

Xpert[®] Xpress Flu

REF XPRSFLU-10

Instruções de utilização

Complexidade segundo os critérios CLIA: Moderada

IVD

Declarações relativas a marcas registadas, patentes e copyright

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries. All other trademarks are the property of their respective owners.

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

© 2017-2022 Cepheid.

See Section 27, Revision History for a description of changes.

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

Todas as restantes marcas comerciais pertencem aos respetivos proprietários.

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

© 2017-2022 Cepheid.

Consulte uma descrição das alterações em Secção 27, Histórico de revisões.

For Information Only - Nota Controlled Copy

Xpert[®] Xpress Flu



Para utilização em diagnóstico *in vitro*

1 Nome proprietário

Xpert[®] Xpress Flu

2 Nome comum ou usual

Teste Xpert Xpress Flu

3 Utilização prevista

O ensaio Xpert[®] Xpress Flu da Cepheid, executado no GeneXpert[®] Instrument Systems, é um ensaio de transcriptase reversa/reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) automatizado, múltiplo e em tempo real, que se destina à detecção qualitativa e à diferenciação *in vitro* de RNA viral da gripe A e gripe B. O Xpert Xpress Flu test usa amostras de zaragatoa nasofaríngea (NF) e zaragatoa nasal (N) colhidas em doentes com sinais e sintomas de infeção respiratória. O Xpert Xpress Flu test destina-se a ajudar a diagnosticar a infeção por vírus da gripe em conjunto com fatores clínicos e de risco epidemiológico.

Os resultados negativos não excluem a infeção por vírus da gripe e não devem ser utilizados como base única para o tratamento ou outras decisões sobre os cuidados prestados aos doentes.

As características do desempenho relativamente à gripe A foram estabelecidas durante a época gripal de 2015-2016 para amostras de zaragatoa NF e durante a época gripal de 2016-2017 para amostras N. Quando emergem outros novos vírus da gripe A, as características do desempenho podem variar.

Se houver suspeita de infeção por um novo vírus da gripe A com base em critérios vigentes de rastreio clínico e epidemiológico recomendados pelas autoridades de saúde pública, as amostras devem ser colhidas com as precauções apropriadas para o controlo da infeção por novos vírus da gripe virulentos e enviadas para os departamentos de saúde nacionais ou locais para serem testadas. Não se deve tentar realizar culturas virais nesses casos a não ser que instalações BSL 3+ (nível de biossegurança 3+) estejam disponíveis para receber as amostras e fazer as culturas.

4 Resumo e explicação

A gripe (Influenza) é uma infeção viral contagiosa do trato respiratório. A transmissão da gripe ocorre principalmente por via aérea (ou seja, tosse ou espirros) atingindo normalmente o pico nos meses de inverno. Os sintomas frequentes incluem febre, arrepios, cefaleias, mal-estar, tosse e congestão dos seios nasais. Podem também ocorrer sintomas gastrointestinais (ou seja, náuseas, vômitos ou diarreia), principalmente em crianças, mas são menos frequentes. Os sintomas surgem, geralmente, num prazo de dois dias após a exposição a um indivíduo infetado. Pode verificar-se o desenvolvimento de pneumonia como complicação após uma infeção gripal, causando um aumento da morbilidade e da mortalidade em populações de crianças, idosos e doentes imunocomprometidos.^{1,2}

Os vírus Influenza são classificados nos tipos A, B e C, sendo que os dois primeiros causam a maioria das infeções em seres humanos. O vírus da gripe A é o tipo mais frequente de vírus da gripe em seres humanos e é geralmente responsável por epidemias de gripe sazonais e tem o potencial de causar pandemias. Os vírus da gripe A também podem infetar animais como aves, suínos e equídeos. As infeções pelo vírus da gripe B limitam-se geralmente aos seres humanos e são uma

causa rara de epidemias. Os vírus da gripe A são subdivididos em subtipos com base em duas proteínas de superfície: a hemaglutinina (H) e a neuraminidase (N). A gripe sazonal é causada normalmente pelos subtipos H1, H2, H3, N1 e N2. Além da gripe sazonal, identificou-se uma nova estirpe, H1N1, em seres humanos nos EUA no início de 2009.³

5 Princípio do procedimento

O Xpert Xpress Flu test é um teste de diagnóstico *in vitro* automatizado para a detecção qualitativa de RNA viral da gripe A e da gripe B. O teste é realizado no GeneXpert Instrument Systems da Cepheid.

Os GeneXpert Instrument Systems automatizam e integram a extração de amostras, a purificação e amplificação de ácidos nucleicos e a detecção das sequências-alvo em amostras clínicas, utilizando a transcriptase reversa (conversão de modelos de ARN em ADN) seguida pela PCR em tempo real. Os primers e as sondas do Xpert Xpress Flu test foram concebidos para amplificar e detetar sequências únicas nos genes que codificam as seguintes proteínas: matriz (M) do vírus da gripe A, polimerase básica (PB2) do vírus da gripe A, proteína ácida (PA) do vírus da gripe A, matriz (M) do vírus da gripe B, proteína não estrutural (NS) do vírus da gripe B.

Os sistemas GeneXpert são constituídos por um instrumento, um computador pessoal e software pré-instalado para execução de testes e visualização dos resultados. Cada teste requer a utilização de cartuchos GeneXpert descartáveis, de utilização única, que contêm os reagentes específicos para o alvo e executam os processos de RT-PCR e PCR. Dado que os cartuchos são independentes, o risco de contaminação cruzada entre as amostras é minimizado. Para obter uma descrição completa dos sistemas, consulte o *GeneXpert Dx System Operator Manual* ou o *GeneXpert Infinity System Operator Manual* adequado.

O Xpert Xpress Flu test contém reagentes para a detecção e diferenciação de RNA viral da gripe A e da gripe B diretamente a partir de amostras de zaragatoas NF ou amostras N de doentes com sinais e sintomas de infeção do trato respiratório. Também estão incluídos no cartucho 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 e a extração adequados das sequências-alvo e para monitorizar a presença de inibidores na reação PCR. O PCC verifica a reidratação dos reagentes, o enchimento do tubo de PCR no cartucho, a integridade da sonda e a estabilidade do corante.

O Xpert Xpress Flu test tem uma função de conclusão antecipada do ensaio (EAT) que permite a apresentação precoce do resultado. A conclusão antecipada do ensaio é ativada quando se atingir um limiar predeterminado para um resultado positivo antes de terem sido concluídos os 40 ciclos completos da PCR. Quando as titulações de vírus da gripe A ou gripe B forem suficientemente altas para gerarem limites de ciclo (Cycle Thresholds, Ct) muito precoces com o Xpert Xpress Flu test, as curvas de amplificação do SPC não serão visualizadas e os respetivos resultados não serão apresentados.

As amostras para teste (zaragatoas NF ou amostras N) devem ser colhidas de acordo com os procedimentos padrão da instituição e colocadas num tubo para transporte de vírus (contendo 3 ml de meio de transporte) utilizando o Xpert Nasopharyngeal Sample Collection Kit for Viruses ou o Xpert Nasal Sample Collection Kit for Viruses.

Após breve mistura, invertendo cinco vezes o tubo para transporte de vírus, o meio contendo a suspensão viral é transferido para a câmara de amostra do cartucho descartável do Xpert Xpress Flu test. O utilizador inicia um teste a partir da interface do utilizador do sistema e coloca o cartucho dentro do instrumento GeneXpert, o qual realiza a preparação de ácidos nucleicos e a RT-PCR múltipla em tempo real, para a detecção do ARN viral. Nesta plataforma, a preparação de amostras, a transcriptase reversa, a amplificação e a detecção em tempo real são totalmente automatizadas e estão completamente integradas. Os resultados de teste são obtidos em aproximadamente 30 minutos.

Os resultados são interpretados pelo software GeneXpert a partir de sinais de fluorescência medidos e de algoritmos de cálculo integrados, sendo mostrados na janela “Ver resultados” (View Results) nos formatos de tabela e de gráfico. O Xpert Xpress Flu test fornece resultados de teste para gripe A e gripe B. Mostra, igualmente, se o teste é inválido, se deu erro ou se não produziu resultados.

6 Reagentes e instrumentos

6.1 Materiais fornecidos

O kit do Xpert Xpress Flu test contém reagentes em quantidade suficiente para o processamento de 10 espécimes ou amostras para controlo de qualidade. Os kits contêm o seguinte:

Xpert Xpress Flu test Cartuchos com tubos de reação integrados	10
• Esfera 1, Esfera 2 e Esfera 3 (liofilizadas)	1 de cada por cartucho
• Reagente de lise (tiocianato de guanidina)	1,5 ml por cartucho
• Reagente de fixação	1,5 ml por cartucho
• Reagente de eluição	3,0 ml por cartucho
Pipetas de transferência descartáveis de 300 µl	1 embalagem de 12 por kit
CD	1 por kit
• Ficheiros de definição do teste (Assay Definition Files, ADF)	
• As instruções para importar o ADF para o GeneXpert (para utilização apenas com os sistemas GeneXpert Dx e Infinity. Consulte o manual do utilizador do GeneXpert Xpress para obter as instruções de importação do ADF para o software GeneXpert Xpress)	
• Instruções de utilização (folheto informativo) (para utilização apenas com os sistemas GeneXpert Dx e Infinity)	
Folheto informativo (Para utilização apenas com o sistema GeneXpert Xpress)	1 por kit
Guia de consulta rápida (Para utilização apenas com o sistema GeneXpert Xpress)	2 por kit

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-mortem e post-mortem. Durante o processamento, não houve mistura do material com outros materiais de origem animal.

7 Conservação e manuseamento

- Conserve os cartuchos e os reagentes do Xpert Xpress Flu test a 2 °C–28 °C até ao prazo de validade indicado no rótulo.
- Não abra a tampa do cartucho até estar pronto para realizar o teste.
- Não utilize cartuchos fora do prazo de validade.
- Não utilize um cartucho com fuga.

8 Materiais necessários, mas não fornecidos

- Zangarola de ponta estriada de nylon (Copan P/N 502CS01, 503CS01) ou equivalente
- Meio de transporte viral, 3 ml (Copan P/N 330C) ou equivalente
- Nasopharyngeal Sample Collection Kit for Viruses (Cepheid P/N #SWAB/B-100, Copan P/N 305C, Copan P/N 3C057N) ou equivalente.
- Nasal Sample Collection Kit for Viruses (Cepheid P/N #SWAB/F-100, Copan P/N 346C, ou Copan P/N 3C064N) ou equivalente.
- Sistema GeneXpert Dx ou sistemas Infinity GeneXpert (o número de catálogo varia consoante a configuração): GeneXpert Instrumento, computador, leitor de códigos de barras e manual do utilizador.
 - Para o sistema GeneXpert Dx: software GeneXpert Dx versão 4.7b ou posterior
 - Para os sistemas GeneXpert Infinity-80 e Infinity-48s: software Xpertise versão 6.4b ou posterior
- Impressora: caso necessite de uma impressora, contacte o Representante de Vendas da Cepheid para tratar da aquisição de uma impressora recomendada.

9 Materiais disponíveis, mas não fornecidos

- Controlos de vírus inativados da ZeptoMetrix (Buffalo, NY), n.º de catálogo NATCXVA9-6C (vírus Cocksackie) como controlo negativo externo, e n.º de catálogo NATFLUAB-6C (Gripe A/B NATrol) como controlo positivo externo.

10 Advertências e precauções

10.1 Geral

- Para utilização em diagnóstico *in vitro*
- Para utilização apenas com receita médica
- Trate todas as amostras biológicas, incluindo os cartuchos usados, como sendo capazes de transmitir agentes infecciosos. Dado que é frequentemente impossível saber quais as amostras biológicas que poderão ser infecciosas, todas devem ser tratadas com as precauções padrão.
- Orientações para o manuseamento de amostras estão disponíveis nos Centers for Disease Control and Prevention⁴ dos EUA e no Clinical and Laboratory Standards Institute.^{5,6}
- Se houver suspeita de infeção por um novo vírus da gripe A com base em critérios vigentes de rastreio clínico e epidemiológico recomendados pelas autoridades de saúde pública, as amostras devem ser colhidas com as precauções apropriadas para o controlo da infeção por novos vírus da gripe virulentos e enviadas para os departamentos de saúde nacionais ou locais para serem testadas. Não se deve tentar realizar culturas virais nesses casos a não ser que instalações BSL 3+ (nível de biossegurança 3+) estejam disponíveis para receber as amostras e fazer as culturas.
- As características do desempenho deste teste só foram estabelecidas com os tipos de amostra indicados na secção “Utilização prevista”. Não se avaliou o desempenho deste teste com outros tipos de amostras.
- Siga os procedimentos de segurança da sua instituição quando trabalhar com produtos químicos e manusear amostras biológicas.
- Amostras biológicas, dispositivos de transferência e cartuchos usados devem ser considerados como tendo potencial de transmissão de agentes infecciosos que exigem precauções padrão. Siga os procedimentos relativos a resíduos ambientais da 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 nacionais ou regionais específicos. Se as regulamentações nacionais ou regionais não disponibilizarem uma indicação clara sobre a eliminação correta, as amostras biológicas e os cartuchos usados devem ser eliminados de acordo com as diretrizes relativas ao manuseamento e à eliminação de resíduos médicos da OMS (Organização Mundial da Saúde).

10.2 Amostra

- Os procedimentos de colheita e manuseamento das amostras exigem formação e orientação específicas.
- As amostras têm de ser colhidas e testadas antes do prazo de validade do tubo de meio de transporte de vírus fornecido no kit de colheita necessário.
- Manter condições de conservação adequadas durante o transporte da amostra, para assegurar a integridade da amostra (Secção 12). Não foi avaliada a estabilidade da amostra em condições de transporte que não as recomendadas.
- A colheita, a conservação e o transporte corretos da amostra são essenciais para resultados corretos.

10.3 Teste/reagente

- O ensaio foi validado utilizando o software GeneXpert Dx versão 4.7b ou superior, da Cepheid, e o software Xpertise versão 6.4b ou superior, da Cepheid. A Cepheid validará futuras versões de software para utilização com o Xpert Xpress Flu test.
- A utilização de amostras congeladas poderá influenciar o desempenho.
- Não substitua os reagentes Xpert Xpress Flu test por outros reagentes.
- Não abra a tampa do cartucho do Xpert Xpress Flu test, exceto quando adicionar a amostra.
- Não utilize cartuchos que tenham caído após a remoção do kit ou que tenham sido agitados após a abertura da respetiva tampa. Agitar ou deixar cair o cartucho depois da abertura da tampa pode produzir resultados falsos ou indeterminados.
- Não coloque o rótulo de ID da amostra na tampa do cartucho ou no rótulo do código de barras.
- Não utilize um cartucho que tenha um tubo de reação danificado.
- Cada cartucho Xpert Xpress Flu test de utilização única é utilizado para processar um teste. Não reutilize cartuchos.
- Uma 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.
- Recomenda-se o seguimento das boas práticas de laboratório, incluindo a troca de luvas entre o manuseamento de amostras de doentes diferentes para evitar a contaminação de amostras ou reagentes.
- Use batas e luvas limpas. Na eventualidade de contaminação da área de trabalho ou do equipamento com amostras ou controlos, limpe bem a área contaminada com lixívia doméstica diluída a 1:10 e depois com etanol a 70% desnaturado. Secar as superfícies de trabalho até secarem completamente antes de prosseguir.

11 Perigos químicos^{7,8}

- Palavra-sinal: ATENÇÃO
- **Advertências de perigo GHS da ONU**
 - Nocivo por ingestão
 - Pode ser nocivo em contacto com a pele
 - Causa irritação ocular
- **Recomendações de prudência GHS da ONU**
 - **Prevenção**
 - Lavar as mãos cuidadosamente após manuseamento.
 - **Resposta**
 - 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.
 - Caso sinta indisposição, contacte um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS ou um médico.

12 Colheita, transporte e conservação de amostras

As amostras podem ser colhidas de acordo com os procedimentos padrão da instituição do utilizador e colocadas em meio de transporte de vírus Xpert ou UTM Copan (tubo de 3 ml com meio de transporte). As amostras podem ser conservadas à temperatura ambiente (15 °C–30 °C) por um período máximo de 24 horas e refrigeradas (2 °C–8 °C) por um período máximo de sete dias, até à realização de testes no GeneXpert.

A colheita, a conservação e o transporte adequados das amostras são fundamentais para o desempenho deste teste.

13 Procedimento

13.1 Preparação do cartucho

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

1. Retire um cartucho da embalagem.
2. Misture a amostra, invertendo o tubo de meio de transporte de vírus Xpert ou o UTM Copan cinco vezes.
3. Abra a tampa do cartucho. Utilizando uma pipeta de transferência de 300 µl (fornecida) limpa, transfira 300 µl (uma colheita) de amostra do tubo de meio de transporte para a câmara de amostra, espremendo o fluido para dentro da abertura grande do cartucho (Figura 1).
4. Feche a tampa do cartucho.



Figura 1. Cartucho do teste Xpert Xpress Flu (vista superior)

13.2 Iniciar um novo teste

Importante

Antes de iniciar o teste, certifique-se de que o ficheiro de definição do Xpert Xpress Flu test foi importado para o software. Esta secção discrimina os passos básicos para a execução do teste. Para obter instruções detalhadas, consulte o *GeneXpert Dx System Operator Manual* ou o *GeneXpert Infinity System Operator Manual*, dependendo do modelo que estiver a utilizar.

Nota

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

1. Ligue o sistema do instrumento GeneXpert:

- Se estiver a utilizar o instrumento GeneXpert Dx, comece por ligar o instrumento GX Dx e, de seguida, o computador. O software GeneXpert Dx inicia automaticamente, ou pode ser necessário clicar duas vezes no ícone de atalho do software GeneXpert Dx no ambiente de trabalho do Windows®.
- ou
- Se utilizar o instrumento GeneXpert Infinity, ative o instrumento. O software GeneXpert inicia automaticamente, ou pode ser necessário clicar duas vezes no ícone de atalho do software Xpertise no ambiente de trabalho do Windows®.

2. Inicie sessão no software do sistema do instrumento GeneXpert utilizando o seu nome de utilizador e a palavra-passe.

3. Na janela do sistema GeneXpert, clique em **Criar teste (Create Test)** (GeneXpert Dx) ou em **Pedidos (Orders)** e **Pedir teste (Order Test)** (Infinity). A janela **Criar teste (Create Test)** abre-se.

4. Leia a ID do doente (Patient ID) (opcional). 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 apresentada do lado esquerdo da janela Ver resultados (View Results) e está associada ao resultado.

5. Leia a ID da amostra (Sample ID) ou digite a ID da amostra (Sample ID). Se digitar a ID da amostra (Sample ID), assegure-se de que digita a ID da amostra correta. A ID da amostra (Sample ID) é apresentada do lado esquerdo da janela Ver resultados (View Results) e está associada aos resultados de teste.

6. Leia o código de barras do cartucho Xpert Xpress Flu test. Utilizando a informação do código de barras, o software preenche automaticamente as caixas dos seguintes campos: ID do 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 Xpert Xpress Flu test não puder ser lido digitalmente, repita o teste com um novo cartucho.

The screenshot shows a 'Create Test' window with the following fields and values:

- Patient ID: 12345678
- Sample ID: abcdefgh
- Name: Xpert Xpress Flu
- Version: 1
- Select Module: A1
- Reagent Lot ID*: 00503
- Expiration Date*: 2090/12/24
- Cartridge S/N*: 0364099858
- Test Type: Specimen
- Sample Type: Other
- Other Sample Type: (empty)
- Notes: (empty)

Buttons at the bottom: Start Test, Scan Cartridge Barcode, Cancel.

Figura 2. Janela Criar teste (Create Test) do GX Dx

7. Clique em **Iniciar teste (Start Test)** (GeneXpert Dx) ou **Enviar (Submit)** (Infinity). Digite a sua palavra-passe na caixa de diálogo que surge.
8. Para o sistema GeneXpert Infinity, coloque o cartucho no tapete rolante. O cartucho será automaticamente carregado, o teste será executado e o cartucho usado será colocado no recipiente para resíduos.

ou

Para o instrumento GeneXpert Dx:

 - a. Abra a porta do módulo do instrumento com a luz verde a piscar e carregue o cartucho.
 - b. Feche a porta. O teste começa e a luz verde para de piscar. Quando o teste termina, a luz desliga-se.
 - c. Aguarde até o sistema desbloquear a porta do módulo antes de a abrir e retirar o cartucho.
9. Elimine os cartuchos usados nos recipientes para resíduos de amostras apropriados, de acordo com as práticas padrão da sua instituição.

14 Visualização e impressão de resultados

Esta secção discrimina os passos básicos para a visualização e a impressão de resultados. Para obter instruções mais detalhadas sobre como visualizar e imprimir os resultados, consulte o *GeneXpert Dx System Operator Manual* ou o *GeneXpert Infinity System Operator Manual*, dependendo do instrumento utilizado.

- Clique no ícone **Ver resultados (View Results)** para visualizar os resultados.
- 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.

15 Controlo de qualidade

15.1 Controlos de qualidade integrados

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

- **Controlo de processamento da amostra (Sample Processing Control, SPC)** – assegura que a amostra foi processada corretamente. O SPC é um controlo Armored RNA® que é incluído em cada cartucho para verificar o processamento

adequado da amostra. O SPC verifica se ocorreu a libertação de RNA viral da gripe, quando presente, e verifica se o processamento da amostra foi adequado.

Adicionalmente, este controlo deteta a inibição associada à amostra das reações RT-PCR e PCR. O SPC deve ser positivo em amostras negativas e pode ser negativo ou positivo em amostras positivas. O SPC é aprovado se preencher os critérios de aceitação validados.

O resultado do ensaio é **INVÁLIDO (INVALID)** se todos os alvos forem apresentados como negativos e o SPC não preencher os critérios de aceitação validados.

- **Controlo de verificação da sonda (Probe Check Control, PCC, QC1, QC2)** – Antes do início da reação PCR, o sistema do instrumento GeneXpert mede o sinal de fluorescência do primeiro PCC (QC1 e QC2) realizado antes do passo de transcriptase reversa. O QC1 verifica a presença da esfera EZR e o QC2 verifica a presença da esfera TSR. O segundo PCC (gripe A 1, gripe A 2, gripe B, e SPC) é realizado após o passo da transcriptase reversa e antes do início da PCR. O PCC monitoriza a reidratação da esfera, o enchimento do tubo de reação, a integridade da sonda e a estabilidade do corante. O PCC é aprovado se preencher os critérios de aceitação validados. Se algum dos critérios de PCC falhar, o teste resulta num **ERRO (ERROR)**.
- **Controlos externos** – Podem ser utilizados controlos externos de acordo com organizações de acreditação locais, nacionais e europeias, consoante aplicável.

16 Interpretação dos resultados

O Xpert Xpress Flu test tem dois canais (gripe A 1 e gripe A 2) para detetar a maioria das estirpes de gripe A. Todas as estirpes de gripe A detetadas pelo Xpert Xpress Flu test são apresentadas como **POSITIVO para gripe A (Flu A POSITIVE)**. O Xpert Xpress Flu test requer que o canal gripe A 1 ou gripe A 2 seja positivo para que um resultado **POSITIVO para gripe A (Flu A POSITIVE)** possa ser reportado. A Tabela 1 abaixo contém uma lista de todos os resultados de teste possíveis para gripe A.

Tabela 1. Resultados possíveis para gripe A, para os canais gripe A 1 e gripe A 2

Resultado de gripe A	Canal de gripe A 1	Canal de gripe A 2
POSITIVO para gripe A (Flu A POSITIVE)	POS.	POS./NEG.
	POS./NEG.	POS.
NEGATIVO para gripe A (Flu A NEGATIVE)	NEG.	NEG.

Os resultados decorrentes do Xpert Xpress Flu test 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 View Results (Ver resultados). Todos os resultados possíveis são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Todos os resultados de teste finais possíveis para o Xpert Xpress Flu test

Texto do resultado	Gripe A 1	Gripe A 2	Gripe B	SPC
POSITIVO para gripe A (Flu A POSITIVE); NEGATIVO para gripe B (Flu B NEGATIVE)	POS.	POS./NEG.	NEG.	POS./NEG.
	POS./NEG.	POS.		
POSITIVO para gripe A (Flu A POSITIVE); POSITIVO para gripe B (Flu B POSITIVE)	POS.	POS./NEG.	POS.	POS./NEG.
	POS./NEG.	POS.		
NEGATIVO para gripe A (Flu A NEGATIVE); POSITIVO para gripe B (Flu B POSITIVE)	NEG.	NEG.	POS.	POS./NEG.
NEGATIVO para gripe A (Flu A NEGATIVE); NEGATIVO para gripe B (Flu B NEGATIVE)	NEG.	NEG.	NEG.	POS.

Texto do resultado	Gripe A 1	Gripe A 2	Gripe B	SPC
INVÁLIDO (INVALID)	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.
ERRO (ERROR)	SEM RESULTADO (NO RESULT)	SEM RESULTADO (NO RESULT)	SEM RESULTADO (NO RESULT)	SEM RESULTADO (NO RESULT)
SEM RESULTADO (NO RESULT)	SEM RESULTADO (NO RESULT)	SEM RESULTADO (NO RESULT)	SEM RESULTADO (NO RESULT)	SEM RESULTADO (NO RESULT)

Consulte a Tabela 3, e da Figura 3 à Figura 9 para encontrar exemplos específicos e para interpretar as declarações de resultados de testes para o Xpert Xpress Flu test.

Tabela 3. Xpert Xpress Flu test Resultados e interpretação

Resultado	Interpretação
POSITIVO para gripe A (Flu A POSITIVE); NEGATIVO para gripe B (Flu B NEGATIVE) Ver Figura 3.	O ARN-alvo da gripe A é detetado; o ARN-alvo da gripe B não é detetado. <ul style="list-style-type: none"> O alvo da gripe A tem um Ct (limite de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (desfecho) superior ao limiar definido. SPC – NA (não aplicável) (NA [not applicable]); o SPC é ignorado porque a amplificação do alvo da gripe A pode competir com este controlo. Verificação da sonda – APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
NEGATIVO para gripe A (Flu A NEGATIVE); POSITIVO para gripe B (Flu B POSITIVE) Ver Figura 4.	O ARN-alvo da gripe A não é detetado; o ARN-alvo da gripe B é detetado. <ul style="list-style-type: none"> O alvo da gripe B tem um Ct (limite de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (desfecho) superior ao limiar definido. SPC – NA (não aplicável) (NA [not applicable]); o SPC é ignorado porque a amplificação do alvo da gripe B pode competir com este controlo. Verificação da sonda – APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
POSITIVO para gripe A (Flu A POSITIVE); POSITIVO para gripe B (Flu B POSITIVE)^a Ver Figura 5.	O ARN-alvo da gripe A é detetado; o ARN-alvo da gripe B é detetado. <ul style="list-style-type: none"> O alvo da gripe A tem um Ct (limite de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (desfecho) superior ao limiar definido. O alvo da gripe B tem um Ct (limite de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (desfecho) superior ao limiar definido. SPC – NA (não aplicável) (NA [not applicable]); o SPC é ignorado porque a amplificação do alvo da gripe A e da gripe B pode competir com este controlo. Verificação da sonda – APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
NEGATIVO para gripe A (Flu A NEGATIVE); NEGATIVO para gripe B (Flu B NEGATIVE) Ver Figura 6.	O ARN-alvo da gripe A não é detetado; o ARN-alvo da gripe B não é detetado. <ul style="list-style-type: none"> Os ARN-alvo da gripe A e gripe B não são detetados. SPC – APROVADO (SPC – PASS); o SPC tem um Ct (limiar de ciclo) dentro do intervalo válido e um desfecho superior à definição do limiar. Verificação da sonda – APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
INVÁLIDO (INVALID) Ver Figura 7.	O SPC não preenche os critérios de aceitação. A presença ou ausência dos RNA-alvo não pode ser determinada. Repita o teste de acordo com as instruções na Secção 17.2, Procedimento de repetição do teste.

Resultado	Interpretação
ERRO (ERROR) Ver Figura 8.	Não é possível determinar a presença ou ausência de ARN-alvo da gripe A e/ou gripe B. Repita o teste de acordo com as instruções na Secção 17.2, Procedimento de repetição do teste. <ul style="list-style-type: none"> • Gripe A – SEM RESULTADO (NO RESULT) • Gripe B – SEM RESULTADO (NO RESULT) • SPC – SEM RESULTADO (NO RESULT) • Verificação da sonda – FALHOU (Probe Check – FAIL)*; todos ou um dos resultados de verificação da sonda falharam. * Se a verificação da sonda tiver sido aprovada, o erro foi causado porque o limite máximo da pressão excedeu o intervalo aceitável ou porque houve falha de um componente do sistema.
SEM RESULTADO (NO RESULT) Ver Figura 9.	Não é possível determinar a presença ou ausência de ARN-alvo da gripe A e/ou gripe B. Repita o teste de acordo com as instruções na Secção 17.2, Procedimento de repetição do teste. SEM RESULTADO (NO RESULT) indica que foram recolhidos dados insuficientes. Por exemplo, o operador parou um teste que estava em curso ou a alimentação elétrica falhou. <ul style="list-style-type: none"> • Gripe A – SEM RESULTADO (NO RESULT) • Gripe B – SEM RESULTADO (NO RESULT) • SPC – SEM RESULTADO (NO RESULT) • Verificação da sonda – NA (não aplicável) (NA [not applicable])

^a Nota: Devido à baixa incidência de coinfeção por gripe A e gripe B, recomenda-se que as amostras sejam submetidas a repetição dos testes caso sejam detetados numa única amostra ácidos nucleicos de ambos os analitos. Repita o teste de acordo com as instruções na Secção 17.2, Procedimento de repetição do teste.

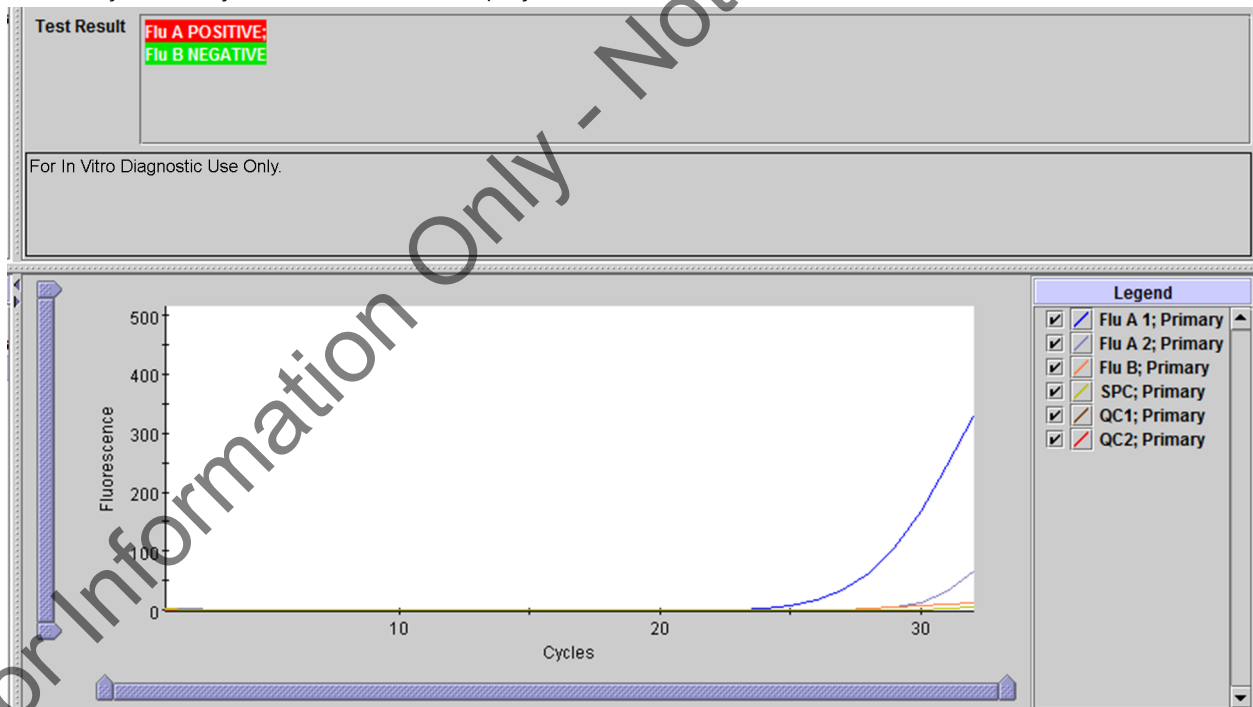


Figura 3. Xpert Xpress Flu US-IVD: Exemplo de um resultado positivo para a gripe A

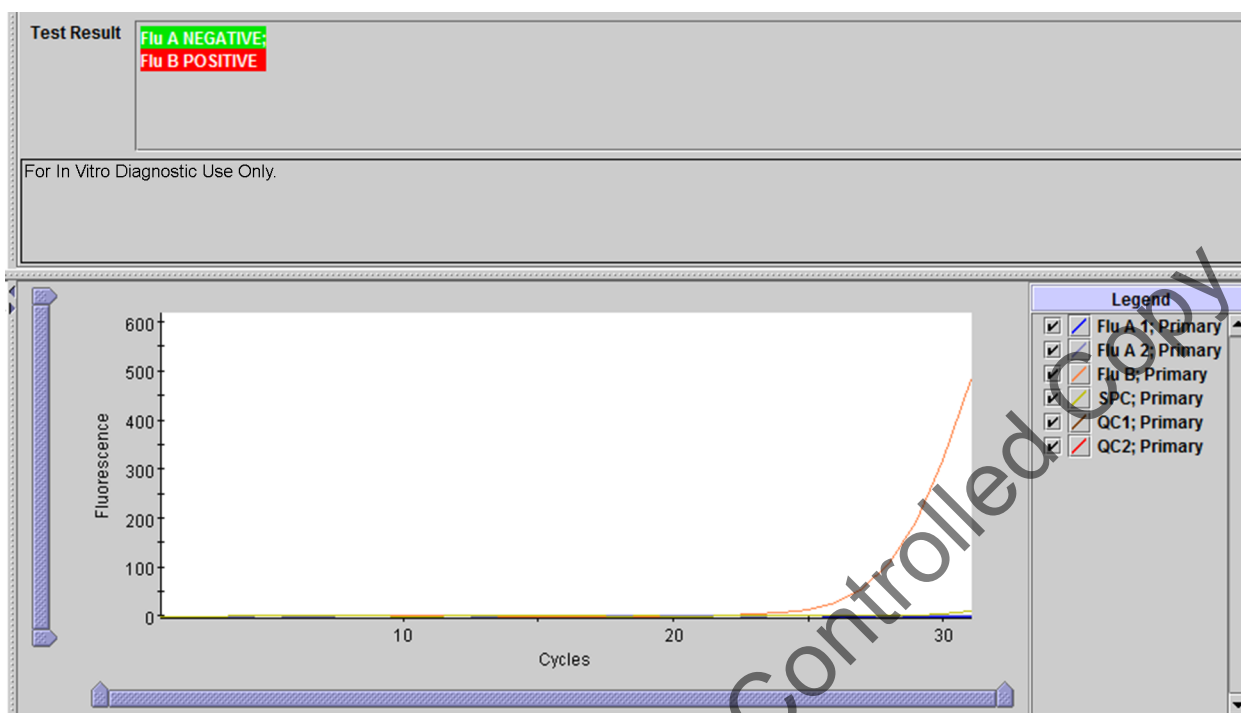


Figura 4. Xpert Xpress Flu US-IVD: Exemplo de um resultado positivo para a gripe B

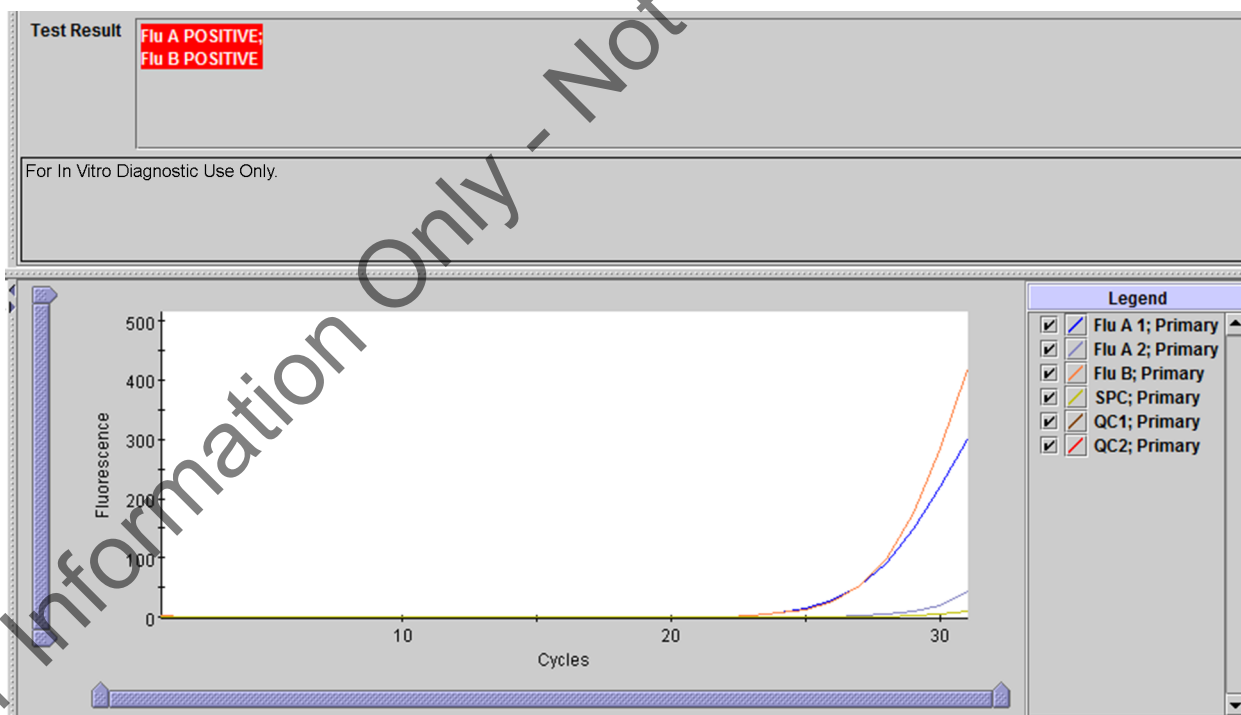


Figura 5. Xpert Xpress Flu US-IVD: Exemplo de um resultado positivo para a gripe A e a gripe B

Devido à baixa incidência de coinfeção por gripe A e gripe B, recomenda-se que as amostras sejam submetidas a repetição dos testes caso sejam detetados numa única amostra ácidos nucleicos de ambos os analitos. Repita o teste de acordo com as instruções na Secção 17.2, Procedimento de repetição do teste.

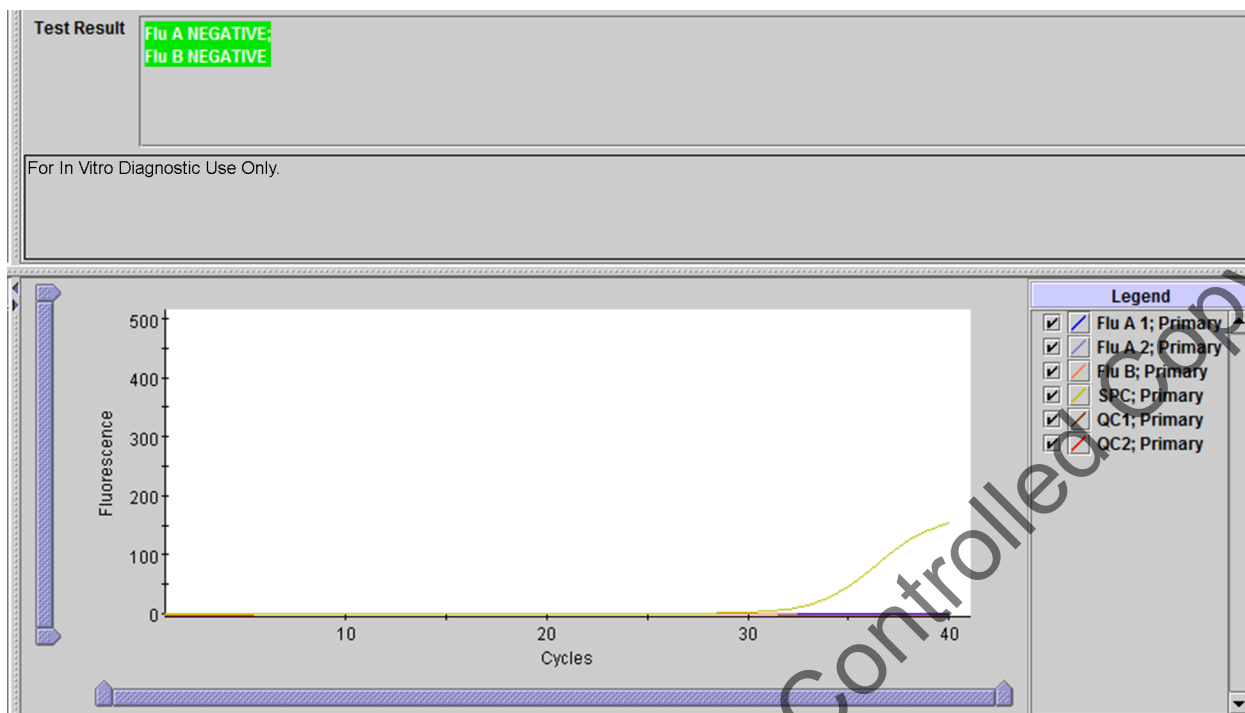


Figura 6. Xpert Xpress Flu US-IVD: Exemplo de um resultado negativo para a gripe A e a gripe B

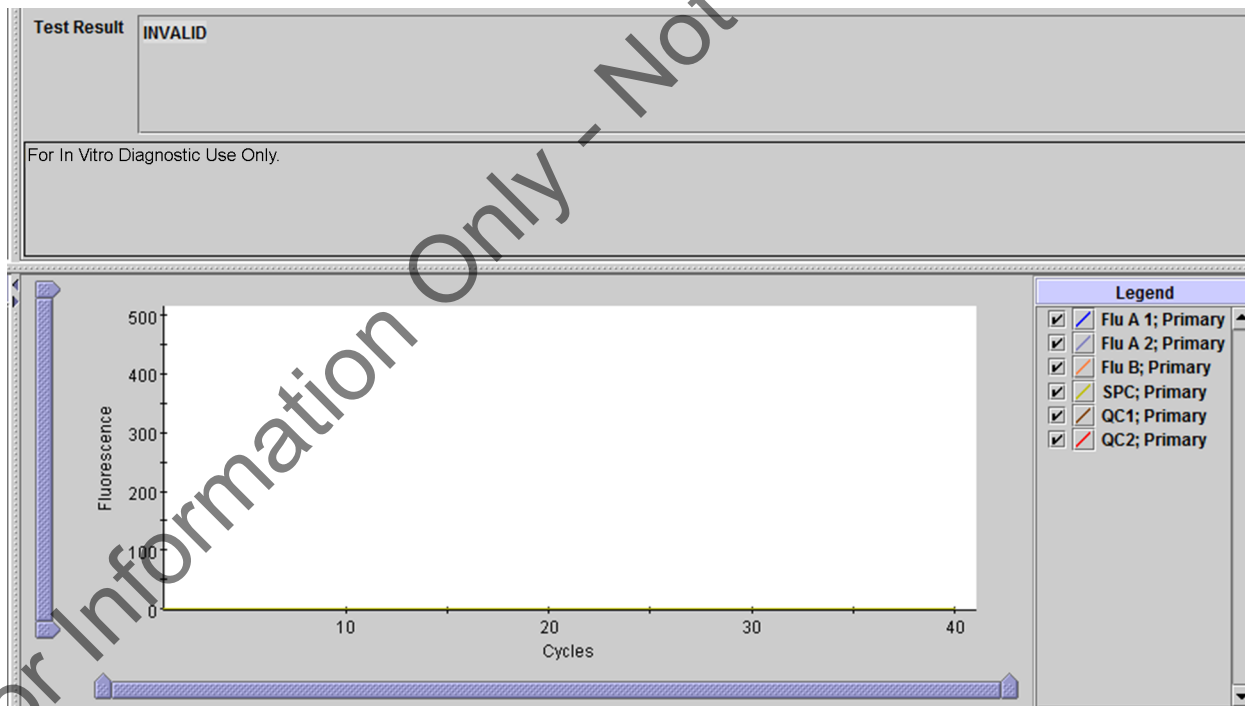


Figura 7. Xpert Xpress Flu US-IVD: Exemplo de um resultado inválido

Test Result	ERROR
For In Vitro Diagnostic Use Only.	
<No Data Available>	

Figura 8. Xpert Xpress Flu US-IVD: Exemplo de um erro

Test Result	NO RESULT
For In Vitro Diagnostic Use Only.	
<No Data Available>	

Figura 9. Xpert Xpress Flu US-IVD: Exemplo de sem resultado

17 Repetição de um teste

17.1 Motivos para repetir o teste

Se algum dos resultados de teste mencionados abaixo ocorrer, repita o teste de acordo com as instruções na Secção 17.2, Procedimento de repetição do teste.

- Devido à baixa incidência de coinfeção por gripe A e gripe B, recomenda-se que as amostras sejam submetidas a repetição dos testes caso sejam detetados numa única amostra ácidos nucleicos de ambos os analitos. Repita o teste de acordo com as instruções na Secção 17.2, Procedimento de repetição do teste.
- Um resultado **INVÁLIDO (INVALID)** indica que o controlo SPC falhou. A amostra não foi processada adequadamente, a PCR foi inibida ou a amostra não foi devidamente colhida.
- Um resultado de **ERRO (ERROR)** pode dever-se, entre outras causas, a falha do controlo de verificação da sonda ou de se ultrapassarem os limites máximos de pressão.
- **SEM RESULTADO (NO RESULT)** indica que foram recolhidos dados insuficientes. Por exemplo, o operador parou um teste que estava em curso ou a alimentação elétrica falhou.

17.2 Procedimento de repetição do teste

Para a repetição de um teste com um resultado indeterminado ou um resultado indicativo de coinfeção, utilize um cartucho novo (não reutilize o cartucho). Utilize 300 µl da amostra residual do tubo de meio de transporte original.

1. Retire um novo cartucho da embalagem do kit.
2. Misture a amostra, invertendo o tubo de meio de transporte de vírus Xpert ou o UTM Copan cinco vezes.
3. Abra a tampa do cartucho. Utilize uma pipeta de transferência de 300 µl (fornecida) limpa para transferir 300 µl da amostra para a câmara de amostra, fazendo o fluido sair para dentro da abertura grande do cartucho (Figura 1).
4. Feche a tampa do cartucho.
5. Inicie o teste de acordo com as instruções na Secção no Secção 13.2, Iniciar um novo teste.

18 Limitações

- O desempenho do Xpert Xpress Flu test foi validado utilizando apenas os procedimentos detalhados neste folheto informativo. Qualquer modificação destes procedimentos pode alterar o desempenho do teste.
- Os resultados do Xpert Xpress Flu test devem ser interpretados em conjunto com outros dados laboratoriais e clínicos disponíveis para o médico.
- Resultados incorretos podem ser originados por uma incorreta colheita de amostras, incumprimento dos procedimentos recomendados para colheita, manuseamento e conservação de amostras, erro técnico, troca de amostras ou porque o número de organismos na amostra é demasiado baixo para ser detetado pelo teste. Para se evitar resultados incorretos, é necessária uma cuidadosa conformidade com as instruções deste folheto.
- Podem ocorrer resultados falsos negativos se o vírus estiver presente em níveis abaixo do limite de deteção analítico.
- Os resultados negativos não excluem a infeção por vírus da gripe e não devem ser utilizados como base única para o tratamento ou outras decisões sobre os cuidados prestados aos doentes.
- Os resultados de estudos analíticos mostram um potencial para inibição competitiva em amostras com os vírus da gripe A e gripe B presentes. Contudo, diversos estudos mostraram que as infeções com combinações apenas destes vírus específicos (gripe A e gripe B) ocorrem em < 1,6% dos doentes.^{9,10,11}
- O Xpert Xpress Flu test utiliza a conclusão antecipada do ensaio. No caso de uma infeção mista por gripe A e gripe B, o alvo com a titulação superior entre as duas infeções será apresentado como **POSITIVO (POSITIVE)** e o alvo com a titulação inferior será apresentado como **NEGATIVO (NEGATIVE)**.
- Os resultados do Xpert Xpress Flu test devem ser correlacionados com o historial clínico, os dados epidemiológicos e outros dados disponíveis para o médico que avalia o doente.
- O ácido nucleico viral pode persistir *in vivo*, independentemente da viabilidade do vírus. A deteção do(s) analito(s)-alvo não implica que o(s) vírus correspondente(s) seja(m) infeccioso(s), ou seja(m) o(s) agente(s) causador(es) dos sintomas clínicos.
- Este teste foi avaliado para utilização exclusiva com material de amostras humanas.
- Se o vírus sofrer mutação ou ocorrer outra alteração de sequência na região-alvo, o vírus da gripe pode não ser detetado ou pode ser detetado com menor previsibilidade.

- Os valores preditivos positivo e negativo dependem em grande medida da prevalência. O desempenho do ensaio foi estabelecido durante a época gripal de 2015-2016 para amostras de zaragatoa NF e durante a época gripal de 2016-2017 para amostras N. O desempenho pode variar, dependendo da prevalência dos diferentes vírus e da população testada.
- Este é um teste qualitativo e não proporciona o valor quantitativo do organismo detetado presente.
- Este teste não foi avaliado para doentes sem sinais e sintomas de infeção por gripe.
- Este teste não foi avaliado para monitorização do tratamento de infeção por gripe.
- Este teste não foi avaliado para rastreio de sangue ou de derivados de sangue quanto à presença do vírus da gripe.
- Este teste não pode eliminar a possibilidade de doenças causadas por outros agentes patogénicos bacterianos ou virais.
- O efeito das substâncias interferentes foi avaliado apenas para aquelas referidas na documentação. A interferência por substâncias além das que são descritas pode causar resultados falsos.
- A reatividade cruzada com outros microrganismos do trato respiratório além daqueles aqui descritos pode levar a resultados falsos.
- Este teste não foi avaliado em indivíduos imunocomprometidos.
- A exposição recente de doentes a FluMist® ou a outras vacinas da gripe vivas atenuadas pode provocar resultados positivos incorretos.
- Apesar de ter sido demonstrado que este teste deteta os vírus da gripe A/H1N1 (antes da pandemia de 2009), A/H7N9 (detetado na China em 2013) e A/H3N2v em cultura obtidos a partir de amostras respiratórias humanas positivas, as características do desempenho deste dispositivo com amostras clínicas positivas para os vírus da gripe A/H1N1 (antes da pandemia de 2009), A/H7N9 (detetado na China em 2013) e A/H3N2v não foram estabelecidas.
- Este teste não se destina a diferenciar os subtipos do vírus da gripe A nem as linhagens do vírus da gripe B. Caso a diferenciação de estirpes e subtipos específicos de gripe seja necessária, são necessários testes adicionais, consultando os departamentos de saúde pública nacionais ou locais.

19 Valores esperados

O estudo clínico com amostras de zaragatoas NF do Xpert Xpress Flu incluiu um total de 1139 amostras frescas colhidas prospetivamente e 912 amostras congeladas colhidas consecutivamente. O número e a percentagem de casos positivos para um ou mais de gripe A e gripe B, conforme determinados pelo Xpert Xpress Flu test, são mostrados por faixa etária em Tabela 4.

Tabela 4. Número e percentagem de amostras por grupo etário

Grupo etário	Número de doentes	% do total	Gripe A		Gripe B	
			Número de positivos	Positividade	Número de positivos	Positividade
≤ 5 anos	360	17,6%	25	7,0%	17	4,7%
6–21 anos	225	11,0%	18	8,0%	30	13,3%
22–59 anos	729	35,5%	52	7,1%	26	3,6%
≥ 60 anos	736	35,9%	32	4,3%	22	3,0%
Desconhecido	1	<0,1%	0	0	0	0
Total	2051	100%	127	6,2%	95	4,6%

O estudo clínico com amostras N do Xpert Xpress Flu incluiu um total de 1598 amostras frescas prospetivamente colhidas para avaliação da deteção de gripe A e gripe B.

O número e a percentagem de casos positivos para um ou mais de gripe A e gripe B em amostras N, conforme determinados pelo Xpert Xpress Flu test, são mostrados por faixa etária na Tabela 5.

Tabela 5. Grupo etário dos casos positivos de Gripe A e Gripe B no Xpert Xpress Flu test – amostras N

Grupo etário (anos)	Número de doentes	% do total	Gripe A		Gripe B	
			Número de positivos	Taxa de positividade	Número de positivos	Taxa de positividade
≤5	604	37,8%	67	11,1%	26	4,3%
6–21	273	17,1%	65	23,8%	26	9,5%
22–59	554	34,7%	58	10,5%	19	3,4%
≥60	167	10,5%	30	18,0%	3	1,8%
Total	1598	100%	220	14,0%	74	4,6%

20 Características do desempenho

20.1 Desempenho clínico

As características do desempenho do Xpert Xpress Flu test foram avaliadas em onze instituições nos EUA durante a época gripal de 2015-2016 para amostras de zaragatoa NF e em catorze instituições nos EUA durante a época gripal de 2016-2017 para amostras N. Devido à baixa prevalência dos vírus da gripe e à dificuldade de serem obtidas amostras frescas positivas para os mesmos, a população de amostras de zaragatoas NF para este estudo foi suplementada com amostras colhidas consecutivamente e conservadas por congelação.

As amostras foram colhidas a partir de:

- Indivíduos apresentando sinais e sintomas de infeção respiratória e que forneceram consentimento informado para a colheita de uma amostra de zaragatoa NF ou amostras N.
- Indivíduos cujos sinais e sintomas de infeção respiratória e cujos cuidados de rotina exigiam a colheita de amostras de zaragatoas NF ou amostras N para teste ao vírus da gripe. Foram obtidas alíquotas de amostras restantes dos sujeitos elegíveis para serem testadas com o Xpert Xpress Flu test e testes de referência, tendo os cuidados prestados aos doentes continuado no local do estudo de acordo com os procedimentos padrão.

O desempenho do Xpert Xpress Flu test foi comparado com o de um teste comparador molecular aprovado pela FDA. Foi realizada sequenciação bidirecional em amostras com resultados discordantes entre o Xpert Xpress Flu test e o teste comparador, sendo fornecida apenas para fins informativos.

20.2 Resultados globais – amostras de zaragatoas NF

Foi testado um total de 2051 amostras de zaragatoas NF para gripe A, e gripe B com o Xpert Xpress Flu test e o teste comparador. Das 2051 amostras de zaragatoas NF, 1139 eram amostras frescas colhidas prospetivamente e 912 eram amostras colhidas consecutivamente e conservadas por congelação.

No caso das amostras de zaragatoas NF frescas colhidas prospetivamente, o Xpert Xpress Flu test demonstrou ter uma CPP e CNP de 94,6% e 99,4% para a deteção da gripe A, respetivamente, e de 100,0% e 99,3% para a gripe B, respetivamente (Tabela 6).

No caso das amostras de zaragatoas NF colhidas consecutivamente e conservadas por congelação, o Xpert Xpress Flu test demonstrou ter uma CPP e CNP de 100,0% e 98,0% para a deteção da gripe A, respetivamente, e de 100,0% e 99,0% para a gripe B, respetivamente (Tabela 6).

No caso do conjunto de dados combinado, o Xpert Xpress Flu test demonstrou ter uma CPP e CNP de 98,1% e 98,8% para a deteção da gripe A, respetivamente, e de 100,0% e 99,1% para a gripe B, respetivamente (Tabela 6).

O estudo clínico das amostras NF foi realizado utilizando o ADF v1 para o Xpert Xpress Flu/RSV. Os dados apresentados na Tabela 4 em Secção 19 e Tabela 6 em Secção 20 representam uma reanálise dos mesmos dados utilizando o ADF v3 para o Xpert Xpress Flu. A reanálise não originou qualquer alteração significativa dos resultados clínicos do estudo.

Tabela 6. Xpert Xpress Flu test Desempenho de amostras de zaragatoa NF

Tipo de amostra	Alvo	n	VP	FN	VN	FP	PPA (IC 95%)	NPA (IC 95%)
Fresca	Gripe A	1139	35	2 ^a	1095	7 ^b	94,6% (82,3–98,5)	99,4% (98,7–99,7)
	Gripe B	1139	42	0	1089	8 ^c	100,0% (91,6–100,0)	99,3% (98,6–99,6)
Colhidas consecutivamente e conservadas por congelação	Gripe A	912	68	0	827	17 ^d	100,0% (94,7–100,0)	98,0% (96,8–98,7)
	Gripe B	912	36	0	867	9 ^e	100,0% (90,4–100,0)	99,0% (98,1–99,5)
Combinado	Gripe A	2051	103	2 ^a	1922	24 ^f	98,1% (93,3–99,5)	98,8% (98,2–99,2)
	Gripe B	2051	78	0	1956	17 ^g	100,0% (95,3–100,0)	99,1% (98,6–99,5)

^a Resultados de teste por sequenciação: 2 de 2 foram negativos para gripe A.

^b Resultados de teste por sequenciação: 3 em 7 foram positivos para gripe A; 3 em 7 foram negativos para gripe A; 1 em 7 foi amostra insuficiente para sequenciação.

^c Resultados de teste por sequenciação: 6 em 8 foram positivos para gripe B; 1 em 8 foram negativos para gripe B; 1 em 8 foi amostra insuficiente para sequenciação.

^d Resultados de teste por sequenciação: 7 em 17 foram positivos para gripe A; 7 em 17 foram negativos para gripe A; 3 em 17 foram amostra insuficiente para sequenciação.

^e Resultados de teste por sequenciação: 7 em 9 foram positivos para gripe B; 0 em 9 foram negativos para gripe B; 2 em 9 foram amostra insuficiente para sequenciação.

^f Resultados de teste por sequenciação: 10 em 24 foram positivos para gripe A; 10 em 24 foram negativos para gripe A; 4 em 24 foram amostra insuficiente para sequenciação.

^g Resultados de teste por sequenciação: 13 em 17 foram positivos para gripe B; 1 em 17 foram negativos para gripe B; 3 em 17 foram amostra insuficiente para sequenciação.

Adicionalmente, foram testadas 98 amostras de zaragatoa NF pré-selecionadas conservadas por congelação. Os resultados destes testes foram analisados separadamente e são os seguintes: o Xpert Xpress Flu test demonstrou ter uma CPP e CNP de 100% e 97,8% para a gripe A, respetivamente, e de 100% e 96,6% para a gripe B, respetivamente.

20.3 Resultados globais – amostras N

Foi testado um total de 1598 amostras N frescas prospetivamente colhidas para gripe A e gripe B no Xpert Xpress Flu test e no teste comparador.

Em relação ao ensaio comparador, o Xpert Xpress Flu test demonstrou ter uma CPP e CNP de 98,9% e 97,6% para a deteção da gripe A, respetivamente, e de 98,4% e 99,3% para a gripe B, respetivamente (Tabela 6).

O estudo clínico das amostras N foi realizado utilizando o ADF v1 para o Xpert Xpress Flu/RSV. Os dados apresentados na Tabela 5 em Secção 19 e Tabela 7 em Secção 20 representam uma reanálise dos mesmos dados utilizando o ADF v3 para o Xpert Xpress Flu. A reanálise não originou qualquer alteração significativa dos resultados clínicos do estudo.

Tabela 7. Xpert Xpress Flu test Desempenho em amostras N

Tipo de amostra	Alvo	n	VP	FN	VN	FP	PPA (IC 95%)	NPA (IC 95%)
Amostra N	Gripe A	1598	186	2 ^a	1376	34 ^b	98,9% (96,2–99,7)	97,6% (96,6–98,3)
	Gripe B	1598	63	1 ^c	1523	11 ^d	98,4% (91,7–99,7)	99,3% (98,7–99,6)

^a Teste discrepante: 1 de 2 NEG. para Gripe A; 1 de 2 POS. para Gripe A.

^b Teste discrepante: 16 de 34 NEG. para Gripe A; 11 de 34 POS. para Gripe A; 7 de 34 inconclusivos.

^c Teste discrepante: 1 de 1 inconclusivo.

^d Teste discrepante: 5 de 11 Gripe B POS.; 6 de 11 inconclusivos.

Das execuções do Xpert Xpress Flu test realizadas com amostras de zaragatoa NF e amostras N elegíveis, 97,8% (3594/3674) dessas amostras obtiveram sucesso na primeira tentativa. As restantes 80 amostras deram resultados indeterminados na primeira tentativa (39 como **ERRO (ERROR)**, 32 como **INVÁLIDO (INVALID)** e 9 como **SEM RESULTADO (NO RESULT)**). A taxa de resultados indeterminados foi de 2,2% (80/3674) com IC de 95%: 1,8%–2,7%. Repetiu-se o teste para 60 dos 80 casos indeterminados, dos quais 54 apresentaram resultados válidos após a repetição do teste; não se repetiu o teste para 20 amostras. A taxa global de sucesso do ensaio foi de 99,3% (3648/3674). A taxa global de resultados indeterminados após a repetição do teste foi de 0,7% (26/3674) com IC de 95%: 0,5%–1,0%.

21 Desempenho analítico

21.1 Sensibilidade analítica (limite de detecção)

Foram realizados estudos para determinar o limite de detecção (Limit of Detection, LoD) analítico do Xpert Xpress Flu test com dois lotes de reagentes em três dias de testes. O LoD superior observado por estirpe e por lote, determinado por análise Probit, foi selecionado para verificação. A verificação do LoD estimado asserido foi realizada num lote de reagente durante, no mínimo, três dias de testes. O LoD foi estabelecido utilizando duas estirpes da gripe A H3N2, duas estirpes da gripe A 2009 H1N1 e duas estirpes da gripe B. Os vírus foram diluídos em matrizes clínicas de zaragatoas NF e N negativas agrupadas para a realização de testes. O LoD é definido como a menor concentração (dose infetante para cultura de tecidos [Tissue Culture Infective Dose], TCID₅₀/ml), na qual 19 das 20 réplicas foram positivas. Cada estirpe foi testada em réplicas de 20 por concentração de vírus, em matriz clínica de zaragatoas NF e amostras N. Os valores dos LoD para cada estirpe testada encontram-se resumidos na Tabela 8, Tabela 9 e Tabela 10.

O estudo dos LoD foi originalmente realizado utilizando o ADF v1 para o Xpert Xpress Flu/RSV. Os dados apresentados na Tabela 8, Tabela 9, e Tabela 10 representam uma reanálise dos mesmos dados utilizando o ADF v3 para o Xpert Xpress Flu. A reanálise não teve qualquer efeito no LoD do ensaio relativamente a quaisquer das estirpes de gripe testadas.

Tabela 8. LoD confirmado (TCID₅₀/ml): Gripe A H1N1 2009

Estirpe do vírus	LoD confirmado por probit (TCID ₅₀ /ml)	
	Matriz de zaragatoas NF	Matriz N
Gripe A/California/7/2009	0,02	0,02
Gripe A/Florida/27/2011	0,04	0,04

Tabela 9. LoD confirmado (TCID₅₀/ml): Gripe A H3N2

Estirpe do vírus	LoD confirmado por probit (TCID ₅₀ /ml)	
	Matriz de zaragatoas NF	Matriz N
Gripe A/Perth/16/2009	0,01	0,01
Gripe A/Victoria/361/2011	0,75	0,21

Tabela 10. LoD confirmado (TCID₅₀/ml): Gripe B

Estirpe do vírus	LoD confirmado por probit (TCID ₅₀ /ml)	
	Matriz de zaratogas NF	Matriz N
Gripe B/Mass/2/2012	0,40	0,07
Gripe B/Wisconsin/01/2011	0,19	0,17

21.2 Especificidade analítica (exclusividade)

A especificidade analítica do Xpert Xpress Flu test foi avaliada testando um painel de 44 culturas, sendo 16 virais, 26 bacterianas e duas estirpes de leveduras, representando agentes patogénicos respiratórios comuns ou os potencialmente encontrados na passagem nasal e na nasofaringe. Foram testadas três réplicas de cada estirpe bacteriana e de leveduras em concentrações $\geq 1 \times 10^6$ UFC/ml, com a exceção de uma estirpe que foi testada a 1×10^5 UFC/ml (*Chlamydia pneumoniae*). Foram testadas três réplicas de cada vírus em concentrações $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml. A especificidade analítica foi de 100%. Os resultados são apresentados em Tabela 11.

Tabela 11. Especificidade analítica do Xpert Xpress Flu test

Microrganismo	Concentração	Resultado	
		Gripe A	Gripe B
<i>Sem controlo de modelo</i>	N/A	NEG.	NEG.
Adenovírus tipo 1	1,12E+06 TCID ₅₀ /ml	NEG.	NEG.
Adenovírus tipo 7	1,87E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG.	NEG.
Coronavírus humano OC43	2,85E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG.	NEG.
Coronavírus humano 229E	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG.	NEG.
Citomegalovírus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG.	NEG.
Ecovírus	3,31E+07 TCID ₅₀ /ml	NEG.	NEG.
Enterovírus	3,55E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG.	NEG.
Vírus de Epstein Barr	7,16E+07 TCID ₅₀ /ml	NEG.	NEG.
VHS	8,90E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG.	NEG.
Sarampo	6,31E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG.	NEG.
Metapneumovírus humano	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG.	NEG.
Vírus da papeira	6,31E+06 TCID ₅₀ /ml	NEG.	NEG.
Parainfluenza humana tipo 1	1,15E+06 TCID ₅₀ /ml	NEG.	NEG.
Parainfluenza humana tipo 2	6,31E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG.	NEG.
Parainfluenza humana tipo 3	3,55E+06 TCID ₅₀ /ml	NEG.	NEG.
Rinovírus tipo 1A	1,26E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG.	NEG.
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG.	NEG.

Microrganismo	Concentração	Resultado	
		Gripe A	Gripe B
<i>Burkholderia cepacia</i>	3,30E+06 UFC/ml	NEG.	NEG.
<i>Candida albicans</i>	3,20E+06 UFC/ml	NEG.	NEG.
<i>Candida parapsilosis</i>	3,00E+06 UFC/ml	NEG.	NEG.
<i>Bordetella pertussis</i>	3,30E+06 UFC/ml	NEG.	NEG.
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,00E+05 UFC/ml	NEG.	NEG.
<i>Citrobacter freundii</i>	3,30E+06 UFC/ml	NEG.	NEG.
<i>Corynebacterium sp.</i>	3,30E+06 UFC/ml	NEG.	NEG.
<i>Escherichia coli</i>	1,00E+07 UFC/ml	NEG.	NEG.
<i>Enterococcus faecalis</i>	1,30E+06 UFC/ml	NEG.	NEG.
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG.	NEG.
<i>Lactobacillus reuteri</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG.	NEG.
<i>Legionella spp.</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG.	NEG.
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,00E+07 UFC/ml	NEG.	NEG.
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (avirulenta)	1,00E+06 UFC/ml	NEG.	NEG.
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG.	NEG.
<i>Neisseria meningitidis</i>	2,15E+06 UFC/ml	NEG.	NEG.
<i>Neisseria mucosa</i>	1,00E+07 UFC/ml	NEG.	NEG.
<i>Propionibacterium acnes</i>	2,40E+07 UFC/ml	NEG.	NEG.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,70E+06 UFC/ml	NEG.	NEG.
<i>Staphylococcus aureus</i> (produtor de proteína A)	2,20E+06 UFC/ml	NEG.	NEG.
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3,40E+06 UFC/ml	NEG.	NEG.
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4,00E+06 UFC/ml	NEG.	NEG.
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3,50E+06 UFC/ml	NEG.	NEG.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEG.	NEG.
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+07 UFC/ml	NEG.	NEG.
<i>Streptococcus salivarius</i>	1,00E+07 UFC/ml	NEG.	NEG.
<i>Streptococcus sanguinis</i>	3,10E+06 UFC/ml	NEG.	NEG.

21.3 Reatividade analítica (inclusividade)

A reatividade analítica do Xpert Xpress Flu test foi avaliada contra várias estirpes da gripe A H1N1 (sazonal antes de 2009), da gripe A H1N1 (pandémica em 2009), da gripe A H3N2 (sazonal), da gripe A aviária (H5N1, H5N2, H6N2, H7N2, H7N3, H2N2, H7N9 e H9N2) e da gripe B (representando estirpes das linhagens Victoria e Yamagata) em níveis próximos do LoD analítico. Neste estudo com o Xpert Xpress Flu test, foi testado um total de 48 estirpes, consistindo em 35 estirpes do vírus da gripe A e 13 de gripe B. Foram testadas três réplicas para cada estirpe. Todas as estirpes de gripe tiveram resultado positivo nos três replicados, exceto uma estirpe de Gripe A H1N1 (A/New Jersey/8/76), que teve resultado positivo em 2 de 3 replicados a 0,1 TCID₅₀/ml. Os resultados são apresentados em Tabela 12.

A reatividade cruzada prevista de análises in silico demonstrou uma semelhança sequencial de 100% para estirpes de pH1N1 adicionais.

Tabela 12. Reatividade analítica (inclusividade) do Xpert Xpress Flu test

Vírus	Estirpe	Concentração-alvo	Resultado	
			Gripe A	Gripe B
<i>Sem controlo de modelo</i>		N/A	NEG.	NEG.
Gripe A H1N1 (antes de 2009)	A/swine/lowa/15/30	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS.	NEG.
	A/WS/33	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS.	NEG.
	A/PR/8/34	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS.	NEG.
	A/Mal/302/54	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS.	NEG.
	A/Denver/1/57	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS.	NEG.
	A/New Jersey/8/76	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS.	NEG.
	A/New Caledonia/20/1999	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS.	NEG.
	A/New York/55/2004	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS.	NEG.
	A/Soloman Island/3/2006	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS.	NEG.
	A/Taiwan/42/06	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS.	NEG.
A/Brisbane/59/2007	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS.	NEG.	
Gripe A H1N1 (pdm2009)	A/swine/NY/02/2009	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS.	NEG.
	A/Colorado/14/2012	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS.	NEG.
	A/Washington/24/2012	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS.	NEG.
Gripe A H3N2 (Sazonal)	A/Aichi/2/68	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS.	NEG.
	A/Hong Kong/8/68	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS.	NEG.
	A/Port Chalmers/1/73	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS.	NEG.
	A/Hawaii/15/2001	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS.	NEG.
	A/Wisconsin/67/05	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS.	NEG.
	A/Brisbane/10/2007	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS.	NEG.
	A/Minnesota/11/2010 (H3N2)v	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS.	NEG.
	A/Indiana/08/2011 (H3N2)v	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS.	NEG.
A/Texas/50/2012	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS.	NEG.	
Gripe A aviária	A/duck/Hunan/795/2002 (H5N1)	≤ 1pg/μl ^a	POS.	NEG.

Vírus	Estirpe	Concentração-alvo	Resultado	
			Gripe A	Gripe B
	A/chicken/Hubei/327/2004 (H5N1)	≤ 1pg/μl	POS.	NEG.
	A/Anhui/01/2005 (H5N1)	≤ 1pg/μl	POS.	NEG.
	A/Japanesewhite eye/Hong Kong/1038/2006 (H5N1)	≤ 1pg/μl	POS.	NEG.
	A/mallard/WI/34/75 (H5N2)	≤ 1pg/μl	POS.	NEG.
	A/chicken/CA431/00 (H6N2)	≤ 1pg/μl	POS.	NEG.
	A/duck/LTC-10-82743/1943 (H7N2)	≤ 1pg/μl	POS.	NEG.
	A/chicken/NJ/15086-3/94 (H7N3)	≤ 1pg/μl	POS.	NEG.
	A/Anhui/1/2013 (H7N9)	N/A ^b	POS.	NEG.
	A/Shanghai/1/2013 (H7N9)	N/A ^b	POS.	NEG.
	A/chicken/Korea/38349-p96323/ 1996 (H9N2)	≤ 1pg/μl	POS.	NEG.
	A/Mallard/NY/6750/78 (H2N2)	≤ 1pg/μl	POS.	NEG.
Gripe B	B/Lee/40	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG.	POS.
	B/Allen/45	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG.	POS.
	B/GL/1739/54	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG.	POS.
	B/Maryland/1/59	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG.	POS.
	B/Panama/45/90 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG.	POS.
	B/Florida/07/2004 ^d	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG.	POS.
	B/Florida/02/06 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG.	POS.
	B/Florida/04/06 ^d	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG.	POS.
	B/Hong Kong/5/72	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG.	POS.
	B/Wisconsin/01/2010 ^d	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG.	POS.
	B/Malaysia/2506/04 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG.	POS.
	B/Taiwan/2/62	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG.	POS.
	B/Brisbane/60/2008 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG.	POS.

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

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

^c Linhagem Victoria conhecida.

^d Linhagem Yamagata conhecida.

21.4 Estudo de substâncias interferentes

Num estudo não clínico, foram avaliadas substâncias potencialmente interferentes que poderão estar presentes na passagem nasal e na nasofaringe, diretamente em relação ao desempenho do Xpert Xpress Flu test. As substâncias potencialmente interferentes na passagem nasal e na nasofaringe podem incluir, entre outras: sangue, secreções ou muco nasal e medicação para o nariz e a garganta utilizada no alívio da congestão, secura nasal, irritação ou sintomas de asma e alergia, bem como antibióticos e antivirais. Foram testadas amostras negativas (n = 8) para cada substância para determinar o efeito no desempenho do controlo de processamento da amostra (SPC). Foram testadas amostras positivas (n = 8) por substância com seis estirpes de gripe (quatro da gripe A e dois da gripe B), adicionadas numa concentração de 3X o LoD analítico determinado para cada estirpe. Todos os resultados foram comparados com controlos positivos e negativos de matriz nasal simulada. A matriz nasal simulada consistiu em 2,5% (p/v) de mucina porcina, 1% (v/v) de sangue total humano em cloreto de sódio (NaCl) a 0,85% formulado em solução de 1x PBS com glicerol a 15%, que foi depois diluída 1:5 em UTM. As substâncias avaliadas estão discriminadas na Tabela 13, com indicação dos princípios ativos e das concentrações testadas. Nenhuma das substâncias provocou interferência no ensaio, nas concentrações testadas neste estudo. Todas as réplicas positivas e negativas foram corretamente identificadas utilizando o Xpert Xpress Flu test.

Tabela 13. Substâncias potencialmente interferentes no Xpert Xpress Flu test

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

21.5 Estudo de contaminação por transferência

Foi realizado um estudo para demonstrar que os cartuchos independentes GeneXpert, de utilização única, previnem a contaminação por transferência de amostras negativas quando processadas após amostras positivas muito elevadas processadas no mesmo módulo GeneXpert. O estudo consistiu numa amostra negativa processada no mesmo módulo GeneXpert imediatamente após uma amostra muito elevada para a gripe A (A/Victoria/361/2011, 2×10^7 TCID₅₀/ml) adicionada a uma matriz nasal simulada. Este esquema de teste foi repetido 20 vezes, perfazendo um total de 41 processamentos, resultando em 20 amostras positivas e 21 negativas. Todas as 20 amostras positivas foram corretamente indicadas como **POSITIVO para gripe A (Flu A POSITIVE); NEGATIVO para gripe B (Flu B NEGATIVE)**. Todas as 21 amostras negativas foram corretamente apresentadas como **NEGATIVO para gripe A (Flu A NEGATIVE); NEGATIVO para gripe B (Flu B NEGATIVE)**.

21.6 Estudo de equivalência de amostras frescas vs. congeladas

A equivalência de amostras frescas e congeladas no Xpert Xpress Flu test foi avaliada testando estirpes de gripe individuais em três concentrações diferentes representativas de positivos baixos (2X LoD), positivos moderados (5X LoD) e positivos altos (10X LoD) em matriz clínica de zaragoas NF negativas agrupadas ou matriz clínica de amostras N negativas agrupadas. As amostras negativas consistiram apenas em matriz clínica de zaragoas NF negativas agrupadas ou matriz clínica de amostras N negativas agrupadas. A equivalência de amostras frescas e congeladas foi determinada utilizando uma estirpe de gripe A H3N2 sazonal (A/Victoria/361/2011) e uma estirpe de gripe B (B/Mass/2/2012). Foram testadas 20 réplicas para cada tipo e concentração de amostra. Todas as amostras positivas e negativas foram testadas frescas, após um ciclo de congelação/descongelação e após dois ciclos de congelação/descongelação. Não houve qualquer diferença no desempenho do Xpert Xpress Flu test entre diluições frescas de vírus e dois ciclos de congelação/descongelação sequenciais para amostras positivas e negativas. Todas as réplicas positivas e negativas foram corretamente identificadas utilizando o Xpert Xpress Flu test.

21.7 Estudo de interferência competitiva

Avaliou-se a interferência competitiva do ensaio provocada pela presença de dois alvos no Xpert Xpress Flu test, testando estirpes individuais de gripe perto do LoD na presença de estirpes diferentes de gripe com uma concentração mais elevada numa matriz de fundo simulada. A interferência competitiva analítica foi avaliada utilizando uma (1) estirpe de gripe A H3 sazonal (H3/Victoria/361/2011) a 0,8 TCID₅₀/ml e uma (1) estirpe de gripe B (B/Mass/2/2012) a 0,45 TCID₅₀/ml; as estirpes foram testadas na presença de estirpes competitivas a 1×10^2 TCID₅₀/ml ou 1×10^3 TCID₅₀/ml. Foram testadas réplicas de 20 para cada estirpe-alvo e cada combinação de estirpe competitiva. A distribuição binomial normal com 20 amostras de réplicas no LoD situa-se entre 17 e 20 resultados positivos, com base na distribuição binomial com $N=20$, $p=0,95$ ($X \sim \text{Bin}(20; 0,95)$). Assim, os conjuntos de 20 replicados com 16 ou menos positivos seriam raros e indicativos de um efeito inibitório competitivo devido a níveis elevados de um analito competitivo.

Com Gripe A/Victoria/361/2011 numa concentração de 0,8 TCID₅₀/ml, não foram observados efeitos inibitórios competitivos na presença de 1×10^3 TCID₅₀/ml de Gripe B/Mass/2/2012.

Com Gripe B/Mass/2/2012 numa concentração de 0,45 TCID₅₀/ml, foram observados efeitos inibitórios competitivos na presença de 1×10^3 TCID₅₀/ml de Gripe A/Victoria/361/2011. Não foram observados efeitos inibitórios competitivos na presença de 1×10^2 TCID₅₀/ml de Gripe A/Victoria/361/2011.

Nas condições deste estudo, foram observados efeitos inibitórios competitivos internos no alvo de gripe B na presença de gripe A para o Xpert Xpress Flu test. O efeito inibitório competitivo nos alvos do Xpert Xpress Flu é abordado na secção Limitações do folheto informativo.

22 Reprodutibilidade

A reprodutibilidade foi determinada num estudo multicêntrico, em regime de ocultação, com um painel de amostras com cinco membros consistindo num controlo negativo e duas de cada matriz nasal simulada adicionadas com gripe A ou gripe B a 1X (pos. baixa) e 2-3X (pos. moderada) o LoD respetivo. Os testes foram realizados em três locais (um interno, dois externos) utilizando o sistema GeneXpert Dx, o sistema Infinity-48 e o sistema Infinity-80. Dois operadores de cada centro do estudo testaram um painel em duplicado duas vezes por dia (equivalente a quatro replicados por dia) ao longo de seis dias (não necessariamente consecutivos). Foram utilizados três lotes de cartuchos do ensaio Xpert Xpress Flu, cada um representando aproximadamente dois dias de teste. Este estudo clínico foi realizado utilizando o ADF v1 para o Xpert Flu/RSV. Os dados apresentados na Tabela 14 representam uma reanálise dos mesmos dados utilizando o ADF v3 para o Xpert Xpress Flu. A reanálise não originou quaisquer alterações significativas dos resultados do estudo de reprodutibilidade. Os resultados encontram-se resumidos na Tabela 14.

Tabela 14. Resumo dos resultados de reprodutibilidade

ID da amostra	Local 1/Infinity-80			Local 2/DX			Local 3/Infinity-48			% de concordância total por amostra ^a
	Op. 1	Op. 2	Local	Op. 1	Op. 2	Local	Op. 1	Op. 2	Local	
Negativo	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
Gripe A Pos. baixo	87,0% (20/23)	95,8% (23/24)	91,5% (43/47)	95,7% (22/23)	91,7% (22/24)	93,6% (44/47)	100% (23/23)	91,3% (21/23)	95,7% (44/46)	93,6% (131/140) ^b
Gripe A Pos. mod.	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (46/46)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (142/142) ^b
Gripe B Pos. baixo	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	95,8% (46/48)	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	95,8% (46/48)	95,8% (23/24)	91,7% (22/24)	93,8% (45/48)	95,1% (137/144)
Gripe B Pos. mod.	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (47/47)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (47/47)	100% (142/142) ^b

^a Concordância calculada com base no resultado esperado: Amostras negativas para negativas (positividade-alvo: 0%); Positivas para positivas baixas (positividade-alvo: 95%) e Positivas moderadas (positividade-alvo: 100%).

^b Oito amostras indeterminadas [Gripe A Pos. baixo (4), Gripe A Pos. moderado (2), Gripe B Pos. moderado (2)]

A reprodutibilidade do Xpert Xpress Flu test também foi avaliada em termos do sinal de fluorescência expresso em valores de Ct para cada alvo detetado. A média, o desvio padrão (DP) e o coeficiente de variação (CV) entre locais, entre dias, entre lotes e entre operadores para cada membro do painel são apresentados na Tabela 15.

Tabela 15. Resumo dos dados de reprodutibilidade

Amostra	Canal de teste (analito)	N ^a	Ct médio	Entre centros		Entre lotes		Entre dias		Entre operadores		Dentro do teste		Total	
				DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)
Negativo	SPC	144	32,3	0	0	0,7	2,1	0,1	0,4	0	0	0,6	1,9	0,9	2,8
Gripe A Pos. baixo	Gripe A1	131	35,3	0	0	0,6	1,6	0	0	0	0	1,1	3,0	1,2	3,4
Gripe A Pos. mod.	Gripe A1	142	33,1	0	0	0	0,1	0,2	0,6	0	0	0,6	1,8	0,6	1,9
Gripe B Pos. baixo	Gripe B	137	34,6	0	0	0	0	0,5	1,3	0,4	1,2	1,3	3,9	1,5	4,2
Gripe B Pos. mod.	Gripe B	142	32,3	0,1	0,3	0,3	0,8	0	0	0,3	0,8	0,8	2,4	0,9	2,7

^a Resultados com valores do Ct diferentes de zero em 144.

23 Referências

1. Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *J Infect Dis.* 2006;194:S98-110.
2. Schweiger B, Zadow I, Heckler R, et al. Application of a fluorogenic PCR assay for typing and subtyping of influenza viruses in respiratory samples. *J Clin Micro.* 2000;38:1552-1558.
3. <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>. Consultado a 19 de maio de 2016.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (consultar a última edição). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
5. Interim Biosafety Guidance for All Individuals Handling Clinical Specimens or Isolates Containing 2009-H1N1 influenza A Virus (Novel H1N1), including Vaccine Strains, 15 de agosto de 2009; (http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_labworkers.htm).
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (consultar a edição mais recente).
7. 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 as Diretivas 67/548/CEE e 1999/45/CE, e altera o Regulamento (CE) n.º 1907/2006
8. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
9. Goka et al. (2013) Influenza A viruses dual and multiple infections with other respiratory viruses and risk of hospitalisation and mortality. *Influenza and Other Respiratory Viruses.* 7(6): 1079–1087.
10. Renois, et al. (2010) Rapid Detection of Respiratory Tract Viral Infections and Coinfections in Patients with Influenza-Like Illnesses by Use of Reverse Transcription-PCR DNA Microarray Systems. *J. Clin. Microbiol.* 48(11); 3836–3842.
11. Nitsch-Osuch, et al. (2016) Incidence and Clinical Course of Respiratory Viral Coinfections in Children Aged 0–59 Months. *Advx Exp. Medicine, Biology - Neuroscience and Respiration* 20: 17–23.

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

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

Assistência técnica nos Estados Unidos

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









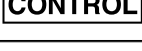





Assistência técnica em França

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

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

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

26 Tabela de símbolos

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Toxicidade reprodutiva e em órgãos
	Código de lote
	Consultar as instruções de utilização
	Fabricante
	País de fabrico
	Conteúdo suficiente para <i>n</i> testes
	Controlo
	Prazo de validade
	Entidade responsável no Reino Unido
	Riscos biológicos
	Produto de comunicação de campo próximo (NFC)
	Para utilização apenas mediante receita médica



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
EUA

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

www.cepheid.com



27 Histórico de revisões

Descrição das alterações: 301-7268 Rev. F para Rev. G

Finalidade: Atualizações relativas às instruções de utilização

Secção	Descrição da alteração
Declarações relativas a marcas registadas, patentes e copyright	Atualizações de acordo com as normas legais atuais.
8	Atualizações à secção de Materiais necessários, mas não fornecidos.
10.2	Atualizações às Advertências na secção de Amostras.
24	Atualizações para conteúdo e esquema padrão.
25	Atualizações para conteúdo e esquema padrão.
27	Adição da secção e tabela de Histórico de revisões.
Em todo o documento	Atualizações ao nível da formatação, pequenas melhorias ao nível da usabilidade do documento (referências cruzadas), e remoção de ícones na margem. Ocorrências consistentes de "ensaio" utilizado como nome de marca alteradas para "teste".