



ePlex[®]
**Respiratory Pathogen Panel 2 (Painel 2
de patógenos respiratórios ePlex[®])**
Documentação informativa



Designed For the Patient, Optimized For the Lab[™]



GenMark Diagnostics, Inc.
5964 La Place Court
Carlsbad, CA 92008
EUA
+1 760 448 4300



EMERGO EUROPE
Prinsessegracht 20
2514 AP Haia
Holanda

ÍNDICE

Índice	2
Uso pretendido	3
Resumo e explicação do teste	4
Resumo de organismos detectados	5
Princípios da tecnologia	8
Materiais fornecidos	9
Armazenamento, estabilidade e manuseio dos reagentes	9
Materiais não fornecidos	10
Equipamento	10
Consumíveis	10
Advertências e precauções	10
Geral	10
Segurança	10
Laboratório	11
Coleta, manuseio e armazenamento de amostras	12
Procedimento	12
Notas sobre o procedimento	12
Procedimento detalhado	13
Controle de qualidade	13
Controles internos	13
Controles externos	14
Resultados	15
Resultados de Influenza A	15
Relatórios de teste	17
Relatório de detecção	17
Relatório de controle externo	17
Relatório de resumo	17
Limitações do procedimento	18
Características de desempenho analítico	20
Limite de detecção	20
Reatividade analítica (inclusividade)	22
Especificidade analítica (reatividade cruzada e exclusividade)	31
Reprodutibilidade	35
Solução de problemas	42
Suporte técnico	43
Glossário de símbolos	44
Referências	44
Informações sobre patentes	48

USO PRETENDIDO

O ePlex® Respiratory Pathogen Panel 2 (Painel 2 de patógenos respiratórios ou painel ePlex RP2) é um teste diagnóstico *in vitro* multiplex de ácido nucleico concebido para uso no instrumento ePlex para, de forma simultânea, fazer a detecção qualitativa e a identificação de múltiplos ácidos nucleicos de vírus e bactérias respiratórios, inclusive coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), em swabs nasofaríngeos em meio de transporte obtido de indivíduos com suspeita de doença por coronavírus 2019 (COVID-19) ou de infecção respiratória na opinião de um profissional de saúde.

Os seguintes tipos e subtipos de vírus e bactérias são identificados pelo painel ePlex RP2: adenovírus, coronavírus 229E, coronavírus HKU1, coronavírus NL63, coronavírus OC43, SARS-CoV-2, coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), bocavírus humano, metapneumovírus humano, rinovírus/enterovírus humano, influenza A, influenza A H1, influenza A H1-2009, influenza A H3, influenza B, vírus da parainfluenza 1, vírus da parainfluenza 2, vírus da parainfluenza 3, vírus da parainfluenza 4, vírus sincicial respiratório (VSR) A, vírus sincicial respiratório (VSR) B, *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila* e *Mycoplasma pneumoniae*.

A detecção e identificação de ácidos nucleicos bacterianos e virais específicos de indivíduos com sinais e sintomas de infecção de trato respiratório auxilia no diagnóstico de infecção respiratória quando usada em conjunto com outras informações clínicas e epidemiológicas.

Os resultados são para detecção de ácido nucleico de SARS-CoV-2 e outros patógenos respiratórios detectáveis em swabs nasofaríngeos durante a infecção. Resultados positivos são indicativos de infecção ativa com o patógeno respiratório identificado; é necessária correlação clínica com a história do paciente e outras informações diagnósticas para se determinar o estado de infecção do paciente. Resultados positivos não descartam infecção bacteriana nem coinfeção com outros vírus. O agente detectado pode não ser a causa definitiva da doença.

Resultados negativos não descartam infecção respiratória devido a outros organismos fora do painel e não devem ser usados como único embasamento para diagnóstico, tratamento ou outras decisões para manejo do paciente. Resultados positivos não descartam a possibilidade de coinfeção com outros organismos; o(s) organismo(s) detectado(s) pelo painel ePlex RP pode(m) não ser a causa definitiva da doença. O uso de exames laboratoriais adicionais (p. ex. cultura bacteriana e viral, imunofluorescência e radiografia) e a apresentação clínica devem ser levados em consideração para o diagnóstico final da infecção de trato respiratório.

Resultados positivos não descartam a possibilidade de coinfeção com outros organismos; o(s) organismo(s) detectado(s) pelo painel ePlex RP2 pode(m) não ser a causa definitiva da doença. Exames laboratoriais adicionais (p. ex. cultura bacteriana e viral, imunofluorescência e radiografia) podem ser necessários ao se avaliar um paciente com possível COVID-19.

Se houver suspeita de infecção por um vírus influenza A novo de acordo com os critérios atuais de triagem clínica e epidemiológica recomendados pelas autoridades de saúde pública, as amostras devem ser coletadas seguindo precauções adequadas para controle de infecção para novos vírus influenza virulentos e enviadas aos departamentos estaduais ou municipais de saúde para testes. Não se deve tentar obter cultura viral nesses casos, a menos que uma instituição BSL-3+ esteja disponível para receber e fazer a cultura das amostras.

Devido à semelhança genética entre rinovírus e enterovírus humanos, o painel ePlex RP não é capaz de diferenciar entre eles com confiabilidade. Se for necessária a diferenciação, um resultado positivo para rinovírus/enterovírus humano pode ser seguido de um método alternativo.

RESUMO E EXPLICAÇÃO DO TESTE

O painel ePlex RP2 é um teste de diagnóstico *in vitro* qualitativo multiplex de ácido nucleico para detecção e identificação simultânea de múltiplos ácidos nucleicos de vírus e bactérias respiratórios em swabs nasofaríngeos. O teste é capaz de detectar 21 alvos virais respiratórios e três alvos bacterianos conforme apresentado na **Tabela 1**. Esse teste é feito no sistema ePlex *The True Sample-to-Answer Solution™*.

Vírus e bactérias respiratórios são responsáveis por diversas infecções de trato respiratório como o resfriado comum, influenza e crupe (laringotraqueobronquite), e representam a causa mais comum de doença aguda. A gravidade da doença pode ser particularmente intensa em pacientes muito jovens, imunocomprometidos e idosos. Infecções respiratórias causam mais consultas ao médico e absenteísmo de escola e trabalho do que qualquer outra doença.¹ Estima-se que 10–30% dos europeus sejam infectados por influenza todos os anos.² Mundialmente, a influenza sazonal provoca cerca de 3–5 milhões de casos graves e 250.000–500.000 óbitos por ano.³ No final de 2019, um novo coronavírus foi identificado em Wuhan, China. A doença causada por esse novo coronavírus foi inicialmente chamada de “novo coronavírus 2019” ou “2019-nCoV” e posteriormente rebatizada como doença por coronavírus 2019 ou COVID-19.⁴ Até agosto de 2020, casos haviam sido identificados em 188 países do mundo todo, com mais de 25 milhões de casos e 851.000 óbitos.⁵

A doença semelhante à influenza é uma doença respiratória não específica caracterizada por febre, fadiga, tosse e outros sintomas. A maioria das doenças semelhantes à influenza não são causadas pela influenza, mas sim por outros vírus (p. ex. rinovírus, vírus sincicial respiratório, adenovírus e vírus da parainfluenza).⁶ Causas menos comuns de doença semelhante à influenza incluem bactérias como *Legionella pneumophila* e *Mycoplasma pneumoniae*.⁶

Tabela 1: Alvos detectados pelo painel ePlex RP2

Alvo	Classificação (Tipo de genoma)	Prevalência sazonal*	Grupo demográfico mais comumente infectado
Adenovírus	Adenovírus (DNA)	Fim do inverno a início do verão ⁷	Todas as idades, imunocomprometidos ⁸
Coronavírus 229E	Coronavírus (RNA)	Inverno, primavera ⁹	Todas as idades ⁹
Coronavírus HKU1			
Coronavírus NL63			
Coronavírus OC43			
Coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio		Abril a junho ¹⁰	Todas as idades ¹⁰
SARS-CoV-2	Coronavírus (RNA)	Desconhecida ⁴	Não estabelecido ⁴
Bocavírus humano	Parvovírus (DNA)	Sem estação de pico identificada ¹¹	Lactantes, crianças ¹¹
Metapneumovírus humano	Paramixovírus (RNA)	Inverno ¹²	Crianças, idosos, imunocomprometidos ¹³
Rinovírus/Enterovírus humano	Picornavírus (RNA)	Outono, primavera ¹⁴ /Verão ¹⁵	Todas as idades, imunocomprometidos ^{14,15,16}

Alvo	Classificação (Tipo de genoma)	Prevalência sazonal*	Grupo demográfico mais comumente infectado
Influenza A	Ortomixovírus (RNA)	Inverno ³	Todas as idades ³
Influenza A H1			
Influenza A H1-2009			
Influenza A H3			
Influenza B			
Vírus da parainfluenza 1	Paramixovírus (RNA)	Outono ¹⁷	Todas as idades ¹⁸
Vírus da parainfluenza 2		Outono, início do inverno ¹⁷	
Vírus da parainfluenza 3		Primavera, verão ¹⁷	
Vírus da parainfluenza 4		Outono, início do inverno ¹⁷	
Vírus sincicial respiratório A	Paramixovírus (RNA)	Inverno ^{19,20}	Lactantes, crianças, adultos mais idosos ^{19,20}
Vírus sincicial respiratório B			
<i>Bordetella pertussis</i>	Bactéria (DNA)	Sem estação de pico ²¹	Todas as idades ²¹
<i>Legionella pneumophila</i>	Bactéria (DNA)	Sem estação de pico ^{22,23}	Adultos mais idosos, tabagistas, imunocomprometidos ^{22,23}
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Bactéria (DNA)	Final do verão, outono ²⁴	Crianças, jovens adultos ²⁴

* Com base nas estações do hemisfério norte

RESUMO DE ORGANISMOS DETECTADOS

Adenovírus: Os adenovírus são vírus com DNA não envelopado e incluem sete espécies que afetam humanos (A–G) e mais de 60 sorotipos.²⁵ As espécies de adenovírus B, C e E são frequentemente associadas com infecções do trato respiratório superior; infecções são comuns em crianças e surtos muitas vezes ocorrem em ambientes com aglomerações, como alojamentos militares.⁶ Não há vacina disponível para o público geral, mas a introdução de uma vacina oral com vírus vivo para os militares dos EUA em 2011 reduziu a incidência de surtos de adenovírus nessa população.^{6,26} Infecções por adenovírus geralmente causam doença branda, mas podem resultar em doença grave em lactantes ou pessoas imunocomprometidas, particularmente receptoras de transplantes de células-tronco hematopoiéticas.^{6,25} Além de infecções respiratórias, os adenovírus também podem causar gastroenterite, conjuntivite e cistite.^{6,25}

Coronavírus: Há 6 coronavírus que podem infectar humanos; 229E e NL63 (alfa coronavírus), OC43, HKU1, SARS (o coronavírus que causa síndrome respiratória aguda grave) e MERS-CoV (beta coronavírus).²⁷ Coronavírus humanos geralmente causam infecções respiratórias altas brandas a moderadas, mas é capaz de causar doença significativa em idosos, crianças jovens e indivíduos imunocomprometidos.^{27,28} Infecções por coronavírus 229E, HKU1, NL63 e OC43 são comuns no mundo todo, mas infecções por SARS e MERS-CoV são raras. Não houve casos de SARS (não no painel ePlex RP) relatadas desde 2004.²⁷ MERS-CoV foi relatado pela primeira vez na Arábia Saudita em 2012 e causa doença grave em pessoas com quadros médicos subjacentes, com letalidade de 40%.^{27,29}

SARS-CoV-2: No final de 2019, um novo coronavírus foi identificado em Wuhan, China. A doença causada por esse novo coronavírus foi inicialmente chamada de “novo coronavírus 2019” ou “2019-nCoV” e posteriormente rebatizada como doença por coronavírus 2019 ou COVID-19.⁴ Esse novo coronavírus foi chamado de coronavírus da síndrome respiratória aguda grave ou SARS-CoV-2 devido à semelhança genética com o coronavírus responsável por um surto em 2003.³⁰ Até julho de 2020, casos haviam sido identificados em 188 países no mundo todo, com mais de 16 milhões de casos e 655.000 óbitos.⁵

Bocavírus humano: O papel do bocavírus humano como patógeno causador de infecções respiratórias é controverso. O bocavírus humano foi descrito pela primeira vez em 2005 em amostras respiratórias na Suécia e acredita-se que desempenhe algum papel em infecções respiratórias, mas como o vírus é frequentemente encontrado tanto em indivíduos sintomáticos quanto assintomáticos, ainda há dúvidas sobre seu papel como agente causador de doença.^{31,32} Estudos mostraram alta prevalência em amostras respiratórias de crianças; no entanto, o bocavírus muitas vezes é codetectado com outros vírus e demonstrou detecção prolongada ou persistente mesmo em indivíduos assintomáticos, dificultando a determinação da verdadeira etiologia.^{11,31} Embora a maioria dos casos seja leve, já houve relatos de doença respiratória grave.¹¹

Metapneumovírus humano: Metapneumovírus humano integra a família de vírus *Paramyxoviridae* e tem estreita relação com VSR.¹³ O metapneumovírus foi identificado como importante patógeno respiratório em crianças jovens e é o segundo vírus mais comum identificado em infecções pediátricas de trato respiratório.¹² A doença é mais grave em crianças imunocomprometidas ou com doenças de base como vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou doença cardíaca, além de também poder causar doença mais grave em adultos imunocomprometidos, particularmente aqueles com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma, câncer ou em pacientes transplantados.¹²

Rinovírus/Enterovírus humano: Rinovírus e enterovírus são vírus RNA intimamente relacionados da família *Picornaviridae*.^{14,15} Há mais de 100 sorotipos diferentes que compartilham alta homologia de sequência.³³ Rinovírus causam até 80% dos casos de resfriado comum e é mais comum em crianças do que em adultos. Eles são a causa de um número significativo de infecções brandas do trato respiratório alto ao longo do ano, especialmente na primavera e no outono.^{14,34} A maioria das infecções é branda, mas rinovírus foram associados com infecções graves em populações de risco, inclusive crianças jovens, idosos, pacientes imunocomprometidos e com asma.^{14,15}

Há 62 enterovírus não pólio que podem causar doença em humanos.¹⁶ Os enterovírus infectam principalmente o trato gastrointestinal, mas também podem causar doença respiratória, geralmente branda, como o resfriado comum, mas pode resultar em complicações sérias, particularmente em lactantes.¹⁶ Um surto de enterovírus D68 (EV-D68) em 2014 resultou em infecções respiratórias graves, algumas das quais foram fatais.³⁵

Vírus influenza: Há três tipos de vírus influenza: A, B e C.³ No hemisfério norte, vírus influenza A e B circulam durante os meses do inverno, causando epidemias sazonais na maioria dos anos; infecções por influenza C são menos comuns e não se acredita que causem epidemia.^{3,36} Tanto influenza A como B sofrem mutações e o impacto da influenza varia de ano a ano, dependendo da gravidade das mudanças e efetividade das vacinas de influenza.³⁷ Os dois subtipos de Influenza A mais comuns que infectam humanos são H1N1 (incluindo a variante da pandemia de 2009 de H1N1) e H3N2, cujas prevalências variam de ano a ano.³⁶ Outros subtipos raros de Influenza A que sabidamente infectam humanos,

como H5N1 (gripe aviária) e H3N2v, podem causar doença grave e, em alguns casos, óbito.³⁸ A Influenza é facilmente disseminada de uma pessoa para outra e as pessoas com maior risco de complicação da infecção são lactantes e crianças, idosos e qualquer pessoa imunocomprometida ou que tenha comorbidades como doença pulmonar ou cardíaca.³⁹

Influenza A 2009 H1N1: Durante a estação de influenza de 2009–2010, uma nova cepa de influenza A, hoje conhecida como H1N1 de 2009, tornou-se o vírus circulante dominante, respondendo por aproximadamente 95% das infecções por influenza relatadas.⁴⁰ Essa cepa substituiu o vírus H1N1 que anteriormente circulava em humanos e é comum tanto na Europa como nos EUA.^{3,39}

Vírus da parainfluenza: Os vírus da parainfluenza integram a família dos paramixovírus que comumente causam infecções respiratórias em crianças.⁴¹ A prevalência dos vírus da parainfluenza é sazonal e varia por tipo; a maioria das infecções é branda e autolimitada, mas o vírus da parainfluenza pode causar pneumonia com ameaça à vida em pessoas imunocomprometidas como aquelas com fibrose cística ou transplantadas.⁴²

Vírus sincicial respiratório: O VSR é a causa mais comum de infecções respiratórias virais pediátricas.¹³ A infecção por VSR pode ocorrer em qualquer idade e aqueles com maior risco de complicações e doença mais grave são os muito jovens, especialmente neonatos prematuros, idosos e qualquer pessoa com sistema imunológico enfraquecido.⁴³ Há dois tipos de vírus sincicial respiratório, VSR A e B. As infecções com VSR A são consideradas mais graves do que com VSR B.^{20,44}

***Bordetella pertussis*:** Pertussis, ou coqueluche, é uma doença respiratória aguda e altamente contagiosa causada pela bactéria Gram-negativa *Bordetella pertussis*.²¹ A coqueluche é conhecida por provocar tosse severa e não controlável que dificulta a respiração, resultando num som característico quando a pessoa se esforça para respirar.⁴⁵ Lactantes têm a mortalidade mais alta por coqueluche; em adultos a infecção geralmente é branda e suspeita-se que não seja sempre reconhecida porque muitas vezes adultos não desenvolvem a tosse característica.⁴⁶ Recentemente houve aumento nos casos de coqueluche, especialmente em crianças jovens e adolescentes. Considera-se que esse aumento decorra de vários fatores como melhor diagnóstico e redução da imunidade.⁴⁷ Apesar da alta cobertura vacinal no mundo (82%) em lactantes, estima-se que em 2008 cerca de 16 milhões de casos de coqueluche tenham ocorrido no mundo, com 195.000 crianças tendo morrido da doença.⁴⁸ *B. pertussis* é de notificação compulsória nos EUA, na UE e nos estados-membros da área econômica europeia.^{48,49}

***Legionella pneumophila*:** *Legionella pneumophila* é uma bactéria encontrada naturalmente em corpos d'água como lagos, rios e fontes termais no mundo todo.⁵⁰ Ela também cresce em fontes de água quentes artificiais como banheiras, torres de resfriamento e sistemas de encanamento.²² A infecção ocorre via inalação de água aerossolizada contendo *L. pneumophila*; a transmissão de uma pessoa para outra é rara, porém possível. A legionelose, ou infecção por *Legionella*, pode resultar em doença do legionário, uma forma grave de pneumonia, ou em febre de Pontiac, que é branda.²¹ A doença do legionário é fatal em cerca de 10% dos casos, mas pode ser tratada com antibióticos; não há benefício com o uso de antibióticos para febre de Pontiac.^{22,51} Fatores de risco para doença do legionário incluem doença pulmonar crônica, tabagismo, diabetes, dependência de álcool ou drogas ou por efeito de medicamentos que afetam o sistema imunológico.⁵² A *L. pneumophila* é de notificação compulsória nos EUA, em toda a UE e nos estados-membros da área econômica europeia.^{53,54}

Mycoplasma pneumoniae: *Mycoplasma pneumoniae* é uma bactéria sem parede celular e é uma causa importante de doença respiratória.²⁴ *M. pneumoniae* é transmitida de pessoa para pessoa por gotículas respiratórias e é causa comum de pneumonia atípica ou indolente.⁵⁵ *M. pneumoniae* frequentemente não é diagnosticada, mas estima-se que esteja envolvida em até 30% das infecções respiratórias.²⁴ A infecção frequentemente resulta em doença branda como traqueobronquite ou resfriado e é mais prevalente em jovens adultos e crianças em idade escolar.^{24, 55} Surtos de *M. pneumoniae* ocorrem com maior frequência em ambientes com aglomeração como escolas, dormitórios, alojamentos militares e casas de idosos.⁵⁵

PRINCÍPIOS DA TECNOLOGIA

O sistema *The True Sample-to-Answer Solution* da ePlex automatiza todos os aspectos do teste de ácido nucleico, incluindo extração, amplificação e detecção, combinando molhamento eletrolítico e a tecnologia eSensor® da GenMark em um cartucho de uso único. A tecnologia eSensor se fundamenta nos princípios de hibridização competitiva de DNA e detecção eletroquímica, que é altamente específica e não se baseia em detecção óptica ou fluorescente.

O molhamento eletrolítico, ou microfluídica digital, usa campos elétricos para manipular de forma direta gotículas discretas sobre a superfície de uma placa de circuito impresso (PCB) com revestimento hidrofóbico. A amostra e os reagentes são movidos de maneira programável no cartucho ePlex de forma a concluir todo o processamento da amostra, da extração até a detecção de ácido nucleico.

Uma amostra é carregada no cartucho ePlex e os ácidos nucleicos são extraídos e purificados da amostra por extração magnética em fase sólida. Para alvos RNA, uma etapa de transcrição reversa é realizada a fim de gerar DNA complementar a partir do RNA, seguida de PCR para amplificação dos alvos. A digestão da exonuclease cria DNA de cadeia única no preparo para a detecção com eSensor.

O DNA-alvo é misturado com sondas de sinal com marcação de ferroceno complementares aos alvos específicos do painel. O DNA-alvo se hibridiza com sua sonda de sinal complementar e as sondas de captura, que são ligadas a eletrodos folheados a ouro, conforme mostra a **Figura 1**. A presença de cada alvo é determinada por voltametria, que gera sinais elétricos específicos da sonda de sinal marcada com ferroceno.



Figura 1: Complexo de hibridização. Sondas de captura específicas para o alvo se ligam aos eletrodos de ouro no microarranjo eSensor no cartucho ePlex. O DNA-alvo amplificado se hibridiza à sonda de captura e a uma sonda de sinal complementar marcada com ferroceno. Análise eletroquímica determina a presença ou ausência de alvos usando voltametria.

MATERIAIS FORNECIDOS

**Tabela 2: Conteúdo do kit do painel de patógenos respiratórios
ePlex *The True Sample-to-Answer Solution*TM**

Produto	Número do item	Componentes (quantidade)	Armazenamento
Painel 2 de patógenos respiratórios ePlex	EA001232	Cartucho do painel 2 de patógenos respiratórios (12)	2–8 °C

Os reagentes do painel ePlex RP2 são enviados em temperatura ambiente, mas devem ser armazenados a 2 °C–8 °C após o recebimento. Fichas de informações de segurança de produto químico (FISPQ) para todos os reagentes fornecidos neste kit podem ser obtidas em: <https://genmarkdx.com/support/safety-data-sheets-sds/>. Para obter cópias impressas, entre em contato com o Serviço ao cliente da GenMark: Customerservice@genmarkdx.com.

COMPOSIÇÃO DOS REAGENTES

Tabela 3: Composição dos reagentes dos cartuchos do painel ePlex RP2

Composição dos reagentes dos cartuchos do painel ePlex RP2	
Ácido 2-(N-morfolino)etanossulfônico (MES)	NaH ₂ PO ₄ , NaHPO ₄
6-mercaptop-1-hexanol	NaN ₃
Acetonitrila	PEG 8000
Cloreto de cálcio	Vermelho de fenol
Cloridrato de cisteamina	Dimetil polissiloxano terminado em trimetil, 5 cSt
Dinol-604	Inibidor de ribonuclease
EDTA	SDS, pH ajustado com HCl
EGTA	Perclorato de sódio
Etanol	Trioleato de sorbitano
Glicerol	Água Super Q
Cloreto de guanidina	Trealose
Dodecil sulfato de lítio	Tris-HCl
Cloreto de magnésio (MgCl ₂)	Tween-20
MTG, pH ajustado com hidróxido de sódio + Tween-20	Ureia
NaCl	

ARMAZENAMENTO, ESTABILIDADE E MANUSEIO DOS REAGENTES

- Armazene os componentes do kit do painel ePlex RP entre 2 °C e 8 °C.
- Não use os componentes do kit do painel RP após a data de validade.
- Não abra a bolsa de um cartucho até estar pronto para fazer o teste.

MATERIAIS NÃO FORNECIDOS

Equipamento

- Sistema e software GenMark ePlex
- Pipetas calibradas para pipetar 200 µL
- Misturador de vórtex
- Impressora (opcional) - Consulte no Manual do operador do ePlex as diretrizes de compatibilidade

Consumíveis

- Pontas de pipeta resistentes a aerossol sem RNase/DNase
- Luvas descartáveis sem talco
- Alvejante a 10% para as superfícies apropriadas
- Álcool isopropílico ou etanol a 70%

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

- Exclusivamente para uso em diagnóstico *in vitro*.
- Um profissional médico treinado deve interpretar com atenção os resultados do painel ePlex RP2 em conjunto com os sinais e sintomas do paciente e resultados de outros exames diagnósticos.
- Resultados positivos não descartam a possibilidade de coinfecção com outros vírus ou bactérias. O agente detectado pode não ser a causa definitiva da doença. O uso de exames laboratoriais adicionais (p. ex. cultura bacteriana e viral, imunofluorescência e radiografia) e a apresentação clínica devem ser levados em consideração para o diagnóstico final da infecção respiratória.
- Não reutilize os componentes do kit do painel ePlex RP2.
- Não use reagentes após a data de vencimento impressa na embalagem.
- Não use reagentes danificados.
- Siga os procedimentos descritos nesta documentação informativa. Leia todas as instruções antes de iniciar o teste. Qualquer desvio dos procedimentos e diretrizes pode afetar o desempenho ideal do teste.
- Qualquer material de fonte humana deve ser considerado potencialmente infeccioso e deve ser manuseado seguindo as precauções universais.
- É recomendado o uso de pontas de pipeta estéreis, descartáveis e livres de nuclease. Use apenas os consumíveis fornecidos ou especificados para garantir o desempenho ideal do teste.

Segurança

- Manuseie todas as amostras e resíduos como se pudessem transmitir agentes infecciosos e de acordo com as precauções universais. Observe diretrizes de segurança como as descritas nos documentos CDC/NIH *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, CLSI Document M29 *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections*, e outras diretrizes pertinentes.
- Não coma, fume, beba, aplique cosméticos ou manuseie lentes de contato em áreas de manuseio de amostras humanas ou reagentes.
- Siga procedimentos de segurança laboratorial de rotina ao manusear reagentes (p. ex. não pipetar com a boca, usar vestimenta e protetora e proteção ocular).
- Siga os procedimentos de segurança da sua instituição para o manuseio de amostras biológicas.

- Se houver suspeita de infecção por um vírus influenza A novo de acordo com os critérios atuais de triagem clínica e epidemiológica recomendados pelas autoridades de saúde pública, as amostras devem ser coletadas seguindo precauções adequadas para controle de infecção para novos vírus influenza virulentos e enviadas aos departamentos estaduais ou municipais de saúde para testes. Não se deve tentar obter cultura viral nesses casos, a menos que uma instituição BSL-3+ esteja disponível para receber e fazer a cultura das amostras.
- Descarte os materiais usados nesse teste, incluindo reagentes, amostras e frascos usados, de acordo com a regulamentação federal, estadual e municipal.
- Não coloque os dedos nem objetos dentro das baias do sistema ePlex.
- Lave bem as mãos com água e sabão depois de manusear reagentes. Lave roupas contaminadas antes de reutilizá-las.
- Não fure os blisters de reagente no cartucho ePlex. Os reagentes podem causar irritação à pele, aos olhos e ao trato respiratório. Danosos se engolidos ou inalados. Contém líquidos oxidantes.
- O cartucho do painel ePlex RP2 contém substâncias químicas classificadas como perigosas. Leia a ficha de informações de segurança de produto químico (FISPQ) antes do uso e, em caso de exposição, consulte mais informações na FISPQ.
- Observe diretrizes de segurança como uso de equipamento de proteção adequado incluindo jaleco, avental, luvas, proteção ocular e capela de segurança biológica conforme descrito em Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (Biossegurança em laboratórios de microbiologia e biomedicina, ou BMBL) 5a Edição <https://www.cdc.gov/labs/BMBL.html>.
- Se houver suspeita de infecção por SARS-CoV-2 segundo os critérios atuais de triagem clínica e epidemiológica recomendados pelas autoridades de saúde pública, as amostras devem ser coletadas seguindo precauções adequadas para controle de infecção.
- Descontamine integralmente o laboratório e todo o equipamento com alvejante a 10%, seguido de álcool isopropílico ou etanol a 70% (ou equivalente) antes de processar uma amostra.
- Limpe imediatamente qualquer derramamento contendo material potencialmente infeccioso com solução de hipoclorito de sódio a 0,5–1% (p/v) (alvejante a 20% v/v).
- As características de desempenho foram determinadas com amostras de swab nasofaríngeo de pacientes humanos com suspeita de doença por coronavírus 2019 (COVID-19) ou infecção respiratória na opinião de um profissional de saúde.
- As amostras devem ser processadas em uma capela de segurança biológica Classe II (ou maior).
- Para mitigar o risco de contaminação de uma amostra para outra, troque de luvas depois de dispensar a amostra no cartucho.
- Pode ocorrer contaminação da amostra se esta for carregada na área em que são gerados os amplicons do PCR para patógenos respiratórios. Evite carregar amostras em áreas potencialmente contaminadas com amplicons de PCR.

Laboratório

- Pode ocorrer contaminação da amostra se a equipe do laboratório que está processando a amostra estiver infectada com patógenos respiratórios comuns. Para evitar isso, as amostras devem ser processadas em capelas de biossegurança. Se uma capela de biossegurança não for usada, um visor de proteção contra respingos ou máscara devem ser usados ao processar amostras.
- Uma capela de biossegurança que seja usada para cultura viral ou bacteriana não deve ser usada para preparação de amostras.
- Troque de luvas frequentemente durante o teste, para reduzir o risco de contaminação.
- Descontamine integralmente o laboratório e todo o equipamento com alvejante a 10%, seguido de álcool isopropílico ou etanol a 70% (ou equivalente).
- Pode ocorrer contaminação da amostra se esta for carregada na área em que são gerados os amplicons do PCR para patógenos respiratórios. Evite carregar amostras em áreas potencialmente contaminadas com amplicons de PCR.

COLETA, MANUSEIO E ARMAZENAMENTO DE AMOSTRAS

Consulte nos procedimentos do hospital e nas instruções do fabricante do swab/kit de coleta como fazer a coleta adequada de amostras de swab nasofaríngeo.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, as seguintes etapas devem ser seguidas para a coleta de amostra de swab nasofaríngeo⁵⁶:

- O swab deve ser inserido em linha reta na narina com a cabeça do paciente ligeiramente virada para cima.
- O swab é inserido seguindo a base da narina, em direção à tuba auditiva, e precisa ser inserido pelo menos 5–6 cm em adultos para se ter certeza de que alcance a faringe posterior. (NÃO use swabs com hastes rígidas para esse método de coleta de amostras; é essencial que um swab de haste flexível seja utilizado).
- Deixe o swab no lugar por alguns segundos.
- Retire lentamente em movimentos giratórios.
- Coloque o swab no meio de transporte viral (VTM) ou meio de transporte concebido para uso com identificação viral por métodos de diagnóstico molecular. Consulte na **Tabela 37**, Lista de substâncias testadas, e na **Tabela 38**, Meios de coleta e transporte testados para interferência, os swabs de coleta e meios compatíveis com o painel ePlex RP2.
- **Observação:** A amostragem nasofaríngea é um processo invasivo que pode causar angústia significativa no paciente.

Orientações adicionais sobre a coleta adequada de uma amostra de swab nasofaríngeo (incluindo imagens e vídeos) podem ser encontradas nos sites de fabricantes dos kits de coleta e swabs mais amplamente usados, como BD, Remel e Copan.

Coleta de swab nasofaríngeo – A coleta de amostra de swab nasofaríngeo deve ser feita de acordo com técnica padrão e colocada em meio de transporte viral.

Volume mínimo de amostra – Uma amostra de 200 µL de swab nasofaríngeo em meio de transporte viral é necessária para testagem.

Transporte e armazenamento – Amostras clínicas podem ser armazenadas em temperatura ambiente (15–30 °C) por até 12 horas ou refrigeradas a 4 °C por até 10 dias após a coleta em meio de transporte viral. Amostras também podem ser armazenadas a -20 °C ou -80 °C por 12 meses com até 2 ciclos de descongelamento e congelamento.

PROCEDIMENTO

Notas sobre o procedimento

- Todas as amostras congeladas devem ser completamente descongeladas antes de serem testadas.
- As amostras devem ser swabs nasofaríngeos em meio de transporte.
- Reagentes e cartuchos podem ser usados imediatamente após remoção do armazenamento a 4 °C. Não há necessidade de aguardar que atinjam temperatura ambiente antes do uso.
- Depois que o cartucho é removido da bolsa de alumínio, deve ser usado em até 2 horas. Não abra a bolsa do cartucho até que a amostra esteja pronta para o teste.
- Depois de carregada no cartucho do painel ePlex RP2, a amostra deve ser testada assim que possível e em até 2 horas.
- Não reutilize cartuchos.
- Use uma ponta de pipeta estéril nova para carregar cada amostra.

- Não insira um cartucho molhado no sistema ePlex. Se houver líquido na parte externa do cartucho de teste, use um lenço sem fiapos tipo Kimwipes™ para secar o líquido antes de inserir o cartucho na baia do ePlex.
- As amostras devem ser transferidas para o cartucho do painel ePlex RP2 em ambiente limpo e livre de amplicons.
- Amostras, consumíveis e áreas do laboratório devem ser protegidas contra aerossol ou contaminação direta com amplicons. Descontamine as áreas do laboratório e o equipamento afetado com alvejante a 10%, seguido de álcool isopropílico ou etanol a 70% (ou equivalente).
- Troque de luvas frequentemente durante o teste, para reduzir o risco de contaminação.
- As amostras devem ser processadas em capelas de biossegurança. Se uma capela de biossegurança não for usada, um visor de proteção contra respingos ou máscara devem ser usados ao processar amostras.
- Descarte os materiais usados nesse teste, incluindo reagentes, amostras e frascos usados, de acordo com toda a regulamentação pertinente.

Procedimento detalhado

1. Descontamine a área limpa usada para montar o painel ePlex RP2 com alvejante a 10% seguido de álcool isopropílico ou etanol a 70% (ou equivalente).
2. Remova a bolsa de um cartucho do painel RP2 da embalagem do kit.
3. Abra a bolsa do cartucho do painel RP2.
4. Digite a ID de acesso ou coloque uma etiqueta com código de barras com ID de acesso no cartucho do painel RP2.
5. Submeta a amostra a vórtex por 3–5 segundos.
6. Use uma pipeta calibrada para aspirar 200 µL de amostra e faça dispensação na porta de carregamento de amostra do cartucho do painel ePlex RP2.
7. Feche a porta de carregamento de amostra deslizando a tampa sobre a porta e empurrando a tampa com firmeza para selar bem a porta de entrega de amostra.
OBSERVAÇÃO: Pode haver bolhas ao fechar a tampa.
8. Leia o cartucho do painel RP2 usando o leitor de código de barras fornecido com o instrumento ePlex.
OBSERVAÇÃO: Se não usar uma etiqueta de código de barras com ID de acesso, digite manualmente a ID de acesso usando o teclado na tela e leia o código de barras do cartucho quando solicitado pelo sistema ePlex.
OBSERVAÇÃO: O leitor de código de barras lê tanto o código de barras da ID de acesso (colocado no cartucho pelo operador) e o código de barras 2D impresso na etiqueta do cartucho, mas o leitor só emite um bipe para indicar que ambos os códigos de barras foram lidos.
9. Insira o cartucho do painel RP2 em qualquer baia disponível, indicada por um LED branco piscando. O teste começa automaticamente quando o cartucho é inserido na baia e a verificação pré-corrída (inicialização do cartucho) é concluída, conforme indicado por um LED azul.

CONTROLE DE QUALIDADE

Controles internos

Cada cartucho inclui controles internos que monitoram o desempenho de cada etapa do processo de testagem. Um controle de DNA verifica a extração, amplificação e detecção de alvos de DNA, e controles de RNA verificam a amplificação e detecção de alvos de RNA.

Cada reação de amplificação no cartucho tem pelo menos um controle interno, e em cada reação um controle interno ou um alvo precisa gerar um sinal acima do limiar definido como resultado de teste válido. Os resultados do controle interno são interpretados pelo software ePlex e exibidos nos relatórios do painel ePlex RP2 como controle interno com resultado de PASS (Aprovado), FAIL (Reprovado), N/A ou INVALID (Inválido). A **Tabela 4** traz detalhes sobre a interpretação de resultados de controles internos.

Tabela 4: Resultados de controle interno

Resultado de controle interno	Explicação	Ação
PASS (Aprovado)	O controle interno ou um alvo de cada reação de amplificação gerou um sinal acima do limiar. O teste foi realizado e os controles internos foram bem-sucedidos, indicando que os resultados gerados são válidos.	Todos os resultados são exibidos no relatório de detecção do painel RP2. O teste é válido, relate os resultados.
FAIL (Reprovado)	Nem o controle interno nem qualquer alvo em pelo menos uma reação de amplificação gerou sinal acima do limiar. O teste foi concluído, mas pelo menos um controle interno não foi detectado, indicando que os resultados não são válidos.	Nenhum resultado é exibido no relatório de detecção do painel RP2. O teste não é válido, repita o teste usando um novo cartucho.
N/A	O controle interno de cada reação de amplificação não gerou sinal acima do limiar, mas um alvo de cada reação de amplificação gerou um sinal acima do limiar. O teste foi concluído e os controles internos não foram bem sucedidos; no entanto, a detecção de sinal acima do limiar para um alvo em cada reação de amplificação indica a geração de resultados válidos.	Todos os resultados são exibidos no relatório de detecção do painel RP2. O teste é válido, relate os resultados.
INVALID (Inválido)	Um erro ocorreu durante o processamento e impediu a análise dos dados de sinal. O teste não foi concluído com sucesso e os resultados deste teste não são válidos. Isso provavelmente foi decorrente de erro do instrumento ou de software.	Nenhum resultado é exibido no relatório de detecção do painel RP2. O teste não é válido, repita o teste usando um novo cartucho.

Controles externos

Controles externos positivos e negativos devem ser testados com cada novo lote de reagentes ou mensalmente, o que ocorrer primeiro. O meio de transporte viral pode ser usado como controle negativo. Amostras anteriormente caracterizadas como positivas ou meio de transporte viral inoculado com organismos bem caracterizados podem ser usados como o controle externo positivo. Controles externos devem ser analisados de acordo com os protocolos laboratoriais e organizações acreditadoras, conforme aplicável.

RESULTADOS

Tabela 5: Interpretação dos resultados no relatório de detecção do ePlex RP2

Resultado alvo	Explicação	Ação
Detected (Detectado)	O teste foi realizado com sucesso e o alvo gerou sinal acima do limiar definido e o controle interno foi relatado como PASS (Aprovado).	Todos os resultados são exibidos no relatório de detecção do painel RP2. O teste é válido, relate os resultados.
Multiple Targets Detected (Múltiplos alvos detectados)	O teste foi realizado com sucesso e múltiplos alvos geraram sinal acima do limiar definido e o controle interno foi relatado como PASS (Aprovado).	Todos os resultados são exibidos no relatório de detecção do painel RP2. O teste é válido, relate os resultados. Detecção de mais de 3 patógenos pode indicar contaminação. Recomenda-se retestar a amostra para confirmar os resultados.
Not Detected (Não detectado)	O teste foi realizado com sucesso e o alvo não gerou sinal acima do limiar definido e o controle interno foi relatado como PASS (Aprovado).	Todos os resultados são exibidos no relatório de detecção do painel RP2. O teste é válido, relate os resultados.
Invalid (Inválido)	O teste não foi concluído com sucesso e os resultados deste teste não são válidos. Isso muitas vezes acontece por erro do instrumento ou de software ou falha de um controle interno.	Nenhum resultado é exibido no relatório de detecção do painel RP2. Teste não é válido, repita o teste.

Resultados de Influenza A

O painel ePlex RP2 detecta Influenza A e os subtipos H1, H1-2009 e H3 usando ensaios exclusivos para cada um deles. Se um subtipo de influenza A for detectado pelo painel ePlex RP2, a matriz de influenza A é relatada como Detected (Detectado) por padrão. A interpretação dos resultados para influenza A é descrita na **Tabela 6**.

Tabela 6: Resultados para influenza A

Resultados para influenza A e subtipos	Explicação	Resultados no relatório	Ação recomendada
Influenza A detectada, pelo menos um subtipo (H1, H1-2009 ou H3) relatado como detectado.	Esse é um resultado esperado.	Result reported as influenza A and influenza A subtype detected. (Resultado relatado como influenza A e subtipo de influenza A detectado.)	Nenhuma

Resultados para influenza A e subtipos	Explicação	Resultados no relatório	Ação recomendada
Influenza A detectada, todos os subtipos (H1, H1-2009 e H3) relatados como não detectados.	<p>Titulações baixas de vírus podem resultar em detecção de influenza A sem subtipo.</p> <p>A detecção de influenza A sem subtipo pode indicar a presença de uma cepa nova.</p>	<p>Result reported as influenza A detected. No Influenza A subtype detected. Re-testing of this sample to confirm Influenza A (subtype) is recommended. Refer to package insert for additional information. (Resultado relatado como influenza A detectada. Nenhum subtipo de influenza A foi detectado. Recomenda-se retestagem da amostra para confirmar influenza A (subtipo). Consulte informações adicionais na documentação informativa.)</p>	<p>Se for necessário identificar o subtipo, repita o teste.</p>
Influenza A detectada e mais de um subtipo (H1, H1-2009 ou H3) relatado como detectado.	<p>A amostra está coinfetada com mais de um subtipo de influenza. A infecção com múltiplos subtipos de influenza é possível, porém rara.</p> <p>Uma vacina de vírus influenza vivo multivalente intranasal pode causar resultados falso positivos para influenza A, A/H1, A/H3, A/H1-2009 e/ou influenza B.</p> <p>Ocorreu contaminação.</p>	<p>Result reported as influenza A and multiple subtypes detected. (Resultados relatados como influenza A e múltiplos subtipos detectados.)</p>	<p>Recomenda-se retestar para confirmar o resultado.</p>
Influenza A não detectada, pelo menos um subtipo (H1, H1-2009 ou H3) relatado como detectado.	<p>Titulações baixas de vírus podem resultar em detecção de subtipo de influenza A sem a matriz de influenza A.</p> <p>A detecção do subtipo de influenza A sem matriz de influenza A também pode indicar a presença de uma cepa nova.</p>	<p>Influenza A (subtype) detected. Re-testing of this sample to confirm Influenza A (subtype) is recommended. Refer to package insert for additional information. (Influenza A (subtipo) detectada. Recomenda-se retestagem da amostra para confirmar influenza A (subtipo). Consulte informações adicionais na documentação informativa.)</p>	<p>Reteste para confirmar o resultado.</p> <p>Se o resultado da retestagem confirmar o resultado original, o subtipo de influenza A é considerado positivo.</p>

RELATÓRIOS DE TESTE

Vários relatórios diferentes estão disponíveis no instrumento ePlex. Os resultados são fornecidos em formato para impressão e podem ser visualizados por meio eletrônico ou exportados para análise adicional. Os relatórios podem ser personalizados com informações específicas da conta como endereço, logotipo e rodapé da instituição em cada relatório. Para mais informações sobre os relatórios ePlex, consulte o manual do operador do ePlex.

Relatório de detecção

O relatório de detecção do painel RP2 inclui os resultados de cada amostra individual analisada no instrumento ePlex.

A seção Summary (Resumo) indica o resultado geral do teste e lista todos os alvos detectados naquela amostra. A seção Results (Resultados) inclui uma lista de todos os alvos do painel com resultado individual para cada um. Os resultados de cada alvo são relatados como Detected (Detectado), Not Detected (Não detectado) ou Invalid (Inválido, exibido como um **x** vermelho); os resultados do controle interno são relatados como PASS (Aprovado), FAIL (Reprovado), INVALID (Inválido) ou N/A.

Relatório de controle externo

O relatório de controle externo do painel RP2 é gerado para um controle externo predefinido no software do painel ePlex RP. Para mais informações sobre a definição de controles externos no instrumento ePlex, consulte o manual do operador do ePlex.

A seção Summary (Resumo) indica o resultado geral (PASS (Aprovado) ou FAIL (Reprovado)) e lista todos os alvos detectados para o controle externo. A seção Results (Resultados) inclui uma lista de todos os alvos do painel com seu resultado, o resultado esperado e o estado PASS/FAIL (Aprovado/Reprovado) para cada. Os resultados são relatados como Detected (Detectado), Not Detected (Não detectado) ou Invalid (Inválido) (exibido como um **x** vermelho). Um alvo é relatado como aprovado se o resultado obtido corresponder ao esperado (definido para o controle em questão); um alvo é relatado como reprovado se o resultado obtido não corresponder ao resultado esperado. Se o resultado de cada alvo corresponder ao resultado esperado (todos os alvos relatados como aprovados), o resultado geral do controle externo é relatado como PASS (Aprovado) na seção Summary (Resumo). Se o resultado obtido para qualquer alvo não corresponder ao resultado esperado, o resultado geral do controle externo é relatado como FAIL (Reprovado) na seção Summary (Resumo).

Relatório de resumo

O relatório de resumo permite que o operador utilize critérios buscáveis para criar relatórios customizados, usando dados especificados para alvos, datas, intervalos de datas, amostra, controle externo, baia de teste ou operador. Para mais informações sobre como criar relatórios de resumo, consulte o manual do operador do ePlex.

LIMITAÇÕES DO PROCEDIMENTO

- Esse produto só pode ser usado com o sistema ePlex da GenMark.
- Devido à semelhança genética entre rinovírus/enterovírus e o vírus da poliomielite humanos, o painel ePlex RP não é capaz de diferenciar entre eles com confiabilidade. Se houver suspeita de infecção pelo vírus da poliomielite, um resultado Detected (Detectado) para rinovírus/enterovírus humano no ePlex RP deve ser confirmado por método alternativo (p. ex. cultura celular).
- Em titulações elevadas, foi observada reatividade cruzada com SARS-CoV-1 no painel ePlex RP2.
- Este é um teste qualitativo e não fornece valor quantitativo do organismo detectado.
- O desempenho do teste só foi avaliado para uso com material de amostras humanas.
- Esse teste não foi validado para testar amostras além de amostras de swab nasofaríngeo.
- O desempenho do teste não foi estabelecido para indivíduos imunocomprometidos.
- O desempenho desse teste não foi estabelecido para pacientes sem suspeita de doença por coronavírus 2019 (COVID-19) ou infecção respiratória na opinião de um profissional de saúde.
- Resultados desse teste devem ser correlacionados com a história clínica, dados epidemiológicos e outros dados disponíveis para o clínico que avalia o paciente.
- O efeito do tratamento antibiótico sobre o desempenho do teste não foi avaliado.
- Os alvos (ácidos nucleicos virais e bacterianos) podem persistir *in vivo*, independentemente da viabilidade viral ou bacteriana. A detecção de alvo(s) não garante que os vírus ou bactérias correspondentes sejam infecciosos ou que sejam os agentes causadores dos sintomas clínicos.
- A detecção de ácido nucleico viral ou bacteriano depende da realização correta das etapas de coleta, manuseio, transporte, armazenamento e preparo das amostras. Se em alguma dessas etapas o procedimento correto não for seguido, podem ocorrer resultados incorretos. Existe um risco resultados falso negativos devido a falhas na coleta, transporte ou manuseio de amostras.
- Há risco de valores falso negativos devido à presença de variantes de sequência nos alvos virais ou bacterianos do teste, presença de inibidores, erro técnico, troca de amostras ou infecção causada por organismo não detectado pelo painel. Os resultados do teste podem ser afetados por terapias concomitantes com antibacterianos ou antivirais ou níveis de bactérias ou vírus na amostra que estejam abaixo do limite de detecção do teste. Um resultado de No Targets Detected (Nenhum alvo detectado) no painel ePlex RP2 não deve ser o único embasamento de diagnóstico, tratamento ou outras decisões para manejo do paciente.
- Um resultado de No Targets Detected (Nenhum alvo detectado) no painel ePlex RP2 no contexto de doença respiratória pode ser devido a infecção com patógenos não detectados pelo teste ou por infecção de trato respiratório inferior não detectada por amostra de swab nasofaríngeo.
- Se quatro ou mais organismos forem detectados numa amostra, recomenda-se a retestagem para confirmar o resultado polimicrobiano.
- Os reagentes de subtipos de influenza A do painel ePlex RP têm como alvo apenas o gene da hemaglutinina do vírus da influenza A. O painel ePlex RP não detecta nem diferencia o gene neuraminidase do vírus influenza A.
- O desempenho desse teste não foi estabelecido para monitorar o tratamento de infecção por nenhum dos organismos do painel.
- Valores preditivos positivos e negativos são altamente dependentes da prevalência. Resultados falso negativos são mais prováveis durante o pico da atividade, quando a prevalência da doença é alta. Resultados falso positivos são mais prováveis em períodos nos quais a prevalência é moderada a baixa.
- O desempenho clínico foi estabelecido quando influenza A H3 e influenza A H1-2009 eram os vírus influenza A predominantes em circulação. Quando houver emergência de outros vírus influenza A, o desempenho pode variar.
- As características de desempenho para influenza A H1 foram estabelecidas apenas usando amostras clínicas deliberadas.
- O efeito de substâncias interferentes só foi avaliado para as listadas nesta documentação informativa. Interferências devido a outras substâncias além das descritas na seção Substâncias interferentes podem levar a resultados errôneos.

- Em concentrações acima de 1,0% peso/volume na amostra, a tobramicina mostrou inibir o desempenho do ensaio.
- O desempenho desse teste não foi especificamente avaliado em amostras coletadas de indivíduos que recentemente receberam a vacina de influenza. A administração recente de uma vacina de vírus influenza vivo intranasal pode causar resultados falso positivos para influenza A, H1, H3, H1-2009 e/ou influenza B.
- O painel ePlex RP2 não consegue diferenciar variantes como a H3N2v dos vírus sazonais de influenza A. Se houver suspeita de infecção por variante do vírus, o profissional de saúde deve entrar em contato com o departamento de saúde estadual ou municipal para agendar o transporte da amostra e solicitar diagnóstico adequado em laboratório de saúde pública.

CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO

Desempenho clínico para SARS-CoV-2

As características de desempenho do painel ePlex RP2 para detecção de SARS-CoV-2 foram estabelecidas usando amostras clínicas previamente congeladas (amostras de swab nasofaríngeo) coletadas de pacientes dos EUA.

No primeiro braço do estudo, um total de 189 amostras, 174 amostras de swab nasofaríngeo (60 sabidamente positivas para SARS-CoV-2, 114 do estudo clínico inicial para o painel RP) e 15 amostras deliberadas foram testadas com o painel ePlex RP2 no estudo de avaliação clínica. Amostras com resultados finais válidos e resultado válido de comparação foram consideradas avaliáveis. Quatro amostras (1 sabidamente positiva para SARS-CoV-2, 3 do estudo clínico inicial do painel RP) não foram avaliáveis porque não tinham resultados finais válidos pelo painel ePlex RP2 e foram excluídas da análise.

Os métodos de comparação para o alvo SARS-CoV-2 foram testes para diagnóstico molecular de COVID-19 que receberam autorização da FDA para uso emergencial nos EUA. Somente as 60 amostras de swab nasofaríngeo sabidamente positivas para SARS-CoV-2 foram testadas com esses métodos. Não houve método de comparação para o alvo SARS-CoV-2 nas 114 amostras restantes de swab nasofaríngeo do estudo clínico inicial. A suposição foi que essas amostras seriam negativas para SARS-CoV-2, por terem sido colhidas antes de 2017. O método de comparação para os outros alvos do painel RP2 foi o painel ePlex RP. Somente as 114 amostras de swab nasofaríngeo do estudo clínico inicial para o painel RP foram testadas com esse método.

A correspondência percentual positiva (PPA) foi calculada dividindo-se o número de resultados verdadeiramente positivos (TP) pela soma dos TP e falso negativos (FN); a correspondência percentual negativa (NPA) foi calculada dividindo-se o número de resultados verdadeiramente negativos (TN) pela soma dos resultados TN e falso positivos (FP). Um resultado verdadeiramente positivo é quando o resultado detectado pelo painel ePlex RP2 corresponde ao resultado detectado pelo método de comparação, enquanto um resultado verdadeiramente negativo é quando um resultado negativo no painel ePlex RP2 corresponde ao resultado negativo de um método de comparação. O intervalo de confiança bilateral de 95% também foi calculado. Os resultados são apresentados abaixo, na **Tabela 7**.

Tabela 7. Correspondência percentual positiva (PPA) e correspondência percentual negativa (NPA) para SARS-CoV-2 no estudo clínico do painel ePlex RP2

Organismo	% correspondência positiva		% correspondência negativa	
	TP/TP+FN	PPA (IC 95%)	TN/TN+FP	NPA (IC 95%)
SARS-CoV-2	59/59	100 (93,9–100)	111/111	100 (96,7–100)

IC=Intervalo de confiança; FN=Falso negativo, FP=Falso positivo, TN=Verdadeiramente negativo, TP=Verdadeiramente positivo

CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO ANALÍTICO

Painéis ePlex RP e RP2

O painel ePlex RP2 foi desenvolvido pela incorporação dos reagentes necessários para detectar os alvos SARS-CoV-2 do teste do ePlex para SARS-CoV-2 no painel existente de patógenos respiratórios do ePlex (painel RP). Os ensaios para detecção de SARS-CoV-2 foram adicionados em agrupamentos de PCR que continham alvos adicionais. Os alvos que atualmente são coamplificados com SARS-CoV-2 são influenza A, influenza A H1, influenza A H1-2009, influenza A H3, influenza B e adenovírus; os ensaios para todos os outros alvos permaneceram inalterados. Estudos foram conduzidos para demonstrar que as características de desempenho do painel RP não foram afetadas pelo acréscimo dos ensaios de SARS-CoV-2. Estudos adicionais para embasar o acréscimo do SARS-CoV-2 foram incluídos nas próximas seções. Os estudos originais do painel RP ainda são relevantes para o painel RP2.

Limite de detecção para SARS-CoV-2

O limite de detecção (LoD), ou sensibilidade analítica, foi identificado e confirmado para SARS-CoV-2 usando material de referência quantificado. Diluições seriadas foram preparadas em matriz clínica natural (amostras de swab nasofaríngeo negativas, agrupadas, em VTM) e pelo menos 20 réplicas por concentração foram testadas no estudo. O limite de detecção foi definido como a menor concentração na qual SARS-CoV-2 é detectado pelo menos 95% das vezes. O LoD confirmado para detecção de SARS-CoV-2 é mostrado na **Tabela 8**.

Tabela 8: Resumo dos resultados de LoD para SARS-CoV-2

Alvo	Cepa	Concentração no LoD
SARS-CoV-2	USA-WA1/2020	1×10^{-2} TCID ₅₀ /mL ^a

^a A concentração no LoD para detecção de SARS-CoV-2 foi determinada como sendo 0,01 TCID₅₀/mL, que corresponde a 250 cópias genômicas por mililitro, conforme determinado por PCR digital de gotícula.

Limite de detecção para todos os outros alvos do painel RP2

O limite de detecção (LoD), ou sensibilidade analítica, foi identificado e confirmado para cada alvo viral e bacteriano do painel ePlex RP2 usando cepas de referência quantificadas ou transcrições sintéticas. Diluições seriadas foram preparadas em matriz clínica natural (amostras de swab nasofaríngeo negativas, agrupadas, em VTM) com um ou mais organismos por série e pelo menos 20 réplicas por alvo foram testadas. O limite de detecção foi definido como a menor concentração de cada alvo detectada $\geq 95\%$ das vezes. O LoD confirmado para cada organismo no painel ePlex RP2 é mostrado na **Tabela 9**.

Tabela 9: Resumo dos resultados de LoD

Alvo	Cepa	Concentração no LoD
Adenovírus	Tipo 1 (C)	1×10^3 TCID ₅₀ /mL
	Tipo 4 (E)	2×10^0 TCID ₅₀ /mL
	Tipo 7 (B)	2×10^0 TCID ₅₀ /mL
Coronavírus 229E	229E	1×10^0 TCID ₅₀ /mL
Coronavírus HKU1	HKU1 ^a	5×10^4 cópias/mL
Coronavírus NL63	NL63	$7,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /mL

ePlex Respiratory Pathogen Panel 2 (Painel 2 de patógenos respiratórios ePlex)

Alvo	Cepa	Concentração no LoD
Coronavírus OC43	OC43	5 x 10 ² TCID ₅₀ /mL
Coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio	MERS-CoV ^b	1 x 10 ⁴ cópias/mL
Bocavírus humano	Plasmídeo de bocavírus ^c	1 x 10 ⁴ cópias/mL
Metapneumovírus humano	A1 IA3-2002	2 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL
	A2 IA14-2003 ^d	2 x 10 ³ TCID ₅₀ /mL
	B1 Peru2-2002	2 x 10 ² TCID ₅₀ /mL
	B2 Peru1-2002	2,25 x 10 ² TCID ₅₀ /mL
Rinovírus/Enterovírus humano	Enterovírus tipo 68 (2007)	1 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL
	Rinovírus 1A	1,5 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL
	Rinovírus B14	1 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL
	Rinovírus C ^a	1 x 10 ⁵ cópias/mL
Influenza A	H1N1 Brisbane/59/07	3 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL
Influenza A H1	H1N1 Brisbane/59/07	3 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL
Influenza A H1-2009	NY/01/2009	1 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL
Influenza A H3	A/Perth/16/2009	1 x 10 ¹ TCID ₅₀ /mL
	A/Texas/50/2012	1 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL
	A/Victoria/361/2011	5 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL
	H3N2 Brisbane/10/07	5 x 10 ¹ TCID ₅₀ /mL
Influenza B (Linhagem Victoria)	B/Brisbane/60/2008	1 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL
	B/Montana/5/2012	1 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL
	B/Nevada/03/2011	1 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL
Influenza B (Linhagem Yamagata)	B/Florida/02/06	1 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL
	B/Massachusetts/02/2012	1 x 10 ² TCID ₅₀ /mL
	B/Texas/06/2011	1 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL
	B/Wisconsin/01/2010	1 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL
Vírus da parainfluenza 1	Isolado clínico	4 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL
Vírus da parainfluenza 2	Isolado clínico	5 x 10 ¹ TCID ₅₀ /mL
Vírus da parainfluenza 3	Isolado clínico	5 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL
Vírus da parainfluenza 4	Tipo 4a	3 x 10 ¹ TCID ₅₀ /mL
Vírus sincicial respiratório A	Isolado 2006	1,5 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL
Vírus sincicial respiratório B	CH93(18)-18	2 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL
<i>Bordetella pertussis</i>	18323 [NCTC 10739]	5 x 10 ⁴ CFU/mL
<i>Legionella pneumophila</i>	Philadelphia-1	3 x 10 ¹ CFU/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Cepa FH de agente Eaton [NCTC 10119]	3 x 10 ² CCU/mL

^a Amostras clínicas com resultado positivo confirmado para coronavírus HKU1 e rinovírus C humano por sequenciamento bidirecional e quantificadas por RT-PCR em tempo real foram usadas para determinação do LoD.

^b Transcrição sintética de RNA usada para determinação do LoD.

^c DNA de plasmídeo usada para determinação do LoD.

^d Comunicação do fabricante aos clientes de 9 de julho de 2020 indicou que a cepa de metapneumovírus humano vendida como IA14-2003 na realidade era tipo B.

Reatividade analítica (inclusividade)

Reatividade para ensaios de SARS-CoV-2

A inclusividade foi avaliada usando RNA de SARS-CoV-2 (Hong Kong/VM20001061/2020) a $7,5 \times 10^1$ cópias/mL. Todas as réplicas foram detectadas conforme esperado, como mostra a Tabela 10.

Tabela 10: Resultados de reatividade analítica (inclusividade) para SARS-CoV-2

Alvo	Material de teste	Concentração
SARS-CoV-2	Hong Kong/VM20001061/2020 (BEI Resource – RNA isolado)	$7,5 \times 10^1$ cópias/mL

Resultados de reatividade (inclusividade) prevista (*in silico*) para SARS-CoV-2

Análise *in silico* de >44.000 sequências da GISAID foi conduzida para avaliar a capacidade do painel ePlex RP2 em detectar as cepas mais recentes de COVID-19 (a análise foi conduzida em 16 de junho de 2020). Os resultados dessas análises mostram que as sequências são $\geq 99\%$ idênticas.

Inclusividade de todos os outros alvos do RP2

Um painel de 115 cepas/isolados representando a diversidade genética, temporal e geográfica de cada alvo no painel ePlex RP2 foi avaliado para demonstrar a reatividade analítica. Cada cepa foi testada em triplicata a 3x LoD em matriz clínica natural (amostras de swab nasofaríngeo negativas e agrupadas); se o organismo não fosse detectado nessa concentração, um teste em concentração mais elevada era realizado. Análises *in silico* adicionais foram realizadas num subgrupo de organismos do painel ePlex RP2.

Todas as 115 cepas/isolados testados para inclusividade foram detectados pelo painel ePlex RP2. Os resultados da reatividade analítica são mostrados nas Tabelas 11–24.

Tabela 11: Resultados de reatividade analítica (inclusividade) para adenovírus

Observação: As espécies de adenovírus B, C e E estão associadas com infecções respiratórias; as espécies A, D e F não são tipicamente associadas com infecções respiratórias.

Espécie de adenovírus	Sorotipo	Concentração	Múltiplo do LoD detectado
A	Tipo 31	3×10^3 TCID ₅₀ /mL	3x
B	Tipo 3	6×10^0 TCID ₅₀ /mL	3x
	Tipo 11	6×10^0 TCID ₅₀ /mL	3x
	De Wit tipo 14	6×10^0 TCID ₅₀ /mL	3x
	Ch.79 tipo 16	2×10^2 TCID ₅₀ /mL	100x ^a
	Tipo 21	6×10^0 TCID ₅₀ /mL	3x
	Compton tipo 34	6×10^0 TCID ₅₀ /mL	3x
	Holden tipo 35	6×10^0 TCID ₅₀ /mL	3x
	Wan tipo 50	2×10^1 TCID ₅₀ /mL	10x ^b

Espécie de adenovírus	Sorotipo	Concentração	Múltiplo do LoD detectado
C	Tipo 2	3 x 10 ³ TCID ₅₀ /mL	3x
	Tipo 5	3 x 10 ³ TCID ₅₀ /mL	3x
	Tipo 6	3 x 10 ³ TCID ₅₀ /mL	3x
D	Tipo 26	3 x 10 ³ TCID ₅₀ /mL	3x
	Tipo 37	3 x 10 ³ TCID ₅₀ /mL	3x
F	Tipo 40 Dugan	3 x 10 ³ TCID ₅₀ /mL	3x
	Tipo 41/cepa Tak	3 x 10 ³ TCID ₅₀ /mL	3x

^a Análise *in silico* revelou boa homologia com primers e sondas. É provável que a sensibilidade mais baixa resulte da estimativa incorreta do material genético presente na cultura dessa cepa ou da cepa de referência (o valor de TCID₅₀ se fundamenta apenas nas partículas virais infecciosas).

^b Análise *in silico* revelou que a sensibilidade mais baixa pode ser resultado de falta de correspondência nos primers e/ou sondas do ensaio.

Tabela 12: Resultados de reatividade analítica (inclusividade) para coronavírus

Subtipo de coronavírus	Cepa	Concentração	Múltiplo do LoD detectado
229E	229E	1 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	1x
HKU1	Amostra clínica ^a	5 x 10 ⁴ cópias/mL	1x
NL63	NL63	7,5 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	1x
OC43	OC43	5 x 10 ² TCID ₅₀ /mL	1x
MERS	MERS (IVT)	1 x 10 ⁴ cópias/mL	1x

^a Uma amostra clínica com resultado positivo confirmado para coronavírus HKU1 por sequenciamento bidirecional e quantificada por RT-PCR em tempo real foi usada para determinação do LoD.

Tabela 13: Resultados de reatividade analítica (inclusividade) para bocavírus humano

Subtipo de bocavírus	Cepa	Concentração	Múltiplo do LoD detectado
A1	Plasmídeo	1 x 10 ⁴ cópias/mL	1x

Tabela 14: Resultados de reatividade analítica (inclusividade) para metapneumovírus humano

Subtipo de metapneumovírus	Cepa	Concentração	Múltiplo do LoD detectado
B2	Peru6-2003 G, B2	6,75 x 10 ² TCID ₅₀ /mL	3x

Tabela 15: Resultados de reatividade analítica (inclusividade) para rinovírus/enterovírus humano

Rinovírus/Enterovírus	Cepa	Concentração	Múltiplo do LoD detectado
Rinovírus humano	Tipo A2	4,5 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
	Tipo A7	1,5 x 10 ¹ TCID ₅₀ /mL	10x ^a
	Tipo A16	4,5 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
	Tipo A18	1,5 x 10 ² TCID ₅₀ /mL	100x ^a
	Tipo A34	4,5 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
	Tipo A57	4,5 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
	Tipo A77	4,5 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
	277G	4,5 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
	Tipo B3	1,5 x 10 ¹ TCID ₅₀ /mL	10x ^a
	Tipo B17	1,5 x 10 ¹ TCID ₅₀ /mL	10x ^a

Rinovírus/Enterovírus	Cepa	Concentração	Múltiplo do LoD detectado
	Tipo B42	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /mL	3x
	Tipo B83	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /mL	3x
	Tipo B84	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /mL	3x
	FO2-2547	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /mL	3x
Enterovírus	Tipo 71	3×10^0 TCID ₅₀ /mL	3x
Coxsackievírus	A9	3×10^0 TCID ₅₀ /mL	3x
	A10	3×10^0 TCID ₅₀ /mL	3x
	A21	3×10^0 TCID ₅₀ /mL	3x
	A24	3×10^0 TCID ₅₀ /mL	3x
	B2	1×10^2 TCID ₅₀ /mL	100x ^a
	B3	3×10^0 TCID ₅₀ /mL	3x
	B4	3×10^0 TCID ₅₀ /mL	3x
	B5	1×10^1 TCID ₅₀ /mL	10x ^a
Ecovírus	9	3×10^0 TCID ₅₀ /mL	3x
	E6	1×10^1 TCID ₅₀ /mL	10x ^b
	25	1×10^1 TCID ₅₀ /mL	10x ^a
	30	3×10^0 TCID ₅₀ /mL	3x
Vírus da poliomielite	1	1×10^2 TCID ₅₀ /mL	100x ^a

^a Análise *in silico* revelou que a sensibilidade mais baixa pode ser resultado de falta de correspondência nos primers e/ou sondas do ensaio.

^b Análise *in silico* revelou boa homologia com primers e sondas. É provável que a sensibilidade mais baixa resulte da estimativa incorreta do material genético presente na cultura dessa cepa ou da cepa de referência (o valor de TCID₅₀ se fundamenta apenas nas partículas virais infecciosas).

Tabela 16: Resultados de reatividade analítica (inclusividade) para influenza A

Observação: Como há diferentes ensaios para matriz de influenza A e subtipos de influenza A no painel ePlex RP, se diferentes LoD tiverem sido observados para inclusividade para matriz de influenza A em comparação ao resultado para um subtipo, as diferenças são indicadas na coluna Múltiplo do LoD detectado.

Subtipo de influenza A	Cepa	Concentração	Múltiplo do LoD detectado
Influenza A H1	A/FM/1/47	3×10^0 TCID ₅₀ /mL	10x (matriz Influenza A) ^a 10.000x subtipo H1 ^b
	A/New Caledonia/20/1999	9×10^{-1} TCID ₅₀ /mL	3x
	A/New Jersey/8/76	9×10^{-1} TCID ₅₀ /mL	3x Subtipo H1 não detectado ^c
	A/NWS/33	3×10^0 TCID ₅₀ /mL	10x (matriz Influenza A) ^a Subtipo H1 não detectado ^d
	A/PR/8/34	9×10^{-1} TCID ₅₀ /mL	3x (matriz influenza A) Subtipo H1 não detectado ^e
	A/Solomon Islands/3/2006	9×10^0 TCID ₅₀ /mL	30x
	A/Taiwan/42/06	9×10^0 TCID ₅₀ /mL	30x ^f

Subtipo de influenza A	Cepa	Concentração	Múltiplo do LoD detectado
Influenza A H3	A/Hong Kong/8/68	1,5 x 10 ² TCID ₅₀ /mL	3x
	A/Port Chalmers/1/73		
	A/Nanchang/933/95		
	A/Victoria/3/75		
	A/Wisconsin/67/05		
Influenza A 2009 H1N1	A/California/7/2009	1 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	10x ^g
	A/Mexico/4108/09	3 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL	3x
	A/NY/02/2009	1 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	10x ^h
	A/Swine NY/03/2009	3 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL	3x
	A/Swine/Iowa/15/30	3 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL	3x (matriz influenza A) 100.000x (subtipo H1-2009) ⁱ
	A/Virginia/ATCC1/2009	1 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	10x ^j
	A/Virginia/ATCC2/2009	1 x 10 ¹ TCID ₅₀ /mL	100x ^j
	A/Virginia/ATCC3/2009	1 x 10 ² TCID ₅₀ /mL	1.000x ^j

^a Análise *in silico* revelou boa homologia com primers e sondas. É provável que a sensibilidade mais baixa resulte da estimativa incorreta do material genético presente na cultura dessa cepa ou da cepa de referência (o valor de TCID₅₀ se fundamenta apenas nas partículas virais infecciosas).

^b Análise *in silico* revelou que a sensibilidade mais baixa pode ser resultado de falta de correspondência nos primers e/ou sondas do ensaio.

^c O subtipo H1-2009 foi detectado nessa cepa de influenza A H1 sazonal a 30x LoD.

^d Análise *in silico* revelou pouca homologia entre essa sequência de cepa não contemporânea e as sequências da sonda de sinal/sonda de captura para H1.

^e Análise *in silico* revelou pouca homologia entre essa sequência de cepa de influenza não contemporânea e as sequências de primer para H1.

^f Para a matriz de influenza A, a análise *in silico* revelou boa homologia com primers e sondas. É provável que a sensibilidade mais baixa resulte da estimativa incorreta do material genético presente na cultura dessa cepa ou da cepa de referência (o valor de TCID₅₀ se fundamenta apenas nas partículas virais infecciosas). Para o subtipo H1, a análise *in silico* revelou que a sensibilidade mais baixa pode ser resultado de falta de correspondência nos primers e/ou sondas do ensaio.

^g Para a matriz de influenza A, a análise *in silico* revelou que a sensibilidade mais baixa pode ser resultado de falta de correspondência nos primers e/ou sondas do ensaio. Para o subtipo H1, a análise *in silico* revelou boa homologia com primers e sondas. É provável que a sensibilidade mais baixa resulte da estimativa incorreta do material genético presente na cultura dessa cepa ou da cepa de referência (o valor de TCID₅₀ se fundamenta apenas nas partículas virais infecciosas).

^h Para a matriz de influenza A, a análise *in silico* revelou boa homologia com primers e sondas. É provável que a sensibilidade mais baixa resulte da estimativa incorreta do material genético presente na cultura dessa cepa ou da cepa de referência (o valor de TCID₅₀ se fundamenta apenas nas partículas virais infecciosas). Para o subtipo H1-2009, a análise *in silico* revelou que a sensibilidade mais baixa pode ser resultado de falta de correspondência nos primers e/ou sondas do ensaio.

ⁱ Análise *in silico* revelou pouca homologia entre a sequência da cepa e as sequências de primer, sonda de sinal e sonda de captura para H1 ou H1-2009.

^j Não havia dados de sequência disponíveis para investigar a sensibilidade mais baixa das cepas de influenza A 2009 H1N1 A/Virginia/ATCC1/2009, A/Virginia/ATCC2/2009 e A/Virginia/ATCC3/2009.

Tabela 17: Reatividade analítica (inclusividade) para cepas de influenza A tituladas com métodos diferentes dos usados para a cepa de referência

Subtipo de influenza A	Cepa	Concentração
Influenza A H1	A/Denver/1/57	1,6 x 10 ² CEID ₅₀ /mL (matriz influenza A) 1,6 x 10 ⁸ CEID ₅₀ /mL (subtipo H1)
	A/Mal/302/54	1,58 x 10 ² CEID ₅₀ /mL (matriz influenza A) 1,58 x 10 ⁵ CEID ₅₀ /mL (subtipo H1)
Influenza A H3	A/Aichi/2/68 H3N2	1,58 x 10 ³ CEID ₅₀ /mL
	Alice (vacina) A/England/42/72	5 x 10 ⁰ EID ₅₀ /mL (matriz influenza A) 5 x 10 ¹ EID ₅₀ /mL (subtipo H3)
	Cepa recombinante MRC-2	8,89 x 10 ² CEID ₅₀ /mL (matriz influenza A) 8,89 x 10 ³ CEID ₅₀ /mL (subtipo H3)
Influenza A H1N1	A/Washington/24/2012 (A/H1 pdm09)	3,16 x 10 ³ EID ₅₀ /mL (matriz de influenza A) 3,16 x 10 ² EID ₅₀ /mL (subtipo H1-2009)
Influenza A H1N2	Kilbourne F63: A/NWS/34 (HA) x A/Rockefeller Institute/5/57 (NA), matriz NWS-F- de rearranjo	8,89 x 10 ¹ CEID ₅₀ /mL (matriz influenza A) Nenhum subtipo detectado ^a
Influenza A H5N8	A/Gyrfalcon/Washington/41088-6/2014 BPL	1,58 x 10 ³ EID ₅₀ /mL (matriz influenza A) Nenhum subtipo detectado ^b
Influenza A H5N2	A/Northern Pintail/Washington/40964/2014 BPL	2,51 x 10 ³ EID ₅₀ /mL (matriz influenza A) Nenhum subtipo detectado ^b
Influenza A H7N9	A/ANHUI/1/2013	7,94 x 10 ³ EID ₅₀ /mL (matriz influenza A) Nenhum subtipo detectado ^c
Influenza A H3N2v	A/Indiana/21/2012	2,51 x 10 ⁴ EID ₅₀ /mL (matriz influenza A e subtipo H3)

^a Análise *in silico* revelou pouca homologia entre essa sequência de cepa de influenza não contemporânea e as sequências da sonda de sinal/sonda de captura para H1.

^b Detecção do subtipo H5 não esperada

^c Detecção do subtipo H7 não esperada

OBSERVAÇÃO: CEID₅₀/mL = dose infecciosa em embrião de galinha; EID₅₀/mL = dose infecciosa em ovo

Reatividade analítica (inclusividade) complementar de influenza

Para cepas de influenza humanas, aviárias e suínas não disponíveis para testagem no painel ePlex RP, foi realizada análise *in silico*. Análise bioinformática foi usada para gerar um resultado simulado de acordo com o número e o local da não correspondência com base no alinhamento de sequências do GenBank com os primers, sondas de captura e sondas de sinal encontrados no painel ePlex RP.

Tabela 18: Resultados simulados (*in silico*) de reatividade (inclusividade) para influenza A

Subtipo de influenza A	Hospe-deiro	Cepa	ID no GenBank	Resultado simulado no ePlex
H2N2	Humano	A/Albany/20/1957(H2N2)	CY022014	Influenza A
		Kilbourne F38: A/Korea/426/68 (HA, NA) x A/Puerto Rico/8/34	CY037296	Influenza A
	Aviária	A/Chicken/New York/13828-3/1995(H2N2)	CY014822	Influenza A
		A/Japan/305/1957(H2N2)	CY014977	Influenza A
		A/Korea/426/1968(H2N2)	CY031596	Influenza A

Subtipo de influenza A	Hospe-deiro	Cepa	ID no GenBank	Resultado simulado no ePlex
H4N6		A/Blue-winged teal/Minnesota/Sg-00043/2007(H4N6)	CY063978	Influenza A
H5N1	Aviária	A/Peregrine falcon/Aomori/7/2011	AB629716	Influenza A
		A/Chicken/West Bengal/239022/2010	CY061305	Influenza A
		A/Chicken/West Bengal/193936/2009	GU272009	Influenza A
		A/Chicken/Hunan/1/2009	HM172150	Influenza A
		A/Chicken/Hunan/8/2008	GU182162	Influenza A
		A/Chicken/West Bengal/106181/2008	GU083632	Influenza A
		A/Chicken/Primorsky/85/2008	FJ654298	Influenza A
		A/Chicken/West Bengal/82613/2008	GU083648	Influenza A
		A/Duck/France/080036/2008	CY046185	Influenza A
		A/Duck/Vietnam/G12/2008	AB593450	Influenza A
		A/Chicken/Thailand/PC-340/2008	EU620664	Influenza A
		A/Great egret/Hong Kong/807/2008	CY036240	Influenza A
		A/Rook/Rostov-on-Don/26/2007(H5N1)	EU814504	Influenza A
		A/Turkey/VA/505477-18/2007(H5N1)	GU186510	Influenza A
	A/Chicken/Bangladesh/1151-10/2010(H5N1)	HQ156766	Influenza A	
	Humano	A/Bangladesh/3233/2011	CY088772	Influenza A
		A/Cambodia/R0405050/2007(H5N1)	HQ200572	Influenza A
		A/Cambodia/S1211394/2008	HQ200597	Influenza A
		A/Hong Kong/486/97(H5N1)	AF255368	Influenza A
Suína	A/Swine/East Java/UT6010/2007(H5N1)	HM440124	Influenza A	
H5N2	Aviária	A/Duck/Pennsylvania/10218/1984(H5N2)	AB286120	Influenza A
		A/American black duck/Illinois/08OS2688/2008	CY079453	Influenza A
		A/American green-winged teal/California/HKWF609/2007	CY033447	Influenza A
		A/Canada goose/New York/475813-2/2007	GQ923358	Influenza A
		A/Blue-winged teal/Saskatchewan/22542/2007	CY047705	Influenza A
		A/Chicken/Taiwan/A703-1/2008	AB507267	Influenza A
		A/Duck/France/080032/2008	CY046177	Influenza A
		A/Duck/New York/481172/2007	GQ117202	Influenza A
		A/Gadwall/Altai/1202/2007	CY049759	Influenza A
		A/Mallard/Louisiana/476670-4/2007	GQ923390	Influenza A
		A/Waterfowl/Colorado/476466-2/2007	GQ923374	Influenza A
H5N3	Aviária	A/Duck/Singapore/F119/3/1997(H5N3)	GU052803	Influenza A
H6N1	Aviária	A/Duck/PA/486/1969(H6N1)	EU743287	Influenza A
H6N2		A/Mallard/Czech Republic/15902-17K/2009(H6N2)	HQ244433	Influenza A

Subtipo de influenza A	Hospe-deiro	Cepa	ID no GenBank	Resultado simulado no ePlex
H7N2	Aviária	A/Chicken/Hebei/1/2002	AY724263	Influenza A
		A/Chicken/PA/149092-1/02	AY241609	Influenza A
		A/Chicken/NJ/294508-12/2004	EU743254	Influenza A
		A/Chicken/New York/23165-6/2005	CY031077	Influenza A
		A/Muscovy duck/New York/23165-13/2005	CY033226	Influenza A
		A/Muscovy duck/New York/87493-3/2005	CY034791	Influenza A
		A/Mallard/Netherlands/29/2006	CY043833	Influenza A
		A/Northern shoveler/California/JN1447/2007	CY076873	Influenza A
H7N3	Humano	A/New York/107/2003(H7N2)	EU587373	Influenza A
		A/Canada/rv504/2004(H7N3)	CY015007	Influenza A
H7N7	Aviária	A/American green-winged teal/Mississippi/09OS046/2009	CY079309	Influenza A
		A/Chicken/Germany/R28/03	AJ619676	Influenza A
		A/Chicken/Netherlands/1/03	AY340091	Influenza A
		A/Mallard/California/HKWF1971/2007	CY033383	Influenza A
		A/Mallard/Korea/GH171/2007	FJ959087	Influenza A
		A/Mute swan/Hungary/5973/2007	GQ240816	Influenza A
		A/Northern shoveler/Mississippi/09OS643/2009	CY079413	Influenza A
	Humano	A/Netherlands/219/03(H7N7)	AY340089	Influenza A
H7N9	Humano	A/Shanghai/1/2013(H7N9)	EPI439493	Influenza A
	Aviária	A/Northern shoveler/Mississippi/11OS145/2011(H7N9)	CY133650	Influenza A
		A/Ruddy turnstone/Delaware Bay/220/1995(H7N9)	CY127254	Influenza A
		A/Turkey/Minnesota/1/1988(H7N9)	CY014787	Influenza A
		A/Blue-winged teal/Ohio/566/2006(H7N9)	CY024819	Influenza A
H9N2	Humano	A/Hong Kong/1073/99(H9N2)	AJ278647	Influenza A
		A/Turkey/Wisconsin/1/1966(H9N2)	CY014664	Influenza A
H10N7	Aviária	A/Chicken/Germany/N/1949(H10N7)	GQ176135	Influenza A
H11N9		A/Duck/Memphis/546/1974(H11N9)	GQ257441	Influenza A
H1N1	Suína	A/Swine/Wisconsin/1/1971(H1N1)	CY022414	Influenza A
	Humano	A/California/UR06-0393/2007(H1N1)	CY026540	Influenza A H1
		CY026539		
H1N2		A/New York/297/2003(H1N2)	CY002664	Influenza A H1
			CY002665	
H1N1 (2009)		A/Aalborg/INS133/2009(H1N1)	CY063606	Influenza A H1-2009
			CY063607	
	A/South Carolina/02/2010(H1N1)	KC781370	Influenza A H1-2009	
		KC781372		
H1N2	Suína	A/Swine/Hong Kong/NS857/2001(H1N2)	GQ229350	Influenza A
		A/Swine/Sweden/1021/2009(H1N2)	GQ495135	Influenza A
H3N1	Aviária	A/Blue-winged teal/ALB/452/1983(H3N1)	CY004635	Influenza A

Subtipo de influenza A	Hospe-deiro	Cepa	ID no GenBank	Resultado simulado no ePlex
H3N2v	Humano	A/Iowa/07/2011(H3N2)	JQ070760	Influenza A H3
			JQ290177	
		A/Iowa/08/2011(H3N2)	JQ070768	Influenza A H3
			JQ290167	
		A/Iowa/09/2011(H3N2)	JQ070776	Influenza A H3
			JQ290183	
		A/Indiana/08/2011(H3N2)	JQ070800	Influenza A H3
			JQ070795	
		A/Maine/06/2011(H3N2)	JN866181	Influenza A H3
			JN866186	
		A/Maine/07/2011(H3N2)	JN992746	Influenza A
		A/Pennsylvania/09/2011(H3N2)	JN655534	Influenza A
		A/Pennsylvania/11/2011(H3N2)	JN655540	Influenza A
		A/Pennsylvania/10/2011(H3N2)	JN655550	Influenza A
	A/West Virginia/06/2011(H3N2)	JQ290159	Influenza A H3	
		JQ290164		
A/West Virginia/07/2011(H3N2)	JQ348839	Influenza A		
A/Indiana/10/2011(H3N2)	KJ942592	Influenza A H3		
	JQ070787			
A/Boston/38/2008(H3N2)	CY044580	Influenza A H3		
	CY044581			
Suína	A/Swine/NY/A01104005/2011(H3N2v)	JN940422	Influenza A H3	
		JN866181	Influenza A H3	
	A/Maine/06/2011(H3N2)	JN866186	Influenza A H3	
		JN655558	Influenza A H3	
A/Indiana/08/2011(H3N2)	JN638733			
	A/American black duck/North Carolina/675-075/2004(H3N2)	GU051135	Influenza A	
GU051136		Influenza A		
H3N5	Aviária	A/Mallard/Netherlands/2/1999(H3N5)	CY060261	Influenza A
CY060264			Influenza A	
H3N6		A/American black duck/New Brunswick/25182/2007(H3N6)	CY047696	Influenza A
			CY047697	Influenza A
H3N7		A/Northern shoveler/California/HKWF1367/2007(H3N7)	CY033372	Influenza A
			CY033375	Influenza A
H3N8		A/American black duck/Washington/699/1978(H3N8)	GU052300	Influenza A H3
			GU052299	

Tabela 19: Resultados de reatividade analítica (inclusividade) para influenza B

Subtipo de influenza B	Cepa	Concentração	Múltiplo do LoD detectado
Influenza B (Linhagem Yamagata)	B/Lee/40	3×10^{-1} TCID ₅₀ /mL	3x
	B/Allen/45	1×10^0 TCID ₅₀ /mL	10x ^a
	B/Maryland/1/59	1×10^1 TCID ₅₀ /mL	100x ^a
	B/Taiwan/2/62	1×10^1 TCID ₅₀ /mL	100x ^a
Influenza B (Linhagem Victoria)	B/Hong Kong/5/72	1×10^1 TCID ₅₀ /mL	100x ^b
	B/Malaysia/2506/04	3×10^{-1} TCID ₅₀ /mL	3x
Influenza B (Linhagem desconhecida)	B/GL/1739/54	3×10^{-1} TCID ₅₀ /mL	3x

^a Nenhum dado de sequência disponível. A sensibilidade mais baixa pode ser resultado de falta de correspondências nos primers e/ou sondas do ensaio. Além disso, a sensibilidade mais baixa pode resultar da estimativa incorreta do material genético presente na cultura dessa cepa ou da cepa de referência (o valor de TCID₅₀ se fundamenta apenas nas partículas virais infecciosas).

^b Análise *in silico* revelou que a sensibilidade mais baixa pode ser resultado de falta de correspondência nos primers e/ou sondas do ensaio.

Tabela 20: Resultados de reatividade analítica (inclusividade) para vírus da parainfluenza

Subtipo de parainfluenza	Cepa	Concentração	Múltiplo do LoD detectado
Vírus da parainfluenza 1	C35	$1,2 \times 10^0$ TCID ₅₀ /mL	3x
Vírus da parainfluenza 2	Greer	$1,5 \times 10^2$ TCID ₅₀ /mL	3x
Vírus da parainfluenza 3	C-243	5×10^1 TCID ₅₀ /mL	10x ^a
Vírus da parainfluenza 4	4b	9×10^1 TCID ₅₀ /mL	3x

^a Análise *in silico* revelou que a sensibilidade mais baixa pode ser resultado de falta de correspondência nos primers e/ou sondas do ensaio.

Tabela 21: Resultados de reatividade analítica (inclusividade) para vírus sincicial respiratório

Subtipo de VSR	Cepa	Concentração	Múltiplo do LoD detectado
Vírus sincicial respiratório A	A2	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /mL	3x
	Long	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /mL	3x
Vírus sincicial respiratório B	9320	6×10^{-1} TCID ₅₀ /mL	3x
	Wash/18537/62	6×10^{-1} TCID ₅₀ /mL	3x
	WV/14617/85	6×10^{-1} TCID ₅₀ /mL	3x

Tabela 22: Resultados de reatividade analítica (inclusividade) para *Bordetella pertussis*

	Cepa	Concentração	Múltiplo do LoD detectado
<i>Bordetella pertussis</i>	5 [17921]	$1,5 \times 10^5$ CFU/mL	3x
	5374 [3747]		3x
	589		3x
	F		3x
	PT9/28G [W28]		3x
	Tohama I		3x

Tabela 23: Resultados de reatividade analítica (inclusividade) para *Legionella pneumophila*

	Cepa	Concentração	Múltiplo do LoD detectado
<i>Legionella pneumophila</i>	11EJ	3 x 10 ³ CFU/mL	10x
	Chicago 8 [NCTC 11984]	3 x 10 ⁵ CFU/mL	1000x
	FAUC 19	3 x 10 ⁴ CFU/mL	100x
	Reims 97 II no. 1	3 x 10 ⁴ CFU/mL	100x
	RIO	3 x 10 ⁴ CFU/mL	100x

Tabela 24: Resultados de reatividade analítica (inclusividade) para *Mycoplasma pneumoniae*

	Cepa	Concentração	Múltiplo do LoD detectado
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	[Bru]	9 x 10 ² CCU/mL	3x
	M129-B170	9 x 10 ² CCU/mL	3x
	M129-B7	9 x 10 ² CCU/mL	3x
	[M52]	9 x 10 ² CCU/mL	3x
	[Mac]	9 x 10 ² CCU/mL	3x
	Mutante 22	3 x 10 ⁴ CCU/mL	100x ^a
	PI 1428	3 x 10 ⁴ CCU/mL	100x ^b

^aNenhum dado de sequência disponível. A sensibilidade mais baixa pode ser resultado de falta de correspondências nos primers e/ou sondas do ensaio. Além disso, a sensibilidade mais baixa pode resultar da estimativa incorreta do material genético presente na cultura dessa cepa ou da cepa de referência (o valor de CCU/mL se fundamenta apenas em bactérias vivas).

^bAnálise *in silico* revelou boa homologia com primers e sondas. É provável que a sensibilidade mais baixa resulte da estimativa incorreta do material genético presente na cultura dessa cepa ou da cepa de referência (o valor de CCU/mL se fundamenta apenas em bactérias vivas).

Especificidade analítica (reatividade cruzada e exclusividade)

Reatividade cruzada dos ensaios de SARS-CoV-2

A reatividade cruzada dos ensaios de SARS-CoV-2 foi avaliada usando análise *in silico* e pela testagem de analitos quantificados para organismos com probabilidade de serem encontrados em circulação e outros patógenos na mesma família genética. Preparações sintéticas foram usadas para analitos sem cultura de alta titulação disponível (SARS-CoV-1, MERS-CoV e coronavírus HKU1). Um agregado de dois a quatro analitos foi testado em triplicata. Analitos virais foram diluídos até as concentrações de teste, variando de 1 x 10⁴ a 1 x 10⁶ TCID₅₀/mL. Analitos bacterianos e fúngicos foram diluídos até a concentração de teste de 1 x 10⁸ CFU/mL. Preparações sintéticas foram testadas à concentração de 1 x 10⁶ cópias/mL. Um resumo dos resultados de testes de reatividade cruzada é mostrado na **Tabela 25**. Em titulações elevadas, foi observada reatividade cruzada com SARS-CoV-1 no painel ePlex RP2.

Tabela 25: Reatividade cruzada de ensaios de SARS-CoV-2 com organismos do painel e fora do painel

Vírus/Bactéria	Cepa	Concentração	Reatividade cruzada
Adenovírus C	1	1 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /mL	Não observada
Coronavírus	229E	1 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /mL	Não observada
Coronavírus	HKU1 ^a	5 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /mL	Não observada
Coronavírus	NL63	1 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /mL	Não observada
Coronavírus	OC43	1 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /mL	Não observada
Coronavírus	MERS-CoV ^a	1 x 10 ⁴ cópias/μL	Não observada

Vírus/Bactéria	Cepa	Concentração	Reatividade cruzada
Coronavírus	SARS-CoV-1 ^a	1 x 10 ⁶ cópias/μL	Observada
Ecovírus T	30	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Não observada
Enterovírus	68	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Não observada
Influenza A	H1N1/NY01/2009	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Não observada
Influenza B	Yamagata	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Não observada
Metapneumovírus	B2 Peru1-2002	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Não observada
Parainfluenza	1	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Não observada
Parainfluenza	2	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Não observada
Parainfluenza	3	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Não observada
Parainfluenza	4a	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Não observada
Vírus sincicial respiratório A	2006	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Não observada
Rinovírus	B14	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Não observada
<i>Bordetella pertussis</i>	ATCC53894	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Não observada
<i>Candida albicans</i>	ATCC24433	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Não observada
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	ATCC53281	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Não observada
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC43065	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Não observada
<i>Legionella pneumophila</i>	ATCC35096	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Não observada
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	H37Rv	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Não observada
<i>Moraxella catarrhalis</i>	ATCC23246	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Não observada
<i>Neisseria meningitidis</i>	NCTC10026	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Não observada
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC BAA-1744	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Não observada
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC25923	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Não observada
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC700567	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Não observada
<i>Staphylococcus salivarius</i>	ATCC25975	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Não observada
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC49136	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Não observada
<i>Streptococcus pyogenes</i>	ATCC49399	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Não observada
Swab nasal agrupado	Amostra clínica humana	N/A	Não observada

^a Transcrição *in vitro*

Análise *in silico* do painel ePlex RP2 para ensaios de SARS-CoV-2

Análise *in silico* foi realizada para as regiões do gene que são alvo do painel ePlex RP2 para avaliação da reatividade cruzada. A GenMark conduziu uma busca BLAST® de primer do banco de dados do NCBI contra todas as bactérias, vírus com cadeia RNA negativa (negarnaviricota), picornavírus, adenovírus, coronavírus comuns humanos, MERS, *Candida albicans* e *Pneumocystis*. As buscas BLAST não identificaram nenhuma reatividade cruzada, exceto por coronavírus SARS, que é do mesmo subgênero (Sarbecovírus) que o SARS-CoV-2.

Especificidade analítica (reatividade cruzada e exclusividade) de outros alvos do painel RP2

O design do painel ePlex RP2 incorpora ensaios para detecção de SARS-CoV-2 sem afetar os designs originais dos ensaios do painel ePlex RP. Os alvos originais do painel RP impactados pelo acréscimo dos ensaios de SARS-CoV-2 (influenza A, influenza A H1, influenza A H1-2009, influenza A H3, influenza B e adenovírus) foram testados e nenhuma reatividade cruzada foi observada. Assim, as alegações estabelecidas de reatividade cruzada do painel ePlex RP são aplicáveis ao painel ePlex RP2.

A reatividade cruzada de cada alvo viral e bacteriano no painel ePlex RP foi avaliada em concentrações altas (1×10^5 TCID₅₀/mL para vírus, 1×10^6 CFU/mL ou CCU/mL para cepas bacterianas, ou 1×10^6 cópias/mL para transcritos *in vitro*) de cepas quantificadas diluídas em meio de transporte. A **Tabela 26** resume os resultados das cepas virais e bacterianas testadas. Não foi observada reatividade cruzada entre nenhum dos vírus ou bactérias do painel.

Tabela 26: Reatividade cruzada com os organismos alvo do painel ePlex RP

Alvo	Cepa	Concentração	Resultados de reatividade cruzada
Adenovírus A	Tipo 31	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Não observada
Adenovírus B	Tipo 7A	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Não observada
Adenovírus C	Tipo 1	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Não observada
Adenovírus D	Tipo 9	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Não observada
Adenovírus E	Tipo 4	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Não observada
Adenovírus F	Tipo 41	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Não observada
Coronavírus	229E	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Não observada
Coronavírus	Transcrição HKU1 <i>in vitro</i>	1×10^6 cópias/mL	Não observada
Coronavírus	NL63	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Não observada
Coronavírus	Transcrição MERS <i>in vitro</i>	1×10^6 cópias/mL	Não observada
Coronavírus	OC43	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Não observada
Enterovírus	Isolado tipo 68 2007	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Não observada
Bocavírus humano	Plasmídeo de bocavírus	1×10^6 cópias/mL	Não observada
Metapneumovírus humano	B1	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Não observada
Rinovírus humano	1A	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Não observada
Influenza A	A/Brisbane/59/07	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Não observada
H1	A/Brisbane/59/07	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Não observada
H1-2009	A/NY/01/2009	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Não observada
H3	A/Brisbane/10/07	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Não observada
Influenza B	B/Florida/02/06	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Não observada
Vírus da parainfluenza 1	C35	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Não observada
Vírus da parainfluenza 2	Tipo 2	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Não observada
Vírus da parainfluenza 3	Tipo 3	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Não observada
Vírus da parainfluenza 4	Tipo 4a	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Não observada
VSR A	Isolado 2006	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Não observada
VSR B	CH93(18)-18	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Não observada

Alvo	Cepa	Concentração	Resultados de reatividade cruzada
<i>Bordetella pertussis</i>	18323 [NCTC 10739]	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
<i>Legionella pneumophila</i>	Philadelphia-1	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Cepa FH de agente Eaton [NCTC 10119]	1 x 10 ⁶ CCU/mL	Não observada

A reatividade cruzada de vírus, bactérias e fungos que não são alvos do painel ePlex RP foi avaliada em concentrações altas (1 x 10⁵ TCID₅₀/mL para vírus, 1 x 10⁶ CFU/mL ou PFU/mL para cepas bacterianas ou para cepas fúngicas) pela diluição de cepas quantificadas em meio de transporte. A **Tabela 27** resume os resultados das cepas testadas. Nenhuma reatividade cruzada foi observada entre nenhum dos vírus, bactéria ou fungos fora do painel com os alvos do painel ePlex RP.

Tabela 27: Reatividade cruzada com organismos não detectados pelo painel ePlex RP (exclusividade)

Alvo	Cepa	Concentração	Resultados de reatividade cruzada
<i>Acinetobacter baumannii</i>	ATCC® 19606	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
<i>Bordetella parapertussis</i>	ATCC 15311	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
<i>Burkholderia cepacia</i>	ATCC 25416	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	1 x 10 ⁶ PFU/mL	Não observada
<i>Candida glabrata</i>	ATCC 15126	1 x 10 ⁶ PFU/mL	Não observada
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	AR-39	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	ATCC 13812	1 x 10 ⁶ PFU/mL	Não observada
Citomegalovírus	AD 169	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Não observada
Vírus Epstein Barr	Cepa B95-8	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Não observada
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 10279	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 43065	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
Vírus Herpes Simplex	Isolado 2	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Não observada
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 51504	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	ATCC 314	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
<i>Lactobacillus plantarum</i>	ATCC 8014	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
Sarampo	N/A	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Não observada
<i>Moraxella catarrhalis</i>	ATCC 23246	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
Caxumba	Isolado 2	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Não observada
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	ATCC 25177	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
<i>Neisseria meningitidis</i>	ATCC 13077	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
<i>Neisseria sicca</i>	ATCC 29193	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	ATCC 33277	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
<i>Proteus vulgaris</i>	ATCC 33420	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 15442	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
<i>Serratia marcescens</i>	ATCC 13880	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	NRS384	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	ATCC 25923	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE)	ATCC 35983	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada

Alvo	Cepa	Concentração	Resultados de reatividade cruzada
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MSSE)	ATCC 49134	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	ATCC 29970	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
<i>Streptococcus agalactiae</i>	ATCC 12401	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	ATCC 35666	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
<i>Streptococcus mitis</i>	ATCC 15914	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 49619	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
<i>Streptococcus pyogenes</i>	ATCC 12384	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
<i>Streptococcus salivarius</i>	ATCC 13419	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Não observada
Vírus Varicella Zoster	82	8,9 x 10 ³ TCID ₅₀ /mL	Não observada

Reprodutibilidade

Um estudo multicentro de reprodutibilidade do painel ePlex RP foi realizado para avaliar a correspondência com os resultados esperados para várias fontes importantes de variabilidade, como entre centros, entre lotes, entre dias e entre operadores. Os testes foram feitos em 3 centros (2 externos, 1 interno) em um sistema ePlex por centro com 3 ou 4 torres. Dois operadores realizaram os testes em cada centro ao longo de 6 dias (5 dias não consecutivos) com 3 lotes diferentes de cartuchos do painel RP. Um painel de reprodutibilidade composto por 3 integrantes do painel com 7 organismos (representando 8 alvos do painel RP) em 3 concentrações (moderada positiva - 3x LoD, baixa positiva - 1x LoD, e negativa) foi testado em triplicata. Os 7 organismos virais/bacterianas testados incluíam adenovírus, coronavírus OC43, metapneumovírus humano, influenza A H3, vírus da parainfluenza 1, VSR A e *Bordetella pertussis*; os organismos foram diluídos em matriz clínica natural (amostras agrupadas de swab nasofaríngeo negativo). As amostras negativas eram compostas apenas por matriz clínica natural. Cada amostra simulada foi dividida em alíquotas e armazenada congelada (-70 °C) antes do teste. Cada operador testou 9 amostras (painel de reprodutibilidade de 3 integrantes em triplicata) a cada dia; cada integrante do painel foi testado 108 vezes (3 réplicas x 3 centros x 2 operadores x 3 lotes x 2 dias de teste/operador/lote), somando assim, no mínimo, 324 testes.

O percentual de correspondência (IC 95%) com os resultados esperados foi de 100% para os 8 alvos do painel moderado positivo e negativo e 100% para 6 dos 8 alvos do painel baixo positivo (coronavírus OC43, metapneumovírus humano, influenza A, influenza A H3, parainfluenza 1 e VSR A); o percentual de correspondência foi de 91,6% para adenovírus e 99,1% para *B. pertussis*. Os resultados resumidos para os 8 alvos do painel ePlex RP que correspondem aos 7 organismos no painel de reprodutibilidade são apresentados nas **Tabelas 28–35**.

Tabela 28: Percentual de correspondência para adenovírus

Adenovírus Concentração	Centro	Correspondência com os resultados esperados		
		Corresponde / N	%	IC 95%
Moderada positiva 3x LoD 6 x 10 ⁹ TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Todos	108/108	100	(96,6–100)

Adenovírus Concentração	Centro	Correspondência com os resultados esperados		
		Corresponde / N	%	IC 95%
Baixa positiva 1x LoD 2 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	34/36	94,4	(81,9–98,5)
	3	28/35	80,0	(64,1–90,0)
	Todos	98/107	91,6	(84,8–95,5)
Negativa	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Todos	108/108	100	(96,6–100)

IC = Intervalo de confiança

Tabela 29: Percentual de correspondência para coronavírus OC43 (CoV OC43)

CoV OC43 Concentração	Centro	Correspondência com os resultados esperados		
		Corresponde / N	%	IC 95%
Moderada positiva 3x LoD 1,5 x 10 ³ TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Todos	108/108	100	(96,6–100)
Baixa positiva 1x LoD 5 x 10 ² TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	35/35	100	(90,1–100)
	Todos	107/107	100	(96,5–100)
Negativa	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Todos	108/108	100	(96,6–100)

Tabela 30: Percentual de correspondência para metapneumovírus humano (hMPV)

hMPV Concentração	Centro	Correspondência com os resultados esperados		
		Corresponde / N	%	IC 95%
Moderada positiva 3x LoD 6,75 x 10 ² TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Todos	108/108	100	(96,6–100)
Baixa positiva 1x LoD 2,25 x 10 ² TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	35/35	100	(90,1–100)
	Todos	107/107	100	(96,5–100)
Negativa	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Todos	108/108	100	(96,6–100)

Tabela 31: Percentual de correspondência para influenza A

Influenza A Concentração	Centro	Correspondência com os resultados esperados		
		Corresponde / N	%	IC 95%
Moderada positiva 3x LoD 1,5 x 10 ² TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Todos	108/108	100	(96,6–100)
Baixa positiva 1x LoD 5 x 10 ¹ TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	35/35	100	(90,1–100)
	Todos	107/107	100	(96,5–100)
Negativa	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Todos	108/108	100	(96,6–100)

Tabela 32: Percentual de correspondência para Influenza A H3

Influenza A H3 Concentração	Centro	Correspondência com os resultados esperados		
		Corresponde / N	%	IC 95%
Moderada positiva 3x LoD 1,5 x 10 ² TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Todos	108/108	100	(96,6–100)
Baixa positiva 1x LoD 5 x 10 ¹ TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	35/35	100	(90,1–100)
	Todos	107/107	100	(96,5–100)
Negativa	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Todos	108/108	100	(96,6–100)

Tabela 33: Percentual de correspondência para vírus da parainfluenza (PIV) 1

PIV 1 Concentração	Centro	Correspondência com os resultados esperados		
		Corresponde / N	%	IC 95%
Moderada positiva 3x LoD 1,2 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Todos	108/108	100	(96,6–100)
Baixa positiva 1x LoD 4 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	35/35	100	(90,1–100)
	Todos	107/107	100	(96,5–100)

PIV 1 Concentração	Centro	Correspondência com os resultados esperados		
		Corresponde / N	%	IC 95%
Negativa	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Todos	108/108	100	(96,6–100)

Tabela 34: Percentual de correspondência para vírus sincicial respiratório (VSR) A

VSR A Concentração	Centro	Correspondência com os resultados esperados		
		Corresponde / N	%	IC 95%
Moderada positiva 3x LoD 4,5 x 10 ⁹ TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Todos	108/108	100	(96,6–100)
Baixa positiva 1x LoD 1,5 x 10 ⁹ TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	35/35	100	(90,1–100)
	Todos	107/107	100	(96,5–100)
Negativa	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Todos	108/108	100	(96,6–100)

Tabela 35: Percentual de correspondência para *Bordetella pertussis*

<i>B. pertussis</i> Concentração	Centro	Correspondência com os resultados esperados		
		Corresponde / N	%	IC 95%
Moderada positiva 3x LoD 1,5 x 10 ⁵ CFU/mL	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Todos	108/108	100	(96,6–100)
Baixa positiva 1x LoD 5 x 10 ⁴ CFU/mL	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	35/36	97,2	(85,8–99,5)
	3	35/35	100	(90,1–100)
	Todos	106/107	99,1	(94,9–99,8)
Negativa	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Todos	108/108	100	(96,6–100)

Amostras com organismos codetectados

A detecção de mais de um organismo viral e/ou bacteriano clinicamente relevante em uma amostra foi avaliada com o painel ePlex RP usando uma matriz clínica natural (amostras de swab nasofaríngeo negativas agrupadas) inoculadas com dois organismos do painel RP: um organismo em baixa concentração (1–3x LoD) e o segundo organismo em alta concentração (1×10^5 TCID₅₀/mL para vírus e 1×10^6 CFU/mL para bactérias). A **Tabela 36** apresenta os resultados dos testes de codetecção que demonstram a capacidade do painel ePlex RP de detectar 2 organismos numa amostra tanto em concentração alta como baixa, conforme indicado pela tabela.

Tabela 36: Detecção de coinfeções

Organismo 1	Alta titulação	Organismo 2	Baixa titulação	Múltiplo do LoD
Influenza A H3	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Adenovírus B	2×10^0 TCID ₅₀ /mL	1x
Adenovírus	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Influenza A H3	5×10^1 TCID ₅₀ /mL	1x
Influenza A H3	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	VSR A	$1,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /mL	1x
VSR A	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Influenza A H3	5×10^1 TCID ₅₀ /mL	1x
Influenza A H1-2009	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	VSR B	6×10^{-1} TCID ₅₀ /mL	3x
VSR B	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Influenza A H1-2009	1×10^{-1} TCID ₅₀ /mL	1x
Influenza A H1-2009	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Rinovírus	$1,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /mL	1x
Rinovírus	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Influenza A H1-2009	3×10^{-1} TCID ₅₀ /mL	3x
Influenza A H1-2009	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Vírus da parainfluenza 3	5×10^0 TCID ₅₀ /mL	1x
Vírus da parainfluenza 3	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Influenza A H1-2009	1×10^{-1} TCID ₅₀ /mL	1x
Influenza A H1-2009	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	<i>Bordetella pertussis</i>	$1,5 \times 10^5$ CFU/mL	3x
<i>B. pertussis</i>	1×10^6 CFU/mL	Influenza A H1-2009	1×10^{-1} TCID ₅₀ /mL	1x
Rinovírus	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	VSR A	$1,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /mL	1x
VSR A	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Rinovírus	$1,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /mL	1x
Coronavírus NL63	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	VSR A	$1,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /mL	1x
VSR A	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Coronavírus NL63	$7,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /mL	1x
Metapneumovírus humano	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Adenovírus	2×10^0 TCID ₅₀ /mL	1x
Adenovírus	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Metapneumovírus humano	$2,25 \times 10^2$ TCID ₅₀ /mL	1x
Adenovírus	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	VSR A	$1,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /mL	1x
VSR A	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Adenovírus	2×10^0 TCID ₅₀ /mL	1x
<i>B. pertussis</i>	1×10^6 CFU/mL	VSR A	$1,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /mL	1x
VSR A	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	<i>B. pertussis</i>	5×10^4 CFU/mL	1x

Equivalência de matriz de amostras

Todos os estudos analíticos que utilizaram culturas virais e bacterianas próximas ao LoD foram feitos pela inoculação das culturas virais e bacterianas num agregado de matriz de amostras negativas de swab nasofaríngeo. Para estudos analíticos que usaram culturas virais e bacterianas em concentração de pelo menos 10x LoD ou mais, as culturas virais e bacterianas foram inoculadas em meio de transporte MicroTest™ M5® da Remel em lugar das amostras agrupadas de swab nasofaríngeo, a fim de facilitar o uso. Um estudo de equivalência de matriz de amostras foi realizado para demonstrar a equivalência da matriz clínica natural (amostras agrupadas negativas de swab nasofaríngeo) com amostras nasofaríngeas coletadas clinicamente em meio de transporte viral para alvos inoculados em concentração de aproximadamente 10x LoD. Cepas virais e bacterianas representativas e quantificadas

foram diluídas em uma matriz clínica natural (amostras agrupadas de swab nasofaríngeo negativo) e em meio de transporte viral. Não houve diferença observada na detecção de alvos na matriz clínica natural em comparação com o meio de transporte viral.

Substâncias interferentes

Substâncias comumente encontradas em amostras respiratórias, substâncias que poderiam ser introduzidas durante a coleta de amostras ou medicamentos comumente usados para tratar sintomas de congestão, alergia ou asma e que poderiam potencialmente interferir com o painel ePlex RP foram avaliadas individualmente. Para simular amostras clínicas, cepas virais e bacterianas representativas e quantificadas foram diluídas em 1x LoD numa matriz clínica natural (amostras agrupadas de swab nasofaríngeo negativo) e testadas em triplicata. A matriz clínica natural (amostras agrupadas negativas de swab nasofaríngeo) sem organismos foi usada como controle. Todas as substâncias e organismos testados para interferência mostraram ser compatíveis com o painel ePlex RP. Nenhuma substância potencialmente interferente mostrou inibir o painel ePlex RP nas concentrações testadas na **Tabela 37**.

Tabela 37: Lista de substâncias testadas

Substância potencialmente interferente	Ingrediente ativo	Concentração de teste
Matriz de amostra para controle ^a	Becton Dickinson UVT	N/A
Meio de transporte ^a	Copan eSwab (meio Amies Líquido)	N/A
Meio de transporte viral ^a	MicroTest M4	N/A
	MicroTest M4-RT	N/A
	MicroTest M5	N/A
	MicroTest M6	N/A
Swabs flocados	Copan Minitip em UVT	N/A
	Copan Regular Tip em UVT	N/A
Sangue (humano)	Sangue	2% v/v
	gDNA humano	50 ng/rxn
Pastilhas para garganta, anestésico oral e analgésico	Benzocaína, mentol	26% p/v
Mucina	Proteína mucina purificada	1% p/v
Spray ou gotas nasais	Cloridrato de fenilefrina (Neo-Syneprine [®])	1,5% v/v
	Cloridrato de oximetazolina (Afrin [®])	1% v/v
	Cloreto de sódio	0,8% p/v
Antibacteriano, sistêmico	Tobramicina	1% p/v
Antibiótico, creme nasal	Mupirocina	2% p/v
Corticoide nasal	Beclometasona	1,5% p/v
	Dexametasona	1,5% p/v
	Flunisolida	1,5% p/v
	Budesonida (Rhinocort [®])	0,9% v/v
	Triancinolona (Nasacort [®])	1,5% p/v
	Fluticasona (Flonase [®])	1,5% p/v

Substância potencialmente interferente	Ingrediente ativo	Concentração de teste
Gel nasal para alergias ZICAM®	Luffa operculata	1% v/v
	Enxofre	
	Galphimia glauca	
	Histaminum hydrochloricum	
Drogas antivirais	Zanamivir	550 ng/mL
	Oseltamivir	142 ng/mL
Vírus	Citomegalovírus	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Vacina de vírus influenza vivo intranasal	FluMist®	1% v/v
Bactérias	<i>Bordetella parapertussis</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	
	<i>Neisseria meningitidis</i>	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	

^a Teste do meio foi feito adicionando um swab nasofaríngeo negativo coletado no meio especificado e diluindo na matriz clínica natural.

Testes complementares de outras substâncias potencialmente interferentes

Testes de desempenho adicionais foram feitos com substâncias potencialmente interferentes comumente usadas para coleta e transporte de amostras. Para simular amostras clínicas, cepas virais e bacterianas representativas e quantificadas foram diluídas até uma concentração próxima ao LoD numa matriz clínica natural (amostras agrupadas de swab nasofaríngeo negativo) e 20 réplicas foram testadas para cada substância. Organismos em matriz clínica natural preparados em meio de transporte viral foram usados como controle. Todos os meios de coleta/transporte testados para verificação de interferência e listados na **Tabela 38** mostraram ser compatíveis com o painel ePlex RP.

Tabela 38: Meios de coleta e transporte testados para interferência

Substância potencialmente interferente	Resultado
1x PBS	Sem interferência observada
0,9% soro fisiológico	Sem interferência observada
Meio de transporte molecular PrimeStore®	Sem interferência observada

Carryover e contaminação cruzada

A taxa de carryover/contaminação cruzada do painel ePlex RP e do sistema ePlex foi testada por abordagem em que amostras altas positivas e negativas foram intercaladas em todas as baias de u instrumento ePlex de quatro torres ao longo de 5 corridas separadas em 5 dias diferentes. Vírus da parainfluenza 3 quantificado foi preparado em meio de transporte viral em concentração alta (1 x 10⁵ TCID₅₀/mL, 20.000x LoD) para simular uma amostra alta positiva e foi testado como organismo alvo representativo. O meio de transporte foi usado para representar amostras negativas. A cada rodada de testes, 24 cartuchos do painel ePlex RP foram avaliados. 100% das amostras positivas de parainfluenza 3 geraram resultado Detected (Detectado) e 100% das amostras negativas de parainfluenza 3 geraram resultado No Target Detected (Nenhum alvo detectado) para parainfluenza 3, indicando que não houve carryover nem contaminação cruzada observada intrabaia nem entre baias com o painel ePlex RP quando testes são feitos de forma consecutiva ou em baias vizinhas.

SOLUÇÃO DE PROBLEMAS

Tabela 39: Tabela de solução de problemas

Para uma lista completa de todas as mensagens de erro do ePlex, consulte o manual do operador do ePlex.

Erro	Mensagens de erro	Descrição	Recomendações para retestagem
Teste não começou	<p>Cartridge failure (Falha de cartucho)</p> <p>The cartridge initialization test failed (O teste de inicialização do cartucho falhou)</p> <p>Cartridge not present (Cartucho não presente)</p> <p>Bay heater failure (Falha do aquecedor da baia)</p> <p>Unknown error (Erro desconhecido)</p> <p>Bay main/fluid motor failure (Falha do motor principal/ de fluidos da baia)</p> <p>Bay over pressured (Baia com pressão excessiva)</p> <p>Bay temperature out of range (Temperatura de baia fora do intervalo)</p> <p>The system was unable to read the cartridge (O sistema não conseguiu ler o cartucho)</p> <p>Cartridge inserted doesn't match the serial number of the cartridge scanned (Cartucho inserido não corresponde ao número de série do cartucho lido)</p> <p>The system is not ready to accept the cartridge (O sistema não está pronto para aceitar o cartucho)</p> <p>The system failed to prepare the cartridge for processing (Preparação do cartucho para processamento pelo sistema falhou)</p>	<p>Um erro que ocorre durante a verificação de inicialização do cartucho, após a inserção do cartucho na baia. A inicialização do cartucho ocorre logo que o cartucho é inserido na baia pela primeira vez e leva aproximadamente 90 segundos.</p> <p>Após a conclusão da inicialização do cartucho, o cartucho não pode ser reiniciado; antes desse momento, o cartucho pode ser reiniciado.</p> <p>Para verificar se a inicialização do cartucho foi concluída, examine a etiqueta do cartucho no momento da remoção. Se o rótulo do cartucho RP tiver sido furado, a inicialização já começou e o cartucho não pode ser retestado. Se o rótulo não tiver sido furado, siga estas recomendações.</p>	<p>1. Remova o cartucho da baia.</p> <p>a. Redefina a baia para eliminar o erro</p> <p>b. Reinicie o cartucho em qualquer baia disponível</p> <p>2. Se o cartucho não foi inicializado na segunda tentativa e gerar novo erro durante a inicialização, isso indica um problema com o cartucho. Esse cartucho deve ser descartado segundo procedimentos laboratoriais e a amostra deve ser repetida usando um novo cartucho. A(s) baia(s) deve(m) ser redefinida(s) para eliminar os erros. Entre em contato com o Suporte técnico para alertar sobre o problema</p> <p>Se a baia continuar em estado de erro (piscando em vermelho) após a remoção do cartucho, ela deve ser redefinida pelo menu Bay Configuration (Configuração de baia) antes de poder ser usada para corridas com cartuchos.</p>

Erro	Mensagens de erro	Descrição	Recomendações para retestagem
Teste não terminou	<p>Bay heater failure (Falha do aquecedor da baia)</p> <p>Bay main/fluid motor failure (Falha do motor principal/ de fluidos da baia)</p> <p>Bay voltage failure (Falha de tensão da baia)</p> <p>Bay sub-system communication timeout (Tempo limite de comunicação de subsistema de baia)</p> <p>Cartridge failure (Falha de cartucho)</p> <p>Bay over pressured (Baia com pressão excessiva)</p> <p>Bay auto-calibration failure (Falha de calibração automática da baia)</p> <p>Bay temperature out of range (Temperatura de baia fora do intervalo)</p> <p>The system was unable to eject the cartridge from the bay (O sistema não conseguiu ejetar o cartucho da baia)</p>	<p>Esse tipo de erro ocorre durante a corrida, após a verificação de inicialização ter terminado e impede que o cartucho seja processado até sua conclusão.</p>	<p>Reagentes foram consumidos e o cartucho não pode ser reutilizado. Entre em contato com o Suporte técnico e refaça o teste da amostra usando um novo cartucho.</p> <p>Se a baia continuar em estado de erro (piscando em vermelho) após a remoção do cartucho, ela deve ser redefinida pelo menu Bay Configuration (Configuração de baia) antes de poder ser usada para corridas com cartuchos.</p>
Inválido		<p>Esse é um erro que não produz resultados válidos. Um relatório de teste será gerado, mas todos os alvos e o controle interno serão inválidos.</p>	<p>Reagentes foram consumidos e o cartucho não pode ser reutilizado. Entre em contato com o Suporte técnico e refaça o teste da amostra usando um novo cartucho.</p>

Suporte técnico

O Suporte técnico da GenMark está disponível 24 horas por dia, 7 dias por semana, para oferecer o maior nível de apoio e satisfação ao cliente.

GenMark Diagnostics, Inc.

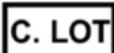
5964 La Place Court

Carlsbad, CA 92008 EUA

Email: technicalsupport.eu@genmarkdx.com

Telefone do Suporte técnico: +1 760 448 4300

GLOSSÁRIO DE SÍMBOLOS

Símbolo	Descrição	Símbolo	Descrição
	Código de partida		Usar até AAAA-MM-DD
	Atenção		Número de série
	Contém o suficiente para <n> testes		Número de catálogo
	Conformidade na União Europeia		Riscos biológicos
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>		Limite superior de temperatura
	Consulte as instruções de uso		Limite inferior de temperatura
	Representante autorizado na Comunidade Europeia		Intervalo de temperatura
	Fabricante		Irritante, sensibilizador dérmico, toxicidade aguda (danosa), efeitos narcóticos, irritação de trato respiratório
	Lote do cartucho		Oxidativos
Rx Only	Exclusivamente sob prescrição		Apenas para uso segundo a autorização para uso emergencial (Apenas para produtos dos EUA)

REFERÊNCIAS

1. Upper Respiratory Infection (URI or Common Cold). Johns Hopkins Medicine. Retrieved from http://www.hopkinsmedicine.org/healthlibrary/conditions/pediatrics/upper_respiratory_infection_uri_or_common_cold_90,P02966/ (Date accessed: 3/22/2016).
2. Seasonal influenza. European Centre for Disease Prevention and Control. Retrieved from http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/Pages/index.aspx (Date accessed: 6/17/2016).
3. Influenza (Seasonal). Fact sheet No. 211. (2014). World Health Organization. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
4. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Frequently Asked Questions. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html#Basics> (Date accessed 6/18/2020)
5. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Retrieved from: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (Date accessed: 8/31/2020).

6. Mossad, S., Upper Respiratory Tract Infections. Cleveland Clinic Center for Continuing Education. Retrieved from <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/infectious-disease/upper-respiratory-tract-infection/> (Date Published 8/2013)
7. Adenovirus Infections. University of Rochester Medical Center. Retrieved from <https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?ContentTypeID=90&ContentID=P02508> (Date accessed: 3/22/2016).
8. Adenoviruses Clinical Overview. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/adenovirus/hcp/clinical-overview.html> (Updated: 4/20/2015).
9. Gaunt, E.R. et al. (2010). Epidemiology and Clinical Presentations of the Four Human Coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 Detected over 3 Years Using a Novel Multiplex Real-Time PCR Method. *J. Clin. Microbiol.* 48(8) 2940-2947.
10. Sharif-Yakan, A. et al. (2014). Emergence of MERS-CoV in the Middle East: Origins, Transmission, Treatment, and Perspectives. *PLOS Pathogens*, 10(12).
11. Meriluoto, M. et al., (2012). Association of Human Bocavirus Infection with Respiratory Disease in Childhood Follow-up Study, Finland. *Emerging Infectious Diseases* (18)2 264-270.
12. Human Metapneumovirus Clinical Features, National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System (NREVSS). Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/surveillance/nrevss/hmpv/clinical.html> (Updated: 2/9/2016).
13. Auwaerter, P., Metapneumovirus. Johns Hopkins Antibiotics (ABX) Guide. Retrieved from http://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540614/all/Metapneumovirus (Updated March 2013).
14. Anzueto, A., et al. (2003) Diagnosis and Treatment of Rhinovirus Respiratory Infections. *Chest.* 123(5) 1664-1672.
15. Auwaerter, P., Rhinovirus. Johns Hopkins Antibiotics (ABX) Guide. Retrieved from http://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540476/all/Rhinovirus?q=rhinovirus&ti=0#0 (Updated February 2016).
16. Auwaerter, P., Enterovirus. Johns Hopkins Antibiotics (ABX) Guide. Retrieved from http://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540204/all/Enterovirus?q=enterovirus&ti=0#0 (Updated November 2014).
17. Henrickson, K.J. (2003). Parainfluenza viruses. *Clin. Microbiol. Rev.* 16(2):242-264.
18. Schomacker, H. et al., (2012) Pathogenesis of acute respiratory illness caused by human parainfluenza viruses. *Curr Opin Virol.* 2(3) 294-299.
19. Mahony, J.B. Detection of Respiratory Viruses by Molecular Methods. *Clin. Microbiol. Rev.* (2008). 21(4) 716-747.
20. Resch, B., et al., (2011). Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus Infection in Preterm Infants. *Open Microbiol J.* 5(Suppl 2-M3) 135-143.
21. The Pink Book: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, Pertussis. Center for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pert.html> (Updated September 2015).
22. Legionellosis Fact Sheet, (2016). World Health Organization. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs285/en/>
23. Legionella (Legionnaires' Disease and Pontiac Fever), History and Disease Patterns. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/legionella/about/history.html> (Updated January 2016).
24. Auwaerter, P., Mycoplasma Pneumoniae. Johns Hopkins Antibiotics (ABX) Guide. Acessado em http://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540373/all/Mycoplasma%20pneumoniae (Atualização: 30/5/2016).
25. Spacek, L. and Auwaerter, P., Adenovirus. Johns Hopkins Antibiotics (ABX) Guide. Retrieved from http://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540009/all/Adenovirus?q=adenovirus&ti=0#0 (Updated December 2014)
26. Friedman, J., (2012). Vaccination Program Appears to Reduce Respiratory Infections Among Recruits. Story number NNS120131-22. Retrieved from http://www.navy.mil/submit/display.asp?story_id=65070
27. Coronavirus, About Coronavirus. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/coronavirus/about/index.html> (Updated: 6/5/2014)
28. Coronavirus Infections. European Centre for Disease Prevention and Control. Retrieved from <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/coronavirus-infections/Pages/index.aspx> (Date accessed: 3/24/2016).
29. Coronavirus Infections, MERS-CoV Factsheet. European Centre for Disease Prevention and Control. <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/coronavirus-infections/mers-factsheet/Pages/default.aspx> (Updated: 8/20/2014).

30. Naming the Coronavirus Disease (COVID-19) and the Virus That Causes It. Coronavirus Disease (COVID-19) Technical Guidance. World Health Organization. Retrieved from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it#:~:text=ICTV%20announced%20%E2%80%9Csevere%20acute,two%20viruses%20are%20different.](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it#:~:text=ICTV%20announced%20%E2%80%9Csevere%20acute,two%20viruses%20are%20different.) (Date accessed 8/13/2020)
31. Hustedt, J. and Vazques, M., (2010). The Changing Face of Pediatric Respiratory Tract Infections: How Metapneumovirus and Human Bocavirus Fit into the Overall Etiology of Respiratory Tract Infections in Young Children. *Yale Journal of Biology and Medicine* 83 193-200.
32. Milder, E., and Arnold, C., (2009). Human Metapneumovirus and Human Bocavirus in Children. *Pediatric Research* 65(5) 7R-83R.
33. Tapparel, C., et al., (2009). New Respiratory Enterovirus and Recombinant Rhinoviruses among Circulating Picornaviruses. *Emerg Infect Dis* 15(5). Retrieved from <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/5/08-1286>
34. Jacobs, S., et al., (2013). Human Rhinoviruses. *Clin Microbiol Rev* 26(1) 135-162.
35. Enterovirus D68 detections in the USA, Canada and Europe, Second update 25 November 2014. European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm: ECDC; 2014. Retrieved from <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Enterovirus-68-detected-in-the-USA-Canada-Europe-second-update-25-November-2014.pdf>
36. Influenza, Types of Influenza Viruses. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm> (Updated: 8/19/2014).
37. Seasonal Influenza Factsheet for the General Public. European Centre for Disease Prevention and Control. Retrieved from http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/basic_facts/Pages/factsheet_general_public.aspx (Date accessed: 3/24/2016).
38. Influenza A (H3N2) Variant Virus. Center for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/flu/swineflu/h3n2v-cases.htm> (Updated: 7/23/2015)
39. Auwaerter, P., and Bartlett, J., Influenza. Johns Hopkins Antibiotics (ABX) Guide. Retrieved from http://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540285/all/Influenza?q=influenza&ti=0#0 (Updated: 8/30/2015).
40. Update: Influenza Activity US, 2009-2010 Season, (2010). Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR* 59(29) 901-908.
41. Human Parainfluenza Viruses, Symptoms and Illnesses. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/parainfluenza/about/symptoms.html> (Updated 8/18/2015).
42. Bartlett, J., Parainfluenza Virus. Johns Hopkins Antibiotics (ABX) Guide. Retrieved from http://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540415/all/Parainfluenza_virus?q=parainfluenza&ti=0#0 (Updated: 5/30/2016).
43. Respiratory Syncytial Virus Infection, Infection and Incidence. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/rsv/about/infection.html> (Updated: 12/4/2014)
44. Walsh, E., et al., (1997). Severity of Respiratory Syncytial Virus Infection Is Related to Virus Strain. *J Infect Dis* 175(4) 814-820.
45. Pertussis (Whooping Cough). Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/pertussis/about/signs-symptoms.html> (Updated: 9/8/2015).
46. Auwaerter, P., Bordetella species. Johns Hopkins Antibiotics (ABX) Guide. Retrieved from http://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540061/all/Bordetella_species (Updated: 12/7/2015).
47. Pertussis (Whooping Cough), Disease Specifics. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/pertussis/clinical/disease-specifics.html> (Updated: 9/8/2015).
48. Pertussis. World Health Organization. Retrieved from <http://www.who.int/immunization/topics/pertussis/en/> (Updated: 6/21/2011)
49. Pertussis (Whooping Cough), Surveillance and Reporting. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/pertussis/surv-reporting.html> (Updated: 6/6/2016)
50. Legionellosis, Factsheet for General Public. European Centre for Disease Prevention and Control. Retrieved from http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/legionnaires_disease/Pages/basic_facts.aspx (Date accessed: 3/24/2016)
51. Legionella (Legionnaires' Disease and Pontiac Fever), Diagnosis, Treatment, and Complications. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/legionella/about/diagnosis.html> (Updated: 5/31/2016).
52. Legionella (Legionnaires' Disease and Pontiac Fever), People at Risk. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/legionella/about/people-risk.html> (Updated: 6/7/2016).
53. Legionella, Surveillance and Reporting. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/legionella/surv-reporting.html> (Updated: 6/7/2016)

54. Annual Epidemiological Report, Legionnaires' Disease, Reporting on 2014 data retrieved from TESSy on 19 November 2015. European Centre for Disease Prevention and Control. Retrieved from http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/legionnaires_disease/surveillance/Pages/annual-epidemiological-report-2016.aspx
55. Mycoplasma Pneumoniae Infection. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/pneumonia/atypical/mycoplasma/index.html> (Updated 3/15/2016)
56. Collecting, preserving and shipping specimens for the diagnosis of avian influenza A (H5N1) virus infection, Guide for Field Operations. World Health Organization. October 2006. Retrieved from: https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/virology_laboratories_and_vaccines/guidelines_collection_h5n1_humans/en/ (Date accessed: 10/25/2020)

MARCAS COMERCIAIS

GenMark[®], GenMark Dx[®], eSensor[®] e ePlex[®] são marcas comerciais registradas da GenMark Diagnostics, Inc. *Designed For the Patient, Optimized For the Lab[™]* e *The True Sample-to-Answer Solution[™]* são marcas comerciais da GenMark Diagnostics, Inc. Kimwipes[™] é uma marca comercial da Kimberly-Clark Corporation. Flonase[®] é uma marca comercial registrada da GlaxoSmithKline, plc. Nasacort[®] é uma marca comercial registrada da Sanofi-Aventis Pharmaceuticals. Rhinocort[®] é uma marca comercial registrada da AstraZeneca AB. Afrin[®] é uma marca comercial registrada da Bayer. MicroTest[™] M4[®], M4RT[®], M5[®] e M6[®] são marcas comerciais registradas da Thermo Fisher Scientific. Neo-Synephrine[®] é uma marca comercial registrada da Foundation Consumer Healthcare, LLC. Zicam[®] é uma marca comercial registrada da Matrixx Initiatives, Inc. ATCC[®] é uma marca comercial registrada da American Type Culture Collection. FluMist[®] é uma marca comercial registrada do grupo AstraZeneca.

INFORMAÇÕES SOBRE PATENTES

O Painel de patógenos respiratórios ePlex® e/ou seu uso têm tecnologia protegida por uma ou mais das patentes a seguir, dos Estados Unidos e da Europa, de propriedade ou licenciadas pela GenMark Diagnostics Inc. ou suas subsidiárias, com múltiplas patentes estrangeiras e domésticas adicionais pendentes: Patentes norte-americanas números 7,172,897, 7,312,087, 7,534,331, 7,820,391, 8,486,247, 9,222,623, 9,410,663, 9,453,613, 9,498,778, 9,500,663, 9,598,722; 9,874,542, 9,957,553, 10,001,476, 10,391,489, 10,495,656, 10,352,983, 10,564,211, D881409, 10,669,592, D900330, 10,753,986; Patentes internacionais números 1218541, 1246699, 60125713.8, 2220102, 602008031596.7, 1246699, 2278757, 60125713.8, 3548159, 9874542, 60017809.9, 1350568, 3548159, 2965817, 2889415, 3218725, 005250651-00001, 2889415, 1239806 e outras contrapartidas internacionais.

A menos que haja acordo diferente por escrito, ao usar o cartucho, o destinatário reconhece que recebeu, aceitou e concordou em cumprir os Termos e condições gerais de venda disponíveis no website da GenMark, que podem periodicamente passar por revisões pela GenMark sem exigência de consentimento. Se o destinatário não aceitar e concordar com os Termos e condições gerais de venda, imediatamente cessará o uso do cartucho.

Esse produto está sujeito a uma licença limitada de uso do produto para diagnóstico humano *in vitro* e pesquisas com razoável relação a essa área. Os usuários estão proibidos de usar este produto para outras aplicações, incluindo no campo de medicina forense (inclusive testes para identificação humana).

Data de entrada em vigor: Abril de 2021

© 2021 GenMark Diagnostics, Inc. Todos os direitos reservados.

Clinical Micro Sensors, Inc. dba GenMark Diagnostics, Inc.
5964 La Place Court, Carlsbad, CA 92008, EUA
+1 760 448 4300
www.genmarkdx.com