

# Xpert<sup>®</sup> Omni MTB/RIF Ultra

**REF** OMNIMTB/RIF-ULT-10

**Instruções de utilização**

**IVD** **CE**

## **Declarações relativas a marcas registradas, patentes e copyright**

Cepheid<sup>®</sup>, the Cepheid logo, GeneXpert<sup>®</sup>, and Xpert<sup>®</sup> are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries. All other trademarks are the property of their respective owners.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© 2021 Cepheid. All rights reserved.

Cepheid<sup>®</sup>, o logótipo da Cepheid, GeneXpert<sup>®</sup> e Xpert<sup>®</sup> são marcas comerciais da Cepheid. Todas as restantes marcas comerciais pertencem aos respetivos proprietários.

A AQUISIÇÃO DESTE PRODUTO ATRIBUI AO COMPRADOR O DIREITO NÃO TRANSFERÍVEL DE O UTILIZAR DE ACORDO COM ESTAS INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO. NENHUNS OUTROS DIREITOS SÃO ATRIBUÍDOS EXPRESSAMENTE, POR IMPLICAÇÃO OU POR PRECLUSÃO. ALÉM DISSO, NÃO SE CONFEREM NENHUNS DIREITOS DE REVENDA COM A AQUISIÇÃO DESTE PRODUTO.

© 2021 Cepheid. Todos os direitos reservados.

# Xpert<sup>®</sup> MTB/RIF Ultra

---

Para utilização em diagnóstico *in vitro*.

## 1 Nome proprietário

Xpert<sup>®</sup> MTB/RIF Ultra

## 2 Nome comum ou usual

Ensaio Xpert MTB/RIF Ultra

## 3 Utilização prevista

O ensaio Xpert Omni MTB/RIF Ultra, efetuado no Sistema GeneXpert<sup>®</sup> Omni, é um teste de diagnóstico *in vitro* de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real “nested” semiquantitativo para a detecção de ADN do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) em amostras de expetoração não processadas ou em sedimentos concentrados preparados a partir de expetoração induzida ou espontânea. Em amostras onde o complexo *Mycobacterium tuberculosis* é detetado, o ensaio Xpert Omni MTB/RIF Ultra pode também detetar as mutações do gene *rpoB* associadas à resistência à rifampicina.

O ensaio Xpert Omni MTB/RIF Ultra destina-se a ser utilizado com amostras de pacientes com suspeita clínica de tuberculose (TB) e que não tenham recebido terapêutica anti-tuberculose ou com menos de 3 dias de terapêutica nos últimos 6 meses. O teste destina-se a servir como auxiliar do diagnóstico da tuberculose pulmonar quando utilizado em conjunto com resultados clínicos e outros resultados laboratoriais.

## 4 Resumo e explicação

Cerca de 1,7 mil milhões de pessoas a nível global encontram-se infetadas com MTB.<sup>1</sup> Em 2018, 10,0 milhões de pessoas desenvolveram doença ativa e 1,45 milhões de pessoas faleceram devido a esta doença.<sup>2</sup> A TB pulmonar transmite-se por via aérea, o que faz com que seja uma doença altamente transmissível. Dada a natureza infecciosa da TB pulmonar, o diagnóstico rápido e exato é um elemento importante no controlo e tratamento da TB pulmonar.

O tratamento envolve a administração prolongada de múltiplos fármacos e é normalmente muitíssimo eficaz. Todavia, as estirpes de *M. tuberculosis* podem desenvolver resistência a um ou mais fármacos, fazendo com que a cura seja muito mais difícil de alcançar. Os quatro fármacos frequentes de primeira linha utilizados na terapêutica anti-tuberculose são a isoniazida (INH), rifampicina (RIF), etambutol (EMB) e pirazinamida (PZA). Conforme documentado pela Organização Mundial de Saúde, a resistência à RIF também pode indicar resistência a diversos outros fármacos anti-TB.<sup>3</sup> É detetada com mais frequência em estirpes multirresistentes (MDR-TB) (definida como resistente tanto à RIF como à INH) e tem uma frequência reportada superior a 95% nestes isolados.<sup>4,5,6</sup> A resistência à RIF ou a outros fármacos de primeira linha normalmente é indicadora da necessidade de testes de suscetibilidade completos, incluindo o teste para agentes de segunda linha.

A detecção molecular da TB e das mutações do gene *rpoB* associadas à resistência à RIF reduz consideravelmente o período de tempo para o diagnóstico da tuberculose suscetível a fármacos e da tuberculose MDR. Com o ensaio Xpert MTB/RIF Ultra, tal pode ser conseguido em amostras de expetoração não processadas e em sedimentos preparados em menos de 80 minutos. A rápida detecção de MTB e da resistência à RIF permite ao médico tomar decisões de tratamento críticas relativamente à terapia do paciente, durante uma única consulta.

## 5 Princípio do procedimento

O Sistema GeneXpert Omni integra e automatiza o processamento de amostras, a amplificação de ácidos nucleicos e a detecção das sequências-alvo em amostras simples ou complexas utilizando ensaios de PCR em tempo real e detecção de picos de fusão. O sistema é composto por um instrumento, um dispositivo móvel e um software pré-instalado para efetuar testes em amostras de pacientes e visualizar os resultados. O sistema requer a utilização de cartuchos GeneXpert descartáveis, de utilização única, que contêm os reagentes de PCR e onde decorre o processo de PCR. Dado que os cartuchos são independentes, é minimizada a contaminação cruzada entre amostras. Para obter uma descrição completa do sistema, consulte o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Omni*.

O ensaio Xpert MTB/RIF Ultra inclui reagentes para a detecção de MTB e resistência à RIF, bem como um controlo de processamento da amostra (Sample processing control, SPC) para controlar o processamento adequado das bactérias-alvo e para monitorizar a presença de inibidor(es) na reação PCR e detecção do pico de fusão subsequente. O controlo de verificação da sonda (PCC — Probe Check Control) verifica a reidratação dos reagentes, o enchimento do tubo de PCR no cartucho, a integridade da sonda e a estabilidade do corante.

Os primers no ensaio Xpert MTB/RIF Ultra amplificam uma parte do gene *rpoB* que contém a região "core" de 81 pares de bases e partes das sequências-alvo dos elementos de inserção *IS1081* e *IS6110* multicópia. A análise de fusão com quatro sondas do *rpoB* têm a capacidade de diferenciar entre a sequência conservada do tipo selvagem e mutações na região "core" que estão associadas à resistência à RIF. As duas sondas do elemento de inserção potenciam a detecção do complexo *Mycobacterium tuberculosis* devido às sequências-alvo do elemento de inserção multicópia na maioria das estirpes de TB.

## 6 Materiais fornecidos

Os kits do ensaio Xpert MTB/RIF Ultra contêm reagentes suficientes para processar 10 amostras. Os kits contêm o seguinte:

<b>Cartuchos do ensaio Xpert MTB/RIF Ultra com tubos de reação integrados</b>	<b>10 por kit</b>
Esfera 1 e Esfera 2 (liofilizadas)	2 de cada por cartucho
Esfera 3	1 de cada por cartucho
Reagente 1	4 ml por cartucho
Reagente 2	4 ml por cartucho
<b>Frascos de reagente de amostra</b>	<b>10</b>
Reagente de amostra	8 ml por frasco
<b>Pipetas de transferência descartáveis</b>	<b>12 por kit</b>
<b>Guia de consulta rápida</b>	<b>1</b>

**Nota** O reagente de amostra (SR) pode variar entre incolor a amarelo ou âmbar. A cor pode intensificar-se ao longo do tempo, porém esta não tem qualquer efeito no desempenho.

**Nota** As fichas de dados de segurança (FDS) estão disponíveis em [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) ou [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com) no separador **ASSISTÊNCIA (SUPPORT)**.

**Nota** A seroalbumina bovina (Bovine Serum Albumin, BSA) presente nas esferas deste produto foi produzida e fabricada a partir de plasma bovino proveniente exclusivamente dos EUA. Os animais não foram alimentados com nenhuma proteína de ruminante ou outra proteína animal e foram aprovados nos testes ante- e post-mortem. Durante o processamento, não houve mistura do material com outros materiais de origem animal.

**Nota** As pipetas de transferência contêm uma marca única que representa o volume mínimo de amostra tratada que é necessário transferir para o cartucho. Utilize unicamente para este fim. Todas as outras pipetas devem ser fornecidas pelo laboratório.

## 7 Conservação e manuseamento

- Conserve os cartuchos do ensaio Xpert MTB/RIF Ultra entre 2 °C e 35 °C.
- Não abra a tampa do cartucho até estar pronto para realizar o teste.

## 8 Materiais necessários mas não fornecidos

- Sistema GeneXpert Omni (o número de catálogo varia consoante a configuração):
  - Dispositivo móvel com software de versão 1.3 ou posterior
  - Instrumento com software de versão 1.3 ou posterior
- Impressora: caso necessite de uma impressora, contacte o Representante de Vendas da Cepheid para tratar da aquisição de uma impressora recomendada.
- Recipientes de colheita estanques, estéreis e de tampa roscada
- Luvas descartáveis
- Rótulos e/ou marcador permanente para rotulagem
- Pipetas estéreis para o processamento de amostras

## 9 Advertências, precauções e perigos químicos

### 9.1 Advertências e precauções

- Trate todas as amostras biológicas, incluindo os cartuchos usados, como sendo capazes de transmitir agentes infecciosos. Dado que é frequentemente impossível saber quais as amostras biológicas que poderão ser infecciosas, todas devem ser tratadas aplicando as precauções padrão. Orientações para o manuseamento de amostras estão disponíveis nos CDC (Centers for Disease Control and Prevention)<sup>7</sup> dos EUA e no Clinical and Laboratory Standards Institute.<sup>8</sup>
- Use luvas descartáveis de proteção, bata e proteção ocular durante o manuseamento de amostras e reagentes. Lave muito bem as mãos após o manuseamento das amostras e dos reagentes do teste.
- Siga os procedimentos de segurança da sua instituição quando trabalhar com produtos químicos e manusear amostras biológicas.
- Não substitua os reagentes do ensaio Xpert MTB/RIF Ultra por outros reagentes.
- Não abra a tampa do cartucho do ensaio Xpert MTB/RIF Ultra, exceto quando adicionar a amostra tratada.
- Não utilize um cartucho que tenha caído depois de o ter retirado do kit.
- Não utilize um cartucho que tenha caído ou que foi agitado ou cujo conteúdo foi derramado depois de ter adicionado a amostra tratada. Agitar ou deixar cair o cartucho depois da abertura da tampa pode produzir resultados falsos ou indeterminados.
- Não coloque o rótulo de ID da amostra na tampa do cartucho ou no rótulo do código de barras.
- Não utilize um cartucho se este parecer húmido ou se o selo da tampa parecer estar partido.
- Não utilize um cartucho que tenha um tubo de reação danificado.
- Quando processar mais do que uma amostra simultaneamente, abra apenas um cartucho; adicione a amostra tratada com reagente de amostra e feche a tampa do cartucho antes de processar a próxima amostra. Trocar de luvas entre as amostras.
- Cada cartucho de utilização única do ensaio Xpert MTB/RIF Ultra é utilizado para processar um teste. Não reutilizar cartuchos processados.
- É necessário cumprir as boas práticas de laboratório e trocar as luvas entre o manuseamento de amostras de doentes diferentes para evitar a contaminação quer das amostras, quer dos reagentes. Limpe regularmente as superfícies/áreas de trabalho com lixívia a 10% e volte a limpar a superfície com etanol ou álcool isopropílico a 70% antes e depois de processar amostras.
- Amostras biológicas, dispositivos de transferência e cartuchos usados devem ser considerados como tendo potencial de transmissão de agentes infecciosos que exigem precauções padrão. Siga os procedimentos relativos a resíduos ambientais da vossa instituição relativamente à eliminação correta de cartuchos usados e reagentes não usados. Estes materiais podem apresentar características de resíduos químicos perigosos que exigem procedimentos de eliminação nacionais ou regionais específicos. Se as regulamentações nacionais ou regionais não disponibilizarem uma indicação clara sobre

a eliminação correta, as amostras biológicas e os cartuchos usados devem ser eliminados de acordo com as diretrizes relativas ao manuseamento e à eliminação de resíduos médicos da OMS (Organização Mundial da Saúde).

## 9.2 Perigos químicos<sup>9,10</sup>

PERIGO 

### Advertências de perigo

- Líquido e vapor inflamáveis
- Provoca queimaduras na pele e lesões oculares graves.
- Provoca lesões oculares graves
- Suspeito de provocar anomalias genéticas.
- Suspeito de afetar a fertilidade ou o nascituro.
- Pode afetar os órgãos após exposição prolongada ou repetida.

### Recomendações de prudência

#### Prevenção

- Pedir instruções específicas antes da utilização.
- Não manuseie o produto antes de ter lido e percebido todas as precauções de segurança.
- Manter afastado do calor, faísca, chama aberta e/ou superfícies quentes. — Não fumar.
- Manter o recipiente bem fechado.
- Não respirar névoas, vapores e/ou aerossóis.
- Lavar cuidadosamente após manuseamento.
- Usar luvas de proteção/vestuário de proteção/proteção ocular/proteção facial.
- Usar o equipamento de proteção individual exigido.

#### Resposta

- Em caso de incêndio: para a extinção utilizar os meios adequados.
- EM CASO DE INALAÇÃO: retirar a vítima para uma zona ao ar livre e mantê-la em repouso numa posição que não dificulte a respiração.
- Contacte imediatamente um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS ou um médico.
- SE ENTRAR EM CONTACTO COM A PELE (ou o cabelo): despir/retirar imediatamente toda a roupa contaminada. Enxaguar a pele com água/tomar um duche.
- Lavar a roupa contaminada antes de a voltar a usar.
- Tratamento específico, ver informação de primeiros-socorros suplementar.
- SE ENTRAR EM CONTACTO COM OS OLHOS: enxaguar cuidadosamente com água durante vários minutos. Se usar lentes de contacto, retire-as, se tal lhe for possível. Continuar a enxaguar.
- EM CASO DE INGESTÃO: Enxaguar a boca. NÃO provocar o vômito.
- EM CASO DE exposição ou suspeita de exposição: consulte um médico.
- Em caso de indisposição, consulte um médico.

#### Conservação/Eliminação

- Eliminar o conteúdo e/ou recipiente de acordo com a regulamentação local, regional, nacional e/ou internacional.

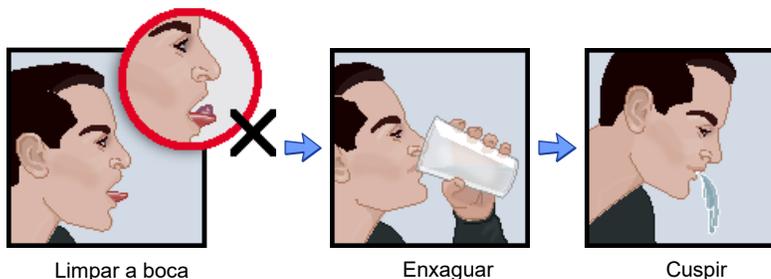
## 10 Colheita, transporte e conservação de amostras

Proceda à colheita de expetoração ou de expetoração induzida com aerossol seguindo os procedimentos padrão da sua instituição. Consulte os regulamentos nacionais de biossegurança ou a recomendação da OMS<sup>11</sup> para obter instruções detalhadas.

### 10.1 Colheita

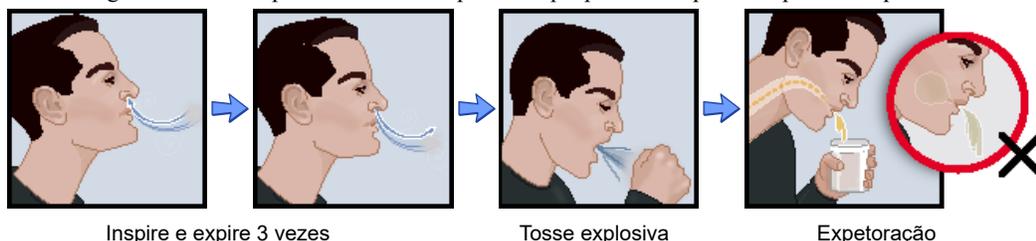
A melhor altura para colher uma amostra é de manhã, logo após acordar.

1. Se o paciente não for assistido por um especialista em cuidados de saúde, certifique-se de que o paciente está sozinho numa sala bem ventilada ou no exterior sem ninguém por perto, para evitar uma possível transmissão da doença através de gotículas.
2. Peça ao paciente para enxaguar a boca com água. A expetoração não deve conter quaisquer partículas de alimentos. Ver Figura 1.



**Figura 1: O paciente enxagua a boca com água.**

3. Abra o recipiente apenas quando estiver pronto para produzir expetoração.
4. Inspire e expire repetidamente 3 vezes o mais profundamente possível e, em seguida, expire o ar com uma tosse explosiva. Ver Figura 2. Isto deve produzir muco dos pulmões que pode ser expetorado para o recipiente.



**Figura 2: O paciente expetora para o recipiente.**

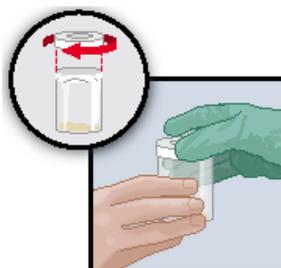
“Cuspo” da boca ou corrimento nasal NÃO são amostras adequadas. Certifique-se de que expetora para o recipiente sem contaminar o exterior. Volume de expetoração necessário: pelo menos, 1 ml ou mais. Consulte a Tabela 1 para definir o volume adequado da amostra.

**Tabela 1: Volume adequado da amostra**

Tipo de amostra	Volume mínimo para um teste	Volume de amostra máximo	Rácio amostra para reagente de amostra (SR)
Sedimento de expetoração	0,5 ml	2,5 ml	1:3 <sup>a</sup>
Expetoração não processada	1 ml	4,0 ml	1:2

<sup>a</sup> O rácio amostra para SR de 1:2 deve ser utilizado com um volume da amostra igual ou superior 0,7 ml para um teste.

5. Feche o recipiente hermeticamente e leve-o até ao local de testagem de imediato. Ver Figura 3.



**Figura 3: Feche o recipiente hermeticamente.**

6. Teste expetoração não processada ou sedimento de expetoração concentrado/descontaminado.

## 10.2 Conservação e transporte

Sedimento de expetoração: conserve os sedimentos ressuspensos entre 2 °C e 8 °C durante até 7 dias.

Expetoração não processada: conserve a expetoração não processada entre 2 °C e 40 °C durante até 15 dias.

## 11 Procedimento do ensaio

### 11.1 Procedimento para sedimentos de expetoração descontaminados e concentrados

**Nota** Rejeite amostras que contenham partículas de alimentos visíveis ou outras partículas sólidas.

*Requisitos de volume:* os sedimentos de expetoração preparados de acordo com o método de Kent e Kubica<sup>12</sup> e ressuspensos em tampão fosfato/H<sub>2</sub>O 67 mM podem ser testados utilizando o ensaio Xpert MTB/RIF Ultra. Depois da ressuspensão, reserve pelo menos 0,5 ml do sedimento ressuspensionado para o ensaio Xpert MTB/RIF Ultra. Para todos os volumes inferiores a 0,7 ml efetue os passos 1–6. Estes passos requerem 3 partes de reagente de amostra (SR) para 1 parte de sedimento, de modo a gerar um volume adequado (~2 ml) para um desempenho ótimo do ensaio.

Se o volume da amostra for igual ou superior a 0,7 ml, o volume de teste adequado pode ser produzido adicionando 2 partes de SR para 1 parte de sedimento. Neste exemplo, 1,4 ml de SR seriam adicionados a 0,7 ml de sedimento. Estes volumes aumentam num rácio de 2 partes de SR para 1 parte de sedimento.

1. Deixe o cartucho atingir uma temperatura de 15 °C–40 °C. Rotule cada cartucho do ensaio Xpert MTB/RIF Ultra com a ID da amostra. Ver Figura 4.

**Nota** Escreva na parte lateral do cartucho ou coloque um rótulo de identificação. Não coloque o rótulo na tampa do cartucho nem sobre o código de barras 2D existente no mesmo.



**Figura 4: Escreva no cartucho com uma caneta de marcação permanente**

2. Misture o sedimento agitando-o no vórtice ou utilize uma pipeta para aspirar e ejetar o material o número de vezes suficiente para garantir que todos os organismos estão em suspensão.
3. Transfira 0,5 ml do total do pellet ressuspensionado para um tubo cónico com tampa roscada para o ensaio Xpert MTB/RIF Ultra utilizando uma pipeta de transferência.

**Nota** Conserve os sedimentos ressuspensos entre 2 °C e 8 °C, caso não sejam processados de imediato. Não execute o ensaio Xpert MTB/RIF Ultra em sedimentos ressuspensos que tenham sido refrigerados durante um período > 7 dias.

4. Utilizando uma pipeta de transferência, transfira 1,5 ml de reagente de amostra (SR) do ensaio Xpert MTB/RIF Ultra para 0,5 ml de sedimento ressuspensionado. Aperte bem a tampa.
5. Agite vigorosamente 10 a 20 vezes ou leve ao vórtice durante pelo menos 10 segundos.

**Nota** Um movimento para a frente e para trás corresponde a uma única agitação.

6. Incube durante 10 minutos a 15 °C–40° C e, depois, agite vigorosamente a amostra 10 a 20 vezes ou leve ao vórtice durante pelo menos 10 segundos.
7. Proceda à incubação da amostra a 15 °C–40° C durante mais 5 minutos.

## 11.2 Procedimento para expetoração não processada

*Requisito de volume:* é necessário  $\geq 1$  ml de expetoração não processada.

1. Deixe o cartucho atingir uma temperatura de 15 °C–40 °C. Rotule cada cartucho do ensaio Xpert MTB/RIF Ultra com a ID da amostra. Ver Figura 4.

---

**Nota** Escreva na parte lateral do cartucho ou coloque um rótulo de identificação. Não coloque o rótulo na tampa do cartucho nem sobre o código de barras 2D existente no mesmo.

---

2. Após receber a amostra num recipiente de recolha de expetoração estanque, abra cuidadosamente a tampa do recipiente de recolha de expetoração e examine o conteúdo para se certificar de que não existem partículas de alimentos nem outras partículas sólidas. Ver Figura 5.

---

**Nota** Rejeite amostras que contenham partículas de alimentos visíveis ou outras partículas sólidas.

---



**Figura 5: Abrir o recipiente da amostra**

3. Verta cerca de 2 vezes o volume do SR na expetoração (diluição 2:1, SR:expetoração). Ver Figura 6.

---

**Nota** Deposite o SR remanescente e o frasco num recipiente para resíduos químicos.

---



**Figura 6: Exemplos de diluições 2:1**

4. Recoloque e aperte bem a tampa. Agite vigorosamente 10 a 20 vezes ou leve ao vórtice durante pelo menos 10 segundos.

**Nota** Um movimento para a frente e para trás corresponde a uma única agitação.

5. Proceda à incubação da amostra a 15 °C–40° C durante 10 minutos.
6. Agite vigorosamente a amostra 10 a 20 vezes ou leve ao vórtice durante pelo menos 10 segundos. Proceda à incubação da amostra a 15 °C–40° C durante mais 5 minutos.

**Nota** Certifique-se de que a amostra se encontra totalmente liquefeita. Se a amostra não se encontrar liquefeita, repita o passo 6.

### 11.3 Preparação do cartucho

Antes de preparar o cartucho, certifique-se de que:

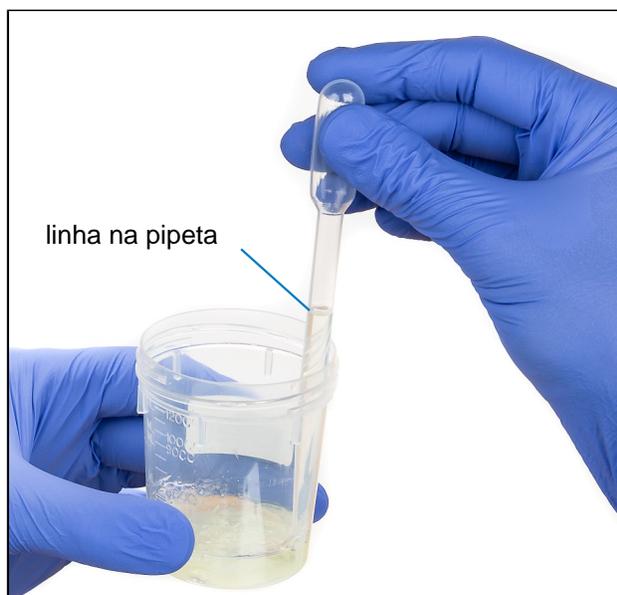
- Importante**
- O ficheiro de definição do ensaio (ADF)Xpert MTB/RIF Ultra foi transferido para o dispositivo móvel e instalado no instrumento Omni.
  - O instrumento Omni está conectado ao dispositivo móvel.

Depois de adicionar a amostra tratada com reagente de amostra ao cartucho, a amostra permanece estável durante o seguinte tempo:

- Nota**
- Amostra de *sedimento de expetoração* durante 1,5 horas
  - Amostra de *expetoração não processada* durante 2,5 horas

Assim que a amostra tiver sido adicionada ao cartucho, este deve permanecer a 15 °C–40° C antes de iniciar o teste.

1. Abra a tampa do cartucho e depois abra o recipiente da amostra.
2. Usando a pipeta de transferência fornecida, aspire a amostra liquefeita até imediatamente acima da linha na pipeta. Não prossiga com o processamento da amostra no caso de o volume ser insuficiente. Ver Figura 7.



**Figura 7: Aspirar até à linha na pipeta**

3. Transfira a amostra para a câmara da amostra do cartucho Xpert MTB/RIF Ultra. Distribua a amostra lentamente para minimizar o risco de formação de aerossol. Ver Figura 8.



**Figura 8: Distribuir a amostra na câmara da amostra do cartucho**

4. Feche a tampa do cartucho firmemente. Se for necessário repetir o teste, a amostra liquefeita remanescente pode ser conservada conforme indicado na Tabela 2.

**Tabela 2: Tempos e temperaturas de conservação de amostras liquefeitas**

Tipo de amostra liquefeita	Tempo de ocupação	Temperatura
----------------------------	-------------------	-------------

Tipo de amostra liquefeita	Tempo de ocupação	Temperatura
Expetoração não processada	2,5 horas	15 °C–40 °C
Sedimento de expetoração	1,5 horas	15 °C–40 °C

## 11.4 Número de execuções que podem ser efetuadas a carga de pilha completa

Pode ser efetuado um mínimo de 2 execuções de ensaio com 1 carga completa da pilha *interna* do Omni.

Pode ser efetuado um mínimo de 4 execuções de ensaio com 1 carga completa da pilha *externa* do Omni.

## 11.5 Iniciar o teste

1. Ligue o instrumento Omni. Prima o botão de alimentação vermelho na parte posterior do instrumento Omni durante 2 segundos.

### Nota

Demora cerca de dois minutos até que o instrumento arranque. Durante este período, o instrumento efetua um procedimento de autoteste que inclui a abertura e o fecho da porta do cartucho. Quando o instrumento está pronto, a luz de atividade branca intermitente acende.

2. Ligue o dispositivo móvel. Prima o botão de alimentação existente no lado direito do dispositivo móvel durante breves segundos.
3. Passe um dedo pelo ecrã inicial do dispositivo móvel para o desbloquear.
4. Na aplicação Iniciador de aplicações, toque no ícone **Omni** para iniciar a aplicação móvel Omni (ver Figura 9). Aparece o ecrã Iniciar sessão (Login) da Cepheid.

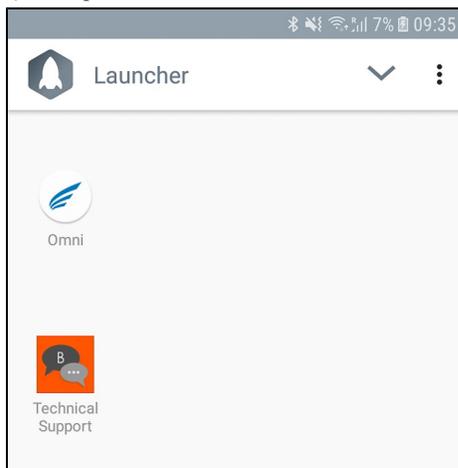
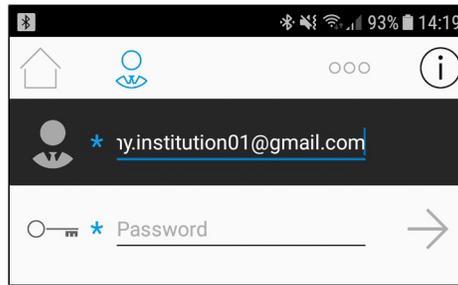


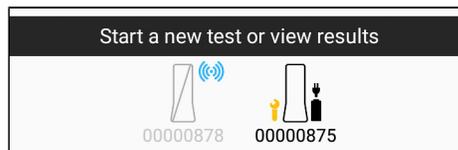
Figura 9: Aplicação Omni

5. No ecrã de início de sessão da Cepheid, toque em **INICIAR SESSÃO (LOGIN)**.
6. Toque no campo **Nome do utilizador (User Name)** e utilize o teclado para escrever o seu nome de utilizador. A Figura 10 mostra um exemplo de um nome de utilizador escrito no campo (p. ex., my.institution01@gmail.com).



**Figura 10: Campos Nome do utilizador e Palavra-passe**

7. Toque no campo **Palavra-passe (Password)**, escreva a sua palavra-passe e toque na **seta adjacente** para introduzir a informação de início de sessão (ver Figura 10). Aparece o ecrã Início (Home).
8. Verifique se aparece(m) o(s) ícone(s) do instrumento no fundo do ecrã, como ilustrado na Figura 11.



**Figura 11: Exemplo de um instrumento Omni conectado ao dispositivo móvel**

9. No ecrã Início, toque no ícone **Iniciar novo teste (Start New Test)** (ver Figura 12). Surge o ecrã ID do paciente.

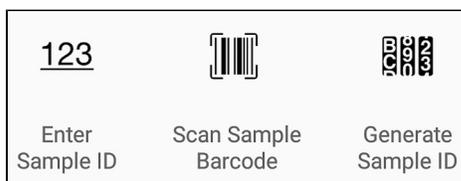


**Figura 12: Ícone Iniciar novo teste no ecrã Início**

10. Introduza a ID do paciente (Patient ID) manualmente ou lendo-a.
  - **Entrada manual:** Toque no campo **ID do paciente (Patient ID)** e introduza a ID do paciente.
  - **Leitura do código de barras:** Se tem um código de barras com a ID do paciente na documentação do pedido de teste, clique no ícone de código de barras junto ao campo **ID do paciente (Patient ID)**. Aponte a câmara traseira do dispositivo móvel ao código de barras no papel para ler o código de barras. Enquanto olha para o ecrã, sobreponha a mira ao código de barras e mantenha o dispositivo móvel imobilizado. Quando o dispositivo móvel reconhece o código de barras, é emitido um sinal sonoro e a caixa de diálogo do código de barras abre-se. Verifique se a ID na caixa de diálogo corresponde à ID no pedido de teste e clique em **CONFIRMAR (CONFIRM)**.
11. Desloque para baixo para localizar e toque na **seta para avançar** no fundo do ecrã ID do paciente (Patient ID). O ecrã ID do paciente (Patient ID) abre-se.

**Nota** Pode introduzir informação adicional sobre o paciente (data de nascimento, nome, sexo e morada do paciente) nos campos do ecrã ID do paciente (Patient ID), caso esteja pré-configurado pelo seu administrador institucional.

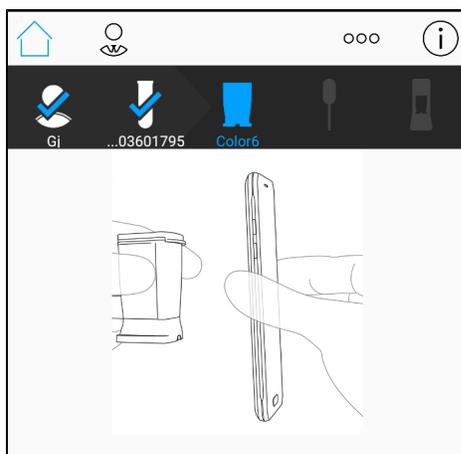
12. Introduza a ID da amostra manualmente ou lendo-a ou, ainda, gerando uma ID da amostra aleatoriamente (ver Figura 13):
  - **Entrada manual:** Toque no ícone **Introduzir ID da amostra (Enter Sample ID)** e, em seguida, escreva a ID da amostra no campo **ID da amostra (Sample ID)**. OU
  - **Leitura do código de barras:** Toque no ícone **Ler código de barras da amostra (Scan Sample Barcode)**. Aponte a câmara traseira do dispositivo móvel ao código de barras da ID da amostra no recipiente da amostra. Quando o dispositivo móvel reconhecer o código de barras, é emitido um sinal sonoro e a ID de amostra surge no campo **ID da amostra (Sample ID)**. OU
  - **Gerar ID:** toque no ícone **Gerar ID da amostra (Generate Sample ID)**. Um gerador de ID aleatória gera a ID da amostra no campo **ID da amostra (Sample ID)**, a qual pode registar no recipiente da amostra ou no pedido de teste.



**Figura 13: Ícones da ID da amostra**

**Nota** Pode introduzir informação adicional sobre a amostra (tipo de teste, descrição do tipo de amostra e notas) nos campos do ecrã da ID da amostra.

13. Desloque para baixo para localizar e toque na **seta para avançar** no fundo do ecrã da ID da amostra.
14. Utilizando a animação do dispositivo móvel como guia, ponha a parte traseira do dispositivo móvel próximo do rótulo do cartucho GeneXpert para ler a etiqueta NFC integrada no rótulo do cartucho (ver Figura 14). **NÃO** segure no tubo de reação localizado na parte de trás do cartucho. Quando o dispositivo móvel lê o cartucho, emite um único sinal sonoro.



**Figura 14: Ler o cartucho com o dispositivo móvel**

15. Verifique se o cartucho correto foi lido e se o nome do ensaio mostrado no ecrã corresponde bastante ao nome do ensaio no cartucho.

**Nota** O nome do ensaio mostrado no campo **Nome do ensaio (Assay Name)** pode não corresponder exatamente ao nome do ensaio no cartucho, o qual pode estar abreviado.

16. Desloque para baixo para localizar e toque na **seta para avançar** no lado direito do fundo do ecrã. Surge uma animação no ecrã como guia para o ajudar a carregar a amostra no cartucho.

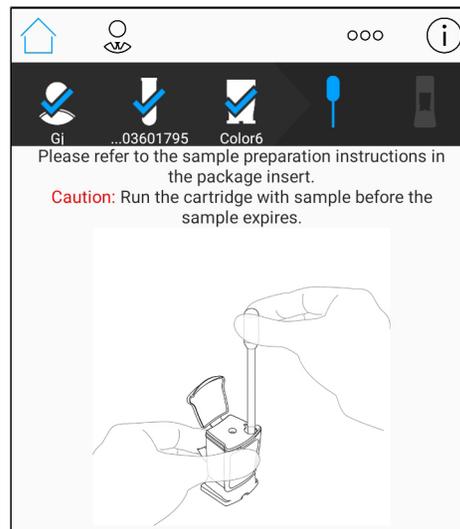


Figura 15: Carregar a amostra no cartucho

## 11.6 Carregamento do cartucho no GeneXpert Omni

1. Desloque para baixo para localizar e toque na **seta para avançar** no fundo do ecrã.
2. Toque no número de série do instrumento ligado ao dispositivo móvel para utilizá-lo para o teste. A porta do instrumento abre-se.
3. Com o rótulo do cartucho virado para fora, coloque o cartucho dentro do instrumento de modo que as calhas laterais do cartucho fiquem apenas à entrada das calhas recetoras do compartimento do cartucho.
4. Pressione suavemente o cartucho para dentro do instrumento, usando ambas as mãos.  
O mecanismo de carregamento puxa o cartucho para o interior do instrumento e a porta fecha-se.

**C\_Caution** Não toque ou interfira de outra forma qualquer com a porta quando esta está a fechar. Os sensores irão detetar interferências e interromper o teste.

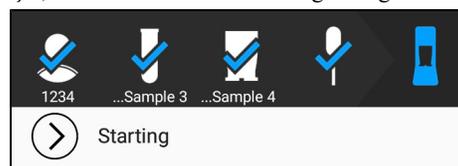
**C\_Caution** Nunca tente abrir nem fechar manualmente a porta do instrumento. Poderão ocorrer danos no mecanismo da porta se a porta for manuseada manualmente.

**C\_Caution** Depois de o teste ter começado, não mova o instrumento. Podem ocorrer resultados de teste inválidos se o instrumento for movimentado durante o processamento.

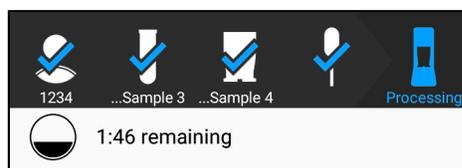
**C\_Caution** Não vire o instrumento quando estiver a ser executado um teste. Além de causar um erro e possíveis resultados de teste inválidos, poderão ocorrer danos no instrumento se o conteúdo do cartucho sair ou derramar para o interior do instrumento.

Depois de a porta se fechar, o pedido de teste é enviado ao instrumento e o teste começa.

O ecrã indica que o teste está a começar, conforme se mostra na imagem seguinte.



Em seguida, o ícone do fluxo de trabalho mais à direita indica que o teste está a ser processado e o ecrã apresenta as horas e os minutos restantes até o teste ser concluído.

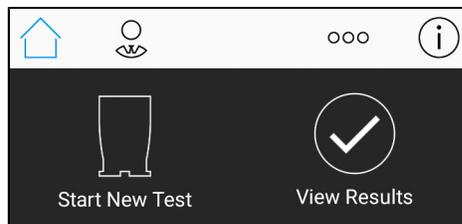


Quando o teste está concluído, a porta do instrumento abre-se e o ecrã fornece o resultado do teste.

5. Retire o cartucho e elimine-o de acordo com as políticas de resíduos perigosos da sua instituição.

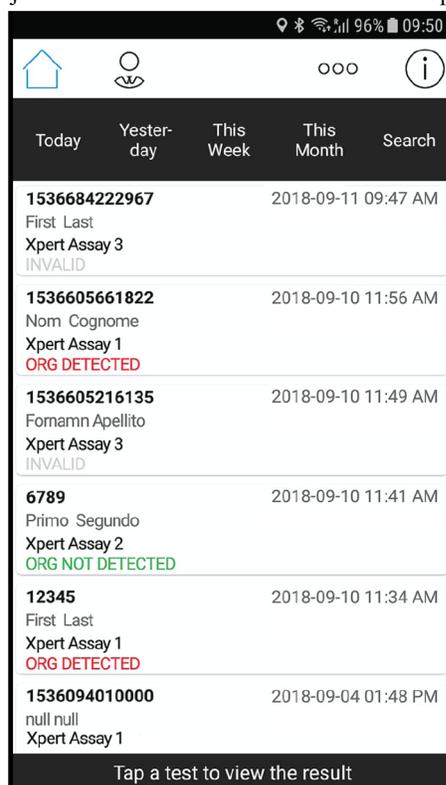
## 11.7 Visualização dos resultados

1. No ecrã Início, toque no ícone **Ver resultados (View Results)** (ver Figura 16).



**Figura 16: Ícone Ver resultados**

Os resultados dos testes realizados hoje são listados com o teste mais recente no topo (ver Figura 17).



**Figura 17: Ecrã Ver resultados**

2. Para ver a lista de resultados para um período de tempo diferente, toque numa das opções de período de resultados na parte superior do ecrã (ver Figura 18).

Today	Yester- day	This Week	This Month
-------	----------------	--------------	---------------

**Figura 18: Selecione o período de resultados**

3. Toque num teste listado para ver mais informações sobre o teste e imprima o resultado do teste tocando em **Imprimir resultado (Print Result)** no fundo do ecrã. Se os resultados não forem apresentados, certifique-se de que:
- O instrumento Omni está ligado.
  - O dispositivo móvel está a 30 metros (100 pés) ou menos do instrumento Omni.

## 12 Controlo de qualidade

Cada teste inclui um controlo de processamento da amostra (SPC) e um controlo de verificação da sonda (PCC).

### Controlo de processamento da amostra (SPC – Sample Processing Control)

Assegura que a amostra foi processada corretamente. O SPC contém esporos não infecciosos, sob a forma de um bolo seco de esporos que está incluído em cada cartucho para verificar o processamento adequado do MTB. O SPC verifica se ocorreu a lise do MTB se os organismos estiverem presentes e verifica se o processamento da amostra é adequado. Adicionalmente, este controlo deteta a inibição associada à amostra do ensaio de PCR em tempo real.

O SPC deve ser positivo em amostras negativas e pode ser negativo ou positivo em amostras positivas. O SPC é aprovado se preencher os critérios de aceitação validados. O resultado do teste será “Inválido (Invalid)” se o SPC não for detetado num teste negativo.

### Controlo de verificação da sonda (PCC)

Antes do início da reação de PCR, o Sistema GeneXpert Omni mede o sinal de fluorescência das sondas para monitorizar a reidratação da esfera, o enchimento do tubo de reação, a integridade da sonda e a estabilidade do corante. O PCC é aprovado se preencher os critérios de aceitação atribuídos.

## 13 Interpretação dos resultados

O Sistema GeneXpert Omni produz os resultados a partir dos sinais fluorescentes medidos e de algoritmos de cálculo incorporados. Os resultados podem ser vistos na janela **Ver resultados (View Results)**. Consulte a Figura 19, Figura 20 e Figura 21 para obter exemplos específicos e consulte a Tabela 4 para obter uma lista de todos os resultados possíveis.

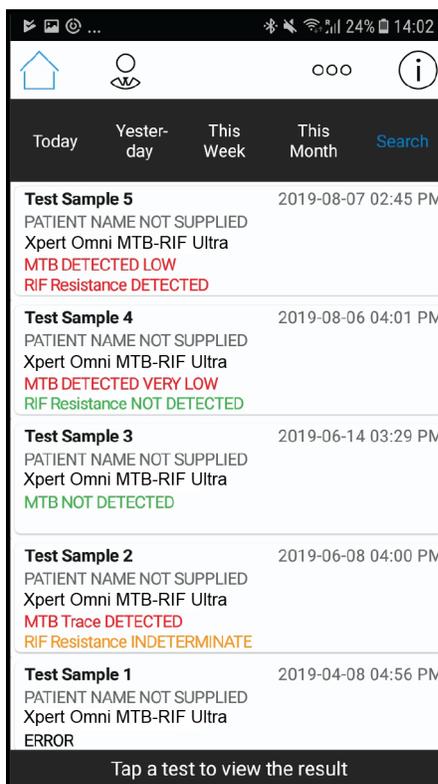


Figura 19: Visualização resumida mostrando 5 resultados de teste diferentes

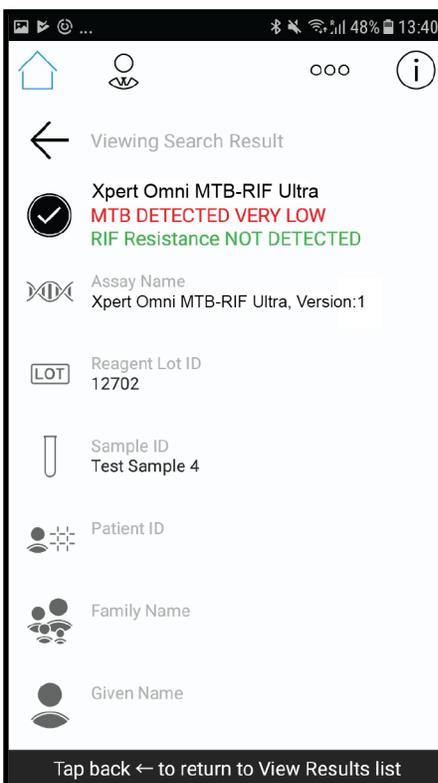
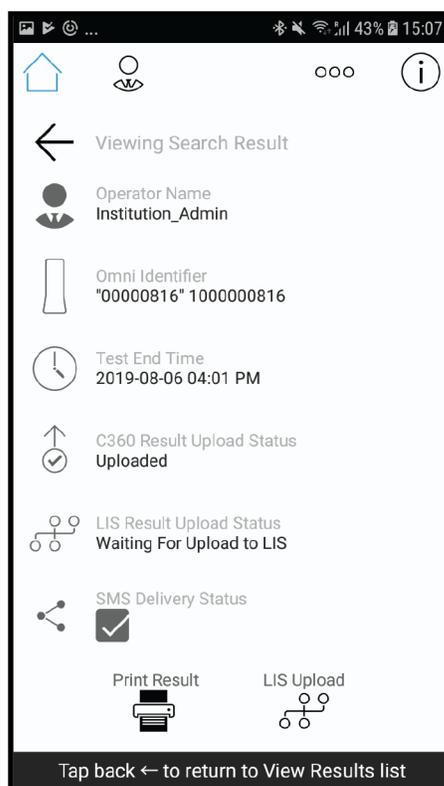


Figura 20: DETETADO MTB MUITO BAIXO; NÃO DETETADA Resistência à RIF (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance NOT DETECTED) (metade superior do ecrã)



**Figura 21: DETETADO MTB MUITO BAIXO; NÃO DETETADA Resistência à RIF (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance NOT DETECTED) (metade inferior do ecrã)**

**Tabela 3: Resultados do ensaio Xpert MTB/RIF Ultra e interpretação**

Resultado	Interpretação
DETETADO MTB ELEVADO; DETETADA Resistência à RIF (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance DETECTED)	<p>O alvo de MTB está presente dentro da amostra:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Foi detetada uma mutação na sequência-alvo do gene <i>rpoB</i>.</li> <li>SPC: NA (não aplicável). Não é necessário um sinal de SPC porque a amplificação de MTB pode competir com este controlo.</li> <li>Verificação da sonda: APROVADO (PASS). Todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.</li> </ul>
DETETADO MTB MÉDIO; DETETADA Resistência à RIF (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance DETECTED)	
DETETADO MTB BAIXO, DETETADA Resistência à RIF (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance DETECTED)	
DETETADO MTB MUITO BAIXO, DETETADA Resistência à RIF (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance DETECTED)	

Resultado	Interpretação
DETETADO MTB ELEVADO, NÃO DETETADA Resistência à RIF (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance NOT DETECTED)	<p>O alvo de MTB está presente dentro da amostra:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não foi detetada qualquer mutação na sequência-alvo do gene <i>rpoB</i>.</li> <li>• SPC: NA (não aplicável). Não é necessário um sinal de SPC porque a amplificação de MTB pode competir com este controlo.</li> <li>• Verificação da sonda: APROVADO (PASS). Todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.</li> </ul>
DETETADO MTB MÉDIO; NÃO DETETADA Resistência à RIF (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance NOT DETECTED)	
DETETADO MTB BAIXO; NÃO DETETADA Resistência à RIF (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance NOT DETECTED)	
DETETADO MTB MUITO BAIXO; NÃO DETETADA Resistência à RIF (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance NOT DETECTED)	
DETETADO MTB ELEVADO; resistência à RIF INDETERMINADA (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance INDETERMINATE)	<p>O alvo de MTB está presente dentro da amostra:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A resistência à RIF não pode ser determinada devido a picos de fusão inválidos.</li> <li>• SPC: NA (não aplicável). Não é necessário um sinal de SPC porque a amplificação de MTB pode competir com este controlo.</li> <li>• Verificação da sonda: APROVADO (PASS). Todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.</li> </ul>
DETETADO MTB MÉDIO, resistência à RIF INDETERMINADA (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance INDETERMINATE)	
DETETADO MTB BAIXO, Resistência à RIF INDETERMINADA (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance INDETERMINATE)	
DETETADO MTB MUITO BAIXO, resistência à RIF INDETERMINADA (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance INDETERMINATE)	

Resultado	Interpretação
<b>DETETADOS sinais de MTB, resistência à RIF INDETERMINADA (MTB Trace DETECTED; RIF Resistance INDETERMINATE)</b>	<p>O alvo de MTB está presente dentro da amostra:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A resistência à RIF não pode ser determinada devido à insuficiente deteção do sinal.</li> <li>• SPC: NA (não aplicável). Não é necessário um sinal de SPC porque a amplificação de MTB pode competir com este controlo.</li> <li>• Verificação da sonda: APROVADO (PASS). Todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.</li> </ul>
<b>MTB NÃO DETETADO (MTB NOT DETECTED)</b>	<p>O alvo de MTB não é detetado dentro da amostra:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SPC: APROVADO (PASS). O SPC preenche os critérios de aceitação.</li> <li>• Verificação da sonda: APROVADO (PASS). Todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.</li> </ul>
<b>INVÁLIDO (INVALID)</b>	<p>Não foi possível determinar a presença ou ausência do MTB. O SPC não cumpre os critérios de aceitação, a amostra não foi processada adequadamente ou a PCR foi inibida. Repita o teste. Consulte a secção Secção 13.1 deste documento.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MTB: INVÁLIDO (INVALID). Não foi possível determinar a presença ou ausência de ADN de MTB.</li> <li>• SPC: NÃO APROVADO (FAIL). O resultado do alvo de MTB é negativo e o Ct de SPC não se encontra dentro de um intervalo válido.</li> <li>• Verificação da sonda: APROVADO (PASS). Todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.</li> </ul>
<b>ERRO (ERROR)</b>	<p>Não foi possível determinar a presença ou ausência do MTB. Repita o teste. Consulte a secção Secção 13.1 deste documento.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MTB: SEM RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• SPC: SEM RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• Verificação da sonda: NÃO APROVADO (FAIL). Todos ou um dos resultados da verificação da sonda falharam.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> Se a verificação da sonda foi aprovada, o erro é causado pela falha de um dos componentes do sistema.</p>
<b>SEM RESULTADO (NO RESULT)</b>	<p>Não foi possível determinar a presença ou ausência do MTB. Repita o teste. Consulte a secção Secção 13.1 deste documento. SEM RESULTADO (NO RESULT) indica que os dados recolhidos foram insuficientes. Por exemplo, o utilizador parou um teste que estava a decorrer.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MTB: SEM RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• SPC: SEM RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• Verificação da sonda: NA (não aplicável) (NA [not applicable])</li> </ul>

Tabela 4: Ensaio Xpert MTB/RIF Ultra: Todos os resultados possíveis

Resultados de TB	Resultados de RIF
<b>DETETADO MTB ELEVADO (MTB DETECTED HIGH)</b>	<b>DETETADA resistência à RIF (RIF Resistance DETECTED)</b>
<b>DETETADO MTB ELEVADO (MTB DETECTED HIGH)</b>	<b>NÃO DETETADA resistência à RIF (RIF Resistance NOT DETECTED)</b>
<b>DETETADO MTB ELEVADO (MTB DETECTED HIGH)</b>	<b>Resistência à RIF INDETERMINADA (RIF Resistance INDETERMINATE)</b>
<b>DETETADO MTB MÉDIO (MTB DETECTED MEDIUM)</b>	<b>DETETADA resistência à RIF (RIF Resistance DETECTED)</b>

Resultados de TB	Resultados de RIF
DETETADO MTB MÉDIO (MTB DETECTED MEDIUM)	NÃO DETETADA resistência à RIF (RIF Resistance NOT DETECTED)
DETETADO MTB MÉDIO (MTB DETECTED MEDIUM)	Resistência à RIF INDETERMINADA (RIF Resistance INDETERMINATE)
DETETADO MTB BAIXO (MTB DETECTED LOW)	DETETADA resistência à RIF (RIF Resistance DETECTED)
DETETADO MTB BAIXO (MTB DETECTED LOW)	NÃO DETETADA resistência à RIF (RIF Resistance NOT DETECTED)
DETETADO MTB BAIXO (MTB DETECTED LOW)	Resistência à RIF INDETERMINADA (RIF Resistance INDETERMINATE)
DETETADO MTB MUITO BAIXO (MTB DETECTED VERY LOW)	DETETADA resistência à RIF (RIF Resistance DETECTED)
DETETADO MTB MUITO BAIXO (MTB DETECTED VERY LOW)	NÃO DETETADA resistência à RIF (RIF Resistance NOT DETECTED)
DETETADO MTB MUITO BAIXO (MTB DETECTED VERY LOW)	Resistência à RIF INDETERMINADA (RIF Resistance INDETERMINATE)
DETETADOS sinais de MTB (MTB Trace DETECTED) <sup>a</sup>	Resistência à RIF INDETERMINADA (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB NÃO DETETADO (MTB NOT DETECTED)	
INVÁLIDO (INVALID)	
ERRO (ERROR)	
SEM RESULTADO (NO RESULT)	

<sup>a</sup> Um resultado **DETETADOS sinais de MTB (MTB Trace DETECTED)** significa que são detetados níveis baixos de ADN do complexo MTB, mas não foi detetado qualquer resultado de resistência à RIF. Tal acontece devido ao aumento de sensibilidade na deteção de ADN do complexo MTB utilizando alvos multicópia *IS6110* e *IS1081* por oposição à deteção da resistência à RIF utilizando o gene *rpoB* de cópia única. Por conseguinte, um resultado de resistência ou suscetibilidade à RIF não pode ser determinado numa amostra com resultado **DETETADOS sinais de MTB (MTB Trace DETECTED)**. Uma amostra **DETETADOS sinais de MTB (MTB Trace DETECTED)** é sempre **Resistência à RIF INDETERMINADA (RIF Resistance INDETERMINATE)**.

### 13.1 Procedimento de repetição do teste

Se tiver *expetoração não processada* ou *sedimento de expectoração remanescentes*, utilize sempre SR novo para descontaminar e liquefazer a expectoração ou o sedimento antes de efetuar o ensaio. Consulte a Secção 11.1 ou Secção 11.2.

Se tiver *a mostra tratada com SR remanescente suficiente*, consulte a Tabela 2 para determinar se a amostra pode ser utilizada para repetir o teste.

Quando repetir o teste, utilize sempre um cartucho novo e inicie o teste de imediato. Ver Secção 11.3.

### 13.2 Motivos para repetir o ensaio

Repetir o teste usando um novo cartucho se ocorrer um dos seguintes resultados do teste.

- Um resultado **INVÁLIDO (INVALID)** indica que o SPC falhou. A amostra não foi processada adequadamente ou a PCR foi inibida.
- Um resultado **ERRO (ERROR)** indica que o PCC falhou e que o ensaio foi abortado, possivelmente devido ao tubo de reação não ter sido adequadamente enchido, à deteção de um problema de integridade da sonda de reagente, a terem sido excedidos os limites de pressão máxima ou a falha do Sistema GeneXpert Omni.
- **SEM RESULTADO (NO RESULT)** indica que os dados recolhidos foram insuficientes. Por exemplo, o utilizador parou um teste que estava a decorrer.

## 14 Limitações

Como a detecção de ADN do complexo MTB depende do número de organismos presentes na amostra, os resultados fidedignos do ensaio dependem da correta colheita, manuseamento e conservação da amostra. Podem ocorrer resultados de teste errados devido a colheita de amostra incorreta, não efetuada de acordo com o procedimento recomendado para colheita, manuseamento e conservação da amostra, erro técnico, troca de amostras ou porque a concentração no material inicial era insuficiente. O cumprimento cuidadoso das instruções deste folheto é necessário para evitar resultados errados.

Um resultado positivo do teste não indica necessariamente a presença de microrganismos viáveis. Contudo, presume-se a presença de MTB e de resistência à rifampicina.

Mutações ou polimorfismos nas regiões de ligação do primer ou da sonda podem afetar a detecção de estirpes novas ou desconhecidas de MDR-MTB ou resistentes à rifampicina, originando resultados falsos de sensibilidade à rifampicina.

O desempenho do ensaio Xpert Omni MTB/RIF Ultra não foi avaliado em pacientes com idade inferior a dezoito anos.

O ensaio Xpert Omni MTB/RIF Ultra não confirma a suscetibilidade à rifampicina, pois podem existir mecanismos de resistência à rifampicina para além dos detetados por este dispositivo, os quais podem estar associados à falta de resposta clínica ao tratamento. As amostras que contenham ADN do complexo MTB e mutações do gene *rpoB* associadas à resistência à rifampicina detetados pelo ensaio Xpert Omni MTB/RIF Ultra devem ser consideradas para testes adicionais de suscetibilidade a fármacos.

O desempenho do teste Xpert Omni MTB/RIF Ultra está dependente da proficiência e adesão do operador aos procedimentos do ensaio. Os erros do procedimento do ensaio podem provocar resultados falsos-positivos ou falsos-negativos. Todos os operadores do dispositivo devem ter formação adequada para utilização do dispositivo.

Os resultados **DETETADOS sinais de MTB (MTB Trace DETECTED)** podem necessitar de mais informação clínica dos pacientes e mais consideração do contexto clínico para as decisões de tratamento da TB que são tomadas em determinadas situações.

Os sedimentos de expetoração concentrados utilizados para a avaliação do desempenho do ensaio Xpert Omni MTB/RIF Ultra foram preparados segundo o método NALC-NaOH descrito em Kent e Kubica.<sup>11</sup> A utilização de outros métodos de preparação de sedimento poderá alterar o desempenho do teste.

Foi comunicada uma sensibilidade mais baixa em pacientes pediátricos devido à natureza difusa da infeção pulmonar por MTB neste grupo de pacientes, e a dificuldades encontradas na obtenção de amostras adequadas.<sup>13,14</sup>

Os resultados do ensaio devem ser interpretados por um profissional de saúde qualificado em conjunto com a história clínica dos pacientes, os sinais e sintomas clínicos e os resultados de outros testes de diagnóstico.

## 15 Características do desempenho clínico

### 15.1 Ensaio Xpert MTB/RIF Ultra

#### Desenho do estudo clínico

As características do desempenho do ensaio Xpert MTB/RIF Ultra foram avaliadas no sistema do instrumento GeneXpert para a detecção de ADN do complexo MTB e para a detecção de mutações associadas à resistência à RIF em amostras de expetoração relativamente aos resultados de cultura (em meio sólido e/ou líquido) e aos testes de suscetibilidade a fármacos fenotípicos (TSAf), respetivamente. Este estudo multicêntrico utilizou amostras prospetivas e arquivadas de expetoração direta (em bruto) ou de sedimento concentrado. Os participantes incluíam pacientes com suspeita de TB pulmonar sem tratamento para a TB ou com menos de 3 dias de tratamento nos 6 meses anteriores ao início do estudo (participantes com suspeita de TB), bem como participantes anteriormente tratados para TB com suspeita de TB multirresistente (participantes com suspeita de MDR-TB).

Foi incluído um total de 1835 amostras, 1228 foram colhidas prospetivamente e 607 provinham de bancos de amostras arquivadas e congeladas. As amostras foram colhidas de participantes do estudo, 61% (n = 1111) do sexo masculino e 35% (n = 648) do sexo feminino; para 4% (n = 76) o sexo era desconhecido. As amostras foram obtidas em regiões geograficamente diversas: 12% (n=217) eram dos EUA e 88% (n=1618) eram de outros países.

### Desempenho do ensaio Xpert MTB/RIF Ultra vs. cultura para a detecção de MTB

Foram colhidas até três amostras de expetoração de cada participante do estudo para utilização no estudo clínico. Para as amostras prospetivas, a primeira amostra de expetoração foi testada com o ensaio Xpert MTB/RIF Ultra e as outras duas amostras foram utilizadas para cultura de TB. Para as amostras arquivadas, o ensaio Xpert MTB/RIF Ultra foi efetuado utilizando a primeira amostra com volume suficiente e foram obtidos os resultados das culturas dos testes de cuidados normais. Se o resultado do ensaio fosse não determinado (ou seja, **ERRO (ERROR), INVÁLIDO (INVALID) ou SEM RESULTADO (NO RESULT)**), este era repetido na mesma amostra caso existisse volume suficiente. A presença de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) em esfregaço foi determinada através da coloração de auramina-O (AO) (fluorescência) ou de Ziehl-Neelsen (ZN) de esfregaços com o resultado correspondente do ensaio Xpert MTB/RIF Ultra. O estado da cultura de MTB para todos os participantes foi definido com base nos resultados da cultura de MTB de todas as amostras colhidas num período de sete dias para cada participante.

A sensibilidade da detecção de MTB em amostras com esfregaços positivos e negativos foi de 99,5% (426/428), IC de 95%: 98,3; 99,9 e de 73,3% (200/273), IC de 95%: 67,7; 78,2, respetivamente. A especificidade global do ensaio Xpert MTB/RIF Ultra, independentemente dos resultados do esfregaço de BAAR, foi de 95,5% (1222/1280), IC de 95%: 94,2; 96,5.

### Desempenho do ensaio Xpert MTB/RIF Ultra vs. TSAf para a detecção de resistência à RIF

Os isolados de cultura de MTB positivos foram testados para TSAf para a rifampicina utilizando o método de proporções em ágar com meios Middlebrook ou Lowenstein-Jensen, a placa MIC para Mycobacterium tuberculosis da Thermo Fisher Scientific Sensititre™ ou o ensaio BD BACTEC™ MGIT™ 960 SIRE. O desempenho do ensaio Xpert MTB/RIF Ultra para a detecção de mutações associadas à resistência à RIF relativamente aos TSAf foi avaliado em isolados de culturas de MTB. Os resultados para a detecção de mutações associadas à resistência à RIF são reportados pelo ensaio Xpert MTB/RIF Ultra apenas quando a sequência do gene *rpoB* do complexo MTB é detetada. As amostras eram excluídas da análise, se o TSAf não tivesse sido efetuado ou se os resultados reportados fossem **MTB NÃO DETETADO (MTB NOT DETECTED)** e **MTB DETETADO: Resistência à RIF INDETERMINADA (MTB DETECTED: RIF Resistance INDETERMINATE)**. Das 67 amostras com resultados **Resistência à RIF INDETERMINADA (RIF Resistance INDETERMINATE)**, 63 eram **DETETADOS sinais de MTB (MTB Trace DETECTED)**; **Resistência à RIF INDETERMINADA (RIF Resistance INDETERMINATE)**.

A sensibilidade e a especificidade da detecção da rifampicina foram de 96,2% (128/133), IC de 95%: 91,5; 98,4 e de 96,3% (314/326), IC de 95%: 93,7; 97,9 respetivamente.

## 15.2 Ensaio Xpert Omni MTB/RIF Ultra

### Avaliação clínica

As características do desempenho do ensaio Xpert Omni MTB/RIF Ultra no sistema GeneXpert Omni foram avaliadas para a detecção de ADN do completo MTB e para a detecção de mutações associadas à resistência à RIF em amostras de expetoração relativamente a um teste TAAAN comercial, o ensaio Xpert MTB/RIF Ultra no sistema GeneXpert Dx. Foi realizado um estudo multicêntrico em dois locais - uma na África do Sul e um nos EUA, utilizando amostras restantes arquivadas de expetoração não processadas ou de sedimentos concentrados preparados a partir de expetoração induzida ou espontânea. Foi testado um total de 161 amostras com o ensaio Xpert Omni MTB/RIF Ultra e o teste comparador. O ensaio Xpert Omni MTB/RIF Ultra demonstrou uma percentagem de concordância positiva (PPA) de 100,0% (IC de 95%: 94,9-100,0) e uma percentagem de concordância negativa (NPA) de 95,6% (IC de 95%: 89,1-98,3) para a detecção de MTB. Os resultados são apresentados na Tabela 5.

**Tabela 5: O ensaio Xpert Omni MTB/RIF Ultra no sistema GeneXpert Omni vs. o ensaio Xpert MTB/RIF Ultra no sistema GeneXpert Dx**

		Ensaio Xpert MTB/RIF Ultra no sistema GeneXpert Dx		
		MTB detetado (MTB detected)	MTB não detetado (MTB not detected)	Total
Xpert Omni MTB/RIF Ultra no sistema GeneXpert Omni	MTB detetado (MTB detected)	71	4 <sup>a</sup>	75
	MTB não detetado (MTB not detected)	0	86	86
	Total	71	90	161

PPA	100,0% (IC de 95%: 94,9–100,0)
NPA	95,6% (IC de 95%: 89,1–98,3)

<sup>a</sup> Quatro amostras eram **DETETADOS** sinais de MTB (MTB Detected Trace DETECTED); Resistência à RIF indeterminada (RIF Resistance Indeterminate) pelo ensaio Xpert Omni MTB/RIF Ultra e **MTB não detetado** (MTB Not Detected) pelo método comparador.

O ensaio Xpert Omni MTB/RIF Ultra demonstrou uma PPA de 95,0% (IC de 95%: 76,4-99,1) e uma NPA de 100,0% (IC de 95%: 92,6-100,0) para a detecção de resistência à RIF. Os resultados são apresentados na Tabela 6.

**Tabela 6: O ensaio Xpert Omni MTB/RIF Ultra no sistema GeneXpert Omni vs. o ensaio Xpert MTB/RIF Ultra no sistema GeneXpert Dx**

		Xpert MTB/RIF Ultra no sistema GeneXpert Dx		
		RIF detetada	RIF não detetada	Total
<b>Xpert Omni MTB/RIF Ultra no sistema GeneXpert Omni</b>	RIF detetada	19	0	19
	RIF não detetada	1 <sup>a</sup>	48	49
	Total	20	48	68
PPA		95,0% (IC de 95%: 76,4-99,1)		
NPA		100,0% (IC de 95%: 92,6–100,0)		

<sup>a</sup> Uma amostra era **MTB detetado baixo** (MTB Detected Low); Resistência à RIF não detetada (RIF Resistance Not Detected) pelo ensaio Xpert Omni MTB/RIF Ultra e **MTB detetado alto** (MTB Detected High); Resistência à RIF detetada (RIF Resistance Detected) pelo método comparador.

#### Taxa não determinada

Foi testado um total de 162 amostras pelo ensaio Xpert Omni MTB/RIF Ultra das quais 158 foram válidas após os testes iniciais (97,5%) e 4 (2,5%) foram não determinadas. Das 4 amostras com resultados não determinados, todas produziram resultados válidos após repetição do teste. A taxa final de não determinados do ensaio Xpert Omni MTB/RIF Ultra foi de 0,0% (0/162).

## 16 Características do desempenho analítico

### 16.1 Substâncias que interferem

Foi efetuado um estudo com matriz de expectoração artificial para avaliar os efeitos de substâncias potencialmente interferentes com o ensaio Xpert MTB/RIF Ultra. Foi avaliado um total de 32 substâncias potencialmente interferentes. As substâncias endógenas potencialmente interferentes podem incluir, entre outras, sangue, pus (leucócitos), células do trato respiratório, mucina, ADN humano e ácido gástrico proveniente do estômago. Outras substâncias potencialmente interferentes podem incluir anestésicos, antibióticos, antibacterianos, fármacos anti-tuberculose, antivirais, broncodilatadores, broncodilatadores inalados, vacina intranasal viva do vírus da gripe, elixir bucal germicida, reagentes de processamento de amostras, medicação para *Pneumocystis jiroveci*, medicamentos homeopáticos para alívio das alergias, corticosteroides nasais, geles nasais, sprays nasais, anestésicos orais, expetorantes orais, tampões neutralizantes e o tabaco. Estas substâncias estão discriminadas na Tabela 7, com indicação das substâncias ativas e concentrações testadas. Incluíram-se no estudo amostras positivas e negativas. As amostras positivas foram testadas perto de 3 vezes o limite de detecção analítico utilizando células de BCG em réplicas de 8. As amostras negativas, compostas pela substância ausente da estirpe do MTB, foram testadas por substância em réplicas de 8 para determinar o efeito no desempenho do controle de processamento da amostra (SPC).

Não foram observados efeitos inibitórios para qualquer uma das 32 substâncias potencialmente interferentes testadas (Tabela 7).

Tabela 7: Substâncias que interferem

Substância	Descrição/Substância ativa	Concentração testada
Sangue	Sangue (humano)	5% (v/v)
Elixir bucal germicida	Gluconato de clorexidina (0,12%), solução a 20%	20% (v/v)
Reagentes de processamento de amostras	Cloreto de cetilpiridínio, 1% em NaCl a 2%	0,5% (v/v) em NaCl a 1%
Reagentes de processamento de amostras	Cloreto de cetilpiridínio, 1% em NALC a 2%	0,5% (v/v) em 1% NALC
Reagentes de processamento de amostras	Cloreto de cetilpiridínio, 1% em 2% NALC mais 25 mM citrato	0,5% (v/v) em 1% NALC mais 12,5 mM citrato
Ácido gástrico	Solução de pH 3 a 4 em água, neutralizada com bicarbonato de sódio	100% (v/v)
ADN/células humanas	HELA 229	10 <sup>6</sup> células/ml
Antimicótico; antibiótico	Suspensão oral de nistatina, 20%	20% (v/v)
Leucócitos (humanos)	Matriz de leucócitos/pus (30% de camada leucoplaquetária, 30% de plasma, 40% de PBS)	100% (v/v)
Anestésicos (entubação endotraqueal)	Cloridrato de lidocaína a 4%	30% (v/v)
Soluções nebulizantes	NaCl a 5% (p/v)	5% (p/v)
Mucina	Mucina a 5% (p/v)	5% (p/v)
Antibacteriano, sistêmico	Levofloxacina a 25 mg/ml	5 mg/ml
Corticosteroides nasais	Flucatisona a 500 mcg/spray	5 µg/ml
Broncodilatadores inalados	Sulfato de albuterol a 2,5 mg/3ml	75 µg/ml
Anestésicos orais	Orajel (benzocaína a 20%)	5% (p/v)
Fármacos antivirais	Aciclovir, IV 50 mg/ml	50 µg/ml
Antibiótico, pomada nasal	Neosporin (400 U bacitracina, 3,5 mg neomicina, 5000 U polimixina B)	5% (p/v)
Tabaco	Nicogel (extrato de tabaco a 40%)	0.5% (p/v)
Fármacos anti-tuberculose	Estreptomicina 1 mg/ml	25 µg/ml
Fármacos anti-tuberculose	Étambutol 1 mg/ml	50 µg/ml
Fármacos anti-tuberculose	Isoniazida 1 mg/ml	50 µg/ml
Expetorantes orais	Guaifenesina (400 mg/comprimido)	5 mg/ml
Fármacos anti-tuberculose	Pirazinamida 10 mg/ml	10 µg/ml
Gel nasal (homeopático)	Gel Zicam	50% (p/v)
Spray nasal	Fenilefrina 0,5%	1% (v/v)
Fármacos anti-tuberculose	Rifampicina 1 mg/ml	25 µg/ml

Substância	Descrição/Substância ativa	Concentração testada
Analgésico para a alergia (homeopático)	Óleo de melaleuca (<5% Cineole, >35% de Terpineno-4-01)	0,5% (v/v)
Vacina intranasal viva do vírus da gripe	Vacina viva do vírus da gripe FluMist	5% (v/v)
Medicação para <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Pentamidina	300 ng/ml (v/v)
Broncodilatador	Epinefrina (fórmula injetável)	1 mg/ml
Fármacos anti-tuberculose	Amoxicilina	25 µl

## 16.2 Sensibilidade analítica

Foram realizados estudos para determinar a sensibilidade analítica ou o limite de deteção (LoD) do ensaio Xpert Omni MTB/RIF Ultra utilizando a estirpe H37Rv do *Mycobacterium tuberculosis* e BCG (Bacilo de Calmette-Guerin) de *Mycobacterium bovis* diluídos em expetoração humana e sedimento de expetoração humana. Um resultado positivo para MTB baseia-se na deteção dos alvos IS1081/IS6110.

O LoD é a concentração mais baixa reportada em UFC/ml que pode ser distinguida de forma reprodutível a partir de amostras negativas com 95% de confiança. Foram avaliadas réplicas de, pelo menos, 20 para duas estirpes com 8 concentrações ao longo de 3 dias e o LoD foi determinado recorrendo à análise probit. Os LoD alegados estão resumidos na Tabela 8.

Tabela 8: Dados da análise probit e LoD alegados em UFC/ml

Espécies de micobactéria	Tipo de amostra	LoD alegado
<i>M. bovis</i> (BCG)	Expetoração	31,5
	Sedimento de expetoração	27,5
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	Expetoração	12,4
	Sedimento de expetoração	10,5

## 16.3 Especificidade analítica (exclusividade)

Foram testadas culturas de 30 estirpes de micobactérias não tuberculosas (MNT) com o ensaio Xpert MTB/RIF Ultra. Três réplicas de cada isolado foram contaminadas em tampão e testadas a uma concentração  $\geq 10^7$  UFC/ml. Ver Tabela 9.

Tabela 9: Estirpes MNT testadas quanto à especificidade

<i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>avium</i>	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Mycobacterium celatum</i>	<i>Mycobacterium simiae</i>
<i>Mycobacterium chelonae</i>	<i>Mycobacterium szulgai</i>
<i>Mycobacterium gordonae</i>	<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>
<i>Mycobacterium haemophilum</i>	<i>Mycobacterium triviale</i>
<i>Mycobacterium abscessus</i>	<i>Mycobacterium vaccae</i>
<i>Mycobacterium asiaticum</i>	<i>Mycobacterium xenopi</i>
<i>Mycobacterium flavescens</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>
<i>Mycobacterium fortuitum</i> subsp. <i>fortuitum</i>	<i>Mycobacterium interjectum</i>
<i>Mycobacterium gastri</i>	<i>Mycobacterium peregrinum</i>

<i>Mycobacterium genavense</i>	<i>Mycobacterium mucogenicum</i>
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	<i>Mycobacterium goodii</i>
<i>Mycobacterium kansasii</i>	<i>Mycobacterium shimodei</i>
<i>Mycobacterium malmoense</i>	<i>Mycobacterium phlei</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>	<i>Mycobacterium terrae</i>

Nas condições do estudo, todos os isolados de MNT foram reportados como sendo **MTB NÃO DETETADO (MTB NOT DETECTED)**. Incluíram-se no estudo controlos positivos e negativos. A especificidade era de 100%.

Adicionalmente, de modo a determinar se concentrações elevadas de MNT interfeririam com a deteção de níveis baixos de TB, seis das estirpes indicadas na Tabela 9 foram misturadas com a estirpe de H37Rv de TB em expetoração de modo a obter uma concentração final de 10<sup>6</sup> UFC/ml de MNT e de 36 UFC/ml de H37Rv.

As estirpes de MNT testadas relativamente à capacidade de interferir com a TB (H37Rv) detetada incluíam:

- *M. abscessus*, ATCC 19977
- *M. avium*, isolados clínicos do National Jewish Hospital
- *M. celatum*, isolados clínicos do National Jewish Hospital
- *M. kansasii*, ATCC 12478
- *M. gordonae*, ATCC 14470
- *M. intracellulare*, isolados clínicos do National Jewish Hospital

As estirpes de MNT testadas não interferiram com a deteção de 36 UFC/ml de *M. tuberculosis*; assim, os sinais foram idênticos aos obtidos quando a estirpe H37Rv foi testada isoladamente.

## 16.4 Espécies/estirpes testadas quanto à especificidade

Os microrganismos na Tabela 10, incluindo bactérias Gram-negativo, bactérias Gram-positivo, fungos, vírus e leveduras, foram testados relativamente a falsos positivos no ensaio Xpert MTB/RIF Ultra. Foram utilizadas réplicas de cada isolado para contaminar uma solução tampão e testados com uma concentração  $\geq 10^7$  UFC/ml (estirpes de bactérias e fungos) ou  $\geq 10^6$  cópias/ml (ADN genómico de bactérias e fungos) e  $\geq 10^5$  TCID<sub>50</sub> /ml (estirpes de vírus).

Tabela 10: Espécies e estirpes

<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Vírus sincial respiratório tipo B</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Rinovírus</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Chlamydomytila pneumoniae</i>	<i>Neisseria mucosa</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Nocardia asteroides</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Vírus Parainfluenza tipo 1</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Coronavírus</i>	<i>Vírus Parainfluenza tipo 2</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Vírus Parainfluenza tipo 3</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Vírus sincial respiratório tipo A</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Metapneumovírus humano (hMPV) 16 Tipo A1</i>		

Nas condições do estudo, todos os microrganismos testados foram reportados como sendo **MTB NÃO DETETADO (MTB NOT DETECTED)**. Incluíram-se no estudo controlos positivos e negativos. A especificidade era de 100%.

## 16.5 Inclusividade analítica

Foram testadas cinco estirpes de complexo MTB consistindo em 20 estirpes suscetíveis à rifampicina com uma região "core" do rpoB do tipo selvagem e 25 estirpes resistentes à rifampicina utilizando o ensaio Xpert Omni MTB/RIF Ultra. Foram testadas amostras de ADN de um total de 45 estirpes de MTB no Sistema GeneXpert Omni utilizando um protocolo Xpert Omni MTB/RIF Ultra modificado para testar ADN. Os componentes da reação final e as condições dos ciclos de PCR não foram alterados em relação ao protocolo concebido para testar amostras de pacientes. Todas as estirpes eram provenientes da coleção do laboratório do Hackensack University Medical Center. No seu conjunto, estas estirpes representam isolados de 12 países e continham 25 isolados resistentes à RIF compostos por mutações simples e duplas na região "core" do rpoB. As amostras foram testadas adicionando 100 µl de amostra de ADN à câmara do lisado do cartucho. As reações negativas utilizaram tampão como amostra. O ensaio identificou corretamente todas as 20 estirpes selvagens e identificou corretamente a resistência à rifampicina em todas as 25 estirpes resistentes à rifampicina com mutações na região "core" do rpoB.

## 16.6 Inativação analítica de micobactérias em amostras de expetoração

A capacidade de desinfecção do reagente de amostra do Xpert Omni MTB/RIF Ultra foi determinada usando um método de cultura tuberculicida quantitativo padronizado. As amostras de expetoração foram enriquecidas com uma concentração elevada de microrganismos *M. bovis* viáveis, misturadas com o reagente de amostra numa proporção de 2:1 e incubadas durante 15 minutos. Após a incubação a mistura reagente de amostra/expetoração foi neutralizada por diluição e filtração sendo, de seguida, efetuada a cultura. A viabilidade dos organismos *M. bovis* provenientes de expetoração tratada foi reduzida em, pelo menos, 6 log em comparação com o controlo não tratado.

Cada laboratório deve determinar a eficácia das propriedades desinfetantes do reagente de amostra, usando os seus métodos padronizados e deve cumprir os regulamentos sobre biossegurança recomendados.

## 17 Precisão e reprodutibilidade

A precisão e reprodutibilidade do teste Xpert Omni MTB/RIF Ultra foram determinadas recorrendo a um painel com 5 membros composto por amostras preparadas a ~1xLoD, 2-3xLoD e amostras negativas. Os testes foram realizados por 2 operadores em 3 locais. Os membros positivos do painel foram preparados através da contaminação de uma matriz de expetoração artificial com estirpes de MTB inativadas sensíveis à RIF ou resistentes a RIF. O membro negativo do painel continha apenas matriz de expetoração artificial. Cada membro do painel foi testado em réplicas de 2, uma vez por dia, por dois operadores durante 6 dias. Foram utilizados três lotes diferentes de kit de reagentes.

Os dados foram analisados calculando a concordância percentual qualitativa para cada membro do painel. A concordância percentual e a ausência de diferenças estatisticamente significativas demonstraram uma reprodutibilidade e precisão aceitáveis do teste Xpert Omni MTB/RIF Ultra no sistema GeneXpert Omni. Os resultados são apresentados na Tabela 11.

**Tabela 11: Concordância percentual dos resultados qualitativos para a deteção de MTB/RIF**

Composição	Local 1	Local 2	Local 3	Concordância total (%) e IC de 95% por membro do painel (n/N)
Negativo	100,0% 24/24	100,0% 24/24	95,8% 23/24	98,6% 92,5-99,8 (71/72)
~1xLoD MTB positivo baixo / suscetível à RIF	91,7% 22/24	91,7% 22/24	100,0% 24/24	94,4% 86,6-97,8 (68/72)
2-3xLoD MTB positivo moderado / suscetível à RIF	91,7% 22/24	100,0% 24/24	95,8% 23/24	95,8% 88,5-98,6 (69/72)

Composição	Local 1	Local 2	Local 3	Concordância total (%) e IC de 95% por membro do painel (n/N)
~1xLoD MTB positivo baixo / resistente à RIF	100,0% 24/24	100,0% 24/24	100,0% 24/24	100,0% 94,9-100 (72/72)
2-3xLoD MTB positivo moderado / resistente à RIF	100,0% 24/24	100,0% 24/24	100,0% 24/24	100,0% 94,9-100 (72/72)

## 18 Referências

1. Relatório da OMS de 2018. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>.
2. Relatório global sobre TB da OMS de 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf>.
3. Resistência anti-tuberculose no mundo: quarto relatório global. WHO/HTM/TB/2008.394
4. Morris SL, Bai GH, Suffys P, Portillo-Gomez L, Fairchok M, Rouse D. Molecular mechanisms of multidrug resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis*. 1995. 171:954-60.
5. Rattan, A., Kalia, A., & Ahmad, N. 1998. Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*: Molecular Perspectives. *Emerging Infectious Diseases*, 4(2), 195-209. <https://dx.doi.org/10.3201/eid0402.980207>.
6. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2008: Drug-Resistant Tuberculosis, A Survival Guide for Clinicians, Second Edition.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 1993. Richmond JY and McKinney RW (eds). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Guideline aprovada. Document M29 (consultar a edição mais recente).
9. REGULAMENTO (CE) N.º 1272/2008 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 16 de Dezembro de 2008 relativo à classificação, rotulagem e embalagem de substâncias e misturas, que altera e revoga a lista de recomendações de prudência, as Diretivas 67/548/CEE e 1999/45/CE e altera o Regulamento (CE) n.º 1907/2006.
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazardous Substances (26 de março de 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpart Z).
11. World Health Organization. 2012. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Tuberculosis laboratory biosafety manual. 1.Laboratories – standards. 2.Laboratory infection – prevention and control. 3.Tuberculosis – diagnosis. 4.Containment of biohazards. 5.Laboratory manuals. 6.Guideline. I.World Health Organization. ISBN 978 92 4 150463 8
12. Kent PT, Kubica GP. 1985. Public Health Mycobacteriology—*A Guide for Level III Laboratory*, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546.
13. Dunn JJ, Starke JR, Revell PA. 2016. Laboratory diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in children. *J Clin Microbiol* 54:1434 –1441. doi:10.1128/JCM.03043
14. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 161. pp 1376–1395, 2000.

## 19 Locais das sedes da Cepheid

### Sede corporativa

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Telefone:+ 1 408 541 4191 Fax: + 1 408 541 4192 [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com)

**Sede europeia**

Cepheid Europe SAS  
 Vira Solelh  
 81470 Maurens-Scopont  
 France

Telefone: + 33 563 825 300 Fax: + 33 563 825 301 [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com)

## 20 Assistência técnica

**Antes de nos contactar**

Antes de contactar a assistência técnica da Cepheid, reúna as seguintes informações:

- O nome do produto: Sistema GeneXpert Omni.
- A versão de software da aplicação Omni GeneXpert e do dispositivo móvel.
- Mensagens de erro com as quais se tenha deparado e notas que possua que descrevam o problema.
- O nome do ensaio e o número de lote situados na caixa do kit do ensaio e no rótulo do Xpert Cartridge (se pensar que o problema está relacionado com o ensaio).
- O número de série do Instrumento GeneXpert Omni.

**Estados Unidos da América**

Telefone: + 1 888 838 3222 E-mail: [techsupport@cepheid.com](mailto:techsupport@cepheid.com)

**França**

Telefone: + 33 563 825 319 E-mail: [support@cepheideurope.com](mailto:support@cepheideurope.com)

As informações de contacto para outros escritórios da Cepheid estão disponíveis no nosso website em [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) ou [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com) no separador **ASSISTÊNCIA (SUPPORT)**. Selecione a opção **Contacte-nos (Contact Us)**.

Termos e Condições da Cepheid podem ser encontrados em [www.cepheid.com/en/support/support/order-management](http://www.cepheid.com/en/support/support/order-management).

## 21 Tabela de símbolos

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Marcação CE — Conformidade Europeia
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Não reutilizar
	Código de lote
	Consultar as instruções de utilização
	Cuidado
	Fabricante
	Conteúdo suficiente para <i>n</i> testes

Símbolo	Significado
	Controlo
	Prazo de validade
	Limites de temperatura
	Riscos biológicos
	Líquidos inflamáveis
	Corrosivo para a pele
	Toxicidade reprodutiva e em órgãos
	Atenção



Cepheid AB  
Röntgenvägen 5  
SE-171 54 Solna,  
Sweden

