

Xpert[®] HIV-1 Qual XC

REF GXHIV-QA-XC-CE-10

Instruções de utilização

CE 2797 **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.

© 2021-2023 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.

© 2021-2023 Cepheid.

Consulte uma descrição das alterações na Secção 27 Histórico de revisões.

Xpert[®] HIV-1 Qual XC

Apenas para utilização em diagnóstico *in vitro*.

1 Nome proprietário

Xpert[®] HIV-1 Qual XC

2 Nome comum ou usual

HIV-1 Qual XC

3 Utilização prevista

O Xpert[®] HIV-1 Qual XC (cobertura alargada) é um teste de amplificação de ácidos nucleicos *in vitro* para deteção qualitativa do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1) no sistema GeneXpert[®] automatizado. O teste é utilizado para detetar o VIH-1 em amostras de gotas de sangue seco humano e em sangue total venoso ou capilar em EDTA de indivíduos com suspeita de infeção pelo VIH-1.

O Xpert[®] HIV-1 Qual XC destina-se a auxiliar no diagnóstico da infeção pelo VIH-1 em conjunto com o quadro clínico e outros marcadores laboratoriais em populações de bebés, adolescentes e adultos.

O Xpert[®] HIV-1 Qual XC destina-se a ser utilizado por profissionais de laboratório, profissionais de saúde treinados ou outros trabalhadores da área da saúde que tenham recebido formação adequada sobre a utilização do dispositivo. Este teste pode ser utilizado em ambientes de teste laboratoriais ou junto ao doente.

O teste não se destina a ser utilizado como um teste de rastreio do VIH-1 em sangue, órgãos ou tecidos de dadores.

4 Resumo e explicação

O vírus da imunodeficiência humana (VIH) é o agente etiológico da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA).^{1,2,3} O VIH pode ser transmitido através de contacto sexual, exposição a sangue, fluidos corporais ou derivados sanguíneos infetados, infeção pré-natal de um feto ou infeção perinatal ou pós-natal de um recém-nascido.^{4,5,6} A infeção por VIH-1 não tratada caracteriza-se por cargas virais elevadas e destruição dos linfócitos T CD4, apesar de uma latência clínica muitas vezes prolongada, que leva a perda significativa de linfócitos T CD4 e a SIDA.

Em todo o mundo, vivem aproximadamente 38 milhões de pessoas com VIH. Desses infetados, 1,7 milhões representam novas infeções e estima-se que cerca de 150 000 sejam crianças. Dois terços de todas as pessoas que vivem com VIH residem na África subsaariana.⁷ Sem testes de VIH atempados e sem início da terapêutica, aproximadamente metade das crianças com VIH morrerão antes dos dois anos.⁸ O diagnóstico precoce da infeção por VIH em bebés é uma necessidade e o teste de ácidos nucleicos do VIH-1 é o principal suporte para a deteção da infeção em pacientes pediátricos com idade igual ou inferior a 18 meses.⁹

Os indivíduos com infeção pelo VIH desenvolvem, em geral, infeção aguda que se caracteriza por sintomas de tipo gripal num período de dias a semanas após a exposição inicial.¹⁰ As infeções por VIH agudas normalmente duram menos de 14 dias¹¹ e estão associadas a níveis elevados de viremia anteriores a uma resposta imunitária detetável.^{12,13} Como tal, os testes de ácido nucleico do VIH-1 podem ser mais sensíveis do que os testes serológicos padrão na deteção de infeção aguda.¹⁰

O teste HIV-1 Qual XC utilize a tecnologia de transcrição reversa-reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) para alcançar uma elevada sensibilidade para deteção qualitativa dos ácidos nucleicos totais do VIH-1 em amostras de sangue total ou de gota de sangue seco.

5 Princípio do procedimento

Os sistemas de instrumentos GeneXpert (GX) automatizam e integram a preparação de amostras, a extração e amplificação de ácidos nucleicos e a detecção da sequência-alvo em amostras simples ou complexas, utilizando PCR-transcriptase reversa em tempo real (RT-PCR). Os sistemas são constituídos por um instrumento, um computador com software pré-carregado para a execução de testes e visualização dos resultados. Os sistemas requerem a utilização de cartuchos GeneXpert descartáveis, de utilização única que contêm os reagentes para RT-PCR e onde decorrem os processos 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*, o *GeneXpert Infinity System Operator Manual* ou o *GeneXpert Edge System User's Guide*.

O teste HIV-1 Qual XC inclui reagentes para detecção de ácidos nucleicos totais do VIH-1 em amostras bem como um controlo interno para assegurar o processamento adequado do alvo e para monitorizar a presença de inibidores nas reações de RT e PCR. A amplificação e a detecção dos ácidos nucleicos totais do VIH-1 são conseguidas através de primers e sondas direcionados para a região de repetição terminal longa altamente conservada (LTR) e para o gene da polimerase (Pol) (alvo duplo) do genoma do VIH-1. O teste HIV-1 Qual XC também controla a validade da amostra por detecção do gene hidroximetilbilano sintase (HMBS) humano. O controlo de verificação da sonda (PCC — Probe Check Control) verifica a reidratação dos reagentes, o enchimento do tubo de PCR no cartucho, a integridade da sonda e a estabilidade do corante.

O teste HIV-1 Qual XC foi padronizado contra o 4.º padrão internacional da Organização Mundial de Saúde (OMS) para o VIH-1 (código NIBSC: 16/194).¹⁴

6 Materiais fornecidos

O kit do HIV-1 Qual XC contém reagentes suficientes para processar 10 amostras. O kit contém o seguinte:

HIV-1 Qual XC Cartuchos com tubos de reação integrados	10
Esfera 1, Esfera 2 e Esfera 3 (liofilizadas)	1 de cada por cartucho
Reagente de lise (hidroclorato de guanidina)	1,2 ml por cartucho
Reagente de lavagem	0,5 ml por cartucho
Reagente de eluição	1,5 ml por cartucho
Reagente de lavagem (hidroclorato de guanidina)	3,2 ml por cartucho
Reagente de Proteinase K	0,48 ml por cartucho
Pipetas de transferência descartáveis de 100 µl	1 embalagem de 10 por kit
CD	1 por kit
<ul style="list-style-type: none"> • Ficheiro de definição do ensaio (ADF) • Instruções para importar o ADF para o software • Instruções de utilização (folheto informativo) 	

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 HIV-1 Qual XC entre 2 °C e 28 °C.
- Antes de utilizar, deixe os cartuchos do teste HIV-1 Qual XC equilibrarem a 15 °C–30 °C se estiverem conservados no frio.
- Abra a tampa do cartucho apenas quando estiver tudo pronto para realizar o teste.

- Utilize o cartucho no prazo de 4 horas depois de abrir a tampa do cartucho e adicionar a amostra.
- Não utilize um cartucho com fuga.
- Não utilize cartuchos que tenham sido congelados anteriormente.
- Não utilize cartuchos com um prazo de validade expirado.
- Armazene os cartuchos nas caixas do kit até ao momento da utilização e evite a exposição à luz solar direta.

8 Materiais necessários mas não fornecidos

- Sistema GeneXpert Dx, sistema GeneXpert Infinity ou sistema GeneXpert Edge (o número de catálogo varia consoante a configuração): Instrumento GeneXpert, computador com software proprietário GeneXpert versão 4.7b (sistema GeneXpert Dx), Xpertise™ 6.4b ou posterior (sistema Infinity), software GeneXpert Edge versão 1.0 (sistema GeneXpert Edge), leitor de código de barras e manual do utilizador
- Impressora: Caso necessite de uma impressora, contacte a assistência técnica da Cepheid para tratar da aquisição de uma impressora recomendada.
- Lixívia/hipoclorito de sódio a 10% recém-preparado.
- Etanol ou etanol desnaturado.
- Se estiver a utilizar gota de sangue seco:
 - cartões de papel de filtro para gota de sangue seco de 12 mm, p. ex., Whatman™ 903, Munktell ou equivalente
 - Lancetas, excisantes, sacos de plástico resseláveis
 - Pinça (reta, metal, pontas rombas; ver Figura 1), manter estéril com lixívia/hipoclorito de sódio
 - Tesoura, estéril (só é necessária se utilizar um cartão de gota de sangue seco perfurado, para cortar a gota de sangue seco do papel de filtro)
 - Toalhete
 - Antisséptico
- Se estiver a utilizar sangue capilar:
 - Lancetas, toalhetes
 - Antisséptico



Figura 1. Pinça metálica reta com pontas rombas

9 Advertências e precauções

- Apenas para utilização em diagnóstico *in vitro*.
- Trate todas as amostras biológicas, incluindo os cartuchos usados, como sendo capazes de transmitir agentes infecciosos. Dado que é frequentemente impossível saber quais as amostras biológicas que poderão ser infecciosas, devem ser todas tratadas com as precauções predefinidas. Orientações para o manuseamento de amostras estão disponíveis nos Centers for Disease Control and Prevention¹⁵ dos EUA e no Clinical and Laboratory Standards Institute.¹⁶
- Use luvas de proteção descartáveis, bata de laboratório e proteção ocular durante o manuseamento de amostras e reagentes. Lave muito bem as mãos após o manuseamento das amostras e dos reagentes do teste.
- Devem ser aplicadas medidas de segurança no caso de salpicos que possam ocorrer durante a utilização de lixívia e são aconselhadas instalações adequadas para a lavagem dos olhos e da pele para tratar essas ocorrências.
- Siga os procedimentos de segurança da sua instituição quando trabalhar com produtos químicos e manusear amostras biológicas.
- Quando processar mais do que uma amostra em simultâneo, abra apenas um cartucho, adicione a amostra e feche o cartucho antes de processar a próxima amostra.

- Recomenda-se o seguimento das boas práticas de laboratório, incluindo a troca de luvas entre o manuseamento de amostras de pacientes diferentes para evitar a contaminação de amostras ou reagentes.
- Não substitua os reagentes do teste HIV-1 Qual XC por outros reagentes.
- Não abra a tampa do cartucho do teste HIV-1 Qual XC, exceto ao adicionar a amostra de sangue total ou gota de sangue seco.
- Mantenha sempre o cartucho do teste HIV-1 Qual XC numa posição vertical para evitar fugas.
- Não utilize um cartucho se este parecer húmido ou se o selo da tampa parecer estar partido.
- 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 inválidos.
- Não utilize um cartucho que tenha um tubo de reação danificado.
- Não coloque o rótulo de ID da amostra na tampa do cartucho ou no rótulo do código de barras.
- Cada cartucho do teste HIV-1 Qual XC de utilização única é utilizado para processar uma amostra. Não reutilize cartuchos gastos.
- A pipeta descartável de utilização única é utilizada para transferir apenas uma amostra. Não reutilize pipetas descartáveis usadas.
- As amostras biológicas, dispositivos de transferência e cartuchos usados devem ser considerados como capazes de transmitir agentes infecciosos que exigem precauções predefinidas. Siga os procedimentos relativos a resíduos ambientais da sua 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).¹⁷
- Na eventualidade da contaminação da área de trabalho ou do equipamento com amostras, limpe meticulosamente a área contaminada com uma solução recém-preparada de hipoclorito de sódio a 0,5% (ou uma solução diluída 1:10 de lixívia doméstica). Em seguida, limpe a superfície com etanol a 70%. Deixe as superfícies de trabalho secarem completamente antes de prosseguir.
- Para obter instruções de limpeza e desinfecção do sistema do instrumento, consulte os *GeneXpert Dx System Operator Manual*, *GeneXpert Infinity System Operator Manual* ou *GeneXpert Edge System User's Guide* relevantes.

10 Perigos químicos^{18,19}

- Pictograma de perigo GHS da ONU: 
- Palavra-sinal: PERIGO
- **Advertências de perigo GHS da ONU**
 - Pode ser nocivo por ingestão.
 - Provoca irritação cutânea.
 - Causa irritação ocular.
 - Quando inalado, pode provocar sintomas de alergia ou de asma ou dificuldades respiratórias.
- **Recomendações de prudência GHS da ONU**
 - Prevenção
 - Lavar cuidadosamente após manuseamento.
 - Usar luvas de proteção/vestuário de proteção/proteção ocular/proteção facial.
 - Evitar respirar as poeiras/fumos/gases/névoas/vapores/aerossóis.
 - Resposta
 - SE ENTRAR EM CONTACTO COM A PELE: lavar com sabonete e água abundantes.
 - Consulte o tratamento específico nas informações suplementares de primeiros socorros nas Fichas de Dados de Segurança (FDS) disponíveis em www.cephheid.com ou www.cephheidinternational.com, no separador **ASSISTÊNCIA (SUPPORT)**.
 - Retirar a roupa contaminada e lavá-la antes de a voltar a usar.
 - 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.
- EM CASO DE INALAÇÃO: retirar a vítima para uma zona ao ar livre e mantê-la numa posição de repouso que não dificulte a respiração.
- Em caso de sintomas respiratórios: Contacte um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS ou um médico.

11 Colheita, transporte e conservação de amostras

11.1 Colheita de sangue total venoso

Colha o sangue total venoso para tubos esterilizados com EDTA K2 (tampa lilás) como anticoagulante, de acordo com as instruções de utilização do fabricante. É necessário um mínimo de 100 µl de sangue total para o teste HIV-1 Qual XC.

Transporte e conservação de amostras

O sangue total venoso com anticoagulante K2 EDTA pode ser conservado a 2 °C–8 °C durante até 96 horas ou a 2 °C–35 °C durante até 24 horas, antes de preparar e testar a amostra.

11.2 Colheita de sangue total capilar

Para a colheita de sangue total capilar, utilize um tubo de colheita revestido de K2 EDTA indicado para pequenos volumes, de acordo com as instruções de utilização do fabricante. Colha mais de 100 µl (p. ex., 150 µl) para compensar a perda de volume nas superfícies do tubo. Se possível, colha um volume de sangue total suficiente para testes repetidos, quer seja no mesmo tubo de colheita ou num tubo separado, dependendo do volume do tubo.

Transporte e conservação de amostras

O sangue total capilar com anticoagulante K2 EDTA pode ser conservado a 2 °C–35 °C durante até 60 minutos antes de preparar e testar a amostra.

11.2.1 Colheita de amostra por punção do calcanhar

Importante O local utilizado para colheita de amostras pediátricas depende da idade e do peso da criança. A colheita de amostra por picada do calcanhar pode não ser adequada em crianças que já consigam andar, podendo nestes casos ser mais adequado colher o sangue por punção digital.

1. Sugere-se que a criança esteja confortável e, se possível, calma e numa posição segura para que o calcanhar possa ser estabilizado.
2. Use um par de luvas novo para cada paciente.
3. Localize o local do calcanhar para a punção na pele e limpe o local com um toalhete esterilizante. Antes da punção, o local deve estar seco. Os lados da parte inferior do calcanhar podem ser os melhores locais para a colheita.
4. Utilizando uma lanceta estéril adequada para crianças, puncione a pele e aguarde por um fluxo de sangue adequado. Não aperte nem pressione repetidamente o local, contudo, a aplicação de uma ligeira pressão no calcanhar pode ajudar o sangue a fluir mais livremente.
5. As primeiras gotas de sangue podem ser pequenas e ter um volume inadequado, pelo que pode limpá-las até observar gotas maiores.
6. Deixe o sangue fluir livremente do local para dentro do tubo de colheita revestido de K2 EDTA. Não deixe o sangue coagular, pois isso pode interferir com os testes.
7. Após a colheita de sangue, cubra o local do calcanhar com um penso.

11.2.2 Colheita de amostra por punção digital

1. Use um par de luvas novo para cada paciente.
2. Localize um local adequado para a punção. As partes laterais do terceiro ou quarto dedo, com nível adequado de tecido mole, resultam muitas vezes bem. Evite a ponta dos dedos e o centro da almofada plantar.
3. Aquecer as mãos e os dedos e mantê-los a apontar para baixo pode ajudar a obter um fluxo sanguíneo adequado.

4. Limpe o local com um toalhete desinfetante e certifique-se de que está seco antes de tentar a punção.
5. Com uma lanceta estéril, puncione o dedo ligeiramente ao lado do centro da almofadinha plantar. Aconselha-se a utilizar uma lanceta que possibilite um fluxo de sangue livre. Não aperte nem pressione repetidamente o local, contudo, a aplicação de uma ligeira pressão na ponta do dedo pode ajudar o sangue a fluir mais livremente.
6. As primeiras gotas de sangue podem ser pequenas e ter um volume inadequado, pelo que pode limpá-las até observar gotas maiores.
7. Deixe o sangue fluir livremente do local para dentro do tubo de colheita revestido de K2 EDTA. Após a colheita de sangue, cubra o local com um penso rápido ou outro penso adesivo pequeno.

11.3 Colheita de gotas de sangue seco

Colha as amostras de gotas de sangue seco mediante procedimentos clínicos corretos.

1. As gotas de sangue seco devem ser preparadas com cartões de papel de filtro Whatman 903 ou Munktell, ou equivalente, a partir de sangue capilar obtido por punção de calcanhar, dedo ou dedo do pé ou colhido para um tubo com K2 EDTA, de acordo com as instruções de utilização do fabricante. Pode também preparar a gota de sangue seco a partir de sangue total venoso colhido em tubos estéreis utilizando K2 EDTA (tampa lilás) como anticoagulante.
2. Gota de sangue dentro de cada círculo delineado de 12 milímetros do cartão de papel de filtro.
3. Assegure-se de que todo o círculo está coberto com sangue (aproximadamente 60 µl-70 µl).
4. De forma a poder repetir-se o teste, preencha pelo menos dois círculos por amostra.
5. Se o sangue total (venoso ou capilar) tiver sido colhido para um tubo com EDTA, misture, invertendo o tubo, pelo menos, 7 vezes antes de aplicar o sangue total sobre o filtro.
6. Deixe o cartão secar ao ar, a temperatura ambiente, durante pelo menos quatro horas.
7. Embale cada cartão num saco que permita abrir e voltar a fechar e que contenha uma saqueta de exsicante (por saco).

Transporte e conservação de amostras

Envie os cartões de papel de filtro com a gota de sangue seco para os laboratórios de ensaio, para análises ulteriores, em sacos individuais que possam ser abertos e fechados de novo, cada um com uma saqueta de exsicante. Os cartões podem ser conservados a 2 °C–25 °C ou congelados a temperatura igual ou inferior a -15 °C durante até 16 semanas. Os cartões também podem ser conservados a 2 °C–35 °C durante até 8 semanas.

12 Procedimento

12.1 Preparação do cartucho

Importante Iniciar o teste dentro de 4 horas após a adição da amostra ao cartucho.

1. Use luvas de proteção descartáveis.
2. Deixe os cartuchos do teste HIV-1 Qual XC e a amostra equilibrarem a 15 °C–30 °C antes de adicionar a amostra ao cartucho.
 - Não adicione a amostra a um cartucho que esteja frio (abaixo de 15 °C).
3. Inspeccione o cartucho do teste para verificar se existem danos. Não utilize se estiver danificado.
4. Rotule o cartucho com a identificação da amostra.
5. Abra a tampa do cartucho de teste.
6. Adicione a amostra ao cartucho de teste:
 - Para amostra de *sangue total* (venoso ou capilar), consulte a Secção 12.2.
 - Para amostra de *gota de sangue seco*, consulte a Secção 12.3.

12.2 Amostra de sangue total (venoso ou capilar)

1. Inverta a amostra de sangue total [tubo de colheita com EDTA (tampa lilás) ou tubo de colheita de sangue capilar com EDTA], pelo menos, sete vezes para misturar o sangue.

- Transfira imediatamente 100 µl de sangue total com a micropipeta fornecida (Figura 2), apertando o bolbo superior para aspirar o sangue para o interior da micropipeta e soltando a seguir para aspirar o sangue para dentro da micropipeta. O sangue em excesso fluirá para o bolbo inferior.

Importante Assegure-se de que, depois de a pipeta ter sido levantada da superfície do sangue no recipiente de colheita com EDTA, NÃO aspira ar para dentro da pipeta, pois isso pode levar a um volume de sangue insuficiente (ver Figura 2.) NÃO verta a amostra para dentro da câmara! Elimine a pipeta após a utilização.

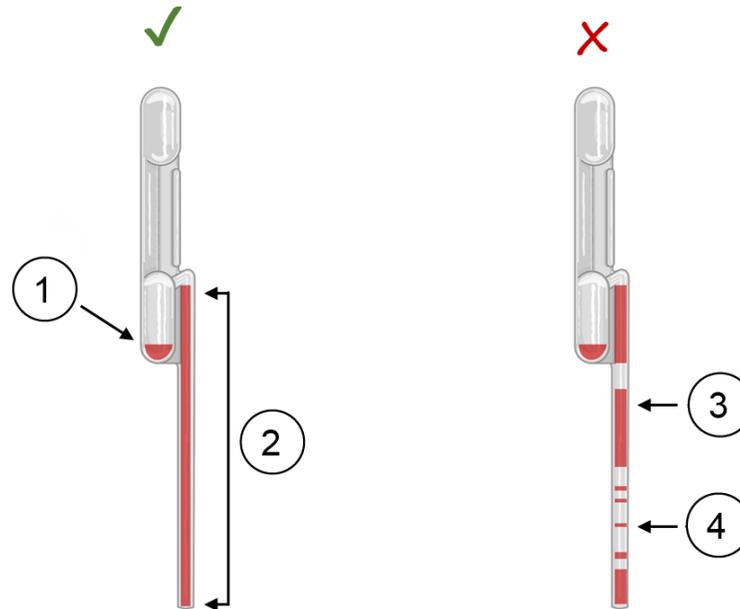


Figura 2. Micropipeta de transferência de 100 µl do teste HIV-1 Qual XC (utilização correta e incorreta)

Número	Descrição
1	Amostra em excesso (evite pipetar para dentro do cartucho!)
2	100 µl de sangue (amostra)
3	A pipetagem brusca pode originar inexatidões de volume!
4	Bolsa de ar

- Aperte novamente para dispensar o sangue para dentro da câmara da amostra do cartucho (Figura 3). Inspeccione visualmente se o sangue foi dispensado.



Figura 3. HIV-1 Qual XC Cartucho (vista de cima)

- Feche a tampa do cartucho e inicie o teste.

- Em relação a GeneXpert Dx System, consulte Secção 13.
- Em relação a GeneXpert Edge System, consulte Secção 14.
- Em relação a GeneXpert Infinity System, consulte Secção 15.

12.3 Amostra de gota de sangue seco

Importante

Para evitar contaminação cruzada, limpe com um toalhete a pinça e a tesoura (apenas será usada tesoura se o cartão da gota de sangue seca não estiver perfurado) entre amostras, utilizando lixívia a 10%. Certifique-se de que as superfícies de prensão da gota de sangue seco são expostas à lixívia. Seque a pinça e a tesoura após cada descontaminação com um toalhete seco ou deixe-as secar ao ar. Siga este procedimento para preparar a pinça para utilização e após cada amostra.

1. Ao cortar a gota de sangue seco, siga as linhas desenhadas. Utilize uma pinça esterilizada para destacar e manusear a gota de sangue seco (Figura 4). Aquando da utilização de gota de sangue seco não perfurada, utilize uma tesoura esterilizada para cortar uma gota de sangue seco inteira do cartão de papel de filtro para cada amostra.



Figura 4. Corte da gota de sangue seco

2. Segure a gota de sangue seco com uma pinça e insira-a na câmara de amostra do cartucho, alinhada com a ranhura que se prolonga desde a abertura da câmara de amostra (na Figura 3 e Figura 5 marcada com uma seta). Continue a segurar com firmeza enquanto empurra suavemente para baixo dentro da câmara. Haverá alguma resistência, à medida que a gota de sangue seco entra primeiro em contacto com as paredes da câmara.



Figura 5. Inserção da gota de sangue seco na câmara de amostra

3. A pressão contra as paredes da câmara dobrará a gota de sangue seco de modo a que caiba. Continue a empurrar para baixo, até ao fundo da câmara onde chega a uma paragem definitiva (Figura 6). Solte a gota de sangue seco antes de retirar a pinça, para não puxá-la para cima acidentalmente.



Figura 6. Gota de sangue seco dobrada no fundo da câmara de amostra

Importante

Inspeccione visualmente o cartucho e certifique-se de que a gota de sangue seco está agora no fundo da câmara de amostra.

4. Feche a tampa do cartucho e dê início ao teste:
 - Em relação a GeneXpert Dx System, consulte Secção 13.
 - Em relação a GeneXpert Edge System, consulte Secção 14.
 - Em relação a GeneXpert Infinity System, consulte Secção 15.

13 GeneXpert Dx System

13.1 Importar o ficheiro de definição do ensaio

Antes de iniciar o teste, certifique-se de que o ficheiro de definição do ensaio (ADF) relevante foi importado para o software:

- Para amostras de *sangue total*: **Xpert HIV-1 Qual XC WB**.
- Para amostras de *gota de sangue seco*: **Xpert HIV-1 Qual XC DBS**.

Se apenas um dos dois HIV-1 Qual XC ADF tiver sido transferido para o computador, o campo **Selecionar ensaio (Select Assay)** também será automaticamente preenchido após o passo 6 na secção Secção 13.2 abaixo. Se ambos os ficheiros DBS ADF e WB ADF estiverem disponíveis, selecione o ADF correspondente ao tipo de amostra utilizado no menu pendente **Selecionar ensaio (Select Assay)**, conforme se mostra na Figura 7.

Nome	Versão
<Nenhum>	
Xpert HIV-1 Qual XC WB	1
Xpert HIV-1 Qual XC DBS	1

Figura 7. Selecione o ADF correspondente ao tipo de amostra utilizado

13.2 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.

13.3 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 GeneXpert Edge System

(Poderá não estar disponível em todos os países)

14.1 Importar o ficheiro de definição do ensaio

Antes de iniciar o teste, certifique-se de que o ficheiro de definição do ensaio (ADF) relevante foi importado para o software:

Nota

- Para amostras de *sangue total*: Xpert HIV-1 Qual XC WB.
- Para amostras de *gota de sangue seco*: Xpert HIV-1 Qual XC DBS.

Se apenas um dos dois ADF tiver sido transferido para o computador, o campo **Selecionar ensaio (Select Assay)** também será automaticamente preenchido após o passo 8a na secção Secção 14.2 abaixo. Toque em **SIM (YES)** se as informações apresentadas estiverem corretas. Se ambos os ficheiros DBS ADF e WB ADF estiverem disponíveis, o ADF correspondente ao tipo de amostra utilizado terá de ser selecionado no menu pendente **Selecionar ensaio (Select Assay)**, conforme se mostra na .

Nota

Se o código de barras do cartucho não puder ser lido digitalmente ou se a leitura com o código de barras resultar numa mensagem de erro, repita o teste com um novo cartucho. Se tiver lido o código de barras do cartucho no software e o ficheiro de definição do ensaio não estiver disponível, aparecerá um ecrã que indica que o ficheiro de definição do ensaio não está carregado no sistema. Se este ecrã aparecer, contacte a assistência técnica da Cepheid.

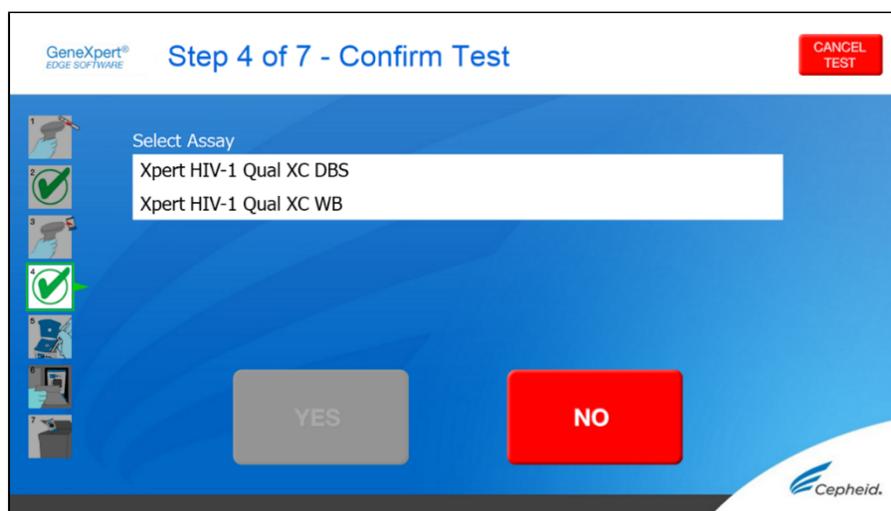


Figura 8. Selecione o ADF correspondente ao tipo de amostra utilizado

Esta secção indica as etapas básicas para a execução do teste. Para obter instruções detalhadas, consulte *GeneXpert Edge System User's Guide*.

14.2 Iniciar o teste

Importante Antes de iniciar o teste, certifique-se de que o ficheiro de definição do teste (ADF) correto foi importado para o software.

Esta secção indica as etapas básicas para a execução do teste. Para obter instruções detalhadas, consulte *GeneXpert Edge System User's Guide*.

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

1. Calce um par de luvas limpo.
2. Ligue o instrumento GeneXpert Edge. O interruptor de alimentação situa-se na parte traseira do instrumento.
3. Ligue o tablet e inicie sessão.
 - *Windows 7*: É apresentado o ecrã **Conta do Windows 7 (Windows 7 account)**. Toque no ícone **Admin. Cepheid (Cepheid-Admin)** para continuar.
 - *Windows 10*: É apresentado o ecrã **Bloqueio do Windows. Deslize para cima** para continuar. É apresentado o ecrã **Palavra-passe do Windows**.
4. Toque em **Palavra-passe (Password)** para apresentar o teclado e, em seguida, digite a sua palavra-passe.
5. Toque no botão de **seta** à direita da área de introdução da palavra-passe. O software GeneXpert Edge é carregado automaticamente e o ecrã **Boas-Vindas (Welcome)** é apresentado pouco depois.
6. Toque no botão **TOQUE AQUI PARA COMEÇAR (TOUCH HERE TO BEGIN)**. Inicialmente, é apresentado o botão **VER TESTES ANTERIORES (VIEW PREVIOUS TESTS)**. O botão **NOVO TESTE (NEW TEST)** será apresentado no ecrã **Início (Home)** dentro de 3 minutos quando o instrumento estiver pronto para a execução.
7. Toque no botão **EXECUTAR NOVO TESTE (RUN NEW TEST)** no ecrã **Início (Home)**.
8. Siga as instruções mostradas no ecrã:
 - a) **Leia a ID do paciente/amostra (Scan patient/sample ID)**, utilizando o leitor de códigos de barras, ou introduza manualmente a ID do paciente/amostra.
 - b) **Confirme a ID do paciente/amostra (Confirm the patient/sample ID)**.
 - c) **Efetue a leitura do código de barras do cartucho (Scan the cartridge barcode)**. O campo **Selecionar teste (Select Assay)** é preenchido automaticamente. Toque em **SIM (YES)** se as informações apresentadas estiverem corretas.

Nota

Se o código de barras do cartucho não puder ser lido digitalmente ou se a leitura com o código de barras resultar numa mensagem de erro, 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.

- d) **Confirme o teste (Confirm test)** Depois de o ADF ter sido selecionado, confirme o teste.
 - e) **Preparação do cartucho (Cartridge preparation)** A preparação do cartucho também está descrita na secção “Preparar a amostra”. Siga o vídeo ou as instruções sobre como preparar a amostra:
 - f) **Carregue o cartucho (Load cartridge)** Abra a porta do módulo com a luz verde a piscar. Carregue o cartucho com o código de barras virado para o operador. Feche a porta.
A luz verde para de piscar e o teste é iniciado. É apresentado o **Teste em curso (Test in Progress)** no ecrã.
 - g) **Retire o cartucho (Remove cartridge)**
Quando o teste estiver concluído (a luz verde apaga-se), a porta destrancar-se-á automaticamente. Siga as instruções apresentadas sobre como remover o cartucho. Elimine os cartuchos e as luvas usados num recipiente apropriado para resíduos de amostras, de acordo com as práticas padrão da sua instituição.
9. Toque em **CONTINUAR (CONTINUE)** para ver o resultado do teste que acabou de ser concluído. Toque novamente em **CONTINUAR (CONTINUE)** para retroceder para o ecrã **Início (Home)**.
Isto conclui o procedimento para execução de um teste.

14.3 Iniciar um novo teste

Depois de o primeiro teste estar em curso, pode ser iniciado outro teste.

1. Toque no botão **INÍCIO (HOME)**.
O ecrã **Início (Home)** apresentará o módulo que está a ser utilizado como acinzentado e com a indicação de que a colheita de dados está a decorrer.
2. Toque no botão **EXECUTAR NOVO TESTE (RUN NEW TEST)** e prossiga com o novo teste após os passos na Iniciar um teste.
3. Depois de o segundo teste estar em curso, toque no botão **INÍCIO (HOME)**. É apresentado o estado de ambos os testes. Quando um teste for concluído, o texto do ícone mudará para **Recolha de dados concluída (Data collection complete)** e mostrará um sinal de visto no ícone.
4. Toque no ícone **Recolha de dados concluída (Data collection complete)** para mostrar o ecrã **Retirar cartucho (Remove Cartridge)**. Siga as instruções no ecrã para remover o cartucho.

14.4 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 Edge System User's Guide*.

Nota

Se estiver a emitir o relatório de resultados utilizando um LIS, confirme que os resultados do LIS correspondem aos resultados do sistema para o campo ID do paciente (Patient ID); se os resultados estiverem em conflito, emita o relatório apenas dos resultados do sistema.

1. Toque no botão **VER TESTES ANTERIORES (VIEW PREVIOUS TESTS)** no ecrã **Início (Home)**.
2. No ecrã **Selecionar teste (Select Test)**, selecione o teste, tocando no nome de teste ou utilizando as setas para selecionar o teste.

15 GeneXpert Infinity System

15.1 Importar o ficheiro de definição do ensaio

Antes de iniciar o teste, certifique-se de que o ficheiro de definição do ensaio (ADF) relevante foi importado para o software:

- Para amostras de *sangue total*: **Xpert HIV-1 Qual XC WB**.
- Para amostras de *gota de sangue seco*: **Xpert HIV-1 Qual XC DBS**.

Se apenas um dos dois HIV-1 Qual XC ADF tiver sido transferido para o computador, o campo **Selecionar ensaio (Select Assay)** também será automaticamente preenchido após o passo 8 na secção Secção 15.2 abaixo. Se ambos os ficheiros DBS ADF e WB ADF estiverem disponíveis, seleccione o ADF correspondente ao tipo de amostra utilizado no menu pendente **Selecionar ensaio (Select Assay)**, conforme se mostra na Figura 9.

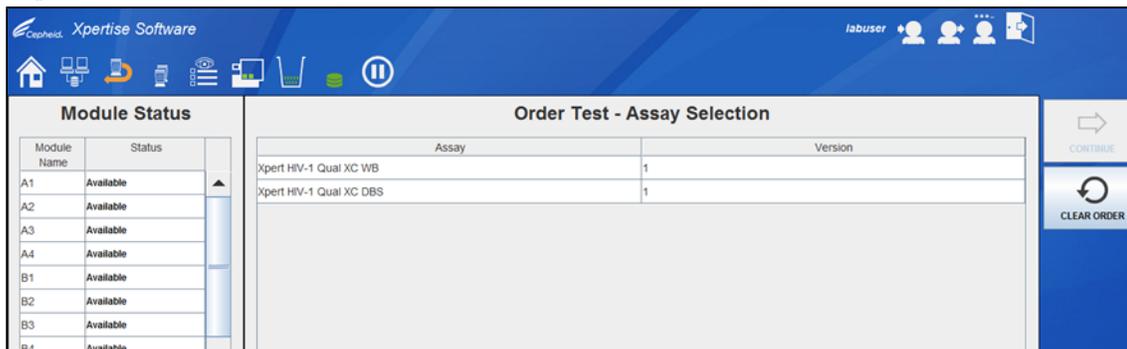


Figura 9. Seleccione o ADF correspondente ao tipo de amostra utilizado

15.2 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.

15.3 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.

16 Controlo de qualidade

Cada teste inclui um controlo de adequação da amostra (Sample Adequacy Control, SAC), um controlo de processamento da amostra (Sample Processing Control, SPC) e um controlo de verificação da sonda (Probe Check Control, PCC).

- **Controlo de adequação da amostra (SAC):** Assegura que a amostra adicionada é uma amostra humana. Se for adicionada uma amostra que não seja de uma amostra humana, um volume insuficiente ou se tiver sido inserida no cartucho uma gota de sangue seco vazia, será apresentado um resultado **INVÁLIDO (INVALID)** após a execução. O SAC deve ser positivo numa amostra negativa e pode ser negativo ou positivo numa amostra positiva. Se o SAC não satisfizer os critérios de aceitação validados, o resultado do teste mostrará **INVÁLIDO (INVALID)**.
- **Controlo de processamento da amostra (SPC – Sample Processing Control):** Assegura que a amostra foi corretamente processada. O SPC é um controlo de Armored RNA® não relacionado com o VIH que é incluído em todos os cartuchos e que passa por todo o processo de teste. O SPC verifica se o processamento da amostra é adequado. Além disso, este controlo deteta a inibição associada à amostra da reação RT-PCR. O SPC deve satisfazer os critérios de aceitação validados numa amostra negativa para VIH-1. Se o SPC não satisfizer os critérios de aceitação validados, o resultado do teste mostrará **INVÁLIDO (INVALID)**. Se o VIH-1 for detetado numa amostra, não é exigido que o SPC satisfaça os critérios de aceitação validados.
- **Controlo de verificação da sonda (PCC):** Antes do início da reação PCR, o sistema do instrumento 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 os sinais de fluorescência cumprirem os critérios de aceitação validados.
- **Controlos externos:** Devem ser utilizados controlos externos de acordo com as exigências de organizações de acreditação locais, estaduais e federais, conforme aplicável.

17 Interpretação dos resultados

Os resultados são automaticamente interpretados pelo sistema do instrumento GeneXpert por meio da medição de sinais fluorescentes e algoritmos de cálculo integrados, e são apresentados de forma clara na janela **Ver resultados (View Results)** (Figura 10 a Figura 14). Os resultados possíveis são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados e interpretação do teste

Resultado	Interpretação
VIH-1 DETETADO (HIV-1 DETECTED) Ver Figura 10.	Os ácidos nucleicos-alvo do VIH-1 são detetados. <ul style="list-style-type: none"> Os ácidos nucleicos-alvo do VIH-1 têm um Ct dentro do intervalo válido. SPC: NA (não aplicável) [NA (not applicable)]; o SPC é ignorado porque ocorreu amplificação do alvo VIH-1. SAC: NA (não aplicável) [NA (not applicable)]; o SAC é ignorado porque ocorreu amplificação do alvo VIH-1. Verificação da sonda: APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
VIH-1 NÃO DETETADO (HIV-1 NOT DETECTED) Ver Figura 11.	Os ácidos nucleicos-alvo do VIH-1 não são detetados. <ul style="list-style-type: none"> SPC: APROVADO (PASS); o SPC tem um Ct dentro do intervalo válido. SAC: APROVADO (PASS); amostra humana detetada. Verificação da sonda: APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
INVÁLIDO (INVALID)^a Ver Figura 12.	A presença ou ausência de ácidos nucleicos-alvo do VIH-1 não pode ser determinada. <ul style="list-style-type: none"> SPC: FALHOU (FAIL); o Ct do SPC não está dentro do intervalo válido. SAC: FALHOU (FAIL); o Ct do SAC não está dentro do intervalo válido. Verificação da sonda: APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
ERRO (ERROR)^a Ver Figura 13.	A presença ou ausência de ácidos nucleicos do alvo de VIH-1 não pode ser determinada. <ul style="list-style-type: none"> VIH-1: SEM RESULTADO (NO RESULT) SPC: SEM RESULTADO (NO RESULT) Verificação da sonda^b: FALHOU (FAIL); um ou todos os resultados de verificação da sonda falharam.
SEM RESULTADO (NO RESULT)^a SEM RESULTADO - REPETIR TESTE (NO RESULT - REPEAT TEST)^c Ver Figura 14.	A presença ou ausência de ácidos nucleicos do alvo de VIH-1 não pode ser determinada. SEM RESULTADO (NO RESULT) indica que foram colhidos dados insuficientes. Por exemplo, o utilizador parou um teste que estava a decorrer. <ul style="list-style-type: none"> VIH-1: SEM RESULTADO (NO RESULT) SPC: SEM RESULTADO (NO RESULT) Verificação da sonda: NA (não aplicável).

^a Em caso de resultado **INVÁLIDO (INVALID)**, **ERRO (ERROR)** ou **SEM RESULTADO (NO RESULT)**, repita o teste de acordo com as instruções em Secção 18.2.

^b 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.

^c Apenas para o GeneXpert Edge

Nota As capturas de ecrã do ensaio são meramente exemplificativas. O nome do teste e o número da versão pode ser diferente das capturas de ecrã apresentadas neste folheto informativo.

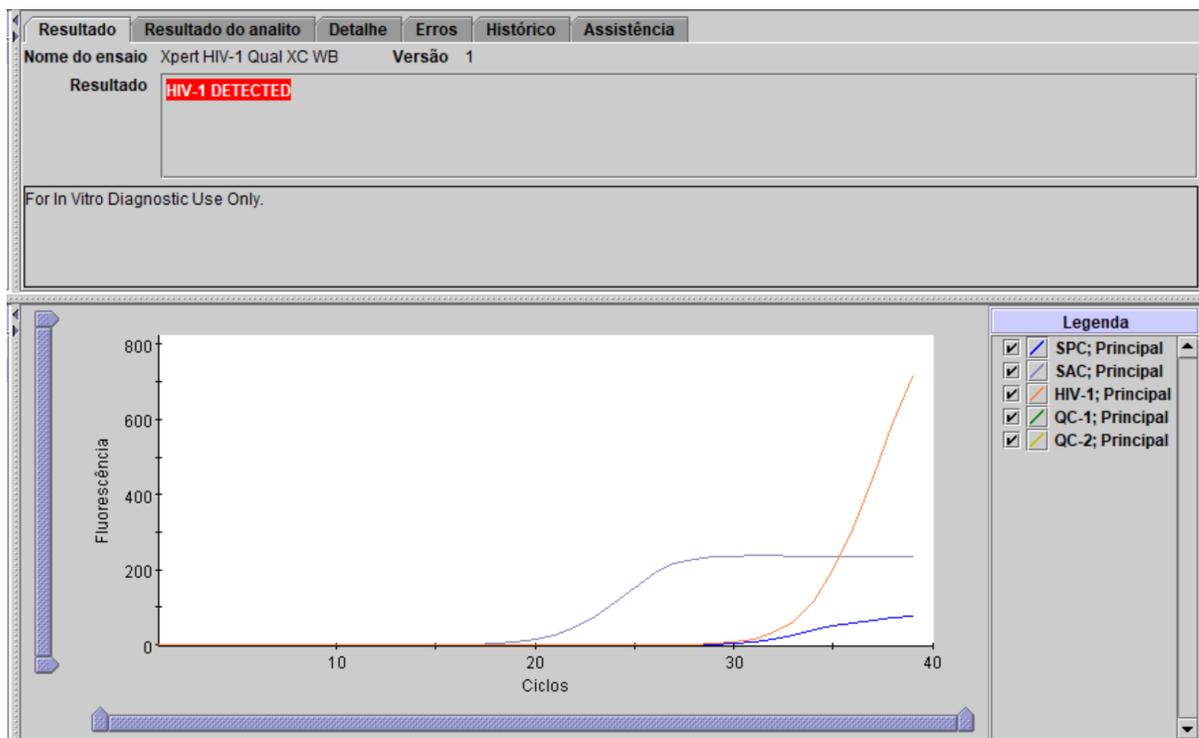


Figura 10. VIH-1 detetado, conforme apresentado em GeneXpert Dx System e GeneXpert Infinity System

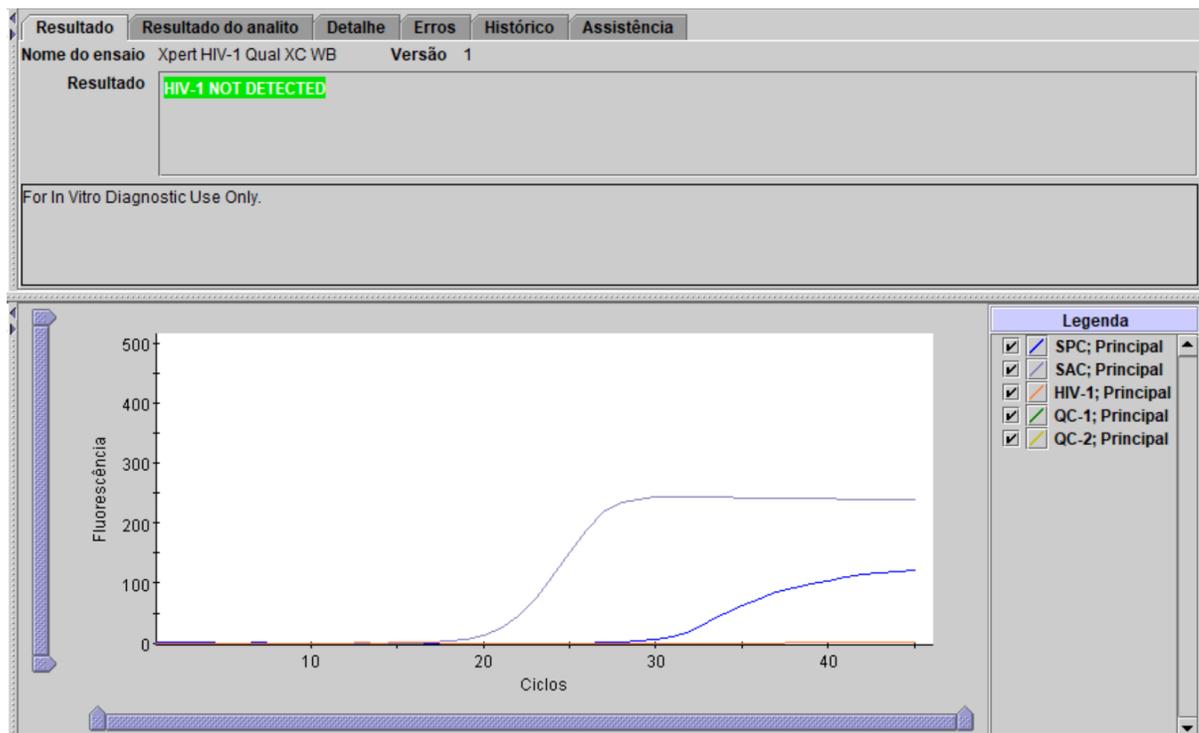


Figura 11. VIH-1 não detetado, conforme apresentado em GeneXpert Dx System e GeneXpert Infinity System

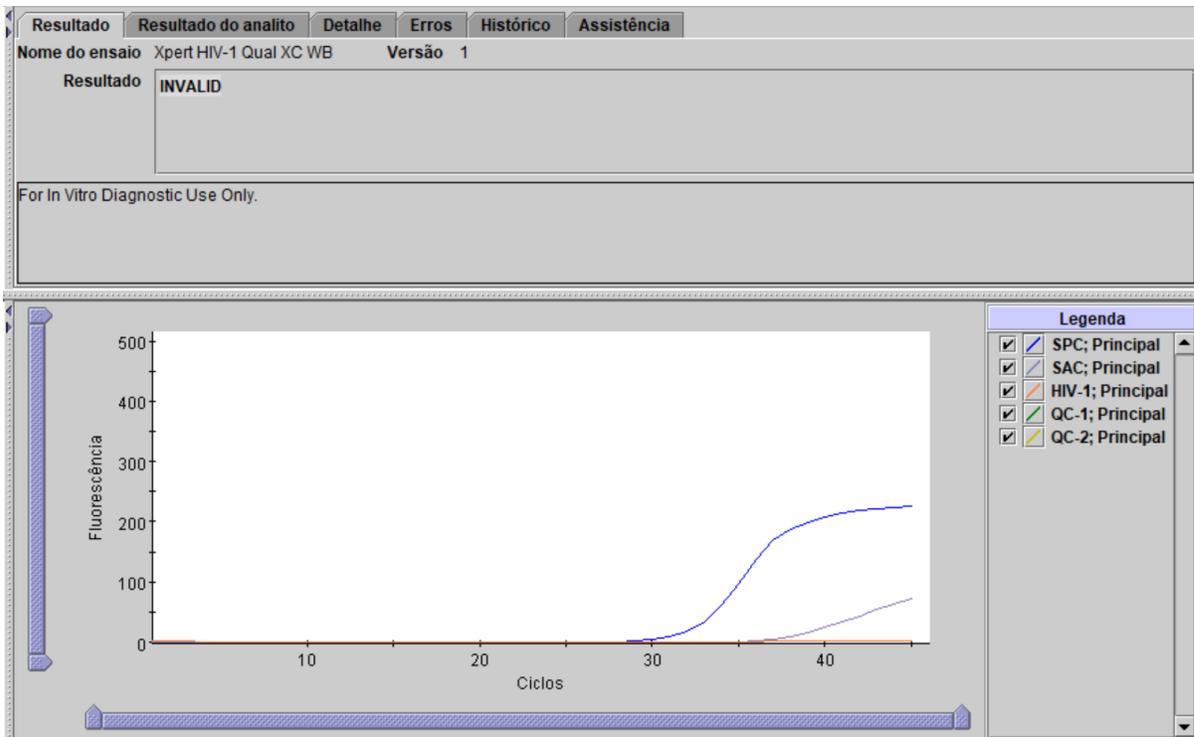


Figura 12. Resultado inválido, conforme apresentado em GeneXpert Dx System e GeneXpert Infinity System

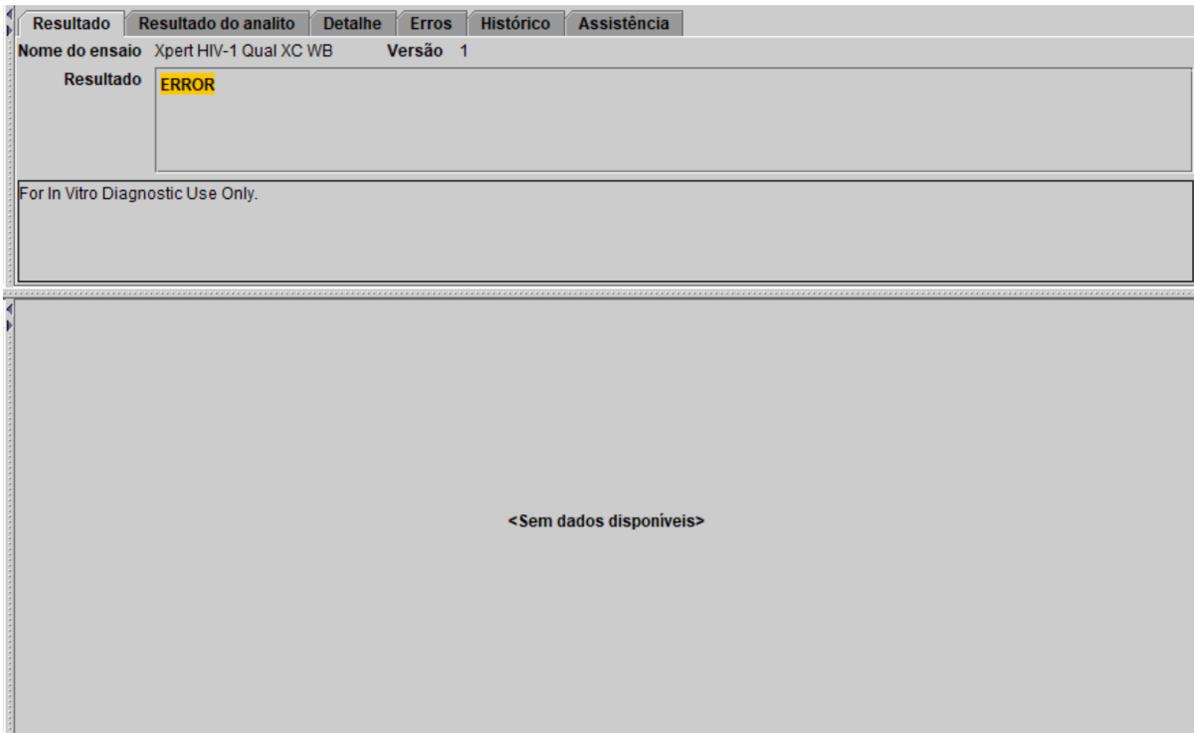


Figura 13. Erro, conforme apresentado em GeneXpert Dx System e GeneXpert Infinity System

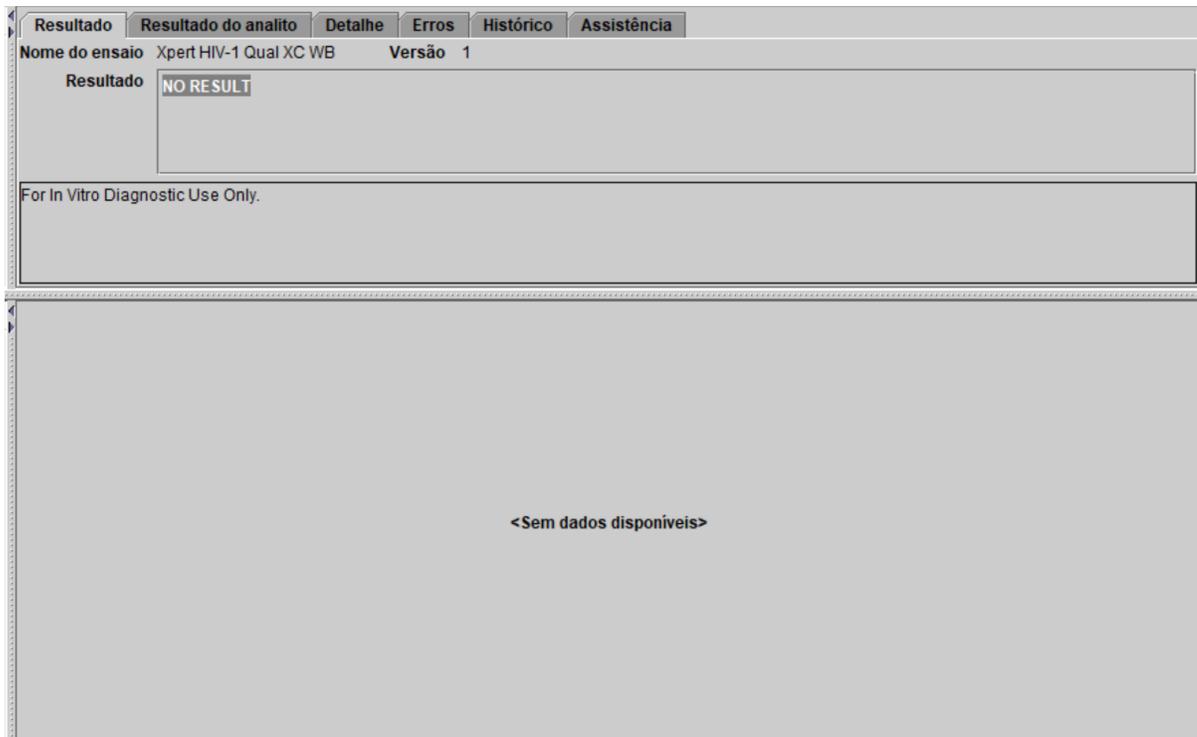


Figura 14. Sem resultado, conforme apresentado em GeneXpert Dx System e GeneXpert Infinity System

18 Repetir o teste

18.1 Motivos para repetir o teste

Se ocorrer algum dos resultados de teste mencionados abaixo, repita o teste de acordo com as instruções da Secção 18.2.

- Um resultado **INVÁLIDO (INVALID)** indica uma ou mais das ocorrências a seguir:
 - O SPC de controlo falhou. A amostra não foi processada adequadamente ou a PCR foi inibida. O cartucho pode ter sido conservado mais tempo além do seu prazo de validade ou a temperaturas elevadas.
 - O controlo SAC falhou. Foi adicionada uma amostra incorreta ou nenhuma amostra, ou foi utilizado o ADF errado para a gota de sangue seco.
- Um resultado **ERRO (ERROR)** indica que o teste foi abortado. As possíveis causas incluem: o tubo de reação não foi adequadamente enchido; foi detetado um problema de integridade da sonda de reagente ou o limite máximo de pressão foi excedido.
- **SEM RESULTADO (NO RESULT)** indica que os dados recolhidos foram insuficientes. Por exemplo, o operador parou um teste que estava em curso ou a alimentação elétrica falhou.

18.2 Procedimento de repetição do teste

Se o resultado de um teste for **INVÁLIDO (INVALID)**, **ERRO (ERROR)** ou **SEM RESULTADO (NO RESULT)**, utilize um novo cartucho para repetir o teste da amostra afetada (não reutilize o cartucho).

1. Retire um novo cartucho do kit.
2. Inicie outro teste:
 - Em relação a GeneXpert Dx System, consulte Secção 13.
 - Em relação a GeneXpert Edge System, consulte Secção 14.
 - Em relação a GeneXpert Infinity System, consulte Secção 15.

19 Limitações

- Recomenda-se o seguimento das boas práticas de laboratório e a troca de luvas entre o manuseamento de amostras, para evitar a contaminação de amostras ou de reagentes.
- O desempenho do HIV-1 Qual XC teste foi validado utilizando apenas os procedimentos detalhados neste folheto informativo. Qualquer modificação destes procedimentos pode alterar o desempenho do teste.
- Mutações raras, deleções ou inserções na região-alvo do teste HIV-1 Qual XC podem afetar a ligação do primer e/ou da sonda, o que resulta na falha em detetar o vírus.
- O teste HIV-1 Qual XC foi validado apenas com a utilização de amostras de sangue total capilar e venoso e de gota de sangue seco. A utilização deste teste para testar outros tipos de amostras pode causar resultados imprecisos.
- O teste HIV-1 Qual XC foi validado apenas para utilização com tubos com K2 EDTA. A utilização de outros tubos além dos tubos de K2 EDTA pode levar a resultados inexatos.
- O desempenho apropriado deste teste exige a realização adequada dos procedimentos de colheita, armazenamento, manuseamento e transporte da amostra para o local de teste.
- Um resultado de teste negativo com o teste HIV-1 Qual XC não exclui a infeção por VIH-1. Os resultados do teste HIV-1 Qual XC devem ser interpretados em conjunto com a apresentação clínica e outros marcadores laboratoriais.
- O teste HIV-1 Qual XC não se destina ao rastreio do VIH-1 em doações de sangue, plasma, soro ou tecido.
- Poderão ocorrer resultados falsos negativos se o vírus estiver presente em níveis inferiores ao limite de deteção analítico.
- O efeito das substâncias interferentes foi avaliado apenas para aquelas referidas na rotulagem. A interferência por substâncias além daquelas que estão descritas pode gerar resultados incorretos.
- A deteção do VIH-1 depende do número de partículas víricas presentes numa amostra e pode ser afetada pelos métodos de colheita de amostras, por fatores inerentes ao paciente (ou seja, idade, presença de sintomas) e/ou pela fase da infeção.
- Uma amostra que tenha um resultado INVÁLIDO (INVALID) por duas vezes pode conter um inibidor, pelo que não se recomenda repetir o teste.
- O sangue total que tenha coagulado pode levar a erros ou resultados inválidos.
- O teste HIV-1 Qual XC não foi avaliado em indivíduos medicados com profilaxia pré-exposição (PrEP).
- O VIH pode ser indetetável pelo teste HIV-1 Qual XC em indivíduos medicados com terapêutica antirretroviral.
- O teste HIV-1 Qual XC destina-se a auxiliar no diagnóstico de infeção pelo VIH-1 e não deve ser utilizado em isolamento, mas em conjunto com o quadro clínico e outros marcadores laboratoriais.
- Os doentes que tenham recebido terapêuticas CAR-T podem apresentar resultados positivos com Xpert (HIV-1 Qual XC, HIV-1 VL, etc.) como resultado da presença do alvo LTR em certos produtos de recetores de antigénios quiméricos de células T (CAR-T). Devem ser realizados testes de confirmação adicionais para determinar o estado de VIH do doente em indivíduos que tenham recebido tratamento CAR-T.

20 Características do desempenho

20.1 Desempenho clínico

As características do desempenho do teste Xpert HIV-1 Qual XC foram avaliadas em seis laboratórios ou locais de testes junto ao paciente na República da África do Sul, Lesoto, Itália e nos Estados Unidos da América. Os participantes no estudo incluíram recém-nascidos (28,1%; 0 a 28 dias), bebés (28,4%; > 28 dias aos 18 meses), crianças (0,7%; > 18 meses aos 9 anos), adolescentes (1,3%; 10 anos a < 18 anos) e adultos (41,4%; ≥ 18 anos), com suspeita clínica de infeção pelo VIH-1, que foram considerados como tendo um risco elevado de infeção por VIH-1 e/ou para quem um médico tenha pedido um teste de VIH-1. Os tipos de amostra incluíram gotas de sangue secas remanescentes de testes de padrão de cuidados, de arquivo ou recém-colhidas, sangue total venoso e capilar com EDTA colhido prospetivamente e amostra de gota seca obtida a partir de sangue total venoso e capilar (punção digital ou no calcanhar) com EDTA fresco colhido prospetivamente.

O desempenho do teste Xpert HIV-1 Qual XC foi comparado a um teste de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT) com marcação CE.

Foi testado um total de 675 amostras de gota de sangue seco, 286 amostras de sangue total venoso e 259 amostras de sangue total capilar com o teste Xpert HIV-1 Qual XC e o teste concorrente. O teste Xpert HIV-1 Qual XC demonstrou uma concordância positiva percentual (CPP) de 97,8% (IC 95%: 93,7-99,2), 100,0% (IC 95%: 74,1-100,0) e 100,0% (IC 95%: 70,1-100,0) para amostras de gota de sangue seco, sangue total venoso e sangue total capilar, respetivamente. O teste Xpert HIV-1 Qual XC demonstrou uma concordância negativa percentual (CNP) de 99,4% (IC 95%: 98,4-99,8), 98,9% (IC 95%: 96,8-99,6) e 99,2% (97,1-99,8) para amostras de gota de sangue seco, sangue total venoso e sangue total capilar, respetivamente. Os resultados são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Teste Xpert HIV-1 Qual XC vs. NAAT concorrente

Xpert HIV-1 Qual XC vs. NAAT concorrente	N	VP	FN	VN	FP	VPP (95% de IC)	VPN (95% de IC)
Gota de sangue seco	675	133	3 ^a	536	3 ^b	97,8% (93,7-99,2)	99,4% (98,4-99,8)
Sangue total venoso	286	11	0	272	3 ^c	100,0% (74,1-100,0)	98,9% (96,8-99,6)
Sangue total capilar	259	9	0	248	2 ^d	100,0% (70,1-100,0)	99,2% (97,1-99,8)

^a 3/3 com volume insuficiente disponível para repetir o teste com o NAAT concorrente; 1/3 resultados do teste Xpert HIV-1 Qual XC repetido foi positivo.

^b 2/3 com volume insuficiente disponível para repetir o teste com o NAAT concorrente; 1/3 resultados do teste NAAT repetido foi negativo.

^c 3/3 resultados do teste de repetição do NAAT concorrente foram negativos.

^d 2/2 resultados do teste de repetição do NAAT concorrente foram negativos.

20.2 Especificidade em doadores de sangue adultos seronegativos

Um total de 500 amostras de gota de sangue seco e de sangue total venoso emparelhadas de uma população de doadores de sangue adultos seronegativos foi testado para o VIH-1 pelo teste Xpert HIV-1 Qual XC, e os resultados foram comparados com os testes de rastreio do VIH padrão de cuidados, que incluíram testes de antígenos e anticorpos contra o VIH, bem como de NAAT. O teste Xpert HIV-1 Qual XC produziu resultados **VIH-1 NÃO DETETADO (HIV-1 NOT DETECTED)** para todas as 500 amostras de gota de sangue seco e todas as 500 amostras de sangue total venoso emparelhadas. A especificidade para cada tipo de amostra foi de 100,0% (IC de 95%: 99,2-100,0).

20.3 Taxa não determinada

Foi testado um total de 1242 amostras pelo teste Xpert HIV-1 Qual XC (680 de gota de sangue seco, 288 de sangue total venoso e 274 de sangue total capilar) das quais 1183 foram válidas após testes iniciais (95,2%) e 59 (4,8%) foram não determinadas. Das 59 amostras com resultados não determinados, 58 produziram resultados válidos após o teste de repetição. A taxa final não determinada do teste Xpert HIV-1 Qual XC foi de 0,1% (1/1242).

21 Desempenho analítico

21.1 Limite de detecção

O limite de detecção (LoD) do teste HIV-1 Qual XC foi determinado por análise proibit para o grupo M, subtipo B para ambos os tipos de amostra (sangue total e gota de sangue seco) através do teste de dois painéis de diluição em série preparados de acordo com o 4.º padrão internacional da OMS para o VIH-1 (código NIBSC: 16/194) em sangue total com K2 EDTA negativo para o VIH-1. Cada diluição em série consistiu em oito níveis de concentração diferentes do padrão internacional da OMS, e um foi negativo. Cada nível de concentração de cada painel de diluição em série foi testado em três dias para um total de 24 réplicas utilizando um lote do kit do teste HIV-1 Qual XC. Foram utilizados lotes de kits diferentes para cada um dos dois painéis de diluição em série. Os resultados do LoD para o grupo M subtipo B são mostrados na Tabela 3 e na Tabela 4.

O fator de conversão para o 4.º padrão internacional da OMS para o VIH-1 (código NIBSC 16/194) no teste HIV-1 Qual XC é de 1 cópia = 2,06 unidades internacionais (IU).

Tabela 3. Limite de detecção em sangue total para o teste HIV-1 Qual XC utilizando o 4.º padrão internacional da OMS para o VIH-1

Grupo/Subtipo	Concentração nominal do VIH-1 (cópias/ml)	Número de réplicas válidas	Número de réplicas positivas	Taxa de positividade (%)	LoD com 95% de probabilidade estimado pelo método Probit (intervalo de confiança de 95%)
Grupo M/ subtipo B (painel 1)	300	24	24	100,0	135,7 cópias/ml (110,2-161,1)
	200	24	23	95,8	
	135	24	23	95,8	
	90	24	19	79,2	
	60	24	18	75,0	
	40	24	10	41,7	
	25	24	6	25,0	
	15	24	6	25,0	
Grupo M/ subtipo B (painel 2)	300	24	24	100,0	161,6 cópias/ml (135,0-188,2)
	200	24	22	91,7	
	135	24	22	91,7	
	90	24	17	70,8	
	60	24	14	58,3	
	40	24	6	25,0	
	25	24	2	8,3	
	15	24	2	8,3	

Tabela 4. Limite de detecção em gotas de sangue seco para o teste HIV-1 Qual XC utilizando o 4.º padrão internacional da OMS para o VIH-1

Grupo/Subtipo	Concentração nominal do VIH-1 (cópias/ml)	Número de réplicas válidas	Número de réplicas positivas	Taxa de positividade (%)	LoD com 95% de probabilidade estimado pelo método Probit (intervalo de confiança de 95%)
Grupo M/ subtipo B (painel 1)	1000	24	24	100,0	450,4 cópias/ml (354,2-546,6)
	650	24	24	100,0	
	400	24	21	87,5	
	250	24	15	62,5	
	150	24	10	41,7	
	100	24	14	58,3	
	60	24	6	25,0	
	40	24	4	16,7	
Grupo M/ subtipo B (painel 2)	1000	24	23	95,8	706,4 cópias/ml (571,8-841,1)
	650	24	23	95,8	
	400	24	16	66,7	
	250	24	12	50,0	
	150	24	11	45,8	
	100	24	6	25,0	
	60	24	4	16,7	
	40	24	1	4,2	

O limite de detecção em sangue total para o grupo M, subtipos A, C, D, F, G, H, J, K, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C, o grupo N, o grupo O e o grupo P do VIH-1 foi determinado testando diluições seriadas de stocks de culturas de células de amostra clínicas representativas de cada grupo e subtipo do VIH-1 em sangue total K2 EDTA negativo para o VIH-1. No total, foram testados 5 a 9 níveis de concentração para cada grupo e subtipo de VIH-1 com um lote de kit, ao longo de três dias, perfazendo um total de 24 réplicas por nível de concentração.

A atribuição da concentração nominal dos stocks de culturas de células e amostras clínicas foi determinada utilizando testes de carga viral do VIH-1 com marcação CE.

A concentração de ARN do VIH-1 que pode ser detetada com uma taxa de positividade de 95% foi determinada através de regressão PROBIT. Os resultados para cada um dos subtipos A, C, D, F, G, H, J, K, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C do grupo M, grupo N, grupo O e grupo P do VIH-1 são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Limite de deteção em sangue total para o HIV-1 Qual XCteste, utilizando stocks de culturas de células e amostras clínicas

Grupo	Subtipo	LoD por PROBIT (cópias/ml)	Intervalo de confiança de 95% (cópias/ml)
Grupo M	A	98,1	84,4-111,7
	C	70,1	55,4-84,9
	D	69,1	54,4-83,9
	F	96,8	74,2-119,4
	G	90,7	72,5-108,8
	H	150,9	114,6-187,3
	J	124,6	91,7-157,6
	K	151,7	114,3-189,1
	CRF A/B	147,8	115,1-180,6
	CRF A/E	128,2	94,8-161,6
	CRF-A/G	108,4	81,1-135,7
	CRF-B/C	141,8	133,1-170,5
Grupo N	NA	121,2	93,3-149,1
Grupo O	NA	191,5	150,2-232,9
Grupo P	NA	101,7	80,6-122,7

21.2 Verificação do limite de deteção

O limite de deteção para ambos os tipos de amostra (sangue total e gota de sangue seco) foi verificado para o grupo M do VIH-1, subtipos A, B, C, D, F, G, H, J, K, formas recombinantes circulantes, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C, grupo N do VIH-1, grupo O do VIH-1 e grupo P do VIH-1, testando diluições de stocks de até 13 culturas de células ou de amostras clínicas representativas de cada grupo e subtipo do VIH-1 em sangue total com K2 EDTA negativo para VIH-1. Cada stock de cultura de células ou amostras clínicas foi testado com, pelo menos, 10 réplicas utilizando um lote do kit do teste HIV-1 Qual XC.

A atribuição da concentração nominal dos stocks de culturas de células e amostras clínicas foi determinada utilizando testes de carga viral do VIH-1 com marcação CE.

O limite de deteção para o teste HIV-1 Qual XC foi verificado numa concentração igual ou inferior a 200 cópias/ml para sangue total e igual ou inferior a 900 cópias/ml para gota de sangue seco, dependendo do grupo e subtipo do VIH-1. Os resultados são apresentados nas Tabela 6 e Tabela 7.

O limite de deteção do HIV-1 Qual XC foi determinado como sendo de 200 cópias/ml para sangue total e de 900 cópias/ml para gota de sangue seco.

Tabela 6. Verificação do LoD em sangue total

Subtipo/ grupo do VIH-1	N.º de stocks de culturas de células/ amostras clínicas	N.º de réplicas válidas	N.º de réplicas reativas	Conc. (cóp./ml)	% reativo	CrITÉrios de aceitação baseados na CLSI EP17-A2
B	13	140	132	200	94,3	92
C	13	130	121	200	93,1	92
A	4	40	37	200	90,0	88
D	4	40	38	160	95,0	88
F	4	40	36	200	90,0	88
G	4	40	37	160	92,5	88
H	4	40	39	155	97,5	88
J ^a	3	40	39	200	97,5	88
K	4	40	36	152	90,0	88
AB ^a	0	NA	NA	148	NA	85 ^b
AE	4	40	37	200	92,5	88
AG	4	40	38	173	95,0	88
BC	4	40	37	142	92,5	88
N ^a	1	10	10	200	100,0	85 ^b
O	4	40	40	192	100,0	88
P ^a	1	10	10	102	100,0	85 ^b

^a O LoD foi verificado utilizando menos de 5 amostras. Para A/B recombinante, não estava disponível nenhuma amostra adicional para verificação.

^b No caso de 20 ou menos medições, foi utilizada uma taxa de sucesso de 85%.

Tabela 7. Verificação do LoD em gotas de sangue seco

Subtipo/ grupo do VIH-1	N.º de stocks de culturas de células/ amostras clínicas	N.º de réplicas válidas	N.º de réplicas reativas	Conc. (cóp./ml)	% reativo	CrITÉrios de aceitação baseados na CLSI EP17-A2
B	13	140	139	900	99,3	92
C	14	140	131	900	93,6	92
A	5	50	45	900	90,0	88
D	5	50	46	900	92,0	88
F	5	50	45	900	90,0	88
G	5	50	46	699	92,0	88
H	5	50	49	678	98,0	88
J ^a	3	40	39	900	97,5	88
K	5	50	48	900	96,0	88
AB ^a	1	10	9	646	90,0	85 ^b
AE	5	50	45	560	90,0	88
AG	5	50	45	758	90,0	88
BC	5	50	45	621	90,0	88
N ^a	2	20	17	900	85,0	85 ^b
O	5	50	49	837	98,0	88
P ^a	1	20	19	445	95,0	85 ^b

^a O LoD foi verificado utilizando menos de 5 amostras.

^b No caso de 20 ou menos medições, foi utilizada uma taxa de sucesso de 85%.

21.3 Reatividade analítica (inclusividade)

Além da verificação do limite de deteção, a capacidade do teste HIV-1 Qual XC de detetar grupos e subtipos do VIH-1 foi demonstrada por teste de stocks de culturas de células únicas e amostras clínicas adicionais representativas do grupo M do VIH-1, subtipos A, D, F, G, H, K, formas recombinantes em circulação, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C, CRF-06 e grupo O do VIH-1.

Cada stock de cultura de células e amostra clínica foi diluído até uma concentração de 600 cópias/ml (3xLoD) em sangue total com K2 EDTA, tendo uma réplica sido testada com um lote de kit do teste HIV-1 Qual XC. Os resultados são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Reatividade analítica (inclusividade)

Subtipo/Grupo	Número de stocks de culturas de células/ amostras clínicas	Número de réplicas válidas	Número de réplicas reativas
A	5	5	5
D	5	5	5
F	5	5	5
G	5	5	5
H	5	5	5
K	3	3	3
CRF-A/E	5	5	5
CRF-A/G	5	5	5
CFR-B/C	1	1	1
CRF-06	1	1	1
O	5	5	5

21.4 Intervalo de medição

O intervalo de medição do teste HIV-1 Qual XC foi determinado por análise de um painel de cinco membros cada para ambos os tipos de amostra de sangue total e de gota de sangue seco, que variaram de 600 a 1×10^7 cópias/ml e de 2700 a 1×10^7 cópias/ml, respetivamente.

Os dois painéis de cinco membros (sangue total e gota de sangue seco) foram preparados por diluições paralelas de material de referência do VIH-1 (VIH-1 subtipo B) em sangue total com K2 EDTA negativo para VIH-1. O material de referência usado estava calibrado em relação ao 4.º padrão internacional da OMS para o VIH-1 (código NIBSC: 16/194). Cada um dos dois painéis de cinco membros cada (sangue total e gota de sangue seco) foi testado utilizando um lote do kit do teste HIV-1 Qual XC com 6 réplicas por membro do painel.

Os resultados do painel de sangue total e de gota de sangue seco são apresentados na Figura 15 e na Figura 16. O teste HIV-1 Qual XC é linear dentro de um intervalo de 600 cópias/ml a 1×10^7 cópias/ml com um R^2 de 0,998 para sangue total e dentro de um intervalo de 2700 cópias/ml a 1×10^7 cópias/ml com um R^2 de 0,967 para gota de sangue seco.

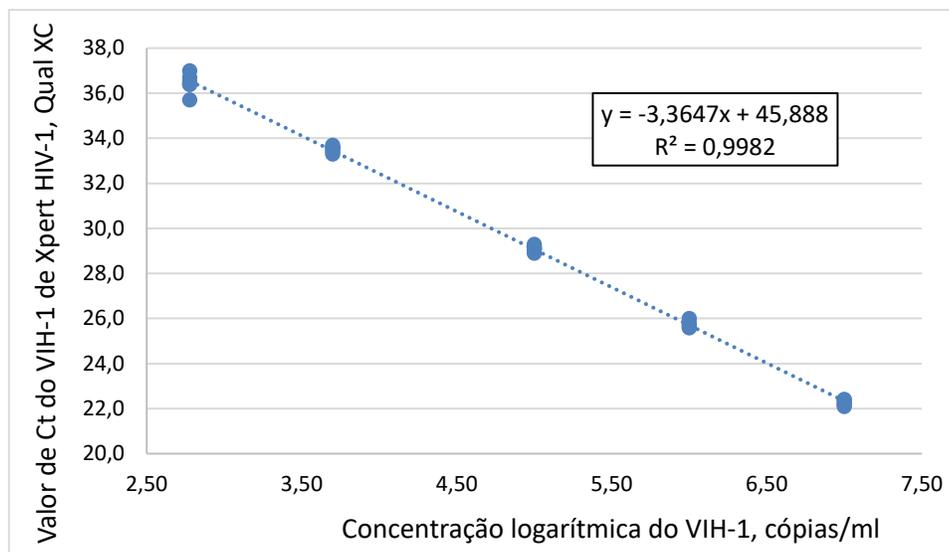


Figura 15. Linearidade em sangue total para o teste HIV-1 Qual XC

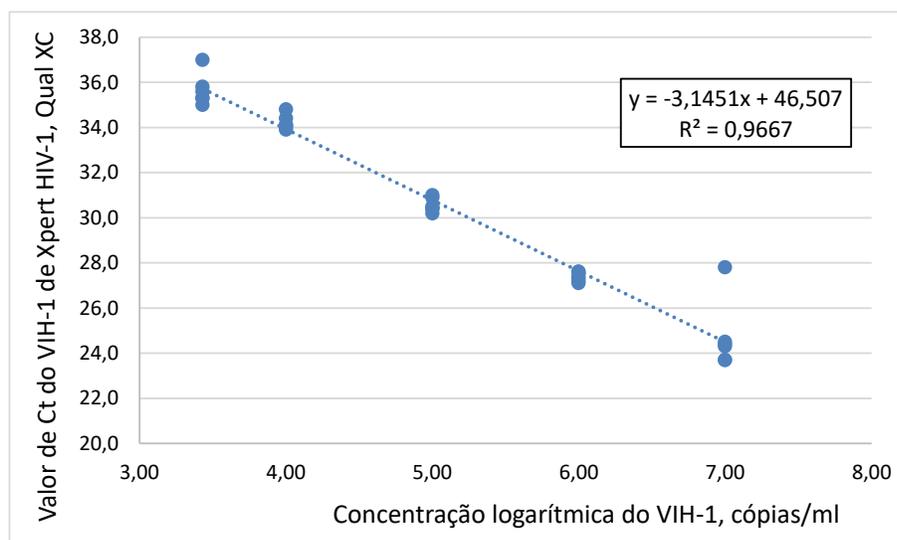


Figura 16. Linearidade em gotas de sangue seco para o teste HIV-1 Qual XC

21.5 Especificidade analítica (exclusividade)

A especificidade analítica do teste HIV-1 Qual XC foi avaliada através da adição de organismos potencialmente interferentes ou com reatividade cruzada, com uma concentração de 1×10^5 UFC/ml para microrganismos, ou $\geq 1 \times 10^5$ cópias/ml ou TCID₅₀/ml para vírus em sangue total com K2 EDTA negativo para VIH-1 ou a sangue total com K2 EDTA contendo material de referência de VIH-1 numa concentração de aproximadamente 600 cópias/ml ($3 \times \text{LoD}$). O material de referência de VIH-1 usado estava calibrado em relação ao 4.º padrão internacional da OMS para o VIH-1 (código NIBSC: 16/194). Os organismos testados estão apresentados na Tabela 9. Nenhum dos organismos testados mostrou reatividade cruzada ou interferiu com a deteção do VIH-1.

Tabela 9. Organismos utilizados para a especificidade analítica

Vírus	Bactérias	Fungos/leveduras	Parasitas
Vírus Chikungunya	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Candida albicans</i>	Leishmania major
Citomegalovírus	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Candida glabrata</i>	Plasmodium falciparum
Vírus de Epstein-Barr	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida tropicalis</i>	Trypanosoma brucei
Vírus da hepatite A	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Trypanosoma cruzi
Vírus da hepatite B	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		
Vírus da hepatite C			
Vírus herpes simplex tipo 1			
Vírus herpes simplex tipo 2			
Herpesvírus humano 6			
Vírus da imunodeficiência humana 2			
Papilomavírus humano			
Vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1			
Vírus linfotrópico de células T humanas tipo 2			
Vírus da gripe A			

21.6 Substâncias potencialmente interferentes

Avaliou-se a suscetibilidade do teste HIV-1 Qual XC à interferência devido a níveis elevados de substâncias endógenas, por fármacos prescritos para pacientes infetados com VIH-1 ou para aqueles que podem ter coinfeções ou outros comorbidades e marcadores de doenças autoimunes. Os efeitos inibitórios foram avaliados na presença e ausência de material de referência de VIH-1 com uma concentração de aproximadamente 3xLoD. O material de referência de VIH-1 usado estava calibrado em relação ao 4.º padrão internacional da OMS para o VIH-1 (código NIBSC: 16/194).

Foi demonstrado que níveis elevados das substâncias endógenas discriminadas na Tabela 10 não interferem na detecção do VIH-1 nem têm impacto na especificidade do teste HIV-1 Qual XC quando testadas na presença ou ausência do VIH-1.

Tabela 10. Substâncias endógenas e concentração testadas

Substância	Concentração testada
Albumina	9,6 g/dl
Bilirrubina	62 mg/dl
Hemoglobina	20 g/l
ADN humano	0,4 mg/dl
Triglicéridos	3200 mg/dl
Leucócitos	1,70E+09 células/dl

Foi demonstrado que os fármacos individuais apresentados na Tabela 11 não interferem na detecção do VIH-1 nem têm impacto na especificidade do teste HIV-1 Qual XC quando testados em três vezes a concentração do nível de pico ($C_{\text{máx}}$) na presença ou ausência do VIH-1.

Tabela 11. Grupos de fármacos testados

Grupo	Fármacos
1	Atazanavir, sulfato de abacavir, bictegravir, cidofovir
2	Darunavir, dolutegravir, doravirina, efavirenz
3	Emtricitabina, lamivudina. 3TC, lopinavir, maraviroc
4	Nevirapina, raltegravir, fumarato disoproxilico de tenofovir, zidovudina
5	Daclatasvir, dasabuvir. ABT-333, grazoprevir, pibrentasvir, sofosbuvir
6	Ombitasvir, paritaprevir, ribavirina, simeprevir, velpatasvir
7	Interferão alfa-2b, peginterferão 2a, adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudina
8	Aciclovir, foscarnet, ganciclovir, valganciclovir HCl
9	Azitromicina, ciprofloxacina, claritromicina
10	Paracetamol, ácido acetilsalicílico, atorvastatina, loratidina
11	Nadolol, ácido ascórbico, fenilefrina, ibuprofeno
12	Arteméter, desetilamodiaquina, mefloquina, quinina
13	Primaquina, cloroquina, doxiciclina
14	Rifampicina, INH, etambutol, pirazinamida
15	Moxifloxacina, levofloxacina, ampicacina, bedaquilina ^a
16	Trimetoprim/sulfametoxazol, gentamicina, metronidazol, ceftriaxona

^a Testado separadamente

A testagem de amostras de sangue total de indivíduos positivos para cada um dos marcadores de doenças autoimunes, lúpus eritematoso sistémico (LES), anticorpos antinucleares (ANA) ou fator reumatoide (RF), demonstrou que não interferem com a detecção do VIH-1 nem têm impacto na especificidade do teste HIV-1 Qual XC quando testado na presença e ausência do VIH-1.

21.7 Sensibilidade à seroconversão

A sensibilidade do teste HIV-1 Qual XC foi avaliada através do teste de amostras de plasma sequenciais de doze painéis de seroconversão. O teste HIV-1 Qual XC detetou ARN do VIH-1 em 44 das 61 amostras em comparação com a detecção de 11 das 61 amostras por, pelo menos, um teste de anticorpos anti-VIH-1 (Abbott HIV 1/2 EIA, Abbott PRISM HIV-1/2, Abbott Murex HIV 1.2.O HIV, Bio-Rad GS HIV-1/HIV-2 Plus O EIA, Siemens HIV 1/O/2 Enhanced ADVIA Centaur). Um resultado de teste do VIH-1 positivo foi gerado anteriormente com o teste HIV-1 Qual XC em todos os doze painéis em comparação com o teste de rastreio de anticorpos contra o VIH-1. A sensibilidade à seroconversão é mostrada na Tabela 12.

Tabela 12. Sensibilidade à seroconversão

N.º do painel	Número de membros do painel	Intervalo de dias	Número de membros do painel reativos			Dias até ao primeiro resultado reativo			Dias entre o primeiro resultado reativo com HIV-1 Qual XC e qualquer teste de Ac
			HIV-1 Qual XC	Testes de anticorpos ^a	Teste de antígeno p24 ^b	HIV-1 Qual XC	Teste de anticorpos ^a	Teste de antígeno p24 ^b	
PRB945	6	20	4	3	4	7	13	7	6
PRB950	4	28	3	1	3	18	28	18	10
PRB955	5	14	5	2	4	0 ^c	12	3	12
PRB956	5	50	4	1	2	40	50	47	10
PRB962	6	17	4	0	2	7	17 ^d	14	>10
PRB963	7	21	3	0	2	14	21 ^d	17	>7
PRB973	4	11	4	1	2	0 ^c	11	7	11
PRB974	4	16	3	1	2	7	16	9	9
PRB975	5	14	3	0	1	7	14 ^d	14	>7
PRB976	4	9	4	0	2	0 ^c	9 ^d	7	>9
PRB977	4	15	4	2	2	0 ^c	13	13	13
PRB978	7	33	3	0	1	26	33 ^d	33	>7

^a Teste de anticorpos baseado em dados do fornecedor: Abbott HIV 1/2 EIA, Abbott PRISM HIV-1/2, Abbott Murex HIV 1.2.O HIV, Bio-Rad GS HIV-1/HIV-2 Plus O EIA, Siemens HIV 1/O/2 Enhanced ADVIA Centaur

^b Teste do antígeno p24 com base nos dados do fornecedor: Coulter HIV-1 p24 Antigen, Perkin Elmer Alliance HIV-1 p24 ELISA

^c Todas as colheitas foram detetadas com o teste HIV-1 Qual XC.

^d Todas as colheitas foram não reativas para anticorpos do VIH (com base nas informações do fornecedor). O último dia de colheita é utilizado para determinar os "dias até ao primeiro resultado reativo".

21.8 Taxa de erro global do sistema

A taxa de erro global do sistema para o teste HIV-1 Qual XC foi determinada pelo teste de 10 amostras únicas de VIH-1 de subtipo B, diluídas em sangue total com K2 EDTA para uma concentração-alvo de 600 cópias/ml (3xLoD), e testadas em réplicas de 10 por um utilizador, usando um lote de kit do teste HIV-1 Qual XC.

Os resultados deste estudo determinaram que todas as 100 réplicas eram válidas e foram identificadas como positivas para o VIH-1, resultando numa taxa de erro global do sistema de 0%.

21.9 Contaminação por carryover

Foi testada uma amostra positiva para o VIH-1 de título elevado (1×10^7 cópias/ml), imediatamente seguida pelo teste de uma amostra negativa para VIH-1 no mesmo módulo do instrumento GeneXpert. O procedimento foi repetido vinte (20) vezes em dois módulos diferentes com tipos de amostra de sangue total e gota de sangue seco. A taxa de carryover para o teste HIV-1 Qual XC foi de 0%.

22 Reprodutibilidade e precisão

A reprodutibilidade e a precisão do teste Xpert HIV-1 Qual XC foi determinada para ambas as amostras de gota de sangue seco e sangue total, utilizando 15 membros de painel. Os testes foram realizados em 3 locais. Os membros do painel positivos foram preparados por contaminação de material do VIH-1 em sangue total com K2-EDTA negativo para VIH-1 até concentrações-alvo de $\sim 1xLoD$, $\sim 3xLoD$ e $\sim 5-7xLoD$. Os membros do painel negativos foram preparados a partir de sangue total com K2-EDTA negativo para VIH-1. Cada membro do painel foi testado em réplicas de 2, duas vezes por dia, por dois operadores durante 6 dias. Foram utilizados seis lotes de kits diferentes.

Os dados foram analisados calculando a concordância percentual qualitativa para cada membro do painel. Os resultados dos membros do painel de gota de sangue seco são mostrados na Tabela 13 e os resultados dos membros do painel de sangue total são mostrados na Tabela 14. Segundo análises dos grupos, não se observaram diferenças significativas nos resultados através dos centros do estudo ou dos lotes dos kits. A concordância percentual e a ausência de diferenças estatisticamente significativas demonstram um desempenho de reprodutibilidade e precisão aceitáveis.

Tabela 13. Concordância percentual dos resultados qualitativos para detecção do VIH-1 – membros do painel de gotas de sangue seco

Membro do painel	Local 1			Local 2			Local 3			Concordância total por membro do painel (n/N) e IC de 95%
	Op1	Op2	Local	Op1	Op2	Local	Op1	Op2	Local	
Gota de sangue seco positiva moderada $\sim 5-7xLoD$ 1	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (144/144) 97,4-100,0
Gota de sangue seco positiva moderada $\sim 5-7xLoD$ 2	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (144/144) 97,4-100,0
Gota de sangue seco positiva baixa $\sim 3xLoD$ 1	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (144/144) 97,4-100,0
Gota de sangue seco positiva baixa $\sim 3xLoD$ 2	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (144/144) 97,4-100,0
Gota de sangue seco negativa 1	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (144/144) 97,4-100,0
Gota de sangue seco positiva baixa $\sim 1xLoD$ 1	100,0% (24/24)	95,8% (23/24)	97,9% (47/48)	83,3% (20/24)	91,7% (22/24)	87,5% (42/48)	95,8% (23/24)	91,7% (22/24)	93,8% (45/48)	93,1% (134/144) 87,7-96,2
Gota sangue seco negativa 2	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	95,8% (23/24)	100,0% (24/24)	97,9% (47/48)	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	99,3% (143/144) 96,2-99,9

Tabela 14. Concordância percentual dos resultados qualitativos para detecção do VIH-1 – membros do painel de sangue total

Membro do painel	Local 1			Local 2			Local 3			Concordância total por membro do painel (n/N) e IC de 95%
	Op1	Op2	Local	Op1	Op2	Local	Op1	Op2	Local	
Sangue total positivo moderado ~5-7xLoD 1	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (144/144) 97,4-100,0
Sangue total positivo moderado ~5-7xLoD 2	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (24/24)	100,0% (23/23)	100,0% (47/47)	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (143/143) 97,4-100,0
Sangue total positivo baixo ~3xLoD 1	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (144/144) 97,4-100,0
Sangue total negativo 1	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (144/144) 97,4-100,0
Sangue total positivo baixo ~3xLoD	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (24/24)	96,0% (23/24)	98,0% (47/48)	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	99,3% (143/144) 96,2–99,9
Sangue total negativo 2	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (144/144) 97,4-100,0
Sangue total positivo baixo ~1xLoD 3	100,0% (24/24)	95,8% (23/24)	97,9% (47/48)	91,7% (22/24)	83,3% (20/24)	87,5% (42/48)	100,0% (24/24)	95,8% (23/24)	97,9% (47/48)	94,4% (136/144) 89,4-97,2
Sangue total negativo 3	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (24/24)	100,0% (24/24)	100,0% (48/48)	100,0% (144/144) 97,4-100,0

23 Referências

1. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220:868–871.
2. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, et al. Detection, isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-I) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984;224:497–500.
3. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-1) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984;224:500–503.
4. Curran JW, Jaffe HW, Hardy AM, et al. Epidemiology of HIV infection and AIDS in the United States. *Science* 1988;239:610–616.
5. Schochetman G, George JR, editors. *AIDS testing: a comprehensive guide to technical, medical, social, legal, and management issues*. 2nd ed. New York: NY Springer-Verlag; 1994.
6. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association* 2000;283:1167–1174.
7. Dados de 2020 do UNAIDS (https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_aids-data-book_en.pdf)
8. Luzuriaga K, Mofenson LM. Challenges in the elimination of pediatric HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2016 Feb 25;374(8):761-70.
9. Read JS. Committee on Pediatric AIDS, American Academy of Pediatrics. Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States. *Pediatrics* 2007;120:e1547–1562.

10. Aids.gov. Aids Signs and Symptoms. Acedido em maio de 2015. <https://www.aids.gov/hiv-aids-basics/hiv-aids-101/signs-and-symptoms/>.
11. O'Brien M, et al. Should we treat acute HIV infection? *Curr HIV/AIDS Rep.* 2012 Jun;9(2):101-10.
12. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *New England Journal of Medicine* 1991;324:961–964.
13. Clark SJ, Saag MS, Decker WD. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine* 1991;324:954–960.
14. Padrão internacional da OMS: 4.º padrão internacional para o VIH-1 (código NIBSC: 16/194). National Institute for Biological Standards and Control; 2017.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (consultar a edição mais recente).
17. World Health Organization. Safe management of wastes from health-care activities. 2nd Edition. OMS, 2014. Acedido em 20 de abril de 2018 em http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/wastemanag/en/
18. 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.
19. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

24 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

25 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

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.

26 Tabela de símbolos

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Marcação CE – Conformidade Europeia
	Não utilizar mais de uma vez

Símbolo	Significado
	Código do lote
	Consultar as instruções de utilização
	Fabricante
	País de fabrico
	Conteúdo suficiente para n testes
	Controlo
	Prazo de validade
	Limites de temperatura
	Riscos biológicos
	Cuidado
	Atenção
	Perigo para a saúde
	Representante autorizado na Suíça
	Importador



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna,
Sweden



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



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



27 Histórico de revisões

Descrição das alterações: 302-3767, Rev. E para Rev. F

Secção	Descrição da alteração
Em todo o documento	Xpert HIV-1 Qual XC
12.1	Correção de um erro na secção "Preparação do cartucho".
25	Correção de um erro na secção "Assistência técnica".