

Xpert[®] Xpress CoV-2 *plus*

REF XP3SARS-COV2-10

Instruções de utilização

Para utilização com o GeneXpert[®] System with Touchscreen
Running Cepheid OS



Declarações relativas a marcas registadas, patentes e direitos de autor

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.

© 2022–2026 Cepheid.

Consulte uma descrição das alterações no Histórico de revisões.

Trademark, Patents, and Copyright Statements

Cepheid®, the Cepheid logo, GeneXpert®, and Xpert® are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries.

All other trademarks are the property of their respective owners.

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

© 2022-2026 Cepheid.

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 do ácido nucleico do SARS-CoV-2 em amostras de exsudado nasofaríngeo e exsudado 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 do ARN do SARS-CoV-2.

Os resultados positivos são indicativos da presença do ARN do SARS-CoV-2; a correlação clínica com o historial do doente e são necessárias outras informações de diagnóstico para determinar o estado da infeção do doente. 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 doentes. Os resultados negativos devem ser combinados com observações clínicas, historial do doente e informações epidemiológicas.

3.1 Utilizador/ambiente previsto

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

4 Resumo e explicação

Um surto de doença respiratória de etiologia desconhecida na cidade de Wuhan, província de Hubei, China, foi inicialmente comunicado à Organização Mundial da Saúde (OMS) em 31 de dezembro de 2019.¹ As autoridades chinesas identificaram um novo coronavírus (2019-nCoV), que resultou em milhares de infeções humanas confirmadas que se propagaram a nível mundial, resultando numa pandemia da doença do coronavírus 2019 (COVID-19). Foram registados casos de doença grave e algumas mortes. O Comité Internacional para a Taxonomia dos Vírus (ICTV) mudou o nome do vírus para SARS-CoV-2.² A COVID-19 está associada a uma variedade de resultados clínicos, incluindo infeção assintomática, infeção ligeira das vias respiratórias superiores, doença grave das vias respiratórias inferiores, incluindo pneumonia e insuficiência respiratória, e, em alguns casos, morte.

The Xpert Xpress CoV-2 *plus* é um teste de diagnóstico molecular *in vitro* que auxilia na deteção e diagnóstico do SARS-CoV-2 e é baseado na tecnologia de amplificação de ácidos nucleicos amplamente utilizada. O teste The Xpert Xpress CoV-2 *plus* contém primers, sondas e controlos internos utilizados na RT-PCR para a deteção qualitativa *in vitro* do ARN de SARS-CoV-2 em amostras de zaragatoa nasofaríngea e/ou amostras de zaragatoa nasal anterior.

O termo "laboratórios qualificados" refere-se a laboratórios em que todos os utilizadores, analistas e qualquer pessoa que comunique resultados da utilização deste dispositivo são 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* automatizado para a detecção qualitativa de ARN viral do SARS-CoV-2. O teste Xpert Xpress CoV-2 plus é realizado no GeneXpert system with touchscreen. Os primers e sondas do teste Xpert Xpress CoV-2 plus foram concebidos para amplificar e detetar sequências únicas nos genes do nucleocapsídeo (N), do envelope (E) e da polimerase do ARN dependente do ARN (RdRP) do genoma do vírus SARS-CoV-2.

O sistema GeneXpert system with touchscreen 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 PCR e RT-PCR em tempo real. O sistema consiste num instrumento, num ecrã tátil e num software pré-carregado para executar testes e visualizar os resultados. O sistema requer a utilização de cartuchos descartáveis de utilização única que contêm os reagentes de RT-PCR e onde ocorre o processo de RT-PCR. Uma vez que os cartuchos são independentes, a contaminação cruzada entre amostras é minimizada. Para obter uma descrição completa do sistema, consulte o *GeneXpert System with Touchscreen Operator Manual*.

O teste Xpert Xpress CoV-2 plus inclui reagentes para a detecção de ARN do SARS-CoV-2 em amostras de zaragatoa nasofaríngea ou nasal anterior. 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 da RT-PCR estão funcionais. O PCC verifica a reidratação dos reagentes, o enchimento do tubo de PCR 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 de transporte viral contendo 3 ml de meio de transporte viral, 3 ml de solução salina ou 2 ml de eNAT™. A amostra é misturada brevemente ao inverter rapidamente o tubo de colheita 5 vezes. Utilizando a pipeta de transferência fornecida, a amostra é transferida para a câmara de amostra do cartucho do Xpert Xpress CoV-2 plus. O cartucho GeneXpert é carregado no instrumento GeneXpert, que realiza o processamento automatizado da amostra, sem intervenção manual, e RT-PCR em tempo real para a detecção de ARN 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:

Cartuchos Xpert Xpress CoV-2 plus com tubos de reação integrados	10
Esfera 1, Esfera 2 e Esfera 3 (liofilizadas)	1 de cada por cartucho
Reagente de lise (tiocianato de guanidínio)	1,0 ml por cartucho
Reagente de ligação	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

- Instruções para localizar o ADF e documentação, como o folheto informativo do produto, em www.cepheid.com.

Instruções de Consulta Rápida **2 por kit**

Apenas para utilização com o GeneXpert Xpress System

Nota

As fichas de dados de segurança (FDS) encontram-se disponíveis em www.cepheid.com ou www.cepheidinternational.com no separador **Support (Assistência técnica)**.

Nota

O estabilizador de proteínas de origem bovina presente nas esferas deste produto foi produzido e fabricado exclusivamente a partir de plasma bovino proveniente dos Estados Unidos. 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 de teste Xpert Xpress CoV-2 plus a 2–28 °C.
- Não abra a tampa do cartucho até estar pronto para realizar o teste.
- Não utilize um cartucho que esteja molhado ou tenha vazado.

8 Materiais necessários mas não fornecidos

- Zaragatoa floculada de nylon (Copan P/N 502CS01, 503CS01) ou equivalente
- Meio de transporte viral, 3 ml
- Soro fisiológico a 0,85–0,9% (p/v), 3 ml
- Kit de colheita de amostras nasofaríngeas para vírus (Cepheid P/N SWAB/B-100, Copan P/N 305C) ou equivalente
- Kit de recolha de amostras nasais para vírus (Cepheid P/N SWAB/F-100, Copan P/N 346C) ou equivalente
- Instrumento GeneXpert, ecrã tátil com leitor de código de barras integrado, manual do operador
- Cepheid OS

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 Gerais

- Para utilização em diagnóstico *in vitro*.
- Os resultados positivos indicam a presença de ARN do SARS-CoV-2.
- Trate todas as amostras biológicas, incluindo os cartuchos usados, como tendo potencial de transmissão de agentes infecciosos. Dado que é frequentemente impossível saber quais poderão ser infecciosas, todas as amostras biológicas devem ser tratadas usando as precauções padrão. As orientações para o manuseamento de amostras estão disponíveis nos Centers for Disease Control and Prevention (Centros de Controlo e Prevenção de Doenças) dos EUA⁴ e no Clinical and Laboratory Standards Institute (Instituto de Normas Clínicas e Laboratoriais).⁵
- Siga os procedimentos de segurança definidos pela sua instituição para trabalhar com produtos químicos e manusear amostras biológicas.
- Consulte o folheto informativo do eNAT® da Copan para obter informações sobre segurança e manuseamento. Evite o contacto direto entre o tiocianato de guanidina e o hipoclorito de sódio (lixívia) ou outros reagentes altamente reativos, tais como ácidos e bases. Estas misturas podem libertar gás nocivo.
- As amostras biológicas, dispositivos de transferência e cartuchos usados devem ser considerados como tendo potencial de transmissão de agentes infecciosos, exigindo precauções padrão. Consulte o pessoal responsável pelos resíduos ambientais da sua instituição sobre a eliminação correta de cartuchos usados, que podem conter material amplificado.

Este material pode apresentar características de resíduos perigosos segundo a lei federal Resource Conservation and Recovery Act (RCRA) da EPA, o que exige requisitos específicos de eliminação. Verifique as regulamentações estaduais e locais, pois podem diferir das regulamentações federais de eliminação. As instituições devem verificar os requisitos de eliminação de resíduos perigosos nos respetivos países.

10.2 Amostras

Mantenha condições de conservação adequadas durante o transporte da amostra para assegurar a integridade da mesma (consulte a Secção 12, Colheita, transporte e conservação de amostras). Não foi avaliada a estabilidade da amostra em condições de transporte diferentes das recomendadas.

10.3 Ensaio/Reagente

- Não abra a tampa do cartucho Xpert Xpress CoV-2 *plus*, exceto para adicionar a amostra.
- Não utilize um cartucho que tenha caído depois de o ter retirado da embalagem.
- Não agite o cartucho. Agitar ou deixar cair o cartucho após a abertura da tampa do cartucho pode produzir resultados indeterminados.
- Não coloque o rótulo de ID da amostra na tampa do cartucho nem no rótulo do código de barras do cartucho.
- Não utilize um cartucho com um rótulo de código de barras danificado.
- Não utilize um cartucho que tenha um tubo de reação danificado.
- Não utilize os reagentes após o prazo de validade.
- Cada cartucho de utilização única do Xpert Xpress CoV-2 *plus* é utilizado para processar um teste. Não reutilize 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.
- Utilize bata e luvas limpas. Mude de luvas entre o manuseamento de cada amostra.
- Em caso de derrame de amostras ou controlos, use luvas e absorva o produto derramado com toalhetes de papel. Em seguida, limpe cuidadosamente a área contaminada com uma solução de lixívia doméstica recém-preparada a 10%. Aguarde um mínimo de dois minutos de tempo de contacto. Certifique-se de que a área de trabalho está seca antes de utilizar etanol desnaturalizado a 70% para remover resíduos de lixívia. Deixe a superfície secar completamente antes de prosseguir. Em alternativa, siga os procedimentos padrão da sua instituição para casos de contaminação ou derrame. No que toca a equipamento, siga as recomendações do fabricante para a descontaminação do equipamento.

11 Perigos químicos^{6,7}

- Palavra-sinal: AVISO
- **Advertências de perigo do GHS da ONU:**
 - Nocivo por ingestão.
 - Pode ser nocivo em contacto com a pele.
 - Provoca irritação ocular.
- **Advertências de perigo do GHS da ONU:**
 - Prevenção
 - Lave bem as mãos após o 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. Continue 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. Uma colheita inadequada da amostra, manuseamento e/ou transporte incorretos da amostra podem produzir um resultado falso. Consulte a Secção 12.1 para o procedimento de colheita de amostras de zaragatoa nasofaríngea e a Secção 12.2 para o procedimento de colheita de amostras de zaragatoa nasal anterior.

Os esfregaços nasofaríngeos e nasais anteriores podem ser conservados à temperatura ambiente (15–30 °C) durante um máximo de 48 horas em meio de transporte viral, soro fisiológico ou meio eNAT, até à realização de testes no GeneXpert Instrument Systems. Em alternativa, os esfregaços nasofaríngeos e nasais anteriores podem ser conservados refrigerados (2–8 °C) até sete dias em meio de transporte viral, soro fisiológico ou meio eNAT até à realização de testes no GeneXpert Instrument Systems.

As amostras de esfregaço nasofaríngeo e nasal anterior colhidas em soro fisiológico e eNAT não devem ser congeladas. Consulte as orientações da OMS sobre biossegurança laboratorial relacionadas com a doença do coronavírus 2019 (COVID-19).

12.1 Procedimento de colheita com zaragatoa nasofaríngea

1. Insira a zaragatoa numa das narinas, passando-a para a nasofaringe posterior (consulte a Figura 1).

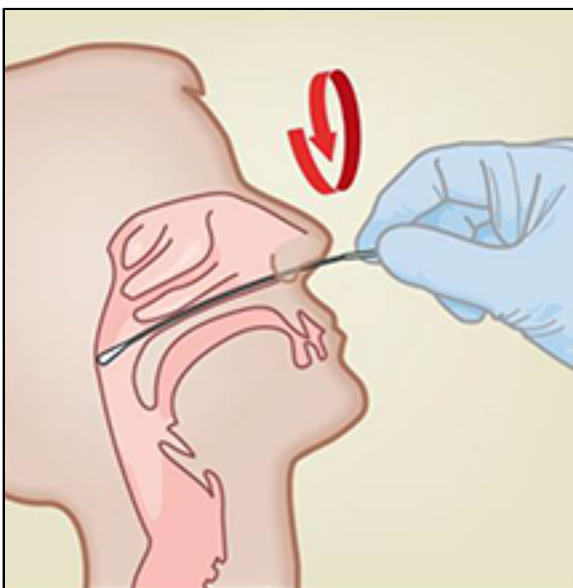


Figura 1. Colheita com zaragatoa nasofaríngea

2. Rode a zaragatoa, escovando-a firmemente contra a nasofaringe várias vezes.
3. Retire e coloque a zaragatoa no tubo que contém 3 ml de meio de transporte viral, 3 ml de soro fisiológico ou 2 ml de eNAT.
4. Parta a zaragatoa na linha de rutura indicada e tape bem o tubo de colheita de amostras.

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).

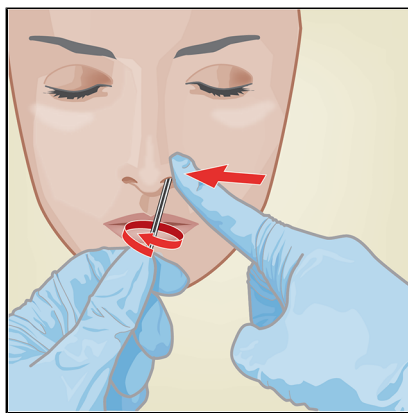


Figura 2. Colheita com zaragatoa nasal anterior para a primeira narina

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.

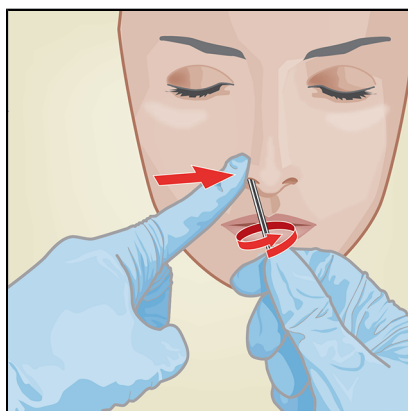


Figura 3. Colheita com zaragatoa nasal anterior para a segunda narina

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.

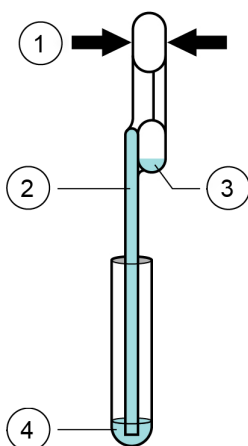
13 Procedimento

13.1 Preparação do cartucho

Nota Importante: Inicie o teste no prazo de 30 minutos após a adição da amostra ao cartucho.

1. Retire um cartucho da embalagem.
2. Verifique se o tubo de transporte da amostra está fechado.
3. Misture a amostra, invertendo rapidamente o tubo de transporte da amostra 5 vezes. Abra a tampa do tubo de transporte da amostra.
4. Abra a tampa do cartucho.
5. Retire a pipeta de transferência do invólucro.

6. Aperte completamente o bolbo superior da pipeta de transferência e coloque a ponta da pipeta no tubo de transporte da amostra (consulte a Figura 4).



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

Figura 4. Pipeta de transferência

7. Solte lentamente o bolbo superior da pipeta para a encher antes de a retirar do tubo. Após encher a pipeta, o excesso de amostra será visível no bolbo do reservatório de extravasamento da pipeta (consulte a Figura 4). Certifique-se de 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 na abertura grande (câmara da amostra) do cartucho ilustrado na Figura 5. Descarte a pipeta usada.



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

Nota

Dispense todo o volume de líquido na câmara da amostra. Podem ocorrer resultados falsos negativos se for adicionado um volume de amostra insuficiente 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 Iniciar o teste no Cepheid OS 1.0

Importante Antes de iniciar o teste, certifique-se de que o sistema contém módulos com o Cepheid OS 1.0 ou superior e que o ficheiro de definição do ensaio (Assay Definition File) adequado foi importado para o software.

Importante Esta secção apresenta os passos predefinidos para utilizar o . Para obter instruções detalhadas, consulte o *Manual do Operador do GeneXpert System com Ecrã Tátil*.

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 :
 - a) Ligue o GeneXpert II ou GeneXpert IV Instrument. O interruptor de alimentação está localizado na parte de trás do instrumento. Prima o interruptor para a posição **LIGADA (I)**.
 - b) Ligue o ecrã tátil. O interruptor de alimentação está localizado na parte de trás do ecrã tátil. Prima o interruptor para a posição **LIGADA (I)**.
2. Inicie sessão no software Cepheid OS utilizando o seu nome de utilizador e palavra-passe.
3. No ecrã INÍCIO, toque em **NEW TEST** (NOVO TESTE).
4. Introduza um ID de doente.
5. Toque em **CONTINUE** (CONTINUAR) e **CONFIRM** (CONFIRMAR).
6. Introduza um ID de amostra.
7. Toque em **CONTINUE** (CONTINUAR) e **CONFIRM** (CONFIRMAR).
8. Leia o código de barras do cartucho. Segure o cartucho a cerca de 10 cm (4 polegadas) de distância do leitor.

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

9. Após a leitura, toque em **CONFIRM** (CONFIRMAR).
10. Se não tiver iniciado sessão, aparece o ecrã Enter Credentials to Continue (Introduza as credenciais para continuar). Introduza o seu nome de utilizador e a palavra-passe e toque em **Login** (Iniciar sessão).
11. Aparece o ecrã de preparação do cartucho. Assista ao vídeo (se necessário) e prepare o cartucho, se ainda não o tiver feito. Toque em **CONTINUE** (CONTINUAR).
12. Carregue o cartucho preparado.
13. Abra a porta do módulo do instrumento por baixo da luz verde intermitente.
14. Coloque o cartucho no chão do compartimento do módulo com a etiqueta do cartucho virada para fora.

Nota Não desligue nem retire a ficha da tomada dos instrumentos enquanto estiver a decorrer um teste. Desligar ou desconectar o instrumento GeneXpert ou o ecrã tátil irá parar o teste.

15. Pressione a porta do módulo para a fechar. A porta fecha-se e a luz verde intermitente passa a verde fixa e aparece o ecrã Test Loading (Teste a carregar), seguido do ecrã Teste Running (Teste em execução). Quando o teste estiver concluído, aparece o ecrã Test Completed (Teste concluído).
16. Retire o cartucho e elimine-o de acordo com as normas de eliminação de resíduos perigosos da sua instituição.
17. Toque em **REPORT** (RELATÓRIO) para ver um relatório do teste.

15 Ver resultados no SO Cepheid 1.0

Esta secção discrimina os passos básicos para a visualização e a impressão de resultados no software SO Cepheid 1.0. Para obter instruções detalhadas sobre como ver e imprimir os resultados, consulte o *Manual do utilizador sistema GeneXpert com ecrã tátil (GeneXpert System with Touchscreen Operator Manual)*.

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 doente (Patient ID); se os resultados estiverem em conflito, emita o relatório apenas dos resultados do sistema.

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.

16 Iniciar o teste no SO Cepheid 2.1 ou posterior

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

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

Nota É apresentado o fluxo de trabalho predefinido. O administrador do sistema pode alterar o fluxo de trabalho.

1. Ligue o sistema GeneXpert com ecrã tátil.
2. Inicie sessão no software do sistema utilizando o seu nome de utilizador e palavra-passe.
3. No separador Módulos, toque em **Iniciar teste (Start Test)**.
4. Siga as indicações no ecrã para criar um novo teste e introduzir informações sobre o doente e a amostra.
5. Leia ou introduza manualmente o número de série do cartucho. Em caso de leitura, segure o cartucho a cerca de 3 cm a 7 cm (1 a 3 polegadas) do leitor. O leitor projeta uma mira verde, que deve centrar no código de barras. A leitura está concluída quando ouvir um sinal sonoro. Toque em **Continuar (Continue)**.
6. Selecione o teste pretendido e toque em **Continuar (Continue)**.
7. Veja o vídeo de preparação do cartucho, se necessário.
8. No ecrã Confirmar, reveja todos os dados e toque em **Confirmar (Confirm)**.
9. Abra a porta do módulo abaixo da luz verde intermitente e insira o cartucho.
10. Feche a porta do módulo de cartucho completamente, pressionando até que fique trancada. O teste tem início.
11. Quando o teste é concluído, aparece o ecrã **Síntese dos resultados (Results Summary)**. Abra a porta do módulo e retire o cartucho.
12. Elimine o cartucho usado no recipiente para resíduos apropriado, de acordo com as práticas padrão da sua instituição.

17 Ver resultados no SO Cepheid 2.1 ou superior

O ecrã de resultados do SO Cepheid 2.1 interpreta automaticamente os resultados do teste por si e mostra-os claramente na janela **Ver resultados (View Results)**.

1. Toque em **Resultados (Results)**.
2. Toque no teste a visualizar no ecrã Resultados (Results).
3. Clique em **OK**.
4. Toque em **Ver relatório (View Report)** para gerar um relatório em ficheiro PDF.
Instruções mais detalhadas para visualizar e carregar resultados estão disponíveis no manual do utilizador do sistema.

18 Controlos internos

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

Controlo de processamento da amostra (SPC) — Garante que a amostra foi processada corretamente. O SPC verifica se o processamento das amostras é adequado. Adicionalmente, este controlo deteta a inibição do teste de PCR em tempo real associada à amostra, assegura que as condições da reação PCR (temperatura e tempo) são adequadas para a reação de amplificação e que os reagentes da 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 cumprir os critérios de aceitação validados.

Controlo de verificação da sonda (PCC) — Antes do início da reação de PCR, o GeneXpert Instrument System mede o sinal de fluorescência das sondas para monitorizar a reidratação das esferas, o enchimento do tubo de reação, a integridade da sonda e a estabilidade do corante. O PCC é aprovado se cumprir os critérios de aceitação validados.

19 Controlos externos

Podem ser utilizados controlos externos em conformidade com as organizações de acreditação locais, estaduais e federais, conforme aplicável.

A Cepheid recomenda que todos os laboratórios realizem um CQ externo com cada novo lote e remessa de reagentes, no mínimo, durante a execução do teste Xpert Xpress CoV-2 plus.

Se não forem obtidos os resultados esperados para os materiais de controlo externo, considere repetir os controlos externos antes de divulgar os resultados dos pacientes. Se os resultados esperados para o material de controlo externo não forem obtidos após a repetição, contacte a Assistência Técnica da Cepheid.

20 Interpretação dos resultados

Os resultados são interpretados automaticamente pelo GeneXpert System e são apresentados de forma clara na janela **View Results (Ver resultados)**. Xpert Xpress CoV-2 plus fornece resultados com base na deteção de três alvos genéticos de acordo com os algoritmos apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Possíveis resultados do Xpert Xpress CoV-2 plus

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

Consulte a Tabela 2 para interpretar as declarações de resultados do teste Xpert Xpress CoV-2 plus.

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

Resultado	Interpretação
SARS-CoV-2 POSITIVE (POSITIVO para SARS-CoV-2)	O ARN alvo do SARS-CoV-2 é detetado. - Um ou mais alvos de ácido nucleico do SARS-CoV-2 (N2, E ou RdRP) têm um Ct (limiar de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint superior à definição mínima. - SPC: NA; o SPC é ignorado porque pode ter ocorrido amplificação do alvo do coronavírus. - Verificação da sonda: «PASS» (APROVADO): todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
«SARS-CoV-2 NEGATIVE» (NEGATIVO para SARS-CoV-2)	Não é detetado o ARN alvo do SARS-CoV-2. - Os alvos de ácido nucleico do SARS-CoV-2 (N2, E e RdRP) não têm um Ct dentro do intervalo válido e um endpoint superior à definição mínima. - SPC: PASS (APROVADO); o SPC tem um Ct dentro do intervalo válido e um endpoint superior à definição mínima. - Verificação da sonda: «PASS» (APROVADO): todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
«INVALID» (INVÁLIDO)	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 ensaio de acordo com Secção 21.2. - SPC: FAIL (FALHOU); o SPC e os alvos de ácidos nucleicos de SARS-CoV-2 não têm um Ct (limiar de ciclo) dentro do intervalo válido e o endpoint é inferior à definição mínima. - A(s) curva(s) de amplificação para um ou mais genes alvo (E, N2 ou RdRP) não cumpre(m) os critérios de aceitação. - Verificação da sonda: «PASS» (APROVADO): todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
«ERROR» (ERRO)	Não é possível determinar a presença ou ausência de SARS-CoV-2. Repita o ensaio de acordo com Secção 21.2. - SARS-CoV-2: «NO RESULT» (SEM RESULTADO) - SPC: «NO RESULT» (SEM RESULTADO) - Verificação da sonda: FAIL (FALHOU)^a; todos ou apenas um dos resultados da verificação da sonda falham.
«NO RESULT» (SEM RESULTADO)	Não é possível determinar a presença ou ausência de SARS-CoV-2. Repita o ensaio de acordo com Secção 21.2. NO RESULT (SEM RESULTADO) indica que não foram recolhidos dados suficientes. Por exemplo, o operador interrompeu um teste que estava em curso. - SARS-CoV-2: «NO RESULT» (SEM RESULTADO) - SPC: «NO RESULT» (SEM RESULTADO) - Verificação da sonda: NA (não aplicável).

^a Se a verificação da sonda foi aprovada, o erro é causado pelo limite máximo de pressão que excede o intervalo aceitável ou por uma falha de componente do sistema

O teste Xpert Xpress CoV-2 plus inclui uma função de Conclusão Antecipada do Ensaio (EAT), que permitirá obter resultados mais cedo em amostras de alta titulação se o sinal do ácido nucleico alvo atingir um limiar predeterminado antes de serem concluídos os 45 ciclos completos de PCR. Quando as titulações de SARS-CoV-2 são suficientemente elevadas para iniciar a função EAT, a curva de amplificação do SPC e/ou de alvos adicionais pode não ser visível e os respetivos resultados podem não ser reportados.

21 Repetição de um teste

21.1 Motivos para repetir o teste

Se ocorrer algum dos resultados de teste mencionados a seguir, repita o teste uma vez de acordo com as instruções na Secção 21.2.

- Um resultado **INVALID (INVÁLIDO)** indica que o controlo SPC falhou ou que a(s) curva(s) de amplificação de um ou mais genes-alvo (E, N2 ou RdRP) não cumpre(m) os critérios de aceitação. A amostra não foi adequadamente processada, a PCR está inibida ou a amostra não foi adequadamente colhida.
- Um resultado **ERROR (ERRO)** pode dever-se, entre outros motivos, a uma falha no controlo de verificação da sonda, a uma falha de um componente do sistema ou ao facto de os limites máximos de pressão terem sido excedidos.
- **NO RESULT (SEM RESULTADO)** indica que não foram recolhidos dados suficientes. Por exemplo, o cartucho falhou no teste de integridade, o operador parou um teste que estava em curso ou ocorreu uma falha da energia elétrica.

Se um controlo externo não funcionar como esperado, repita o teste de controlo externo e/ou contacte a Cepheid para assistência.

21.2 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.

22 Limitações

- O desempenho do Xpert Xpress CoV-2 plus só foi estabelecido em amostras de zaragatoa nasofaríngea e zaragatoa nasal anterior. Não foram avaliados outros tipos de amostras além da zaragatoa nasofaríngea e da zaragatoa nasal anterior, e as características de desempenho são desconhecidas.
- O desempenho deste teste foi estabelecido com base na avaliação de um número limitado de amostras clínicas. O desempenho clínico não foi estabelecido para todas as variantes em circulação, mas espera-se que reflita as variantes prevalentes no momento e local da avaliação clínica. O desempenho no momento do teste pode variar consoante as variantes em circulação, incluindo as novas estirpes emergentes do SARS-CoV-2 e a sua prevalência, que se altera com o tempo.
- O desempenho deste dispositivo não foi avaliado numa população vacinada contra a COVID-19 ou tratada com terapias para a COVID-19.
- 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 do paciente.
- Podem ocorrer resultados falsos negativos se o vírus estiver presente em níveis inferiores ao limite de deteção analítico.
- Os resultados do teste Xpert Xpress CoV-2 plus devem ser correlacionados com o historial clínico, os dados epidemiológicos e outros dados disponíveis para o médico que avalia o doente.
- Tal como acontece com qualquer teste molecular, as mutações nas regiões-alvo de Xpert Xpress CoV-2 plus podem afetar a ligação dos primers e/ou das sondas, resultando na incapacidade de detetar a presença do vírus.
- Este teste não pode excluir doenças causadas por outros agentes patogénicos bacterianos ou virais.
- O desempenho deste teste foi validado utilizando apenas os procedimentos fornecidos neste folheto informativo. Qualquer modificação destes procedimentos pode alterar o desempenho do teste.

- Podem ocorrer resultados de teste incorretos devido a uma colheita de amostras inadequada; incumprimento dos procedimentos recomendados para a colheita, manuseamento e conservação de amostras; erro técnico; ou troca de amostras. Para evitar resultados incorretos, é necessária uma rigorosa conformidade com as instruções deste folheto.
- O ácido nucleico viral pode persistir *in vivo*, independentemente da infeciosidade do vírus. A detecção do alvo do analito não implica que o vírus correspondente seja infeccioso ou seja o agente causador dos sintomas clínicos.
- Este teste foi avaliado para uso apenas com material de espécimes humanos.
- Este teste é um teste qualitativo e não fornece o valor quantitativo do organismo detetado.
- Este teste não foi avaliado quanto à monitorização do tratamento da infeção.
- Este teste não foi avaliado para a triagem de sangue ou produtos sanguíneos quanto à presença de SARS-CoV-2.
- O efeito de substâncias interferentes foi avaliado apenas para as substâncias listadas na rotulagem. A interferência por substâncias diferentes das descritas pode levar a resultados incorretos.
- O desempenho não foi estabelecido com outros meios contendo tiocianato de guanidina (GTC) além do eNAT.
- A reatividade cruzada com organismos do trato respiratório diferentes dos descritos aqui pode levar a resultados incorretos.

23 Desempenho clínico

23.1 Avaliação clínica – Desempenho do teste Xpert Xpress CoV-2 plus em espécimes de NPS e NS

O desempenho do teste Xpert Xpress CoV-2 plus foi avaliado utilizando amostras clínicas arquivadas de esfregaço nasofaríngeo (NP) e de esfregaço nasal anterior (NS) em meio de transporte viral ou meio de transporte universal. As amostras arquivadas foram selecionadas consecutivamente por data e resultado do analito previamente conhecido. Um total de 164 espécimes de esfregaço NP e 111 espécimes de NS foram testados com o Xpert Xpress CoV-2 plus lado a lado com um teste de RT-PCR do SARS-CoV-2 com marcação CE, de forma aleatória e em ocultação.

A Percentagem de Concordância Positiva (PPA), a Percentagem de Concordância Negativa (NPA) e a taxa de não determinados foram determinadas comparando os resultados do teste Xpert Xpress CoV-2 plus com os resultados de um teste de RT-PCR do SARS-CoV-2 com marcação CE para o alvo SARS-CoV-2.

Para os espécimes de NPS, o Xpert Xpress CoV-2 plus demonstrou uma PPA e NPA de 100,0% e 96,5% para o SARS-CoV-2, respetivamente (Tabela 3). A taxa inicial de não determinados para o teste Xpert Xpress CoV-2 plus foi de 1,8% (3/164). Ao repetir o teste, todos os três (3) espécimes produziram resultados válidos. A taxa final de não determinados para o teste Xpert Xpress CoV-2 plus foi de 0% (0/164).

Tabela 3. Resultados do desempenho do Xpert Xpress CoV-2 plus utilizando espécimes de NPS

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

TP: Verdadeiro positivo; FP: Falso positivo; TN: Verdadeiro negativo; FN: Falso negativo; IC: Intervalo de confiança

Para as amostras de NS, o Xpert Xpress CoV-2 plus demonstrou uma PPA e NPA de 100,0% e 100,0% para o SARS-CoV-2, respetivamente (Tabela 4). A taxa inicial de não determinados para o teste Xpert Xpress CoV-2 plus com amostras de NS foi de 2,7% (3/111). Ao repetir o teste, todos os três (3) espécimes produziram resultados válidos. A taxa final de não determinados para o teste Xpert Xpress CoV-2 plus foi de 0% (0/111).

Tabela 4. Resultados do desempenho do Xpert Xpress CoV-2 plus utilizando espécimes de NS

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

TP: Verdadeiro positivo; FP: Falso positivo; TN: Verdadeiro negativo; FN: Falso negativo; IC: Intervalo de confiança

Desempenho em espécimes com mutações 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 os espécimes com mutações N2.

Tabela 5. Resultados do desempenho do teste Xpert Xpress CoV-2 plus em amostras com mutações 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 resultado presumível positivo com o teste Xpert Xpress SARS-CoV-2 é incluído como positivo na análise final dos dados.

As seis (6) amostras de SARS-CoV-2 com uma mutação N2 deram resultados positivos para SARS-CoV-2 com o teste Xpert Xpress CoV-2 plus. Quando testado utilizando o teste Xpert Xpress SARS-CoV-2 (comparador), um (1) espécime deu positivo e cinco (5) deram resultados presumidos positivos. Os resultados do teste presumidos positivos no teste Xpert Xpress SARS-CoV-2 foram considerados positivos para as análises.

23.2 Avaliação clínica – Desempenho do teste Xpert Xpress CoV-2 plus em amostras de rastreio assintomáticas

Um total de 125 espécimes clínicos de NS arquivados, desidentificados e congelados, de indivíduos de rastreio assintomático. Estes espécimes foram selecionados consecutivamente por data e por resultado de analito previamente conhecido. As amostras dos indivíduos de rastreio assintomático foram testadas com o Xpert Xpress CoV-2 plus lado a lado com um teste de RT-PCR do SARS-CoV-2 com marcação CE, de forma aleatória e em ocultação. O Xpert Xpress CoV-2 plus demonstrou uma PPA e uma NPA de 100,0% e 99,0% para o SARS-CoV-2, respetivamente (Tabela 6). A taxa de não determinados para o teste Xpert Xpress CoV-2 plus foi de 0% (0/125).

Tabela 6. Resultados do desempenho do Xpert Xpress CoV-2 plus usando amostras de NS de indivíduos de rastreio assintomático

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

TP: Verdadeiro positivo; FP: Falso positivo; TN: Verdadeiro negativo; FN: Falso negativo; IC: Intervalo de confiança

24 Desempenho analítico

24.1 Sensibilidade analítica (limite de deteção) para zaragatoa nasofaríngea

A sensibilidade analítica do teste Xpert Xpress CoV-2 plus foi inicialmente estimada utilizando dois lotes de reagentes, testando diluições limitativas de uma estirpe do vírus NATtrol SARS-CoV-2 diluída numa matriz de NPS clínicos negativos agrupados, 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), além da taxa de positividade global do teste CoV-2 plus. O valor estimado de LoD, determinado pela análise de regressão Probit, baseou-se no gene alvo mais fraco (N2) e foi verificado utilizando dois lotes de reagentes Xpert Xpress CoV-2 plus para duas matrizes clínicas de NPS (UTM/VTM, eNAT). Os níveis de concentração com taxas de acerto observadas superiores ou iguais a 95% no estudo de determinação do LoD estimado foram de 200 e 70 cópias/ml para os alvos RdRP e E, respetivamente. O LoD do vírus SARS-CoV-2 verificado para as respetivas matrizes clínicas de NPS está resumido na Tabela 7.

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

Vírus/estirpe	Matriz de NPS	Concentração do LoD de N2
SARS-CoV-2 (EUA-WA1/2020)	UTM/VTM	403 cópias/ml
	eNAT	
	Soro fisiológico	

24.2 Reatividade analítica (inclusividade)

A inclusividade dos primers do Xpert Xpress CoV-2 plus foi avaliada em 30 de junho de 2022 utilizando a análise *in silico* dos amplicões do ensaio em relação a 11.650.640 sequências de SARS-CoV-2 disponíveis na base de dados de genes GISAID para três alvos: E, N2 e RdRP. As 11.650.640 sequências de SARS-CoV-2 foram separadas nas linhagens de interesse com base na linhagem Pango atribuída a cada genoma pela GISAID, e as que tinham nucleótidos ambíguos foram removidas. Assim, as seguintes análises de inclusividade centram-se nas sequências combinadas e não ambíguas das variantes de interesse e das variantes de preocupação em 30 de junho de 2022. Estas constituíam 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. 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 as variantes de interesse e de preocupação do SARS-CoV-2

Amplicão alvo do SARS-CoV-2	Correspondência exata	1 discrepância ^a	2 ou mais discrepâncias	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%)	4.977 (0,05%)	99,95%
RdRP	10.247.146 de um total de 10.333.656 (99,2%)	85.373 (0,8%)	1.137 (0,01%)	100%

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

A inclusividade *in silico* dos oligonucleótidos da sonda do 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 sequências 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 da sonda utilizados no teste Xpert Xpress CoV-2 plus, a Tabela 9 resume o número de sequências, bem como a percentagem correspondente de sequências deste conjunto de dados com correspondência exata, 1 discrepância/inserção e 2 ou mais discrepâncias/inserções no alinhamento.

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

Sonda alvo do SARS-CoV-2	Correspondência exata	1 discrepância/inserção ^a	2 ou mais discrepâncias/ inserções	Inclusividade prevista
E	10.300.688 de 10.310.839 no total (99,9%)	9.853 (0,1%)	22 (0,0002%)	100%
N2	10.351.581 de 10.428.014 no total (99,3%)	72.957 (0,7%)	0 (0%)	100%
RdRP	0	10.140.254 de 10.178.602 no total 99,6%	37.492 (0,4%)	99,6%

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

Para além da análise *in silico* dos primers e sondas do SARS-CoV-2 quanto à inclusividade, a inclusividade do teste Xpert Xpress CoV-2 plus foi avaliada por meio de testes de bancada contra várias estirpes do SARS-CoV-2 a níveis próximos do LoD analítico. Um total de 25 estirpes, incluindo 5 estirpes do vírus SARS-CoV-2 e 20 transcrições de ARN *in vitro* do SARS-CoV-2, representando estirpes variantes, foram testadas neste estudo com o teste Xpert Xpress CoV-2 plus. Foram testadas três réplicas para cada estirpe. Todas as estirpes de SARS-CoV-2 testaram positivo em todas as três réplicas. Os resultados são apresentados na Tabela 10.

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

Estirpe de SARS-CoV-2	Título testado	Número de resultados positivos obtidos em relação ao número total de réplicas testadas			
		SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
2019-nCoV/Itália-INMI1 ^a	5 TCID ₅₀ /ml	POS (POS.)	3/3	3/3	3/3
Inglaterra/204820464/2020 ^{ab}	0,5 TCID ₅₀ /ml	POS (POS.)	3/3	3/3	3/3
Hong Kong/VM20001061/2020 ^a	0,25 TCID ₅₀ /ml	POS (POS.)	3/3	3/3	3/3
África do Sul/KRISP-K005325/2020 ^a	0,25 TCID ₅₀ /ml	POS (POS.)	3/3	3/3	3/3
EUA/CA_CDC_5574/2020 ^a	0,25 TCID ₅₀ /ml	POS (POS.)	3/3	3/3	3/3
Austrália/VIC01/2020 ^c	1,2 x 10 ³ cópias/ml	POS (POS.)	3/3	3/3	3/3
Wuhan-Hu-1 ^c	1,2 x 10 ³ cópias/ml	POS (POS.)	3/3	3/3	3/3
Japão/Hu_DP_Kng_19-020/2020 ^c	1,2 x 10 ³ cópias/ml	POS (POS.)	3/3	3/3	3/3
EUA/TX1/2020 ^c	1,2 x 10 ³ cópias/ml	POS (POS.)	3/3	3/3	3/3
EUA/MN2-MDH2/2020 ^c	1,2 x 10 ³ cópias/ml	POS (POS.)	3/3	3/3	3/3
EUA/CA9/2020 ^c	1,2 x 10 ³ cópias/ml	POS (POS.)	3/3	3/3	3/3
França/HF2393/2020 ^c	1,2 x 10 ³ cópias/ml	POS (POS.)	3/3	3/3	3/3
Taiwan/NTU02/2020 ^c	1,2 x 10 ³ cópias/ml	POS (POS.)	3/3	3/3	3/3
EUA/WA2/2020 ^c	1,2 x 10 ³ cópias/ml	POS (POS.)	3/3	3/3	3/3
EUA/CA-PC101P/2020 ^c	1,2 x 10 ³ cópias/ml	POS (POS.)	3/3	3/3	3/3
Islândia/5/2020 ^c	1,2 x 10 ³ cópias/ml	POS (POS.)	3/3	3/3	3/3
Inglaterra/SHEF-C05B2/2020 ^c	1,2 x 10 ³ cópias/ml	POS (POS.)	3/3	3/3	3/3
Bélgica/ULG/10004/2020 ^c	1,2 x 10 ³ cópias/ml	POS (POS.)	3/3	3/3	3/3
Inglaterra/205041766/2020 ^c	1,2 x 10 ³ cópias/ml	POS (POS.)	3/3	3/3	3/3
Inglaterra/MILK-9E05B3/2020 ^c	1,2 x 10 ³ cópias/ml	POS (POS.)	3/3	3/3	3/3
África do Sul/KRISP-EC-K005299/2020 ^c	1,2 x 10 ³ cópias/ml	POS (POS.)	3/3	3/3	3/3

Estirpe de SARS-CoV-2	Título testado	Número de resultados positivos obtidos em relação ao número total de réplicas testadas			
		SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
Japão/IC-0564/2021 ^c	1,2 x 10 ³ cópias/ml	POS (POS.)	3/3	3/3	3/3
Índia/CT-ILSGS00361/2021 ^c	1,2 x 10 ³ cópias/ml	POS (POS.)	3/3	3/3	3/3
Índia/MH-NCCS-P1162000182735/2021 ^c	1,2 x 10 ³ cópias/ml	POS (POS.)	3/3	3/3	3/3
Índia/MH-SEQ-221_S66_R1_001/2021 ^c	1,2 x 10 ³ cópias/ml	POS (POS.)	3/3	3/3	3/3

^a Fluido de cultura viral inativado pelo calor

^b Uma das 3 réplicas apresentou ERRO. A execução foi repetida com sucesso para obter 3 réplicas válidas.

^c Transcrições de ARN *in vitro*

24.3 Especificidade analítica (exclusividade)

A especificidade analítica/reactividade cruzada do Xpert Xpress CoV-2 *plus* incluiu a avaliação dos primers e sondas do teste de SARS-CoV-2 com microrganismos potencialmente com reatividade cruzada por meio de análise *in silico*. A análise foi realizada através do mapeamento dos primers e sondas do Xpert Xpress CoV-2 *plus* individualmente para as sequências de microrganismos descarregadas da base de dados GISAID. Os primers e sondas de E não são específicos para o SARS-CoV-2 e vão detectar o coronavírus da SARS humano e de morcego. Além disso, com base na análise *in silico*, não se prevê qualquer potencial reatividade cruzada não intencional com outros organismos listados na Tabela 11.

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

Microrganismos da mesma família genética	Organismos de alta prioridade
Coronavírus humano 229E	Adenovírus (por exemplo, C1 Ad. 71)
Coronavírus humano OC43	Citomegalovírus
Coronavírus humano HKU1	Enterovírus (por exemplo, EV68)
Coronavírus humano NL63	Vírus de Epstein-Barr
Coronavírus da SARS	Metapneumovírus humano (hMPV)
Coronavírus da MERS	Influenza A
Coronavírus do morcego	Influenza B
	Sarampo
	Papeira
	Vírus parainfluenza 1-4
	Parechovírus
	Vírus sincicial respiratório
	Rinovírus
	<i>Bacillus anthracis</i> (Antraz)
	<i>Bordetella pertussis</i>

Microrganismos da mesma família genética	Organismos de alta prioridade
	<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>
	<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 sondas do SARS-CoV-2 para a reatividade cruzada, a especificidade analítica do teste Xpert Xpress CoV-2 plus foi avaliada através de testes de bancada a um painel de 55 microrganismos, incluindo 4 coronavírus humanos, 1 coronavírus da MERS, 1 coronavírus da SARS, 19 outros vírus respiratórios, 26 bactérias respiratórias, 2 estirpes de leveduras, 1 estirpe de fungos e 1 fluido de lavagem nasal humano, representando uma flora microbiana diversificada no trato respiratório humano. O painel foi testado em diferentes conjuntos de microrganismos; se um conjunto produzisse um resultado positivo, então cada membro do conjunto era testado individualmente. Foram testadas três réplicas de cada conjunto. Uma amostra era considerada negativa se as três réplicas fossem negativas. As estirpes de bactérias e de leveduras foram testadas em concentrações $\geq 1 \times 10^6$ CFU/ml, com exceção da *Chlamydia pneumoniae*, que foi testada a $1,1 \times 10^6$ IFU/ml, e do *Lactobacillus reuteri*, que foi testado a $1,1 \times 10^6$ 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 na 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 em relação ao número total de réplicas testadas			
			SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
Coronavírus humano, 229E	1	1,1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	NEG (NEG.)	0/3	0/3	0/3
Coronavírus humano, OC43		1,1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml				
Coronavírus da MERS		1,1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml				
Coronavírus humano, NL63	2	1,1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	NEG (NEG.)	0/3	0/3	0/3
Coronavírus humano, HKU1 ^a	3	1,1 x 10 ⁶ cópias do genoma/ml	NEG (NEG.)	0/3	0/3	0/3
Coronavírus da SARS, Urbani ^a	4	1,1 x 10 ⁶ cópias do genoma/ml	POS (POS.)	3/3	0/3	0/3
Influenza A H1N1 (pdm2009), Michigan/272/2017	5	1,1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	NEG (NEG.)	0/3	0/3	0/3
Gripe B (Linhagem Victoria), Hawaii/01/2018 (NA D197N)		1,1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml				
RSV-A, Estirpe: 4/2015 Isolado #1		1,1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml				
Adenovírus tipo 1	6	1,1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	NEG (NEG.)	0/3	0/3	0/3
Adenovírus Tipo 7A		1,1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml				
Citomegalovírus		1,1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml				
Echovírus	7	1,1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	NEG (NEG.)	0/3	0/3	0/3
Enterovírus, estirpe D68 US/KY/14-18953		1,1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml				
Vírus Epstein Barr (Vírus do Herpes Humano 4 [HHV-4])		1,1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml				
Vírus Herpes Simplex (HSV) tipo 1		1,1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml				
Metapneumovírus humano (hMPV-5, tipo B1)		1,1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml				
Sarampo		1,1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml				
Vírus da parotidite		1,1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml				
Parainfluenza humano tipo 1	8	1,1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	NEG (NEG.)	0/3	0/3	0/3

Vírus da mesma família genética	Grupo de teste	Concentração testada	Número de resultados positivos obtidos em relação ao número total de réplicas testadas			
			SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
Parainfluenza humano tipo 2		1,1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml				
Parainfluenza humano tipo 3		1,1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml				
Parainfluenza humano tipo 4		1,1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml				
Rinovírus, Tipo 1A		1,1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml				
Acinetobacter baumannii	9	1,1 x 10 ⁶ CFU/ml	NEG (NEG.)	0/3	0/3	0/3
Burkholderia cepacia		1,1 x 10 ⁶ CFU/ml				
Candida albicans		1,1 x 10 ⁶ CFU/ml				
Candida parapsilosis		1,1 x 10 ⁶ CFU/ml				
Bordetella pertussis		1,1 x 10 ⁶ CFU/ml				
Chlamydia pneumoniae		1,1 x 10 ⁶ IFU/ml				
Citrobacter freundii		1,1 x 10 ⁶ CFU/ml				
Corynebacterium xerosis	10	1,1 x 10 ⁶ CFU/ml	NEG (NEG.)	0/3	0/3	0/3
Escherichia coli		1,1 x 10 ⁶ CFU/ml				
Enterococcus faecalis		1,1 x 10 ⁶ CFU/ml				
Haemophilus influenzae		1,1 x 10 ⁶ CFU/ml				
Legionella spp.		1,1 x 10 ⁶ CFU/ml				
Moraxella catarrhalis		1,1 x 10 ⁶ CFU/ml				
Mycobacterium tuberculosis (avirulento)	11	1,1 x 10 ⁶ CFU/ml	NEG (NEG.)	0/3	0/3	0/3
Mycoplasma pneumoniae		1,1 x 10 ⁶ CFU/ml				
Neisseria mucosa		1,1 x 10 ⁶ CFU/ml				
Propionibacterium acnes (= Cutibacterium acnes) Z144		1,1 x 10 ⁶ CFU/ml				
Pseudomonas aeruginosa, Z139		1,1 x 10 ⁶ CFU/ml				
Staphylococcus aureus		1,1 x 10 ⁶ CFU/ml				
Staphylococcus epidermidis	12	1,1 x 10 ⁶ CFU/ml	NEG (NEG.)	0/3	0/3	0/3
Staphylococcus haemolyticus		1,1 x 10 ⁶ CFU/ml				
Streptococcus agalactiae		1,1 x 10 ⁶ CFU/ml				
Streptococcus pneumoniae		1,1 x 10 ⁶ CFU/ml				
Streptococcus pyogenes		1,1 x 10 ⁶ CFU/ml				
Streptococcus salivarius		1,1 x 10 ⁶ CFU/ml				
Streptococcus sanguinis		1,1 x 10 ⁶ CFU/ml				
Pneumocystis jirovecii (PJP)		1,1 x 10 ⁶ CFU/ml				

Vírus da mesma família genética	Grupo de teste	Concentração testada	Número de resultados positivos obtidos em relação ao número total de réplicas testadas			
			SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
<i>Lactobacillus reuteri</i> , F275 ^b	13	1,1 x 10 ⁶ cópias do genoma/ml	NEG (NEG.)	0/3	0/3	0/3
<i>Neisseria meningitidis</i> ^b		1,1 x 10 ⁶ cópias do genoma/ml				
Lavagem nasal humana agrupada	14	n/a	NEG (NEG.)	0/3	0/3	0/3
Gripe C	15	1,1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	NEG (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 amostra.

^b Os espécimes de ADN foram testados numa matriz de fundo simulada de NPS/NS, utilizando a preparação completa da amostra ADF.

24.4 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 testando um painel de 10 microrganismos comensais, composto por 7 estirpes virais e 3 estirpes bacterianas. As amostras artificiais consistiram em vírus SARS-CoV-2 semeados a 3x o Limite de Detecção (LoD) em matriz simulada de esfregaços nasofaríngeos (NPS)/esfregaços nasais (NS) na presença de Adenovírus Tipo 1C, Coronavírus Humano OC43, Rinovírus Tipo 1A, Metapneumovírus Humano, Parainfluenza Humano Tipos 1, 2 e 3 (cada um semeado a 1x10⁵ unidades/ml), *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* (cada um semeado a 1x10⁷ CFU/ml).

As réplicas de 8 amostras positivas foram testadas com o vírus SARS-CoV-2 e cada combinação potencial de estirpes de interferência microbiana. Todas as 8 de 8 amostras de réplicas positivas foram corretamente identificadas como SARS-CoV-2 POSITIVAS utilizando o teste Xpert Xpress CoV-2 plus. Não foi registada qualquer interferência por parte das estirpes virais ou bacterianas comensais.

24.5 Substâncias potencialmente interferentes

As substâncias que podem estar presentes na nasofaringe (ou ser introduzidas durante a colheita e manuseamento das amostras) e potencialmente interferir com a deteção exata do SARS-CoV-2 foram avaliadas através de testes diretos no Xpert Xpress CoV-2 plus.

As substâncias potencialmente interferentes nas fossas nasais e na nasofaringe podem incluir, entre outras: sangue, secreções nasais ou muco e medicamentos nasais e para a garganta utilizados para aliviar a congestão, a secura nasal, a irritação ou os sintomas de asma e alergia, bem como antibióticos e antivirais. As amostras positivas e negativas foram preparadas numa matriz simulada de zaragatoas nasofaríngeas (NPS)/zaragatoas nasais (NS). As amostras negativas (N = 8) foram testadas na presença de cada substância para determinar o efeito no desempenho do controlo do processamento da amostra (SPC). As amostras positivas (N = 8) foram testadas por substância, com o vírus SARS-CoV-2 adicionado a 3x o LoD. Os controlos foram amostras com o vírus SARS-CoV-2 adicionado a 3x o LoD numa matriz simulada de zaragatoas de NPS/NS que não continha qualquer substância potencialmente interferente. As substâncias, com ingredientes ativos, que foram avaliadas estão listadas na Tabela 13.

Tabela 13. Substâncias potencialmente interferentes testadas

ID da substância	Substância/classe	Substância/princípio ativo
Nenhuma substância	Controlo	Copan Universal Transport Medium (UTM)
Afrin	Spray nasal	Oximetazolina 0,05%
Salbutamol	Broncodilatador beta-adrenérgico	Sulfato de salbutamol (5 mg/ml)

ID da substância	Substância/classe	Substância/princípio ativo
Meio de Transporte Universal BD	Meios de transporte	Meio de Transporte Universal BD
Sangue	Sangue	Sangue (humano)
Copan 3U045N.PH (Cepheid Swab/M)	Meios de transporte	Copan 3U045N.PH (Cepheid Swab/M)
FluMist	FluMist®	Vacina viva intranasal
Spray nasal de propionato de fluticasona	Corticosteroide nasal	Propionato de fluticasona
Ibuprofeno	Analgésico (fármaco anti-inflamatório não esteroide (AINE))	Ibuprofeno
Mentol	Pastilhas para a garganta, anestésico oral e analgésico	Benzocaína, mentol
Mucina	Mucina	Proteína de mucina purificada (glândula submaxilar bovina ou suína)
Mucina	Mucina	Proteína de mucina purificada (glândula submaxilar bovina, tipo I-S)
Mupirocina	Antibiótico, pomada nasal	Mupirocina (20 mg/g=2%)
Células mononucleares do sangue periférico humano (PBMC)	Células mononucleares do sangue periférico humano (PBMC)	Células mononucleares do sangue periférico humano (PBMC)
PHNY	Gotas nasais	Fenilefrina, 1%
Remel M4RT	Meios de transporte	Remel M4RT
Remel M5	Meios de transporte	Remel M5
Soro fisiológico	Spray nasal de soro fisiológico	Cloreto de sódio (0,65%)
Rapé	Tabaco	Nicotina
Tamiflu	Medicamentos antivirais	Zanamivir
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) mostram que, na maioria dos casos, 8 de 8 réplicas deram resultados positivos para cada combinação de vírus SARS-CoV-2 e substância testada, e não foi observada qualquer interferência. Quando o spray nasal de propionato de fluticasona foi testado a 5 µg/ml, uma das 8 réplicas foi considerada **INVÁLIDA**.

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

Substância	Concentração testada	Número de resultados corretos/número de testados			
		SARS-CoV-2 (EUA/WA/1/2020)	E	N2	RdRP
Matriz de controlo simulada de zaragatoas de NPS/NS (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
Salbutamol	0,83 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Meio de Transporte Universal BD	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8
Sangue	2% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Copan 3U045N.PH (Cepheid Swab/M)	N/A	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
Ibuprofeno	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 do sangue periférico humano (PBMC)	1 x 10 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	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M5	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8
Soro fisiológico	15% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Rapé	1% (p/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
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
Zicam	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 foi reportada como **INVÁLIDA**. Aos genes alvo foi atribuído um Ct de 45 para a análise estatística. Não foi observada qualquer diferença clinicamente significativa entre o Ct médio do controlo para cada gene alvo e o Ct médio do teste para cada gene alvo.

^b Secção 24.5 Para a substância que apresentou o resultado **INVALID (INVÁLIDO)** (propionato de fluticasona em spray nasal), a concentração foi reduzida para metade e não se observou qualquer interferência.

24.6 Contaminação por arrastamento

Foi realizado um estudo para avaliar se o cartucho de utilização única e independente do Xpert Xpress CoV-2 plus impede a contaminação por arrastamento de amostras e amplicões, testando uma amostra negativa imediatamente após o teste de uma amostra positiva muito alta no mesmo módulo GeneXpert. A amostra negativa utilizada neste estudo consistiu numa matriz NPS/NS simulada e a amostra positiva consistiu numa concentração elevada do vírus SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 inativado a 5e4 cópias/ml) semeada numa matriz NPS/NS negativa. A amostra negativa foi testada num módulo GeneXpert no início do estudo. Após o teste inicial da amostra negativa, a amostra positiva muito elevada foi processada no mesmo módulo GeneXpert, seguida imediatamente por outra amostra negativa. Este processo foi repetido 20 vezes no mesmo módulo, resultando em 20 amostras positivas e 21 amostras 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.

25 Reprodutibilidade

A reprodutibilidade do teste Xpert Xpress CoV-2 plus foi estabelecida em três (3) centros utilizando um painel de três membros, incluindo uma amostra negativa, uma amostra com baixa positividade (~1,5X LoD) e uma amostra com positividade moderada (~3X LoD). A amostra negativa consistiu numa matriz simulada sem o microrganismo alvo ou o ARN alvo. As amostras positivas foram amostras preparadas numa matriz simulada utilizando NATtrol SARS-CoV-2 inativado (ZeptoMetrix).

Os testes foram realizados ao longo de seis (6) dias, utilizando três (3) lotes de cartuchos Xpert Xpress CoV-2 plus em três (3) centros participantes, cada um com dois (2) operadores, para obter um total de 144 observações por membro do painel (3 Centros x 2 Operadores x 3 Lotes x 2 Dias/Lote x 2 Execuções x 2 Réplicas = 144 observações/membro do painel). Os resultados do estudo estão resumidos na Tabela 15.

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

Membro do painel	Centro 1			Centro 2			Centro 3			Concordância total e IC de 95% por membro do painel
	Op1	Op2	Centro	Op1	Op2	Centro	Op1	Op2	Centro	
Negativa	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%]
«SAR-SCoV-2 Low Pos» (S-ARSCoV2 Pos 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%]

Membro do painel	Centro 1			Centro 2			Centro 3			Concordância total e IC de 95% por membro do painel
	Op1	Op2	Centro	Op1	Op2	Centro	Op1	Op2	Centro	
«SARS-CoV-2 Mod Pos» (SA-RSCo-V2 Pos 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 não determinada tanto no teste inicial como no teste repetido e foi excluída das análises.

26 Bibliografia

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Accessed February 9, 2020.
2. bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>). Accessed March 3, 2020.
3. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed September 8, 2021.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). <https://www.cdc.gov/labs/bmbl/index.html>
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
6. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
7. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

27 Localização 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

28 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

Os utilizadores devem comunicar incidentes graves com o teste à Cepheid e à autoridade competente do estado-membro onde o incidente grave aconteceu.

Assistência técnica nos Estados Unidos

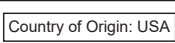
Telefone: + 1 888 838 3222
E-mail: techsupport@cepheid.com

Assistência técnica em França

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

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

29 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 n testes
	Controlo
	Prazo de validade
	Limites de temperatura
	Riscos biológicos
	Representante autorizado na Suíça
	Importador
	Para utilização apenas com receita médica
	País de origem: Estados Unidos da América

Símbolo	Significado
Country of Origin: Sweden	País de origem: Suécia



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telephone: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



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



30 Histórico de revisões

Descrição das alterações: 302-8404, Rev. B para Rev. C

Finalidade: atualizar os passos do software e os dados de desempenho analítico

Secção	Descrição da alteração
Declarações relativas a marcas registadas, patentes e direitos de autor	Ano de direitos de autor atualizado.
Materiais fornecidos	Esclarecimento da origem animal do estabilizador de proteínas utilizado no produto.
Localização das sedes da Cepheid	Removido o endereço da sede europeia.
Tabela de símbolos	Atualização dos símbolos de acordo com a norma EN ISO 15223-1:2021 e adição dos símbolos de país de origem para os EUA e a Suécia. Endereço atualizado do Representante Autorizado na Comunidade Europeia.

