

Xpert[®] Xpress SARS-CoV-2/ Flu/RSV

REF XPCOV2/FLU/RSV-10

Instruções de utilização

Para utilização com os sistemas GeneXpert[®] Dx ou
GeneXpert[®] Infinity

IVD CE

Declarações relativas a marcas registadas, patentes e copyright

Trademark, Patents, and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] 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.

© 2020-2022 Cepheid.

See Section 26, Revision History for a description of changes.

Cepheid[®], o logótipo da Cepheid, GeneXpert[®], e Xpert[®] são marcas comerciais da Cepheid, registadas nos EUA e noutros países.

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.

© 2020-2022 Cepheid.

Consulte uma descrição das alterações em Secção 26, Histórico de revisões.

Xpert[®] Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV

1 Nome proprietário

Xpert[®] Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV

2 Nome comum ou usual

Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV

3 Utilização prevista

O teste Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV é um teste de RT-PCR multiplex em tempo real destinado à detecção qualitativa e diferenciação simultânea de ARN dos vírus SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B e sincicial respiratório (VSR) em amostras de exsudado nasofaríngeo ou nasal e/ou de lavado/aspirado nasal recolhidas de indivíduos com suspeita de infecção viral respiratória. Os sinais clínicos e sintomas de infecção viral respiratória devida a SARS-CoV-2, Influenza e VSR podem ser semelhantes.

Os resultados são para a detecção e diferenciação simultânea do ARN dos vírus SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B e VSR em amostras clínicas. Os resultados positivos são indicativos da presença do vírus identificado, mas não excluem infecção bacteriana ou coinfeção com outros agentes patogénicos não detetados pelo teste.

Os resultados negativos não excluem a infecção por SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B e/ou VSR e não devem ser utilizados como a única base para o tratamento ou outras decisões sobre o tratamento dos pacientes. Os resultados negativos devem ser combinados com observações clínicas, histórico do paciente e/ou informações epidemiológicas.

4 Resumo e explicação

A 31 de dezembro de 2019, foi inicialmente relatado à Organização Mundial de Saúde (OMS) um surto de uma doença respiratória de etiologia desconhecida na cidade de Wuhan, na província de Hubei, China.¹ As autoridades chinesas identificaram um novo coronavírus (2019-nCoV) que, entretanto, se espalhou a nível mundial, resultando numa pandemia da doença de coronavírus 2019 (COVID-19). A COVID-19 está associada a vários resultados clínicos, incluindo infecção assintomática, infecção ligeira das vias respiratórias superiores, doença respiratória inferior grave, incluindo pneumonia e falha respiratória e, nalguns casos, morte. O Comité Internacional da Taxonomia de Vírus (ICTV) renomeou o vírus de SARS-CoV-2.²

A gripe (Influenza) é uma infecção viral contagiosa do trato respiratório. A transmissão da gripe ocorre principalmente por via aérea (ou seja, tosse ou espirros) atingindo normalmente o pico nos meses de inverno. Os sintomas frequentes incluem febre, arrepios, cefaleias, mal-estar, tosse e congestão dos seios nasais. Podem também ocorrer sintomas gastrointestinais (por ex. náuseas, vômitos ou diarreia), principalmente em crianças, mas são menos comuns. Os sintomas surgem geralmente no prazo de até dois dias após a exposição a um indivíduo infetado. Pode verificar-se o desenvolvimento de pneumonia como complicação após uma infecção gripal, causando um aumento da morbilidade e da mortalidade em populações de crianças, idosos e pacientes imunocomprometidos.^{3,4}

Os vírus Influenza são classificados em tipos A, B e C, sendo que os dois primeiros causam a maioria das infeções em seres humanos. O vírus Influenza A (vírus da gripe A) é o tipo mais frequente de Influenzavirus em seres humanos e é geralmente responsável por epidemias de gripe sazonais e tem o potencial de causar pandemias. O vírus da gripe A também pode infetar animais como aves, suínos e equídeos. As infeções por Influenza B (vírus da gripe B) limitam-se, geralmente, a seres humanos e causam epidemias menos frequentemente.⁵ Os vírus da gripe A dividem-se ainda em subtipos com base em duas proteínas de superfície: a hemaglutinina (H) e a neuraminidase (N). A gripe sazonal é normalmente causada pelos subtipos de Influenza A: H1, H2, H3, N1 e N2.

O vírus sincicial respiratório (VSR), membro da família Pneumoviridae (anteriormente Paramyxoviridae) e que consiste em duas estirpes (subgrupos A e B) é também a causa de uma doença contagiosa que afeta principalmente crianças e idosos imunocomprometidos (p. ex., pacientes com doença pulmonar crónica ou submetidos a tratamento para doenças que reduzem a força do seu sistema imunitário).⁶ O vírus pode manter-se infeccioso durante horas em bancadas e brinquedos e pode causar infeções respiratórias superiores, como constipações, e infeções respiratórias inferiores que se manifestam sob a forma de bronquiolite e pneumonia.⁶ Aos dois anos de idade, a maioria das crianças já foi infetada pelo vírus sincicial respiratório mas, pelo facto de apenas desencadear uma imunidade fraca, tanto crianças como adultos podem ser reinfectados.⁶ Os sintomas aparecem quatro a seis dias após a infeção e são habitualmente autolimitados, durando aproximadamente uma a duas semanas em bebés. Em adultos, a infeção dura cerca de 5 dias e apresenta-se com sintomas semelhantes a uma constipação, como rinorreia, fadiga, cefaleias e febre. A época do VSR é algo idêntica à do vírus da gripe, uma vez que as infeções começam a aumentar durante o outono até ao início da primavera.^{5,6}

Programas de vigilância ativa, em conjunto com precauções de prevenção de infeções, são componentes importantes na prevenção da transmissão do SARS-CoV-2, Influenza e VSR. O recurso a ensaios que produzem resultados rápidos para identificar os pacientes infetados por estes vírus pode ser um fator importante para o controlo eficaz, a escolha adequada do tratamento e a prevenção de surtos generalizados.

O teste Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV é um teste de diagnóstico molecular *in vitro* que ajuda na deteção e diferenciação de ARN dos vírus da gripe A, da gripe B, VSR e SARS-CoV-2 e baseia-se numa tecnologia de amplificação de ácidos nucleicos amplamente utilizada. O teste Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV contém primers, sondas e controlos internos utilizados em RT-PCR para a deteção qualitativa e diferenciação *in vitro* de ARN do vírus da gripe A, da gripe B, VSR e SARS-CoV-2 em amostras do trato respiratório superior.

5 Princípio do procedimento

O teste Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV é um teste de diagnóstico *in vitro* para a deteção qualitativa e diferenciação de ARN do vírus da gripe A, da gripe B, VSR e SARS-CoV-2. O teste Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV realiza-se nos sistemas de instrumentos GeneXpert. Os primers e as sondas do teste Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV foram concebidos para amplificar e detetar sequências únicas, em genes da nucleocápside (N2) e do invólucro (E) do genoma do vírus SARS-CoV-2, na matriz (M) da gripe A, na polimerase básica (PB2) da gripe A, na proteína ácida (PA) da gripe A, na matriz (M) da gripe B, na proteína não estrutural (NS) da gripe B e na nucleocápside do vírus respiratório sincicial A e do vírus respiratório sincicial B.

Os sistemas do instrumento GeneXpert automatizam e integram a preparação de amostras, a extração e amplificação de ácidos nucleicos e a deteção da sequência-alvo em amostras simples ou complexas, utilizando ensaios de PCR em tempo real e RT-PCR. Os sistemas são constituídos por um instrumento, um computador e software pré-carregado para execução de testes e visualização dos resultados. Os sistemas requerem a utilização de cartuchos descartáveis de utilização única que contêm os reagentes para RT-PCR e onde decorre o processo de RT-PCR. Dado que os cartuchos são independentes, é minimizada a contaminação cruzada entre amostras. Para uma descrição completa dos sistemas, consulte o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Dx* ou o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Infinity*.

O teste Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV inclui reagentes para a deteção de ARN do vírus da gripe A e B, VSR e SARS-CoV-2 em amostras de exsudado nasofaríngeo, obtidas por zaragatoa nasal ou em amostras obtidas por lavado/aspirado nasal. Também estão incluídos no cartucho utilizado pelo instrumento GeneXpert um controlo de processamento da amostra (Sample Processing Control, SPC) e um controlo de verificação da sonda (Probe Check Control, PCC). O SPC está presente para controlar o processamento adequado da amostra e para monitorizar a presença de potenciais inibidores na reação de RT-PCR. O SPC também assegura que as condições da reação de RT-PCR (temperatura e tempo) são apropriadas para a reação de amplificação e que os reagentes de RT-PCR estão funcionais. O PCC verifica a reidratação dos reagentes, o enchimento do tubo de PCR no cartucho e confirma que todos os componentes da reação estão presentes no cartucho, incluindo a monitorização da integridade da sonda e da estabilidade do corante.

A amostra de exsudado nasofaríngeo, obtida por zaragatoa nasal ou por lavado/aspirado nasal é recolhida e colocada num tubo para transporte contendo 3 ml de meio de transporte viral ou 3 ml de solução salina. A amostra é rapidamente misturada invertendo o tubo de recolha cinco vezes. Utilizando a pipeta de transferência fornecida, a amostra é transferida para a câmara de amostra do cartucho Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV. O cartucho GeneXpert é carregado na plataforma do sistema do instrumento GeneXpert, que realiza o processamento da amostra automático, sem intervenção manual, e RT-PCR em tempo real para deteção de ADN viral.

6 Reagentes e instrumentos

6.1 Materiais fornecidos

O kit do Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV contém reagentes em quantidade suficiente para o processamento de 10 espécimes ou amostras para controlo de qualidade. O kit contém o seguinte:

Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV Cartuchos com tubos de reação integrados	10
Esfera 1, Esfera 2 e Esfera 3 (liofilizadas)	1 de cada por cartucho
Reagente de lise	1,0 ml por cartucho
Reagente de fixação	1,0 ml por cartucho
Reagente de eluição	3,0 ml por cartucho
Reagente de lavagem	0,4 ml por cartucho
Pipetas de transferência descartáveis	10-12 por kit
Folheto	1 por kit
As instruções para localizar (e importar) o ADF e documentação, tal como o folheto informativo, encontram-se em www.cepheid.com .	
Instruções para consulta rápida	2 por kit
Para utilização apenas com o sistema GeneXpert Xpress	

Nota As fichas de dados de segurança (FDS) estão disponíveis em www.cepheid.com ou 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.

7 Conservação e manuseamento

- Conserve os cartuchos Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV a 2-28 °C.
- Não abra a tampa do cartucho até estar pronto para realizar o teste.
- Não utilizar um cartucho molhado ou com fuga.

8 Materiais necessários, mas não fornecidos

- Zaragatoa de ponta estriada de nylon (Copan P/N 502CS01, 503CS01) ou equivalente
- Meio de transporte viral, 3 ml (Copan P/N 330C) ou equivalente
- Soro fisiológico a 0,9% (p/v), 3 ml
- Nasopharyngeal Sample Collection Kit for Viruses (Cepheid P/N SWAB/B-100, Copan P/N 305C) ou equivalente
- Nasal Sample Collection Kit for Viruses (Cepheid P/N SWAB/F-100, Copan P/N 346C) ou equivalente
- Sistemas GeneXpert Dx ou GeneXpert Infinity (o número de catálogo varia consoante a configuração): Instrumento GeneXpert, computador, leitor de código de barras, manual do utilizador.

Para o sistema GeneXpert Dx: software GeneXpert Dx versão 4.7b ou posterior

Para sistemas GeneXpert Infinity-80 e Infinity-48s: software Xpertise versão 6.4b ou posterior

9 Materiais disponíveis mas não fornecidos

Estão disponíveis controlos externos sob forma de vírus inativados em ZeptoMetrix (Buffalo, Nova Iorque, EUA).

- Controlo positivo externo: N.º de catálogo NATFRC-6C (NATrol Flu/RSV/SARS-CoV-2)
- Controlo negativo externo: N.º de catálogo #NATCV9-6C (Coxsackievirus A9)

10 Advertências e precauções

10.1 Geral

- Para utilização em diagnóstico *in vitro*.
- Os resultados positivos são indicativos da presença de ARN do vírus da gripe A, da gripe B, VSR e SARS-CoV-2.
- As características do desempenho deste teste foram estabelecidas com os tipos de amostras nasofaríngea e de exsudado nasal. Não se avaliou o desempenho deste ensaio com outros tipos de amostras.
- Trate todas as amostras biológicas, incluindo os cartuchos usados, como sendo capazes de transmitir agentes infecciosos. Dado que é frequentemente impossível saber que amostras biológicas poderão ser infecciosas, todas devem ser manuseadas com precauções normais. Orientações para o manuseamento de amostras estão disponíveis nos CDC (Centers for Disease Control and Prevention)⁷ dos EUA e no Clinical and Laboratory Standards Institute.⁸
- Siga os procedimentos de segurança determinados pela sua instituição para trabalhar com químicos e manusear amostras biológicas.
- Consulte os técnicos responsáveis pelos resíduos ambientais da sua instituição relativamente à eliminação correta dos cartuchos usados, uma vez que podem conter material de amplificação. As instituições devem verificar os requisitos de eliminação de resíduos perigosos dos respetivos países.

10.2 Amostras

- Manter condições de conservação adequadas durante o transporte da amostra, para assegurar a integridade da amostra (ver Secção 12. Colheita, transporte e conservação de amostras). Não foi avaliada a estabilidade da amostra em condições de transporte que não as recomendadas.

10.3 Ensaio/reagente

- Não abra a tampa do cartucho Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV, exceto ao adicionar a amostra.
- Não utilize um cartucho que tiver caído depois de o ter retirado da embalagem.
- Não agite o cartucho. Agitar ou deixar cair o cartucho após a abertura da respetiva tampa pode produzir resultados indeterminados.
- Não coloque o rótulo de ID da amostra na tampa do cartucho nem no rótulo de código de barras do cartucho.
- Não utilize um cartucho que tenha uma etiqueta de código de barras danificada.
- Não utilize um cartucho que tenha um tubo de reação danificado.
- Não utilize reagentes para além da sua data de expiração.
- Cada cartucho de utilização única Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV é utilizado para processar apenas um teste. Não reutilizar cartuchos processados.
- Cada pipeta descartável de utilização única é utilizada para transferir uma amostra. Não reutilize pipetas descartáveis.
- Não utilize um cartucho se este parecer húmido ou se o selo da tampa parecer estar partido.
- Use batas e luvas limpas. Troque de luvas entre o processamento de cada amostra.
- Na eventualidade de derrame da amostra ou dos controlos, use luvas e absorva o derrame com toalhetes de papel. Em seguida, limpe minuciosamente a área contaminada com uma diluição a 10% de lixívia doméstica à base de cloro. Aguarde no mínimo dois minutos de tempo de contacto. Certifique-se de que a área de trabalho está seca antes de utilizar etanol a 70% desnaturado para remover os resíduos de lixívia. Aguarde até que a superfície seque completamente antes de prosseguir. Em alternativa, siga os procedimentos padrão da sua instituição para casos de contaminação ou derrame. Para o equipamento, siga as recomendações do fabricante para a descontaminação do equipamento.
- 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 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 linhas de orientação relativas ao manuseamento e eliminação de resíduos médicos da OMS (Organização Mundial de Saúde).

11 Perigos químicos^{9,10}

Palavra-sinal: ATENÇÃO

Advertências de perigo GHS da ONU

- Nocivo por ingestão.
- Pode ser nocivo em contacto com a pele.
- Causa irritação ocular.

Recomendações de prudência GHS da ONU

Prevenção

- Lavar as mãos cuidadosamente após manuseamento.

Resposta

- Caso sinta indisposição, contacte um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS ou um médico.
- Em caso de irritação cutânea: consulte um médico.
- **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.
- Caso a irritação ocular persista: consulte um médico.

12 Colheita, transporte e conservação de amostras

A colheita, a conservação e o transporte adequados das amostras são fundamentais para o desempenho deste teste. A colheita inadequada e o manuseamento e/ou o transporte desadequados das amostras poderão produzir resultados falsos. Consulte o procedimento de colheita com zaragatoa nasofaríngea na Secção 12.1, o procedimento de colheita com zaragatoa nasal na Secção 12.2 e o procedimento de lavado/aspirado nasal na Secção 12.3.

As amostras de exsudado nasofaríngeo e nasal obtidas por zaragatoa e as amostras de lavado/aspirado nasal podem ser conservadas à temperatura ambiente (15-30 °C) durante até 24 horas no meio de transporte viral ou até 48 horas em solução salina, se o teste for realizado nos sistemas de instrumentos GeneXpert. Em alternativa, as amostras de exsudado nasofaríngeo e nasal obtidas por zaragatoa e as amostras de lavado/aspirado nasal podem ser conservadas refrigeradas (2-8 °C) até sete dias no meio de transporte viral ou em solução salina, até o teste ser realizado nos sistemas do instrumento GeneXpert.

Consulte as diretrizes da OMS: WHO Laboratory Biosafety Guidance Related to the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

12.1 Procedimento de colheita de amostra de zaragatoa nasofaríngea

1. Insira a zaragatoa em qualquer uma das narinas, passando-a até à nasofaringe posterior (ver Figura 1).

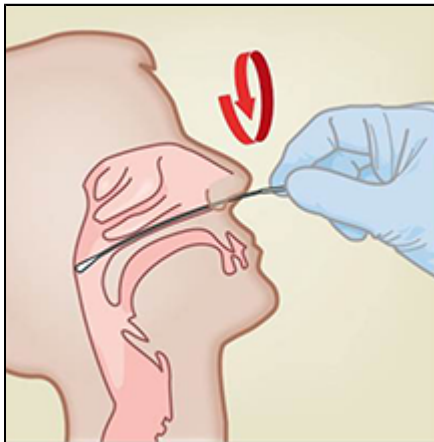


Figura 1. Colheita de amostra de zaragatoa nasofaríngea

2. Rode a zaragatoa, esfregando a nasofaringe várias vezes, com firmeza. Retire a zaragatoa e coloque-a no tubo contendo 3 ml de meio de transporte viral ou 3 ml de soro fisiológico.
3. Parta a zaragatoa pela linha de quebra indicada e tape bem o tubo de colheita de amostra.

12.2 Procedimento de recolha com zaragatoa nasal

1. Insira uma zaragatoa nasal 1 cm a 1,5 cm numa narina. Rode a zaragatoa no interior da narina durante três segundos enquanto aplica pressão com um dedo no exterior da narina (ver Figura 2).



Figura 2. Colheita com zaragatoa nasal para a primeira narina

2. Repita na outra narina com a mesma zaragatoa, aplicando pressão externa no exterior da outra narina (ver Figura 3). Para evitar a contaminação da amostra, não toque com a ponta da zaragatoa em qualquer outro local além da parte de dentro da narina.

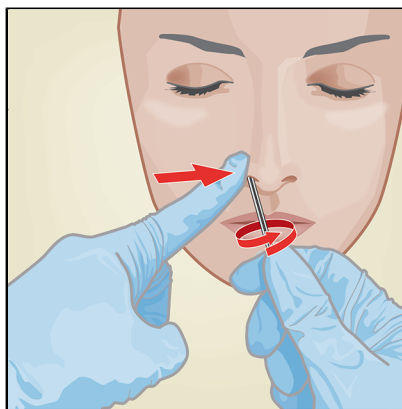


Figura 3. Colheita com zaragatoa nasal para a segunda narina

3. Retire a zaragatoa e coloque-a no tubo contendo 3 ml de meio de transporte viral ou 3 ml de soro fisiológico. Parta a zaragatoa pela linha de quebra indicada e tape bem o tubo de recolha de amostra.

12.3 Procedimento de lavado/aspirado nasal

1. As amostras de lavado/aspirado nasal podem ser recolhidas seguindo o procedimento padrão da instituição do utilizador. Deve também consultar as diretrizes da OMS relativas à recolha de amostras de lavado/aspirado nasal humano.
2. https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/virology_laboratories_and_vaccines/guidelines_collection_h5n1_humans/en/
3. Utilize uma pipeta de transferência limpa para transferir 600 µl de amostra para o tubo contendo 3 ml de meio de transporte viral ou 3 ml de solução salina e, em seguida, tape o tubo.

13 Procedimento

13.1 Preparação do cartucho

Importante Iniciar o teste dentro de 30 minutos após a adição da amostra ao cartucho.

1. Retire um cartucho da embalagem.
2. Verifique que o tubo de transporte da amostra está fechado.
3. Misture a amostra invertendo rapidamente 5 vezes o tubo de transporte da amostra. Abra a tampa do tubo para transporte da amostra.
4. Abra a tampa do cartucho.
5. Retire a pipeta de transferência da embalagem.
6. Aperte **totalmente o bolbo superior da pipeta de transferência até que o bolbo superior esteja totalmente plano**. Continue a manter o bolbo totalmente plano e coloque a ponta da pipeta no tubo para transporte da amostra (ver Figura 4).

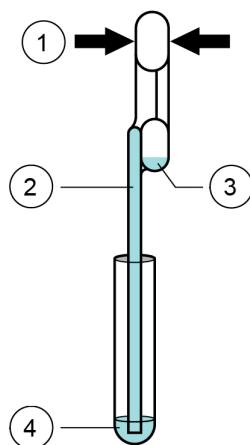


Figura 4. Pipeta de transferência

Número	Descrição
1	Aperte aqui.
2	Pipeta
3	Bolbo de reservatório de extravasamento
4	Amostra

- Mantenha a pipeta abaixo da superfície do líquido e liberte lentamente o bolbo superior da mesma para a encher de amostra antes de a remover do tubo. Não há problema se o líquido entrar no reservatório de extravasamento (ver Figura 4). Verifique que a pipeta não contém bolhas.
- Para transferir a amostra para o cartucho, volte a apertar completamente o bolbo superior da pipeta até que esteja totalmente plano, para esvaziar o conteúdo da pipeta (300 µl) para dentro da abertura grande (câmara de amostra) do cartucho, mostrada em Figura 5. Poderá permanecer algum líquido no reservatório de extravasamento. Descarte a pipeta usada.



Figura 5. Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV Cartucho (vista de cima)

Nota Tenha cuidado ao transferir o volume total de líquido para a câmara de amostra. Podem ocorrer resultados falsos negativos se não for adicionada amostra suficiente ao cartucho.

- Feche a tampa do cartucho.

13.2 Controlos externos

Os controlos externos descritos na secção 9 estão disponíveis, mas não são fornecidos e podem ser utilizados em conformidade com as organizações de acreditação locais, estaduais e federais, consoante aplicável.

Para executar um controlo utilizando o teste Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV, execute os seguintes passos:

1. Misture o controlo invertendo rapidamente cinco vezes o tubo de controlo externo. Abra a tampa do tubo de controlo externo.
2. Abra a tampa do cartucho.
3. Utilizando uma pipeta de transferência limpa, transfira uma carga da amostra de controlo externo (300 µl) para a grande abertura do cartucho, mostrada na figura 5.
4. Feche a tampa do cartucho.

13.3 Iniciar o teste

Nota Antes de iniciar o teste, certifique-se de que o sistema contém módulos com a versão de software GeneXpert Dx 4.7b ou posterior ou de software Infinity Xpertise 6.4b ou posterior, e de que o ficheiro de definição do ensaio Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV é importado para o software.

Nota Esta secção enumera os passos predefinidos para utilizar o sistema do instrumento GeneXpert. Para obter instruções detalhadas, consulte o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Dx* ou o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Infinity*, dependendo do modelo que estiver a utilizar.

Nota Os passos a seguir poderão ser diferentes se o administrador do sistema tiver alterado o fluxo de trabalho predefinido do sistema.

1. Ligue o sistema do instrumento GeneXpert:
 - Caso utilize o instrumento *GeneXpert Dx*, comece por ligar o instrumento e, em seguida, o computador. Inicie sessão no sistema operativo Windows. O software GeneXpert poderá iniciar automaticamente ou pode ser necessário clicar duas vezes no ícone de atalho do GeneXpert Dx no ambiente de trabalho do Windows®.
 - ou
 - Caso utilize o instrumento GeneXpert Infinity, ligue o instrumento rodando o interruptor de alimentação para a posição *LIGAR*. No ambiente de trabalho do Windows, faça um duplo clique no ícone de atalho do software Xpertise para iniciar o software.
2. Inicie sessão no software do sistema. Aparece o ecrã de início de sessão. Insira o seu nome de utilizador e palavra-passe.
3. Na janela do sistema GeneXpert, clique em **Criar teste (Create Test)** (GeneXpert Dx) ou em **Pedidos (Orders)** seguido por **Pedir teste (Order Test)** (Infinity).
4. Leia ou introduza a ID do paciente (Patient ID) (opcional). Se digitar a ID do doente (Patient ID), assegure-se de que digita a ID do doente correta. A ID do paciente (Patient ID) é apresentada na janela **Ver resultados (View Results)** e é associada aos resultados do teste.
5. Leia ou introduza a ID da amostra (Sample ID). Se digitar a ID da amostra (Sample ID), assegure-se de que digita a ID da amostra correta. A ID da amostra (Sample ID) é mostrada no lado esquerdo da janela Ver resultados (View Results) e está associada ao resultado do teste.
6. Leia o código de barras do cartucho Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV. Utilizando a informação do código de barras, o software preenche automaticamente as caixas para os seguintes campos: ID do lote de reagente (Reagent Lot ID), N/S do cartucho (Cartridge SN), Prazo de validade (Expiration Date) e Ensaio selecionado (Selected Assay).

Nota Se o código de barras no cartucho Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV não for lido, repita o teste com um novo cartucho.

7. Clique em **Iniciar teste (Start Test)** (GeneXpert Dx) ou Submeter (Submit) (Infinity) se a submissão automática não estiver ativada. Introduza a sua palavra-passe na caixa de diálogo que aparece, caso seja necessário.

No caso do *instrumento GeneXpert Dx*:

- a) Localize o módulo com a luz verde a piscar, abra a porta do módulo do instrumento e carregue o cartucho.
- b) Feche a porta. O teste começa e a luz verde para de piscar. Quando o teste termina, a luz apaga-se e a porta destranca-se. Retire o cartucho.
- c) Elimine os cartuchos usados nos recipientes para resíduos de amostras apropriados, de acordo com as práticas padrão da sua instituição.

Para o sistema GeneXpert Infinity

- a) Depois de clicar em **Submeter (Submit)**, ser-lhe-á pedido para colocar o cartucho no tapete rolante. Depois de colocar o cartucho, clique em **OK** para continuar. O cartucho será automaticamente carregado, o teste será executado e o cartucho usado será colocado na prateleira de resíduos para eliminação.
- b) Quando todas as amostras forem carregadas, clique no ícone **Terminar pedido de teste (End Order Test)**.

Nota Não desligue os instrumentos no interruptor nem da corrente elétrica com um teste em curso. Se desligar o instrumento GeneXpert ou o computador no interruptor ou o desligar da corrente elétrica, parará o teste.

14 Visualização e impressão de resultados

Para instruções detalhadas sobre a visualização e a impressão dos resultados, consulte o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Dx* ou o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Infinity*.

15 Controlo de qualidade

15.1 Controlos internos

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

Controlo de processamento da amostra (Sample Processing Control, SPC) - Assegura que a amostra foi corretamente processada. O SPC verifica se o processamento da amostra é adequado. Adicionalmente, este controlo deteta a inibição do ensaio de PCR em tempo real associada à amostra, assegura que as condições da reação de PCR (temperatura e tempo) são adequadas para a reação de amplificação e que os reagentes de PCR estão funcionais. 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.

Probe Check Control (Controlo de verificação da sonda, PCC) – antes do início da reação PCR, o sistema GeneXpert 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 validados.

15.2 Controlos externos

Devem utilizar-se controlos externos de acordo com as organizações de acreditação locais, estaduais e federais, conforme aplicável.

16 Interpretação dos resultados

Os resultados são interpretados automaticamente pelo sistema GeneXpert e são mostrados claramente na janela **Ver resultados (View Results)**. O teste Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV fornece resultados de teste com base na deteção dos respetivos genes alvo, de acordo com os algoritmos.

O formato dos resultados de teste apresentados irá variar consoante a escolha do utilizador de execução de um teste Xpert Xpress_SARS-CoV-2_Flu_RSV, Xpert Xpress_SARS-CoV-2_Flu ou Xpert Xpress_SARS-CoV-2.

A Tabela 1 mostra os resultados possíveis quando o modo de teste **Xpert Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV** está selecionado.

Tabela 1. Resultados e interpretação possíveis de Xpert Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV.

Resultado	Interpretação
SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)	<p>O ARN alvo do SARS-CoV-2 é detetado.</p> <ul style="list-style-type: none"> • O sinal SARS-CoV-2 tem um Ct (limiar de ciclo) dentro do intervalo válido e um parâmetro de avaliação superior ao limiar definido. • SPC: NA (não aplicável); o SPC é ignorado porque ocorreu a amplificação do alvo de SARS-CoV-2. • Verificação da sonda: APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
POSITIVO para gripe A (Flu A POSITIVE)	<ul style="list-style-type: none"> • O sinal da gripe A para o ARN alvo da gripe A1 ou da gripe A2 ou os sinais de ambos os ARN alvo têm um Ct (limiar de ciclo) dentro do intervalo válido e um parâmetro de avaliação superior ao limiar definido. • SPC - NA; o SPC é ignorado porque ocorreu a amplificação do alvo da gripe A. • Verificação da sonda - APROVADO (Probe Check — PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
POSITIVO para gripe B (Flu B POSITIVE)	<ul style="list-style-type: none"> • O sinal vírus da gripe B tem um Ct (limiar de ciclo) dentro do intervalo válido e um parâmetro de avaliação superior ao limiar definido. • SPC: NA; o SPC é ignorado porque ocorreu amplificação do alvo da gripe B. • Verificação da sonda: APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
VÍRUS RESPIRATÓRIO SINCICIAL POSITIVO (RSV POSITIVE)	<ul style="list-style-type: none"> • O sinal VSR tem um Ct (limiar de ciclo) dentro do intervalo válido e um parâmetro de avaliação superior ao limiar definido. • SPC: NA; O SPC é ignorado porque ocorreu a amplificação do alvo do VSR. • Verificação da sonda: APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
NEGATIVO PARA SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 NEGATIVE); NEGATIVO PARA gripe A (Flu A NEGATIVE); NEGATIVO para gripe B (Flu B NEGATIVE); NEGATIVO PARA VÍRUS RESPIRATÓRIO SINCICIAL (RSV NEGATIVE);	<p>Não é detetado o ARN alvo de SARS-CoV-2; não é detetado o ARN alvo da gripe A; não é detetado o ARN alvo da gripe B; não é detetado o ARN alvo do vírus respiratório sincicial.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Os ARN alvo de SARS-CoV-2, gripe A, gripe B e vírus respiratório sincicial não são detetados. • SPC - PASS (SPC – aprovado); o SPC tem um Ct (limiar de ciclo) dentro do intervalo válido e um parâmetro de avaliação superior ao limiar definido. • Verificação da sonda - APROVADO (Probe Check — PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.

Resultado	Interpretação
INVÁLIDO (INVALID)	<p>SPC não cumpre os critérios de aceitação e todos os alvos não são detetados. Repita o teste de acordo com o procedimento de repetição do teste na secção 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: FALHOU (FAIL); SPC e os sinais de SARS-CoV-2, do vírus da gripe A e da gripe B e vírus respiratório sincicial têm um Ct (limiar de ciclo) fora do intervalo válido e um parâmetro de avaliação inferior ao mínimo definido. • Verificação da sonda - APROVADO (Probe Check — PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
ERRO (ERROR)	<p>Não é possível determinar a presença ou ausência de ARN de SARS-CoV-2, gripe A, gripe B e vírus respiratório sincicial. Repita o teste de acordo com o procedimento de repetição do teste na secção 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: SEM RESULTADO (NO RESULT) • Gripe A: SEM RESULTADO (NO RESULT) • Gripe B: SEM RESULTADO (NO RESULT) • VÍRUS RESPIRATÓRIO SINCICIAL: SEM RESULTADO (NO RESULT) • SPC: SEM RESULTADO (NO RESULT) • Verificação da sonda: REPROVADO (FAIL)^a; todos ou um dos resultados da verificação da sonda falharam.
SEM RESULTADO (NO RESULT)	<p>Não é possível determinar a presença ou ausência de ARN de SARS-CoV-2, gripe A, gripe B e vírus respiratório sincicial. Repita o teste de acordo com o procedimento de repetição do teste na secção 17.2. SEM RESULTADO (NO RESULT) indica que foram recolhidos dados insuficientes. Por exemplo, o utilizador parou um teste que estava a decorrer.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: SEM RESULTADO (NO RESULT) • Gripe A: SEM RESULTADO (NO RESULT) • Gripe B: SEM RESULTADO (NO RESULT) • VÍRUS RESPIRATÓRIO SINCICIAL: SEM RESULTADO (NO RESULT) • SPC: SEM RESULTADO (NO RESULT) • Verificação da sonda: NA
<p>Se o SPC for negativo e os resultados de qualquer um dos alvos forem positivos, os resultados de todos os alvos são considerados válidos.</p>	

^a Se a verificação da sonda for aprovada, o erro foi causado porque o limite máximo da pressão excedeu o intervalo aceitável, não foi adicionada amostra ou houve falha de um componente do sistema.

A Tabela 2 mostra os resultados possíveis quando o modo de teste **Xpert Xpress_SARS-CoV-2_Flu** está selecionado.

Tabela 2. Resultados e interpretação possíveis de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu

Resultado	Interpretação
SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)	<p>O ARN alvo do SARS-CoV-2 é detetado.</p> <ul style="list-style-type: none"> • O sinal SARS-CoV-2 tem um Ct (limiar de ciclo) dentro do intervalo válido e um parâmetro de avaliação superior ao limiar definido. • SPC: NA (não aplicável); o SPC é ignorado porque ocorreu a amplificação do alvo de SARS-CoV-2. • Verificação da sonda: APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
POSITIVO para gripe A (Flu A POSITIVE)	<ul style="list-style-type: none"> • O sinal da gripe A para o ARN alvo da gripe A1 ou da gripe A2 ou os sinais de ambos os ARN alvo têm um Ct (limiar de ciclo) dentro do intervalo válido e um parâmetro de avaliação superior ao limiar definido. • SPC - NA; o SPC é ignorado porque ocorreu a amplificação do alvo da gripe A. • Verificação da sonda - APROVADO (Probe Check — PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
POSITIVO para gripe B (Flu B POSITIVE)	<ul style="list-style-type: none"> • O sinal vírus da gripe B tem um Ct (limiar de ciclo) dentro do intervalo válido e um parâmetro de avaliação superior ao limiar definido. • SPC: NA; o SPC é ignorado porque ocorreu amplificação do alvo da gripe B. • Verificação da sonda: APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
NEGATIVO PARA SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 NEGATIVE); NEGATIVO PARA gripe A (Flu A NEGATIVE); NEGATIVO PARA gripe B (Flu B NEGATIVE);	<p>Não é detetado o ARN alvo de SARS-CoV-2; não é detetado o ARN alvo da gripe A; não é detetado o ARN alvo da gripe B.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Os ARN alvo de SARS-CoV-2, gripe A e gripe B não são detetados. • SPC - PASS (SPC – aprovado); o SPC tem um Ct (limiar de ciclo) dentro do intervalo válido e um parâmetro de avaliação superior ao limiar definido. • Verificação da sonda - APROVADO (Probe Check — PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
INVÁLIDO (INVALID)	<p>SPC não cumpre os critérios de aceitação e todos os alvos não são detetados. Repita o teste de acordo com o procedimento de repetição do teste na secção 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: FALHOU (FAIL); os sinais de SPC, de SARS-CoV-2, do vírus da gripe A e da gripe B têm um Ct (limiar de ciclo) fora do intervalo válido e um parâmetro de avaliação inferior ao mínimo definido. • Verificação da sonda - APROVADO (Probe Check — PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.

Resultado	Interpretação
ERRO (ERROR)	<p>Não é possível determinar a presença ou ausência de ARN alvo de SARS-CoV-2, gripe A e gripe B. Repita o teste de acordo com o procedimento de repetição do teste na secção 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: SEM RESULTADO (NO RESULT) • Gripe A: SEM RESULTADO (NO RESULT) • Gripe B: SEM RESULTADO (NO RESULT) • SPC: SEM RESULTADO (NO RESULT) • Verificação da sonda: REPROVADO (FAIL)^a; todos ou um dos resultados da verificação da sonda falharam.
SEM RESULTADO (NO RESULT)	<p>Não é possível determinar a presença ou ausência de ARN alvo de SARS-CoV-2, gripe A e gripe B. Repita o teste de acordo com o procedimento de repetição do teste na secção 17.2. SEM RESULTADO (NO RESULT) indica que foram recolhidos dados insuficientes. Por exemplo, o utilizador parou um teste que estava a decorrer.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: SEM RESULTADO (NO RESULT) • Gripe A: SEM RESULTADO (NO RESULT) • Gripe B: SEM RESULTADO (NO RESULT) • SPC: SEM RESULTADO (NO RESULT) • Verificação da sonda: NA
<p>Se o SPC for negativo e os resultados de qualquer um dos alvos forem positivos, os resultados de todos os alvos são considerados válidos.</p>	

^a Se a verificação da sonda for aprovada, o erro foi causado porque o limite máximo da pressão excedeu o intervalo aceitável, não foi adicionada amostra ou houve falha de um componente do sistema.

A Tabela 3 mostra os resultados possíveis quando o modo de teste **Xpert Xpress_SARS-CoV-2** está selecionado.

Tabela 3. Resultados e interpretação possíveis de Xpert Xpress SARS-CoV-2

Resultado	Interpretação
SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)	<p>O ARN alvo do SARS-CoV-2 é detetado.</p> <ul style="list-style-type: none"> • O sinal SARS-CoV-2 tem um Ct (limiar de ciclo) dentro do intervalo válido e um parâmetro de avaliação superior ao limiar definido. • SPC: NA (não aplicável); o SPC é ignorado porque ocorreu a amplificação do alvo de SARS-CoV-2. • Verificação da sonda: APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
SARS-CoV-2 NEGATIVO (SARS-CoV-2 NEGATIVE)	<p>Não é detetado o ARN alvo de SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não é detetado o ARN alvo de SARS-CoV-2. • SPC – PASS (SPC – aprovado); o SPC tem um Ct (limiar de ciclo) dentro do intervalo válido e um parâmetro de avaliação superior ao limiar definido. • Verificação da sonda - APROVADO (Probe Check — PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
INVÁLIDO (INVALID)	<p>SPC não cumpre os critérios de aceitação e SARS-CoV-2 não é detetado. Repita o teste de acordo com o procedimento de repetição do teste na secção 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: FALHOU (FAIL); os sinais de SPC e SARS-CoV-2 têm um Ct (limiar de ciclo) fora do intervalo válido e um parâmetro de avaliação inferior ao mínimo definido. • Verificação da sonda - APROVADO (Probe Check — PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
ERRO (ERROR)	<p>Não é possível determinar a presença ou a ausência de ARN de SARS-CoV-2. Repita o teste de acordo com o procedimento de repetição do teste na secção 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: SEM RESULTADO (NO RESULT) • Verificação da sonda: REPROVADO (FAIL)^a; todos ou um dos resultados da verificação da sonda falharam.
SEM RESULTADO (NO RESULT)	<p>Não é possível determinar a presença ou ausência de ARN alvo de SARS-CoV-2, gripe A e gripe B. Repita o teste de acordo com o procedimento de repetição do teste na secção 17.2. SEM RESULTADO (NO RESULT) indica que foram recolhidos dados insuficientes. Por exemplo, o utilizador parou um teste que estava a decorrer.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: SEM RESULTADO (NO RESULT) • SPC: SEM RESULTADO (NO RESULT) • Verificação da sonda: NA

^a Se a verificação da sonda for aprovada, o erro foi causado porque o limite máximo da pressão excedeu o intervalo aceitável, não foi adicionada amostra ou houve falha de um componente do sistema.

O teste Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV pode ser executado para detetar SARS-CoV-2, gripe e VRS seleccionando **Xpert Xpress_SARS-CoV-2_Flu_RSV** a partir do menu **Selecionar teste (Select Test)**; SARS-CoV-2 e gripe, apenas seleccionando **Xpert Xpress_SARS-CoV-2_Flu**; ou SARS-CoV-2, apenas seleccionando **Xpert Xpress_SARS-CoV-2**. O modo de teste Xpert Xpress_SARS-CoV-2 inclui uma função de conclusão antecipada do ensaio (EAT — Early Assay Termination), que permite a apresentação precoce de resultados em amostras de título elevado se o sinal do alvo do SARS-CoV-2 alcançar um limiar pré-determinado antes de os 45 ciclos de PCR completos serem concluídos. Quando os títulos de SARS-CoV-2 forem suficientemente altos para iniciar a função EAT, a curva de amplificação SPC pode não ser observada e os seus resultados podem não ser apresentados no relatório.

17 Repetição de um teste

17.1 Motivos para repetir o teste

Se algum dos resultados de teste mencionados a seguir ocorrer, repita o teste uma vez de acordo com as instruções na Secção 17.2, Procedimento de repetição de teste.

- Um resultado **INVÁLIDO (INVALID)** indica que o controlo SPC falhou. A amostra não foi processada adequadamente, a PCR foi inibida ou a amostra não foi devidamente colhida.
- Um resultado **ERRO (ERROR)** pode dever-se, entre outras causas, a falha do controlo de verificação da sonda, falha de um componente do sistema, nenhuma amostra adicionada ou ultrapassagem dos limites máximos de pressão.
- **SEM RESULTADO (NO RESULT)** indica que foram colhidos dados insuficientes. Por exemplo, o teste de integridade do cartucho falhou, o operador parou um teste que estava em curso ou ocorreu falha da energia elétrica.

Se o desempenho do controlo externo não for o esperado, repita o teste de controlo externo e/ou contacte a Cepheid para assistência.

17.2 Procedimento de repetição do teste

Para repetir um teste com resultado indeterminado (**INVÁLIDO (INVALID)**, **SEM RESULTADO (NO RESULT)**) ou **ERRO (ERROR)**, utilize um novo cartucho.

Utilize a amostra restante no tubo do meio de transporte da amostra original ou de um novo tubo de controlo externo.

1. Calce um par de luvas limpo. Obtenha um novo cartucho Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV e uma nova pipeta de transferência.
2. Verifique se o tubo de transporte da amostra ou o tubo de controlo externo está fechado.
3. Misture a amostra invertendo rapidamente cinco vezes o tubo do meio de transporte da amostra ou o tubo de controlo externo. Abra a tampa do tubo para transporte da amostra ou do tubo de controlo externo.
4. Abra a tampa do cartucho.
5. Utilizando uma pipeta de transferência limpa (fornecida), transfira a amostra (de uma só vez) para a câmara de amostra com a abertura grande no cartucho.
6. Feche a tampa do cartucho.

18 Limitações

- O desempenho do teste Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV só foi estabelecido em amostras de exsudado nasofaríngeo e nasal obtidas por zaragatoa. A utilização do teste Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV com outros tipos de amostra não foi avaliada e as características de desempenho são desconhecidas.
- As amostras de lavado/aspirado nasal são consideradas tipos de amostra aceitáveis para utilização com o teste Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV, mas o desempenho com esses tipos de amostra não foi estabelecido.
- Como com qualquer teste molecular, as mutações nas regiões alvo do teste Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV poderiam afetar a ligação do primer ou da sonda, resultando em falha em detetar a presença do vírus ou detecção menos previsível.
- Este teste não pode eliminar a possibilidade de doenças causadas por outros agentes patogénicos bacterianos ou virais.
- O desempenho deste teste foi validado utilizando apenas os procedimentos detalhados neste folheto informativo. Qualquer modificação destes procedimentos pode alterar o desempenho do teste.

- Podem ocorrer resultados de teste errados devido a recolha de amostras incorreta, não efetuada de acordo com o procedimento recomendado para a recolha, manuseamento e conservação de amostras, erro técnico, troca de amostras. Para se evitarem resultados incorretos, é necessária uma cuidadosa conformidade com as instruções deste folheto.
- Podem ocorrer resultados falsos negativos se o vírus estiver presente em níveis abaixo do limite de deteção analítico.
- Os resultados negativos não excluem a infeção por SARS-CoV-2, Influenza ou VSR e não devem ser utilizados como a única base para o tratamento ou outras decisões sobre o tratamento dos pacientes.
- Os resultados do teste Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV devem ser correlacionados com o histórico clínico, os dados epidemiológicos e outros dados disponíveis ao médico que avalia o paciente.
- O ácido nucleico viral pode persistir in vivo, independentemente da viabilidade do vírus. A deteção do(s) analito(s)-alvo não implica que o(s) vírus correspondente(s) seja(m) infeccioso(s), ou seja(m) o(s) agente(s) causador(es) dos sintomas clínicos.
- Este teste foi avaliado para utilização exclusiva com material de amostras humanas.
- Este é um teste qualitativo e não proporciona o valor quantitativo do organismo detetado presente.
- Este teste não foi avaliado para monitorização do tratamento de infeção.
- Este teste não foi avaliado para rastreio de sangue ou de derivados de sangue quanto à presença do vírus SARS-CoV-2, Influenza ou VSR.
- O efeito das substâncias interferentes foi avaliado apenas para aquelas referidas na documentação. A interferência por substâncias além das que são descritas pode causar resultados falsos.
- Os resultados dos estudos analíticos com amostras coinfetadas manipuladas mostraram potencial de interferência competitiva quando os vírus SARS-CoV-2, Influenza ou VSR estavam presentes a níveis 1x LoD.
- A reatividade cruzada com outros microrganismos do trato respiratório além daqueles aqui descritos pode levar a resultados falsos.
- A exposição recente de pacientes a FluMist® ou a outras vacinas da gripe vivas atenuadas pode provocar resultados positivos incorretos.
- Uma vez que o teste Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV não diferencia entre alvos génicos N2 e E, a presença de outros coronavírus da linhagem β, género Betacoronavirus, incluindo SARS-CoV-1, podem causar um resultado falso positivo. Nenhum destes outros coronavírus é conhecido por estar atualmente em circulação em populações humanas.
- Este teste não se destina a diferenciar os subgrupos do VSR, os subtipos do vírus Influenza A nem as linhagens do vírus Influenza B. Caso a diferenciação de estirpes e subtipos específicos de vírus VSR ou Influenza seja necessária, são necessários testes adicionais, consultando os departamentos de saúde pública estaduais ou locais.
- Os meios de transporte de amostras que contém tiocianato de guanidina (GTC) podem interferir com o teste, causando resultados negativos falsos.
- Meios de transporte alternativos, não identificados neste folheto informativo, devem ser validados para utilização com Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV.
- Qualquer meio de transporte alternativo previamente validado com outros testes Cepheid poderá, ainda assim, requerer validação para utilização com Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV.
- O desempenho deste dispositivo não foi avaliado numa população vacinada contra a COVID-19.

19 Características do desempenho

19.1 Avaliação clínica

O desempenho do teste Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV foi avaliado utilizando amostras clínicas de arquivo obtidas por zaragatoa nasofaríngea (NP) e nasal (NS) em meio de transporte viral. Foram selecionadas amostras arquivadas consecutivamente por data e por resultado de analito previamente conhecido. Um total de 240 amostras obtidas por zaragatoa nasofaríngea (NP) e 239 amostras obtidas por zaragatoa nasal (NS) foram testadas com Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV, lado a lado com um teste de RT-PCR para SARS-CoV-2 com a marcação CE e o teste Xpert Xpress Flu/RSV, em regime de ocultação e de forma aleatória.

A concordância percentual positiva (PPA) e a concordância percentual negativa (NPA) foram determinadas pela comparação dos resultados do teste Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV relativos aos resultados de um teste SARS-CoV-2 RT-PCR com a marcação CE para o alvo SARS-CoV-2, e o Xpert Xpress Flu/RSV para os alvos da gripe A, gripe B e vírus respiratório sincicial, respetivamente.

Para amostras nasofaríngeas obtidas por zaragatoa, Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV demonstrou uma PPA e NPA de 97,9% e 100,0% para SARS-CoV-2, respetivamente; 100,0% e 100,0% para a gripe A, respetivamente; 100,0% e 99,0% para a gripe B, respetivamente, e 100,0% e 100,0% para o vírus respiratório sincicial, respetivamente (Tabela 4).

Tabela 4. Resultados do desempenho de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV utilizando amostras nasofaríngeas obtidas por zaragatoa

Alvo	Número de amostras de zaragatoas nasofaríngeas (NP)	VP	FP	VN	FN	PPA (IC 95%)	NPA (IC 95%)
SARS-CoV-2	240	46	0	193	1	97,9% (88,9% - 99,6%)	100,0% (98,1% - 100,0%)
Gripe A	240	48	0	192	0	100% (92,6%-100,0%)	100,0% (98,0%-100,0%)
Gripe B	240	46	2	192	0	100,0% (92,3%-100,0%)	99,0% (96,3% - 99,7%)
Vírus respiratório sincicial	240	47	0	193	0	100,0% (92,4%-100,0%)	100,0% (98,1% - 100,0%)

VP: Verdadeiro positivo; FP: Falso positivo; VN: Verdadeiro negativo; FN: Falso negativo; IC: Intervalo de confiança

Para amostras nasais, o Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV demonstrou uma PPA e NPA de 97,9% e 100,0% para SARS-CoV-2, respetivamente; 100,0% e 100,0% para a gripe A, respetivamente; 100,0% e 100,0% para a gripe B, respetivamente, e 100,0% e 100,0% para o vírus respiratório sincicial, respetivamente (tabela 5).

Tabela 5. Resultados do desempenho de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV utilizando amostras de zaragatoas nasais (NS)

Alvo	Número de amostras de zaragatoas nasais (NS)	VP	FP	VN	FN	PPA (IC 95%)	NPA (IC 95%)
SARS-CoV-2	239	47	0	191	1	97,9% (89,1% - 99,6%)	100,0% (98,0%-100,0%)
Gripe A	239	48	0	191	0	100,0% (92,6%-100,0%)	100,0% (98,0%-100,0%)
Gripe B	239	47	0	192	0	100,0% (92,4%-100,0%)	100,0% (98,0%-100,0%)
Vírus respiratório sincicial	239	48	0	191	0	100,0% (92,6%-100,0%)	100,0% (98,0%-100,0%)

20 Desempenho analítico

20.1 Sensibilidade analítica (limite de deteção)

A sensibilidade analítica do teste Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV foi avaliada com um lote de reagente e diluições limitantes de seis vírus respiratórios (NATrol SARS-CoV-2, gripe A H1, gripe A H3, gripe B, vírus respiratório sincicial A e vírus respiratório sincicial B) numa matriz clínica combinada negativa de exsudado obtido por zaragatoa nasofaríngea (NP), de acordo com as orientações do documento EP17-A2 do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Os valores estimados de LoD como determinados por análise de regressão Probit foram verificados utilizando dois lotes de reagentes Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV. Os valores de LoD verificados para os vírus testados estão resumidos em Tabela 6.

Tabela 6. Limite de detecção do Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV

Vírus/estirpe	Concentração de LoD
SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020)	131 cópias/ml
Influenza A/Califórnia/7/2009	0,004 TCID ₅₀ /ml
Influenza A/Victoria/3611/2011	0,087 TCID ₅₀ /ml
Influenza B/Mass/2/2012	0,04 TCID ₅₀ /ml
RSV A/2/Australia/61	0,43 TCID ₅₀ /ml
RSV B/Wash/18537/62	0,22 TCID ₅₀ /ml

20.2 Reatividade analítica (inclusividade)

A inclusividade de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV foi avaliada utilizando análise *in silico* dos amplicões do ensaio em relação a 48 461 sequências de SARS-CoV-2 disponíveis na base de dados genética GISAID para dois alvos, E e N2.

Para análise do alvo E, foram excluídas 113 sequências devido a nucleótidos ambíguos, que reduziram o total para 48 348 sequências. Das 48 348 sequências GISAID, 48 108 (99,5%) eram uma correspondência exata ao produto de amplificação do alvo E de SARS-CoV-2 gerado pelo teste Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV. Foram observadas discordâncias de um nucleótido em 223 sequências e duas discordâncias de dois nucleótidos em 17 sequências. Das 17 sequências com duas discordâncias, duas continham duas discordâncias na região do primer direto, três continham um dinucleótido “GA” no primer reverso e 12 continham um dinucleótido “AA” entre os oligonucleótidos utilizados no ensaio. Não se prevê que alguma destas não correspondências afete o desempenho do ensaio.

Para análise do alvo N2, foram excluídas 129 sequências devido a nucleótidos ambíguos, que reduziram o total utilizado na avaliação para 48 332 sequências. Das 48 332 sequências GISAID, 47 962 (99,2%) eram uma correspondência exata ao produto de amplificação do alvo N2 de SARS-CoV-2 gerado pelo teste Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV. Foram observadas discordâncias de um nucleótido em 369 sequências e três (3) discordâncias de dois nucleótidos num caso de uma sequência. Para a sequência com três posições variantes, dois dos nucleótidos discordantes encontram-se na região da sonda e poderiam ter um impacto na ligação da sonda. Não se prevê que alguma das outras discordâncias tenha um impacto negativo no desempenho do ensaio.

A inclusividade de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV para o vírus da gripe e VSR está relatada na avaliação da reatividade analítica do teste Xpert Xpress Flu/RSV.

O teste Xpert Xpress Flu/RSV foi avaliado contra várias estirpes dos vírus Influenza A H1N1 (sazonal antes de 2009), Influenza A H1N1 (pandémica em 2009), Influenza A H3N2 (sazonal), Influenza A aviária (H5N1, H5N2, H6N2, H7N2, H7N3, H2N2, H7N9 e H9N2), Influenza B (representando estirpes das linhagens Victoria e Yamagata) e subgrupos A e B do vírus sincicial respiratório (VSR A e VSR B), em níveis próximos do LoD analítico. Neste estudo com o teste Xpert Xpress Flu/RSV, um total de 53 estirpes foram testadas, consistindo em 48 estirpes do vírus da gripe (35 Influenza A e 13 Influenza B) e 5 estirpes do VSR. Foram testadas três réplicas para cada estirpe. Todas as estirpes do vírus da gripe e do VSR tiveram resultados positivos nas três réplicas, exceto uma estirpe do vírus da gripe A H1N1 (A/New Jersey/8/76), que teve resultado positivo em 2 de 3 réplicas a 0,1 TCID₅₀/ml. Os resultados são apresentados em Tabela 7. A reatividade cruzada prevista de análises *in silico* demonstrou uma semelhança sequencial de 100% para estirpes de pH1N1 adicionais.

Tabela 7. Reatividade analítica (inclusividade) do teste Xpert Xpress Flu/RSV

Vírus	Estirpe	Concentração-alvo	Resultado		
			Gripe A	Influenza B	VSR
Sem controlo de modelo		N/A	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.
Influenza A H1N1 (pré-2009)	A/suína/Iowa/15/30	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/WS/33	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/PR/8/34	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Mal/302/54	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.

Vírus	Estirpe	Concentração-alvo	Resultado		
			Gripe A	Influenza B	VSR
	A/Denver/1/57	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Nova Jérсия/8/76	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Nova Caledónia/20/1999	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Nova Iorque/55/2004	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Solomon Island/3/2006	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Taiwan/42/06	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Brisbane/59/2007	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
Influenza A H1N1 (pand. 2009)	A/suína/NY/02/2009	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Colorado/14/2012	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Washington/24/2012	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
Influenza A H3N2 (sazonal)	A/Aichi/2/68	2,0 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Hong Kong/8/68	2,0 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Port Chalmers/1/73	2,0 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Havai/15/2001	2,0 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Wisconsin/67/05	2,0 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Brisbane/10/2007	2,0 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Minnesota/11/2010 (H3N2)v	2,0 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Indiana/08/2011 (H3N2)v	2,0 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Texas/50/2012	2,0 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
Influenza A aviária	A/pato/Hunan/795/2002 (H5N1)	≤ 1 pg/μL ^a	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/galinha/Hubei/327/2004 (H5N1)	≤ 1 pg/μL ^a	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Anhui/01/2005 (H5N1)	≤ 1 pg/μL ^a	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Japanese white eye/Hong Kong/1038/2006 (H5N1)	≤ 1 pg/μL ^a	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/pato-real/WI/34/75 (H5N2)	≤ 1 pg/μL ^a	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/galinha/CA431/00 (H6N2)	≤ 1 pg/μL ^a	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/pato/LTC-10-82743/1943 (H7N2)	≤ 1 pg/μL ^a	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/galinha/NJ/15086-3/94 (H7N3)	≤ 1 pg/μL ^a	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Anhui/1/2013 (H7N9)	N/A ^b	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Shanghai/1/2013 (H7N9)	N. a. ^b	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/galinha/Coreia/38349-p96323/1996(H9N2)	≤ 1 pg/μL ^a	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/pato-real/NY/6750/78 (H2N2)	≤ 1 pg/μL ^a	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
Gripe B	B/Lee/40	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.
	B/Allen/45	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.

Vírus	Estirpe	Concentração-alvo	Resultado		
			Gripe A	Influenza B	VSR
	B/GL/1739/54	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.
	B/Maryland/1/59	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.
	B/Panamá/45/90 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.
	B/Flórida/07/2004 ^d	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.
	B/Flórida/02/06 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.
	B/Florida/04/06 ^d	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.
	B/Hong Kong/5/72	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.
	B/Wisconsin/01/2011 ^d	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.
	B/Malásia/2506/04 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.
	B/Taiwan/2/62	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.
	B/Brisbane/60/2008 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.
VSR A	RSV-A/NY (cl clinicamente desconhecido)	3,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	NEGAT.	POSIT.
	RSV-A/WI/629-8-2/2007	3,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	NEGAT.	POSIT.
	RSV-A/WI/629-11-1/2008	3,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	NEGAT.	POSIT.
VSR B	RSV-B/WV14617/85	7,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	NEGAT.	POSIT.
	RSV-B/CH93(18)-18	7,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	NEGAT.	POSIT.

^a Foi utilizado ARN viral purificado numa matriz de fundo simulada para os vírus da gripe A aviária, devido a regulamentos de biossegurança.

^b Os vírus de gripe A aviária (H7N9) inativados sem titulação viral foram diluídos 100 000 vezes numa matriz de fundo simulada e testados, devido a regulamentos de biossegurança.

^c Linhagem Victoria conhecida.

^d Linhagem Yamagata conhecida.

20.3 Especificidade analítica (exclusividade)

Foi realizada uma análise *in silico* de possíveis reações cruzadas com todos os microrganismos enumerados em Tabela 8 utilizando primers e sondas de mapeamento no teste Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV individuais às sequências descarregadas da base de dados GISAID. Os primers e sondas E não são específicos para SARS-CoV-2 e irão detetar coronavírus SARS humano e de morcego. Não é esperada qualquer reatividade cruzada não pretendida potencial com outros microrganismos indicados em Tabela 8 na análise *in silico*.

**Tabela 8. Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV
Microrganismos utilizados para a especificidade analítica**

Microrganismos da mesma família genética	Microrganismos de grande prioridade
Coronavírus humano 229E	Adenovírus (p. ex., C1 Ad. 71)
Coronavírus humano OC43	Metapneumovírus humano (hMPV)
Coronavírus humano HKU1	Vírus da parainfluenza humana 1-4
Coronavírus humano NL63	Influenza A
Coronavírus SARS	Influenza B
Coronavírus MERS	Influenza C

Microrganismos da mesma família genética	Microrganismos de grande prioridade
Coronavírus de morcego	Enterovirus (p. ex., EV68)
	Vírus respiratório sincicial
	Rinovírus
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Legionella pneumophila</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Streptococcus pyogenes</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)
	Parechovírus
	<i>Candida albicans</i>
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	<i>Legionella não-pneumophila</i>
	<i>Bacillus anthracis</i> (Anthrax)
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Neisseria elongata</i> e <i>N. meningitidis</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	<i>Streptococcus salivarius</i>
	<i>Leptospira</i>
	<i>Chlamydia psittaci</i>
	<i>Coxiella burnetii</i> (Febre Q)
	<i>Staphylococcus aureus</i>

A especificidade analítica de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV para os vírus da gripe A, gripe B e VSR estão relatadas na avaliação de exclusividade analítica do teste Xpert Xpress Flu/RSV. A especificidade analítica do teste Xpert Xpress Flu/RSV foi avaliada testando um painel de 44 culturas, sendo 16 virais, 26 bacterianas e duas estirpes de leveduras, representando agentes patogênicos respiratórios comuns ou os potencialmente encontrados na nasofaringe. Foram testadas três réplicas de cada estirpe bacteriana e de leveduras em concentrações $\geq 1 \times 10^6$ UFC/ml, com a exceção de uma estirpe que foi testada a 1×10^5 UFC/ml (*Chlamydia pneumoniae*). Foram testadas três réplicas de cada vírus em concentrações $\geq 1 \times 10^5$ TCID50/ml. A especificidade analítica foi de 100%. Os resultados são apresentados em Tabela 9.

Tabela 9. Especificidade analítica do teste Xpert Xpress Flu/RSV

Microrganismo	Concentração	Influenza A	Influenza B	Vírus respiratório sincicial
<i>Sem controlo de modelo</i>	NA	NEG	NEG	NEG
Adenovírus tipo 1	1,12E+06 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Adenovírus tipo 7	1,87E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Coronavírus humano OC43	2,85E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Coronavírus humano 229E	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Citomegalovírus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Ecovírus	3,31E+07 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Enterovírus	3,55E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Vírus de Epstein Barr	7,16E+07 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Vírus herpes simplex	8,90E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Sarampo	6,31E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Metapneumovírus humano	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Vírus da papeira	6,31E+06 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Vírus da parainfluenza humana de tipo 1	1,15E+06 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Vírus da parainfluenza humana de tipo 2	6,31E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Vírus da parainfluenza humana de tipo 3	3,55E+06 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Rinovírus tipo 1A	1,26E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Burkholderia cepacia</i>	3,30E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Candida albicans</i>	3,20E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Candida parapsilosis</i>	3,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Bordetella pertussis</i>	3,30E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,00E+05 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Citrobacter freundii</i>	3,30E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Corynebacterium sp.</i>	3,30E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Escherichia coli</i>	1,00E+07 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Enterococcus faecalis</i>	1,30E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Lactobacillus reuteri</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Legionella spp.</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,00E+07 UFC/ml	NEG	NEG	NEG

Microrganismo	Concentração	Influenza A	Influenza B	Vírus respiratório sincicial
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (avirulenta)	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria meningitidis</i>	2,15E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria mucosa</i>	1,00E+07 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Propionibacterium acnes</i>	2,40E+07 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,70E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus aureus</i> (produtor de proteína A)	2,20E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3,40E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3,50E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+07 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus salivarius</i>	1,00E+07 UFC/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus sanguinis</i>	3,10E+06 UFC/ml	NEG	NEG	NEG

20.4 Interferência competitiva

A interferência competitiva de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV causada por coinfeções foi avaliada testando estirpes individuais dos vírus SARS-CoV-2, da gripe A e da gripe B e VSR a 1x LoD em presença de diferentes estirpes alvo a uma concentração superior numa matriz de fundo simulada. A concentração no LoD foi de 131 cópias/ml para SARS-CoV-2 e variou entre 0,004 TCID₅₀/ml e 0,43 TCID₅₀/ml para as estirpes do vírus da gripe e do vírus respiratório sincicial; as estirpes competitivas foram avaliadas como 10⁴ unidades de titulação (cópias/ml, TCID₅₀/ml, CEID₅₀/ml ou UFP/ml). A concentração correspondente de ARN (cópias/ml) para as estirpes da gripe e do vírus respiratório sincicial foi determinada por ddPCR.

A interferência competitiva analítica foi avaliada utilizando uma estirpe do vírus SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 inativada), uma do vírus da gripe A H3 (H3/Victoria/361/2011), uma do vírus da gripe B (B/Mass/02/2012), uma do vírus respiratório sincicial A (RSV-A/2/Australia/61) e uma do vírus respiratório sincicial B (RSV-B/Wash/18537/62). Foram testadas réplicas de 20 para cada estirpe-alvo e cada combinação de estirpe competitiva. A distribuição binomial normal com 20 amostras de réplicas no LoD situa-se entre 17 e 20 resultados positivos, com base na distribuição binomial com N=20, p=0,95 (X~Bin(20;0,95)). Assim, os conjuntos de 20 com 16 ou menos positivos seriam raros e indicativos de um efeito inibitório competitivo devido a níveis elevados de um analito competitivo. Abaixo encontra-se um resumo dos resultados:

Tabela 10. Resumo dos resultados da interferência competitiva

		Atribuições corretas (n.º/20)					
		Estirpe do teste a LoD e Interferente a:					
Estirpe do teste a LoD	Estirpe interferente	10 ⁴ * (2,1e7 cp/ml)	10 ³ * (2,1e6 cp/ml)	10 ² * (2,1e5 cp/ml)	10 * (2,1e4 cp/ml)	1 * (2,1e3 cp/ml)	0,1 * (2,1e2 cp/ml)
Gripe B	Gripe A	6/20	20/20				
Vírus respiratório sincicial A	Gripe A	9/20	17/20				
VRS B	Gripe A	11/20	18/20				
SARS-CoV-2	Gripe A	6/20	17/20	20/20			
Estirpe do teste a LoD	Estirpe interferente	10 ⁴ * (5,2e7 cp/ml)	10 ³ * (5,2e6 cp/ml)	10 ² * (5,2e5 cp/ml)	10 * (5,2e4 cp/ml)	1 * (5,2e3 cp/ml)	0,1 * (5,2e2 cp/ml)
Gripe A	Gripe B	1/20	4/20	8/20	9/19	15/20	20/20
Vírus respiratório sincicial A	Gripe B	0/20	0/20	3/20	18/20		
VRS B	Gripe B	7/20	8/20	11/20	18/20		
SARS-CoV-2	Gripe B	3/20	4/20	11/20	17/20	20/20	
Estirpe do teste a LoD	Estirpe interferente	10 ⁴ * (3,7e7 cp/ml)	10 ³ * (3,7e6 cp/ml)	10 ² * (3,7e5 cp/ml)	10 * (3,7e4 cp/ml)	1 * (3,7e3 cp/ml)	0,1 * (3,7e2 cp/ml)
Gripe A	Vírus respiratório sincicial A	15/20	12/20	20/20			
Gripe B	Vírus respiratório sincicial A	15/20	17/20				
SARS-CoV-2	Vírus respiratório sincicial A	17/20	19/20				
Estirpe do teste a LoD	Estirpe interferente	10 ⁴ * (1,1e7 cp/ml)	10 ³ * (1,1e6 cp/ml)	10 ² * (1,1e5 cp/ml)	10 * (1,1e4 cp/ml)	1 * (1,1e3 cp/ml)	0,1 * (1,1e2 cp/ml)
Gripe A	VRS B	9/20	7/20	6/20	14/20	20/20	
Gripe B	VRS B	10/20	10/20	16/20	19/20		
SARS-CoV-2	VRS B	17/20	16/20	15/20	20/20		
Estirpe do teste a LoD	Estirpe interferente	10 ⁴ *	10 ³ *	10 ² *	10 *	1 *	0,1 *
Gripe A	SARS-CoV-2	19/20					
Gripe B	SARS-CoV-2	18/20					
Vírus respiratório sincicial A	SARS-CoV-2	19/20					
VRS B	SARS-CoV-2	19/20					

*As unidades de concentração de cada microrganismo são como de seguida indicado: Gripe A H3 – CEID₅₀/ml; Gripe B e VSR B – TCID₅₀/ml; VSR A – UFP/ml; SARS-CoV-2 – cópias/ml

O tipo de letra em itálico indica efeitos inibitórios

O tipo de letra em negrito indica não inibição (SARS-CoV-2 testado a >19/20)

Flu A/Victoria/361/2011 na concentração de 1×10^4 CEID₅₀/ml (2.1×10^7 cóp/ml) inibiu o vírus da gripe B, o vírus respiratório sincicial A, o vírus respiratório sincicial B e o SARS-CoV-2 no LoD.

Flu B/Mass/2/2012, nas concentrações indicadas na tabela 10, inibiu SARS-CoV-2, o vírus da gripe A e o VSR A e VSR B em concentrações do LoD desses alvos.

RSV A/2/Australia/61 na concentração de 1×10^4 UFP/ml, (3.7×10^7 cópias/ml) inibiu o vírus SARS-CoV-2, o vírus da gripe A e da gripe B no LoD.

RSV-B/Wash/18537/62 nas concentrações indicadas na tabela 10, inibiu SARS-CoV-2 e o vírus da gripe A e da gripe B em concentrações no LoD desses alvos.

20.5 Substâncias potencialmente interferentes

As substâncias potencialmente interferentes que poderiam estar presentes na nasofaringe (ou introduzidas durante a recolha e manuseamento de amostras) e interferir com a deteção precisa de SARS-CoV-2, do vírus da gripe A e da gripe B e do VSR foram avaliadas com testes diretos selecionados no Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV. Outras substâncias também já foram avaliadas no ensaio Xpert Xpress Flu/RSV.

As substâncias potencialmente interferentes na passagem nasal e na nasofaringe podem incluir, entre outras: sangue, secreções ou muco nasal e medicação para o nariz e a garganta utilizada no alívio da congestão, secura nasal, irritação ou sintomas de asma e alergia, bem como antibióticos e antivirais. As amostras positivas e negativas foram preparadas numa matriz nasal simulada. Foram testadas amostras negativas (n=8) em presença de cada substância para determinar o efeito no desempenho do controlo de processamento da amostra (sample processing control, SPC). As amostras positivas (n=8) foram testadas por substância, com os vírus adicionados a 3x o LoD analítico determinado para cada estirpe. As amostras positivas testadas com Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV incluíram uma estirpe SARS-CoV-2, duas Influenza A, uma Influenza B e duas VSR (VSR A e VSR B), enquanto que as testadas com Xpert Xpress Flu/RSV consistiram em seis estirpes Influenza (quatro Influenza A e duas Influenza B) e quatro VSR (duas VSR A e duas VSR B). As substâncias avaliadas estão indicadas na tabela 11, com indicação dos princípios ativos e das concentrações finais testadas. Nenhuma das substâncias provocou interferência no desempenho do ensaio nas concentrações testadas neste estudo. Todas as réplicas positivas e negativas foram corretamente identificadas utilizando os testes Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV e/ou Xpert Xpress Flu/RSV.

Tabela 11. Substâncias potencialmente interferentes no teste Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV e/ou Xpert Xpress Flu/RSV

Substância/Classe	Descrição/Substância ativa	Concentração testada
Controlo	Matriz nasal simulada	100% (v/v)
Broncodilatador beta-adrenérgico	Sulfato de albuterol	0,83 mg/ml (equivalente a 1 dose por dia)
Sangue	Sangue (humano)	2% (v/v)
Sistema de transporte universal BD	Meio de transporte	100% (v/v)
Remel M4®	Meio de transporte	100% (v/v)
Remel M4RT®	Meio de transporte	100% (v/v)
Remel M5®	Meio de transporte	100% (v/v)
Remel M6®	Meio de transporte	100% (v/v)
Pastilhas para a garganta, anestésico e analgésico oral ^a	Benzocaína, mentol	1,7 mg/ml
Mucina ^a	Proteína mucina purificada (glândula submaxilar bovina ou suína)	0,1% (p/v) ^b
Antibiótico, pomada nasal ^a	Mupirocina	10 mg/ml
Solução salina em spray nasal ^a	Cloreto de sódio (0,65%)	15% (v/v)
Spray nasal Anefrin	Oximetazolina, 0,05%	15% (v/v)
Gotas nasais PHNY	Fenilefrina, 0,5%	15% (v/v)
Fármacos antivirais Tamiflu ^a	Zanamivir	7,5 mg/ml
Antibacteriano, sistémico	Tobramicina	4 µg/ml
Gel nasal Zicam	Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum, Enxofre	15% (p/v)
Corticosteroide nasal	Propionato de fluticasona	5 µg/ml

^a Substâncias / ingredientes ativos e concentrações avaliadas com o teste Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV.

^b Nenhuma interferência observada no desempenho do Xpert Xpress Flu/RSV a uma concentração de 2,5%

20.6 Contaminação por transferência (carry-over)

Foram conduzidos estudos de contaminação por transferência para estabelecer que os cartuchos GeneXpert autónomos e de utilização única previnem a contaminação por transferência em testes Xpert anteriores desenvolvidos para os sistemas GeneXpert, incluindo Xpert Xpress Flu/RSV. Os estudos demonstraram que uma amostra negativa, quando antecedida de uma amostra muito positiva no mesmo módulo GeneXpert, não apresentava contaminação por transferência.

21 Reprodutibilidade

A reprodutibilidade do teste Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV foi estabelecida em três locais utilizando um painel de nove membros, incluindo uma amostra negativa, quatro positivas baixas (~1x LoD) e quatro positivas moderadas (~3x LoD). A amostra negativa consistiu numa matriz simulada sem microrganismo alvo ou ARN alvo. As amostras positivas eram amostras manipuladas numa matriz simulada utilizando NATtrol SARS-CoV-2 (ZeptoMetrix) inativado e culturas virais de Influenza A/California/7/2009, Influenza B/Mass/2/2012 e RSV B/Wash/18537/62.

Os testes foram conduzidos ao longo de seis (6) dias utilizando três (3) lotes de cartuchos Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV em três (3) locais de participação cada um com dois (2) operadores para produzir um total de 144 observações por membro do painel (3 locais x 2 operadores x 3 lotes x 2 dias/ lote x 2 execuções x 2 repetições = 144 observações por membro de painel). Os resultados do estudo são resumidos na Tabela 12.

Tabela 12. Resumo dos resultados da reprodutibilidade - % de concordância

Amostra	Local 1			Local 2			Local 3			% concordância total ^a por amostra
	Op. 1	Op. 2	Local	Op. 1	Op. 2	Local	Op. 1	Op. 2	Local	
Negativo	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
SARS-CoV-2 Posit. baixo	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	100% (47/47)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	99,3% (143/144)
SARS-CoV-2 Posit. mod.	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (143/143)
Gripe A Posit. baixo	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	91,7% (22/24)	91,7% (22/24)	91,7% (44/48)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	97,9% (47/48)	96,5% (139/144)
Gripe A Posit. mod.	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (47/47)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	97,9% (47/48)	99,3% (142/143) ^b
Gripe B Posit. baixo	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
Gripe B Posit. mod.	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
RSV Posit. baixo	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (47/47)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (143/143)
RSV Posit. mod.	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)

^a A concordância foi calculada como a percentagem de resultados observados que estavam em concordância com os resultados esperados

^b Três amostras sem resultados válidos (2x indeterminado) [SARS-CoV-2 Posit. mod. (1); Gripe A Posit. mod. (1); VSR Posit. baixo (1)].

22 Referências

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Acesso em 9 de fevereiro de 2020.
2. bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>). Acesso em 3 de março de 2020.
3. Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *J Infect Dis*. 2006;194:S98-110.
4. Schweiger B, Zadow I, Heckler R, et al. Application of a fluorogenic PCR assay for typing and subtyping of influenza viruses in respiratory samples. *J Clin Micro*. 2000;38:1552-1558.
5. <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>. Acesso em 19 de Maio de 2016.
6. <http://www.cdc.gov/RSV/index.html>. Acesso em 14 de Março de 2013.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (consultar a edição mais recente). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. 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 Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

23 Locais das sedes da Cepheid

Sede empresarial

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefone: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192
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

24 Assistência técnica

Antes de contactar a Assistência Técnica da Cepheid, reúna as seguintes informações:

- Nome do produto
- Número de lote
- Número de série do instrumento
- Mensagens de erro (se houver alguma)
- Versão de software e, caso se aplique, número de Etiqueta de serviço (Service Tag) do computador

Estados Unidos da América

Telefone: + 1 888 838 3222
E-mail: techsupport@cepheid.com


















França

Telefone: +33 563 825 319
E-mail: support@cepheideurope.com

As informações de contacto de todos os escritórios da assistência técnica da Cepheid estão disponíveis no nosso website: www.cepheid.com/en/support/contact-us.

Termos e Condições da Cepheid podem ser encontrados em www.cepheid.com/en/support/support/order-management.

25 Tabela de símbolos

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Não reutilizar
	Código de lote
	Marcação CE – Conformidade Europeia
	Mandatário na Comunidade Europeia
	Consultar as instruções de utilização
	Cuidado
	Fabricante
	País de fabrico
	Conteúdo suficiente para n testes
	Controlo
	Prazo de validade
	Limites de temperatura
	Riscos biológicos
	Representante autorizado na Suíça
	Importador



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Phone: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telephone: + 33 563 825 300

Fax: + 33 563 825 301

www.cephheidinternational.com



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



26 Histórico de revisões

Descrição das alterações: 302-5159, Rev. D à Rev. E

Finalidade: Adição de símbolos e endereços.

Secção	Descrição da alteração
25	Acréscimo do símbolo do importador suíço, símbolo CH REP, e endereços relacionados.