). Os nomes registrados, as marcas registradas etc., usadas neste documento, mesmo quando não marcados especificamente como tal, devem ser consideradas protegidas pela lei.

06/2025 HB-3697-001 © 2025 QIAGEN, todos os direitos reservados.

