

Resumo de segurança e desempenho do QIAstat-Dx[®] Meningitis/Encephalitis (ME) Panel



Versão 1

IVD

Para utilização em diagnóstico in vitro
Para utilizar com o QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e com o QIAstat-Dx Analyzer 2.0

CE 0197

REF

691612



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

R1

Resumo de segurança e desempenho

Este resumo de segurança e desempenho (Summary of Safety and Performance, SSP) tem como objetivo fornecer acesso público a um resumo atualizado dos principais aspectos de segurança e desempenho do dispositivo.

O SSP não pretende substituir as Instruções de utilização como principal documento para garantir a utilização segura do dispositivo, nem pretende fornecer sugestões de diagnóstico ou de terapêutica aos utilizadores a que se destina.

As informações que se seguem têm como destinatários utilizadores profissionais.

Revisão do documento: 01

Data de emissão: Julho de 2025

Número de referência do fabricante relativo ao SSP: HB-3697-SPR

| 1. Informações gerais e identificação do dispositivo | |
|---|---|
| 1.1 Nome(s) comercial(ais) do dispositivo | QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel |
| 1.2 Nome e endereço do fabricante | QIAGEN GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Alemanha |
| 1.3 Número único de registo (Single Registration Number, SRN) do fabricante | DE-MF-000004949 |
| 1.4 UDI-DI básica | 4053228RMEQSTA000000001ML |
| 1.5 Descrição/texto da Nomenclatura Europeia dos Dispositivos Médicos (European Medical Device Nomenclature, EMDN) | W0105070505 Meningitis / Encephalitis Infections - Multiplex NA Reagents |
| 1.6 Classe de risco do dispositivo | Classe C |
| 1.7 Ano em que foi emitido o primeiro certificado ao abrigo do Regulamento (UE) 2017/746 que abrange o dispositivo | 2025 |
| 1.8 Representante autorizado, se aplicável; nome e número único de registo (Single Registration Number, SRN) | Não aplicável |
| 1.9 Organismo notificado e número único de identificação (Single Identification Number, SIN) | TÜV Rheinland LGA Products GmbH, Tillystrasse 2 90431 Nürnberg, ALEMANHA 0197 |

2. Finalidade prevista e outras indicações

2.1 Finalidade prevista

O QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel é um teste de diagnóstico in vitro qualitativo multiplexado de ácidos nucleicos baseado em real-time PCR, destinado a ser utilizado com o QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e o QIAstat-Dx Analyzer 2.0. O QIAstat-Dx ME Panel é capaz de detetar e identificar simultaneamente múltiplos 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-zóster e *Cryptococcus neoformans/gattii**.

O QIAstat-Dx ME Panel está indicado como um 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 para diagnóstico, tratamento ou outras decisões de tratamento de doentes. Os resultados positivos não excluem a coinfeção por organismos não incluídos no QIAstat-Dx ME Panel. Nem todos os agentes de infeção do sistema nervoso central (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 QIAstat-Dx ME Panel não se destina a ser utilizado para testar espécimes colhidos a partir de dispositivos médicos internos do SNC.

| | |
|--|---|
| | <p>○ 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).</p> <p>○ QIAstat-Dx ME Panel destina-se a ser utilizado em diagnóstico in vitro apenas por profissionais de laboratório.</p> <p>*O <i>Cryptococcus neoformans</i> e o <i>Cryptococcus gattii</i> não são diferenciados.</p> |
| <p>2.2 Indicações e populações alvo</p> | <p>○ QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel é um teste de real-time PCR para detetar vários ácidos nucleicos bacterianos, virais e de leveduras a partir de espécimes de líquido cefalorraquidiano (LCR) obtidos por punção lombar em indivíduos com sinais e/ou sintomas de meningite e/ou encefalite. O QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel destina-se a utilização em diagnóstico in vitro.</p> |
| <p>2.3 Indicação de que se trata de um dispositivo para a realização de testes junto do paciente e/ou de um dispositivo de diagnóstico complementar</p> | <p>○ dispositivo não se destina à realização de testes junto do paciente.</p> <p>○ dispositivo não é um dispositivo de diagnóstico complementar.</p> |
| <p>2.4 Limitações e/ou contra-indicações</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Os resultados do QIAstat-Dx ME Panel não se destinam a ser utilizados como a única base para diagnóstico, tratamento ou outras decisões de tratamento de doentes. • Os resultados positivos não excluem a coinfeção por organismos não incluídos no QIAstat-Dx ME Panel. O agente ou os agentes 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 a partir de dispositivos médicos internos do SNC. |

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none">• 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, infecção 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 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0.* *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.• 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 <i>in vivo</i>, 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 infecção 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 |
|--|---|

| | |
|--|---|
| | <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none">• 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 acidental de uma amostra de LCR com <i>Propionibacterium acnes</i>, um organismo comensal comum da flora da pele, pode gerar um sinal inesperado (baixo-positivo) para o alvo de <i>Mycoplasma pneumoniae</i> no QIAstat-Dx ME Panel. O manuseamento normal das amostras de LCR deve evitar esta potencial contaminação.• Os resultados obtidos durante o estudo de coinfeção na verificação analítica apresentam uma potencial inibição de deteção de VHS-1 quando <i>S. pneumoniae</i> está presente na mesma amostra. Uma vez que este efeito foi observado mesmo em concentrações baixas de <i>S. pneumoniae</i>, os resultados negativos para VHS-1 em amostras positivas para <i>S. pneumoniae</i> devem ser interpretados com precaução. O efeito oposto (inibição de <i>S. pneumoniae</i> quando VHS-1 está presente na mesma amostra) não foi observado na concentração de VHS-1 mais elevada testada (1,00E+05 TCID₅₀/ml).• Devido à natureza sensível da deteção 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 |
|--|---|

| | |
|--|---|
| | <p>do laboratório clínico pode ser a fonte dos agentes patogénicos (por exemplo, <i>S. pneumoniae</i>, <i>H. influenzae</i>, etc.) detetáveis pelo QIAstat-Dx ME Panel.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 uma máscara, principalmente em caso de sinais ou sintomas de infeção respiratória. • Só serão detetadas as estirpes de <i>E. coli</i> que possuam o antigénio capsular K1. Todas as outras estirpes/serotipos de <i>E. coli</i> não serão detetados. • Só serão detetadas as estirpes encapsuladas de <i>N. meningitidis</i>. A <i>N. meningitidis</i> não encapsulada não será detetada. |
| <h3>3. Descrição do dispositivo</h3> | |
| <h4>3.1 Descrição do dispositivo, incluindo as condições de utilização do dispositivo</h4> | <p>a) Descrição geral do dispositivo, incluindo a respetiva finalidade prevista e utilizadores a que se destina</p> <p>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.</p> <p>Todos os reagentes necessários para a execução completa de um teste são pré-carregados e encontram-se contidos no</p> |

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 pneumáticamente e não entram diretamente em contacto com os atuadores. O QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 possuem 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.

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 ou diluído. Os espécimes de LCR devem ser colhidos e manuseados de acordo com os procedimentos recomendados.

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

b) Descrição do princípio do método de ensaio ou dos princípios de utilização do instrumento

Após a inserção 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;

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Nota: Um aumento na fluorescência, que indica a deteção do analito alvo, é detetado diretamente no interior de cada câmara de reação.</p> |
| <p>3.2 Caso o dispositivo seja um kit, descrição dos componentes (incluindo o estado regulamentar dos componentes, por exemplo, IVD, dispositivos médicos e quaisquer UDI-DI básicas)</p> | <p>○ conteúdo do kit é constituído por:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>○ conteúdo do kit não é vendido separadamente.</p> <p>○ QIAstat-Dx ME Panel satisfaz a definição de dispositivo de diagnóstico in vitro (artigo 2.º, n.º 2, da Diretiva IVDR), uma vez que se destina à deteção e identificação de agentes patogénicos associados à meningite/encefalite e, por conseguinte, fornece informações sobre o estado fisiológico.</p> <p>Classe de risco C (Anexo VIII, Regra 3 (c))</p> |

| | | | |
|---|--|---|--|
| 3.3 Uma referência à(s) geração(ões) anterior(es) ou variantes, se existirem, e uma descrição das diferenças | A diferença entre o dispositivo em questão, o QIAstat-Dx ME Panel (IVDR) e a versão anterior: QIAstat-Dx ME Panel (IVDD), são apresentados na tabela abaixo. | | |
| | | QIAstat-Dx ME Panel (IVDR) (N.º de cat. 691612) | QIAstat-Dx ME Panel (IVDD) (N.º de cat. 691611) |
| | Armazenamento e manuseamento de espécimes | Se o teste imediato não for possível, as condições de armazenamento recomendada para o LCR são: <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura ambiente (15-25 °C) durante um máximo de 24 horas • Refrigerado (2-8 °C) durante um máximo de 7 dias | A condição de armazenamento recomendada para LCR é temperatura ambiente (15-25 °C) até 12 horas. |
| | Diferenciação de alvos | O painel deteta e reporta o citomegalovírus (CMV). | O painel não reporta citomegalovírus (CMV). |
| Inclusividade | A inclusividade de alguns alvos foi atualizada para abranger uma gama mais ampla de | A inclusividade de alguns alvos era limitada devido ao menor número de estirpes | |

| | | | |
|---|---|--|--|
| | | variabilidade genética. Todas as estirpes testadas foram detetadas. | abrangidas. Cinco estirpes foram reportadas como não detetadas. |
| 3.4 Descrição dos acessórios destinados a serem utilizados em conjunto com o dispositivo | Não aplicável. | | |
| 3.5 Descrição de todos os outros dispositivos e produtos destinados a serem utilizados em conjunto com o dispositivo | <p>O QIAstat-Dx ME Panel foi concebido para utilização com o QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou o QIAstat-Dx Analyzer 2.0.</p> <p>Tenha em atenção que as instruções de utilização do kit QIAGEN e do ficheiro de definição de ensaio (Assay Definition File, ADF) do QIAstat-Dx ME Panel está disponível em www.qiagen.com.</p> | | |
| 4. Referência a normas harmonizadas e especificações comuns (Common Specifications, CS) aplicadas | | | |
| 4 Normas harmonizadas e especificações comuns (Common Specifications, CS) aplicadas | <p>Normas harmonizadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EN ISO 13485:2016+AC:2018+A11:2021 – Dispositivos médicos – Sistemas de gestão da qualidade – Requisitos para fins regulatórios (ISO 13485:2016) • EN ISO 14971:2019+A11:2021 – Dispositivos médicos – Aplicação da gestão do risco aos dispositivos médicos • EN ISO 15223-1:2021 – Dispositivos médicos – Símbolos a utilizar com rótulos de dispositivos médicos, rotulagem e informação a fornecer – Parte 1: Requisitos gerais • EN ISO 20916:2024 – <i>In vitro</i> diagnostic medical devices – Clinical performance studies using specimens from human subjects – Good study practice (ISO 20916:2019) <p>Não há especificações comuns estabelecidas pela Comissão Europeia aplicáveis ao QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel.</p> | | |

| | |
|--|---|
| 5. Riscos e avisos | |
| 5.1 Riscos residuais e efeitos indesejáveis | Os riscos foram atenuados tanto quanto possível e considerados aceitáveis, a utilização do dispositivo é considerada segura. Não existem efeitos indesejáveis. |
| 5.2. Advertências e precauções | <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Informações de segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, onde é possível encontrar, visualizar e imprimir a FDS de cada kit QIAGEN e dos respetivos componentes. • Observe os procedimentos laboratoriais normais para manter a área de trabalho limpa e descontaminada. Existem diretrizes descritas em publicações como <i>Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories</i> dos European Center for Disease Control and Prevention. (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 relativos 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)* 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.
- Elimine amostras, cartuchos usados ou danificados, e transfira as pipetas de acordo 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

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 de acordo 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:

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none">• 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 utilizada para 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 sobre o manuseamento 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 deteção 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 notificações no âmbito da saúde pública

As autoridades de saúde pública estatais e locais publicaram diretrizes para a comunicação de doenças de declaração obrigatória nas suas jurisdições (por exemplo, no seguimento do 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 dos resultados, a fim de identificar e rastrear surtos e para realizar investigações epidemiológicas. 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.

| | |
|---|---|
| <p>5.3 Outros aspetos relevantes da segurança, incluindo um resumo de todas as ações corretivas de segurança (Field Safety Corrective Action, FSCA, incluindo FSN), se aplicável</p> | <p>Não aplicável.</p> |
| <p>6. Resumo da avaliação do desempenho e acompanhamento do desempenho pós-comercialização (posterior)</p> | |
| <p>6.1 Resumo da validade científica do dispositivo</p> | <p>As infeções do sistema nervoso central (SNC) que se manifestam sob a forma de meningite ou encefalite são condições médicas críticas com resultados potencialmente graves. A meningite implica a inflamação das meninges que envolvem o cérebro e a medula espinal, ao passo que a encefalite é caracterizada pela inflamação do parênquima cerebral, frequentemente acompanhada por alterações do estado mental e outros sintomas neurológicos.</p> <p>A meningite infecciosa acarreta elevadas taxas de mortalidade e complicações a longo prazo, incluindo défices neurológicos e perturbações cognitivas. Embora possam ocorrer meningites parasitárias e não infecciosas, as causas mais comuns de meningite são as bactérias, os vírus e os fungos. Na globalidade, a <i>N. meningitidis</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>S. pneumoniae</i> e <i>S. agalactiae</i> são as principais etiologias bacterianas. Em recém-nascidos, também são frequentemente observados <i>L. monocytogenes</i>, <i>S. agalactiae</i> e <i>E. coli</i>. A meningite viral tem uma apresentação clínica semelhante à da meningite bacteriana, com sintomas comuns de febre, rigidez da nuca, dor de cabeça, fotofobia e alteração do estado mental. No entanto, a meningite viral tem uma mortalidade significativamente menor em comparação com outros tipos de meningite, sem sequelas em pacientes imunocompetentes, e o tratamento limita-se a medidas de suporte na maioria dos casos. As causas mais comuns de meningite viral são os enterovírus, o VHS-1, o VHS-2 e o VZV, embora outras origens virais da meningite possam incluir o vírus da papeira, o vírus</p> |

do Nilo Ocidental, o CMV e o VIH. A causa subjacente dominante da meningite fúngica é *Cryptococcus*, seguido do *Coccidioides*, *Histoplasma* e da *Candida*. *C. neoformans*. As infeções do SNC afetam sobretudo indivíduos imunocomprometidos, ao passo que a infeção por *C. gattii* também ocorre em indivíduos aparentemente imunocompetentes. A meningite pode ser classificada como aguda (<5 dias), subaguda (5-30 dias) ou crónica (>30 dias). A meningite bacteriana geralmente tem uma apresentação aguda com início rápido dos sintomas, caso em que cuidados médicos urgentes são essenciais. A meningite subaguda ou crónica geralmente é causada por vírus, fungos ou micobactérias.

No que diz respeito à encefalite, os vírus representam a causa mais comum, embora a doença também possa estar associada a meningite bacteriana ou fúngica com características encefalíticas secundárias ou a causas não infecciosas (por exemplo, doença autoimune, encefalite de origem desconhecida). Dos mais de 40 vírus associados à encefalite, o VHS (VHS-1 e VHS-2), o VZV, os enterovírus e a encefalite transmitida por carraças são as causas mais comuns. Outros vírus do herpes que podem ser responsáveis pela encefalite incluem VHH-6, CMV, EBV e, raramente, VHH-7 ou VHH-8. Os agentes patogénicos pouco comuns que provocam encefalite incluem certos fungos (por exemplo, *C. neoformans*, *Candida* spp.) e parasitas (por exemplo, *Plasmodium* spp.).

Devido à elevada mortalidade de certos tipos de meningite e encefalite, é importante iniciar o tratamento e passar pelas etapas de diagnóstico simultaneamente. É importante distinguir entre causas bacterianas, virais ou outras, para garantir que são efetuados os ajustes necessários ao tratamento e para evitar a utilização desnecessária de antibióticos. O diagnóstico feito por um médico deve ser baseado em informações históricas (por exemplo, duração dos sintomas, viagem efetuada e país de origem), bem como na compreensão dos testes de diagnóstico adequados com base na provável causa subjacente.

A colheita de amostras de LCR por punção lombar desempenha um papel central no diagnóstico da meningite e pode ser utilizada para avaliar parâmetros físicos, citológicos, bioquímicos, microbiológicos e imunológicos. As características básicas do LCR, tais como o aspeto, a pressão de abertura, a contagem de glóbulos brancos e os níveis de proteínas e de glucose, são informativas para decidir se a meningite do paciente tem origem bacteriana, viral ou fúngica. Uma etiologia mais precisa pode ser determinada com uma cultura do LCR, por coloração de Gram (para bactérias), teste de antigénios ou com ferramentas moleculares, bem como testes mais específicos (por exemplo, coloração com tinta da China, teste de anticorpos anti-Borrelia Burgdorferi). As ferramentas moleculares que têm como alvo o material genético de agentes patogénicos, como a PCR, demonstraram ser rápidas, baratas e eficientes na identificação de diferentes causas de meningite infecciosa, tais como bactérias, vírus ou fungos. A PCR do LCR é a melhor opção para determinados vírus, como o VHS-2, os enterovírus, o HPeV, o VZV e o CMV, ao passo que a serologia do LCR é a opção preferida para outros (por exemplo, o vírus do Nilo Ocidental, o vírus da encefalite de La Crosse e o vírus da papeira). De forma semelhante à meningite, a avaliação molecular de amostras de LCR é uma ferramenta central no diagnóstico etiológico da encefalite. A análise PCR para a deteção de VHS, VZV e enterovírus é obrigatória e podem ser necessários estudos virológicos adicionais, com base no contexto epidémico, na região geográfica, na estação do ano e nas características do paciente (por exemplo, imunossupressão). Em pacientes imunocomprometidos, apenas pleocitose mínima do LCR pode ser observada, o que faz com que outros métodos de diagnóstico, nomeadamente a PCR, sejam especialmente importantes. Os testes sindrómicos (ou seja, o teste de múltiplos agentes patogénicos em simultâneo) são possíveis através da introdução de painéis de PCR multiplex, que foram comercializados e conseguem detetar fontes comuns de infeções do SNC. O QIAstat-Dx ME Panel, o dispositivo associada a este relatório, consegue detetar 16 agentes patogénicos: 7 vírus (CMV, VHS [VHS-1 e VHS-2], VHH-6, enterovírus, HPeV e VZV), 8 bactérias (*E. coli* K1, *H. influenzae*,

| | |
|---|--|
| | <p><i>L. monocytogenes</i>, <i>N. meningitidis</i>, <i>S. agalactiae</i>, <i>S. pneumoniae</i>, <i>M. pneumoniae</i>, <i>S. pyogenes</i>) e 1 fungo (<i>C. neoformans/gattii</i>). Todos têm papéis muito bem estabelecidos como agentes causadores de infecções do SNC e representam algumas das causas mais prevalentes de meningite e de encefalite.</p> <p>Em conclusão, a meningite infecciosa e a encefalite são doenças graves que requerem frequentemente a identificação da causa subjacente para garantir o tratamento adequado do paciente. O QIAstat-Dx ME Panel tem como alvo 16 agentes patogênicos, cada um deles capaz de provocar o desenvolvimento de meningite ou encefalite.</p> |
| <p>6.2 Resumo dos dados de desempenho do dispositivo equivalente, se aplicável</p> | <p>Não aplicável</p> |
| <p>6.3 Resumo dos dados de desempenho dos estudos conduzidos do dispositivo antes da marcação CE</p> | <p>Consulte o Apêndice 01 (Analítico), o Apêndice 02 (Clínico) – extraídos das instruções de utilização</p> |
| <p>6.4 Resumo dos dados de desempenho de outras fontes, se aplicável</p> | <p>Não aplicável</p> |
| <p>6.5 Resumo geral do desempenho e da segurança</p> | <p>O desempenho e a segurança gerais do QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) têm como base o seguinte:</p> <p>Validade científica</p> <p>A avaliação da validade científica com base numa revisão sistemática da literatura, bem como a avaliação dos dados disponíveis/obtidos/novos dados relevantes para o QIAstat-Dx ME Panel e o respetivo objetivo, demonstraram a validade científica do QIAstat-Dx ME Panel para a respetiva utilização prevista.</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>Desempenho analítico</p> <p>A avaliação destes estudos demonstrou que o desempenho analítico do QIAstat-Dx ME Panel é adequado à respectiva utilização prevista.</p> <p>Desempenho clínico</p> <p>O desempenho clínico foi demonstrado com base num estudo com indicadores de desempenho clínico (concordância na percentagem de positivos, concordância na percentagem de negativos). Foi efetuada uma avaliação da literatura para identificar publicações que avaliassem o desempenho clínico do dispositivo e que confirmassem o desempenho aceitável do QIAstat-Dx ME Panel para a utilização prevista face ao estado da arte em medicina.</p> <p>A avaliação da validade científica, do desempenho analítico e do desempenho clínico permite constituir a evidência clínica do QIAstat-Dx ME Panel.</p> <p>A avaliação benefício-risco baseada na revisão sistemática da literatura e de base de dados, nas atividades de avaliação do risco (avaliação do risco médico, avaliação do risco do produto e do processo de fabrico), nas atividades de vigilância realizadas e na experiência adquirida com os testes de diagnóstico de rotina apoiou uma relação benefício-risco favorável para o QIAstat-Dx ME Panel.</p> |
| <p>6.6 Acompanhamento do desempenho pós-comercialização em curso ou planeado</p> | <p>Com base nas evidências recolhidas, concluiu-se que o QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel é seguro e eficaz para a utilização prevista e que não existem riscos residuais inaceitáveis. No entanto, será efetuado um estudo adicional do tempo de armazenamento para testar o limite superior (25 ± 2 °C) da declaração de armazenamento à temperatura ambiente (15-25 °C) prevista e para apoiar a atual declaração de tempo de armazenamento de 9 meses.</p> |

| 7. Rastreabilidade metrológica de valores atribuídos | |
|---|---|
| 7.1 Explicação da unidade de medida, se aplicável | Não aplicável. |
| 7.2 Identificação de materiais de referência aplicados e/ou procedimentos de medição de referência de ordem superior utilizados pelo fabricante na calibração do dispositivo | Não aplicável. |
| 8. Perfil sugerido e formação dos utilizadores | |
| 8.1 Perfil sugerido e formação dos utilizadores | <p>O QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel é um teste de diagnóstico <i>in vitro</i> qualitativo multiplexado de ácidos nucleicos baseado em real-time PCR, destinado a ser utilizado com o QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e o QIAstat-Dx Analyzer 2.0. O QIAstat-Dx ME Panel é capaz de detetar e identificar simultaneamente múltiplos 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.</p> <p>O QIAstat-Dx ME Panel destina-se a ser utilizado em diagnóstico <i>in vitro</i> apenas por profissionais de laboratório.</p> |

Histórico de revisões

| Número da revisão do SSP | Data de emissão | Descrição da alteração | Revisão validada pelo organismo notificado |
|--------------------------|-----------------|------------------------|---|
| 01 | Julho de 2025 | 1.º revisão | <input type="checkbox"/> Sim Idioma de validação: Inglês <input checked="" type="checkbox"/> Não (aplicável apenas à classe C (IVDR, Artigo 48 (7)) para a qual o SSP ainda não foi validado pelo NB) |

Apêndice

Apêndice 1: 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 testadas gera um resultado positivo.

O LoD de cada agente patogénico do QIAstat-Dx ME Panel foi avaliado através da análise de diluições de amostras analíticas preparadas a partir de stocks obtidos junto de 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 seleccionadas que representam cada um dos agentes patogénicos que é possível detetar com o QIAstat-Dx ME Panel. Todas as diluições de amostra foram preparadas utilizando LCR artificial. Para confirmar a concentração do LoD estabelecida, a taxa de detecção necessária para todas as réplicas foi de $\geq 95\%$. 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 1.

Tabela 1. Resultados do limite de detecção

| Agente patogénico | Estirpe | Fornecedor | Concentração do LoD* | Unidades | Taxa de detecção |
|--|-----------------------------------|-------------|----------------------|------------------------|------------------|
| VHS-1 | HF | ATCC | 2,81E+02 | TCID ₅₀ /mL | 30/30 |
| VHS-1 | Macintyre | ZeptoMetrix | 3,38E+02 | TCID ₅₀ /mL | 30/30 |
| VHS-2 | G | ATCC | 2,81E+01 | TCID ₅₀ /mL | 30/30 |
| VHS-2 | VHS-2. (Estirpe: MS) | ZeptoMetrix | 1,26E+01 | TCID ₅₀ /mL | 29/30 |
| <i>Escherichia coli</i> K1 | Estirpe C5 [Borf]; 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 |
| <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 |

| Agente patogénico | Estirpe | Fornecedor | Concentração do LoD* | Unidades | Taxa de deteção |
|--------------------------------|---|-------------|----------------------|------------------------|-----------------|
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | PI 1428 | ATCC | 9,48E+01 | UFC/mL | 31/31 |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | M129 | ZeptoMetrix | 9,99E+01 | CCU/mL | 30/30 |
| Citomegalovírus | AD-169 | ZeptoMetrix | 2,45E+00 | TCID ₅₀ /mL | 30/30 |
| Citomegalovírus | Davis | ATCC | 1,00E+01 | TCID ₅₀ /mL | 30/30 |
| Enterovírus A | Coxsackievírus A16 | ZeptoMetrix | 3,79E+00 | TCID ₅₀ /mL | 31/31 |
| Enterovírus A | A6, espécie A. Estirpe Gdula | ATCC | 1,60E+02 | TCID ₅₀ /mL | 31/31 |
| Enterovírus B | Coxsackievírus B5 | ZeptoMetrix | 8,91E+01 | TCID ₅₀ /mL | 30/30 |
| Enterovírus B | Coxsackievírus A9, espécie B | ZeptoMetrix | 4,36E+01 | TCID ₅₀ /mL | 28/29 |
| Enterovírus C | Coxsackievírus A17, espécie C. Estirpe G-12 | ATCC | 1,58E+01 | TCID ₅₀ /mL | 30/30 |
| Enterovírus C | Coxsackievírus A24. Estirpe DN-19 | ATCC | 4,99E+00 | TCID ₅₀ /mL | 30/30 |
| Enterovírus D | EV 70, espécie D, estirpe J670/71 | ATCC | 4,99E+01 | TCID ₅₀ /mL | 30/31 |
| Enterovírus D | Enterovírus D68. Estirpe US/MO/14-18947 | ATCC | 5,06E+02 | TCID ₅₀ /mL | 30/30 |
| 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 ₅₀ /mL | 31/31 |
| HPeV | Serotipo 3 | ZeptoMetrix | 3,38E+01 | TCID ₅₀ /mL | 30/30 |
| VZV | Ellen | ZeptoMetrix | 1,71E+03 | cp/mL | 30/30 |
| VZV | Oka | ATCC | 5,00E-02 | TCID ₅₀ /mL | 31/31 |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | Serotipo D, estirpe WM629, tipo VNIV | ATCC | 2,21E+03 | UFC/mL | 31/31 |

| Agente patogénico | Estirpe | Fornecedor | Concentração do LoD* | Unidades | Taxa de deteção |
|--------------------------------|--------------------------------------|------------|----------------------|----------|-----------------|
| <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 deteção (Limit of Detection, LoD) do QIAstat-Dx ME para confirmar a reatividade do sistema de deteção na presença de diferentes estirpes dos mesmos organismos com uma concentração próxima do respetivo limite de deteção.

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 2). 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 detectar 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 3). A análise in silico confirmou a inclusividade (nenhum padrão crítico a causar um impacto negativo) para 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 in vitro e in silico, os primers e as sondas do QIAstat-Dx ME Panel são inclusivos para estirpes clinicamente prevalentes e relevantes de cada agente patogênico. Todas as estirpes de inclusividade testadas como parte do estudo foram detetadas pelo painel. A inclusividade foi confirmada pela análise in silico (nenhum padrão crítico a causar um impacto negativo) para todas as estirpes existentes dos alvos do QIAstat-Dx ME Panel.

Tabela 2. 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 LoD

| Agente patogênico | Estirpe/subtipo | Fornecedor | ID de catálogo | Veze o LoD |
|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------|----------------|------------|
| <i>Escherichia coli</i> K1 | Estirpe C5 [Bori]; O18ac:K1:H7 | ATCC | 700973 | 1x |
| <i>Escherichia coli</i> K1 | NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7 | ATCC | 11775 | 1x |
| <i>Escherichia coli</i> K1 | Sc15 O2:K1:H6 | ATCC | 11101 | 1x |
| <i>Escherichia coli</i> K1 | O-16, F1119-41. Serotipo O15:K1:H- | BEI Resources | NR-17674 | 0,3x |
| <i>Escherichia coli</i> K1 | O-2, U9-41 | BEI Resources | NR-17666 | 1x |
| <i>Escherichia coli</i> K1 | Estirpe Bi 7509/41; O7:K1:H- | NCTC | 9007 | 1x |
| <i>Escherichia coli</i> K1 | Estirpe H61; O45:K1:H10 | NCTC | 9045 | 0,3x |
| <i>Escherichia coli</i> K1 | O,1285; O18:H7:K1 | ZeptoMetrix | 0804140 | 1x |
| <i>Escherichia coli</i> K1 | NCDC F 11119-41 | ATCC | 23511 | 3x |
| <i>Escherichia coli</i> K1 | O7:K1:H- | CCUG | 28 | 3x |

| Agente patogénico | Estirpe/subtipo | Fornecedor | ID de catálogo | Vezes o LoD |
|--------------------------------------|------------------------------------|--------------------|----------------|-------------|
| <i>Haemophilus influenzae</i> | Tipo e [estirpe AMC 36-A-7] | ATCC | 8142 | 1x |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | tipo b (encapsulado) | ATCC | 10211 | 1x |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | L-378 | ATCC | 49766 | 0,1x |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | Não tipável [estirpe Rd KW20] | ATCC | 51907 | 0,3x |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | Não tipável [estirpe 180-a] | ATCC | 11116 | 1x |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | Tipo a [estirpe AMC 36-A-3] | ATCC | 9006 | 0,1x |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | Tipo d [estirpe AMC 36-A-6] | ATCC | 9008 | 0,3x |
| <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 |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | Tipo 4b. Estirpe Li 2 | ATCC | 19115 | 1x |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | Tipo ½b | ZeptoMetrix | 0801534 | 1x |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | Tipo 4b | ZeptoMetrix | 0804339 | 1x |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | FSL, J2-064 | BEI Resources | NR-13237 | 1x |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | Gibson | ATCC | 7644 | 1x |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | 1071/53. Serotipo 4b | ATCC | 13932 | 3x |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | Tipo 1/2a. Estirpe 2011L-2676 | ATCC | BAA-2659 | 0,3x |

| Agente patogênico | Estirpe/subtipo | Fornecedor | ID de catálogo | Vezes o LoD |
|--|---|-------------|----------------|-------------|
| <i>Listeria monocytogenes</i> | Serotipo 4a | ZeptoMetrix | 0801508 | 1x |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | Serotipo 1/2a | ATCC | 19111 | 0,3x |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | Li 23. Serotipo 4a | ATCC | 19114 | 1x |
| <i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada) | Serotipo Y. M-112 [BO-6] | ATCC | 35561 | 1x |
| <i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada) | Serotipo B. M2092 | ATCC | 13090 | 1x |
| <i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada) | 79 Eur. Serogrupo B | ATCC | 23255 | 0,3x |
| <i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada) | Serogrupo C, M1628 | ATCC | 13102 | 0,3x |
| <i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada) | sequência com gene variante <i>ctrA</i> | 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 |

| Agente patogénico | Estirpe/subtipo | Fornecedor | ID de catálogo | Vezes o LoD |
|---|---|--------------------|----------------|-------------|
| <i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada) | MC58 | ATCC | BAA-335 | 0,3x |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | G19 grupo B | ATCC | 13813 | 1x |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | Z019 | ZeptoMetrix | 0801545 | 1x |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | MNZ929 | BEI Resources | NR-43898 | 0,3x |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | Z023 | ZeptoMetrix | 0801556 | 0,3x |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | M-732. Serotipo III. | ATCC | 31475 | 0,1x |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 2603 V/R. Serotipo V | ATCC | BAA-611 | 0,1x |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | Serotipo III. Estirpe de tipagem D136C(3) [3 Cole 106, CIP 82.45] | ATCC | 12403 | 0,3x |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 3139 [CNCTC 1/82] Serotipo IV | ATCC | 49446 | 0,3x |
| <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 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 19F | ZeptoMetrix | 0801439 | 1x |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | Serotipo 1. NCTC 7465 | ATCC | 33400 | 1x |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | DCC1476 [Suécia 15A-25] | ATCC | BAA-661 | 0,3x |

| Agente patogénico | Estirpe/subtipo | Fornecedor | ID de catálogo | Vezes o LoD |
|--------------------------------------|--|--------------------|----------------|-------------|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | <i>Diplococcus pneumoniae</i> ; 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 [Colombia 5-19] | ATCC | BAA-341 | 1x |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | Serotipo 5. SPN1439-106 [Colombia 5-19] | ATCC | BAA-341 | 1x |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | Z472; Serotipo M1 | ZeptoMetrix | 0804351 | 1x |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | Bruno [CIP 104226] | ATCC | 19615 | 1x |
| <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 A de Lancefield / 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 |

| Agente patogénico | Estirpe/subtipo | Fornecedor | ID de catálogo | Vezes o LoD |
|-------------------------------------|--|--------------------|------------------|-------------|
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | M129 | ZeptoMetrix | 0801579 | 1x |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | PI 1428 | ATCC | 29085 | 1x |
| <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 |
| Enterovírus | A6, espécie A. Estirpe Gdula | ATCC | VR-1801 | 1x |
| Enterovírus | Coxsackievírus A16 | ZeptoMetrix | 0810107CF | 1x |
| Enterovírus | A10. M.K. (Kowalik) | ATCC | VR-168 | 0,1x |
| Enterovírus | A2 Fl [Fleetwood] | ATCC | VR-1550 | 0,3x |
| Enterovírus | A12 – Texas 12 | ATCC | VR-170 | 1x |
| Enterovírus | Espécie A, BrCr | ATCC | VR-1775 | 0,1x |
| Enterovírus | Espécie A, Serotipo EV-A71 (2003 isolado) | ZeptoMetrix | 0810236CF | 1x |
| Enterovírus | Tainan/4643/1998 | BEI Resources | NR-471 | 0,1x |
| Enterovírus | Enterovírus 71. Estirpe H | ATCC | VR-1432 | 0,3x |
| Enterovírus | A7 – 275/58 | ATCC | VR-673 | 0,3x |
| Enterovírus | Coxsackievírus A9, espécie B | ZeptoMetrix | 0810017CF | 1x |
| Enterovírus | Coxsackievírus B5 | ZeptoMetrix | 0810019CF | 1x |
| Enterovírus | Espécie B, Echovírus 6 | ZeptoMetrix | 0810076CF | 0,3x |
| Enterovírus | Espécie B, Serotipo CV-B1, Estirpe Conn-5 | ATCC | VR-28 | 1x |
| Enterovírus | Espécie B, Echovírus 9 | ZeptoMetrix | 0810077CF | 0,3x |
| Enterovírus | Espécie B, Coxsackievírus B3 | ZeptoMetrix | 0810074CF | 3x |
| Enterovírus | Echovírus 18. Estirpe H07218 472 | NCTC | 0901047v | 3x |
| Enterovírus | Coxsackievírus B4 | ZeptoMetrix | 0810075CF | 1x |

| Agente patogénico | Estirpe/subtipo | Fornecedor | ID de catálogo | Vezes o LoD |
|--------------------|---|---------------|----------------|-------------|
| Enterovírus | Espécie B, Serótipo E-11 | ATCC | VR-41 | 3x |
| Enterovírus | Espécie B, Serótipo CV-B2. Estirpe Ohio-1 | ATCC | VR-29 | 1x |
| Enterovírus | Coxsackievírus A17, espécie C. Estirpe G-12 | ATCC | VR-1023 | 1x |
| Enterovírus | Espécie C, Coxsackievírus A24. Estirpe DN-19 | ATCC | VR-583 | 1x |
| 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 |
| Enterovírus | Espécie D, Enterovírus D68. Estirpe US/MO/14-18947 | ATCC | VR-1823 | 1x |
| Enterovírus | EV 70, espécie D, estirpe J670/71 | ATCC | VR-836 | 1x |
| 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 |
| 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 |

| Agente patogénico | Estirpe/subtipo | Fornecedor | ID de catálogo | Vezes o LoD |
|--------------------------------|--|---------------|-----------------|-------------|
| 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 |
| Cryptococcus gattii | Serotipo B, estirpe R272, tipo VGIIb | ATCC | MYA-4094 | 1x |
| Cryptococcus gattii | A6MR38 [CBS 11545] | ATCC | MYA-4877 | 1x |
| <i>Cryptococcus gattii</i> | A1M R265 | ATCC | MYA-4138 | 0,1x |
| <i>Cryptococcus gattii</i> | R265 | BEI Resources | NR-50184 | 0,1x |
| <i>Cryptococcus gattii</i> | Alg166 | BEI Resources | NR-50195 | 0,01x |
| <i>Cryptococcus gattii</i> | Alg254 | BEI Resources | NR-50198 | 0,01x |
| <i>Cryptococcus gattii</i> | Serotipo C, estirpe WM779, tipo VGIV | ATCC | MYA-4563 | 0,3x |
| <i>Cryptococcus gattii</i> | 110 (CBS 883) | ATCC | 14248 | 0,01x |
| <i>Cryptococcus gattii</i> | Serotipo B, estirpe WM161, tipo VGIII | ATCC | MYA-4562 | 0,1x |
| <i>Cryptococcus gattii</i> | Serotipo B, estirpe WM179, tipo VGI | ATCC | MYA-4560 | 0,01x |
| Cryptococcus neoformans | Serotipo D, estirpe WM629, tipo VNIV | ATCC | MYA-4567 | 1x |
| Cryptococcus neoformans | C. neoformans H99 | ATCC | 208821 | 1x |
| <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 grubiiYL99α | BEI Resources | NR-48776 | 0,1x |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | Serotipo AD, estirpe WM628, tipo VNIII | ATCC | MYA-4566 | 0,1x |

| Agente patogénico | Estirpe/subtipo | Fornecedor | ID de catálogo | Vezes o LoD |
|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|
| <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 de tipo, CBS 132 | ATCC | 32045 | 0,3x |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | Serotipo A, estirpe WM148, tipo VNI | ATCC | MYA-4564 | 0,1x |
| Vírus do herpes simplex 1 | Macintyre | ZeptoMetrix | 0810005CF | 1x |
| Vírus do herpes simplex 1 | HF | ATCC | VR-260 | 1x |
| 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 |
| 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 |
| Vírus do herpes simplex 2 | VHS-2. (Estirpe: MS) | ZeptoMetrix | 0810006CF | 1x |
| Vírus do herpes simplex 2 | G | ATCC | VR-734 | 1x |
| Vírus do herpes simplex 2 | Isolado 11 | ZeptoMetrix | 0810212CF | 0,1x |

| Agente patogénico | Estirpe/subtipo | Fornecedor | ID de catálogo | Vezes o LoD |
|------------------------------|--|--------------------|-----------------------|--------------------|
| 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 |
| Vírus do herpes simplex 2 | 131596 | NCTC | 0406272v | 0,3x |
| Vírus do herpes simplex 2 | Isolado 1 | ZeptoMetrix | 0810006CFN | 0,3x |
| Citomegalovírus | Davis | ATCC | VR-807 | 1x |
| Citomegalovírus | AD-169 | ZeptoMetrix | 0810003CF | 1x |
| Citomegalovírus | Towne | ATCC | VR-977 | 0,1x |
| Citomegalovírus | ATCC-2011-8 | ATCC | VR-1788 | 0,3x |
| Citomegalovírus | ATCC-2011-3 | ATCC | VR-1780 | 0,1x |
| Citomegalovírus | Toledo | NCTC | 0302162v | 0,3x |
| Citomegalovírus | Merlin | ATCC | VR-1590 | 0,1x |
| Vírus herpes humano 6 | VHH-6B. (Estirpe: Z29) | ZeptoMetrix | 0810072CF | 1x |
| Vírus herpes humano 6 | VHH-6A. (Estirpe: GS) lisado | ZeptoMetrix | 0810529CF | 1x |
| 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 GS do vírus β -linfotrópico humano | ATCC | VR-2225 | 0,3x |

| Agente patogénico | Estirpe/subtipo | Fornecedor | ID de catálogo | Vezes o LoD |
|------------------------------|--|--------------------|-----------------------|--------------------|
| Parechovírus humano | Serotipo 1. Estirpe Harris | ZeptoMetrix | 0810145CF | 1x |
| Parechovírus humano | Serotipo 3 | ZeptoMetrix | 0810147CF | 1x |
| Parechovírus humano | Serotipo 5 | ZeptoMetrix | 0810149CF | 0,1x |
| Parechovírus humano | Serotipo 6 | ZeptoMetrix | 0810150CF | 1x |
| Parechovírus humano | tipo 3. Estirpe US/MO-KC/2014/001 | ATCC | VR-1887 | 0,3x |
| 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 |
| Vírus varicela-zóster | Ellen | ZeptoMetrix | 0810171CF | 1x |
| Vírus varicela-zóster | Oka | ATCC | VR-1832 | 1x |
| 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 3. Resultados de testes in silico de inclusividade.

| Agente patogénico | Estirpes/subtipos clinicamente relevantes detetados |
|-----------------------------|--|
| <i>S. pneumoniae</i> | Nenhuma subclassificação biológica – todas as seqüências genómicas disponíveis em bases de dados foram detetadas |
| VHS-1 | Nenhuma subclassificação biológica – todas as seqüências genómicas disponíveis em bases de dados foram detetadas |
| <i>M. pneumoniae</i> | Nenhuma subclassificação biológica – todas as seqüências 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) |
| <i>C. neoformans/gattii</i> | Serotipo A (<i>C. neoformans var neoformans</i>), serotipo D (<i>C. neoformans var 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 seqüências genómicas disponíveis em bases de dados foram detetadas |
| CMV | Nenhuma subclassificação biológica – todas as seqüências genómicas disponíveis em bases de dados foram detetadas |
| HPeV | Toda as estirpes de parechovírus humano A com uma seqüência 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 seqüências poliproteicas para as estirpes HPeV A 9, 10, 11, 12, 13 e 15, não se encontrava disponível qualquer seqüência 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, d, e, f) e estirpes não encapsuladas (não tipáveis, NTHi) incluindo a var. <i>H. aegyptius</i> |
| VHS-2 | Nenhuma subclassificação biológica – todas as seqüências 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) |

| Agente patogénico | Estirpes/subtipos clinicamente relevantes detetados |
|--------------------------|--|
| <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 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 (incluídos na Tabela 4).

Tabela 4. Potenciais 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 amylolentus</i> | |
| <i>Cryptococcus depauperatus</i> * | <i>Cryptococcus neoformans/gattii</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 reatividade 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 que 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 através do enriquecimento de organismos com potencial de reatividade cruzada em matriz de LCR artificial a 10^5 TCID₅₀/mL para alvos virais, a 10^5 UFC/mL para alvos fúngicos e a 10^6 UFC/mL para alvos bacterianos, ou na concentração mais elevada possível com base no stock de organismos.

Todas as estirpes testadas em termos de exclusividade encontram-se descritas na Tabela 5a e na Tabela 5b.

Tabela 5a. Lista de agentes patogênicos de especificidade analítica (exclusividade) testados dentro do painel

| Tipo | Agente patogênico | Estirpe | Origem |
|-----------------------|---------------------------------|--|--------------------------|
| 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 | Zeptomatrix 0801439 |
| | <i>Streptococcus agalactiae</i> | Z019 | Zeptomatrix 0801545 |
| | <i>Streptococcus pyogenes</i> | Z472; Serotipo M1 | Zeptomatrix 0804351 |
| Vírus | Citomegalovírus | Davis | ATCC VR-807 |
| | Enterovírus A | A6, espécie A. 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 5b. Lista de agentes patogênicos de especificidade analítica (exclusividade) testados fora do painel

| Tipo | Agente patogênico | Estirpe | Origem |
|---------------------------------------|---|---|-------------------------|
| Bactérias | <i>Bacillus cereus</i> | Z091 | ZeptoMetrix 0801.823 |
| | <i>Citrobacter freundii</i> | [ATCC 13316, NCTC 9750] | ATCC 8090 |
| | <i>Corynebacterium striatum</i> | CDC, F6683 | ATCC 43751 |
| | <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 0801.518 |
| | <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 0804.113 |
| | <i>Escherichia hermannii</i> | CDC 980-72 | ZeptoMetrix 0804.068 |
| | <i>Escherichia vulneris</i> | CDC 875-72 | ATCC 33821 |
| | <i>Haemophilus ducreyi</i> ** | DCC1476 [Suécia 15A-25] | ATCC BAA-661 |
| | <i>Haemophilus haemolyticus</i> | NCTC 10659 | ATCC 33390 |
| | <i>Haemophilus parahaemolyticus</i> | 536 [NCTC 8479] | ATCC 10014 |
| | <i>Haemophilus parainfluenzae</i> | NCTC 7857 | ATCC 33392 |
| | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | NCTC 9633 [NCDC 298-53, NCDC 410-68] | ATCC 13883 |
| | <i>Listeria innocua</i> | SLCC 3379 | ATCC 33090 |
| | <i>Listeria ivanovii</i> | Li 1979 | ATCC 19119 |
| | <i>Morganella morganii</i> | AM-15 | ATCC 25830 |
| | <i>Streptococcus salivarius</i> | C699 | ATCC 13419 |
| <i>Streptococcus sanguinis</i> | DSS-10 | ATCC 10556 | |
| <i>Streptococcus pseudopneumoniae</i> | CDC-SS-1757 | ATCC BAA-960 | |
| <i>Mycoplasma genitalium</i> | M30 | ATCC 49895 | |
| <i>Neisseria lactamica</i> | NCDC, A7515 | ATCC 23970 | |

| Tipo | Agente patogénico | Estirpe | Origem |
|-------------|---|---|-------------------------|
| | <i>Neisseria mucosa</i> | AmMS 138 | ATCC 49233 |
| | <i>Neisseria sicca</i> | AMC 14-D-1 | ATCC 9913 |
| | <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | Z017 | ZeptoMetrix 0801.482 |
| | <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 |
| | <i>Staphylococcus hominis</i> | Z031 | ZeptoMetrix 0801.727 |
| | <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 0804.015 |
| | <i>Streptococcus dysgalactiae</i> | Estirpe de agrupamento C74 | ATCC 12388 |
| | <i>Streptococcus intermedius</i> | Z126 | ZeptoMetrix 0801.895 |
| | <i>Streptococcus oralis</i> | Z307 | ZeptoMetrix 0804.293 |

| Tipo | Agente patogénico | Estirpe | Origem |
|-------------|--------------------------------------|--|----------------------------|
| Vírus | <i>Streptococcus mitis (tiginus)</i> | Isolado clínico | ZeptoMetrix 0801.695 |
| | <i>Streptococcus mutans</i> | LRA 28 02 81 | ATCC 35668 |
| | 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 I) | BEI Resources NR-470 |
| | 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 |

| Tipo | Agente patogénico | Estirpe | Origem |
|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| | 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 |
| | 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 |
| <i>Candida dubliniensis</i> | | Z145 | ZeptoMetrix 0801.915 |
| <i>Candida glabrata</i> | | CBS 138 | ATCC 2001 |
| <i>Candida krusei</i> | | N/A | ATCC 14243 |
| <i>Candida lusitanae</i> | | Z010 | ZeptoMetrix 0801.603 |
| <i>Candida metapsilosis</i> | | MCO429 | ATCC 96143 |
| <i>Candida orthopsilosis</i> | | MCO471 | ATCC 96140 |
| <i>Candida viswanathii</i> | | PK 233 [NCYC 997, pK233] | ATCC 20336 |
| <i>Candida parapsilosis</i> | | CBS 604 | ATCC 22019 |
| <i>Candida tropicalis</i> | | Vitek #8935 | ATCC 750 |
| <i>Cryptococcus albidus</i> | | AmMS 228 | ATCC 66030 |
| <i>Cryptococcus amyloletus</i> | | NRRY, Y-7784 | ATCC 56469 |

| Tipo | Agente patogénico | Estirpe | Origem |
|----------|--|---|------------------------------|
| | <i>Cryptococcus laurentii</i> | CBS 139 | ATCC 18803 |
| | <i>Cryptococcus uniguttulatus</i> | AmMS 234 | ATCC 66033 |
| | <i>Cryptococcus adeliensis</i> = <i>Cryptococcus adeliae</i> = <i>Naganishia adeliensis</i> | TAE85 [CBS8351] | ATCC 201412 |
| | <i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papiliotrema flavescens</i> ** | <i>Cryptococcus laurentii</i> var. fl avescens (Saito) Lodder et Kr egervan 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 0801.716 |
| | <i>Cryptococcus depauperatus</i> = <i>Aspergillus depauperatus</i> = <i>Filobasidiella depauperata</i> | K [ARSEF 2058, CBS 7842] | ATCC 64866 |
| | <i>Naegleria fowleri</i> * | ADN genómico de <i>Naegleria fowleri</i> | ATCC 30174D |
| Parasita | <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 6). Os agentes patogénicos que apresentaram reatividade cruzada com o painel, assim como a concentração mais baixa a que foi detetada a reatividade cruzada, são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. 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> | $\geq 1,00E+04$ UFC/mL |
| | <i>Mycoplasma genitalium</i> | $\geq 1,00E+06$ ccu/mL |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | <i>Haemophilus haemolyticus</i> | $\geq 1,00E+03$ UFC/mL |
| | <i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tsuchiyaea wingfieldii</i> | $\geq 1.00E+01$ UFC/mL |
| <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i> | <i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papiliotrema flavescens</i> | $\geq 4,00E+03$ UFC/mL |
| | <i>Cryptococcus amyloletus</i> | $\geq 1,00E+01$ UFC/mL |

Coinfeções

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

Testes de coinfeções demonstraram que quando, no mínimo, dois agentes patogênicos do ME QIAstat-Dx ME Panel de concentrações diferentes estão presentes simultaneamente numa amostra, todos os alvos podem ser detetados pelo ensaio. É apresentado na Tabela 7 um resumo das misturas finais de coinfeção nas quais o analito alto-positivo não inibe o analito baixo-positivo.

Tabela 7. Misturas de coinfeção testadas onde 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 ₅₀ /mL |
| VHS-1 | 2,67E+02 TCID ₅₀ /mL | <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 1,00E+03 UFC/mL |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 9,48E+02 UFC/mL | VHS-2 | 1,00E+02 TCID ₅₀ /mL |
| VHS-2 | 3,78E+01 TCID ₅₀ /mL | <i>Haemophilus influenzae</i> | 1,00E+06 UFC/mL |
| VHH-6 | 9,39E+04 TCID ₅₀ /mL | <i>Listeria monocytogenes</i> | 1,00E+06 UFC/mL |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | 5,58E+03 UFC/mL | VHH-6 | 1,00E+05 TCID ₅₀ /mL |
| VHS-1 | 2,67E+02 TCID ₅₀ /mL | <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 1,00E+02 UFC/mL |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 6,78E+02 UFC/mL | VHS-1 | 1,00E+05 TCID ₅₀ /mL |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 6,78E+02 UFC/mL | Citomegalovírus | 1,00E+04 TCID ₅₀ /mL |
| Citomegalovírus | 3,00E+01 TCID ₅₀ /mL | <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 1,00E+06 UFC/mL |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 9,48E+02 UFC/mL | <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 1,00E+06 UFC/mL |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 6,78E+02 UFC/mL | <i>Haemophilus influenzae</i> | 1,00E+06 UFC/mL |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | 5,58E+03 UFC/mL | <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 1,00E+06 UFC/mL |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 6,78E+02 UFC/mL | <i>Listeria monocytogenes</i> | 1,00E+06 UFC/mL |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | 6,63E+03 UFC/mL | <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 1,00E+06 UFC/mL |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 6,78E+02 UFC/mL | <i>Cryptococcus neoformans</i> | 1,00E+05 UFC/mL |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | 3,99E+01 UFC/mL | <i>Haemophilus influenzae</i> | 1,00E+06 UFC/mL |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 9,48E+02 UFC/mL | <i>Neisseria meningitidis</i> | 1,00E+06 UFC/mL |
| VZV | 1,62E+02 cp/mL | <i>Neisseria meningitidis</i> | 1,00E+06 UFC/mL |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | 3,99E+01 UFC/mL | VZV | 1,00E+06 cp/mL |
| Enterovírus | 4,80E+02 TCID ₅₀ /mL | <i>Streptococcus pyogenes</i> | 1,00E+06 UFC/mL |

| Analito baixo-positivo | | Analito alto-positivo | |
|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| Agente patogénico | Concentração | Agente patogénico | Concentração |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 1,71E+03 UFC/mL | Enterovírus | 1,00E+05 TCID ₅₀ /mL |
| HPeV | 1,01E+02 TCID ₅₀ /mL | Citomegalovírus | 1,00E+02 TCID ₅₀ /mL |
| Citomegalovírus | 3,00E+01 TCID ₅₀ /mL | HPeV | 1,00E+05 TCID ₅₀ /mL |
| HPeV | 1,01E+02 TCID ₅₀ /mL | Enterovírus | 1,00E+05 TCID ₅₀ /mL |
| Enterovírus | 4,80E+02 TCID ₅₀ /mL | HPeV | 1,00E+05 TCID ₅₀ /mL |
| VHH-6 | 9,39E+04 TCID ₅₀ /mL | VHS-1 | 1,00E+05 TCID ₅₀ /mL |
| VHS-1 | 2,67E+02 TCID ₅₀ /mL | VHH-6 | 1,00E+05 TCID ₅₀ /mL |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 5,25E+03 UFC/mL | VHS-2 | 1,00E+05 TCID ₅₀ /mL |
| VHS-2 | 3,78E+01 TCID ₅₀ /mL | <i>Streptococcus agalactiae</i> | 1,00E+06 UFC/mL |

Reprodutibilidade

Para a avaliação da reprodutibilidade, foi seguido um esquema com vários locais, testando as amostras negativas e positivas em três locais de estudo diferentes com diversas variáveis do fluxo de trabalho, tais como os locais, dias, instrumentos, operadores e lotes de cartuchos que poderiam ter um impacto na precisão do sistema. As amostras negativas eram constituídas por LCR artificial. As amostras combinadas positivas eram constituídas por LCR artificial enriquecido com um painel representativo de agentes patogénicos que abrange todos os tipos de organismos visados pelo QIAstat-Dx ME Panel (ou seja, vírus de ARN, bactérias gram (+), bactérias gram (-) 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 8 apresenta um resumo dos resultados das concentrações de 3x o LoD e 1x o LoD, na qual se observa que a taxa de detecção de todos os alvos era de 100% e $\geq 98\%$, respetivamente. Todas as amostras negativas devolveram um resultado negativo 100% das vezes.

Tabela 8. Proporção de resultados de reprodutibilidade verdadeiro-positivos a 1x o LoD e a 3x o LoD.

| Variáveis de agrupamento | | Proporção | | | Limite de confiança bilateral de 95% | |
|---------------------------------------|--------------|-----------|--------|-------------|--------------------------------------|----------|
| Alvo | Concentração | Local | Fração | Porcentagem | Inferior | Superior |
| <i>Cryptococcus neoformans/gattii</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% |
| 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% |

| Variáveis de agrupamento | | Proporção | | | Limite de confiança bilateral de 95% | |
|-------------------------------|--------------|-----------|--------|-------------|--------------------------------------|----------|
| Alvo | Concentração | Local | Fração | Porcentagem | Inferior | Superior |
| <i>Escherichia coli</i> 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% |
| Virus 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% |
| <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% |

| Variáveis de agrupamento | | Proporção | | | Limite de confiança bilateral de 95% | |
|---------------------------------|--------------|-----------|--------|-------------|--------------------------------------|----------|
| Alvo | Concentração | Local | Fração | Porcentagem | Inferior | Superior |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 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% |
| | 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 9 apresenta um resumo dos resultados das concentrações de 3x o LoD e 1x o LoD, na qual se observa que a taxa de detecção de todos os alvos era $\geq 98\%$ e $\geq 93\%$, respectivamente. Todas as amostras negativas devolveram um resultado negativo 100% das vezes.

Tabela 9. Proporção de resultados de repetibilidade verdadeiro-positivos a 1x o LoD e a 3x o LoD.

| Variáveis de agrupamento | Concentração | Proporção | | Limite de confiança bilateral de 95% | |
|---------------------------------------|--------------|-----------|-------------|--------------------------------------|----------|
| | | Fração | Porcentagem | Inferior | Superior |
| <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i> | 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% |
| <i>Escherichia coli K1</i> | 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% |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | 1x o LoD | 57/60 | 95,00% | 86,08% | 98,96% |
| | 3x o LoD | 59/60 | 98,33% | 91,06% | 99,96% |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 1x o LoD | 57/60 | 95,00% | 86,08% | 98,96% |
| | 3x o LoD | 59/60 | 98,33% | 91,06% | 99,96% |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 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 (104-106 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. A lixívia e o ADN_g foram as exceções, sendo que a interferência foi observada e, como tal, foi determinada a concentração mais baixa da substância que causa interferência.

Os resultados dos testes de substâncias interferentes são fornecidos na Tabela 10.

Tabela 10. Resumo dos resultados de teste das substâncias interferentes

| Substância testada | Concentração testada | Resultado |
|--|------------------------------|----------------------|
| | Substâncias endógenas | |
| Sangue humano | 10 % (v/v) | Sem interferência |
| ADN _g | 20 µg/mL | Interferência |
| | 2,0 µg/mL | Sem interferência |
| D(+)-Glucose | 10 mg/mL | Sem interferência |
| L-lactato (Na) | 2,2 mg/mL | Sem interferência |
| Imunoglobulina G (humana) | 20 mg/mL | Sem interferência |
| Albumina (humana) | 30 mg/mL | Sem interferência |
| Células mononucleares do sangue periférico | 10 000 células/µL | Sem interferência |

| Substância testada | Concentração testada | Resultado |
|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------|
| Substâncias exógenas | | |
| Clorexidina | 0,4 % (p/v) | Sem interferência |
| Etanol | 7 % (v/v) | Sem interferência |
| | 1 % (v/v) | Interferência |
| Lixívia | 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 |
| Oseltamivir | 0,399 µg/mL | Sem interferência |
| Microorganismos não alvo | | |
| Vírus Epstein-Barr | 1,00E+05 cp/mL | Sem interferência |
| Gripe A H1N1-2009 | 1,00E+05 CEID ₅₀ /mL | Sem interferência |
| <i>Cutibacterium acnes</i> | 1,00E+06 UFC/mL | Sem interferência |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 1,00E+06 UFC/mL | Sem interferência |
| <i>Escherichia coli</i> (não K1) | 1,00E+06 UFC/mL | Sem interferência |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 1,00E+06 UFC/mL | Sem interferência |
| Vírus do sarampo | 1,00E+05 TCID ₅₀ /mL | Sem interferência |

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

Apêndice 2: Desempenho clínico

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

As características de desempenho do QIAstat-Dx ME Panel foram avaliadas por um estudo de desempenho clínico multicêntrico, observacional prospectivo e retrospectivo que incluiu a testagem de espécimes residuais de líquido cefalorraquidiano (LCR) recém-colhido e congelado obtidos por punção lombar em pacientes 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, um total de 1737 espécimes prospectivos de LCR residual foram incluídas no estudo clínico. Destes, 205 foram retirados. O motivo mais comum para 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 foi constituído por 1526 espécimes prospectivos, dos quais 553 (36,2%) tinham sido congelados antes do teste, e 973 (63,8%) tinham sido testados recém-colhidos (Tabela 11).

Tabela 11. Resumo demográfico das amostras prospectivas para avaliação clínica do QIAstat-Dx ME Panel

| Grupo de amostra | Variável | Subgrupo | N | % |
|----------------------------|--------------|---------------------|-----|------|
| Prospetivos recém-colhidas | Grupo etário | <1 ano de idade | 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 |

| Grupo de amostra | Variável | Subgrupo | N | % |
|------------------------|--------------|---------------------|------|------|
| Prospetivas congeladas | Sexo | Feminino | 498 | 51,2 |
| | | Masculino | 475 | 48,8 |
| | Grupo etário | <1 ano de idade | 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 dois PCR de ponto final validados seguidos de sequenciação bidirecional (bidirectional sequencing, BDS) para alvos selecionados). Todos os alvos foram comparados com o método molecular aprovado pela FDA/com marca CE, exceto *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* e *Mycoplasma pneumoniae*, que foram comparados com duas PCR de ponto final validadas seguidas de sequenciação bidirecional para alvos selecionados (Tabela 12). 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 de *Cryptococcus*. Foram recolhidos resultados de culturas do padrão de cuidados para permitir uma avaliação da sensibilidade e especificidade clínicas e foram investigados em casos de resultados discordantes. Foram também efetuados testes de discordância utilizando ensaios PCR únicos desenvolvidos em laboratório, seguidos de sequenciação bidirecional para 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 dois PCR de ponto final validados seguidos de sequenciação bidirecional para alvos selecionados foi inferior devido a restrições de volume do LCR. Um total de 1524 espécimes colhidos prospetivamente foram avaliados contra um termo de comparação molecular aprovado pela FDA. Um total de 1372 espécimes colhidos prospetivamente foram avaliados contra um ponto final validado x 2 PCR para *Mycoplasma pneumoniae* seguido de BDS. Um total de 1373 espécimes colhidos prospetivamente foram avaliados contra um ponto final validado x 2 PCR para *Streptococcus pneumoniae* seguido de BDS. Um total de 1291 espécimes colhidos prospetivamente foram avaliados contra um ponto final validado x 2 PCR para *Streptococcus pyogenes* seguido de BDS.

Tabela 12. Métodos de comparação para avaliação clínica do QIAstat-Dx ME Panel

| Alvos | Método de comparação |
|--|--|
| <i>Escherichia coli</i> K1 | |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | Teste molecular aprovado pela FDA/com marca CE |
| <i>Neisseria meningitidis (encapsulada)</i> | |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | Ponto final validado x2 PCR seguido de BDS |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | |
| 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 prospectivo para demonstrar adequadamente o desempenho clínico. Para complementar os resultados do estudo clínico prospectivo, foi realizada uma avaliação de espécimes retrospectivos positivos arquivados congelados. Os espécimes selecionados para teste tinham apresentado anteriormente resultado positivo para um dos alvos do QIAstat-Dx ME Panel utilizando o método de padrão de cuidados do laboratório clínico. Os testes de espécimes arquivados foram misturados com os testes de espécimes prospectivos nos locais clínicos para garantir a ocultação. Foram incluídos no estudo um total de 195 espécimes arquivados retrospectivos. Foram excluídos da análise cinquenta e cinco (55) espécimes arquivados. Um total de 140 espécimes arquivados avaliáveis foram utilizados na análise para corroborar a avaliação de desempenho do QIAstat-Dx ME Panel, e é apresentado na Tabela 13 um resumo das informações demográficas dos espécimes arquivados.

Tabela 13. Resumo demográfico dos espécimes arquivados avaliáveis para avaliação clínica do QIAstat-Dx ME Panel

| Grupo de amostra | Variável | Subgrupo | N | % |
|------------------|--------------|---------------------|----|------|
| Arquivado | Grupo etário | <1 ano de idade | 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 recolhidos prospectivamente e 140 espécimes arquivados pré-selecionados).

A sensibilidade ou a concordância na percentagem de positivos e a especificidade ou concordância na percentagem de negativos foram calculadas para os estudos clínicos prospectivos e retrospectivos combinados.

A sensibilidade clínica ou a concordância na percentagem de positivos 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 obtiveram um resultado positivo para o agente patogénico específico. Falso-negativo (False negative, FN) indica que o resultado do QIAstat-Dx é negativo, ao passo que o resultado do termo de comparação é positivo para o agente patogénico específico. A especificidade ou a concordância na percentagem de negativos foi calculada como $100\% \times (TN / [TN + FP])$. Verdadeiro-negativo (True Negative, TN) indica que tanto o QIAstat-Dx Panel como o método de comparação obtiveram resultados negativos para o agente patogénico específico. Falso-positivo (False positive, FP) indica que o resultado do QIAstat-Dx Panel é positivo para o agente patogénico específico, mas o resultado do termo 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 espécimes clínicos (prospetivos e arquivados) são apresentados por analito na Tabela 14.

Tabela 14. 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% | 25712/ 25736 | 99,9% | 99,9%- 99,9% |
| Bactérias | | | | | | |
| <i>Escherichia coli</i> K1 | 4/6 | 66,7% | 30,0%- 90,3% | 1658/ 1658 | 100,0% | 99,8%- 100,0% |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 10/11 | 90,9% | 62,3%- 98,4% | 1650/ 1653 | 99,8% | 99,5%- 99,9% |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | 4/5 | 80,0% | 37,6%- 96,4% | 1659/ 1659 | 100,0% | 99,8%- 100,0% |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 0/0 | N/A | N/A | 1482/ 1482 | 100,0% | 99,7%- 100,0% |
| <i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada) | 4/4 | 100,0% | 51,0%- 100,0% | 1659/ 1660 | 99,9% | 99,7%- 100,0% |

| 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>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% |
| Bactérias no geral | 46/50 | 92,0% | 81,2%- 96,8% | 12624/ 12634 | 99,9% | 99,9%- 100,0% |
| Vírus | | | | | | |
| Citomegalovírus (CMV) | 3/5 | 60,0% | 23,1%- 88,2% | 1656/ 1659 | 99,8% | 99,5%- 99,9% |
| Enterovírus (EV) | 31/33 | 93,9% | 80,4%- 98,3% | 1630/ 1631 | 99,9% | 99,7%- 100,0% |
| Vírus 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 | 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% | 11441/ 11453 | 99,9% | 99,8%- 99,9% |
| Fungos e leveduras | | | | | | |
| <i>Cryptococcus gattii/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 uma discordância entre os resultados do QIAstat-Dx ME Panel e os resultados do método de comparação, se ainda restasse volume suficiente para amostras. O método de resolução consistiu na comparação com os resultados do teste 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 termo de comparação na sequência de uma resolução discrepante são apresentadas por analito na Tabela 15.

Tabela 15. Desempenho dos 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% |

| 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% | 25739/ 25762 | 99,9% | 99,9%- 99,9% |

Sensibilidade e especificidade clínicas determinadas em relação à cultura

A medida de desempenho de sensibilidade e especificidade foi calculada apenas para analitos bacterianos e fúngicos para os quais os resultados padrão-ouro da cultura do LCR estavam disponíveis no padrão de cuidados para espécimes clínicos prospetivos e arquivados. Estes dados foram utilizados em cálculos de desempenho adicionais descritos na Tabela 16.

Tabela 16. 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 ^a | 2/3 | 66,7% | 20,8%- 93,9% | 1125/ 1126 | 99,9% | 99,5%- 100,0% |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ^b | 4/4 | 100,0% | 51,0%- 100,0% | 1122/ 1125 | 99,7% | 99,2%- 99,9% |
| <i>Listeria monocytogenes</i> ^c | 3/4 | 75,0% | 30,1%- 95,4% | 1125/ 1125 | 100,0% | 99,7%- 100,0% |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 0/0 | N/A | N/A | 1129/ 1129 | 100,0% | 99,7%- 100,0% |
| <i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada) ^d | 2/2 | 100,0% | 34,2%- 100,0% | 1124/ 1127 | 99,7% | 99,2%- 99,9% |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> ^e | 2/2 | 100,0% | 34,2%- 100,0% | 1126/ 1127 | 99,9% | 99,5%- 100,0% |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^f | 3/3 | 100,0% | 43,9%- 100,0% | 1118/ 1126 | 99,3% | 98,6%- 99,6% |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> ^g | 0/0 | N/A | N/A | 1128/ 1129 | 99,9% | 99,5%- 100,0% |
| Fungos e leveduras | | | | | | |
| <i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (não diferenciado) ^h | 3/3 | 100,0% | 43,9%- 100,0% | 155/ 157 | 98,7% | 95,5%- 99,6% |

^a Uma amostra falso-negativa de *Escherichia coli* K1 também foi testada com um ensaio molecular aprovado pela FDA/com marca CE e também apresentou um resultado negativo. Não havia volume restante para testar a amostra com o PCR/BDS validado. Houve uma amostra falso-positiva de *Escherichia coli* K1 que foi reportada como positiva num ensaio molecular aprovado pela FDA/com marca CE.

^b Houve três resultados falso-positivos de *Haemophilus influenzae*, duas amostras tiveram resultados negativos num ensaio molecular aprovado pela FDA/com marca CE e PCR/BDS. Uma amostra teve um resultado positivo no ensaio molecular aprovado pela FDA/com marca CE.

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

^d Houve 3 amostras de *Neisseria meningitidis* [encapsuladas] falso-positivas quando comparadas com a cultura, tendo uma tido um resultado negativo com um SoC LDT, um método molecular aprovado pela FDA/com marca CE e o ensaio PCR/BDS validado. Uma teve um resultado positivo com um método molecular aprovado pela FDA/com marca CE e SoC LDT, no entanto, não havia volume restante para completar o ensaio PCR/BDS validado. A amostra restante testou positivo na cultura bacteriana, mas foi identificada apenas como diplococo gram-negativo. Um método molecular aprovado pela FDA/com marca CE reportou um resultado positivo para este agente patogénico. No entanto, não havia volume restante para concluir o ensaio PCR/BDS validado.

^e Houve uma amostra falso-positiva, quando comparada com cultura bacteriana, que teve um resultado positivo com um método molecular aprovado pela FDA/com marca CE, pelo que o teste PCR/BDS não foi realizado.

^f Houve oito resultados falso-positivos quando comparados com a cultura bacteriana. No caso de duas amostras, não estava disponível um resultado de PCR/BDS comparador. O teste de cinco amostras realizado utilizando o método de comparação PCR/BDS validado produziu resultados negativos, e uma amostra foi positiva utilizando o método de comparação PCR/BDS validado.

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

^h Houve duas amostras falso-positivas; uma amostra com resultado negativo na cultura fúngica também foi testada com um ensaio molecular aprovado pela FDA/com marca CE e teve um resultado positivo. O teste de antígeno criptocócico não foi realizado para esta amostra no momento da colheita. A segunda amostra falso-positiva teve 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 que não foram retirados com um resultado QIAstat-Dx válido, 245 espécimes (14,7%) tiveram resultados positivos para pelo menos um analito, ao passo que os 1422 (85,3%) restantes foram negativos. No total, 6 espécimes positivos apresentaram deteções múltiplas. Cada deteção múltipla continha dois organismos, que se encontram resumidos na Tabela 17.

Tabela 17. Combinações de coinfeções conforme determinado pelo QIAstat-Dx ME Panel.

| Resultado do QIAstat-Dx ME | 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-zóster | 1 |

Taxa de sucesso dos testes do QIAstat-Dx ME Panel

No total, 26 de 977 (2,7%) espécimes recém-colhidos prospetivos, 7 de 555 (1,3%) espécimes congelados prospetivos e 3 de 176 (1,7%) espécimes arquivados falharam nos testes iniciais. Todos os espécimes, exceto 5 (3 recém-colhidos prospetivos e 2 prospetivos congelados), foram testados novamente e obtiveram sucesso após o novo teste, resultando numa taxa de sucesso final de 99,7% para as amostras prospetivas recém-colhidas, 99,6% para as amostras prospetivas congeladas e 100,0% para as amostras arquivadas.

Teste de amostras artificiais

Foi necessário efetuar testes com espécimes artificiais para todos os alvos do painel, uma vez que não foram obtidos espécimes positivos suficientes, tanto a partir de esforços de recolha prospetivos como arquivados. Foram preparados espécimes artificiais através do enriquecimento 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, enriquecida em amostras individuais únicas de LCR negativo rastreadas. Os espécimes artificiais foram testados a par dos espécimes negativos em ocultação. Os resultados encontram-se resumidos na Tabela 18.

Tabela 18. Resumo de desempenho de amostra artificial do QIAstat-Dx ME Panel.

| Agente patogénico | Nível de concentração | Frequência de resultados positivos | Proporção (%) de resultados positivos | Limite de confiança de 95% mais baixo | Limite de confiança de 95% mais alto |
|--|------------------------------|---|--|--|---|
| <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 (encapsulada)</i> | 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% |
| <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% |

| Agente patogénico | Nível de concentração | Frequência de resultados positivos | Proporção (%) de resultados positivos | Limite de confiança de 95% mais baixo | Limite de confiança de 95% mais alto |
|--|-----------------------|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| 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% |
| <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 de 2x o LoD e 5x o LoD em todos os analitos testados.

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

Os resultados de todos os agentes patogénicos alvo obtidos durante os testes de espécimes clínicos nos estudos prospetivos e retrospectivos após resolução discordante e testes de amostras artificiais combinadas são apresentados de forma resumida na Tabela 19.

Tabela 19. 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% | 42947/ 42997 | 99,9% | 99,8%- 99,9% |
| Bactérias | | | | | | |
| <i>Escherichia coli</i> K1 | 89/89 | 100,0% | 95,9%- 100,0% | 2720/ 2724 | 99,9% | 99,6%- 99,9% |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 103/103 | 100,0% | 96,4%- 100,0% | 2703/ 2710 | 99,7% | 99,5%- 99,9% |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | 89/92 | 96,7% | 90,8%- 98,9% | 2722/ 2722 | 100,0% | 99,9%- 100,0% |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 85/86 | 98,8% | 93,7%- 99,8% | 2545/ 2545 | 100,0% | 99,8%- 100,0% |
| <i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada) | 89/92 | 96,7% | 90,8%- 98,9% | 2720/ 2721 | 100,0% | 99,8%- 100,0% |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 100/100 | 100,0% | 96,3%- 100,0% | 2710/ 2714 | 99,9% | 99,6%- 99,9% |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 106/108 | 98,1% | 93,5%- 99,5% | 2516/ 2522 | 99,8% | 99,5%- 99,9% |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 87/89 | 97,8% | 92,2%- 99,4% | 2461/ 2461 | 100,0% | 99,8%- 100,0% |
| Bactérias no geral | 748/759 | 98,6% | 97,4%- 99,2% | 21097/ 21119 | 99,9% | 99,8%- 99,9% |
| Vírus | | | | | | |
| Citomegalovírus (CMV) | 88/92 | 95,7% | 89,3%- 98,3% | 2718/ 2721 | 99,9% | 99,7%- 100,0% |
| Enterovírus (EV) | 118/119 | 99,2% | 95,4%- 99,9% | 2690/ 2695 | 99,8% | 99,6%- 99,9% |
| Vírus 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% |

| Agente patogénico | Concordância na percentagem de positivos | | | Concordância na percentagem de negativos | | |
|---|--|--------|------------------|--|--------|------------------|
| | TP/TP+FN | % | IC de 95% | TN/TN+FP | % | IC de 95% |
| 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% |
| Vírus varicela-zóster | 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% | 19129/ 19155 | 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 quando foi avaliado o desempenho em espécimes arquivados prospetivos, retrospectivos e artificiais, exceto no caso da concordância na percentagem de positivos do vírus do herpes simplex 2 (VHS-2), do vírus herpes humano 6 (HHV-6) e vírus varicela-zóster, 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 ter características de desempenho clínico robustas para auxiliar no diagnóstico de agentes específicos de meningite e/ou encefalite. Os resultados têm de ser utilizados em conjunto com outros dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais.