



Rev. 01 de junho de 2025

# Instruções de utilização do QIAstat-Dx<sup>®</sup> Meningitis/ Encephalitis (ME) Panel

IVD

Para utilização em diagnóstico *in vitro*

Estas Instruções de utilização são aplicáveis a:



REF

Versão

QIAstat-Dx<sup>®</sup> Meningitis/Encephalitis (ME) Panel

6

691612

Versão 1



0197



QIAGEN, GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, ALEMANHA

# Índice

Utilização prevista .....	4
Utilizador previsto .....	5
Descrição e princípio .....	6
Informações sobre agentes patogénicos .....	6
Resumo e explicação .....	18
Princípio do procedimento .....	20
Materiais fornecidos .....	24
Conteúdo 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 com relatórios de saúde pública .....	30
Eliminação .....	31
Armazenamento e manuseamento de reagentes .....	32
Estabilidade na utilização .....	32
Armazenamento e manuseamento de espécimes .....	33
Colheita de espécimes .....	33
Protocolo .....	34
Quality control .....	34
Informação do controlo externo .....	34
Procedimento: amostras de líquido cefalorraquidiano .....	34
Interpretação de resultados .....	48
Interpretação do controlo interno .....	48
Visualização de resultados com o QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 .....	49
Visualizar curvas de amplificação .....	52
Visualizar detalhes do teste .....	55
Pesquisar resultados de testes anteriores .....	57

Interpretação de resultados dos agentes patogénicos .....	64
Limitações .....	65
Características de desempenho .....	68
Desempenho analítico .....	68
Desempenho clínico .....	106
Resumo de segurança e desempenho .....	124
Referências .....	125
Guia de resolução de problemas .....	134
Símbolos .....	135
Informações de contacto .....	138
Apêndices .....	139
Apêndice A: Instalar o ficheiro de definição de ensaio .....	139
Apêndice B: Glossário .....	143
Apêndice C: Isenção de Garantia .....	145
Informações para encomendas .....	146
Histórico de revisões do documento .....	147

# Utilização prevista

O QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel é um teste de diagnóstico in vitro qualitativo, baseado em real-time PCR de ácidos nucleicos multiplexados, que se destina a ser utilizado com o QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e o QIAstat-Dx Analyzer 2.0. O QIAstat-DxME Panel é capaz de efetuar a identificação e a detecção em simultâneo de vários ácidos nucleicos bacterianos, virais e de leveduras a partir de espécimes de líquido cefalorraquidiano (LCR) obtidos por punção lombar de indivíduos com sinais e/ou sintomas de meningite e/ou encefalite.

Os seguintes organismos são identificados e diferenciados\* utilizando 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 do herpes simplex 1, vírus do herpes simplex 2, vírus herpes humano 6, enterovírus, Parechovírus humano, vírus varicela-zoster e *Cryptococcus neoformans/gattii*\*.

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

\*O *Cryptococcus neoformans* e o *Cryptococcus gattii* não são diferenciados.

○ QIAstat-Dx ME Panel não se destina a ser utilizado para testar espécimes colhidos de dispositivos médicos permanentes no SNC.

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

○ QIAstat-Dx ME Panel destina-se a ser utilizado em diagnóstico *in vitro* apenas por profissionais de laboratório.

## Utilizador previsto

○ QIAstat-Dx ME Panel destina-se a ser utilizado em diagnóstico *in vitro* apenas por profissionais de laboratório.

# Descrição e princípio

## Informações sobre agentes patogénicos

A meningite e a encefalite são doenças potencialmente devastadoras e podem estar associadas a morbilidade e a mortalidade significativas<sup>1</sup>. 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 estas condições podem ser causadas por bactérias, vírus ou fungos, sendo a encefalite mais frequentemente associada a uma etiologia viral<sup>2</sup>. Os quadros clínicos são normalmente inespecíficos, uma vez que os doentes têm frequentemente cefaleias, alterações do estado mental e, no caso da meningite, rigidez nuchal. O diagnóstico precoce é vital, uma vez que os sintomas podem aparecer subitamente e evoluir para lesões cerebrais, perda de audição e/ou fala, cegueira ou 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 deteção de 16 alvos patogénicos bacterianos, virais e fúngicos que causam sinais e/ou sintomas de meningite e/ou encefalite. Para realizar o teste, é necessária uma amostra de pequeno volume e um tempo de execução mínimo, ficando os resultados disponíveis em menos de 80 minutos.

Os agentes patogénicos que podem ser detetados e identificados com o QIAstat-Dx ME Panel são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Agentes patogénicos detetados pelo QIAstat-Dx ME Panel

Agente patogénico	Classificação (genótipo)
<i>Escherichia coli</i> K1	Bactéria (ADN)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Bactéria (ADN)

Tabela 1. Agentes patogênicos detetados pelo QIAstat-Dx ME Panel (continuação)

Agente patogénico	Classificação (genótipo)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Bactéria (ADN)
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	Bactéria (ADN)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Bactéria (ADN)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Bactéria (ADN)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bactéria (ADN)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Bactéria (ADN)
Citomegalovírus	Vírus herpes (ADN)
Vírus do herpes simplex 1	Vírus herpes (ADN)
Vírus do herpes simplex 2	Vírus herpes (ADN)
Vírus herpes humano 6	Vírus herpes (ADN)
Enterovírus	Picornavírus (ARN)
Parechovírus humano	Picornavírus (ARN)
Vírus varicela-zóster	Vírus herpes (ADN)
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i>	Levedura (ADN)

*Escherichia coli* K1

A *E. coli*, um bacilo gram-negativo da ordem Enterobacterales, é um dos organismos mais comuns encontrados no trato gastrointestinal. A maioria das estirpes de *E. coli* são inofensivas. No entanto, aquelas que expressam o polissacarídeo capsular K1 podem causar infecções extraintestinais<sup>3,4</sup>. As estirpes de *E. coli* que possuem a cápsula K1 são predominantes (~80%) entre os isolados do líquido cefalorraquidiano de recém-nascidos com meningite<sup>5</sup>, e são responsáveis por ~40% dos casos de septicemia e ~80% dos casos de meningite nesta população, na qual estão associadas a uma taxa de mortalidade de 10-15% e a sequelas neurológicas em 30-50% dos casos<sup>6</sup>. A patogénese da *E. coli* K1 envolve

colonização da mucosa no trato gastrointestinal e invasão do espaço intravascular<sup>7</sup>. Após atingir um nível limite de bacteriemia, a *E. coli* K1 penetra a barreira hematoencefálica (BHE) e invade o sistema nervoso central (SNC)<sup>7</sup>. Assim que as bactérias entram no SNC, induzem a liberação de compostos pró-inflamatórios e tóxicos, o que leva ao aumento da permeabilidade da BHE e à pleocitose, resultando em meningite<sup>8</sup>.

### *Haemophilus influenzae*

A *H. influenzae* é um cocobacilo gram-negativo que pode ser separado em estirpes encapsuladas, das quais existem seis serotipos diferentes (de "a" a "f"), cada um expressando uma cápsula polissacarídica única, bem como em estirpes não encapsuladas ou não tipáveis<sup>9</sup>. A transmissão de *H. influenzae* ocorre normalmente por meio de gotículas respiratórias<sup>10</sup>. Historicamente, o serotipo b de *H. influenzae* (Hib) era a principal causa de meningite bacteriana nas crianças com menos de 5 anos de idade. No entanto, em países com vacinas conjugadas contra a Hib nos programas nacionais de vacinação, a incidência diminuiu mais de 90%<sup>11-14</sup>. Após a implementação da vacinação contra a Hib, a *H. influenzae* não tipificável causa agora a maioria das doenças invasivas em todas as faixas etárias<sup>10</sup>. A *H. influenzae* não tipificável pode causar infecções do ouvido nas crianças e bronquite, mas também pode ter como resultado doenças invasivas<sup>10</sup>. O serotipo b é o mais patogénico nos seres humanos e pode provocar pneumonia, bacteriemia, meningite, epigloteite, artrite séptica, celulite, otite média, pericardite purulenta e, menos frequentemente, endocardite e osteomielite<sup>10</sup>. As infecções com os serotipos restantes conduzem a processos de doença semelhantes<sup>10</sup>.

### *Listeria monocytogenes*

A *L. monocytogenes* é uma bactéria gram-positiva, em forma de bastonete, facultativamente anaeróbica<sup>15</sup>. 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<sup>15,16</sup>. A transmissão ocorre principalmente por meio de produtos alimentares contaminados, o que



pode resultar em grandes surtos<sup>15</sup>, ao passo que a transmissão de pessoa para pessoa pode ocorrer da mãe para o filho no útero ou durante o parto<sup>17</sup>. A listeriose invasiva afeta predominantemente mulheres grávidas, indivíduos imunocomprometidos, idosos e bebês, e pode causar doenças com risco de vida, como septicemia e meningite<sup>18</sup>. Embora o número de infecções por ano seja moderadamente baixo, com aproximadamente 23.150 casos estimados globalmente em 2010, a mortalidade entre indivíduos infectados é alta, com 5463 mortes estimadas globalmente em 2010, representando 26,6% de todos os casos<sup>19</sup>.

### *Mycoplasma pneumoniae*

A *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 terapêuticas antimicrobianas<sup>20</sup>. A *M. pneumoniae* é uma causa importante de infecções do trato respiratório e pneumonia adquirida na comunidade em todas as faixas etárias. Como os sintomas são ligeiros, é frequentemente chamada de "pneumonia atípica"<sup>20</sup>. Como as infecções por *M. pneumoniae* são subdiagnosticadas, é difícil calcular o número de mortes e casos associados à *M. pneumoniae*<sup>21,22</sup>. Estima-se que 25% dos casos de *M. pneumoniae* envolvam condições extrarrespiratórias, sendo a doença que afeta o sistema nervoso (tanto periférico como central) a mais grave. Estes casos representam uma emergência médica, uma vez que as neuropatias do sistema nervoso central relacionadas com a *M. pneumoniae* podem conduzir à morte ou a problemas neurológicos persistentes com um impacto significativo na saúde e uma redução não marginal da qualidade de vida<sup>23</sup>. Infelizmente, a *M. pneumoniae* é difícil de diagnosticar, porque a cultura é complicada e lenta, e os testes serológicos só são eficazes na identificação quando está disponível o soro da fase aguda e da fase de convalescença<sup>23</sup>.

### *Neisseria meningitidis* (encapsulada)

A *N. meningitidis*, ou meningococo, é um diplococo aeróbico, gram-negativo e um importante agente patogénico causador de meningite bacteriana<sup>24</sup>. Foram identificados treze

serogrupos com base na antigenicidade da cápsula polissacárida; os serogrupos A, B, C, W, Y e X são a causa da maioria dos casos de doença invasiva<sup>25</sup>. As estirpes mais invasivas de *N. meningitidis* são normalmente encapsuladas, uma vez que a cápsula confere resistência aos anticorpos do hospedeiro e impede a fagocitose<sup>24,26</sup>. A *N. meningitidis* é transportada 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 colonizadas<sup>27</sup>. As infecções causadas por esta bactéria podem afetar indivíduos de qualquer idade, mas a maior incidência é encontrada em bebês e adolescentes<sup>28</sup>. A taxa de mortalidade da doença meningocócica é de 10-15%, mesmo com terapêutica antibiótica adequada<sup>27</sup>. Com a introdução das vacinas, as taxas de doença meningocócica têm diminuído em alguns países, como os EUA e os Países Baixos<sup>29,30</sup>, mas continuam a ser registados casos esporádicos e epidêmicos de *N. meningitidis* em países onde a vacinação meningocócica multivalente ainda não foi introduzida<sup>31</sup>.

### *Streptococcus agalactiae*

O *Streptococcus* do grupo B (group B strep, GBS) é um coccus gram-positivo. Foram identificados dez serotipos baseados em polissacarídeos, sendo 97% dos casos atribuídos a cinco serotipos (Ia, Ib, II, III e V)<sup>32,33</sup>. O GBS pode causar infecções com risco de vida em recém-nascidos e adultos imunocomprometidos. Nos recém-nascidos, a doença de início precoce (<7 dias) e de início tardio (7-90 dias) pode manifestar-se como bacteriemia, sépsis, pneumonia e meningite<sup>34</sup>. Nos adultos, as infecções graves podem manifestar-se sob a forma de bacteriemia e infecções dos tecidos moles<sup>35,36</sup>, mas o GBS é uma causa pouco frequente de meningite bacteriana, ocorrendo principalmente em pessoas com doenças subjacentes, como o estado imunocomprometido, a fuga de LCR e a endocardite<sup>37</sup>. O transporte assintomático de GBS nos tratos gastrointestinal e genital é comum<sup>34</sup>. Dado que esta bactéria é um dos principais fatores que contribuem para resultados maternos e neonatais adversos a nível mundial<sup>38</sup>, a OMS recomenda a administração de antibióticos intraparto a mulheres colonizadas com GBS durante a gravidez<sup>39</sup>.

## *Streptococcus pneumoniae*

O *S. pneumoniae* é um diplococo gram-positivo encapsulado com mais de 90 serotipos conhecidos identificados com base em diferenças antigénicas no polissacarídeo capsular<sup>40</sup>. O *S. pneumoniae* é um comensal nasal comum presente em cerca de 20-40% das crianças e 5-10% dos adultos, mas é também uma causa importante de doenças da mucosa e de doenças invasivas<sup>40,41</sup> e uma das principais causas de meningite bacteriana<sup>40,42</sup>. A OMS estima que cerca de 1 milhão de crianças morrem todos os anos devido a doença pneumocócica<sup>43</sup>. Embora a introdução de vacinas conjugadas pneumocócicas tenha reduzido drasticamente a incidência de doenças pneumocócicas invasivas, nomeadamente da meningite<sup>44,45,46</sup>, os casos de meningite pneumocócica do serotipo não vacinal estão a aumentar, contrariando o efeito geral da vacinação<sup>46,47,48</sup>. É preocupante o facto de terem sido observados aumentos significativos na prevalência da resistência aos antibióticos em serotipos não vacinais, incluindo a resistência à penicilina e à eritromicina<sup>48</sup>. Estão disponíveis atualmente dois tipos de vacinação para *Streptococcus pneumoniae*: a vacina pneumocócica conjugada 13 e a vacina pneumocócica polissacarídica 23, recomendadas para crianças com idade  $\leq 2$  anos e adultos com idade  $\geq 65$  anos, respetivamente. Além disso, a vacinação é recomendada a populações de alto risco<sup>40</sup>.

## *Streptococcus pyogenes*

O *S. pyogenes* é uma bactéria gram-positiva, também conhecida como *Estreptococo* do grupo A (Group A Streptococcus, GAS), associada a doenças graves que resultam em morbilidade e mortalidade elevadas<sup>49</sup>. A infeção por *S. pyogenes* pode ocorrer por meio da transmissão de pessoa para pessoa (saliva/secreções nasais, contacto com a pele) ou diretamente do ambiente por meio de uma barreira comprometida como, por exemplo, uma lesão na pele<sup>50</sup>. As infeções do sistema nervoso central por *S. pyogenes* são relativamente raras<sup>51</sup>, com estudos que reportam taxas de cerca de 1% de todos os casos de meningite bacteriana causada por *S. pyogenes*<sup>52-55</sup>, mas estão associadas a mortalidade e morbilidade elevadas<sup>54</sup>. Num estudo realizado nos Países Baixos entre 2006 e 2013, o GAS causou

meningite em 26 de 1322 doentes com meningite bacteriana adquirida na comunidade. Desses 26 doentes, 5 (19%) morreram e 11 (52%) dos 21 doentes sobreviventes sofreram sequelas neurológicas<sup>54</sup>. Da mesma forma, um estudo brasileiro relatou baixa incidência de meningite por GAS na população pediátrica, mas uma taxa de mortalidade de 43% entre 2003 e 2011<sup>55</sup>. A infecção por *S. pyogenes* pode causar doenças localizadas e não invasivas, como faringite e impetigo, e doenças invasivas, como fascite necrosante e síndrome de choque tóxico<sup>49,50</sup>. O tratamento antibiótico inadequado de *S. pyogenes* pode levar ao desenvolvimento de febre reumática aguda<sup>50</sup>. A prevalência de infecção é maior nas crianças do que nos adultos, mas é uma doença incomum nos recém-nascidos<sup>56</sup>. Atualmente não existe vacina para o *S. pyogenes*, mas o respetivo desenvolvimento foi identificado como uma prioridade pela Initiative for Vaccine Research da OMS<sup>57</sup>.

## Citomegalovírus

O CMV, também conhecido como vírus herpes humano tipo 5, é um vírus de ADN linear, de cadeia dupla e envelopado, pertencente à subfamília beta de Herpesviridae<sup>58,59</sup>. O CMV é um agente patogénico humano comum, que infeta pelo menos 50-80% dos adultos até aos 40 anos de idade, e que é transmitido por contacto direto com fluidos corporais infecciosos<sup>60</sup>. A infecção por CMV é geralmente assintomática em indivíduos saudáveis ou manifesta-se com sintomas que incluem febre, dor de garganta, fadiga, gânglios inchados e, ocasionalmente, mononucleose ou hepatite<sup>60</sup>. No entanto, em indivíduos imunocomprometidos e recém-nascidos, a infecção por CMV pode conduzir a doenças sistémicas com complicações<sup>59</sup>. O CMV é a causa mais comum de infecção congénita e pode causar morbilidade significativa<sup>60,61</sup>. 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 terapêutica ou doenças<sup>58,59</sup>. Embora o CMV seja uma causa rara de infecção do SNC<sup>62,63</sup>, os doentes imunocomprometidos (por exemplo, doentes com VIH com contagens baixas de CD4 ou recetores de transplantes) têm uma maior suscetibilidade ao CMV invasivo, tanto por infecção primária como por reativação de doença latente<sup>63</sup>.

## Vírus do herpes simplex 1/Vírus do herpes simplex 2

O VHS-1 e o VHS-2 são vírus de ADN linear, de cadeia dupla e envelopados, pertencentes à subfamília alfa Herpesviridae<sup>64</sup> e partilham aproximadamente 50% de homologia de sequência<sup>65</sup>. 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 específicos. O VHS-1 está predominantemente, mas não exclusivamente, associado a infeções orais, ao passo que o VHS-2 está principalmente associado a lesões genitais<sup>66</sup>. Estima-se que, em 2020, 3,8 mil milhões de pessoas tenham tido infeção por VHS-1 em qualquer local, e estima-se que 519,5 milhões de pessoas tenham sido afetadas pelo VHS-2 genital, o que representa cerca de 64,2% da população mundial com menos de 50 anos e 13,3% das pessoas com 15-49 anos de idade, respetivamente<sup>66</sup>.

Em indivíduos imunocomprometidos, a infeção pelo VHS pode conduzir a complicações graves, como encefalite, meningite e meningoencefalite<sup>66,67</sup>. Estima-se que o VHS cause 11-22% das encefalites virais<sup>67</sup> e seja 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 casos<sup>68</sup>. O VHS pode causar infeção tanto durante a infeção primária como pela reativação do vírus latente no sistema nervoso central<sup>64,69</sup>. O VHS-2 também pode causar episódios recorrentes de meningite, a chamada meningite de Mollaret<sup>69</sup>. Raramente, o VHS-1 e o VHS-2 podem ser transmitidos de mãe para filho durante o parto, causando herpes neonatal<sup>66</sup>.

Dada a gravidade da encefalite por VHS e das infeções neonatais por VHS, as diretrizes indicam que os resultados negativos da PCR devem ser avaliados em conjunto com todo o quadro clínico, incluindo os resultados de outros testes, e não devem ser utilizados isoladamente para excluir a doença por herpes invasivo e descontinuar a terapêutica<sup>70,71</sup>.

## Vírus herpes humano 6

O VHH-6A e o VHH-6B são vírus lineares de cadeia dupla pertencentes ao gênero Roseolovirus da subfamília  $\beta$ -herpesvirus<sup>72,73</sup>. O VHH-6 é onnipresente, com mais de 95% da população mundial a adquirir seropositividade para o VHH-6A, o VHH-6B ou ambas as variantes na idade adulta<sup>74</sup>. As infecções por VHH-6B geralmente ocorrem durante a infância, normalmente antes dos três anos de idade, e resultam em sintomas geralmente ligeiros, como febre, agitação, diarreia, erupção cutânea e roséola<sup>72,75,76</sup>. O VHH-6A está mal caracterizado epidemiologicamente, mas geralmente acredita-se que cause infecções mais tarde na vida, com relatos que o relacionam com infecções assintomáticas e sintomáticas, e com seroprevalência variável em todo o mundo<sup>74</sup>.

Como todos os vírus do herpes, o VHH-6 estabelece uma infecção latente vitalícia nos seus hospedeiros. Ao contrário de outros vírus herpes humanos, o VHH-6 pode integrar-se nos cromossomos e ser transmitido por hereditariedade mendeliana, de onde resulta ADN viral em todas as células nucleadas do organismo. Aproximadamente 1% da população é portadora do VHH-6 cromossomicamente integrado (ciHHV-6)<sup>77</sup>.

O VHH-6 pode ser reativado, mais vulgarmente em indivíduos imunossuprimidos, e está associado a doenças do sistema nervoso central (por exemplo, encefalite), hepatite, pneumonite e rejeição de órgãos<sup>78,79</sup>. No entanto, a deteção do HHV-6 no LCR pode constituir um desafio de diagnóstico, uma vez que tem sido frequente a deteção de latência, reativação subclínica ou VHH-6 cromossomicamente integrado<sup>80</sup>. No entanto, a identificação laboratorial do VHH-6 em indivíduos imunocomprometidos, pacientes submetidos a transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas ou crianças imunocompetentes com apresentações ou complicações atípicas pode ajudar a chegar a um diagnóstico final, desde que os resultados do diagnóstico sejam interpretados dentro do contexto clínico do doente<sup>81, 82</sup>.

## Enterovírus

Enterovírus é um gênero de vírus de ARN de cadeia simples, com polaridade positiva, associado a várias doenças humanas<sup>83</sup>. O enterovírus pode ser transmitido por secreção nasofaríngea<sup>84</sup> e causa um vasto leque de doenças nos seres humanos, incluindo doenças respiratórias, gastrointestinais e do sistema nervoso central<sup>84,85</sup>. Os sintomas são geralmente ligeiros e podem incluir febre, corrimento nasal, tosse, espirros e dores musculares<sup>84</sup>. No entanto, os indivíduos imunocomprometidos e as crianças com asma correm o risco de apresentar sintomas graves devido às infecções por enterovírus<sup>84,85</sup>. Estima-se que os enterovírus causem 1-4% dos casos de encefalite viral<sup>86</sup>, e são a causa mais importante de meningite viral infantil, com estudos que indicam que os enterovírus podem ser responsáveis por até 90% de todos os casos em que um agente etiológico é identificado<sup>87</sup>. O enterovírus D68 e o enterovírus A71 (às vezes chamados de enterovírus não poliomielite) têm sido implicados em sequelas neurológicas secundárias graves da infecção, nomeadamente meningite asséptica, encefalite, paralisia flácida aguda e mielite flácida aguda<sup>88</sup>. Em 2014, um surto nacional de Enterovírus D68 nos Estados Unidos, predominantemente em crianças, deu origem a >1300 casos confirmados em laboratório de infecção grave<sup>84</sup>. Durante este surto, foi diagnosticada mielite flácida aguda<sup>86</sup> a cerca de 100 pacientes, e muitos desses pacientes não recuperaram totalmente<sup>89</sup>.

## Parechovírus humano

O parechovírus humano (HPeV) é um pequeno vírus de ARN não envelopado da família Picornaviridae. Foram identificados dezanove genótipos<sup>90,91</sup>, com estudos serológicos que demonstram que >90% das crianças foram infetadas com pelo menos um tipo de HPeV aos dois anos de idade<sup>92</sup>. O genótipo 1 do HPeV é o tipo mais prevalente e geralmente causa doenças gastrointestinais e respiratórias ligeiras<sup>93</sup>, ao passo que o genótipo 3 está tipicamente associado a apresentações mais graves, como doença semelhante a sepsis e meningite, particularmente em crianças com menos de três meses de idade<sup>91,93</sup>. O HPeV é um dos principais agentes etiológicos identificados de meningite viral em bebés e, embora

geralmente apresente boas taxas de sobrevivência, está associado a um potencial comprometimento do neurodesenvolvimento que justifica uma avaliação de acompanhamento<sup>94</sup>. A transmissão ocorre pela via fecal-oral, tanto de indivíduos infectados assintomáticos quanto sintomáticos<sup>91</sup>. As infeções por HPeV são raras em crianças mais velhas e adultos<sup>93</sup>.

## Vírus varicela-zóster

O vírus varicela zoster (VZV), também conhecido como vírus herpes humano tipo 3, é um vírus de ADN linear, de cadeia dupla e envelopado, pertencente à subfamília alfa de Herpesviridae<sup>95,96</sup>. A infeção primária causa varicela, durante a qual o VZV estabelece uma infeção latente nos neurónios ganglionares<sup>96,97</sup>. 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 vesiculares<sup>97</sup>. Bebés, 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<sup>96,98</sup>. A reativação e replicação do VZV como resultado de envelhecimento ou imunossupressão causa herpes zoster (HZ; zona) em tecidos inervados pelos neurónios envolvidos. O HZ é caracterizado por dor e erupção cutânea unilateral<sup>95-97</sup>, sendo a nevralgia pós-herpética a complicação mais comum. Outras complicações incluem envolvimento oftálmico, superinfeção bacteriana de lesões, paralisias de nervos cranianos/periféricos e envolvimento visceral, como meningoencefalite, pneumonite, hepatite e necrose retiniana aguda<sup>95-97</sup>.

O VZV pode causar um amplo leque de diferentes manifestações do SNC, incluindo encefalite, meningite, cerebelite, mielite e síndrome de Ramsay Hunt<sup>98</sup>. Estima-se que o VZV cause 4-14% das encefalites virais e seja a segunda causa mais comum de meningite viral, a seguir ao enterovírus, em países desenvolvidos<sup>99</sup>. O VZV é altamente contagioso e é transmitido por gotículas respiratórias, aerossóis ou contacto direto.



## *Cryptococcus neoformans/gattii*

O *Cryptococcus neoformans* e o *Cryptococcus gattii* são fungos ambientais e os dois agentes etiológicos de *criptococose*<sup>100</sup>. A infecção é causada pela inalação de células de levedura dessecadas transportadas pelo ar ou, possivelmente, de basidiósporos produzidos sexualmente<sup>101-103</sup>. O *C. neoformans* tem distribuição global e é normalmente encontrado no solo, em madeira em decomposição, em ocas de árvores e em excrementos de aves<sup>101,102</sup>. Em indivíduos imunocompetentes, as infecções são minimamente sintomáticas e rapidamente eliminadas<sup>101,104</sup>. Em indivíduos imunocomprometidos, o *C. neoformans* pode disseminar-se a partir dos pulmões, atravessar a barreira hematoencefálica e resultar em meningoencefalite criptocócica<sup>101</sup>. Os sintomas da meningite criptocócica incluem dor de cabeça, febre, dor no pescoço, náuseas, vômitos, fotofobia e confusão ou alterações no comportamento<sup>103</sup>. O *C. neoformans* é o agente fúngico oportunista mais comum do sistema nervoso central observado em pacientes seropositivos, e a meningite criptocócica é considerada um indicador de doença no âmbito da SIDA<sup>104</sup>. Em pacientes que vivem com VIH, estima-se que ocorram anualmente 220.000 casos de meningite criptocócica, resultando em 181.000 mortes, principalmente na África Subsaariana<sup>105</sup>.

O *C. gattii* vive no solo e em certas 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 Califórnia<sup>103</sup>. 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 entre 13% e 33%<sup>106</sup>. As infecções por *C. gattii* podem afetar hospedeiros imunocomprometidos e imunocompetentes, com vários fatores de risco associados identificados em diferentes regiões do mundo<sup>107</sup>.

## 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 deteção e a identificação de ácidos nucleicos de vários agentes, diretamente a partir de amostras de LCR. As principais características do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge incluem a compatibilidade com um tipo de amostra líquida, a contenção hermética dos reagentes pré-carregados necessários para a realização de testes e um funcionamento verdadeiramente autónomo. Todos os passos de preparação de amostras e de testes do ensaio são efetuados dentro do cartucho.

Todos os reagentes necessários para a execução completa de um teste são pré-carregados e encontram-se contidos no QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. O utilizador não tem de entrar em contacto com e/ou manipular qualquer reagente. Durante o teste, os reagentes são manipulados no interior do cartucho no módulo analítico do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou do QIAstat-Dx Analyzer 2.0 por microfluidos operados pneumaticamente e não entram diretamente em contacto com os atuadores. O QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 estão equipados com filtros de entrada e de saída do ar, o que constitui uma proteção adicional do ambiente. Depois do teste, o cartucho permanece sempre hermeticamente fechado, o que facilita significativamente a sua eliminação segura.

Dentro do cartucho, são realizadas automaticamente diversas etapas em sequência, utilizando pressão pneumática para transferir amostras e fluidos através da câmara de transferência para os destinos pretendidos.

Após a introdução do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge que contém a amostra no QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou no QIAstat-Dx Analyzer 2.0, os seguintes passos de ensaio ocorrem de forma automática:

- Ressuspensão do controlo interno
- Lise celular através de meios mecânicos e químicos
- Purificação do ácido nucleico baseada em membrana
- Mistura do ácido nucleico purificado com reagentes de mistura principal liofilizados
- Transferência de alíquotas definidas de eluato/mistura principal para diferentes câmaras de reação
- Realização do teste de real-time RT-PCR multiplex dentro de cada câmara de reação.

**Nota:** Um aumento na fluorescência, que indica a deteção do analito alvo, é detetado diretamente no interior de cada câmara de reação.

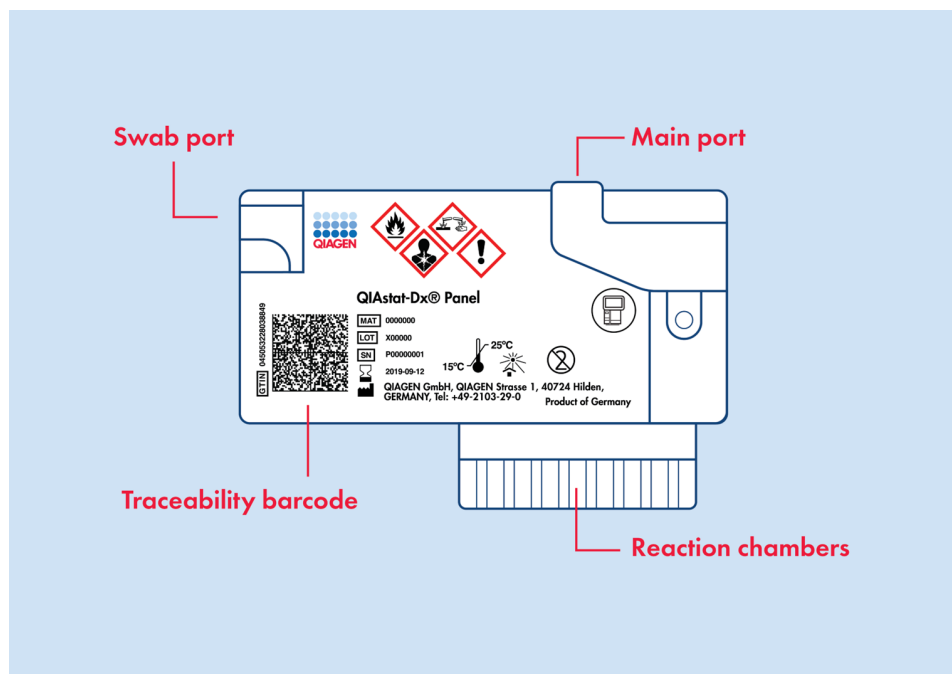


Figura 1. Disposição do QIAstat-Dx Panel Cartridge e respectivas características.

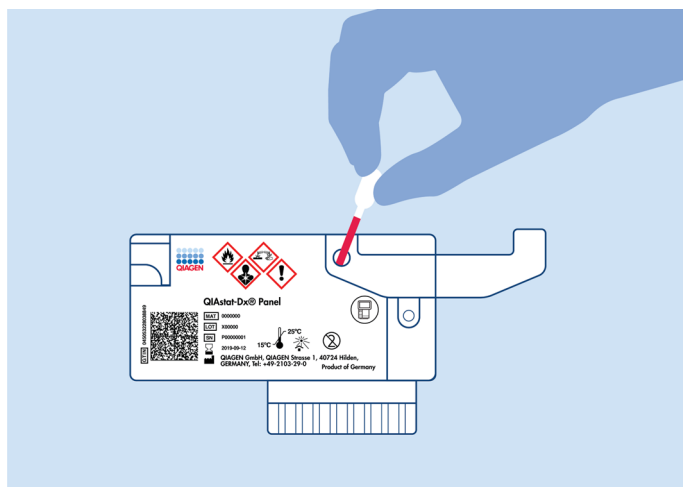
**Nota:** A porta para esfregação não é utilizada no ensaio QIAstat-Dx ME Panel.

## 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 no QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Todos os passos de preparação e análise da amostra são realizados automaticamente pelo QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou pelo QIAstat-Dx Analyzer 2.0. As amostras são colhidas e carregadas manualmente no QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

É utilizada uma pipeta de transferência para transferir amostras para a porta principal (Figura 2).



**Figura 2. Dispensa da amostra na porta principal.**

## Colheita de amostras e carregamento de cartuchos

A colheita de amostras e o seu carregamento posterior no QIAstat-Dx ME Panel Cartridge devem ser realizados por pessoal com formação em manipulação segura de amostras biológicas.

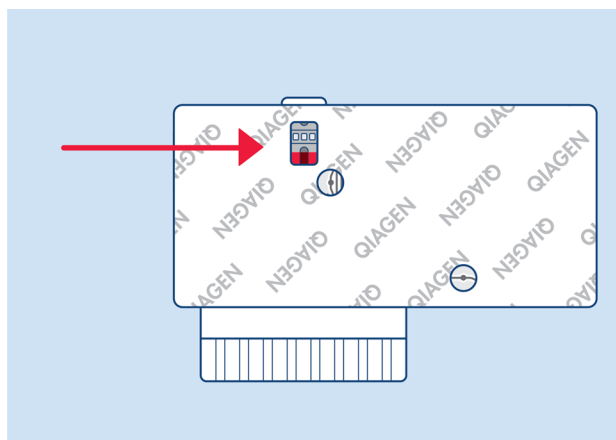
Este procedimento envolve os passos que se seguem, que devem ser executados pelo utilizador:

1. Colher uma amostra do líquido cefalorraquidiano (LCR).
2. Escrever as informações da amostra manualmente ou colar uma etiqueta de amostra na parte superior de um QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

3. Carregar a amostra de LCR manualmente no QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

São transferidos 200 µL de amostra para a porta principal do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge utilizando uma das pipetas de transferência incluídas. Utilize pipetas estéreis e graduadas alternativas caso as seis pipetas fornecidas com o kit tenham sido utilizadas.

**Nota:** Ao carregar uma amostra de LCR, o utilizador deve verificar visualmente a janela de inspeção de amostras (consulte a imagem abaixo) para confirmar se a amostra líquida foi carregada (Figura 3).



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

4. Leia 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 leia o código de barras da embalagem do cartucho.

5. O QIAstat-Dx ME Panel Cartridge é introduzido 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.

## Preparação da amostra, amplificação e detecção de ácidos nucleicos

A extração, amplificação e 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 a 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 da membrana na câmara de purificação e misturados com os agentes químicos de PCR liofilizados na câmara de química seca do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.
4. A mistura de amostra e reagentes de PCR é dispensada nas câmaras de PCR do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, que contêm primers e sondas liofilizados, específicos para ensaios.
5. O QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 cria os perfis de temperatura ideais para realizar um teste de real-time RT-PCR multiplex 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 controlos de processo, e produz um relatório de teste.

# Materiais fornecidos

## Conteúdo do kit

QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel	
N.º de catálogo	691612
Número de testes	6
QIAstat-Dx ME Panel Cartridge*	6
Transfer pipettes (Pipetas de transferência)†	6
* 6 cartuchos embalados individualmente contendo todos os reagentes necessários para a preparação da amostra, a realização do teste de real-time RT PCR multiplex e o controlo interno.	
† 6 pipetas de transferência embaladas individualmente para dispensa da amostra líquida no QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.	

## Componentes do kit

Os componentes principais do kit são explicados a seguir:

Tabela 2. Ingredientes ativos

Reagente	Ingrediente ativo	Concentração (% p/p)
QIAstat-Dx ME Panel Cartridge	Controlo interno	40.000-60.000 UFC/cartucho
	Proteinase K	≥0,1%<1%
	Transcriptase reversa	20-100 U/cartucho
	dNTPs	1-5 mM
	Polimerase de ADN	10-100 U/cartucho
	Primers específicos do alvo	100-1000 µM
	Sonda de deteção marcada com fluoróforo específico do alvo	100-1000 µM



# Materiais necessários, mas não fornecidos

## Plataforma e software

**Importante:** antes da utilização, garantir que os instrumentos foram verificados e calibrados conforme as recomendações do fabricante.

O QIAstat-Dx ME Panel foi concebido para utilização com o QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou com o QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Antes de iniciar um teste, assegure a disponibilidade dos seguintes elementos:

- QIAstat-Dx Analyzer 1.0 (pelo menos, um módulo operacional e um módulo analítico) com 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 1.6 ou posterior do software
- *Manual do utilizador do QIAstat-Dx Analyzer 1.0* (para utilização com a versão de software 1.4 ou 1.5) OU *Manual do utilizador do QIAstat-Dx Analyzer 2.0* (para utilização com a versão de software 1.6 ou posterior)
- Software do ficheiro de definição de ensaio QIAstat-Dx mais recente para o QIAstat-Dx ME Panel instalado no módulo operacional ou no módulo operacional PRO

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

\* Os instrumentos DiagCORE® Analyzer com a versão de software 1.4 ou 1.5 do QIAstat-Dx podem ser utilizados como alternativa aos instrumentos QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

## Avisos e precauções

Tenha em atenção que poderá ser necessário consultar os regulamentos locais para comunicar incidentes graves, que possam ter ocorrido em relação ao dispositivo, ao fabricante e à autoridade reguladora da área de afetação do utilizador e/ou do paciente.

- O QIAstat-Dx ME Panel destina-se a ser utilizado em diagnóstico *in vitro*.
- O QIAstat-Dx ME Panel deve ser utilizado por profissionais de laboratório com formação para utilizar o QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou o QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

## Informações de segurança

- Ao trabalhar com substâncias químicas, use sempre uma bata de laboratório adequada, luvas descartáveis e óculos de proteção. Para obter mais informações, consulte as fichas de dados de segurança (FDS) adequadas. Estas estão disponíveis online no formato PDF prático e compacto em [www.qiagen.com/safety](http://www.qiagen.com/safety), onde é possível encontrar, visualizar e imprimir a FDS de cada kit QIAGEN e respetivos componentes.
- Observe os procedimentos laboratoriais normais para manter a área de trabalho limpa e descontaminada. Existem diretrizes descritas em publicações como Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories do European Center for Disease Control and Prevention ([www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-andlaboratory-networks/erlinet-biosafety](http://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-andlaboratory-networks/erlinet-biosafety)).
- Os espécimes e as amostras são potencialmente infecciosos. Siga os procedimentos de segurança da sua instituição no que diz respeito ao manuseamento de amostras biológicas. Elimine os resíduos de amostras e dos ensaios conforme os procedimentos de segurança locais.

- Utilize sempre equipamento de proteção individual adequado e siga os procedimentos de segurança da sua instituição relativos ao manuseamento de amostras biológicas. Manuseie todas as amostras, cartuchos e pipetas de transferência como se fossem passíveis de transmissão de agentes infecciosos.
- Manuseie todas as amostras, cartuchos e pipetas de transferência como se fossem passíveis de transmissão de agentes infecciosos. Cumpra sempre as precauções de segurança, conforme descrito nas diretrizes relevantes, tais como a diretriz Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline (M29) (Proteção de técnicos laboratoriais de infecções ocupacionais; Diretriz aprovada [M29]) do Clinical and Laboratory Standards Institute® (CLSI), ou outros documentos apropriados fornecidos pelas autoridades locais.
- O QIAstat-Dx ME Panel Cartridge é um dispositivo fechado de utilização única que contém todos os reagentes necessários para a preparação da amostra e a realização de real-time RT-PCR multiplex no QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e no QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Não utilize um QIAstat-Dx ME Panel Cartridge depois da data de validade, se parecer estar danificado ou se apresentar fugas.
- As amostras, os cartuchos usados ou danificados e as pipetas de transferência devem ser eliminados em conformidade com todos os regulamentos e leis nacionais, estaduais e locais, em matéria de saúde e segurança.

## Informações para casos de emergência

CHEMTREC

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

## Precauções

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



Contém: etanol; cloridrato de guanidina; tiocianato de guanidina; isopropanol; proteinase K; toctilfenoxipolietoxietanol. Perigo! Líquido e vapor altamente inflamáveis. Nocivo por ingestão ou inalação. Pode ser nocivo em contacto com a pele. Provoca queimaduras na pele e lesões oculares graves. Quando inalado, pode provocar sintomas de alergia ou de asma ou dificuldades respiratórias. Pode provocar sonolência ou vertigens. Nocivo para os organismos aquáticos com efeitos duradouros. Em contacto com ácidos liberta gases muito tóxicos. Corrosivo para as vias respiratórias. Manter afastado do calor/faíscas/chamas abertas/superfícies quentes. Não fumar. Evitar respirar poeiras/fumos/gases/névoas/vapores/aerossóis. Usar luvas de proteção/vestuário de proteção/proteção ocular/proteção facial. Usar proteção respiratória. SE ENTRAR EM CONTACTO COM OS OLHOS: Enxaguar cuidadosamente com água durante vários minutos. Se usar lentes de contacto, retire-as, se tal lhe for possível. Continuar a enxaguar. EM CASO DE exposição ou suspeita de exposição: Contacte imediatamente um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS ou um médico. Enxaguar a boca. NÃO induzir o vômito. Retire o indivíduo para uma zona ao ar livre e mantenha-o confortável para facilitar a respiração. Lavar o vestuário contaminado antes de voltar a usar. Armazenar em local bem ventilado. Manter o recipiente bem fechado. Eliminar o conteúdo/ recipiente num local aprovado em conformidade com os regulamentos 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 numa câmara de biossegurança ou numa superfície limpa semelhante para garantir a proteção do utilizador. Se não for utilizada uma câmara de biossegurança, deverá ser utilizada uma câmara isolada (por ex., estação de trabalho para PCR AirClean), uma proteção contra salpicos (por ex., proteções contra salpicos Bel-Art Scienceware) ou uma viseira ao preparar amostras.
- Uma câmara de biossegurança destinada a realizar testes de agentes patogénicos (por exemplo, cultura) não deve ser utilizada para a preparação da amostra 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 a 10% recém-preparada ou um desinfetante semelhante. Para evitar a acumulação 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 a ser utilizados.
- Troque de luvas e limpe a área de trabalho entre cada amostra.
- Elimine os cartuchos usados num contentor para resíduos de risco biológico imediatamente após a conclusão da execução.
- Evite o manuseamento excessivo de cartuchos após a execução dos testes.
- Evite danificar o cartucho (consulte as "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 a ser utilizadas.

Devido à natureza sensível da detecção de agentes patogénicos pelo QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel, e de forma a prevenir a contaminação do espécime, é essencial seguir as práticas laboratoriais microbiológicas padrão. O pessoal do laboratório clínico pode ser a fonte de agentes patogénicos (por exemplo, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, VHS-1 etc.) que são detetáveis pelo QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel.

A contaminação do espécime pode ocorrer enquanto o espécime está a ser colhido, transportado ou analisado. É recomendado cumprir as melhores práticas de procedimentos de manipulação de amostras e testagem para minimizar o risco de contaminação, que poderia levar a resultados falso-positivos. Precauções adicionais podem incluir EPI adicionais, como máscaras, principalmente em caso de sinais ou sintomas de infeção respiratória ou bolhas/feridas ativas causadas pelo herpes.

## Precauções relacionadas com relatórios de saúde pública

As autoridades de saúde pública locais e estatais publicaram diretrizes relativamente à notificação de doenças de comunicação obrigatória nas suas jurisdições (por exemplo, para cumprir o estipulado no 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 as medidas necessárias para a verificação de resultados com vista a identificar e a localizar surtos e levar a cabo trabalhos de investigação epidemiológica. Os laboratórios são responsáveis por seguir os regulamentos locais ou estatais quanto à submissão de material clínico ou isolados de espécimes positivos aos laboratórios de saúde pública da sua localização.

# Eliminação

Eliminar como resíduos perigosos, em conformidade com os regulamentos locais e nacionais. O mesmo se aplica aos produtos não utilizados. No caso dos cartuchos danificados, consulte a secção "Informações de segurança" na página 26.

Siga as recomendações da ficha de dados de segurança (FDS).

# Armazenamento e manuseamento de reagentes

Armazene os QIAstat-Dx ME Panel Cartridges num local seco e limpo, à temperatura ambiente (15-25 °C). Não remova os QIAstat-Dx ME Panel Cartridges nem as pipetas de transferência das respetivas embalagens individuais antes da utilização efetiva. Uma vez retirado da bolsa, o cartucho deve ser protegido da luz solar. Nestas condições, os QIAstat-Dx ME Panel Cartridges podem ser armazenados até à 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 a execução de um teste.

Devem ser observados os prazos de validade e as condições de armazenamento impressos na caixa e nos rótulos de todos os componentes. Não utilize componentes fora do prazo de validade ou armazenados de forma incorreta.

Se o cartucho estiver danificado, consulte a secção "Informações de segurança" na página 26.

## Estabilidade na utilização

Depois de a embalagem do cartucho ter sido aberta, a amostra deve ser introduzida no QIAstat-Dx ME Panel Cartridge no prazo de 30 minutos. Os cartuchos carregados com amostras devem ser carregados no QIAstat-Dx Analyzer no prazo de 90 minutos.

Não utilize se for armazenado fora das especificações, se a embalagem tiver sido danificada ou se forem visíveis outros sinais de deterioração ou mau funcionamento.



# Armazenamento e manuseamento de espécimes

O QIAstat-Dx ME Panel destina-se a ser utilizado com LCR. Todas as amostras devem ser tratadas como material potencialmente perigoso.

O espécime de LCR deve ser colhido por punção lombar e não deve ser centrifugado nem diluído. Os espécimes de LCR devem ser colhidos e manuseados em conformidade com os procedimentos recomendados. Utilize espécimes de LCR recém-colhidos. Se não for possível realizar o teste imediatamente, as condições de armazenamento recomendadas para o LCR são as seguintes:

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

## Colheita de espécimes

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

# Protocolo

## Quality control

Segundo o sistema de gestão da qualidade certificado pela norma ISO da QIAGEN, todos os lotes do QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel são testados quanto a especificações predeterminadas para garantir uma qualidade constante do produto.

## Informação do controlo externo

Todos os requisitos externos de controlo de qualidade e testagem devem ser realizados de acordo com regulamentos locais, estatais e federais ou organizações de acreditação, e devem seguir os procedimentos de controlo de qualidade padrão do laboratório do utilizador.

Os controlos em branco não são aplicáveis ao dispositivo, uma vez que se trata de um cartucho descartável para um só teste. A empresa recomenda testes regulares de controlos externos negativos e positivos, mas os controlos não são fornecidos com o QIAstat-Dx ME Panel.

## Procedimento: amostras de líquido cefalorraquidiano

### Aspetos importantes antes de se começar

- Garantir a disponibilidade de todos os materiais necessários, mas não fornecidos.
- Selecione o QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (N.º de cat. 691612). A identificação do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge é assinalada por uma barra de cor cinzenta no rótulo e por um ícone que representa um cérebro (consulte "Símbolos" na página 135).

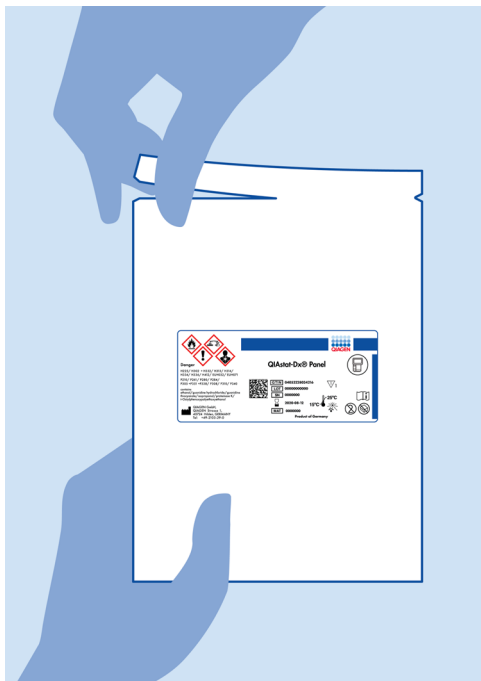
## Manuseamento dos reagentes

- As pipetas de transferência fornecidas no kit são de utilização única. Se deixar cair as pipetas de transferência ou se estas forem contaminadas devido a um erro do utilizador, utilize qualquer outra pipeta disponível comercialmente com um volume mínimo de 200 µL.

## Carregamento de uma amostra no QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

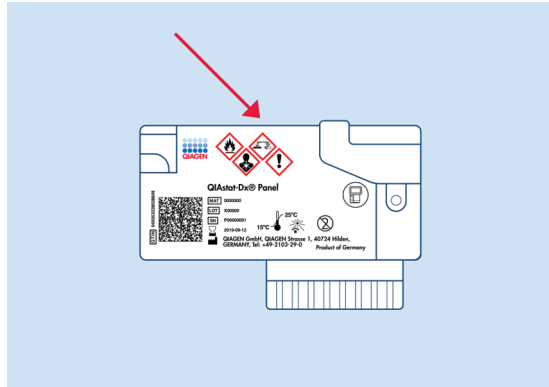
1. Limpe cuidadosamente a área de trabalho com uma solução de lixívia a 10% recém-preparada (ou um desinfetante adequado) e, em seguida, enxague com água.
2. Abra a embalagem de um QIAstat-Dx ME Panel Cartridge utilizando as zonas indicadas para rasgar nas laterais da embalagem (Figura 4).

**Importante:** Depois de a embalagem ter sido aberta, a amostra deve ser introduzida no QIAstat-Dx ME Panel Cartridge no prazo de 30 minutos. Os cartuchos carregados com amostras devem ser inseridos no QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou no QIAstat-Dx Analyzer 2.0 no prazo de 90 minutos.



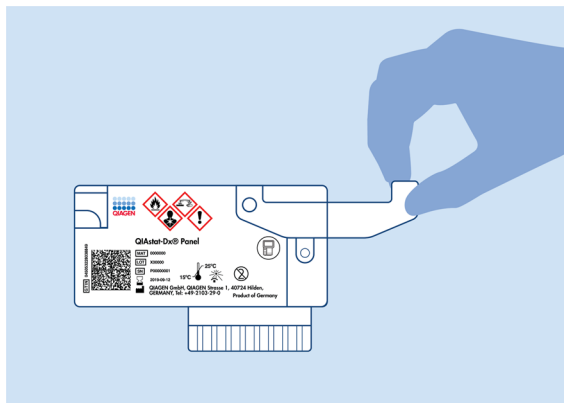
**Figura 4. Abertura do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.**

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 si.
4. Escreva manualmente as informações da amostra ou coloque uma etiqueta com essas informações na parte superior do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Certifique-se de que a etiqueta fica devidamente posicionada e não bloqueia a abertura da tampa (Figura 5).



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

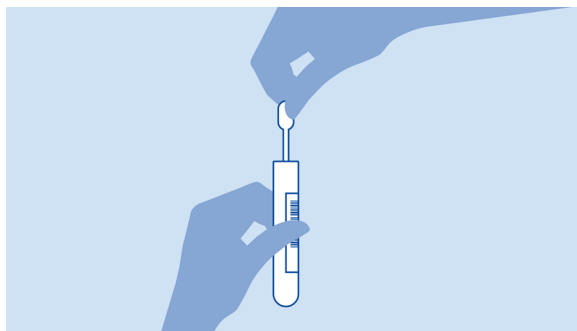
- Abra a tampa de amostras da porta principal na parte frontal do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (Figura 6).



**Figura 6. Abrir a tampa de amostras da porta principal.**

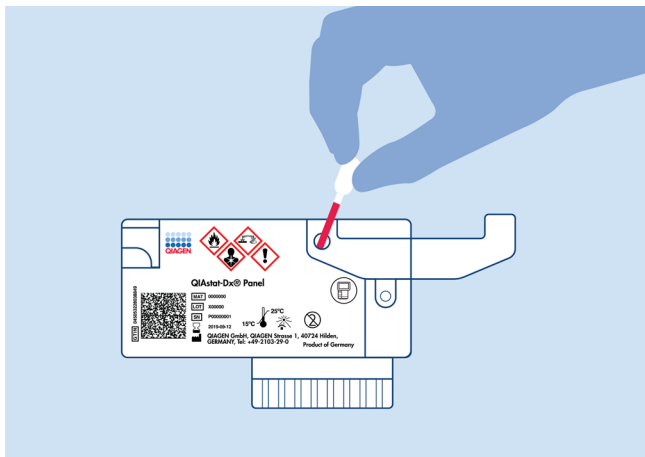
6. Abra o tubo com a amostra que vai ser analisada. Utilize a pipeta de transferência fornecida para recolher fluido até à segunda linha de enchimento da pipeta (ou seja, 200 µL) (Figura 7).

**Importante:** Não deixe entrar ar na pipeta. Se entrar ar na pipeta, remova cuidadosamente o fluido de amostra que se encontra dentro da pipeta novamente para dentro do tubo de amostra e volte a recolher o fluido.



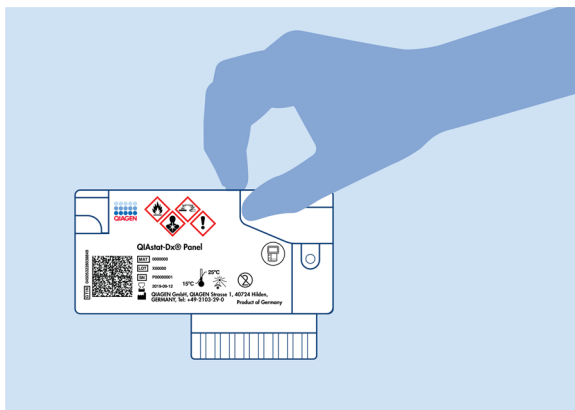
**Figura 7. Extrair amostra para a pipeta de transferência fornecida.**

7. Transfira cuidadosamente 200 µL de amostra para a porta principal do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge utilizando a pipeta de transferência de utilização única fornecida (Figura 8).



**Figura 8. Transferência da 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. Fechar a tampa da porta principal.**

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

**Importante:** Após a colocação da amostra no interior do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, o cartucho deve ser carregado no QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou no QIAstat-Dx Analyzer 2.0 no prazo de 90 minutos.

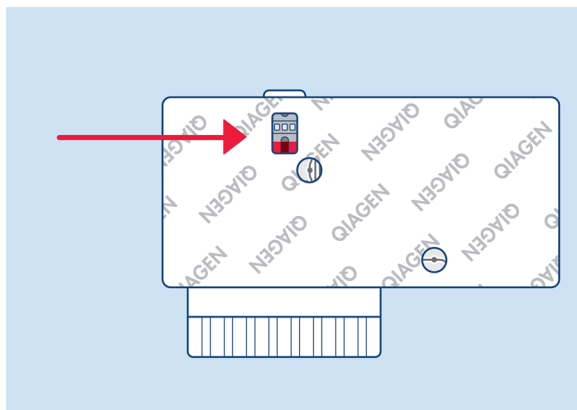


Figura 10. Janela de inspeção de amostras (seta vermelha).

## Inicialização do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou do QIAstat-Dx Analyzer 2.0

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

**Nota:** O botão de alimentação na parte traseira do módulo analítico deve estar na posição "I". Os indicadores de estado do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou do QIAstat-Dx Analyzer 2.0 passarão a azul.

2. Aguarde até que surja o ecrã principal e os indicadores de estado do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou do QIAstat-Dx Analyzer 2.0 passem a verde e parem de piscar.



3. Introduza o nome de utilizador e a palavra-passe para iniciar sessão.

**Nota:** É apresentado o ecrã Login (Iniciar sessão) se **User Access Control** (Controlo de acesso de utilizadores) estiver ativado. Se **User Access Control** (Controlo de acesso de utilizadores) estiver desativado, não é necessário um nome de utilizador/uma palavra-passe, e é apresentado o ecrã principal.

4. Se o software do ficheiro de definição de ensaio não tiver sido instalado no QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou no QIAstat-Dx Analyzer 2.0, siga as instruções de instalação antes da execução do teste ("Apêndice A: Instalar o ficheiro de definição de ensaio" na página 139 para obter mais informações).

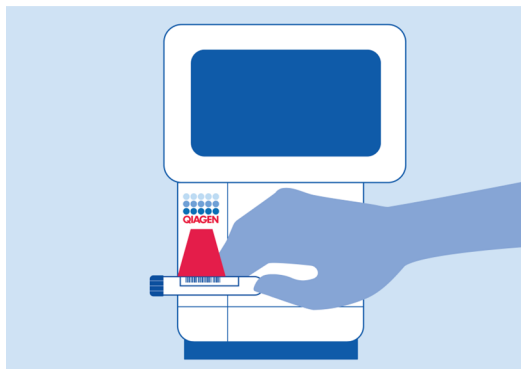
## Executar um teste

1. Prima o botão **Run Test** (Executar teste) no canto superior direito do ecrã tátil do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou do QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
2. Quando solicitado, leia o código de barras do ID da amostra que se encontra no tubo de LCR que contém a amostra, ou leia o código de barras de informações do espécime que se encontra na parte superior do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (consulte o passo 3) utilizando 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 pode introduzir o ID da amostra utilizando o teclado virtual do ecrã tátil selecionando o campo **Sample ID** (ID da amostra).

**Nota:** Dependendo da configuração do sistema selecionada, a introdução do ID do paciente pode igualmente ser solicitada nesta altura.

**Nota:** As instruções do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou do QIAstat-Dx Analyzer 2.0 são apresentadas na barra de instruções na parte inferior do ecrã tátil.



**Figura 11.** Leitura do código de barras do ID da amostra.

3. Quando solicitado, leia o código de barras do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge que vai ser utilizado (Figura 12). O QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 reconhecem automaticamente o ensaio a executar com base no código de barras do cartucho.

**Nota:** O QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 não aceitam QIAstat-Dx ME Panel Cartridges com data de validade caducada, cartuchos anteriormente utilizados ou cartuchos para ensaios que não tenham sido instalados na unidade. Nesses casos, é apresentada uma mensagem de erro e o QIAstat-Dx ME Panel Cartridge é rejeitado. Consulte o *Manual do utilizador do QIAstat-Dx Analyzer 1.0* ou o *Manual do utilizador do QIAstat-Dx Analyzer 2.0* para obter mais informações sobre a instalação dos ensaios.

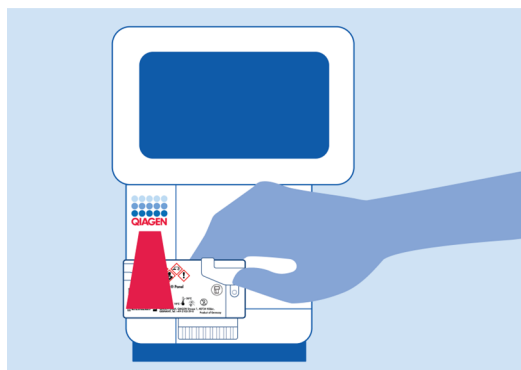
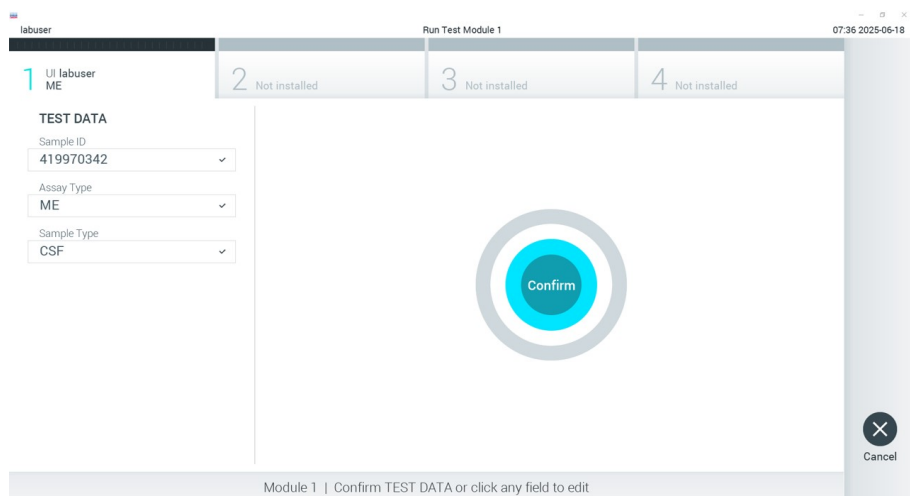


Figura 12. Leitura do código de barras do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

4. No ecrã Confirm (Confirmar), analise os dados introduzidos e realize as alterações necessárias selecionando os campos relevantes no ecrã tátil e editando as informações.
5. Prima **Confirm** (Confirmar) se todas as informações apresentadas estiverem corretas. Se necessário, selecione o campo apropriado para editar o respetivo conteúdo ou prima **Cancel** (Cancelar) para cancelar o teste (Figura 13).

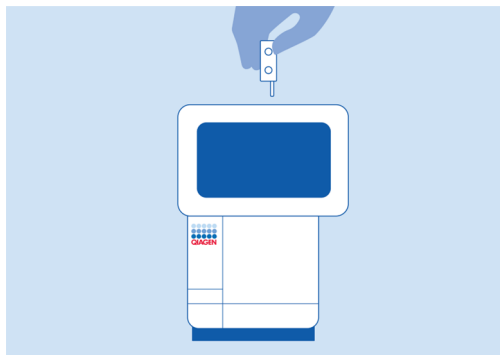


**Figura 13. Confirmação de introdução de dados.**

6. Certifique-se de que ambas as tampas de amostra da porta para esfregaço e da porta principal do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge estão 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 se abrir automaticamente, introduza 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 para dentro do instrumento QIAstat-Dx Analyzer. Posicione-o corretamente na porta de entrada de cartuchos para que o instrumento QIAstat-Dx Analyzer mova automaticamente o cartucho para dentro do módulo analítico.

**Nota:** A porta para esfregaço não é utilizada no ensaio QIAstat-Dx ME Panel.



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

7. Ao detetar 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 são necessárias ações adicionais por parte do operador para iniciar a execução.

**Nota:** O QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 não aceita um QIAstat-Dx ME Panel Cartridge diferente do utilizado e lido durante a configuração do teste. Se for introduzido um cartucho diferente do que foi lido, será gerado um erro e esse cartucho será ejetado automaticamente.

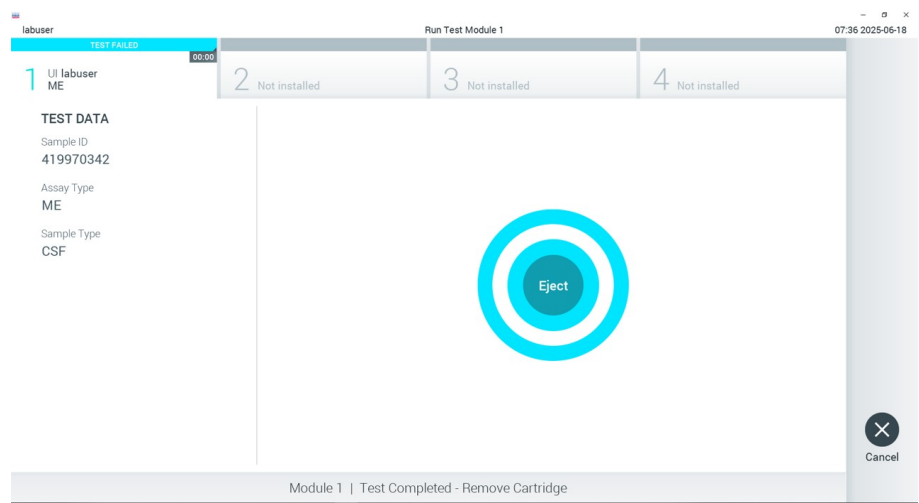
**Nota:** Até esta altura, é possível cancelar a execução do teste premindo **Cancel** (Cancelar) no canto inferior direito do ecrã tátil.

**Nota:** Dependendo da configuração do sistema, pode ser solicitado ao operador que reintroduza a respetiva palavra-passe para iniciar a execução do teste.


**Nota:** A tampa da porta de entrada de cartuchos será fechada automaticamente após 30 segundos se não for colocado um QIAstat-Dx ME Panel Cartridge na porta. Se tal acontecer, repita o procedimento a partir do passo 1.

8. Durante a execução do teste, o tempo de execução restante é apresentado no ecrã tátil.
9. Após a conclusão da execução do teste, é apresentado o ecrã Eject (Ejetar) (Figura 15), e a **barra de estado do módulo** apresenta o resultado do teste como uma das seguintes opções:
- **TEST COMPLETED** (TESTE CONCLUÍDO): O teste foi concluído com sucesso.
  - **TEST FAILED** (FALHA NO TESTE): Ocorreu um erro durante a execução do teste.
  - **TEST CANCELED** (TESTE CANCELADO): O utilizador cancelou o teste.

**Importante:** Em caso de falha do teste, contacte o Serviço de Assistência da QIAGEN.



**Figura 15. Apresentação do ecrã Eject (Ejetar).**

10. Prima  **Eject** (Ejetar) no ecrã tátil para remover o QIAstat-Dx ME Panel Cartridge e o eliminar como resíduo biológico perigoso, em conformidade com todos os regulamentos e leis nacionais e locais em matéria de saúde e segurança. O QIAstat-Dx ME Panel Cartridge deve ser removido quando a porta de entrada de cartuchos abrir e o cartucho for ejetado. Se o cartucho não for removido após 30 segundos, será automaticamente introduzido de novo no QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou no QIAstat-Dx Analyzer 2.0, e a porta de entrada de cartuchos será fechada. Se isto acontecer, prima **Eject** (Ejetar) para abrir a tampa da porta de entrada de cartuchos novamente e, em seguida, remova o cartucho.

**Importante:** Os QIAstat-Dx ME Panel Cartridges usados devem ser eliminados. Não é possível reutilizar cartuchos em testes cuja execução tenha sido iniciada e posteriormente cancelada pelo operador ou nos quais tenha sido detetado um erro.

11. Depois da ejeção do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, é apresentado o ecrã Summary (Resumo) com os resultados. Para iniciar o processo de execução de outro teste, prima **Run Test** (Executar teste).

**Nota:** Para mais informações sobre a utilização do QIAstat-Dx Analyzer 1.0, consulte o *Manual do utilizador do QIAstat-Dx Analyzer 1.0*. Para mais informações sobre a utilização do QIAstat-Dx Analyzer 2.0, consulte o *Manual do utilizador do QIAstat-Dx Analyzer 2.0*.

# Interpretação de resultados

## Interpretação do controlo interno

O QIAstat-Dx ME Panel Cartridge inclui um controlo 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 controlo interno verifica todas as etapas do processo da análise, incluindo a homogeneização da amostra, a lise de estruturas virais e celulares (através de rutura química e mecânica), a purificação do ácido nucleico, a transcrição reversa e real-time PCR.

Um sinal positivo do controlo interno indica que todas as etapas do processamento realizadas pelo QIAstat-Dx ME Panel Cartridge foram bem-sucedidas.

Um sinal negativo do controlo interno não anula nenhum resultado positivo para alvos detetados e identificados, mas invalida todos os resultados negativos na análise. Consequentemente, o teste deve ser repetido se o sinal de controlo interno for negativo.

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

Tabela 3. Interpretação de resultados do controlo interno

Resultado do controlo	Explicação	Ação
Passed (Aprovado)	O controlo interno foi amplificado com sucesso	A execução foi concluída com sucesso. Todos os resultados são válidos e podem ser comunicados. Os agentes patogénicos detetados são comunicados como positivo (positivo) e os agentes patogénicos não detetados são comunicados como negativo (negativo).
Failed (Com falha)	O controlo interno falhou	Os agentes patogénicos detetados positivamente são comunicados, mas todos os resultados negativos (agente [s] patogénico[s] analisado[s], mas não detetado[s]) são inválidos.  Repita o teste com um novo QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel Cartridge.



**Nota:** As imagens do ecrã do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou do QIAstat-Dx Analyzer 2.0 nesta secção são apenas um exemplo e poderão não representar os resultados de agentes patogénicos específicos fornecidos para o QIAstat-Dx ME Panel.

## Visualização de resultados com o QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou o QIAstat-Dx Analyzer 2.0

O QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 interpreta e guarda automaticamente os resultados do teste. Após a ejeção do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, o ecrã Summary (Resumo) de resultados é apresentado automaticamente (Figura 16).

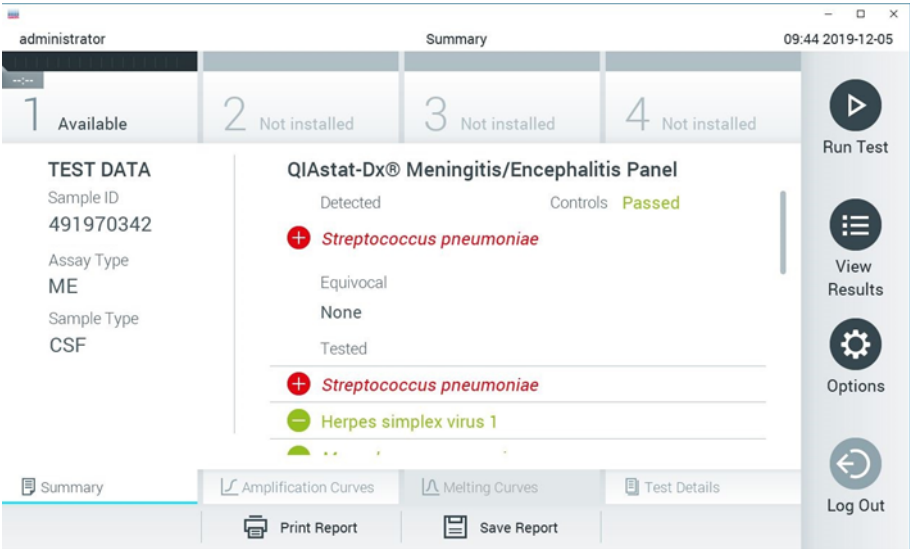


Figura 16. Exemplo do ecrã Summary (Resumo) de resultados, com Test Data (Dados do teste) no painel esquerdo e o Summary (Resumo) do teste no painel principal do QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

Estão disponíveis neste ecrã outros separadores com mais informações. Esses separadores são explicados nas seguintes secções:

- **Amplification curves** (Curvas de amplificação) ("Visualizar curvas de amplificação" na página 52)
- **Melting curves** (Curvas de fusão) (este separador está desativado no QIAstat-Dx ME Panel)
- **Test Details** (Detalhes do teste) ("Visualizar detalhes do teste" na página 55)

A Figura 17 mostra o ecrã do QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

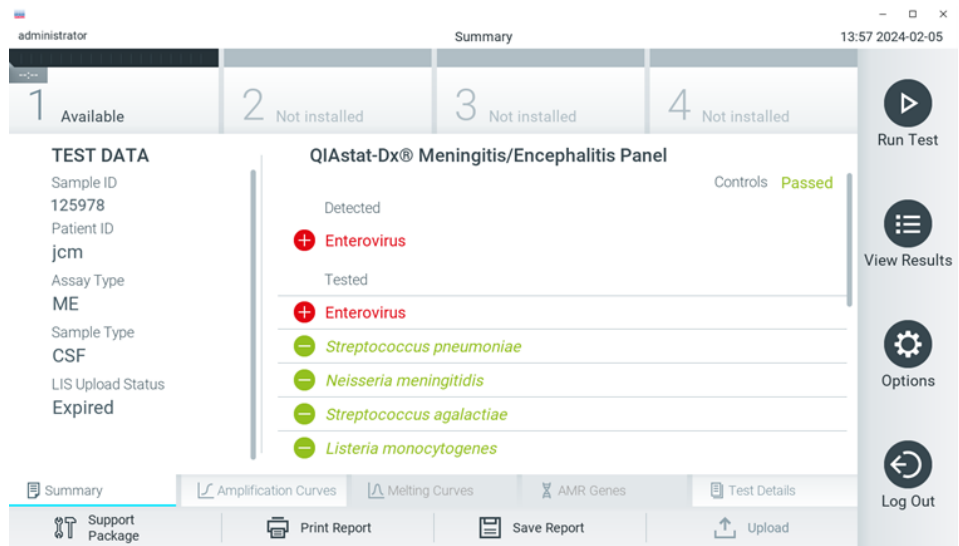





Figura 17. Exemplo do ecrã Summary (Resumo) de resultados, com Test Data (Dados do teste) no painel esquerdo e o Summary (Resumo) do teste no painel principal do QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

O QIAstat-Dx Analyzer 2.0 tem um separador adicional:

- **AMR genes** (Genes AMR): este separador está desativado no QIAstat-Dx ME Panel.

**Nota:** a partir deste ponto, quando as funções explicadas forem as mesmas, serão utilizadas capturas de ecrã de exemplo quando se fizer referência ao QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e/ou ao QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

A parte principal do ecrã apresenta as seguintes listas e utiliza símbolos e códigos coloridos para indicar os resultados:

- A primeira lista, no cabeçalho **Detected** (Detetado), inclui todos os agentes patogénicos detetados e identificados na amostra, os quais são precedidos de um sinal  e apresentados a vermelho.
- A segunda lista, no cabeçalho **Equivocal** (Ambíguo), não é utilizada. Os resultados ambíguos não são aplicáveis ao QIAstat-Dx ME Panel, pelo que a lista **Equivocal** (Ambíguo) estará sempre vazia.
- A terceira lista, no cabeçalho **Tested** (Testado), inclui todos os agentes patogénicos analisados na amostra. Os agentes patogénicos detetados e identificados na amostra são precedidos por um sinal  e apresentados a vermelho. Os agentes patogénicos analisados, mas não detetados, são precedidos por um sinal  e apresentados a verde. Os agentes patogénicos inválidos são também apresentados nesta lista.

**Nota:** os agentes patogénicos detetados e identificados na amostra são apresentados nas listas **Detected** (Detetado) e **Tested** (Testado).

Se o teste não tiver sido concluído com sucesso, será apresentada a mensagem **Failed** (Com falha), seguida do código de erro específico.

São apresentados os seguintes Test Data (Dados do teste) no lado esquerdo do ecrã:


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

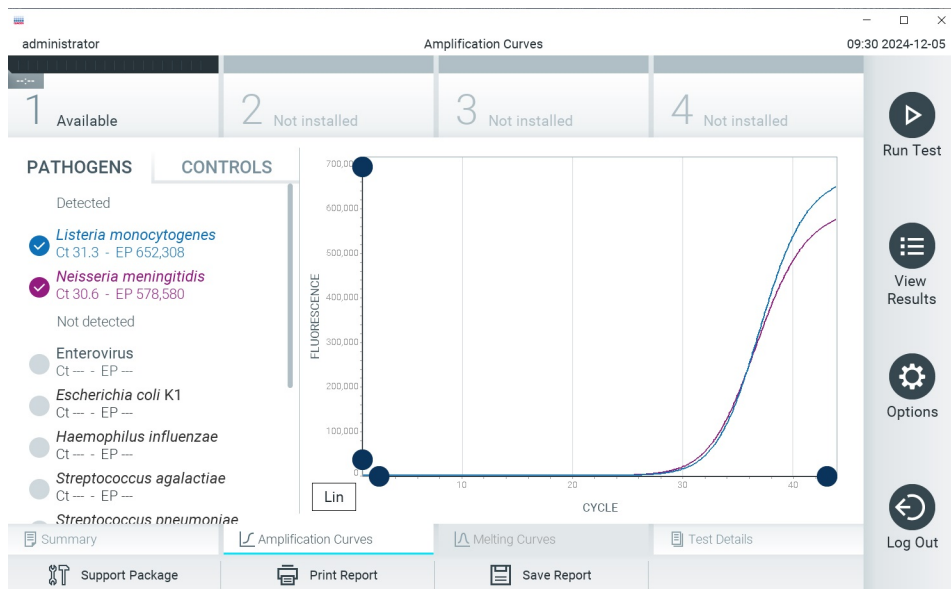
Estão disponíveis mais informações sobre o ensaio, que dependem dos direitos de acesso do operador, nos separadores na parte inferior do ecrã (por exemplo, gráficos de amplificação e detalhes do teste).

É possível exportar um relatório com os dados do ensaio para um dispositivo de armazenamento USB externo. Introduza o dispositivo de armazenamento USB numa das portas USB do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou do QIAstat-Dx Analyzer 2.0 e prima **Save Report** (Guardar relatório) na barra inferior do ecrã. Este relatório pode ser exportado posteriormente, em qualquer altura, seleccionando o teste na lista **View Result** (Ver resultados).

Também é possível enviar um relatório para a impressora, premindo o botão **Print Report** (Imprimir relatório) na barra inferior do ecrã.

## Visualizar curvas de amplificação

Para visualizar as curvas de amplificação de teste dos agentes patogénicos detetados, prima o separador  **Amplification Curves** (Curvas de amplificação) (Figura 18).



**Figura 18. Ecrã Amplification Curves (Curvas de amplificação) (separador PATHOGENS [AGENTES PATOGENÍCOS]).**

As informações sobre os agentes patogénicos testados e os controlos são apresentadas à esquerda e as curvas de amplificação são apresentadas no centro.

**Nota:** Se User Access Control (Controlo de acesso do utilizador) estiver ativado no QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou no QIAstat-Dx Analyzer 2.0, o ecrã **Amplification Curves** (Curvas de amplificação) estará disponível apenas para operadores com direitos de acesso.

Prima o separador **PATHOGENS** (AGENTES PATOGENÍCOS), à esquerda, para apresentar os gráficos que correspondem aos agentes patogénicos testados. Para selecionar os agentes patogénicos que serão apresentados no gráfico de amplificação, prima o nome do agente patogénico. É possível selecionar apenas um agente patogénico, vários agentes patogénicos ou nenhum agente patogénico. A cada agente patogénico da lista selecionada é atribuída

uma cor correspondente à curva de amplificação associada ao agente patogénico. Os agentes patogénicos não selecionados são apresentados a cinzento.

Os valores de  $C_T$  e de fluorescência de ponto final (Endpoint Fluorescence, EP) correspondentes são apresentados por baixo do nome de cada agente patogénico.

Prima o separador **CONTROLS** (CONTROLOS), à esquerda, para visualizar os controlos no gráfico de amplificação. Prima o círculo ao lado do nome do controlo para o selecionar ou anular a seleção (Figura 19).

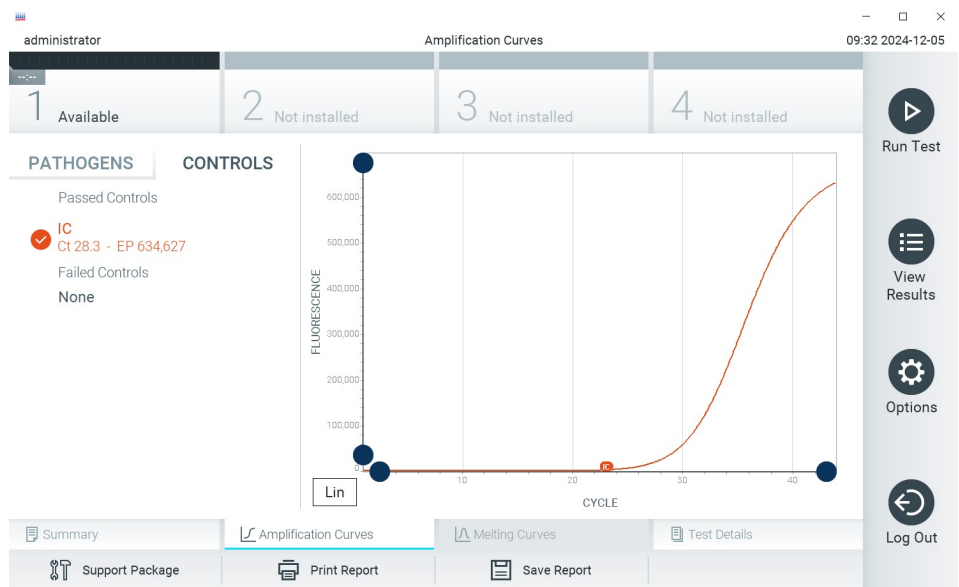




Figura 19. Ecrã Amplification Curves (Curvas de amplificação) (separador CONTROLS [CONTROLOS]).

O gráfico de amplificação apresenta a curva de dados dos agentes patogénicos ou dos controlos selecionados. Para alternar entre a escala logarítmica ou linear para o eixo Y, prima o botão Lin ou Log no canto inferior esquerdo do gráfico.

As escalas do eixo X e do eixo Y podem ser ajustadas ao utilizar os  **seletores azuis** em cada eixo. Prima e mantenha premido um seletor azul e, em seguida, desloque-o para a localização pretendida no eixo. Mova um seletor azul para a origem do eixo para regressar aos valores predefinidos.

## Visualizar detalhes do teste

Prima  **Test Details** (Detalhes do teste) na barra de menu de separadores na parte inferior do ecrã tátil para analisar mais detalhadamente os resultados. Deslize o ecrã para baixo para ver o relatório completo.

São apresentados os seguintes Test Details (Detalhes do teste) no centro do ecrã (Figura 20):

- User ID (ID do utilizador)
- Cartridge SN (N.º de série do cartucho)
- Cartridge expiration date (Data de validade do cartucho)
- Module SN (Número de série do módulo)
- Test Status (Estado do teste) (Completed [Concluído], Failed [Com falha] ou Canceled [Cancelado] pelo operador)
- Error Code (Código de erro) (se aplicável)
- Test start date and time (Data e hora de início do teste)
- Test execution time (Tempo de realização do teste)
- Assay Name (Nome do ensaio)

- Test ID (ID do teste)
- Test Result (Resultado do teste)
  - **Positive** (Positivo) (se, pelo menos, um agente patogénico de meningite/encefalite for detetado/identificado)
  - **Negative** (Negativo) (se nenhum agente patogénico de meningite/encefalite for detetado)
  - **Failed** (Com falha) (ocorreu um erro ou o teste foi cancelado pelo utilizador)
- Lista de analitos analisados no ensaio, com  $C_T$  e fluorescência de ponto final em caso de sinal positivo
- Controlo interno, com  $C_T$  e fluorescência de ponto final

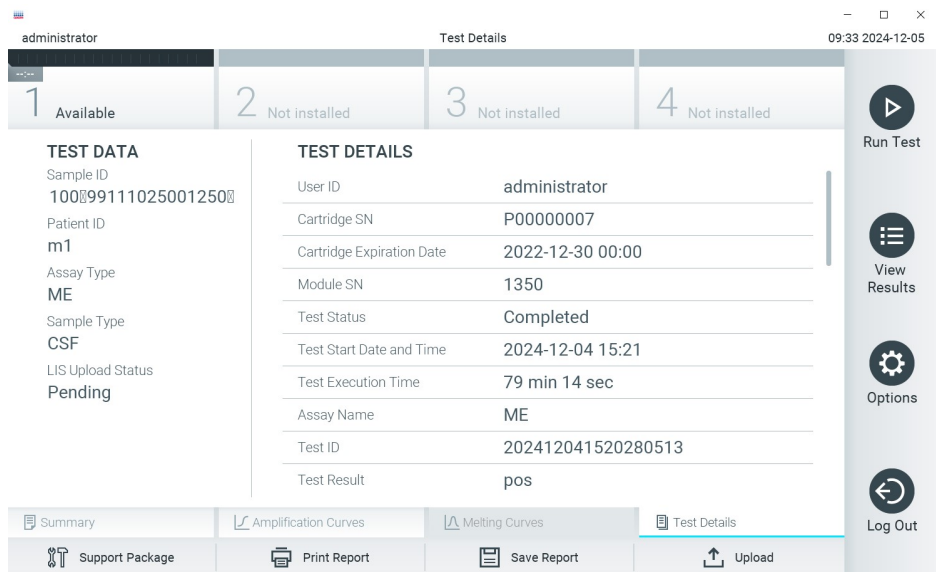



Figura 20. Exemplo de ecrã com apresentação do campo Test Data (Dados do teste) no painel da esquerda e o campo Test Details (Detalhes do teste) no painel principal.



## Pesquisar resultados de testes anteriores

Para visualizar os resultados de testes anteriores guardados no repositório de resultados, prima  **View Results** (Visualizar resultados) na barra do menu principal (Figura 21).

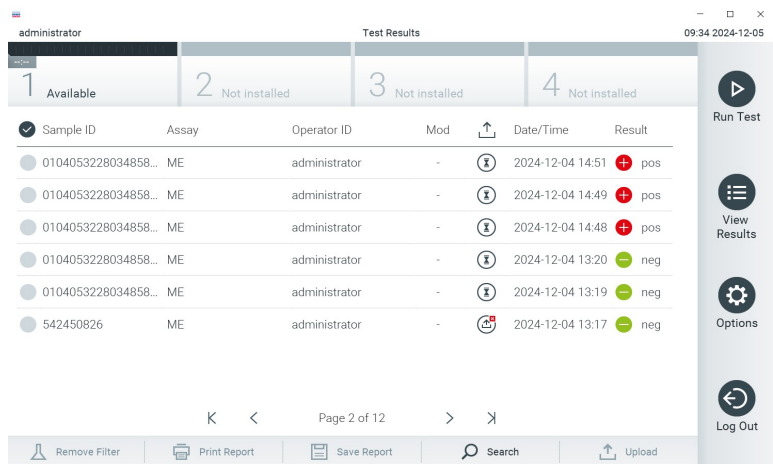



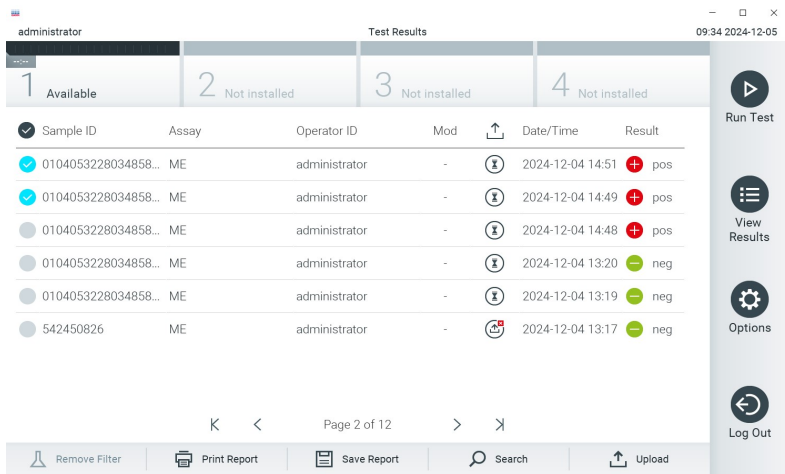
Figura 21. Exemplo do ecrã View Results (Visualizar resultados).

Estão disponíveis 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 (Módulo) (módulo analítico no qual o teste foi executado)
- Date/Time (Data/Hora) (data e hora em que o teste foi concluído)
- Result (Resultado) (desfecho do teste: positive [positivo] [pos], negative [negativo] [neg], failed [com falha] [fail] ou successful [bem-sucedido] [suc])

**Nota:** Se User Access Control (Controlo de acesso do utilizador) estiver ativado no QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou no QIAstat-Dx Analyzer 2.0, os dados para os quais o utilizador não disponha de direitos de acesso serão ocultados com asteriscos.

Selecione um ou mais resultados de teste premindo o círculo cinzento à esquerda da Sample ID (ID da amostra). Será apresentada uma marca de verificação ao lado dos resultados selecionados. Anule a seleção dos resultados do teste premindo esta marca de verificação. Toda a lista de resultados pode ser selecionada premindo a  **marca de verificação** na linha superior (Figura 22).








**Figura 22. Exemplo de seleção de resultados do teste no ecrã View Results (Visualizar resultados).**

Prima em qualquer lugar na linha do teste para visualizar o resultado de um teste específico.

Prima o cabeçalho de uma coluna (por exemplo, Sample ID [ID da amostra]) para ordenar a lista por ordem ascendente ou descendente, de acordo com esse parâmetro. A lista só pode ser ordenada de acordo com uma coluna de cada vez.

A coluna Result (Resultado) apresenta o desfecho de cada teste (Tabela 4).

Tabela 4. Descrições dos resultados do teste no ecrã View Results (Visualizar resultados)

Desfecho	Resultado	Descrição	Ação
Positive (Positivo)	 pos	Pelo menos um agente patogénico é positivo	Consulte o ecrã Summary (Resumo) de resultados ou a impressão dos resultados para obter resultados específicos de cada agente patogénico.
Positive with warning (Positivo com aviso)	 !pos*	Pelo menos um agente patogénico é positivo, mas o controlo interno falhou	Consulte o ecrã Summary (Resumo) de resultados ou a impressão dos resultados para obter resultados específicos de cada agente patogénico.
Negative (Negativo)	 neg	Não foram detetados analitos.	Consulte o ecrã Summary (Resumo) de resultados ou a impressão dos resultados para obter resultados específicos de cada agente patogénico.
Failed (Com falha)	 fail	O teste falhou porque ocorreu um erro, o teste foi cancelado pelo utilizador ou não foram detetados agentes patogénicos e o controlo interno falhou.	Repita o teste com um novo cartucho. Aceite os resultados do teste repetido. Se o erro persistir, contacte os Serviços de Assistência da QIAGEN para obter mais instruções.
Successful (Bem-sucedido)	 Suc	O teste foi positivo ou negativo, mas o utilizador não possui os direitos de acesso para visualizar os respetivos resultados.	Inicie sessão num perfil de utilizador com direitos para visualizar os resultados.

Prima **Save Report** (Guardar relatório) para guardar o(s) relatório(s) do(s) resultado(s) selecionado(s) em formato PDF num dispositivo de armazenamento USB externo.


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

Prima **Search** (Pesquisar) para pesquisar os resultados do teste por Sample ID (ID da amostra), Assay (Ensaio) e Operator ID (ID do operador). Introduza a sequência de pesquisa utilizando o teclado virtual e prima **Enter** para iniciar a pesquisa. Apenas serão apresentados nos resultados da pesquisa os registros que incluam o texto de pesquisa.

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

Prima e mantenha premido um título de uma coluna para aplicar um filtro com base nesse parâmetro. Para alguns parâmetros, como Sample ID (ID da amostra), é apresentado o teclado virtual para que possa ser introduzida a sequência de pesquisa do filtro.

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





O símbolo  à esquerda de um título de uma coluna indica que o filtro da coluna está ativo.


É possível remover um filtro premindo Remove Filter (Remover filtro) na barra do submenu.


## Exportar resultados para uma unidade USB

Em qualquer separador do ecrã View Results (Visualizar resultados), selecione **Save Report** (Guardar relatório) para exportar e guardar uma cópia dos resultados do teste em formato PDF numa unidade USB (Figura 23 e 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 ficheiro PDF é apresentada na Tabela 5.

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

	Desfecho	Símbolo	Descrição
Resultado do agente patogénico	Detected (Detetado)		Agente patogénico detetado
	Not Detected (Não detetado)	Sem símbolo	Agente patogénico não detetado
	Invalid (Inválido)	Sem símbolo	O controlo interno falhou, não há um resultado válido para este alvo e a amostra deve ser testada novamente
Estado dos testes	Completed (Concluído)		O teste foi concluído e o controlo interno e/ou um ou mais alvos foram detetados
	Failed (Com falha)		O teste falhou
Controlos internos	Passed (Aprovado)		O controlo interno foi aprovado
	Failed (Com falha)		O controlo interno falhou


**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*

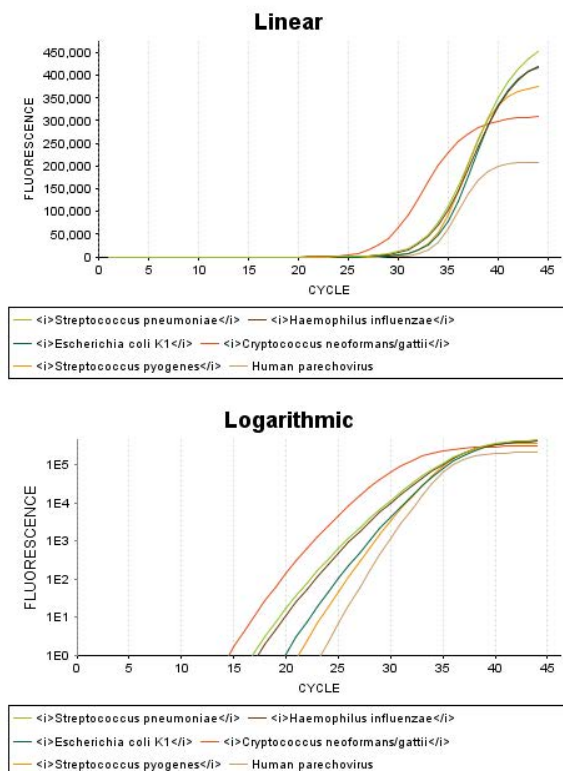
User administrator      Test Status Completed  
Internal Controls Passed

**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</i> K1	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 da amostra com dados do ensaio.**

## Imprimir resultados

Certifique-se de que está ligada uma impressora ao QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou ao QIAstat-Dx Analyzer 2.0 e de que o controlador adequado está instalado. Prima **Print Report** (Imprimir relatório) para enviar uma cópia dos resultados do teste em PDF para a impressora.

## Interpretação de resultados dos agentes patogénicos

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 utilizados como a única base de diagnóstico, tratamento ou outras decisões de tratamento de pacientes.
- Os resultados positivos não excluem a coinfeção por organismos não incluídos no QIAstat-Dx ME Panel. O agente ou os agentes detetados poderão não ser a causa definitiva da doença.
- Nem todos os agentes de infeção do SNC são detetados por este teste e a sensibilidade em ambiente clínico pode ser diferente da descrita no folheto informativo.
- O QIAstat-Dx ME Panel não se destina a ser utilizado para testar espécimes colhidos de dispositivos médicos permanentes no SNC.
- Um resultado negativo com o QIAstat-Dx ME Panel não exclui a natureza infecciosa da síndrome. Os resultados negativos num ensaio podem ter origem em diversos fatores e suas combinações, incluindo erros de manuseamento de amostras, variação nas sequências do ácido nucleico alvo do ensaio, infeção por organismos não incluídos no ensaio, níveis de organismos incluídos abaixo do limite de deteção do ensaio e utilização de certos medicamentos, terapias ou agentes.
- O QIAstat-Dx ME Panel não se destina a analisar amostras diferentes das descritas nestas instruções de utilização. As características de desempenho do teste foram determinadas apenas com LCR.
- O QIAstat-Dx ME Panel destina-se a ser utilizado em conjunto com o padrão de cuidados (por exemplo, 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 com formação, no contexto de todos os resultados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos relevantes.

- O QIAstat-Dx ME Panel apenas pode ser utilizado 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 detetados.
- Os ácidos nucleicos bacterianos, virais e fúngicos poderão persistir in vivo, mesmo que o organismo não seja viável ou infeccioso. A deteção de um marcador alvo não implica que o organismo correspondente seja o agente causador da infeção ou dos sintomas clínicos.
- A deteção de ácidos nucleicos bacterianos, virais e fúngicos depende da colheita, do manuseamento, do transporte, do armazenamento e do carregamento adequados da amostra no QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Operações inadequadas em qualquer um dos processos anteriormente referidos podem provocar resultados incorretos, incluindo resultados falso-positivos ou falso-negativos.
- A sensibilidade e a especificidade do ensaio para os organismos específicos e para todos os organismos combinados são parâmetros de desempenho intrínseco de um dado ensaio e não variam em função da prevalência. Pelo contrário, os valores preditivos negativos e positivos de um resultado de teste dependem da prevalência da doença/organismo. De notar que uma maior prevalência favorece o valor preditivo positivo dos resultados de um teste, enquanto uma menor prevalência favorece o valor preditivo negativo desses mesmos resultados.
- A contaminação accidental da amostra de LCR com *Propionibacterium acnes*, um organismo comensal comum da flora da pele, pode gerar um sinal inesperado (baixopositivo) para o alvo de *Mycoplasma pneumoniae* no QIAstat-Dx ME Panel. O manuseamento normal das amostras de LCR deve evitar esta potencial contaminação.

\* Os instrumentos DiagCORE Analyzer com a versão de software 1.4 ou 1.5 do QIAstat-Dx podem ser utilizados como alternativa ao QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

- Os resultados obtidos durante o estudo de coinfeção 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 de VHS-1 em amostras positivas para *S. pneumoniae* devem ser interpretados com precaução. 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 ( $1,00E+05$  TCID<sub>50</sub>/mL).
- Devido à natureza sensível da detecção de agentes patogénicos pelo QIAstat-Dx ME Panel, e de forma a prevenir a contaminação do espécime, é crucial seguir as práticas laboratoriais microbiológicas padrão. O pessoal do laboratório clínico pode ser a fonte dos agentes patogénicos (por exemplo, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, etc.) detetáveis pelo QIAstat-Dx ME Panel.
- A contaminação do espécime pode ocorrer enquanto o espécime está a ser colhido, transportado ou analisado. É recomendado cumprir as melhores práticas de procedimentos de manipulação de amostras e testagem para minimizar o risco de contaminação, que poderia levar a resultados falso-positivos. Precauções adicionais podem incluir EPI adicionais, como máscaras, principalmente em caso de sinais ou de sintomas de infeção respiratória.
- Só serão detetadas as estirpes de *E. coli* que tenham o antígeno capsular K1. Todas as outras estirpes/serotipos de *E. coli* não serão detetados.
- Só serão detetadas as estirpes de *N. meningitidis* encapsuladas. A *N. meningitidis* não encapsulada não será detetada.

# Características de desempenho

## Desempenho analítico

O desempenho analítico apresentado abaixo foi demonstrado utilizando o QIAstat-Dx Analyzer 1.0. O QIAstat-Dx Analyzer 2.0 utiliza o mesmo módulo analítico que o QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e, por conseguinte, 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 analisadas geram um resultado positivo.

O LoD de cada agente patogénico do QIAstat-Dx ME Panel foi avaliado pela análise de diluições de amostras analíticas preparadas a partir de stocks obtidos em fornecedores comerciais (ZeptoMetrix® e ATCC®).

A concentração do LoD foi determinada para um total de 40 estirpes de agentes patogénicos. O LoD do QIAstat-Dx ME Panel foi determinado por analito utilizando estirpes selecionadas que representam cada um dos agentes patogénicos que é possível detetar com o QIAstat-Dx ME Panel. Todas as diluições de amostras foram preparadas utilizando LCR artificial. Para confirmar a concentração do LoD estabelecida, a taxa de detecção necessária para todas as réplicas foi  $\geq 95\%$ . Foram realizados testes adicionais de amostras preparadas utilizando LCR clínico negativo para avaliar a equivalência.

Foram utilizados, pelo menos, 4 lotes de cartuchos diferentes e, pelo menos, 3 QIAstat-Dx Analyzers diferentes para determinar o LoD de cada agente patogénico.

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

Tabela 6. Resultados do limite de detecção

Agente patogénico	Estirpe	Fornecedor	Concentração do LoD*	Unidades	Taxa de detecção
VHS-1	HF	ATCC	2,81E+02	TCID <sub>50</sub> /mL	30/30
VHS-1	Macintyre	ZeptoMetrix	3,38E+02	TCID <sub>50</sub> /mL	30/30
VHS-2	G	ATCC	2,81E+01	TCID <sub>50</sub> /mL	30/30
VHS-2	VHS-2. (Estirpe: MS)	ZeptoMetrix	1,26E+01	TCID <sub>50</sub> /mL	29/30
<i>Escherichia coli</i> K1	Estirpe 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 [estirpe 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. Estirpe 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)

Agente patogénico	Estirpe	Fornecedor	Concentração do 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 <sub>50</sub> /mL	30/30
Citomegalovírus	Davis	ATCC	1,00E+01	TCID <sub>50</sub> /mL	30/30
Enterovírus A	Coxsackievírus A16	ZeptoMetrix	3,79E+00	TCID <sub>50</sub> /mL	31/31
Enterovírus A	A6, espécie A. Estirpe Gdula	ATCC	1,60E+02	TCID <sub>50</sub> /mL	31/31
Enterovírus B	Coxsackievírus B5	ZeptoMetrix	8,91E+01	TCID <sub>50</sub> /mL	30/30
Enterovírus B	Coxsackievírus A9, espécie B	ZeptoMetrix	4,36E+01	TCID <sub>50</sub> /mL	28/29
Enterovírus C	Coxsackievírus A17, espécie C. Estirpe G-12	ATCC	1,58E+01	TCID <sub>50</sub> /mL	30/30
Enterovírus C	Coxsackievírus A24. Estirpe DN-19	ATCC	4,99E+00	TCID <sub>50</sub> /mL	30/30
Enterovírus D	EV 70, espécie D, estirpe J670/71	ATCC	4,99E+01	TCID <sub>50</sub> /mL	30/31
Enterovírus D	Enterovírus D68. Estirpe US/MO/14-18947	ATCC	5,06E+02	TCID <sub>50</sub> /mL	30/30

Tabela 6. Resultados do limite de detecção (continuação)

Agente patogénico	Estirpe	Fornecedor	Concentração do LoD*	Unidades	Taxa de detecção
VHH-6	VHH-6A. (Estirpe: GS) lisado	ZeptoMetrix	3,13E+04	cp/mL	32/32
VHH-6	VHH-6B. (Estirpe: Z29)	ZeptoMetrix	7,29E+04	cp/mL	30/30
HPeV	Serotipo 1. Estirpe Harris	ZeptoMetrix	1,07E+03	TCID <sub>50</sub> /mL	31/31
HPeV	Serotipo 3	ZeptoMetrix	3,38E+01	TCID <sub>50</sub> /mL	30/30
VZV	Ellen	ZeptoMetrix	1,71E+03	cp/mL	30/30
VZV	Oka	ATCC	5,00E-02	TCID <sub>50</sub> /mL	31/31
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotipo D, estirpe 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, estirpe 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

\* É reportado o LoD mais elevado.

\*\* O LoD mais elevado foi obtido em LCR artificial.

Inclusividade (reatividade analítica)

O estudo de inclusividade (reatividade analítica) aumentou a lista de estirpes de agentes patogénicos 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 estirpes dos mesmos organismos com uma concentração próxima ou superior ao respetivo limite de detecção.

Foi incluída no estudo uma variedade de estirpes clinicamente relevantes de cada organismo alvo do QIAstat-Dx ME Panel (estirpes de inclusividade) que representam subtipos de organismos, estirpes e serotipos de diferentes diversidades temporais e geográficas de cada analito. 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 estirpes, subtipos, serotipos e genótipos relevantes para os diferentes organismos (por exemplo, uma variedade de diferentes estirpes de meningite/encefalite isoladas de todo o mundo e em diferentes anos civis) (Tabela 7). Todas as estirpes de inclusividade testadas como parte do estudo foram detetadas pelo painel.
- Análise *in silico*: para fazer previsões de reatividade do ensaio de todas as sequências de oligonucleótidos primers-sonda incluídas no painel em relação a bases de dados de sequências publicamente disponíveis para detetar qualquer possível reação cruzada ou detecção inesperada de qualquer conjunto de primers, foi realizada uma análise *in silico*. Além disso, foram incluídas estirpes não disponíveis para testes *in vitro* na análise *in silico* para confirmar a inclusividade prevista das diferentes estirpes dos mesmos organismos (Tabela 8). A análise *in silico* confirmou a inclusividade (sem padrões críticos que causem um impacto negativo) em todas as estirpes existentes dos alvos do QIAstat-Dx ME Panel, incluindo todos os subtipos relevantes definidos pelo organismo dentro do painel.

Com base na análise *em vitro* e *in silico*, os primers e as sondas do QIAstat-Dx ME Panel são inclusivos em termos das estirpes clinicamente prevalentes e relevantes de cada agente patogénico. Todas as estirpes de inclusividade testadas como parte do estudo foram detetadas pelo painel. A inclusividade foi confirmada por análise *in silico* (sem padrões críticos que causem impacto negativo) para todas as estirpes existentes de alvos do QIAstat-Dx ME Panel.



Tabela 7. Resultados do teste in vitro de inclusividade de todos os agentes patogênicos testados com o ensaio QIAstat-Dx ME Panel. As estirpes a negrito foram testadas nos estudos de LoD.

Agente patogénico	Estirpe/subtipo	Fornecedor	ID do catálogo	Ve­zes de LoD
<b>Escherichia coli K1</b>	<b>Estirpe C5 [Bort]; O18ac:K1:H7</b>	<b>ATCC</b>	<b>700973</b>	<b>1x</b>
<b>Escherichia coli K1</b>	<b>NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7</b>	<b>ATCC</b>	<b>11775</b>	<b>1x</b>
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	Estirpe Bi 7509/41; O7:K1:H-	NCTC	9007	1x
Escherichia coli K1	Estirpe 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
<b>Haemophilus influenzae</b>	<b>Tipo e [estirpe AMC 36-A-7]</b>	<b>ATCC</b>	<b>8142</b>	<b>1x</b>
<b>Haemophilus influenzae</b>	<b>Tipo b (encapsulado)</b>	<b>ATCC</b>	<b>10211</b>	<b>1x</b>
Haemophilus influenzae	L-378	ATCC	49766	0,1x
Haemophilus influenzae	Não tipável [estirpe Rd KW20]	ATCC	51907	0,3x
Haemophilus influenzae	Não tipável [estirpe 180-a]	ATCC	11116	1x
Haemophilus influenzae	Tipo a [estirpe AMC 36-A-3]	ATCC	9006	0,1x
Haemophilus influenzae	Tipo d [estirpe AMC 36-A-6]	ATCC	9008	0,3x

Tabela 7. Resultados do teste in vitro de inclusividade de todos os agentes patogênicos testados com o ensaio QIAstat-Dx ME Panel. As estirpes a negrito foram testadas nos estudos de LoD. (continuação)

Agente patogénico	Estirpe/subtipo	Fornecedor	ID do catálogo	Ve­zes de LoD
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo f [estirpe GA-1264]	ATCC	700223	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo c [estirpe C 9007]	ATCC	49699	0,1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Estirpe Rab	ATCC	31512	0,3x
<b><i>Listeria monocytogenes</i></b>	<b>Tipo 4b. Estirpe Li 2</b>	<b>ATCC</b>	<b>19115</b>	<b>1x</b>
<b><i>Listeria monocytogenes</i></b>	<b>Tipo ½b</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0801534</b>	<b>1x</b>
<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. Estirpe 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
<b><i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)</b>	<b>Serotipo Y. M-112 [BO-6]</b>	<b>ATCC</b>	<b>35561</b>	<b>1x</b>
<b><i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)</b>	<b>Serotipo B. M2092</b>	<b>ATCC</b>	<b>13090</b>	<b>1x</b>
<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

Tabela 7. Resultados do teste in vitro de inclusividade de todos os agentes patogênicos testados com o ensaio QIAstat-Dx ME Panel. As estirpes a negrito foram testadas nos estudos de LoD. (continuação)

Agente patogénico	Estirpe/subtipo	Fornecedor	ID do catálogo	Ve­zes de LoD
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	sequência com gene variante ctrA	IDT	gBlock	0,1x
<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
<b><i>Streptococcus agalactiae</i></b>	<b>G19 grupo B</b>	<b>ATCC</b>	<b>13813</b>	<b>1x</b>
<b><i>Streptococcus agalactiae</i></b>	<b>Z019</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0801545</b>	<b>1x</b>
<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. Estirpe de tipagem D136C(3) [3 Cole 106, CIP 82.45]	ATCC	12403	0,3x

Tabela 7. Resultados do teste in vitro de inclusividade de todos os agentes patogênicos testados com o ensaio QIAstat-Dx ME Panel. As estirpes a negrito foram testadas nos estudos de LoD. (continuação)

Agente patogénico	Estirpe/subtipo	Fornecedor	ID do catálogo	Ve­zes de LoD
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3139 [CNCTC 1/82] Serotipo IV	ATCC	49446	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Estirpe 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
<b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b>	<b>19F</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0801439</b>	<b>1x</b>
<b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b>	<b>Serotipo 1. NCTC 7465</b>	<b>ATCC</b>	<b>33400</b>	<b>1x</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	DCC1476 [Suécia 15A-25]	ATCC	BAA-661	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Diplococcus pneumoniae; Tipo 3. Estirpe [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

Tabela 7. Resultados do teste in vitro de inclusividade de todos os agentes patogênicos testados com o ensaio QIAstat-Dx ME Panel. As estirpes a negrito foram testadas nos estudos de LoD. (continuação)

Agente patogénico	Estirpe/subtipo	Fornecedor	ID do catálogo	Ve­zes de LoD
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotipo 5. SPN1439-106 [Colombia 5-19]	ATCC	BAA-341	1x
<b><i>Streptococcus pyogenes</i></b>	<b>Z472; Serotipo M1</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0804351</b>	<b>1x</b>
<b><i>Streptococcus pyogenes</i></b>	<b>Bruno [CIP 104226]</b>	<b>ATCC</b>	<b>19615</b>	<b>1x</b>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	C203 – Tipo 3	ATCC	12384	0,3x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Grupo a, tipo 14	ATCC	12972	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Grupo a, tipo 23	ATCC	8133	0,3x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z018; Serotipo M58	ZeptoMetrix	0801512	10x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Grupo Lancefield A / C203 S	ATCC	14289	0,1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Grupo a, tipo 12. Estirpe de tipagem T12 [F. Griffith SF 42]	ATCC	12353	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	NCTC 8709 (Tipo 6 brilhante)	ATCC	12203	0,1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Serotipo M1. MGAS 5005	ATCC	BAA-947	100x
<b><i>Mycoplasma pneumoniae</i></b>	<b>M129</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0801579</b>	<b>1x</b>
<b><i>Mycoplasma pneumoniae</i></b>	<b>PI 1428</b>	<b>ATCC</b>	<b>29085</b>	<b>1x</b>

Tabela 7. Resultados do teste in vitro de inclusividade de todos os agentes patogênicos testados com o ensaio QIAstat-Dx ME Panel. As estirpes a negrito foram testadas nos estudos de LoD. (continuação)

Agente patogénico	Estirpe/subtipo	Fornecedor	ID do catálogo	Veze de LoD
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Estirpe FH do agente de Eaton [NCTC 10119]	ATCC	15531	0,1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	UTMB-10P	ATCC	49894	0,3x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	MAC	ATCC	15492	0,1x
<b>Enterovírus</b>	<b>A6, espécie A. Estirpe Gdula</b>	<b>ATCC</b>	<b>VR-1801</b>	<b>1x</b>
<b>Enterovírus</b>	<b>Coxsackievírus A16</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0810107CF</b>	<b>1x</b>
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. Estirpe H	ATCC	VR-1432	0,3x
Enterovírus	A7 – 275/58	ATCC	VR-673	0,3x
<b>Enterovírus</b>	<b>Coxsackievírus A9, espécie B</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0810017CF</b>	<b>1x</b>
<b>Enterovírus</b>	<b>Coxsackievírus B5</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0810019CF</b>	<b>1x</b>
Enterovírus	Espécie B, Echovirus 6	ZeptoMetrix	0810076CF	0,3x
Enterovírus	Espécie B, Serotipo CV-B1, Estirpe Conn-5	ATCC	VR-28	1x
Enterovírus	Espécie B, Echovirus 9	ZeptoMetrix	0810077CF	0,3x
Enterovírus	Espécie B, Coxsackievírus B3	ZeptoMetrix	0810074CF	3x

Tabela 7. Resultados do teste in vitro de inclusividade de todos os agentes patogênicos testados com o ensaio QIAstat-Dx ME Panel. As estirpes a negrito foram testadas nos estudos de LoD. (continuação)

Agente patogénico	Estirpe/subtipo	Fornecedor	ID do catálogo	Ve­zes de LoD
Enterovírus	Echovírus 18. Estirpe 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. Estirpe Ohio-1	ATCC	VR-29	1x
<b>Enterovírus</b>	<b>Coxsackievírus A17, espécie C. Estirpe G-12</b>	<b>ATCC</b>	<b>VR-1023</b>	<b>1x</b>
<b>Enterovírus</b>	<b>Espécie C, Coxsackievírus A24. Estirpe DN-19</b>	<b>ATCC</b>	<b>VR-583</b>	<b>1x</b>
Enterovírus	Espécie C, Coxsackievírus A21. Estirpe Kuykendall [V-024-001-012]	ATCC	VR-850	0,3x
Enterovírus	Espécie C, A11-Belgium-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	Espécie C, A18 – G-13	ATCC	VR-176	0,3x
Enterovírus	Espécie C, CV-A21. Estirpe H06452 472	NCTC	0812075v	0,3x
Enterovírus	Espécie C, CV-A21. Estirpe H06418 508	NCTC	0812074v	0,3x
Enterovírus	Espécie C, A20 IH35	IDT	gBlock	1x
<b>Enterovírus</b>	<b>Espécie D, Enterovírus D68. Estirpe US/MO/14-18947</b>	<b>ATCC</b>	<b>VR-1823</b>	<b>1x</b>
<b>Enterovírus</b>	<b>EV 70, espécie D, estirpe J670/71</b>	<b>ATCC</b>	<b>VR-836</b>	<b>1x</b>
Enterovírus	Espécie D, Enterovírus D68. USA/2018-23089	BEI Resources	NR-51998	1x
Enterovírus	Espécie D, D68. Estirpe F02-3607 Corn	ATCC	VR-1197	0,3x

Tabela 7. Resultados do teste in vitro de inclusividade de todos os agentes patogênicos testados com o ensaio QIAstat-Dx ME Panel. As estirpes a negrito foram testadas nos estudos de LoD. (continuação)

Agente patogénico	Estirpe/subtipo	Fornecedor	ID do catálogo	Veze de LoD
Enterovírus	Espécie D, Tipo 68. Isolado de 2007	ZeptoMetrix	0810237CF	1x
Enterovírus	Espécie D, Enterovírus D68. Estirpe US/KY/14-18953	ATCC	VR-1825	0,3x
Enterovírus	Espécie D, Enterovírus D68. Estirpe Fermon	ATCC	VR-1826	1x
Enterovírus	Espécie D, Grupo principal de tipo 68 (09/2014, isolado 2)	ZeptoMetrix	0810302CF	1x
Enterovírus	Espécie D, Enterovírus D68. US/MO/14-18949	BEI Resources	NR-49130	0,3x
Enterovírus	Espécie D, Enterovírus D68. Estirpe US/IL/14-18952	ATCC	VR-1824	1x
<b>Cryptococcus gattii</b>	<b>Serotipo B, estirpe R272, tipo VGIIb</b>	<b>ATCC</b>	<b>MYA-4094</b>	<b>1x</b>
<b>Cryptococcus gattii</b>	<b>A6MR38 [CBS 11545]</b>	<b>ATCC</b>	<b>MYA-4877</b>	<b>1x</b>
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, estirpe WM779, tipo VGIV	ATCC	MYA-4563	0,3x
Cryptococcus gattii	110 [CBS 883]	ATCC	14248	0,01x
Cryptococcus gattii	Serotipo B, estirpe WM161, tipo VGIII	ATCC	MYA-4562	0,1x
Cryptococcus gattii	Serotipo B, estirpe WM179, tipo VGI	ATCC	MYA-4560	0,01x
<b>Cryptococcus neoformans</b>	<b>Serotipo D, estirpe WM629, tipo VNIV</b>	<b>ATCC</b>	<b>MYA-4567</b>	<b>1x</b>
<b>Cryptococcus neoformans</b>	<b>C. neoformans H99</b>	<b>ATCC</b>	<b>208821</b>	<b>1x</b>



Tabela 7. Resultados do teste in vitro de inclusividade de todos os agentes patogênicos testados com o ensaio QIAstat-Dx ME Panel. As estirpes a negrito foram testadas nos estudos de LoD. (continuação)

Agente patogénico	Estirpe/subtipo	Fornecedor	ID do catálogo	Ve­zes de LoD
<i>Cryptococcus neoformans</i>	var. Grubii. Estirpe D	ATCC	13690	3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH9hi90	BEI Resources	NR-50335	0,3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Var grubiiYL99a	BEI Resources	NR-48776	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotipo AD, estirpe 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>	Estirpe do tipo, CBS 132	ATCC	32045	0,3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotipo A, estirpe WM148, tipo VNI	ATCC	MYA-4564	0,1x
<b>Vírus do herpes simplex 1</b>	<b>Macintyre</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0810005CF</b>	<b>1x</b>
<b>Vírus do herpes simplex 1</b>	<b>HF</b>	<b>ATCC</b>	<b>VR-260</b>	<b>1x</b>
Vírus do herpes simplex 1	ATCC-2011-1	ATCC	VR-1778	0,3x
Vírus do herpes simplex 1	KOS	ATCC	VR-1493	1x
Vírus do herpes simplex 1	Isolado 20	ZeptoMetrix	0810201CF	0,3x

Tabela 7. Resultados do teste in vitro de inclusividade de todos os agentes patogênicos testados com o ensaio QIAstat-Dx ME Panel. As estirpes a negrito foram testadas nos estudos de LoD. (continuação)

Agente patogénico	Estirpe/subtipo	Fornecedor	ID do catálogo	Ve­zes de LoD
Vírus do herpes simplex 1	F	ATCC	VR-733	1x
Vírus do herpes simplex 1	ATCC-2011-9	ATCC	VR-1789	0,1x
Vírus do herpes simplex 1	P6	NCTC	1806147v	3x
Vírus do herpes simplex 1	17+	NCTC	0104151v	1x
Vírus do herpes simplex 1	P5A	NCTC	1806145v	1x
<b>Vírus do herpes simplex 2</b>	<b>VHS-2. (Estirpe: MS)</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0810006CF</b>	<b>1x</b>
<b>Vírus do herpes simplex 2</b>	<b>G</b>	<b>ATCC</b>	<b>VR-734</b>	<b>1x</b>
Vírus do herpes simplex 2	Isolado 11	ZeptoMetrix	0810212CF	0,1x
Vírus do herpes simplex 2	ATCC-2011-2	ATCC	VR-1779	0,1x
Vírus do herpes simplex 2	Isolado 15	ZeptoMetrix	0810216CF	3x
Vírus do herpes simplex 2	HG52	NCTC	0104152v	0,1x
Vírus do herpes simplex 2	132349 ACV-res	NCTC	0406273v	1x
Vírus do herpes simplex 2	Isolado 20	ZeptoMetrix	0810221CF	0,3x

Tabela 7. Resultados do teste in vitro de inclusividade de todos os agentes patogênicos testados com o ensaio QIAstat-Dx ME Panel. As estirpes a negrito foram testadas nos estudos de LoD. (continuação)

Agente patogénico	Estirpe/subtipo	Fornecedor	ID do catálogo	Ve­zes de LoD
Vírus do herpes simplex 2	131596	NCTC	0406272v	0,3x
Vírus do herpes simplex 2	Isolado 1	ZeptoMetrix	0810006CFN	0,3x
<b>Citomegalovírus</b>	<b>Davis</b>	<b>ATCC</b>	<b>VR-807</b>	<b>1x</b>
<b>Citomegalovírus</b>	<b>AD-169</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0810003CF</b>	<b>1x</b>
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
<b>Vírus herpes humano 6</b>	<b>VHH-6B. (Estirpe: Z29)</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0810072CF</b>	<b>1x</b>
<b>Vírus herpes humano 6</b>	<b>VHH-6A. (Estirpe: GS) lisado</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0810529CF</b>	<b>1x</b>
Vírus herpes humano 6	6a. Estirpe U1102	NCTC	0003121v	0,3x
Vírus herpes humano 6	6B – estirpe SF	ATCC	VR-1480	0,3x
Vírus herpes humano 6	6B – estirpe HST	NCTC	0006111v	1x
Vírus herpes humano 6	Estirpe do vírus β-linfotrópico humano GS	ATCC	VR-2225	0,3x
<b>Parechovírus humano</b>	<b>Serotipo 1. Estirpe Harris</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0810145CF</b>	<b>1x</b>
<b>Parechovírus humano</b>	<b>Serotipo 3</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0810147CF</b>	<b>1x</b>
Parechovírus humano	Serotipo 5	ZeptoMetrix	0810149CF	0,1x
Parechovírus humano	Serotipo 6	ZeptoMetrix	0810150CF	1x
Parechovírus humano	Tipo 3. Estirpe US/MO-KC/2014/001	ATCC	VR-1887	0,3x

Tabela 7. Resultados do teste in vitro de inclusividade de todos os agentes patogênicos testados com o ensaio QIAstat-Dx ME Panel. As estirpes a negrito foram testadas nos estudos de LoD. (continuação)

Agente patogénico	Estirpe/subtipo	Fornecedor	ID do catálogo	Ve­zes de LoD
Parechovírus humano	Parechovírus A3. Estirpe US/MO-KC/2012/006	ATCC	VR-1886	1x
Parechovírus humano	Serotipo 2. Estirpe Williamson	ZeptoMetrix	0810146CF	1x
Parechovírus humano	Serotipo 4	ZeptoMetrix	0810148CF	0,1x
<b>Vírus varicela-zóster</b>	<b>Ellen</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0810171CF</b>	<b>1x</b>
<b>Vírus varicela-zóster</b>	<b>Oka</b>	<b>ATCC</b>	<b>VR-1832</b>	<b>1x</b>
Vírus varicela-zóster	Webster	ATCC	VR-916	10x
Vírus varicela-zóster	Isolado A	ZeptoMetrix	0810172CF	10x
Vírus varicela-zóster	Isolado B	ZeptoMetrix	0810173CF	1x
Vírus varicela-zóster	Estirpe 1700	ZeptoMetrix	0810169CF	10x
Vírus varicela-zóster	Estirpe 275	ZeptoMetrix	0810168CF	1x
Vírus varicela-zóster	Estirpe 82	ZeptoMetrix	0810167CF	1x
Vírus varicela-zóster	Estirpe 9939	ZeptoMetrix	0810170CF	1x
Vírus varicela-zóster	Isolado D	ZeptoMetrix	0810175CF	1x

Tabela 8. Resultados do teste de inclusividade in silico

Agente patogénico	Estirpes/subtipos clinicamente relevantes detetados
<i>S. pneumoniae</i>	Nenhuma subclassificação biológica - todas as sequências genómicas disponíveis em bases de dados foram detetadas
VHS-1	Nenhuma subclassificação biológica - todas as sequências genómicas disponíveis em bases de dados foram detetadas
<i>M. pneumoniae</i>	Nenhuma subclassificação biológica - todas as sequências genómicas disponíveis em bases de dados foram detetadas
<i>N. meningitidis</i>	Serotipos encapsulados (A, B, C, D, E, H, I, K, L, NG, W, W135, X, Y, Z, 29E)

Tabela 8. Resultados do teste de inclusividade in silico (continuação)

Agente patogénico	Estirpes/subtipos clinicamente relevantes detetados
<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 genómicas disponíveis em bases de dados foram detetadas
CMV	Nenhuma subclassificação biológica - todas as sequências genómicas disponíveis em bases de dados foram detetadas
HPeV	Toda as estirpes 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 estirpes HPeV A 9, 10, 11, 12, 13 e 15, não se encontrava disponível nenhuma sequência 5'-UTR
<i>L. monocytogenes</i>	Serotipos 1/2a, 1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 7
VHH-6	VHH-6a e VHH-6b
<i>H. influenzae</i>	Todos os serotipos encapsulados (a, b, c, de, e, f) e estirpes não encapsuladas (não tipáveis, NTHi) incluindo a var. <i>H. aegyptius</i>
VHS-2	Nenhuma subclassificação biológica - todas as sequências genómicas disponíveis em bases de dados foram detetadas
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)
<i>S. pyogenes</i>	Nenhuma subclassificação biológica - todas as sequências genómicas disponíveis em bases de dados foram detetadas
<i>E. coli</i> K1	Estirpes K1
VZV	Nenhuma subclassificação biológica - todas as sequências genómicas disponíveis em bases de dados foram detetadas

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. Os organismos do painel foram testados para avaliar o potencial de reatividade cruzada dentro do painel, e os organismos fora do painel foram testados 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 dentro do painel ou são microrganismos pelos quais grande parte da população pode ter sido infetada.

Resultados dos testes *in silico*

Os resultados da análise *in silico* realizada para todas as estruturas de primer/sonda incluídas no QIAstat-Dx ME Panel indicavam 6 potenciais reações cruzadas com alvos fora do painel (descritos na Tabela 9)

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

Organismo fora do painel	Sinal dentro do 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 reatividade cruzada *in silico* não foi confirmado pelos testes *in vitro*.

Resultados dos testes *in vitro*

Foi testada uma seleção de agentes patogénicos com potencial reação cruzada (testes fora do painel) para demonstrar o desempenho de especificidade analítica do QIAstat-Dx ME Panel para agentes patogénicos que possam estar presentes na amostra clínica, mas não estejam abrangidos pelo conteúdo do painel. Além disso, a especificidade e a ausência de reatividade cruzada com agentes patogénicos que fazem parte do QIAstat-Dx ME Panel foram avaliadas em titulações elevadas (testes dentro do painel).

As amostras (20 estirpes dentro do painel e 109 fora do painel) foram preparadas fazendo o enriquecimento de organismos com potencial de reatividade cruzada em matriz de LCR artificial a 10<sup>5</sup> TCID<sub>50</sub>/mL para alvos virais, a 10<sup>5</sup> UFC/mL para alvos fúngicos e a 10<sup>6</sup> UFC/mL para alvos bacterianos, ou na concentração mais elevada possível com base no stock de organismos.

As estirpes testadas em termos de exclusividade encontram-se todas descritas na Tabela 10a e na Tabela 10b.

Tabela 10a. Lista de agentes patogénicos de especificidade analítica (exclusividade) testados dentro do painel

Tipo	Agente patogénico	Estirpe	Fonte
Bactérias	<i>Escherichia coli</i> K1	Estirpe C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC 700973
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo e [estirpe AMC 36-A-7]	ATCC 8142
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 4b. Estirpe 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

Tabela 10a. Lista de agentes patogénicos de especificidade analítica (exclusividade) testados dentro do painel (continuação)

Tipo	Agente patogénico	Estirpe	Fonte
Vírus	Citomegalovírus	Davis	ATCC VR-807
	Enterovírus A	A6, espécie A. Estirpe Gdula	ATCC VR-1801
	Enterovírus B	Coxsackievírus B5	ZeptoMetrix 0810019CF
	Enterovírus C	Coxsackievírus A17, espécie C. Estirpe G-12	ATCC VR-1023
	Enterovírus D	Enterovírus D68. Estirpe US/MO/14-18947	ATCC VR-1823
	Vírus do herpes simplex 1	Macintyre	ZeptoMetrix 0810005CF
	Vírus do herpes simplex 2	VHS-2. (Estirpe: MS)	ZeptoMetrix 0810006CF
	Vírus herpes humano 6	VHH-6B. (Estirpe: Z29)	ZeptoMetrix 0810072CF
	Parechovírus humano	Serotipo 3	ZeptoMetrix 0810147CF
	Vírus varicela-zóster	Ellen	ZeptoMetrix 0810171CF
Fungos (leveduras)	<i>Cryptococcus neoformans</i>	WM629 [CBS 10079]	ATCC MYA-4567
	<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotipo B, estirpe R272, tipo VGIIb	ATCC MYA-4094

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

Tipo	Agente patogénico	Estirpe	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



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

Tipo	Agente patogênico	Estirpe	Fonte
	<i>Corynebacterium urealyticus</i>	3 [estirpe 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> **	DCC 1476 [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
	<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

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

Tipo	Agente patogênico	Estirpe	Fonte
	<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
	<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>	Estirpe FDA PCI 1200	ATCC 12228
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	SM 131	ATCC 29970

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

Tipo	Agente patogénico	Estirpe	Fonte
	<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>	Estirpe de agrupamento C74	ATCC 12388
	<i>Streptococcus intermedius</i>	Z126	ZeptoMetrix 0801895
	<i>Streptococcus oralis</i>	Z307	ZeptoMetrix 0804293
	<i>Streptococcus mitis (figurinus)</i>	Isolado clínico	ZeptoMetrix 0801695
	<i>Streptococcus mutans</i>	LRA 28 02 81	ATCC 35668
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 (Amesterdão II)	BEI Resources NR-470

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

Tipo	Agente patogênico	Estirpe	Fonte
	Coronavírus OC43	OC43	ATCC VR-1558
	Vírus 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
	Vírus herpes humano 7	SB	ZeptoMetrix 0810071CF
	Vírus herpes humano 8	N/A	ZeptoMetrix 0810104CF
	Vírus da imunodeficiência humana *	ARN quantitativo sintético do vírus da imunodeficiência humana 1 (VIH-1)	ATCC VR- 3245SD
	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
	Gripe A H1N1	A/Florida/3/2006	ATCC VR-1893
	Gripe A H1N1-2009	A/California/08/2009 (H1N1pdm)	ATCC VR-1895
	Gripe A H3N2	A/Port Chalmers/1/73	ATCC VR-810
	Gripe B	B/Virginia/ATCC4/2009	ATCC VR-1784
	Poliomavírus JC	MAD-4	ATCC VR-1583

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

Tipo	Agente patogênico	Estirpe	Fonte
	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 Rotavírus)	ZeptoMetrix 0810530CF
	Vírus da rubéola	N/A	ZeptoMetrix 0810048CF
	Vírus da encefalite de Saint Louis*	Parton	ZeptoMetrix 0810080CFHI
Fungos (leveduras)	<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

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

Tipo	Agente patogénico	Estirpe	Fonte
	<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 flavescentis</i> = <i>Papiliotrema flavescentis</i> **	<i>Cryptococcus laurentii</i> var. <i>flavescentis</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
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

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

Tipo	Agente patogénico	Estirpe	Fonte
Parasita	<i>Naegleria fowleri</i> *	ADN genómico de <i>Naegleria fowleri</i>	ATCC 30174D
	<i>Toxoplasma gondii</i>	Haplogrupo 2	ATCC 50611

\* ADN sintético quantitativo ou material inativado utilizado devido à classificação do agente patogénico no grupo de risco III.

\*\* Maior concentração possível devido a restrições de stock.

Todos os agentes patogénicos dentro do painel resultaram numa deteção específica, e todos os agentes patogénicos testados fora do painel apresentaram um resultado negativo, não tendo sido observada nenhuma reatividade cruzada no QIAstat-Dx ME Panel, exceto no que diz respeito aos agentes patogénicos apresentados na tabela abaixo (Tabela 11). Os agentes patogénicos que apresentaram reatividade cruzada com o painel, assim como a concentração mais baixa a que foi detetada a reatividade cruzada, encontram-se descritos 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 reação cruzada	Concentração de reatividade cruzada declarada nas instruções de utilização
<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

Coinfeções

Foram testadas amostras combinadas contendo uma mistura de dois alvos diferentes em concentrações baixas e altas, as quais foram adicionadas a LCR artificial. A seleção de bactérias, vírus e leveduras patogénicas, e as combinações dos alvos testados tiveram como base a relevância clínica. Foram testadas três réplicas por amostra.

Os testes de coinfeções demonstraram que, quando pelo menos dois agentes patogénicos do QIAstat-Dx ME Panel de diferentes concentrações estão simultaneamente presentes numa amostra, todos os alvos podem ser detetados pelo ensaio. Na Tabela 12 é apresentado um resumo das misturas finais de coinfeção nas quais o analito alto-positivo não inibe o analito baixo-positivo.

Tabela 12. Misturas de coinfeção nas quais a concentração do analito alto-positivo não inibe o analito baixo-positivo

Analito baixo-positivo		Analito alto-positivo	
Agente patogénico	Concentração	Agente patogénico	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 <sub>50</sub> /mL
VHS-1	2,67E+02 TCID <sub>50</sub> /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 <sub>50</sub> /mL
VHS-2	3,78E+01 TCID <sub>50</sub> /mL	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 UFC/mL
VHH-6	9,39E+04 TCID <sub>50</sub> /mL	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,00E+06 UFC/mL
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,58E+03 UFC/mL	VHH-6	1,00E+05 TCID <sub>50</sub> /mL
VHS-1	2,67E+02 TCID <sub>50</sub> /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 <sub>50</sub> /mL



Tabela 12. Misturas de coinfeção nas quais a concentração do analito alto-positivo não inibe o analito baixo-positivo (continuação)

Analito baixo-positivo		Analito alto-positivo	
Agente patogénico	Concentração	Agente patogénico	Concentração
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 UFC/mL	Citomegalovírus	1,00E+04 TCID <sub>50</sub> /mL
Citomegalovírus	3,00E+01 TCID <sub>50</sub> /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
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 UFC/mL	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 UFC/mL
VZV	1,62E+02 cópias/mL	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 UFC/mL
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E+01 UFC/mL	VZV	1,00E+06 cópias/mL
Enterovírus	4,80E+02 TCID <sub>50</sub> /mL	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+06 UFC/mL
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,71E+03 UFC/mL	Enterovírus	1,00E+05 TCID <sub>50</sub> /mL
HPeV	1,01E+02 TCID <sub>50</sub> /mL	Citomegalovírus	1,00E+02 TCID <sub>50</sub> /mL
Citomegalovírus	3,00E+01 TCID <sub>50</sub> /mL	HPeV	1,00E+05 TCID <sub>50</sub> /mL
HPeV	1,01E+02 TCID <sub>50</sub> /mL	Enterovírus	1,00E+05 TCID <sub>50</sub> /mL
Enterovírus	4,80E+02 TCID <sub>50</sub> /mL	HPeV	1,00E+05 TCID <sub>50</sub> /mL
VHH-6	9,39E+04 TCID <sub>50</sub> /mL	VHS-1	1,00E+05 TCID <sub>50</sub> /mL

Tabela 12. Misturas de coinfeção nas quais a concentração do analito alto-positivo não inibe o analito baixo-positivo (continuação)

Analito baixo-positivo		Analito alto-positivo	
Agente patogénico	Concentração	Agente patogénico	Concentração
VHS-1	2,67E+02 TCID <sub>50</sub> /mL	VHH-6	1,00E+05 TCID <sub>50</sub> /mL
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5,25E+03 UFC/mL	VHS-2	1,00E+05 TCID <sub>50</sub> /mL
VHS-2	3,78E+01 TCID <sub>50</sub> /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 as 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 eram constituídas por LCR artificial. As amostras combinadas positivas eram constituídas por LCR artificial enriquecido com um painel representativo de agentes patogénicos que abrangia todos os tipos de organismos visados pelo QIAstat-Dx ME Panel (ou seja, vírus de ARN, vírus de ADN, bactérias gram-positivas, bactérias gram-negativas e leveduras) no limite de deteção (1x o LoD) e a 3x o LoD. Em cada local, a testagem foi realizada durante 5 dias não consecutivos por mistura, com 6 réplicas por dia por mistura (num total de 90 réplicas por alvo, concentração e local), um mínimo de 9 QIAstat-Dx Analyzers diferentes por local e, pelo menos, 3 operadores em cada dia de testagem.

Os testes de reprodutibilidade foram desenvolvidos para avaliar as variáveis críticas que podem afetar o desempenho do QIAstat-Dx ME Panel no contexto da sua utilização prevista e de rotina.

A Tabela 13 apresenta um resumo das concentrações de 3x o LoD e 1x o LoD, na qual se observa que a taxa de detecção de todos os alvos foi de 100% e  $\geq 98\%$ , respetivamente. Todas as amostras negativas devolveram um resultado negativo 100% das vezes.

Tabela 13. Proporção de resultados de reprodutibilidade verdadeiro-positivos em 1x o LoD e 3x o LoD

Variáveis de agrupamento		Proporção			Limite de confiança bilateral de 95%	
Alvo	Concentração	Local	Fração	Porcentagem	Inferior	Superior
Cryptococcus neoformans/gattii	1x o 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 o 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%
Enterovírus	1x o 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 o 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 verdadeiro-positivos em 1x o LoD e 3x o LoD (continuação)

Variáveis de agrupamento		Proporção			Limite de confiança bilateral de 95%	
Alvo	Concentração	Local	Fração	Porcentagem	Inferior	Superior
Escherichia coli K1	1x o 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 o 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%
Vírus do herpes simplex 2	1x o 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 o 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 verdadeiro-positivos em 1x o LoD e 3x o LoD (continuação)

Variáveis de agrupamento		Proporção			Limite de confiança bilateral de 95%	
Alvo	Concentração	Local	Fração	Porcentagem	Inferior	Superior
<i>Listeria monocytogenes</i>	1x o 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 o 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>Mycoplasma pneumoniae</i>	1x o 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 o 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 verdadeiro-positivos em 1x o LoD e 3x o LoD (continuação)

Variáveis de agrupamento		Proporção			Limite de confiança bilateral de 95%	
Alvo	Concentração	Local	Fração	Porcentagem	Inferior	Superior
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x o 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 o 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 do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge sob condições semelhantes (intralaboratório). O estudo de repetibilidade foi avaliado com as mesmas amostras utilizadas para os testes de reprodutibilidade utilizando o Local 1.

A Tabela 14 apresenta um resumo das concentrações de 3x o LoD e 1x o LoD, na qual se observa que a taxa de detecção de todos os alvos era >98% e ≥93%, respectivamente. Todas as amostras negativas devolveram um resultado negativo 100% das vezes.

Tabela 14. Proporção de resultados de repetibilidade verdadeiro-positivos em 1x o LoD e 3x o LoD

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

Transferência

Foi realizado um estudo de transferência para avaliar a potencial ocorrência de contaminação cruzada entre execuções consecutivas ao utilizar o QIAstat-Dx ME Panel no QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Amostras de LCR patogénico com amostras alternadas altamente positivas (10<sup>4</sup>-10<sup>6</sup> organismos/ml) e negativas foram analisadas em dois instrumentos QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Não foi observada transferência entre amostras no QIAstat-Dx ME Panel, o que demonstra que a estrutura do sistema e as práticas recomendadas de

testagem e manipulação de amostras são eficazes na prevenção de resultados inesperados devido a transferência ou contaminação cruzada entre amostras.

### Substâncias interferentes (especificidade analítica)

Foi avaliado o efeito de possíveis substâncias interferentes na detetabilidade 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 colheita de espécimes.

Todos os organismos alvo do QIAstat-Dx ME Panel foram testados a 3x o LoD em matriz de LCR artificial e a testagem foi realizada em triplicados. As possíveis substâncias interferentes foram adicionadas às amostras num nível previsto como sendo superior à concentração da substância eventualmente encontrada numa 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. Isto excetuando a lixívia e o gADN, onde foi observada interferência e, como tal, foi determinada a concentração mais baixa da substância que causa interferência.

Os resultados dos testes de substâncias interferentes são apresentados 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
ADNg	20	µg/mL	<b>Interferência</b>
	2,0	µg/mL	Sem interferência



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

Substância testada	Concentração testada		Resultado
Substâncias endógenas			
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
Lixívia	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
Meropenem	339	μg/mL	Sem interferência
Vancomicina	180	μg/mL	Sem interferência
Voriconazol	11	μg/mL	Sem interferência

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

Substância testada	Concentração testada		Resultado
Substâncias endógenas			
Oseltamivir	0,399	µg/mL	Sem interferência
Microrganismos não alvo			
Vírus Epstein-Barr	1,00E+05	cp/mL	Sem interferência
Gripe A H1N1-2009	1,00E+05	CEID <sub>50</sub> /mL	Sem interferência
Cutibacterium acnes	1,00E+06	UFC/mL	Sem interferência
Staphylococcus epidermidis	1,00E+06	UFC/mL	Sem interferência
Escherichia coli (não K1)	1,00E+06	UFC/mL	Sem interferência
Staphylococcus aureus	1,00E+06	UFC/mL	Sem interferência
Vírus do sarampo	1,00E+05	TCID <sub>50</sub> /mL	Sem interferência

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

## Desempenho clínico

O desempenho clínico apresentado abaixo foi demonstrado com a utilização do QIAstat-Dx Analyzer 1.0. O QIAstatDx Analyzer 2.0 utiliza os mesmos módulos analíticos que o QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Por conseguinte, o desempenho não é afetado pelo QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

As características de desempenho do QIAstat-DxME Panel foram avaliadas por um estudo de desempenho clínico multicêntrico, observacional, prospectivo e retrospectivo, no qual foram testados espécimes residuais de líquido cefalorraquidiano (LCR) recém-colhidos e congelados obtidos através de punção lombar em doentes com sinais e sintomas de meningite e/ou

encefalite. O estudo foi conduzido 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, foram incluídos no estudo clínico um total de 1737 espécimes prospectivos de LCR residual. Destes, 205 foram retirados. O motivo mais comum para a retirada de espécimes 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 era constituído por 1526 espécimes prospectivos, dos quais 553 (36,2%) foram congelados antes do teste, e 973 (63,8%) foram testados recém-colhidos (Tabela 16).

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

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

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

			N	%
Prospectivas congeladas	Grupo etário	<1 ano	27	4,9
		1-17 anos de idade	41	7,4
		18-44 anos de idade	133	24,1
		45-64 anos de idade	175	31,6
		65-84 anos de idade	156	28,2
		≥85 anos de idade	20	3,6
		Desconhecida	1	0,2
	Sexo	Feminino	271	49,0
		Masculino	281	50,8
		Não disponível	1	0,2

Os espécimes residuais de LCR foram testados com o QIAstat-Dx ME Panel e dois tipos de métodos de comparação (um termo de comparação molecular aprovado pela FDA/com marca CE e duas PCR de ponto final validadas, seguidas de sequenciação bidirecional (bidirectional sequencing, BDS) de alvos selecionados). Todos os alvos foram comparados com o método molecular aprovado pela FDA/com marca CE, excetuando *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* e *Mycoplasma pneumoniae*, que foram comparados com duas PCR de ponto final validadas, seguidas de sequenciação bidirecional de alvos selecionados (Tabela 17). Os testes do padrão de cuidados variaram em todos os locais, mas incluíram cultura bacteriana, PCR, métodos moleculares aprovados pela FDA/com marca CE e rastreio e cultura de antígeno *Cryptococcus*. Foram recolhidos resultados de culturas do padrão de cuidados para permitir uma avaliação da sensibilidade e especificidade clínicas, tendo sido feita uma investigação nos casos em que os resultados eram discordantes. Foram também efetuados testes de discordância utilizando ensaios PCR únicos desenvolvidos em laboratório, seguidos de sequenciação bidirecional de alvos selecionados.

Todos os espécimes foram testados contra o comparador molecular aprovado pela FDA/com marca CE; no entanto, o número de espécimes testados contra cada conjunto de duas PCR de ponto final validadas, seguidas de sequenciação bidirecional de alvos selecionados, foi inferior devido a restrições de volume do LCR. Um total de 1524 espécimes colhidos prospectivamente foram avaliados contra um termo de comparação molecular aprovado pela FDA. Um total de 1372 espécimes colhidos prospectivamente foram avaliados por confronto com 2 PCR de ponto final validadas para *Mycoplasma pneumoniae*, seguidas de BDS. Um total de 1373 espécimes colhidos prospectivamente foram avaliados por confronto com 2 PCR de ponto final validadas para *Streptococcus pneumoniae*, seguidas de BDS. Um total de 1291 espécimes colhidos prospectivamente foram avaliados por confronto com 2 PCR de ponto final validadas para *Streptococcus pyogenes*, seguidas de BDS.

**Tabela 17. Métodos de comparação para avaliação clínica do QIAstat-Dx ME Panel**

Alvos	Método de comparação
<i>Escherichia coli</i> K1	Teste molecular aprovado pela FDA/com marca CE
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 PCR de ponto final validadas seguidas de BDS
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	

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

Alvos	Método de comparação
Vírus herpes humano ó	Teste molecular aprovado pela FDA/com marca CE
Enterovírus	
Parechovírus humano	
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (não diferenciado)	
Citomegalovírus	
Vírus do herpes simplex 1	
Vírus do herpes simplex 2	
Vírus varicela-zóster	

Vários analitos no QIAstat-Dx ME Panel eram de baixa prevalência e não foram encontrados em números suficientemente grandes durante o estudo prospetivo para demonstrar adequadamente o desempenho clínico. Para complementar os resultados do estudo clínico prospetivo, foi realizada uma avaliação de espécimes retrospectivos positivos arquivados congelados. Os espécimes selecionados para teste tinham anteriormente apresentado um resultado positivo para um dos alvos do QIAstat-Dx ME Panel utilizando o método do padrão de cuidados do laboratório clínico. Os testes de espécimes arquivados foram misturados com os testes de espécimes prospetivos nos locais clínicos para garantir ocultação dos dados. Foram incluídos no estudo um total de 195 espécimes arquivados retrospectivamente. Foram excluídos da análise cinquenta e cinco (55) espécimes arquivados. Foi utilizado um total de 140 espécimes arquivados avaliáveis na análise para apoiar a avaliação do desempenho do QIAstat-Dx ME Panel. A Tabela 18 apresenta 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	Grupo etário	<1 ano	13	9,3
		1-17 anos de idade	14	10,0
		18-44 anos de idade	34	24,3
		45-64 anos de idade	32	22,9
		65-84 anos de idade	39	27,9
		≥85 anos de idade	8	5,7
	Sexo	Feminino	78	55,7
		Masculino	62	44,3

No total, foram avaliados no estudo clínico 1666 espécimes (1526 espécimes recolhidos prospetivamente e 140 espécimes arquivados pré-selecionados).

A sensibilidade ou a concordância na percentagem de positivos (Positive Percentage Agreement, PPA) e a especificidade ou a concordância na percentagem de negativos (Negative Percentage Agreement, NPA) foram calculadas para os estudos clínicos prospetivos e retrospectivos combinados.

A sensibilidade clínica ou a concordância na percentagem de positivos (Positive Percent Agreement, PPA) foi calculada como  $100\% \times (TP / (TP + FN))$ . Verdadeiro-positivo (True Positive, TP) indica que tanto o QIAstat-Dx ME Panel como o método de comparação apresentam um resultado positivo para o agente patogénico específico. Falso-negativo (False Negative, FN) indica que o resultado QIAstat-Dx é negativo, ao passo que o resultado do método de comparação é positivo para o agente patogénico específico. A especificidade ou a concordância na percentagem de negativos (Negative Percent Agreement, NPA) foi calculada como  $100\% \times (TN / (TN + FP))$ . Verdadeiro-negativo (True Negative, TN) indica que o QIAstat-Dx Panel e o método de comparação obtiveram resultados negativos para o agente patogénico específico. Falso-positivo (False Positive, FP) indica que o resultado

QIAstat-Dx Panel é positivo para o agente patogénico específico, mas o resultado do método de comparação é negativo. Foram calculados os intervalos de confiança de 95% bilaterais.

A concordância na percentagem de positivos e a concordância na percentagem de negativos do QIAstat-Dx ME Panel em relação aos métodos de comparação para amostras clínicas (prospetivas e arquivadas) são apresentadas por analito na Tabela 19.

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

Agente patogénico	Concordância na percentagem de positivos			Concordância na percentagem de negativos		
	TP/TP+FN	%	IC de 95%	TN/TN+FP	%	IC de 95%
Geral						
Geral	222/260	85,4%	80,6%- 89,2%	25.712/25.736	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 dos espécimes clínicos do QIAstat-Dx ME Panel (continuação)

Agente patogénico	Concordância na percentagem de positivos			Concordância na percentagem de negativos		
	TP/TP+FN	%	IC de 95%	TN/TN+FP	%	IC de 95%
Bactérias no geral	46/50	92,0%	81,2%-96,8%	12.624/12.634	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 do herpes simplex 1 (VHS-1)	10/12	83,3%	55,2%-95,3%	1652/1652	100,0%	99,8%-100,0%
Vírus do 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%
Vírus herpes humano 6 (VHH-6)	25/30	83,3%	66,4%-92,7%	1628/1634	99,6%	99,2%-99,8%
Vírus varicela-zóster (VZV)	62/71	87,3%	77,6%-93,2%	1593/1593	100,0%	99,8%-100,0%
Vírus no geral	164/195	84,1%	78,3%-88,6%	11.441/11.453	99,9%	99,8%-99,9%
Fungos e leveduras						
<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 efetuado em amostras em que se verificou discordância entre os resultados do QIAstat-Dx ME Panel e do método de comparação, se ainda restasse volume

suficiente para as amostras. O método de resolução consistiu na comparação com os resultados dos testes do padrão de cuidados ou na utilização de ensaios de PCR únicos desenvolvidos em laboratório, seguidos de sequenciação bidirecional para alvos selecionados.

A concordância na percentagem de positivos e a concordância na percentagem de negativos do QIAstat-Dx ME Panel em relação ao método de comparação após uma resolução discrepante são apresentadas por analito na Tabela 20.

Tabela 20. Desempenho de espécimes clínicos do QIAstat-Dx ME Panel após resolução discrepante

Agente patogénico	Concordância na percentagem de positivos			Concordância na percentagem de negativos		
	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 de espécimes clínicos do QIAstat-Dx ME Panel após resolução discrepante (continuação)

Agente patogénico	Concordância na percentagem de positivos			Concordância na percentagem de negativos		
	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 do herpes simplex 1 (VHS-1)	10/10	100,0%	72,2%-100,0%	1654/1654	100,0%	99,8%-100,0%
Vírus do 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%
Vírus herpes humano 6 (VHH-6)	26/28	92,9%	77,4%-98,0%	1631/1636	99,7%	99,3%-99,9%
Vírus varicela-zóster	62/66	93,9%	85,4%-97,6%	1598/1598	100,0%	99,8%-100,0%
Fungos e leveduras						
<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%	25.739/25.762	99,9%	99,9%-99,9%

Sensibilidade e especificidade clínicas determinadas por confronto com a cultura

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Uma amostra falsa-negativa de <i>Escherichia coli</i> K1 foi também testada com um ensaio molecular aprovado pela FDA/com marca CE e também apresentou um resultado negativo. Não havia mais volume restante para testar a amostra com o ensaio de PCR/BDS validado. Houve uma amostra falsa-positiva de <i>Escherichia coli</i> K1 que foi reportada como positiva com um ensaio molecular aprovado pela FDA/com marca CE.
<sup>b</sup> Registraram-se três resultados falso-positivos de <i>Haemophilus influenzae</i> , duas amostras apresentaram resultados negativos com um ensaio molecular aprovado pela FDA/com marca CE e de PCR/BDS. Uma amostra teve um resultado positivo no ensaio molecular aprovado pela FDA/com marca CE.
<sup>c</sup> O único falso-negativo de <i>Listeria monocytogenes</i> apresentou um resultado positivo quando testado com um ensaio SoC LDT, mas apresentou um resultado negativo com o ensaio de PCR/BDS validado.
<sup>d</sup> Houve 3 amostras falso-positivas de <i>Neisseria meningitidis</i> [encapsuladas] quando comparadas com a cultura, tendo uma apresentado um resultado negativo com um SoC LDT, um método molecular aprovado pela FDA/com marca CE e o ensaio de PCR/BDS validado. Um delas apresentou um resultado positivo com um método molecular aprovado pela FDA/com marca CE e SoC LDT, mas não sobrou nenhum volume para completar o ensaio PCR/BDS validado. A amostra restante testou positivo na cultura bacteriana, mas foi identificada apenas como um diplococo gram-negativo. Um método molecular aprovado pela FDA/com marca CE reportou um resultado positivo para esse agente patogénico. No entanto, o volume restante não era suficiente para concluir o ensaio PCR/BDS validado.
<sup>e</sup> Houve uma amostra falso-positiva quando comparada com a cultura bacteriana, que apresentou um resultado positivo com um método molecular aprovado pela FDA/com marca CE, pelo que o teste de PCR/BDS não foi realizado.
<sup>f</sup> Houve oito resultados falso-positivos quando comparados com a cultura bacteriana. Para duas amostras não havia nenhum resultado de PCR/BDS disponível como termo de comparação. O teste de cinco amostras realizado utilizando o método de comparação de PCR/BDS validado apresentou resultados negativos, e uma amostra foi positiva utilizando o método de comparação de PCR/BDS validado.
<sup>g</sup> Houve um resultado falso-positivo quando comparado com a cultura bacteriana; a amostra foi testada com o ensaio de comparação de PCR/BDS validado, mas o resultado foi inconclusivo.
<sup>h</sup> Houve duas amostras falso-positivas. Uma das amostras foi negativa em termos de cultura fúngica, tendo sido também testada com um ensaio molecular aprovado pela FDA/com marca CE e apresentou um resultado positivo. O teste de antígeno criptocócico não foi realizado nesta amostra no momento da colheita. A segunda amostra falsopositiva apresentou um resultado negativo quando testada com um ensaio molecular aprovado pela FDA/com marca CE e também foi negativa no teste de antígeno criptocócico SoC.

Resumo das coinfeções

Entre os 1667 espécimes não retirados com um resultado QIAstat-Dx válido, 245 espécimes (14,7%) apresentaram resultados positivos para pelo menos um analito, ao passo que os restantes 1422 (85,3%) foram negativos. No total, 6 espécimes positivos apresentaram deteções múltiplas. Cada deteção múltipla continha dois organismos, que são apresentados de forma resumida na Tabela 22.

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

Resultado do QIAstat-Dx	N.º de espécimes
Vírus do herpes simplex 2 (VHS-2) + Vírus herpes humano 6 (VHH-6)	2
Vírus herpes humano 6 (VHH-6) + <i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (não diferenciado)	1
<i>Streptococcus agalactiae</i> + Vírus herpes humano 6 (VHH-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + Vírus herpes humano 6 (VHH-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 prospetivos, 7 de 555 (1,3%) espécimes congelados prospetivos e 3 de 176 (1,7%) espécimes arquivados falharam nos testes iniciais. Todas os espécimes, exceto 5 (3 prospetivos frescos e 2 prospetivos congelados), foram testados novamente e obtiveram sucesso após a repetição do teste, resultando numa taxa de sucesso final de 99,7% nas amostras prospetivas frescas, 99,6% nas amostras prospetivas congeladas e 100,0% nas amostras arquivadas.

Teste de amostras artificiais

Foi necessário testar espécimes artificiais para todos os alvos do painel, uma vez que não se obtiveram espécimes positivos suficientes a partir de esforços de recolha prospetivos e

arquivados. Foram preparados espécimes artificiais através da adição de cinco estirpes quantificadas diferentes, representativas da diversidade genética de cada agente patogénico. Para cada agente patogénico, a concentração de LoD foi fabricada a 2x (pelo menos 50%) e a 5x o LoD e introduzida em amostras individuais únicas de LCR negativo. Foram testados espécimes artificiais juntamente com espécimes negativos de forma cega. Os resultados são resumidos na Tabela 23.

Tabela 23. Resumo do desempenho das amostras artificiais no QIAstat-Dx ME Panel

Agente patogénico	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 o LoD	48/48	100,0%	92,6%	100,0%
	5x o LoD	37/37	100,0%	90,6%	100,0%
	Total	85/85	100,0%	95,7%	100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	2x o LoD	57/57	100,0%	93,7%	100,0%
	5x o LoD	36/36	100,0%	90,4%	100,0%
	Total	93/93	100,0%	96,0%	100,0%
<i>Listeria monocytogenes</i>	2x o LoD	47/49	95,9%	86,3%	98,9%
	5x o LoD	38/38	100,0%	90,8%	100,0%
	Total	85/87	97,7%	92,0%	99,4%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2x o LoD	46/46	100,0%	92,3%	100,0%
	5x o LoD	39/40	97,5%	87,1%	99,6%
	Total	85/86	98,8%	93,7%	99,8%
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	2x o LoD	46/48	95,8%	86,0%	98,8%
	5x o LoD	39/40	97,5%	87,1%	99,6%
	Total	85/88	96,6%	90,5%	98,8%

Tabela 23. Resumo do desempenho das amostras artificiais no QIAstat-Dx ME Panel (continuação)

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



Tabela 23. Resumo do desempenho das amostras artificiais no QIAstat-Dx ME Panel (continuação)

Agente patogénico	Nível de concentração	Frequência de resultados positivos	Proporção (%) de resultados positivos	Limite de confiança de 95% inferior	Limite de confiança de 95% superior
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (não diferenciado)	2x o LoD	41/41	100,0%	91,4%	100,0%
	5x o 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 a 2x o LoD e a 5x o LoD em todos os analitos testados.

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

Os resultados de todos os agentes patogénicos alvo obtidos durante a análise de espécimes clínicos nos estudos prospetivos e retrospectivos após resolução discordante e testes de amostras artificiais combinados são apresentados de forma resumida na Tabela 24.

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

Agente patogénico	Concordância na percentagem de positivos			Concordância na percentagem de negativos		
	TP/TP+FN	%	IC de 95%	TN/TN+FP	%	IC de 95%
Painel Geral	1356/1388	97,7%	96,8%-98,4%	42.947/42.997	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%
<i>Listeria monocytogenes</i>	89/92	96,7%	90,8%-98,9%	2722/2722	100,0%	99,9%-100,0%

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

Agente patogénico	Concordância na percentagem de positivos			Concordância na percentagem de negativos		
	TP/TP+FN	%	IC de 95%	TN/TN+FP	%	IC de 95%
<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%
Bactérias no geral	748/759	98,6%	97,4%-99,2%	21.097/21.119	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 do herpes simplex 1 (VHS-1)	105/109	96,3%	90,9%-98,6%	2703/2705	99,9%	99,7%-100,0%
Vírus do 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%
Vírus herpes humano 6 (VHH-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)

Agente patogénico	Concordância na percentagem de positivos			Concordância na percentagem de negativos		
	TP/TP+FN	%	IC de 95%	TN/TN+FP	%	IC de 95%
Vírus varicela-zóster (VZV)	62/66	93,9%	85,4%-97,6%	2746/2747	100,0%	99,8%-100,0%
Vírus no geral	517/538	96,1%	94,1%-97,4%	19.129/19.155	99,9%	99,8%-99,9%
Fungos e leveduras						
<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 concordância na percentagem de positivos específica do alvo foi  $\geq 95\%$  para todos os analitos do QIAstat-Dx ME Panel aquando da avaliação do desempenho em espécimes arquivados prospetivos, retrospectivos e artificiais, exceto no caso da concordância na percentagem de positivos do vírus do herpes simplex 2 (HSV-2), do vírus herpes humano 6 (HHV-6) e do vírus varicela-zoster, que foram 93,5%, 92,9% e 93,9%, respetivamente. A concordância na percentagem de negativos 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 como auxiliar no diagnóstico de agentes específicos de meningite e/ou encefalite. Os resultados devem ser utilizados em conjunto com outros dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais.

# Resumo de segurança e desempenho

O resumo da secção de segurança e desempenho pode ser transferido do site da Eudamed no seguinte endereço:

[www.ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/searchdevice](http://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](http://www.ninds.nih.gov/disorders/patient-caregiver-education/fact-sheets/meningitis-and-encephalitis-fact-sheet)
2. Meningitis. [www.cdc.gov/meningitis/index.html](http://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. Publicado em 26 de outubro de 2015. 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](http://www.cdc.gov/meningitis/bacterial.html)
9. Musher DM. Haemophilus Species. Em: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4.ª edição. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Capítulo 30;
10. CDC (para médicos): [www.cdc.gov/hi-disease/clinicians.html](http://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. 13.º 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](http://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](http://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. 8.º edição. 2016. Elsevier Inc. [Page 210–213];
18. WHO. [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/listeriosis](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/listeriosis)
19. de Noordhout CM, Devleesschauwer 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](http://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. Publicado em 20 de novembro de 2018. doi:10.3389/fmicb.2018.027518.
24. Roupahel, 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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle)
40. ECDC factsheet: [www.ecdc.europa.eu/en/pneumococcal-disease/facts](http://www.ecdc.europa.eu/en/pneumococcal-disease/facts)
41. CDC clinical features: [www.cdc.gov/pneumococcal/about/symptoms-complications.html](http://www.cdc.gov/pneumococcal/about/symptoms-complications.html)
42. CDC. [www.cdc.gov/pneumococcal/about/facts.html](http://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](http://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. Publicado em 24 de setembro de 2019. doi:10.3390/vaccines7040128
46. González-Díaz A, Cámara 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. Publicado em 4 de novembro de 2020. 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](http://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. Publicado em 31 de maio de 2018. 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](http://www.who.int/immunization/research/development/group_a_streptococcus/en)
58. Murray PR, et al. Medical Microbiology. 8.ª edição. 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](http://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*. 8.ª edição. 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](http://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](http://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-. Disponível em: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540998/](http://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. Publicado em 24 de maio de 2021. 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. Publicado em 12 de janeiro de 2021. 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](http://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*. 8.ª edição. 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](http://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](http://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](http://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 resolução de problemas

No caso dos cartuchos danificados, consulte a secção "Informações de segurança" na página 26. Para obter assistência técnica e mais informações, consulte o nosso Centro de Apoio Técnico em [www.qiagen.com/Support](http://www.qiagen.com/Support) (para obter informações de contacto, visite [www.qiagen.com](http://www.qiagen.com)). Relativamente a problemas que possam ocorrer com o QIAstat-Dx Analyzer, consulte os Manuais do utilizador correspondentes, que também estão disponíveis em [www.qiagen.com](http://www.qiagen.com).

# Símbolos

Os seguintes símbolos aparecem nas instruções de utilização ou na embalagem e nos rótulos:

Símbolo	Definição do símbolo
 <N>	Contém reagentes suficientes para <N> reações
	Prazo de validade
	Dispositivo médico de diagnóstico in vitro
	Número de catálogo
	Número de lote
	Número de material (por exemplo, etiquetagem de componentes)
	Número de artigo de comércio global
	Identificação única do dispositivo
	Conteúdo
	Componente

**Símbolo**

**Definição do símbolo**



Número

Rn

R refere-se à revisão das Instruções de utilização e n é o número da revisão



Limites de temperatura



Fabricante



Consulte as instruções de utilização



Proteger da luz



Não reutilizar



Cuidado



Número de série



Não utilizar se a embalagem estiver danificada



## Símbolo

## Definição do símbolo



Inflamável, risco de incêndio



Corrosivo, risco de queimadura química



Perigo para a saúde, risco de sensibilização, carcinogenicidade



Risco de lesões



Representante autorizado na Comunidade Europeia



Ícone do cérebro presente no QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

## Informações de contacto

Para obter assistência técnica e mais informações, consulte o nosso Centro de Apoio Técnico em [www.qiagen.com/Support](http://www.qiagen.com/Support), ligue para 1-800-362-7737, ou contacte um dos Departamentos dos Serviços de Assistência ou distribuidores locais da QIAGEN (consulte a contracapa ou visite-nos em [www.qiagen.com](http://www.qiagen.com)).

# Apêndices

## Apêndice A: Instalar o ficheiro de definição de ensaio

O ficheiro de definição de ensaio do QIAstat-Dx ME Panel deve ser instalado no QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou no QIAstat-Dx Analyzer 2.0 antes da realização de testes com QIAstat-Dx ME Panel Cartridges.

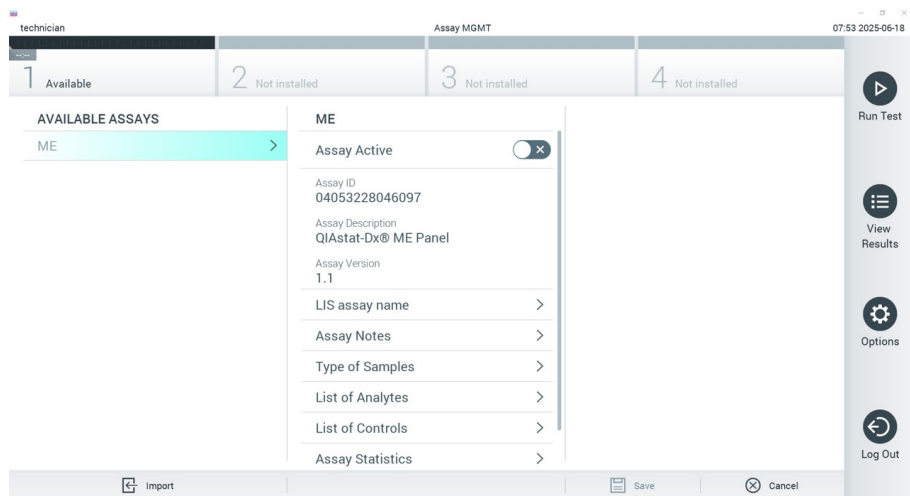
**Nota:** Sempre que uma nova versão do ensaio QIAstat-Dx ME Panel é lançada, o novo ficheiro de definição de ensaio do QIAstat-Dx ME Panel deve ser instalado antes da realização de testes.

**Nota:** Os ficheiros de definição de ensaio estão disponíveis em [www.qiagen.com](http://www.qiagen.com). O ficheiro de definição de ensaio (tipo de ficheiro .asy) tem de ser guardado numa unidade USB antes da instalação no QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou no QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Esta unidade USB deve ser formatada com um sistema de ficheiros FAT32.

Para importar novos ensaios para o QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou para o QIAstat-Dx Analyzer 2.0, têm de ser executados os seguintes passos:

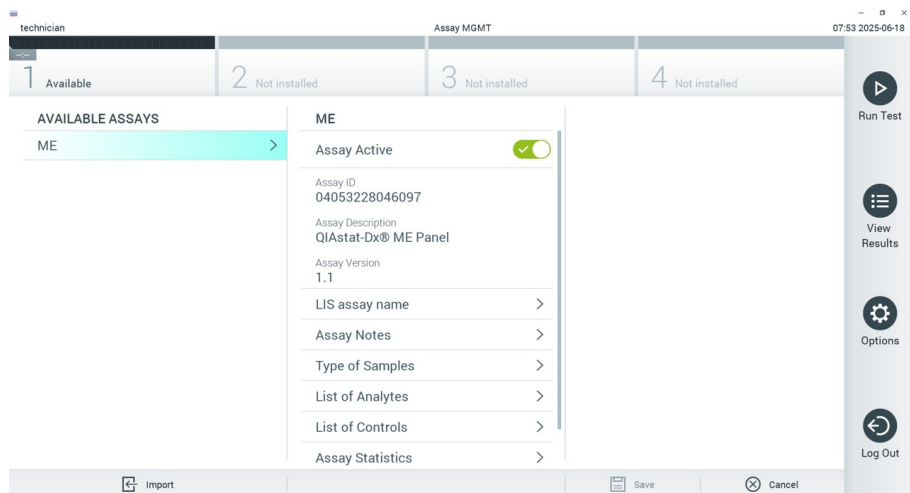
1. Insira o dispositivo de armazenamento USB com o ficheiro de definição de ensaio numa das portas USB do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou do QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
2. Prima **Options** (Opções) > **Assay Management** (Gestão de ensaios).

O ecrã Assay Management (Gestão de ensaios) é apresentado na área de conteúdo do ecrã (Figura 25).



**Figura 25. Ecrã Assay Management (Gestão de ensaios).**

3. Prima **Import** (Importar) que se encontra na parte inferior esquerda do ecrã.
4. Seleccione o ficheiro de ensaio aplicável a ser importado.  
Será apresentada uma caixa de diálogo para confirmar o carregamento do ficheiro.
5. Se uma versão anterior do QIAstat-Dx ME Panel tiver sido instalada, será apresentada uma caixa de diálogo para substituir a versão atual pela nova. Prima **Yes** (Sim) para substituir.
6. Ative a opção **Assay Active** (Ensaio ativo) para ativar o ensaio. (Figura 26).



**Figura 26. Ativar o ensaio.**

7. Para atribuir o ensaio ativo a um utilizador, execute os seguintes passos:
  - a. Prima **Options** (Opções) > **User Management** (Gestão de utilizadores).
  - b. Selecione o utilizador que deve ter autorização para executar o ensaio.
  - c. Na lista **User Options** (Opções do utilizador), selecione **Assign Assays** (Atribuir ensaios).
  - d. Ative o ensaio e prima **Save** (Guardar).

administrator

User MGMT

09:41 2024-12-05

1 Available

2 Not installed

3 Not installed

4 Not installed

USER

administratorADMINISTRATOR >

labuserLABORATORY SUPERVISOR >

technicianSERVICE TECHNICIAN >

USER OPTIONS

User Name

labuser

Password

.....

User Active ☒

Assign user profile >

Assign Assays >

Assay Statistics >

ASSAYS

ME ☒

Run Test

View Results

Options

Log Out

Add User

Save

Cancel

Figura 27. Atribuir o ensaio ativo.

## Apêndice B: Glossário

**Curva de amplificação:** Representação gráfica dos dados de amplificação de real-time RT-PCR multiplex.

**Módulo analítico (MA):** O principal módulo de hardware do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou do Analyzer 2.0, responsável pela execução de testes em QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel Cartridges. É controlado pelo módulo operacional. Podem ser ligados diversos módulos analíticos a um módulo operacional ou a um módulo operacional PRO.

**QIAstat-Dx Analyzer 1.0:** O QIAstat-Dx Analyzer 1.0 é constituído por um módulo operacional e por um módulo analítico. O módulo operacional inclui elementos que permitem a ligação ao módulo analítico e a interação do utilizador com o QIAstat-Dx Analyzer 1.0. O módulo analítico é composto pelo hardware e software de teste e análise de amostras.

**QIAstat-Dx Analyzer 2.0:** O QIAstat-Dx Analyzer 2.0 é constituído por um módulo operacional PRO e por um módulo analítico. O módulo operacional PRO inclui elementos que permitem a ligação ao módulo analítico e a interação do utilizador com o QIAstat-Dx Analyzer 2.0. O módulo analítico é composto pelo hardware e software de teste e análise de amostras.

**QIAstat-Dx ME Panel Cartridge:** Dispositivo de plástico descartável autocontido com todos os reagentes pré-carregados necessários para a execução completa de ensaios moleculares totalmente automatizados para a deteção de agentes patogénicos de meningite/encefalite.

**IFU:** Instruções de utilização.

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

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

**Módulo operacional (MO):** Hardware dedicado do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 que disponibiliza a interface de utilizador para 1-4 módulos analíticos (MA).

**Módulo operacional PRO (MO PRO):** Hardware dedicado do QIAstat-Dx Analyzer 2.0 que disponibiliza a interface de utilizador para 1-4 módulos analíticos (MA).

**PCR:** Reação em cadeia da polimerase.

**RT:** Transcrição reversa.

**Utilizador:** Pessoa que utiliza o QIAstat-Dx Analyzer 1.0/QIAstat-Dx Analyzer 2.0/QIAstat-Dx ME Panel Cartridge da forma pretendida.



## Apêndice C: Isenção de Garantia

EXCETO CONFORME DEFINIDO NOS TERMOS E CONDIÇÕES DE VENDA DA QIAGEN PARA O QIAstat - Dx ME Panel Cartridge, A QIAGEN NÃO ASSUME NENHUMA RESPONSABILIDADE E REJEITA QUALQUER GARANTIA, EXPRESSA OU IMPLÍCITA, DE UTILIZAÇÃO DO QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, INCLUINDO AS RESPONSABILIDADES OU AS GARANTIAS DE COMERCIALIZAÇÃO, ADEQUAÇÃO A UM FIM ESPECÍFICO OU INFRAÇÃO DE QUAISQUER PATENTES, DIREITOS DE AUTOR OU OUTROS DIREITOS DE PROPRIEDADE INTELECTUAL EM QUALQUER PARTE DO MUNDO.

# Informações para encomendas

Produto	Índice	N.º de cat.
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
<b>Produtos relacionados</b>		
QIAstat-Dx Analyzer 1.0	1 QIAstat-Dx Analytical Module, 1 QIAstat-Dx Operational Module e hardware e software relacionados para a execução de cartuchos de ensaio QIAstat-Dx de diagnóstico molecular.	9002824
QIAstat-Dx Analyzer 2.0	1 QIAstat-Dx Analytical Module, 1 QIAstat-Dx Operational Module PRO, e hardware e software relacionados, para a execução de cartuchos de ensaio QIAstat-Dx de diagnóstico molecular.	9002828

Para obter informações de licenciamento atualizadas e renúncias de responsabilidade específicas do produto, consulte as instruções de utilização do respetivo kit QIAGEN. As instruções de utilização do kit QIAGEN estão disponíveis em [www.qiagen.com](http://www.qiagen.com) ou podem ser solicitadas aos Serviços de Assistência da QIAGEN ou ao seu distribuidor local.

# Histórico de revisões do documento

Revisão	Descrição
R1, junho de 2025	Versão inicial.

### Contrato de licença limitada de QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis Panel

A utilização deste produto implica a aceitação dos seguintes termos por parte de qualquer comprador ou utilizador do produto:

1. O produto deverá ser utilizado unicamente em conformidade com os protocolos fornecidos com o produto e com estas instruções de utilização e recorrendo à utilização exclusiva dos componentes contidos no painel. Nos termos dos direitos de propriedade intelectual, a QIAGEN não concede nenhuma licença para utilizar ou incluir os componentes incluídos neste painel com quaisquer componentes não incluídos neste painel, salvo conforme descrito nos protocolos fornecidos com o produto, nestas Instruções de utilização e em quaisquer protocolos adicionais disponíveis em [www.qiagen.com](http://www.qiagen.com). Alguns destes protocolos adicionais foram fornecidos por utilizadores de produtos QIAGEN para utilizadores de produtos QIAGEN. Os referidos protocolos não foram testados de forma exaustiva ou otimizados pela QIAGEN. A QIAGEN não assegura nem garante que os referidos protocolos não infringem os direitos de terceiros.
2. À exceção de licenças expressamente declaradas, a QIAGEN não fornece qualquer garantia de que este painel e/ou a sua utilização ou utilizações não infrinjam os direitos de terceiros.
3. Este painel e respetivos componentes estão licenciados para uma única utilização e não podem ser reutilizados, recondicionados ou objeto de revenda.
4. A QIAGEN recusa especificamente qualquer outra licença, expressa ou implícita, à exceção das expressamente declaradas.
5. O comprador e o utilizador do painel concordam em não tomar nem permitir que terceiros tomem medidas que possam conduzir a ou facilitar qualquer dos atos acima proibidos. A QIAGEN pode fazer cumprir as proibições do presente Contrato de Licença Limitada em qualquer tribunal e deverá recuperar todas as custas judiciais e de investigação em que incorra, incluindo honorários de advogados, em qualquer processo destinado a fazer cumprir o presente Contrato de Licença Limitada ou qualquer um dos seus direitos de propriedade intelectual relativos ao painel e/ou aos seus componentes.

Para obter os termos de licença atualizados, visite [www.qiagen.com](http://www.qiagen.com).

Marcas comerciais: QIAGEN®, Sample to Insight®, QIAstat-Dx®, DiagCORE® (QIAGEN Group). Os nomes registados, as marcas comerciais, etc. utilizados neste documento, mesmo quando não assinalados especificamente como tal, não devem ser considerados como não protegidos por lei.

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

