

Xpert[®] Xpress CoV-2 *plus*

REF XP3SARS-COV2-10

Instruções de utilização

Para utilização com o sistema GeneXpert[®] Dx ou o sistema GeneXpert Infinity

CE **IVD**

Declarações relativas a marcas registadas, patentes e copyright

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.

© 2022–2023 Cepheid.

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.

© 2022–2023 Cepheid.

Consulte uma descrição das alterações no Secção 26.

Xpert[®] Xpress CoV-2 plus

1 Nome proprietário

Xpert[®] Xpress CoV-2 plus

2 Nome comum ou usual

Xpert Xpress CoV-2 plus

3 Utilização prevista

O teste Xpert Xpress CoV-2 plus é um teste de RT-PCR em tempo real que se destina à deteção qualitativa de ácido nucleico do SARS-CoV-2 em amostras de exsudado nasofaríngeo e nasal anterior obtidas por zaragatoa de indivíduos que cumprem os critérios clínicos e/ou epidemiológicos da COVID-19, bem como de indivíduos sem sintomas ou outras razões para suspeitar de infeção por COVID-19. Os resultados são para a identificação de ARN de SARS-CoV-2.

Os resultados positivos são indicativos da presença de ARN de SARS-CoV-2; a correlação clínica com o histórico do paciente e outras informações de diagnóstico são necessárias para determinar o estado da infeção do paciente. Os resultados positivos não excluem a infeção bacteriana ou a co-infeção com outros vírus. O agente detetado pode não ser a causa definitiva da doença.

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

O teste Xpert Xpress CoV-2 plus destina-se a ser executado por utilizadores com formação em contexto de laboratório e em locais de teste próximos do doente.

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 resultou em milhares de infeções humanas confirmadas que se espalharam a nível mundial, resultando numa pandemia da doença por coronavírus 2019 (COVID-19). Foram comunicados casos de doença severa e algumas mortes. O Comité Internacional da Taxonomia de Vírus (ICTV) renomeou o vírus de SARS-CoV-2.² A COVID-19 está associada a vários resultados clínicos, incluindo infeção assintomática, infeção ligeira das vias respiratórias superiores, doença respiratória inferior grave, incluindo pneumonia e falha respiratória e, nalguns casos, morte.

O teste Xpert Xpress CoV-2 plus é um teste de diagnóstico molecular in vitro que ajuda na deteção e diagnóstico de SARS-CoV-2 e baseia-se numa tecnologia de amplificação de ácidos nucleicos amplamente utilizada. O teste Xpert Xpress CoV-2 plus contém primers, sondas e controlos internos utilizados na RT-PCR para a deteção qualitativa in vitro de ARN do SARS-CoV-2 em amostras nasofaríngeas (NP) e/ou em amostras nasais anteriores obtidas por zaragatoa.

A expressão “laboratórios qualificados” refere-se a laboratórios em que todos os utilizadores, analistas, e qualquer pessoa que comunique resultados da utilização deste dispositivo sejam competentes na realização de ensaios de RT-PCR em tempo real.

5 Princípio do procedimento

O teste Xpert Xpress CoV-2 plus é um teste de diagnóstico *in vitro* automático para a detecção qualitativa de ARN do vírus do SARS-CoV-2. O teste Xpert Xpress CoV-2 plus é efetuado nos GeneXpert Instrument Systems (sistemas Dx e Infinity). Os primers e as sondas no teste Xpert Xpress CoV-2 plus foram concebidos para amplificar e detetar sequências únicas em genes da nucleocápside (N), do invólucro (E), e ARN polimerase dependente de ARN (RdRP) do genoma do vírus SARS-CoV-2.

O GeneXpert Instrument Systems automatiza e integra a preparação de amostras, a extração e amplificação de ácidos nucleicos e a detecção das sequências-alvo em amostras simples ou complexas, utilizando ensaios de RT-PCR e PCR em tempo real. 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 obter uma descrição completa do sistema, consulte o *GeneXpert Dx System Operator Manual* ou o *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

O teste Xpert Xpress CoV-2 plus inclui reagentes para a detecção de ARN do SARS-CoV-2 em amostras nasofaríngeas ou nasais anteriores obtidas por zaragatoa. 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 é colhida e colocada num tubo para transporte contendo 3 ml de meio de transporte viral, 3 ml de soro fisiológico ou 2 ml de eNAT™. A amostra é rapidamente misturada invertendo o tubo de colheita cinco (5) vezes. Utilizando a pipeta de transferência fornecida, a amostra é transferida para a câmara de amostra do cartucho Xpert Xpress CoV-2 plus. 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 detecção de ADN viral.

6 Materiais fornecidos

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

Xpert Xpress CoV-2 plus Cartuchos com tubos de reação integrados	10
Esfera 1, Esfera 2 e Esfera 3 (liofilizadas)	1 de cada por cartucho
Reagente de lise (tiocianato de guanidina)	1,0 ml por cartucho
Reagente de fixação	1,0 ml por cartucho
Reagente de eluição	2,0 ml por cartucho
Reagente de lavagem	0,5 ml por cartucho
Pipetas de transferência descartáveis	10-12 por kit
Folheto	1 por kit

- As instruções para localizar 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 do teste Xpert Xpress CoV-2 plus entre 2 °C e 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
- 3 ml de meio de transporte de vírus
- Soro fisiológico a 0,85-0,9% (p/v), 3 ml
- Kit de colheita de amostras para vírus (Cepheid P/N SWAB/B-100 e SWAB/F-100), (Copan P/N 305C, 346C) ou equivalente
- GeneXpert Dx System ou GeneXpert Infinity System (o número de catálogo varia consoante a configuração): Instrumento GeneXpert, computador, leitor de código de barras e manual do utilizador.
 - Para GeneXpert Dx System: 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

Controlos externos ZeptoMetrix®

- Controlo de execução externo para coronavírus 2 relacionado à SARS (SARS-CoV-2), n.º de catálogo NATSARS(COV2)-ERC
- Controlo negativo para coronavírus 2 associado à SARS (SARS-CoV-2), n.º de catálogo NATSARS(COV2)-NEG

Meio eNAT de colheita e preservação molecular de Copan Italy S.p.A. (Brescia, IT)

- Meio eNAT de colheita e preservação molecular, meio de 2 ml em tubo + miniponta FLOQSwab Copan em bolsa de abertura fácil, n.º de catálogo Copan 6U074S01
- Meio eNAT de colheita e preservação molecular, meio de 2 ml em tubo + FLOQSwab regular em bolsa de abertura fácil, n.º de catálogo Copan 6U074S01

10 Advertências e precauções

10.1 Geral

- Para utilização em diagnóstico *in vitro*.
- Os resultados positivos são indicativos da presença de ARN de SARS-CoV-2.
- 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 Centers for Disease Control and Prevention⁴ dos EUA e no Clinical and Laboratory Standards Institute.⁵
- Siga os procedimentos de segurança determinados pela sua instituição para trabalhar com químicos e manusear amostras biológicas.
- Consulte o folheto informativo de Copan eNAT® para informações de segurança e manuseamento.
- Evite o contacto direto entre o tiocianato de guanidina e o hipoclorito de sódio (lixívia) ou outros reagentes altamente reativos como ácidos e bases. Estas misturas podem libertar gás nocivo.
- Amostras biológicas, dispositivos de transferência e cartuchos usados devem ser considerados como tendo potencial de transmissão de agentes infecciosos que exigem precauções padrão. 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. Este material pode apresentar características de resíduos perigosos segundo a Lei de Recuperação e Conservação de Recursos (RCRA) da Agência de Proteção Ambiental (EPA), que exijam requisitos de eliminação específicos. Verificar as regulamentações estaduais e locais, uma vez que poderão diferir das regulamentações federais de eliminação de resíduos. 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 (consulte 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 CoV-2 plus, 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 os reagentes após a sua data de expiração.
- Cada cartucho Xpert Xpress CoV-2 plus de utilização única é utilizado para processar 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. Relativamente ao equipamento, siga as recomendações do fabricante sobre a descontaminação do equipamento.

11 Perigos químicos^{6,7}

- Palavra-sinal: ATENÇÃO
- **Advertências de perigo GHS da ONU:**
 - Nocivo por ingestão.
 - Pode ser nocivo em contacto com a pele.
 - Causa irritação ocular.
- **Advertências de perigo 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 Secção 12.1 para informações sobre o procedimento de recolha nasofaríngea por zaragatoa, e Secção 12.2 para informações sobre o procedimento de recolha nasal anterior por zaragatoa.

As amostras nasofaríngeas e nasais anteriores obtidas por zaragatoa podem ser conservadas à temperatura ambiente (15 °C-30 °C), por um período máximo de 48 horas, num meio de transporte viral, soro fisiológico ou eNAT, até que o teste seja realizado no GeneXpert Instrument Systems. Em alternativa, as amostras nasofaríngeas e nasais anteriores obtidas por zaragatoa podem ser refrigeradas (2 °C-8 °C) até sete dias, num meio de transporte viral, em soro fisiológico ou eNAT, até que o teste seja realizado no GeneXpert Instrument Systems.

As amostras nasofaríngeas e nasais anteriores obtidas por zaragatoa colhidas para soro fisiológico e eNAT não devem ser congeladas. Consulte as diretrizes da OMS: WHO Laboratory Biosafety Guidance Related to the 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).

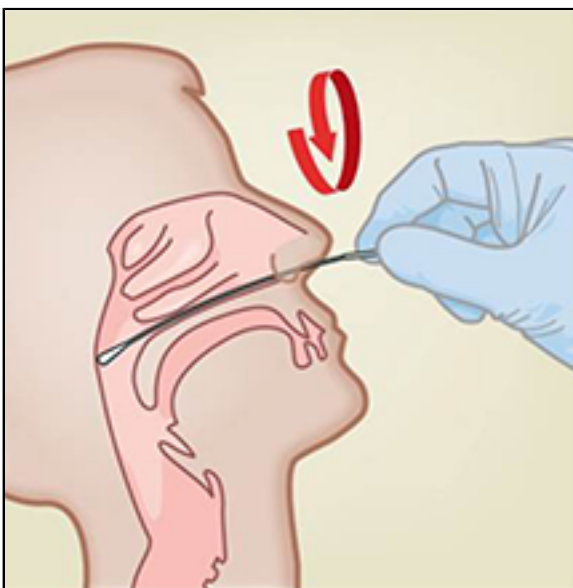


Figura 1. Colheita de amostra de zaragatoa nasofaríngea

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

12.2 Procedimento de colheita com zaragatoa nasal anterior

1. Insira uma zaragatoa nasal 1 cm a 1,5 cm numa narina. Rode a zaragatoa no interior da narina durante três (3) segundos enquanto aplica pressão com um dedo no exterior da narina (ver Figura 2).

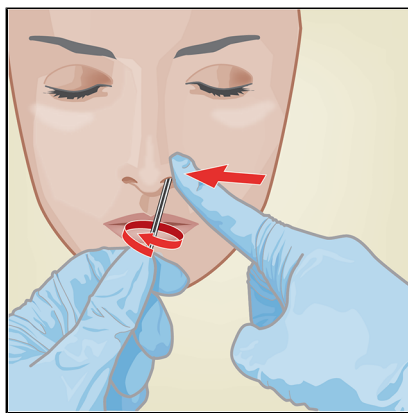


Figura 2. Colheita com zaragatoa nasal anterior para a primeira narina

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.

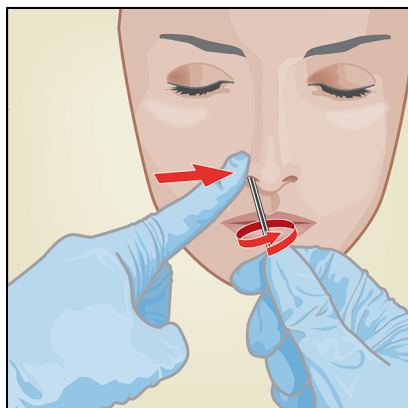


Figura 3. Colheita com zaragatoa nasal anterior para a segunda narina

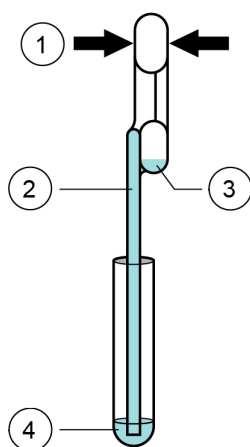
3. Retire a zaragatoa e coloque-a no tubo contendo 3 ml de meio de transporte viral, 3 ml de soro fisiológico ou 2 ml de eNAT. Parta a zaragatoa pela linha de quebra indicada e tape bem o tubo de colheita de amostra.

13 Procedimento

13.1 Preparação do cartucho

Nota 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 da pipeta de transferência e coloque a ponta da pipeta no tubo para transporte da amostra (ver Figura 4).



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

Figura 4. Pipeta de transferência

7. Liberte lentamente o bolbo superior da pipeta para encher a pipeta antes de a remover do tubo. Depois de encher a pipeta, o excesso de amostra será visto no bolbo do reservatório de extravasamento da pipeta (ver Figura 4). Verifique que a pipeta não contém bolhas.
8. Para transferir a amostra para o cartucho, volte a apertar completamente o bolbo superior da pipeta de transferência para esvaziar o conteúdo da pipeta para dentro da abertura grande (câmara de amostra) do cartucho, mostrada na Figura 5. Descarte a pipeta usada.



Figura 5. Xpert Xpress CoV-2 plus Cartucho (vista de cima)

Nota

Transfira o volume total de líquido para a câmara de amostra. Podem ocorrer resultados falsos negativos se não for adicionado um volume de amostra suficiente ao cartucho.

9. 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 CoV-2 plus, execute os seguintes passos:

1. Misture o controlo invertendo rapidamente cinco vezes o tubo de controlo externo.
2. Abra a tampa do tubo de controlo externo.
3. Abra a tampa do cartucho.

4. Utilizando uma pipeta de transferência limpa, transfira uma carga da amostra de controlo externo para a grande abertura do cartucho, mostrada em Figura 5.
5. Feche a tampa do cartucho.

14 Execução do teste

- Para o GeneXpert Dx System, consulte Secção 14.1.
- Para o GeneXpert Infinity System, consulte Secção 14.2.

14.1 GeneXpert Dx System

14.1.1 Iniciar o teste

Antes de iniciar o teste, certifique-se de que:

- Importante**
- O sistema está a funcionar com a versão do software GeneXpert Dx correta mostrada na secção Materiais necessários mas não fornecidos.
 - O ficheiro de definição do teste correto foi importado para o software.

Esta secção indica as etapas básicas para a execução do teste. Para obter instruções detalhadas, consulte *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

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 GeneXpert Dx System e depois ligue o computador e inicie sessão. O software GeneXpert arranca automaticamente. Se não arrancar, faça duplo clique no ícone de atalho do software GeneXpert Dx no ambiente de trabalho do Windows®.
2. Inicie sessão com o seu nome de utilizador e palavra-passe.
3. Na janela do **sistema GeneXpert**, clique em **Criar teste (Create Test)**. É apresentada a janela **Criar teste (Create Test)**. Abre-se a caixa de diálogo **Ler código de barras da ID do doente (Scan Patient ID barcode)**.
4. Leia ou introduza a ID do doente (Patient ID). Se digitar a ID do doente (Patient ID), assegure-se de que digita a ID do doente correta.
A ID do doente (Patient ID) é associada aos resultados do teste e é apresentada na janela **Ver resultados (View Results)** e em todos os relatórios. Abre-se a caixa de diálogo **Ler código de barras da ID da amostra (Scan Sample ID barcode)**.
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 é associada aos resultados do teste e é apresentada na janela **Ver resultados (View Results)** e em todos os relatórios. Abre-se a caixa de diálogo **Ler código de barras do cartucho (Scan Cartridge Barcode)**.
6. Leia o código de barras do cartucho. Utilizando a informação do código de barras, o software preenche automaticamente as caixas para os seguintes campos: Selecionar teste (Select Assay), ID lote de reagente (Reagent Lot ID), N/S do cartucho (Cartridge SN) e Prazo de validade (Expiration Date).

Nota Se o código de barras no cartucho não puder ser lido digitalmente, repita o teste com um novo cartucho. Se tiver lido o código de barras do cartucho no software e o ficheiro de definição do teste não estiver disponível, será apresentado um ecrã a indicar que o ficheiro de definição do teste não está carregado no sistema. Se este ecrã for apresentado, contacte a assistência técnica da Cepheid.

7. Faça clique em **Iniciar teste (Start Test)**. Introduza a sua palavra-passe na caixa de diálogo apresentada, caso seja necessário.
8. Abra a porta do módulo do instrumento com a luz verde a piscar e carregue o cartucho.
9. Feche a porta. O teste começa e a luz verde para de piscar.
Quando o teste termina, a luz desliga-se.
10. Aguarde até o sistema desbloquear a porta do módulo antes de a abrir e, em seguida, retire o cartucho.

11. Elimine os cartuchos usados no recipiente apropriado para resíduos de amostras, de acordo com as práticas padrão da sua instituição.

14.1.2 Visualização e impressão de resultados

Esta secção discrimina os passos básicos para a visualização e a impressão dos resultados. Para obter instruções detalhadas sobre como ver e imprimir os resultados, consulte o *Manual do utilizador sistema GeneXpert Dx (GeneXpert Dx System Operator Manual)*.

1. Clique no ícone **Ver resultados (View Results)** para visualizar os resultados.
2. Após a conclusão do teste, clique no botão **Relatório (Report)** da janela **Ver resultados (View Results)** para visualizar e/ou gerar um relatório em ficheiro PDF.

14.2 GeneXpert Infinity System

14.2.1 Iniciar o teste

Antes de iniciar o teste, certifique-se de que:

- Importante**
- O sistema está a funcionar com a versão do software Xpertise correta mostrada na secção Materiais necessários mas não fornecidos.
 - O ficheiro de definição do teste correto foi importado para o software.

Esta secção indica as etapas básicas para a execução do teste. Para obter instruções detalhadas, consulte *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

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 instrumento. O software Xpertise arranca automaticamente. Se não arrancar, faça duplo clique no ícone de atalho do software Xpertise no ambiente de trabalho do Windows®.
2. Inicie sessão no computador e, em seguida, inicie sessão no software GeneXpert Xpertise, utilizando o seu nome de utilizador e palavra-passe.
3. Na **área de trabalho inicial do software Xpertise (Xpertise Software Home)**, clique em **Pedidos (Orders)** e, na área de trabalho de **Pedidos (Orders)**, clique em **Pedir teste (Order Test)**. É apresentada a área de trabalho de **Pedir teste - ID do doente (Order Test - Patient ID)**.
4. Leia ou introduza a ID do doente (Patient ID). Se digitar a ID do doente (Patient ID), assegure-se de que digita a ID do doente correta.
A ID do doente (Patient ID) é associada aos resultados do teste e é apresentada na janela **Ver resultados (View Results)** e em todos os relatórios.
5. Introduza quaisquer informações adicionais exigidas pela sua instituição e clique no botão **CONTINUAR (CONTINUE)**.
É apresentada a área de trabalho **Pedir teste - ID da amostra (Order Test - Sample ID)**.
6. 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 é associada aos resultados do teste e é apresentada na janela **Ver resultados (View Results)** e em todos os relatórios.
7. Clique no botão **CONTINUAR (CONTINUE)**.
A área de trabalho **Pedir teste - Teste (Order Test - Assay)** é apresentada.
8. Leia o código de barras do cartucho. Utilizando a informação do código de barras, o software preenche automaticamente as caixas para os seguintes campos: Selecionar teste (Select Assay), ID lote de reagente (Reagent Lot ID), N/S do cartucho (Cartridge SN) e Prazo de validade (Expiration Date).

Nota Se o código de barras no cartucho não puder ser lido digitalmente, repita o teste com um novo cartucho. Se tiver lido o código de barras do cartucho no software e o ficheiro de definição do teste não estiver disponível, será apresentado um ecrã a indicar que o ficheiro de definição do teste não está carregado no sistema. Se este ecrã for apresentado, contacte a assistência técnica da Cepheid.

Depois de efetuar a leitura do cartucho, será apresentada a área de trabalho de **Pedir teste - Informação sobre o teste (Order Test - Test Information)**.

9. Verifique se as informações estão corretas e clique em **Submeter (Submit)**. Introduza a sua palavra-passe na caixa de diálogo apresentada, caso seja necessário.
10. Coloque o cartucho na correia transportadora.
O cartucho será carregado automaticamente, o teste será executado e o cartucho usado será colocado no recipiente para resíduos.

14.2.2 Visualização e impressão de resultados

Esta secção discrimina os passos básicos para a visualização e a impressão dos resultados. Para obter instruções detalhadas sobre como ver e imprimir os resultados, consulte o *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

1. Na **área de trabalho inicial do software Xpertise**, clique no ícone de **RESULTADOS (RESULTS)**. É apresentado o menu Resultados (Results).
2. No menu Resultados (Results), selecione o botão **VER RESULTADOS (VIEW RESULTS)**. É apresentada a área de trabalho de **Ver resultados (View Results)**, mostrando os resultados do teste.
3. Clique no botão **RELATÓRIO (REPORT)** para visualizar e/ou gerar um relatório em ficheiro PDF.

15 Controlos 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

Podem ser utilizados controlos externos de acordo com organizações de acreditação locais, nacionais e europeias, consoante aplicável.

A Cepheid recomenda a todos os laboratórios realizarem um QC externo com cada novo lote e envio de reagentes, no mínimo, enquanto executam o teste Xpert Xpress CoV-2 plus.

Se não se obtiverem os resultados esperados para os materiais do controlo externo, repetir os controlos externos antes de divulgar os resultados do doente. Se não se obtiverem os resultados esperados para os materiais do controlo externo após a repetição, contacte a assistência técnica da assistência técnica da Cepheid.

16 Interpretação dos resultados

Os resultados são interpretados automaticamente pelo sistema GeneXpert e são apresentados com clareza na janela **Ver resultados (View Results)**. O teste Xpert Xpress CoV-2 plus fornece resultados baseados na deteção de três genes-alvo de acordo com os algoritmos apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Xpert Xpress CoV-2 plus Resultados possíveis

Texto do resultado	N2	E	RdRP	SPC
SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)	+	+	+	+/-
SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)	+	+/-	+/-	+/-
SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)	+/-	+	+/-	+/-
SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)	+/-	+/-	+	+/-
SARS-CoV-2 NEGATIVO (SARS-CoV-2 NEGATIVE)	-	-	-	+
INVÁLIDO (INVALID)	-	-	-	-

Ver a Tabela 2 para interpretar as declarações dos resultados de testes para o teste Xpert Xpress CoV-2 plus.

Tabela 2. Resultados do teste Xpert Xpress CoV-2 plus e sua interpretação

Resultado	Interpretação
SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)	<p>É detetado ARN-alvo de SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> Um ou mais alvos de ácido nucleico de SARS-CoV-2 (N2, E, ou RdRP) têm um Ct (limiar de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) superior ao mínimo definido. SPC: NA; O SPC é ignorado porque pode ter ocorrido amplificação do alvo do coronavírus. 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 ARN-alvo de SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> Os alvos de ácido nucleico de SARS-CoV-2 (N2 e E e RdRP) não têm um Ct (limiar de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) superior ao mínimo definido. SPC: APROVADO (PASS); o SPC tem um Ct (limiar de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) acima do valor mínimo. Verificação da sonda: APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
INVÁLIDO (INVALID)	<p>O SPC não preenche os critérios de aceitação. A presença ou ausência de ácidos nucleicos de SARS-CoV-2 não pode ser determinada. Repita o teste de acordo com a Secção 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> SPC: FALHOU (FAIL); os alvos de ácido nucleico de SPC e SARS-CoV-2 têm um Ct (limiar de ciclo) fora do intervalo válido e têm um endpoint (ponto final) abaixo do mínimo definido. As curvas de amplificação para um ou mais genes-alvo (E, N2, ou RdRP) não preenchem os critérios de aceitação. Verificação da sonda: APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.

Resultado	Interpretação
ERRO (ERROR)	<p>Não é possível determinar a presença ou a ausência de SARS-CoV-2. Repita o teste de acordo com a Secção 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: 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 a ausência de SARS-CoV-2. Repita o teste de acordo com a Secção 17.2. SEM RESULTADO (NO RESULT) indica que foram colhidos 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 (não aplicável).

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

O teste Xpert Xpress CoV-2 plus 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 ácido nucleico-alvo alcançar um limiar predeterminado 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 e /ou do alvo adicional 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 ensaio

Se ocorrer algum dos resultados de teste mencionados abaixo, repita o teste uma vez de acordo com as instruções da Secção 17.2.

- Um resultado **INVÁLIDO (INVALID)** indica que o SPC de controlo falhou ou as curvas de amplificação para um ou mais genes-alvo (E, N2, ou RdRP) não preenchem os critérios de aceitação. 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 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 CoV-2 plus e uma nova pipeta de transferência.
2. Confirme se o tubo de transporte da amostra ou o tubo de controlo externo está fechado.
3. Misture a amostra invertendo rapidamente 5 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 Xpert Xpress CoV-2 plus só foi estabelecido em amostras nasofaríngeas e nasais anteriores obtidas por zaragatoa. Os tipos de amostras à exceção das amostras nasofaríngeas e nasais anteriores obtidas por zaragatoa não foram avaliados e as características do desempenho são desconhecidas.
- O desempenho deste teste foi determinado com base na avaliação de um número limitado de amostras clínicas. O desempenho clínico não foi estabelecido com todas as variantes em circulação, mas prevê-se que reflita as variantes prevalentes em circulação no momento e na localização da avaliação clínica. O desempenho no momento do teste pode variar com base nas variantes em circulação, incluindo estirpes recém-emergentes de SARS-CoV-2 e respetiva prevalência, que se alteram ao longo do tempo.
- O desempenho deste dispositivo não foi avaliado numa população vacinada contra a COVID-19 ou tratada com terapêuticas para a COVID-19.
- Os resultados negativos não excluem o SARS-CoV-2, e não devem ser utilizados como a única base para o tratamento ou outras decisões sobre o tratamento de doentes.
- Podem ocorrer resultados falsos negativos se o vírus estiver presente em níveis abaixo do limite de deteção analítico.
- Os resultados do teste Xpert Xpress CoV-2 plus devem ser correlacionados com a história clínica, os dados epidemiológicos e outros dados disponíveis para o médico que avalia o paciente.
- Como com qualquer teste molecular, as mutações nas regiões alvo do Xpert Xpress CoV-2 plus poderiam afetar a ligação do primer e/ou da sonda e resultar em falha em detetar a presença do vírus.
- 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 colheita de amostras incorreta, não efetuada de acordo com o procedimento recomendado para a colheita, o manuseamento e a conservação de amostras, erro técnico, troca de amostras. Para se evitar resultados incorretos, é necessária uma cuidadosa conformidade com as instruções deste folheto.
- O ácido nucleico viral pode persistir *in vivo*, independentemente da infeciosidade do vírus. A detecção do(s) analito(s)-alvo não implica que o(s) vírus correspondente(s) seja(m) infecioso(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 de SARS-CoV-2.
- 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.
- O desempenho não foi estabelecido com outros meios além de eNAT contendo tiocianato de guanidina (GTC).
- A reatividade cruzada com outros microrganismos do trato respiratório além daqueles aqui descritos pode levar a resultados falsos.

19 Desempenho clínico

19.1 Avaliação clínica–Desempenho do teste Xpert Xpress CoV-2 plus em amostras nasofaríngeas (NPS) e nasais obtidas por zaragatoa

O desempenho do teste Xpert Xpress CoV-2 plus foi avaliado utilizando amostras clínicas de arquivo obtidas por zaragatoa nasofaríngea (NP) e nasal (NS) anterior em meio de transporte viral ou meio de transporte universal. Foram selecionadas amostras arquivadas consecutivamente por data e por resultado de analito previamente conhecido. Um total de 164 amostras nasofaríngeas obtidas por zaragatoa (NPS) e 111 amostras nasais (NS) foram testadas com Xpert Xpress CoV-2 plus, lado a lado com um teste de RT-PCR para SARS-CoV-2 com a marcação CE em modo cego e aleatorizado.

A concordância percentual positiva (PPA), a concordância percentual negativa (NPA) e a taxa de indeterminados foram determinadas comparando os resultados do teste Xpert Xpress CoV-2 plus relativamente aos resultados de um teste RT-PCR para SARS-CoV-2 com marcação CE para o alvo SARS-CoV-2.

Para as amostras de zaragatoa nasofaríngea (NPS), Xpert Xpress CoV-2 plus demonstrou uma PPA e uma NPA de 100,0% e 96,5% para SARS-CoV-2, respetivamente (Secção 19.1). A taxa inicial de indeterminados para o teste Xpert Xpress CoV-2 plus foi de 1,8% (3/164). Em testes repetidos, todas as três (3) amostras produziram resultados válidos. A taxa final de indeterminados para o teste Xpert Xpress CoV-2 plus foi de 0% (0/164).

Tabela 3. Xpert Xpress CoV-2 plus Resultados do desempenho utilizando amostras de zaragatoas nasofaríngeas (NPS)

Alvo	Número de amostras	VP	FP	VN	FN	CCP (IC de 95%)	CNP (IC de 95%)
SARS-CoV-2	164	79	3	82	0	100,0% [95,4%-100,0%]	96,5% (90,1%-98,8%)

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

Para as amostras nasais, Xpert Xpress CoV-2 plus demonstrou uma PPA e uma NPA de 100,0% e de 100,0% para SARS-CoV-2, respetivamente (Tabela 4). A taxa inicial de indeterminados para o teste Xpert Xpress CoV-2 plus com amostras nasais foi de 2,7% (3/111). Em testes repetidos, todas as três (3) amostras produziram resultados válidos. A taxa final de indeterminados para o teste Xpert Xpress CoV-2 plus foi de 0% (0/111).

Tabela 4. Xpert Xpress CoV-2 plus Resultados do desempenho utilizando amostras de zaragoas nasais (NS)

Alvo	Número de amostras	VP	FP	VN	FN	CCP (IC de 95%)	CNP (IC de 95%)
SARS-CoV-2	111	46	0	65	0	100,0% (92,3%-100,0%)	100,0% (94,4%-100,0%)

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

Desempenho em amostras com mutações do N2

Tabela 5 mostra a análise que compara os resultados do teste Xpert Xpress CoV-2 plus em relação aos resultados do teste Xpert Xpress SARS-CoV-2 para as amostras com mutações do N2.

Tabela 5. Xpert Xpress CoV-2 plus Resultados de desempenho do teste em amostras com mutações do N2

Amostra	Mutação	Xpert Xpress SARS-CoV-2			Xpert Xpress CoV-2 plus			
		Resultado do teste	E	N2	Resultado do teste	E	N2	RdRP
1	C29200T	SARS-CoV-2 Presumível positivo ^a	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
2	C29200T	SARS-CoV-2 Presumível positivo ^a	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
3	C29200T	SARS-CoV-2 Presumível positivo ^a	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
4	C29200T	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
5	C29197T	SARS-CoV-2 Presumível positivo ^a	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
6	C29197T	SARS-CoV-2 Presumível positivo ^a	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+

^a O presumível positivo com o teste Xpert Xpress SARS-CoV-2 está incluído como positivo na análise final dos dados.

As seis (6) amostras de SARS-CoV-2 com uma mutação do N2 produziram resultados positivos para SARS-CoV-2 com o teste Xpert Xpress CoV-2 plus. Uma (1) amostra, quando testada utilizando o (método de comparação) do teste Xpert Xpress SARS-CoV-2, produziu resultados positivos e cinco (5) produziram presumíveis positivos. Os resultados de teste presumíveis positivos no teste Xpert Xpress SARS-CoV-2 foram considerados positivos para as análises.

19.2 Avaliação clínica– Desempenho do teste Xpert Xpress CoV-2 plus em amostras de rastreio de indivíduos assintomáticos

Um total de 125 amostras nasais obtidas por zaragatoa, congeladas sem identificação e arquivadas, de indivíduos assintomáticos rastreados. Estas amostras foram selecionadas consecutivamente por data e por resultado de análise previamente conhecido. As amostras dos indivíduos assintomáticos rastreados foram testadas com o Xpert Xpress CoV-2 plus lado a lado com um teste de RT-PCR para SARS-CoV-2 com a marcação CE em modo cego e aleatorizado. O Xpert Xpress CoV-2 plus demonstrou uma PPA e uma NPA de 100,0% e 99,0% para SARS-CoV-2, respetivamente (Tabela 6). A taxa de indeterminados para o teste Xpert Xpress CoV-2 plus foi de 0% (0/125).

Tabela 6. Xpert Xpress CoV-2 plus Resultados de desempenho utilizando amostras nasais obtidas por zaragatoa de indivíduos assintomáticos rastreados

Alvo	Número de amostras	VP	FP	VN	FN	CCP (IC de 95%)	CNP (IC de 95%)
SARS-CoV-2	125	20	1	104	0	100,0% (83,9%-100,0%)	99,0% (94,8%-99,8%)

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

20 Desempenho Analítico

20.1 Sensibilidade analítica (limite de deteção) para zaragatoa nasofaríngea

A sensibilidade analítica do teste Xpert Xpress CoV-2 plus foi calculada primeiro utilizando dois lotes de reagentes através do teste de diluições limitantes de uma estirpe do vírus NATrol SARS-CoV-2 diluída numa matriz de zaragatoa nasofaríngea (NPS) negativa agrupada, seguindo as orientações do documento EP17-A2 do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). O LoD foi estimado considerando cada gene-alvo (E, N2, e RdRP) para além da taxa de positividade global para o teste CoV-2 plus. O valor de LoD como determinado pela análise de regressão Probit foi baseado no gene-alvo mais fraco (N2) e verificado utilizando dois lotes de reagentes Xpert Xpress CoV-2 plus para duas matrizes clínicas de zaragatoas nasofaríngeas (NPS)(UTM/VTM, eNAT). O nível de concentração com taxas de sucesso iguais ou superiores a 95% no estudo de determinação do LoD estimado foram de 200 e 70 cópias/ml para o alvo RdRP e o alvo E, respetivamente. O LoD verificado do vírus SARS-CoV-2 para as respetivas matrizes clínicas de zaragatoas nasofaríngeas (NPS) está resumido na Tabela 7

Tabela 7. Xpert Xpress CoV-2 plus Limite de deteção (Zaragatoa nasofaríngea)

Vírus/estirpe	Matrizes nasofaríngeas obtidas por zaragatoa (NPS)	Concentração de LoD N2
SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020)	UTM / VTM	403 cópias/ml
	eNAT	
	Soro fisiológico	

20.2 Reatividade analítica (inclusividade)

A inclusividade de primers do Xpert Xpress CoV-2 plus foi avaliada em 30 de junho de 2022, utilizando a análise in silico dos amplicões do teste em relação a 11 650 640 sequências de SARS-CoV-2 disponíveis na base de dados genética GISAID para três alvos: E, N2 e RdRP. As 11 650 640 sequências de SARS-CoV-2 foram separadas nas linhagens de interesse baseadas na Linhagem Pango atribuída a cada genoma pela GISAID, e as que tinham nucleótidos ambíguos foram removidas. Desse modo, as análises de inclusividade seguintes estão centradas nas sequências combinadas, não ambíguas, das variantes de interesse e variantes de preocupação em 30 de junho de 2022. Estas constituíram 10 469 612 sequências para o alvo E, 10 587 381 sequências para o alvo N2 e 10 333 656 sequências para o alvo RdRP. A Tabela 8 resume a inclusividade efetiva prevista para os amplicões E, N2 e RdRP, para as variantes de interesse e de preocupação.

Tabela 8. Inclusividade prevista para os amplicões E, N2 e RdRP para variantes de interesse e de preocupação de SARS-CoV-2

Amplicão do alvo de SARS-CoV-2	Correspondência exata	1 incompatibilidade ^a	2 ou mais incompatibilidades	Inclusividade prevista
E	10 420 248 de um total de 10 469 612 (99,5%)	48 562 (0,5%)	802 (0,01%)	100%
N2	10 386 068 de um total de 10 587 381 (98,1%)	196 336 (1,9%)	4977 (0,05%)	99,95%
RdRP	10 247 146 de um total de 10 333 656 (99,2%)	85 373 (0,8%)	1137 (0,01%)	100%

^a Prevê-se que as incompatibilidades de um único nucleótido não afetem o desempenho do teste.

A inclusividade *in silico* dos oligonucleótidos da sonda Xpert Xpress CoV-2 plus para E, N2 e RdRP também foi avaliada em relação às 20 correspondências mais frequentes na base de dados de seqüências do EpiCoV da GISAID em 15 de junho de 2022, que constituíam 10 310 839 para o alvo E, 10 428 014 para o alvo N2 e 10 178 602 para o alvo RdRP. Para cada um dos oligonucleótidos de sonda utilizados no teste Xpert Xpress CoV-2 plus, a Tabela 9 resume o número de seqüências, bem como a percentagem correspondente de seqüências deste conjunto de dados com correspondência exata, 1 incompatibilidade/inserção e 2 ou mais incompatibilidades/inserções no alinhamento.

Tabela 9. Inclusividade prevista para as sondas E, N2 e RdRP para variantes de interesse e de preocupação de SARS-CoV-2

Sonda alvo de SARS-CoV-2	Correspondência exata	1 incompatibilidade/ inserção ^a	2 ou mais incompatibilidades/ inserções	Inclusividade prevista
E	10 300 688 de um total de 10 310 839 (99,9%)	9853 (0,1%)	22 (0,0002%)	100%
N2	10 351 581 de um total de 10 428 014 (99,3%)	72 957 (0,7%)	0 (0%)	100%
RdRP	0	10 140 254 de um total de 10 178 602 (99,6%)	37 492 (0,4%)	99,6%

^a Prevê-se que as incompatibilidades/inserções de um único nucleótido não afetem o desempenho do teste.

Para além da análise *in silico* dos primers e das sondas do SARS-CoV-2 para inclusividade, a inclusividade do teste Xpert Xpress CoV-2 plus foi avaliada através de testes práticos contra várias estirpes de SARS-CoV-2 em níveis próximos do LoD analítico. Neste estudo, foi testado com o teste Xpert Xpress CoV-2 plus um total de 25 estirpes compostas por 5 estirpes do vírus SARS-CoV-2 e 20 transcritos de ARN *in vitro* do vírus SARS-CoV-2 representativos de estirpes variantes. Foram testadas três réplicas para cada estirpe. Todas as estirpes de SARS-CoV-2 testaram positivo nas três réplicas. Os resultados são apresentados em Tabela 10.

Tabela 10. Reatividade analítica (inclusividade) do teste Xpert Xpress CoV-2 plus

Estirpe SARS-CoV-2	Título testado	Número de resultados positivos obtidos do número total de réplicas testadas			
		SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
2019-nCoV/Italy-INMI1 ^a	5 TCID ₅₀ /ml	POS	3/3	3/3	3/3
England/204820464/2020 ^{ab}	0,5 TCID ₅₀ /ml	POS	3/3	3/3	3/3
Hong Kong/VM20001061/2020 ^a	0,25 TCID ₅₀ /ml	POS	3/3	3/3	3/3
South Africa/KRISP-K005325/2020 ^a	0,25 TCID ₅₀ /ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/CA_CDC_5574/2020 ^a	0,25 TCID ₅₀ /ml	POS	3/3	3/3	3/3
Australia/VIC01/2020 ^c	1,2e3 cópias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Wuhan-Hu-1 ^c	1,2e3 cópias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Japan/Hu_DP_Kng_19-020/2020 ^c	1,2e3 cópias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/TX1/2020 ^c	1,2e3 cópias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/MN2-MDH2/2020 ^c	1,2e3 cópias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/CA9/2020 ^c	1,2e3 cópias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
France/HF2393/2020 ^c	1,2e3 cópias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Taiwan/NTU02/2020 ^c	1,2e3 cópias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/WA2/2020 ^c	1,2e3 cópias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/CA-PC101P/2020 ^c	1,2e3 cópias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Iceland/5/2020 ^c	1,2e3 cópias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
England/SHEF-C05B2/2020 ^c	1,2e3 cópias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Belgium/ULG/10004/2020 ^c	1,2e3 cópias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
England/205041766/2020 ^c	1,2e3 cópias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
England/MILK-9E05B3/2020 ^c	1,2e3 cópias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
EC-K005299/2020 ^c	1,2e3 cópias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Japan/IC-0564/2021 ^c	1,2e3 cópias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
India/CT-ILSGS00361/2021 ^c	1,2e3 cópias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
India/MH-NCCS-P1162000182735/2021 ^c	1,2e3 cópias/ml	POS	3/3	3/3	3/3

Estirpe SARS-CoV-2	Título testado	Número de resultados positivos obtidos do número total de réplicas testadas			
		SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
India/MH-SEQ-221_S66_R1_001/2021 ^c	1,2e3 cópias/ml	POS	3/3	3/3	3/3

a Líquido de cultura viral inativado pelo calor

b Uma das 3 réplicas apresentou um resultado de ERRO (ERROR). A execução foi repetida com êxito para obter 3 réplicas válidas.

c Transcritos de ARN *in vitro*

20.3 Especificidade Analítica (exclusividade)

A especificidade analítica/reatividade cruzada do Xpert Xpress CoV-2 *plus* incluiu a avaliação do primer e das sondas de SARS-CoV-2 com microrganismos potencialmente causadores de reatividade cruzada através da análise *in silico*. A análise foi realizada através do mapeamento dos primers e das sondas do Xpert Xpress CoV-2 *plus* individualmente, para as sequências dos microrganismos transferidas da base de dados GISAID. Os primers e as sondas E não são específicos para SARS-CoV-2 e irão detetar coronavírus SARS humano e de morcego. À exceção disso, não é esperada qualquer reatividade cruzada não pretendida potencial com outros microrganismos indicados em Tabela 11 na análise *in silico*.

Tabela 11. Microrganismos analisados na análise *in silico* para o alvo do SARS-CoV-2

Microrganismos da mesma família genética	Microrganismos de grande prioridade
Coronavírus humano 229E	Adenovírus (p. ex., C1 Ad. 71)
Coronavírus humano OC43	Citomegalovírus
Coronavírus humano HKU1	Enterovirus (p. ex., EV68)
Coronavírus humano NL63	Vírus de Epstein-Barr
Coronavírus SARS	Metapneumovírus humano (hMPV)
Coronavírus MERS	Gripe A
Coronavírus de morcego	Gripe B
	Sarampo
	Papeira
	Vírus da parainfluenza humana 1-4
	Parechovírus
	Vírus respiratório sincicial
	Rinovírus
	<i>Bacillus anthracis</i> (Anthrax)
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Bordetella parapertussis</i>
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	<i>Chlamydia psittaci</i>
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	<i>Coxiella burnetii</i> (Febre Q)
	<i>Escherichia coli</i>

Microrganismos da mesma família genética	Microrganismos de grande prioridade
	<i>Fusobacterium necrophorum</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Lactobacillus</i> sp.
	<i>Legionella</i> não-pneumophila
	<i>Legionella pneumophila</i>
	<i>Leptospira</i>
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	<i>Mycoplasma genitalium</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Neisseria elongata</i>
	<i>Neisseria meningitidis</i>
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	<i>Streptococcus salivarius</i>

Para além da análise *in silico* dos primers e das sondas de SARS-CoV-2 para reatividade cruzada, a especificidade analítica do teste Xpert Xpress CoV-2 plus foi avaliada por testes rápidos de um painel de 55 microrganismos que incluía 4 coronavírus humanos, 1 coronavírus MERS, 1 coronavírus SARS, 19 outros vírus respiratórios, 26 bactérias respiratórias, 2 estirpes de leveduras, 1 estirpe fúngica, e 1 fluido de lavado nasal humano representando uma flora microbiana diversa no trato respiratório humano. O painel foi testado em diferentes grupos de microrganismos; se um grupo tiver tido um resultado positivo, então cada membro do grupo foi testado individualmente. Foram testadas três réplicas de cada grupo. Uma amostra foi considerada negativa se todas as 3 réplicas foram negativas. As estirpes bacterianas e de leveduras foram testadas em concentrações $\geq 1 \times 10^6$ UFC/ml, com a exceção de *Chlamydia pneumoniae*, que foi testada em $1,1 \times 10^6$ UIF/ml, e *Lactobacillus reuteri*, que foi testada em $1,1 \times 10^6$ cópias/ml de ADN genómico. Os vírus foram testados em concentrações $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml. A especificidade analítica foi de 100%. Os resultados são apresentados em Tabela 12.

Tabela 12. Especificidade analítica (exclusividade) do teste Xpert Xpress CoV-2 plus

Vírus da mesma família genética	Grupo de teste	Concentração testada	Número de resultados positivos obtidos do número total de réplicas testadas			
			SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
Coronavírus humano 229E	1	1,1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Coronavírus humano, OC43		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Coronavírus MERS		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Coronavírus humano, NL63	2	1,1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Coronavírus humano HKU1 ^a	3	1.1e6 cópias de genoma/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
SARS-coronavírus, Urbani ^a	4	1.1e6 cópias de genoma/ml	POS	3/3	0/3	0/3
Gripe A H1N1 (pdm2009), Michigan/272/2017	5	1,1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3

Vírus da mesma família genética	Grupo de teste	Concentração testada	Número de resultados positivos obtidos do número total de réplicas testadas			
			SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
Gripe B (Victoria Lineage), Hawaii/01/2018 (NA D197N)		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Vírus sincicial respiratório-A, estirpe: 4/2015 Isolado n.º 1		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Adenovírus tipo 1	6	1,1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Adenovírus tipo 7A		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Citomegalovírus		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Ecovírus	7	1,1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Enterovírus, estirpe D68 US/KY/14-18953		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Vírus de Epstein Barr (Vírus herpes humano 4 [Hhv-4])		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Vírus herpes simplex tipo 1 (HSV)		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Metapneumovírus humano (hMPV-5, tipo B1)		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Sarampo		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Vírus da papeira		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Parainfluenza humana tipo 1	8	1,1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Parainfluenza humana tipo 2		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Parainfluenza humana tipo 3		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Parainfluenza humana tipo 4		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Rinovírus, tipo 1A		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Acinetobacter baumannii	9	1,1e6 UFC/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Burkholderia cepacia</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Candida albicans</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Candida parapsilosis</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Bordetella pertussis</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Chlamydia pneumoniae</i>		1,1e6 UIF/ml				
<i>Citrobacter freundii</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Corynebacterium xerosis</i>	10	1,1e6 UFC/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Escherichia coli</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Enterococcus faecalis</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Haemophilus influenzae</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Legionella spp.</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Moraxella catarrhalis</i>		1,1e6 UFC/ml				

Vírus da mesma família genética	Grupo de teste	Concentração testada	Número de resultados positivos obtidos do número total de réplicas testadas			
			SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (avirulenta)	11	1,1e6 UFC/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Neisseria mucosa</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Propionibacterium acnes</i> (= <i>Cutibacterium acnes</i>) Z144		1,1e6 UFC/ml				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Z139		1,1e6 UFC/ml				
<i>Staphylococcus aureus</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12	1,1e6 UFC/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Streptococcus agalactiae</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Streptococcus pyogenes</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Streptococcus salivarius</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Streptococcus sanguinis</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)		1,1e6 UFC/ml				
<i>Lactobacillus reuteri</i> , F275 ^b	13	1.1e6 cópias de genoma/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Neisseria meningitidis</i> ^b		1.1e6 cópias de genoma/ml				
Lavado nasal humano agrupado	14	n. a.	NEG	0/3	0/3	0/3
Influenza C	15	1,1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3

^a As amostras de ARN foram testadas em tampão Tris-EDTA+ ((NH₄)₂)(SO₄) em ADF sem preparação de amostras.

^b As amostras de ADN foram testadas numa matriz de fundo simulada NPS/NS, utilizando o ADF de preparação de amostras completas.

20.4 Interferência microbiana

A interferência microbiana do teste Xpert Xpress CoV-2 plus causada pela presença de estirpes bacterianas ou virais que podem ser encontradas em amostras do trato respiratório superior humano foi avaliada mediante teste de um painel de 10 microrganismos comensais, consistindo em 7 estirpes virais e 3 estirpes bacterianas. As amostras manipuladas consistiram no vírus SARS-CoV-2 semeado em 3x o limite de deteção (LoD) numa matriz simulada de amostra nasofaríngea (NPS)/nasal (NS) obtida por zaragatoa na presença de adenovírus tipo 1C, coronavírus humano OC43, rinovírus tipo 1A, metapneumovírus humano, parainfluenza humano tipos 1, 2 e 3 (cada um semeado em 1 x 10⁵ unidades/ml), *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* (cada um semeado em 1x10⁷ UFC/ml).

Foram testadas réplicas de 8 amostras positivas com o vírus SARS-CoV-2 e cada combinação de estirpes microbianas potencialmente interferentes. Todas as 8 de 8 amostras das réplicas positivas foram corretamente identificadas como SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE) utilizando o teste Xpert Xpress CoV-2 plus. Não foi descrita interferência por estirpes virais ou bacterianas comensais.

20.5 Substâncias potencialmente interferentes

As substâncias que poderiam estar presentes na nasofaringe (ou introduzidas durante a colheita e o manuseamento de amostras) e interferir potencialmente com a deteção precisa de SARS-CoV-2 foram avaliadas com testes diretos no Xpert Xpress CoV-2 plus.

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 simulada de amostras nasofaríngeas (NPS)/nasais obtidas por zaragatoa. 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 o vírus SARS-CoV-2, contaminadas a 3X o LoD. Os controlos foram amostras com vírus SARS-CoV-2 contaminadas a 3X LoD em matriz simulada de amostras nasofaríngeas (NPS) e nasais obtidas por zaragatoa que não continha nenhuma substância potencialmente interferente. As substâncias, com princípios ativos, que foram avaliadas são indicadas na Tabela 13.

Tabela 13. Substâncias que podem interferir testadas

ID da substância	Substância/Classe	Substância/princípio ativo
Nenhuma substância	Controlo	Meio de transporte universal Copan (UTM)
Afrin	Spray nasal	Oximetazolina, 0,05%
Sulfato de albuterol	Broncodilatador beta-adrenérgico	Sulfato de albuterol (5 mg/ml)
Meio de transporte universal BD	Meio de transporte	Meio de transporte universal BD
Sangue	Sangue	Sangue (humano)
Copan 3U045N.PH (zaragatoa/M Cepheid)	Meio de transporte	Copan 3U045N.PH (zaragatoa/M Cepheid)
FluMist	FluMist®	Vacina intranasal viva
Spray nasal de propionato de fluticasona	Corticosteroide nasal	Propionato de fluticasona
Ibuprofen	Analgésico (anti-inflamatório não esteroide (AINE))	Ibuprofen
Mentol	Pastilhas para a garganta, anestésico e analgésico oral	Benzocaína, mentol
Mucina	Mucina	Proteína mucina purificada (glândula submaxilar bovina ou suína)
Mucina	Mucina	Proteína mucina purificada (glândula submaxilar bovina, tipo I-S)
Mupirocina	Antibiótico, pomada nasal	Mupirocina (20 mg/g = 2%)
Células mononucleares de sangue periférico (PBMC)	Células mononucleares de sangue periférico (PBMC)	Células mononucleares de sangue periférico (PBMC)
PHNY	Gotas nasais	Fenilefrina, 1%
Remel M4RT	Meio de transporte	Remel M4RT
Remel M5	Meio de transporte	Remel M5
Soro fisiológico	Soro fisiológico em spray nasal	Cloreto de sódio (0,65%)
Tabaco aquecido	Tabaco	Nicotina
Tamiflu	Fármacos antivirais	Zanamivir

ID da substância	Substância/Classe	Substância/princípio ativo
Tobramicina	Antibacteriano, sistêmico	Tobramicina
Zicam	Gel nasal	Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum, enxofre (0,05%)
Zinco	Suplemento de zinco	Gluconato de zinco

Os resultados do estudo (Tabela 14) demonstram que, para a maioria dos casos, 8 em 8 réplicas apresentaram resultados positivos para cada combinação de vírus SARS-CoV-2 e a substância testada, não tendo sido observada interferência. Quando o spray nasal de propionato de fluticasona foi testado a 5 µg/ml, uma das 8 réplicas comunicou um resultado **INVÁLIDO (INVALID)**.

Tabela 14. Vírus SARS-CoV-2 testado na presença de substâncias potencialmente interferentes

Substância	Concentração testada	Número de resultados corretos/número testado			
		SARS-CoV-2 (USA/WA/1/2020)	E	N2	RdRP
Matriz de zaragatoa nasofaríngea/nasal simulada de controlo (nenhuma substância)	100% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Afrin	15% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Sulfato de albuterol	0,83 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Meio de transporte universal BD	NA	8/8	8/8	8/8	8/8
Sangue	2% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Copan 3U045N.PH (zaragatoa/M Cepheid)	NA	8/8	8/8	8/8	8/8
FluMist	6,7% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Spray nasal de propionato de fluticasona	5 µg/ml	7/8 ^a	7/8 ^a	7/8 ^a	7/8 ^a
	2,5 µg/ml	8/8 ^b	8/8 ^b	8/8 ^b	8/8 ^b
Ibuprofen	21,9 mg/dl	8/8	8/8	8/8	8/8
Mentol	1,7 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Mucina	0,1% (p/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Mucina	2,5 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Mupirocina	10 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Células mononucleares de sangue periférico (PBMC)	1x10 ³ células/µl	8/8	8/8	8/8	8/8
PHNY	15% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M4RT	NA	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M5	NA	8/8	8/8	8/8	8/8
Soro fisiológico	15% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Tabaco aquecido	1% (p/v)	8/8	8/8	8/8	8/8

Substância	Concentração testada	Número de resultados corretos/número testado			
		SARS-CoV-2 (USA/WA/1/2020)	E	N2	RdRP
Tamiflu	7,5 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Tobramicina	4 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Zícam	15% (p/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Zinco	0,1 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8

^a Com 5 µg/ml de spray nasal de propionato de fluticasona, uma das 8 réplicas comunicou um resultado **INVÁLIDO (INVALID)**. Foi atribuído um Ct de 45 aos genes-alvo para análise estatística. Não se observou uma diferença significativa entre o Ct da média do controlo para cada gene-alvo e o Ct da média do teste para cada gene-alvo.

^b Para a substância que comunicou um resultado **INVÁLIDO (INVALID)** (spray nasal de propionato de fluticasona), a concentração diminuiu para metade e não se observou qualquer interferência.

20.6 Contaminação por transferência

Foi realizado um estudo para avaliar se os cartuchos de teste independentes, de utilização única de Xpert Xpress CoV-2 plus, impedem a contaminação por transferência (carry-over) de amostras e amplicões, testando uma amostra negativa imediatamente após o teste de amostra positiva muito alta no mesmo módulo GeneXpert. A amostra negativa utilizada neste estudo consistiu numa matriz simulada de zaragatoa nasofaríngea (NPS)/nasal e a amostra positiva consistiu em concentrações elevadas do vírus SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 inativado em 5e4 cópias/ml) semeados na matriz de zaragatoa nasofaríngea (NPS)/nasal negativa. A amostra negativa foi testada num módulo GeneXpert no início do estudo. Após o teste inicial da amostra negativa, foi processada imediatamente a seguir no mesmo módulo GeneXpert uma amostra muito positiva seguida por outra amostra negativa. Este processo foi repetido, pelo menos, 20 vezes no mesmo módulo, perfazendo 20 amostras positivas e 21 negativas para o módulo. O estudo foi repetido utilizando um segundo módulo GeneXpert para um total de 40 amostras positivas e 42 amostras negativas. As 40 amostras positivas surgiram corretamente no relatório como **SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)** e as 42 amostras negativas surgiram corretamente no relatório como **SARS-CoV-2 NEGATIVO (SARS-CoV-2 NEGATIVE)** com o teste Xpert Xpress CoV-2 plus. Não foi observada contaminação por transferência de amostras ou amplicões neste estudo.

21 Reprodutibilidade

A reprodutibilidade do teste Xpert Xpress CoV-2 plus foi estabelecida em três (3) locais utilizando um painel de 3 membros, incluindo uma amostra negativa, uma positiva baixa (~1,5X LoD) e uma positiva moderada (~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 NATrol SARS-CoV-2 (ZeptoMetrix) inativado.

Os testes foram realizados ao longo de seis (6) dias, utilizando três (3) lotes de Xpert Xpress CoV-2 plus em três (3) locais participantes 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 réplicas = 144 observações por membro de painel). Os resultados do estudo são resumidos na Tabela 15.

Tabela 15. Resumo dos resultados da reprodutibilidade - % de concordância

Membro do painel	Local 1			Local 2			Local 3			Concordância total (%) e IC de 95% por membro do painel
	Op1	Op2	Local	Op1	Op2	Local	Op1	Op2	Local	

Membro do painel	Local 1			Local 2			Local 3			Concordância total (%) e IC de 95% por membro do painel
	Op1	Op2	Local	Op1	Op2	Local	Op1	Op2	Local	
Negativo	100% (24/24)	95,8% (23/24)	97,9% (47/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (23/23) ^a	100% (47/47)	99,3% (142/143) [96,1% - 99,9%]
SARS-CoV-2 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) [97,4% - 100%]
SARS-CoV-2 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) [97,4% - 100%]

^a Uma amostra foi indeterminada tanto no teste inicial como na repetição do teste e foi excluída das análises.

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. Universidade Johns Hopkins & Escola de Medicina. Centro de Recursos do Coronavírus. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acedido em 8 de setembro de 2021.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (consultar a última edição). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (consultar a última edição).
6. 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.
7. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (26 de março de 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 nos contactar

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

Assistência técnica nos Estados Unidos

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


















Assistência técnica em 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>
	Mandatário na Comunidade Europeia
	Marcação CE – Conformidade Europeia
	Não utilizar mais de uma vez
	Código do lote
	Consultar as instruções de utilização
	Cuidado
	Fabricante
	País de fabrico
	Conteúdo suficiente para <i>n</i> testes
	Controlo
	Prazo de validade
	Limites de temperatura
	Riscos biológicos
	Mandatário na Suíça
	Importador



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefone: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefone+ 33 563 825 300:

Fax: + 33 563 825 301



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: 302-7342, Rev. C à Rev. D

Finalidade: Atualizações aos dados de desempenho analítico

Secção	Descrição da alteração
20.2	Atualização da inclusividade <i>in silico</i> com dados da análise efetuada a partir de 30 de junho de 2022.
20.3	Atualização da Tabela 11 para incluir mais microrganismos de grande prioridade, analisados por análise de exclusividade <i>in silico</i> .