

Xpert® Xpress Flu/RSV

REF XPRSFLU/RSV-10

**Complexidade segundo os critérios
CLIA: Moderada**

For Information Only - Not a Controlled Copy

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.

Declarações relativas a marcas registadas, patentes e copyright

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.



Cepheid

904 Caribbean Drive

Sunnyvale, CA 94089

EUA

Telefone: +1 408.541.4191

Fax: +1 408.541.4192

Xpert[®] Xpress Flu/RSV



Para utilização em diagnóstico *in vitro*

1 Nome proprietário

Xpert[®] Xpress Flu/RSV

2 Nome comum ou usual

Ensaio Xpert Xpress Flu/RSV

3 Utilização prevista

O ensaio Xpert[®] Xpress Flu/RSV da Cepheid, executado nos sistemas do instrumento GeneXpert[®], é um ensaio de transcriptase reversa/reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) automatizado, múltiplo e em tempo real destinado à detecção qualitativa e diferenciação *in vitro* de ARN viral da gripe A, gripe B e vírus respiratório sincicial. O ensaio Xpert Xpress Flu/RSV usa amostras de zaragatoa nasofaríngea (NF) e zaragatoa nasal (N) colhidas em pacientes com sinais e sintomas de infecção respiratória. O ensaio Xpert Xpress Flu/RSV destina-se a ajudar a diagnosticar a infecção por vírus da gripe e vírus respiratório sincicial em conjunto com fatores clínicos e de risco epidemiológico.

Os resultados negativos não excluem a infecção por vírus da gripe ou vírus respiratório sincicial e não devem ser utilizados como a única base para o tratamento ou outras decisões sobre o tratamento dos pacientes.

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 infecção 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 infecção por novos vírus da gripe virulentos e enviadas para os departamentos de saúde estaduais ou locais para serem testadas. Não se devem tentar realizar culturas virais nesses casos a não ser que uma instalação BSL 3+ (nível de biossegurança 3+) esteja disponível para receber as amostras e fazer as culturas.

4 Resumo e explicação

A gripe (influenza) é uma infecção viral contagiosa do trato respiratório. A transmissão da gripe ocorre principalmente por via aérea (ou seja, tosse ou espirros) atingindo normalmente o pico nos meses de inverno. Os sintomas frequentes incluem febre, arrepios, cefaleias, mal-estar, tosse e congestão dos seios nasais. Podem também ocorrer sintomas gastrointestinais (por ex. náuseas, vômitos ou diarreia), principalmente em crianças, mas são menos comuns. Os sintomas surgem geralmente no prazo de até dois dias após a exposição a um indivíduo infetado. Pode verificar-se o desenvolvimento de pneumonia como complicação após uma infecção gripal, causando um aumento da morbidade e da mortalidade em populações de crianças, idosos e pacientes imunocomprometidos.^{1,2}

Os vírus da gripe 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 são de um modo geral limitadas aos humanos e são causas menos frequentes 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

O vírus respiratório sincicial, membro da família *Pneumoviridae* (anteriormente *Paramyxoviridae*) e que consiste em duas estirpes (subgrupos A e B) é também a causa de uma doença contagiosa que afeta principalmente crianças e idosos imunocomprometidos (p. ex., doentes com doença pulmonar crónica ou submetidos a tratamento para doenças que reduzem a

força do seu sistema imunitário.³ O vírus pode manter-se infeccioso durante horas em bancadas e brinquedos e pode causar infecções respiratórias superiores, como constipações, e infecções respiratórias inferiores que se manifestam sob a forma de bronquiolite e pneumonia.⁴ Aos dois anos de idade, a maioria das crianças já foi infetada pelo vírus respiratório sincicial mas, pelo facto de apenas desencadear uma imunidade fraca, tanto crianças como adultos podem ser reinfectados.³ Os sintomas aparecem quatro a seis dias após a infeção e são habitualmente autolimitados, durando aproximadamente uma a duas semanas em bebés. Em adultos, a infeção dura cerca de 5 dias e apresenta-se com sintomas semelhantes a uma constipação, como rinorreia, fadiga, cefaleias e febre. A época do vírus respiratório sincicial é algo idêntica à da gripe, uma vez que as infeções começam a aumentar durante o outono até ao início da primavera.^{3,4}

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

5 Princípio do procedimento

O ensaio Xpert Xpress Flu/RSV é um teste de diagnóstico *in vitro* automatizado para a deteção qualitativa de ARN viral da gripe A, gripe B e do vírus respiratório sincicial. O ensaio é realizado nos sistemas do instrumento GeneXpert da Cepheid.

Os sistemas do instrumento GeneXpert automatizam e integram a extração de amostras, a purificação e amplificação de ácidos nucleicos e a deteção das sequências-alvo em amostras clínicas, utilizando a transcriptase reversa (conversão de modelos de ARN em ADN) seguida pela PCR em tempo real. Os iniciadores e as sondas do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV 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 e nucleocapsídeo do vírus respiratório sincicial A e do vírus respiratório sincicial B.

Os sistemas GeneXpert são constituídos por um instrumento, um computador 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 *Manual do Utilizador do Sistema GeneXpert Dx* ou o *Manual do Utilizador do Sistema GeneXpert Infinity*.

O ensaio Xpert Xpress Flu/RSV contém reagentes para a deteção e diferenciação de ARN viral da gripe A, da gripe B e do vírus respiratório sincicial diretamente a partir de amostras de zaragatoa NF e amostras N de pacientes 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 ensaio Xpert Xpress Flu/RSV pode ser executado para detetar gripe A, gripe B e vírus respiratório sincicial, selecionando **Xpert Xpress Flu-RSV** no menu Seleccionar ensaio (Select Assay); apenas gripe A e gripe B, selecionando **Xpert Xpress Flu** ou apenas vírus respiratório sincicial, selecionando **Xpert Xpress RSV**. Os ensaios Xpert Xpress Flu e Xpert Xpress RSV têm uma função de conclusão antecipada do ensaio (Early Assay Termination, EAT) que permite a apresentação precoce do resultado. A EAT 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 ensaio Xpert Xpress Flu, as curvas de amplificação do SPC não serão visualizadas e os respetivos resultados não serão apresentados. Quando as titulações de vírus respiratório sincicial forem suficientemente altas para gerarem Ct muito precoces com o ensaio Xpert Xpress RSV, 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 no kit de colheita de amostras nasofaríngeas Xpert para vírus ou no kit de colheita de amostras nasais Xpert para vírus (tubos para transporte de vírus contendo 3 ml de meio de transporte).

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 ensaio Xpert Xpress Flu/RSV. O utilizador inicia um teste a partir da interface do utilizador do sistema e coloca o cartucho dentro do instrumento GeneXpert, que realiza a preparação de ácidos nucleicos e a RT-PCR múltipla em tempo real para a deteção do ARN viral. Nesta plataforma, a preparação de amostras, a transcriptase reversa, a amplificação e a deteção 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) em formatos tabelar e gráfico. O ensaio Xpert Xpress Flu/RSV fornece resultados para gripe A, gripe B e vírus respiratório sincicial. Mostra igualmente se o teste é inválido, deu erro ou sem resultado.

6 Reagentes e instrumentos

6.1 Materiais fornecidos



O kit do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV contém reagentes em quantidade suficiente para o processamento de 10 amostras para teste ou amostras para controlo de qualidade. O kit contém o seguinte:

Cartuchos do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV com tubos de reação integrados	10
• Esfera 1, Esfera 2, e Esfera 3 (secagem por congelamento)	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
Instruções de utilização (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
CD	1 por kit
• Ficheiros de definição do ensaio (ADF — Assay Definition Files)	
• Instruções para importar o ADF para o software GeneXpert	
• Instruções de utilização (folheto informativo)	
Complexidade segundo os critérios CLIA: Moderada (para utilização apenas com os sistemas GeneXpert Dx e Infinity)	

Nota As Fichas de Dados de Segurança (FDS) estão disponíveis em www.cepheid.com ou www.cepheidinternational.com, no separador **ASSISTÊNCIA (SUPPORT)**.

Nota A seroalbumina bovina (Bovine Serum Albumin, BSA) presente nas esferas deste produto foi produzida e fabricada a partir de plasma bovino proveniente exclusivamente dos EUA. Os animais não foram alimentados com nenhuma proteína de ruminante ou outra proteína animal e foram aprovados nos testes ante- e post-mortem. Durante o processamento, não houve mistura do material com outros materiais de origem animal.

7 Conservação e manuseamento



- Conserve os cartuchos do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV 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 utilizar um cartucho com fuga.

8 Materiais necessários mas não fornecidos


- Zangaratoa 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 GeneXpert Infinity (o número de catálogo varia consoante a configuração): Instrumento GeneXpert, computador, leitor de códigos de barras e manual do utilizador.
- Para o sistema GeneXpert Dx: software GeneXpert Dx versão 4.7b ou posterior.
- Para sistemas GeneXpert Infinity-80 e Infinity-48s: software Xpertise versão 6.4b ou posterior.

9 Impressora: caso necessite de uma impressora, contacte o Representante de Vendas da Cepheid para tratar da aquisição de uma impressora recomendada. **Materiais disponíveis mas não fornecidos**

- Controlos de vírus inativados da ZeptoMetrix (Buffalo, NY), n.º de catálogo NATCXVA9-6C (vírus Coxsackie) como controlo negativo externo, e n.º de catálogo NATFLUAB-6C (Gripe A/B NATtrol) e NATRSV-6C (vírus respiratório sincicial NATtrol) como controlos positivos externos.

10 Advertências e precauções

10.1 Gerais

- 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 aplicando as precauções padrão.
- Orientações para o manuseamento de amostras estão disponíveis nos CDC (Centers for Disease Control and Prevention)⁵ dos EUA e no Clinical and Laboratory Standards Institute.^{6,7}
- 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 estaduais ou locais para serem testadas. Não se devem tentar realizar culturas virais nesses casos a não ser que uma instalação BSL 3+ (nível de biossegurança 3+) esteja disponível 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 ensaio com outros tipos de amostras.
- Siga os procedimentos de segurança da sua instituição quando trabalhar com químicos e manusear amostras biológicas.
- As amostras biológicas, os dispositivos de transferência e os cartuchos usados devem ser considerados como sendo capazes de transmitir agentes infecciosos, exigindo 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). Consulte os técnicos responsáveis pelos resíduos ambientais da sua instituição relativamente à eliminação correta de cartuchos usados e reagentes não usados.

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 (consulte 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 Ensaio/reagente

- O ensaio foi validado utilizando o software Cepheid GeneXpert Dx versão 4.7b ou superior, e o software Cepheid Xpertise versão 6.4b ou superior. A Cepheid validará futuras versões de software para utilização com o ensaio Xpert Xpress Flu/RSV.
- Ao realizar um teste no modo de ensaio Xpert Xpress RSV, uma amostra que seja positiva para gripe A ou gripe B apresentará curvas de crescimento e valores de Ct para estes analitos, mas não serão apresentados resultados (Figura 20).
- Ao realizar um teste no modo de ensaio Xpert Xpress RSV, uma amostra que seja fortemente positiva para gripe A ou gripe B poderá provocar a falha do SPC, sendo apresentado um resultado **INVÁLIDO (INVALID)**; caso a amostra seja negativa para vírus respiratório sincicial, será apresentado um resultado válido (**RSV NEGATIVO [RSV NEGATIVE]**) e não um resultado **INVÁLIDO (INVALID)**.
- A utilização de amostras congeladas poderá influenciar o desempenho.
- Não substitua os reagentes do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV por outros reagentes.
- Não abra a tampa do cartucho do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV, exceto ao adicionar a amostra.
- Não utilize cartuchos que tenham caído após a remoção do kit ou 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 utilizar um cartucho que tenha um tubo de reação danificado.
- Cada cartucho de utilização única do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV é utilizado para processar apenas 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 pacientes diferentes para evitar a contaminação de amostras ou de reagentes.
- Usar batas limpas e luvas. 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^{8,9}

- Palavra-sinal: AVISO
- **Declarações de perigo GHS da ONU**
 - Nocivo por ingestão
 - Pode ser nocivo em contacto com a pele
 - Provoca irritação ocular
- **Declarações de precaução 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. Continuar 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 (meio de transporte universal, tubo de 3 ml com meio de transporte). As amostras devem ser transportadas a 2 °C–8 °C. As amostras podem ser conservadas à temperatura ambiente (15 °C–30 °C) durante até 24 horas e refrigeradas (2 °C–8 °C) até sete dias até à realização de testes no GeneXpert.

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

13 Procedimento

13.1 Preparação do cartucho

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

1. Retire um cartucho da embalagem.
2. 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, fazendo o fluido sair para dentro da abertura grande do cartucho (Figura 1).
4. Feche a tampa do cartucho.

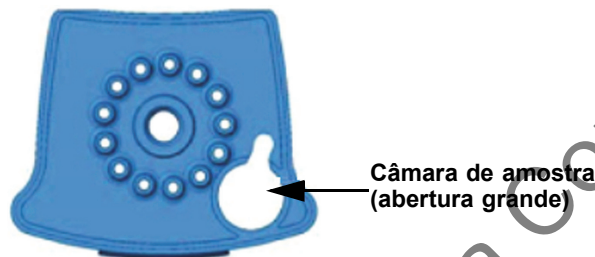


Figura 1. Cartucho do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV (vista superior)

13.2 Iniciar o teste

Importante Antes de iniciar o teste, certifique-se de que o ficheiro de definição do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV foi importado para o software. Esta secção discrimina os passos básicos para executar o teste. Para obter instruções detalhadas, consulte o *Manual do Utilizador do Sistema GeneXpert Dx* ou o *Manual do Utilizador do Sistema GeneXpert Infinity*, dependendo do modelo que estiver a utilizar.

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

1. Ligue o sistema do instrumento GeneXpert:
 - Se estiver a utilizar o instrumento GeneXpert Dx, comece por ligar o instrumento GX Dx e, de seguida, o computador. O software GeneXpert Dx iniciará 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 palavra-passe.
3. Na janela do Sistema GeneXpert, clique em **Criar teste (Create test)** (GeneXpert Dx) ou clique em **Encomendas (Orders)** e em **Encomendar teste (Order Test)** (Infinity). A janela **Criar teste (Create Test)** abre-se.
4. Leia a ID do paciente (Patient ID) (opcional). Se digitar a ID do paciente (Patient ID), assegure-se de que digita a ID do paciente (Patient ID) correta. A ID do paciente (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 (Sample ID) correta. A ID da amostra (Sample ID) é apresentada do lado esquerdo da janela Ver resultados (View Results) e está associada ao resultado.
6. Leia o código de barras do cartucho do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV. Utilizando a informação do código de barras, o software preenche automaticamente as caixas dos seguintes campos: ID lote de reagente (Reagent Lot ID), N/S do cartucho (Cartridge SN) e Prazo de validade (Expiration Date).

Nota Se o código de barras no cartucho do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV não for lido, repita o teste com um novo cartucho.

7. Faça a seleção adequada no menu pendente Seleccionar ensaio (Select Assay), conforme se mostra na Figura 2.
 - Gripe A, gripe B e vírus respiratório sincicial: Selecione **Xpert Xpress Flu_RSV**
 - Apenas gripe A e gripe B: Selecione **Xpert Xpress_Flu**
 - Apenas vírus respiratório sincicial: Selecione **Xpert Xpress_RSV**

Apenas o resultado para o ensaio selecionado neste passo será recolhido quando o teste é iniciado. Os resultados da gripe A, da gripe B e do vírus respiratório sincicial só serão recolhidos se tiver sido escolhido o ensaio Xpert Xpress Flu-RSV.

Figura 2. Janela Criar teste; menu Seleccionar ensaio

8. Clique em **Iniciar teste (Start Test)** (GeneXpert Dx) ou **Enviar (Submit)** (Infinity). Digite a sua palavra-passe na caixa de diálogo que surge.
9. 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

No caso do 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 verde desliga-se.
- C. Espere até que o sistema destranque o fecho da porta antes de abrir a porta do módulo e retirar o cartucho.
- D. 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 dos resultados. Para obter instruções mais detalhadas sobre como visualizar e imprimir os resultados consulte o *Manual do Operador do GeneXpert Dx System* ou o *Manual do Operador do GeneXpert Infinity System*, dependendo do instrumento utilizado.

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.

15 Controlo de qualidade

15.1 Controlos de qualidade integrados

CONTROL

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 contém Armored RNA[®], que é incluído em cada cartucho para verificar o processamento adequado da amostra. O SPC verifica se ocorreu a libertação de ARN dos vírus da gripe e vírus respiratório sincicial, quando presentes, 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.

Se amostra for negativa para vírus da gripe e vírus respiratório sincicial e o SPC falhar, o resultado é **INVÁLIDO (INVALID)**. Consulte Secção 17, Repetição de um teste.

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. Assim, ao realizar um teste no modo de ensaio Xpert Xpress RSV, uma amostra que seja fortemente positiva para gripe A ou gripe B poderá provocar a falha do SPC; caso a amostra seja negativa para vírus respiratório sincicial, será apresentado um resultado válido (**RSV NEGATIVO [RSV NEGATIVE]**) e não um resultado INVÁLIDO (INVALID).

- **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, vírus respiratório sincicial 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 ensaio Xpert Xpress Flu/RSV 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 ensaio Xpert Xpress Flu/RSV são apresentadas como **Flu A POSITIVO (Flu A POSITIVE)**. O ensaio Xpert Xpress Flu/RSV requer que o canal Gripe A 1 ou Gripe A 2 seja positivo para que um resultado **Flu A POSITIVO (Flu A POSITIVE)** possa ser apresentado. A Tabela 1 abaixo contém uma lista de todos os resultados 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
Flu A POSITIVO (Flu A POSITIVE)	POSIT.	POSIT./NEGAT.
	POSIT./NEGAT.	POSIT.
Flu A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE)	NEGAT.	NEGAT.

Os resultados apresentados nos testes com o ensaio Xpert Xpress Flu/RSV são automaticamente interpretados pelo sistema do instrumento GeneXpert, por meio da medição de sinais fluorescentes e algoritmos de cálculo integrados, e são apresentados de forma clara na janela Ver resultados (View Results). Todos os resultados possíveis são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Todos os resultados finais possíveis para o ensaio Xpert Xpress Flu/RSV

Texto do resultado	Gripe A 1	Gripe A 2	Gripe B	Vírus respiratório sincicial	SPC
Flu A POSITIVO (Flu A POSITIVE); Flu B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE); RSV NEGATIVO (RSV NEGATIVE)	POSIT.	POSIT./NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.	POSIT./NEGAT.
	POSIT./NEGAT.	POSIT.			
Flu A POSITIVO (Flu A POSITIVE); Flu B POSITIVO (Flu B POSITIVE); RSV NEGATIVO (RSV NEGATIVE)	POSIT.	POSIT./NEGAT.	POSIT.	NEGAT.	POSIT./NEGAT.
	POSIT./NEGAT.	POSIT.			
Flu A POSITIVO (Flu A POSITIVE); Flu B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE); RSV POSITIVO (RSV POSITIVE)	POSIT.	POSIT./NEGAT.	NEGAT.	POSIT.	POSIT./NEGAT.
	POSIT./NEGAT.	POSIT.			
Flu A POSITIVO (Flu A POSITIVE); Flu B POSITIVO (Flu B POSITIVE); RSV POSITIVO (RSV POSITIVE)	POSIT.	POSIT./NEGAT.	POSIT.	POSIT.	POSIT./NEGAT.
	POSIT./NEGAT.	POSIT.			
Flu A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE); Flu B POSITIVO (Flu B POSITIVE); RSV NEGATIVO (RSV NEGATIVE)	NEGAT.	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.	POSIT./NEGAT.
Flu A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE); Flu B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE); RSV POSITIVO (RSV POSITIVE)	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.	POSIT.	POSIT./NEGAT.
Flu A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE); Flu B POSITIVO (Flu B POSITIVE); RSV POSITIVO (RSV POSITIVE)	NEGAT.	NEGAT.	POSIT.	POSIT.	POSIT./NEGAT.
Flu A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE); Flu B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE); RSV NEGATIVO (RSV NEGATIVE)	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.	POSIT.
INVÁLIDO (INVALID)	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.
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)	SEM RESULTADO (NO RESULT)	SEM RESULTADO (NO RESULT)

Consulte a Tabela 3, Tabela 4 e Tabela 5 e a Figura 3 até à Figura 20 para exemplos específicos e para interpretar as declarações de resultados para os ensaios Xpert Xpress Flu/RSV, Xpert Xpress Flu e Xpert Xpress RSV. O formato dos resultados apresentado irá variar, dependendo da escolha de execução do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV, Xpert Xpress Flu ou Xpert Xpress RSV selecionada pelo utilizador.

A Tabela 3 mostra todos os resultados possíveis quando o modo de ensaio Xpert Xpress Flu-RSV está selecionado.

Tabela 3. Resultados e interpretação do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV

Resultado	Interpretação
<p>Flu A POSITIVO (Flu A POSITIVE); Flu B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE); RSV NEGATIVO (RSV NEGATIVE)</p> <p>Consulte Figura 3.</p>	<p>É detetado o ARN-alvo da gripe A; não é detetado o ARN-alvo da gripe B; não é detetado o ARN-alvo do vírus respiratório sincicial.</p> <ul style="list-style-type: none"> O alvo da gripe A tem um Ct (limite de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) 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.
<p>Flu A POSITIVO (Flu A POSITIVE); Flu B POSITIVO (Flu B POSITIVE); RSV NEGATIVO (RSV NEGATIVE)**</p> <p>Consulte Figura 4.</p>	<p>É detetado o ARN-alvo da gripe A; é detetado o ARN-alvo da gripe B; não é detetado o ARN-alvo do vírus respiratório sincicial.</p> <ul style="list-style-type: none"> O alvo da gripe A tem um Ct (limite de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) superior ao limiar definido. O alvo da gripe B tem um Ct (limite de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) 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.
<p>Flu A POSITIVO (Flu A POSITIVE); Flu B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE); RSV POSITIVO (RSV POSITIVE)**</p> <p>Consulte Figura 5.</p>	<p>É detetado o ARN-alvo da gripe A; não é detetado o ARN-alvo da gripe B; é detetado o ARN-alvo do vírus respiratório sincicial.</p> <ul style="list-style-type: none"> O alvo da gripe A tem um Ct (limite de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) superior ao limiar definido. O alvo do vírus respiratório sincicial tem um Ct (limite de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) superior ao limiar definido. SPC — NA (não aplicável) (NA [not applicable]); o SPC é ignorado porque a amplificação do alvo da gripe A e do vírus respiratório sincicial pode competir com este controlo. Verificação da sonda — APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
<p>Flu A POSITIVO (Flu A POSITIVE); Flu B POSITIVO (Flu B POSITIVE); RSV POSITIVO (RSV POSITIVE)**</p> <p>Consulte Figura 6.</p>	<p>É detetado o ARN-alvo da gripe A; é detetado o ARN-alvo da gripe B; é detetado o ARN-alvo do vírus respiratório sincicial.</p> <ul style="list-style-type: none"> O alvo da gripe A tem um Ct (limite de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) superior ao limiar definido. O alvo da gripe B tem um Ct (limite de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) superior ao limiar definido. O alvo do vírus respiratório sincicial tem um Ct (limite de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) superior ao limiar definido. SPC — NA (não aplicável) (NA [not applicable]); o SPC é ignorado porque a amplificação do alvo da gripe A, da gripe B e do vírus respiratório sincicial pode competir com este controlo. Verificação da sonda — APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.

Tabela 3. Resultados e interpretação do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV (Continuação)

Resultado	Interpretação
Flu A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE); Flu B POSITIVO (Flu B POSITIVE); RSV NEGATIVO (RSV NEGATIVE) Consulte Figura 7.	Não é detetado o ARN-alvo da gripe A; é detetado o ARN-alvo da gripe B; não é detetado o ARN-alvo do vírus respiratório sincicial. <ul style="list-style-type: none"> O alvo da gripe B tem um Ct (limite de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) 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.
Flu A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE); Flu B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE); RSV POSITIVO (RSV POSITIVE) Consulte Figura 8.	Não é detetado o ARN-alvo da gripe A; não é detetado o ARN-alvo da gripe B; é detetado o ARN-alvo do vírus respiratório sincicial. <ul style="list-style-type: none"> O alvo do vírus respiratório sincicial tem um Ct (limite de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) superior ao limiar definido. SPC — NA (não aplicável) (NA [not applicable]); o SPC é ignorado porque a amplificação do alvo do vírus respiratório sincicial pode competir com este controlo. Verificação da sonda — APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
Flu A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE); Flu B POSITIVO (Flu B POSITIVE); RSV POSITIVO (RSV POSITIVE)** Consulte Figura 9.	Não é detetado o ARN-alvo da gripe A; é detetado o ARN-alvo da gripe B; é detetado o ARN-alvo do vírus respiratório sincicial. <ul style="list-style-type: none"> O alvo da gripe B tem um Ct (limite de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) superior ao limiar definido. O alvo do vírus respiratório sincicial tem um Ct (limite de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) superior ao limiar definido. SPC — NA (não aplicável) (NA [not applicable]); o SPC é ignorado porque a amplificação do alvo da gripe B e do vírus respiratório sincicial pode competir com este controlo. Verificação da sonda — APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
Flu A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE); Flu B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE); RSV NEGATIVO (RSV NEGATIVE) Consulte Figura 10.	Não é detetado o ARN-alvo da gripe A; não é detetado o ARN-alvo da gripe B; não é detetado o ARN-alvo do vírus respiratório sincicial. <ul style="list-style-type: none"> Os ARN-alvo da gripe A, da gripe B e do vírus respiratório sincicial não são detetados. SPC — APROVADO (PASS); o SPC tem um Ct (limiar de ciclo) dentro do intervalo válido e um ponto final superior à definição do limiar. Verificação da sonda — APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
INVÁLIDO (INVALID) Consulte Figura 11.	O SPC não preenche os critérios de aceitação. A presença ou ausência dos ARN-alvo não pode ser determinada. Repita o teste de acordo com as instruções da Secção 17.2, Procedimento de repetição do teste.
ERRO (ERROR) Consulte Figura 12.	Não é possível determinar a presença ou ausência de ARN alvo da gripe A, gripe B e/ou vírus respiratório sincicial. Repita o teste de acordo com as instruções da 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) Vírus respiratório sincicial — SEM RESULTADO (NO RESULT) SPC — SEM RESULTADO (NO RESULT) Verificação da sonda — FALHOU (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.

Tabela 3. Resultados e interpretação do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV (Continuação)

Resultado	Interpretação
SEM RESULTADO (NO RESULT) Consulte Figura 13.	Não é possível determinar a presença ou ausência de ARN alvo da gripe A, gripe B e/ou vírus respiratório sincicial. Repita o teste de acordo com as instruções da Secção 17.2, Procedimento de repetição do teste. SEM RESULTADO (NO RESULT) indica que os dados colhidos foram 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) Vírus respiratório sincicial — SEM RESULTADO (NO RESULT) SPC – SEM RESULTADO (NO RESULT) Verificação da sonda — NA (não aplicável) (NA [not applicable])

** Nota: devido à baixa incidência de coinfecção por dois ou mais vírus (gripe A, gripe B ou vírus respiratório sincicial), recomenda-se que as amostras sejam submetidas a repetição dos testes caso sejam detetados numa única amostra ácidos nucleicos de dois ou mais analitos. Repita o teste de acordo com as instruções da Secção 17.2, Procedimento de repetição do teste.

A Tabela 4 mostra todos os resultados possíveis quando o modo de ensaio Xpert Xpress Flu está selecionado.

Tabela 4. Resultados e interpretação do ensaio Xpert Xpress Flu

Resultado	Interpretação
Flu A POSITIVO (Flu A POSITIVE); Flu B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE) Consulte Figura 14.	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 (ponto final) 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.
Flu A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE); Flu B POSITIVO (Flu B POSITIVE) Consulte Figura 15.	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 (ponto final) 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.
Flu A POSITIVO (Flu A POSITIVE); Flu B POSITIVO (Flu B POSITIVE)** Consulte Figura 16.	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 (ponto final) superior ao limiar definido. O alvo da gripe B tem um Ct (limite de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) 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.
Flu A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE); Flu B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE) Consulte Figura 17.	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 (PASS); o SPC tem um Ct (limite de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) superior à definição do limiar. Verificação da sonda: APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.

Tabela 4. Resultados e interpretação do ensaio Xpert Xpress Flu (Continuação)

Resultado	Interpretação
ERRO (ERROR)	<p>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 da Secção 17.2, Procedimento de repetição do teste.</p> <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 (FAIL)*; um ou todos os resultados de verificação da sonda falharam. <p>* 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.</p>
SEM RESULTADO (NO RESULT)	<p>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 da Secção 17.2, Procedimento de repetição do teste. SEM RESULTADO (NO RESULT) indica que os dados colhidos foram insuficientes. Por exemplo, o operador parou um teste que estava em curso ou a alimentação elétrica falhou.</p> <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 Tabela 5 mostra todos os resultados possíveis quando o modo de ensaio Xpert Xpress_RSV está selecionado.

Tabela 5. Resultados e interpretação do ensaio Xpert Xpress RSV

Resultado	Interpretação
RSV POSITIVO (RSV POSITIVE) Consulte Figura 18.	<p>O ARN alvo do vírus respiratório sincicial é detetado.</p> <ul style="list-style-type: none"> O alvo do vírus respiratório sincicial tem um Ct (limite de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) superior ao limiar definido. SPC: NA (não aplicável) (NA [not applicable]); o SPC é ignorado porque a amplificação do alvo do vírus respiratório sincicial pode competir com este controlo. Verificação da sonda: APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
RSV NEGATIVO (RSV NEGATIVE) Consulte a Figura 19 e Figura 20.	<p>Não é detetado ARN do vírus respiratório sincicial.</p> <ul style="list-style-type: none"> Não é detetado ARN do vírus respiratório sincicial. SPC: APROVADO (PASS); o SPC tem um Ct (limite de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) superior à definição do limiar. Verificação da sonda: APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
INVÁLIDO (INVALID)	<p>O SPC não preenche os critérios de aceitação. A presença ou ausência dos ARN-alvo não pode ser determinada. Repita o teste de acordo com as instruções na Secção 17.2, Procedimento de repetição do teste.</p>

Tabela 5. Resultados e interpretação do ensaio Xpert Xpress RSV (Continuação)

Resultado	Interpretação
ERRO (ERROR)	<p>A presença ou ausência de ARN-alvo do vírus respiratório sincicial não pode ser determinada. Repita o teste de acordo com as instruções da Secção 17.2, Procedimento de repetição do teste</p> <ul style="list-style-type: none"> Vírus respiratório sincicial: SEM RESULTADO (NO RESULT) SPC: SEM RESULTADO (NO RESULT) Verificação da sonda: FALHOU (FAIL)*; um ou todos os resultados de verificação da sonda falharam. <p>* 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.</p>
SEM RESULTADO (NO RESULT)	<p>Não é possível determinar a presença ou ausência de ARN de RSV. Repita o teste de acordo com as instruções na Secção 17.2, Procedimento de repetição do teste. SEM RESULTADO (NO RESULT) indica que os dados colhidos foram insuficientes. Por exemplo, o operador parou um teste que estava em curso ou a alimentação elétrica falhou.</p> <ul style="list-style-type: none"> Vírus respiratório sincicial: SEM RESULTADO (NO RESULT) SPC: SEM RESULTADO (NO RESULT) Verificação da sonda: NA (não aplicável) (NA [not applicable])

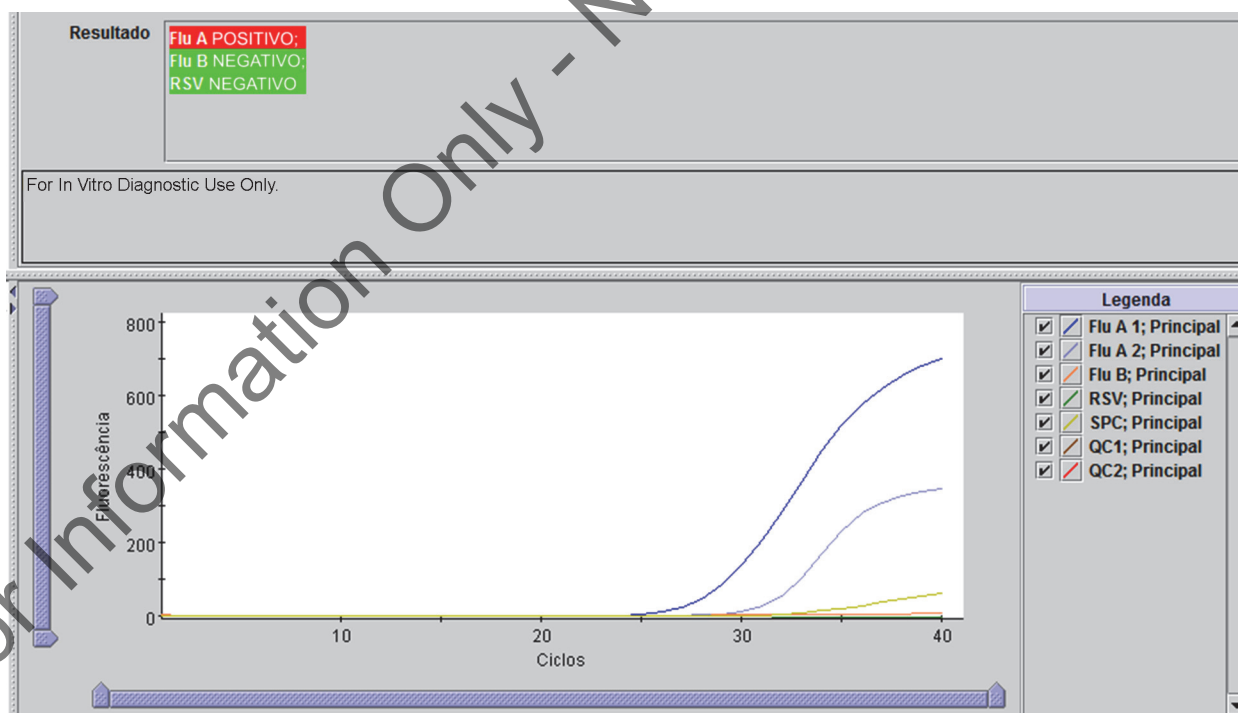


Figura 3. Xpert Xpress Flu/RSV US-IVD: Exemplo de um resultado positivo para a gripe A

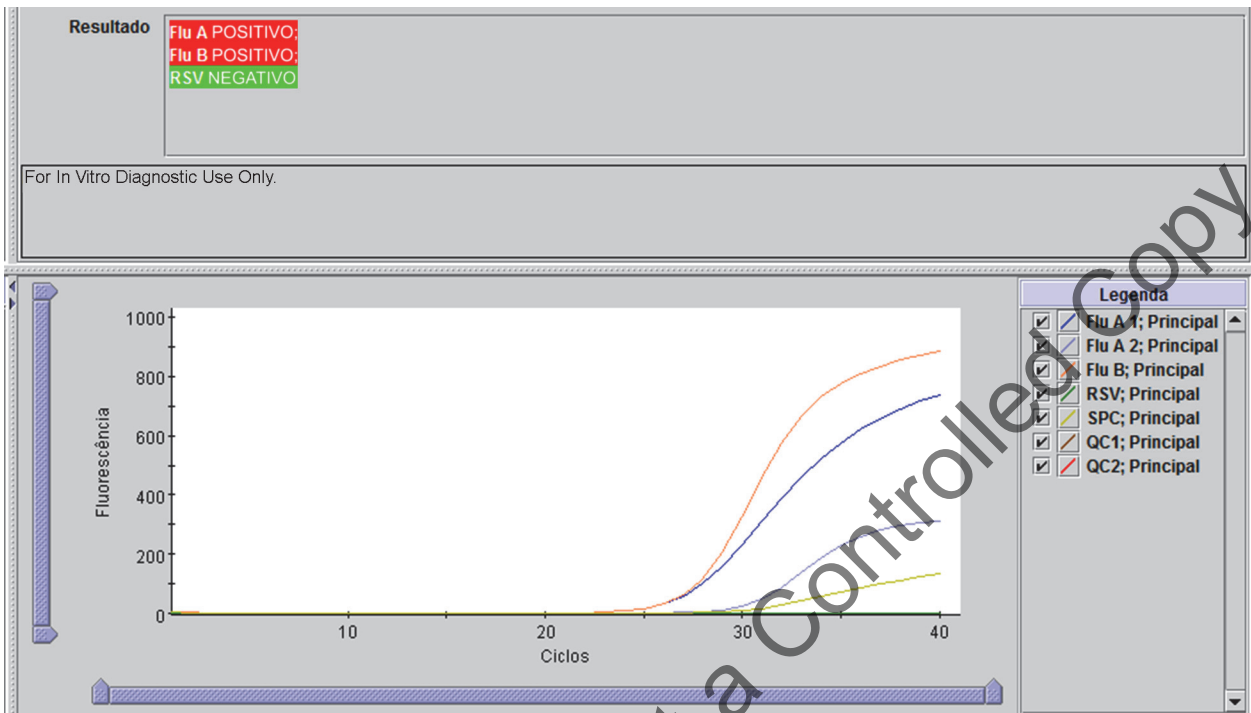


Figura 4. Xpert Xpress Flu/RSV US-IVD: Exemplo de um resultado positivo para a gripe A e gripe B

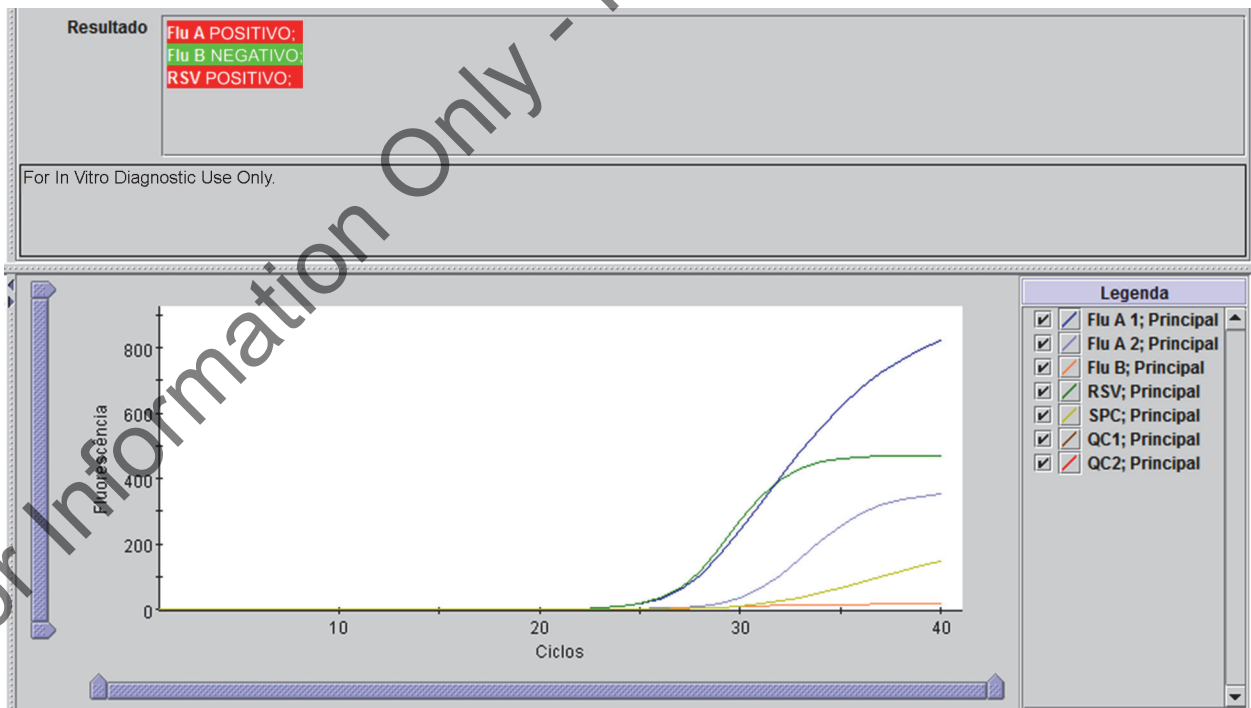


Figura 5. Xpert Xpress Flu/RSV US-IVD: Exemplo de um resultado positivo para gripe A e o vírus respiratório sincial e o vírus respiratório sincial

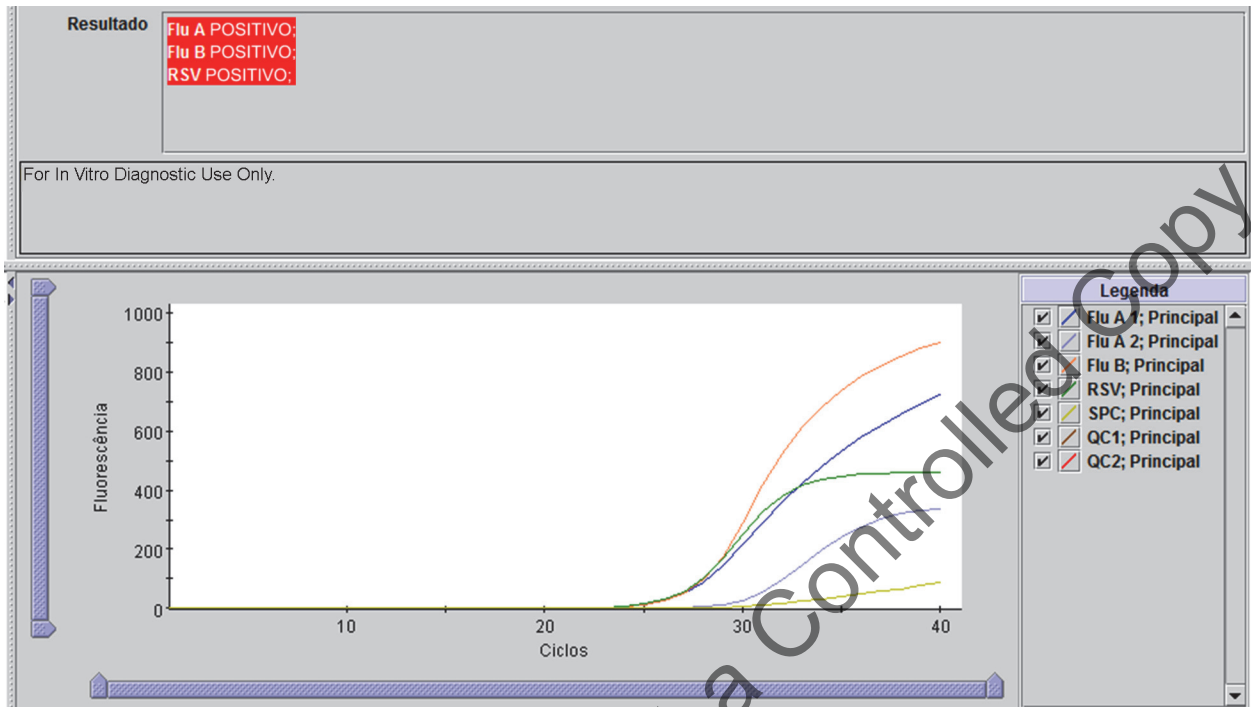


Figura 6. Xpert Xpress Flu/RSV US-IVD: Exemplo de um resultado positivo para a gripe A, a gripe B e o vírus respiratório sincial

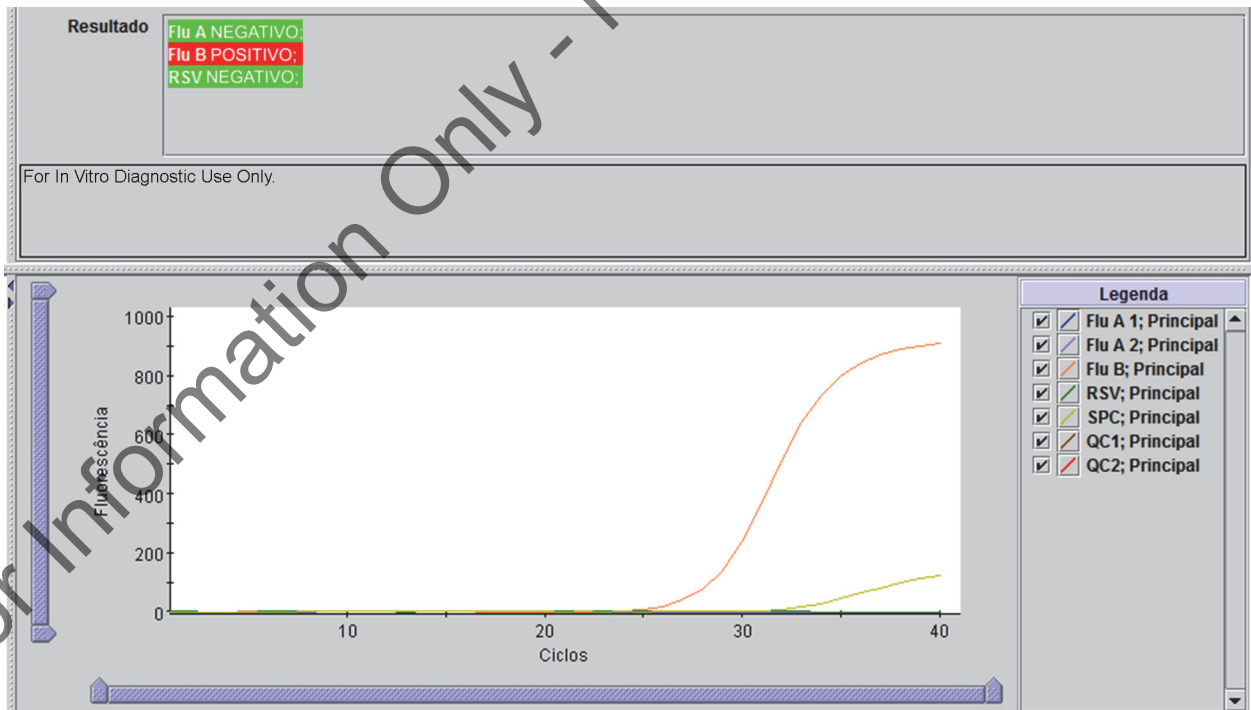


Figura 7. Xpert Xpress Flu/RSV US-IVD: Exemplo de um resultado positivo para a gripe B

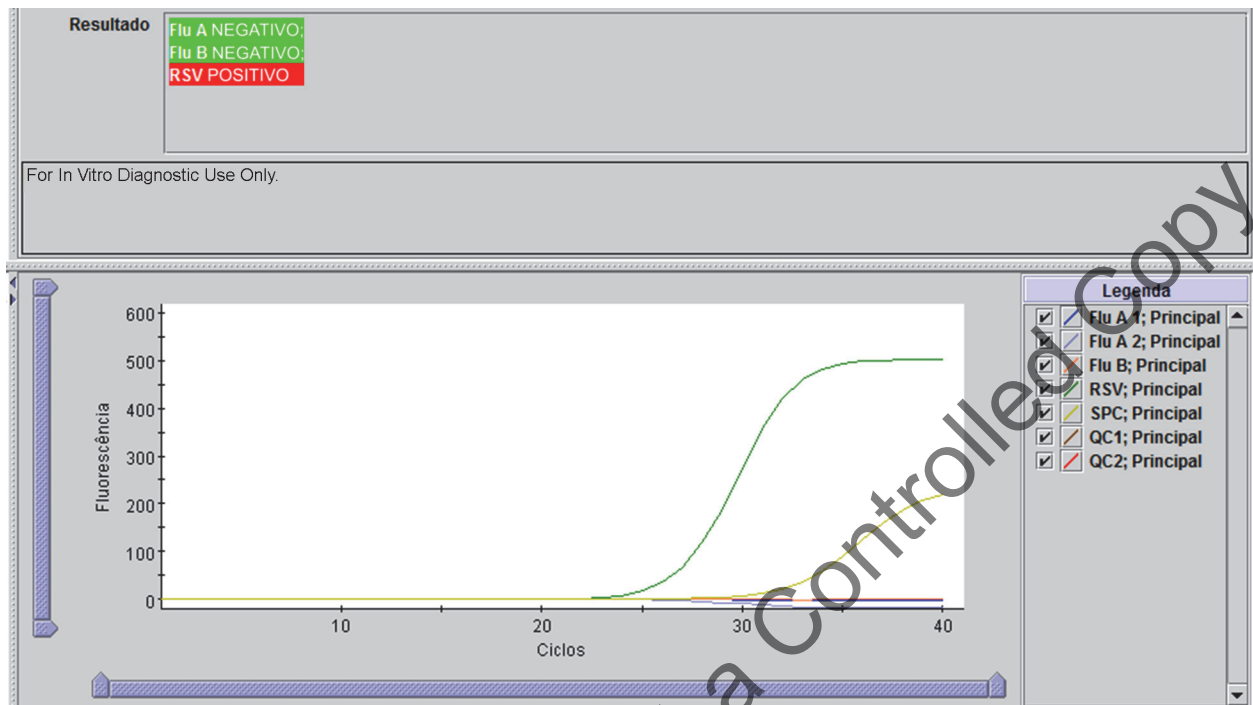


Figura 8. Xpert Xpress Flu/RSV US-IVD: Exemplo de um resultado positivo para o vírus respiratório sincicial

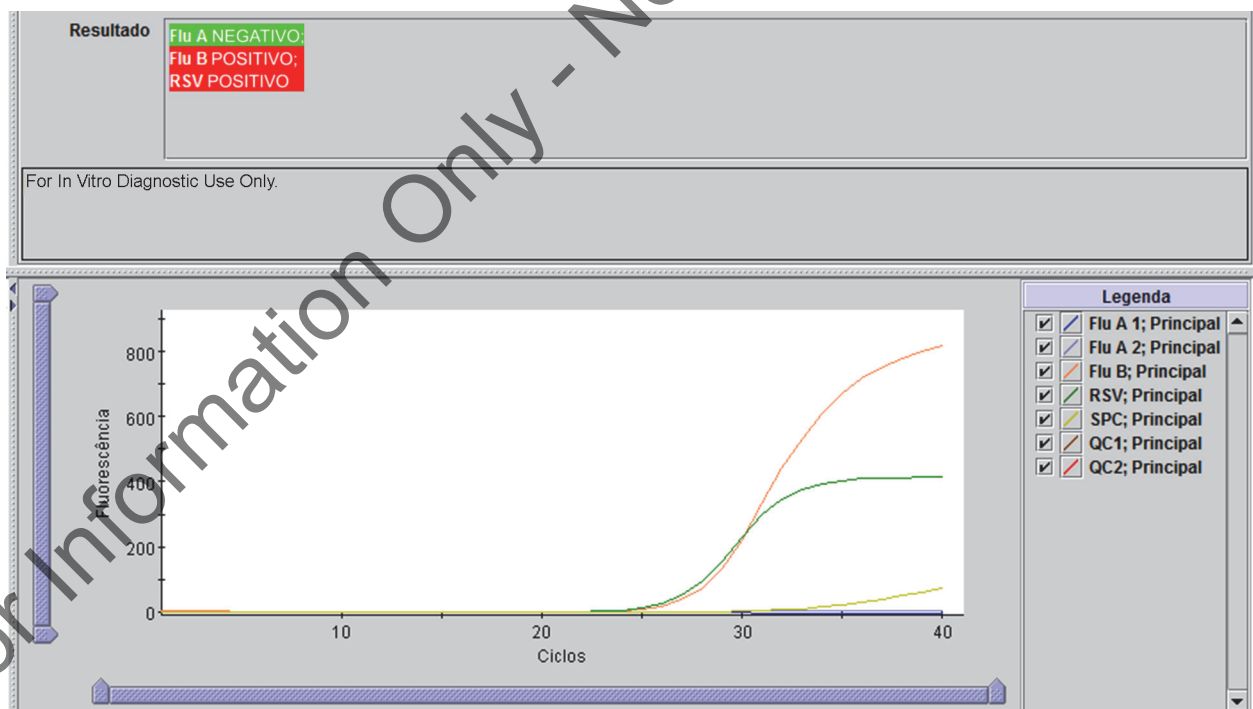


Figura 9. Xpert Xpress Flu/RSV US-IVD: Exemplo de um resultado positivo para a gripe B e o vírus respiratório sincicial

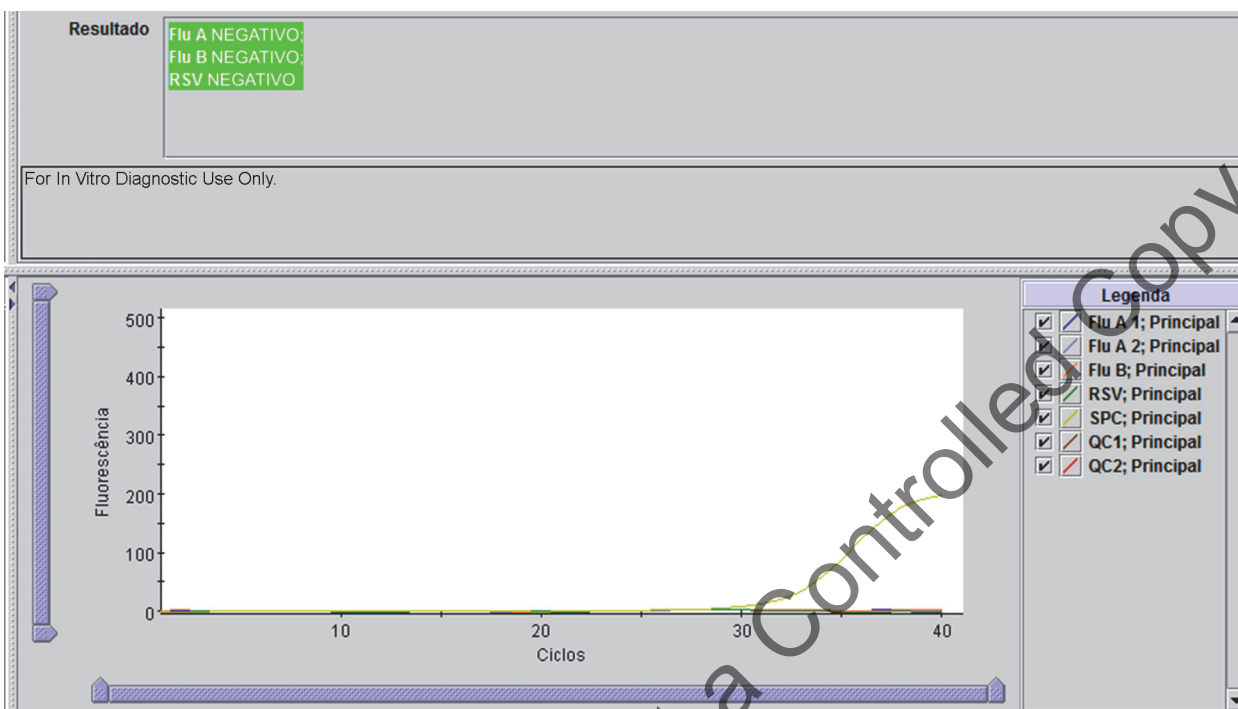


Figura 10. Xpert Xpress Flu/RSV US-IVD: Exemplo de um resultado negativo para a gripe A, a gripe B e o vírus respiratório sincial

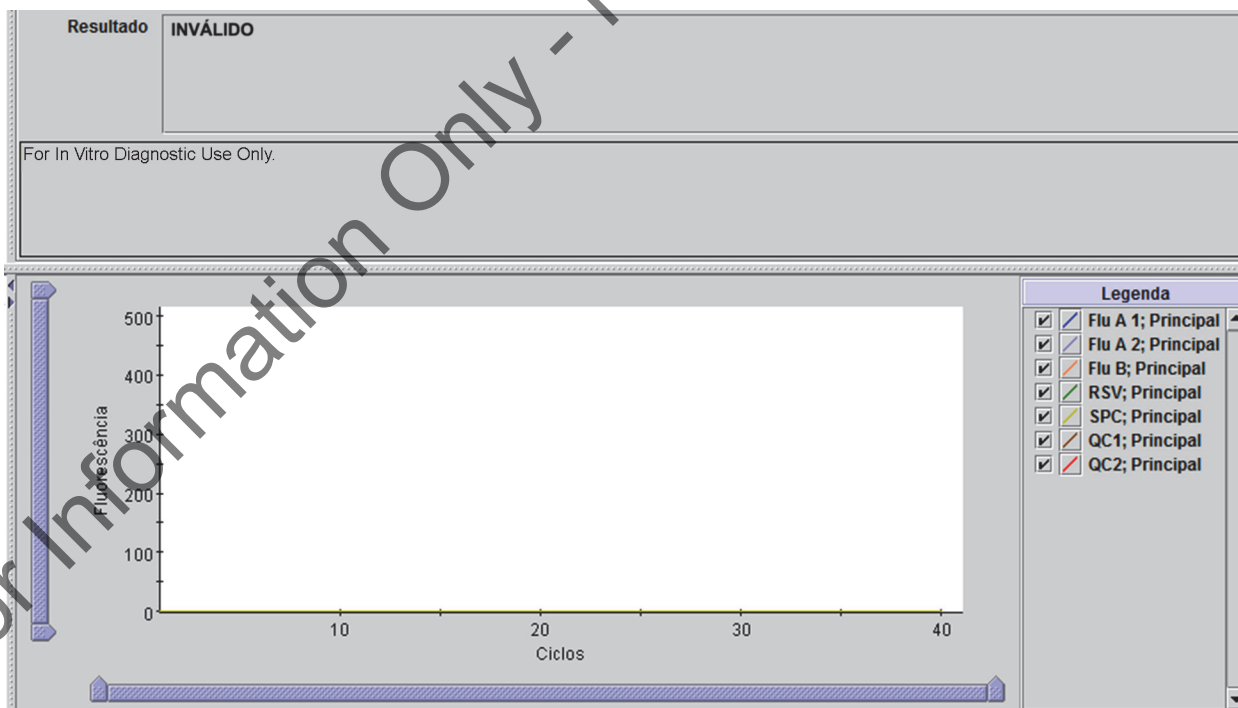


Figura 11. Xpert Xpress Flu/RSV US-IVD: Exemplo de um resultado inválido (O SPC não preenche os critérios de aceitação)



Figura 12. Xpert Xpress Flu/RSV US-IVD: Exemplo de um erro

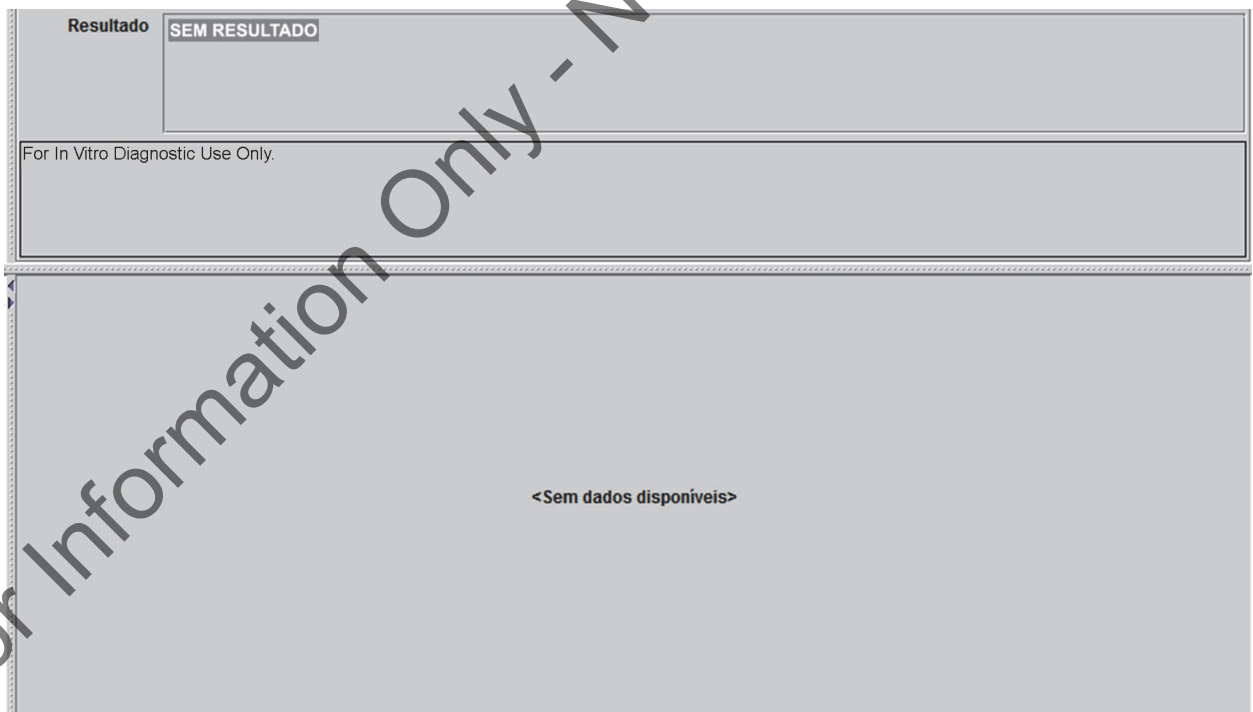


Figura 13. Xpert Xpress Flu/RSV US-IVD: Exemplo de sem resultado



Figura 14. Xpert Xpress Flu US-IVD: Exemplo de um resultado positivo para a gripe A

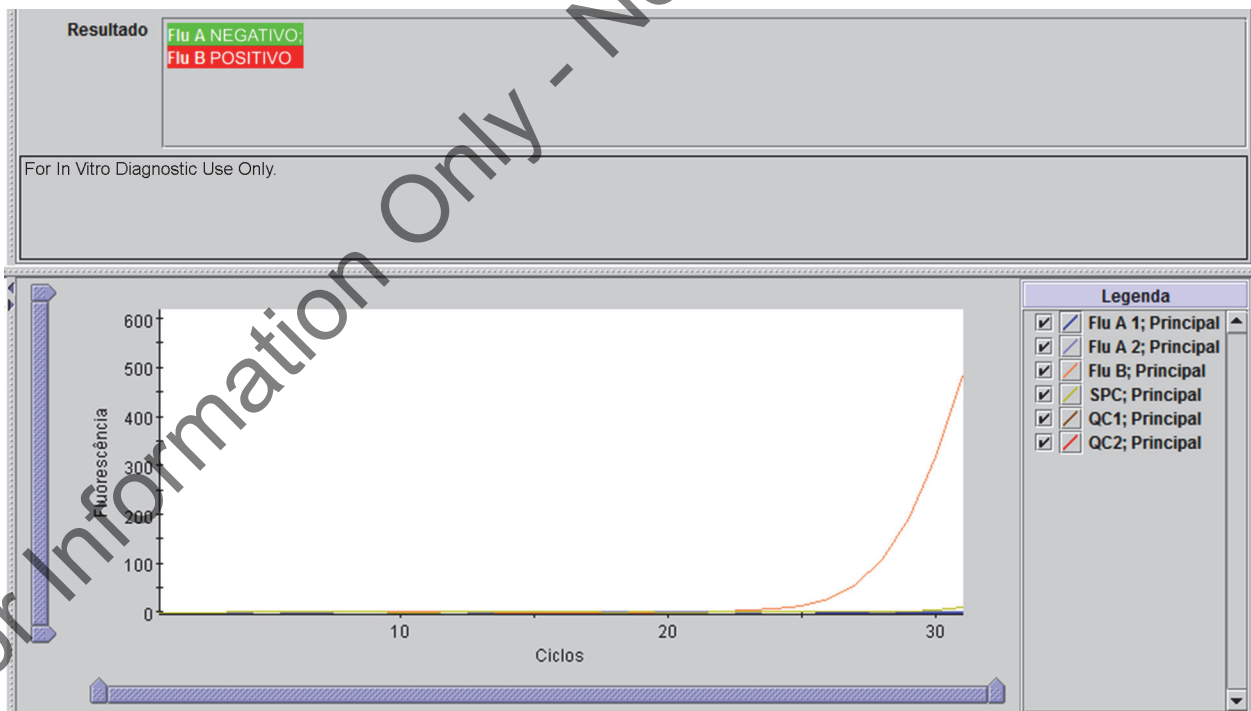


Figura 15. Xpert Xpress Flu US-IVD: Exemplo de um resultado positivo para a gripe B

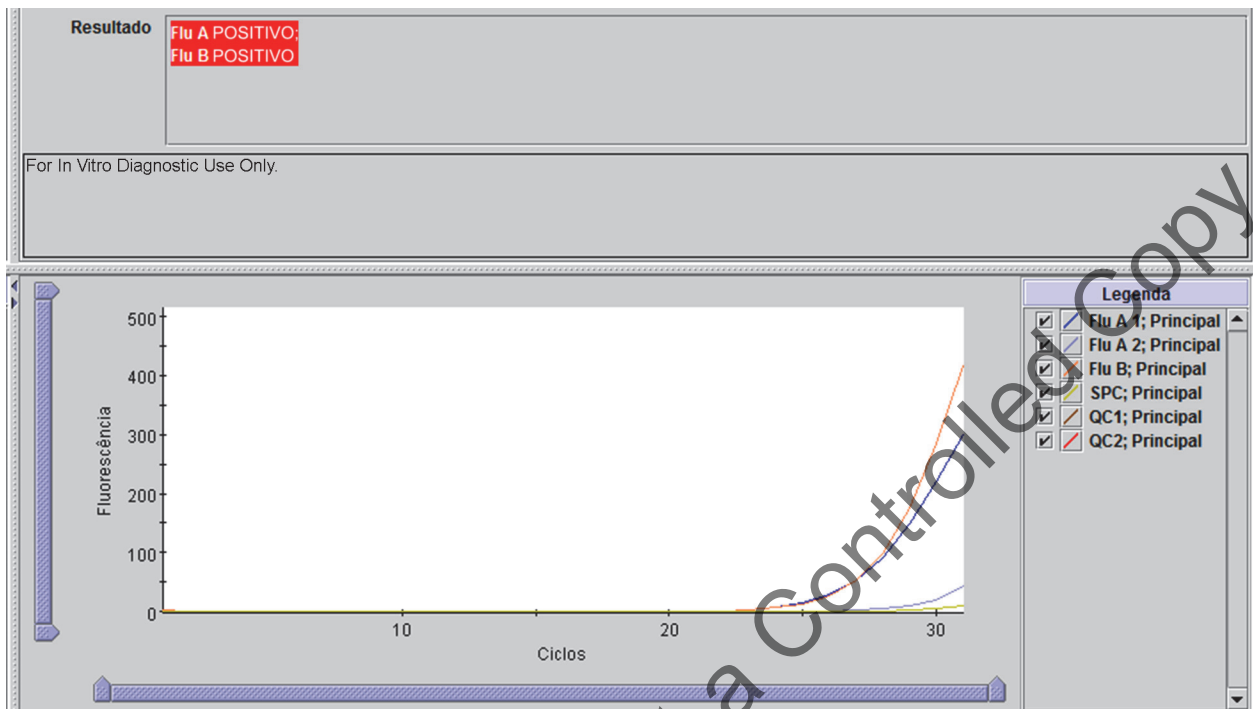


Figura 16. Xpert Xpress Flu US-IVD: Exemplo de um resultado positivo para a gripe A e gripe B

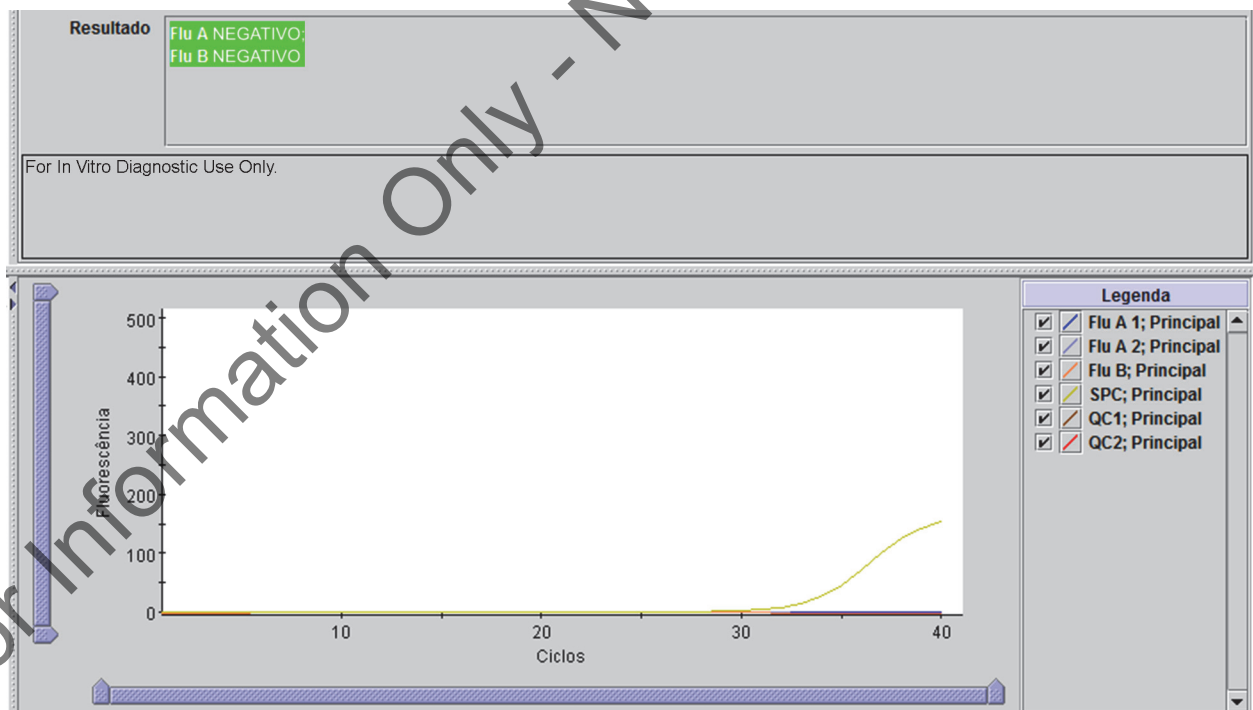


Figura 17. Xpert Xpress Flu US-IVD: Exemplo de um resultado negativo para a gripe A e a gripe B

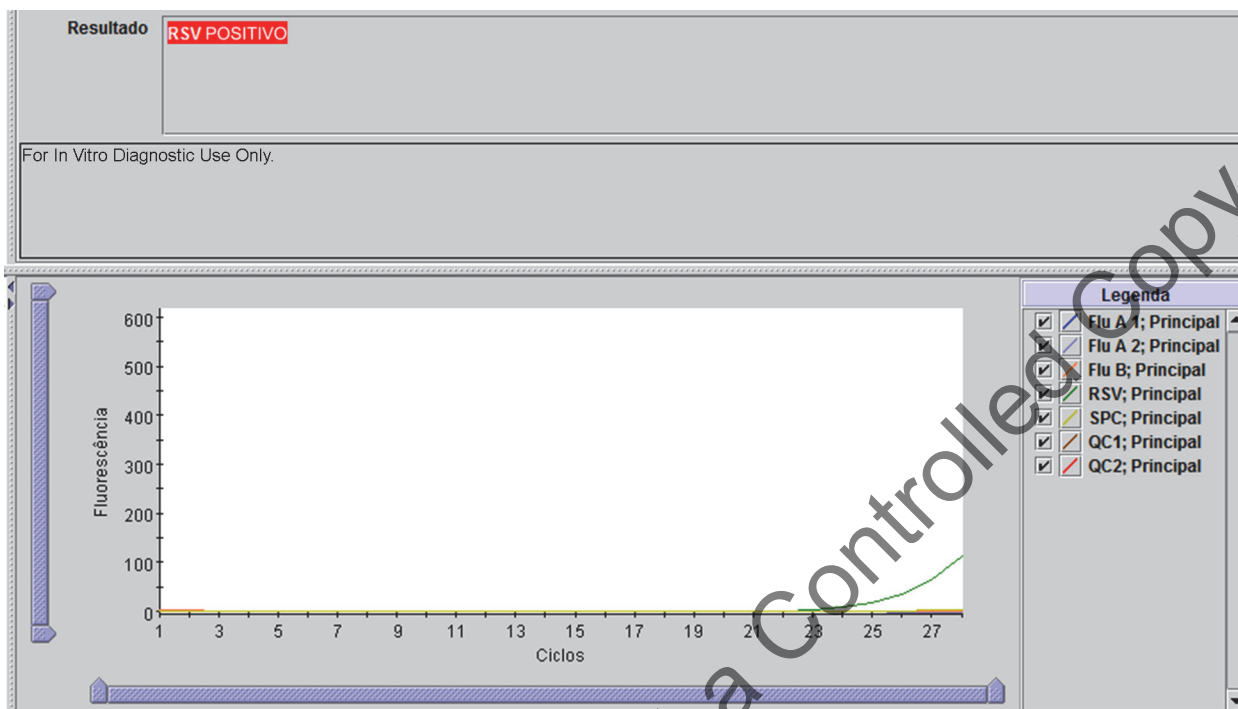


Figura 18. Xpert Xpress RSV US-IVD: Exemplo de um resultado positivo para o vírus respiratório sincicial

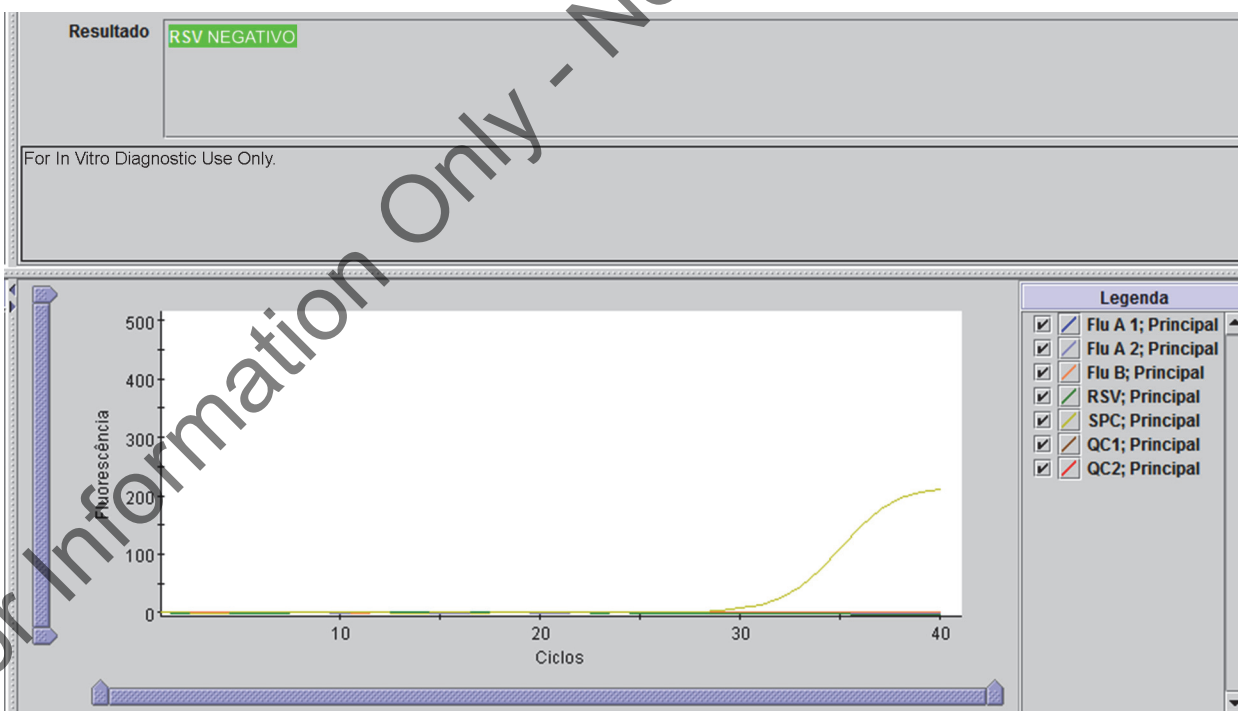


Figura 19. Xpert Xpress RSV US-IVD: Exemplo de um resultado negativo para o vírus respiratório sincicial

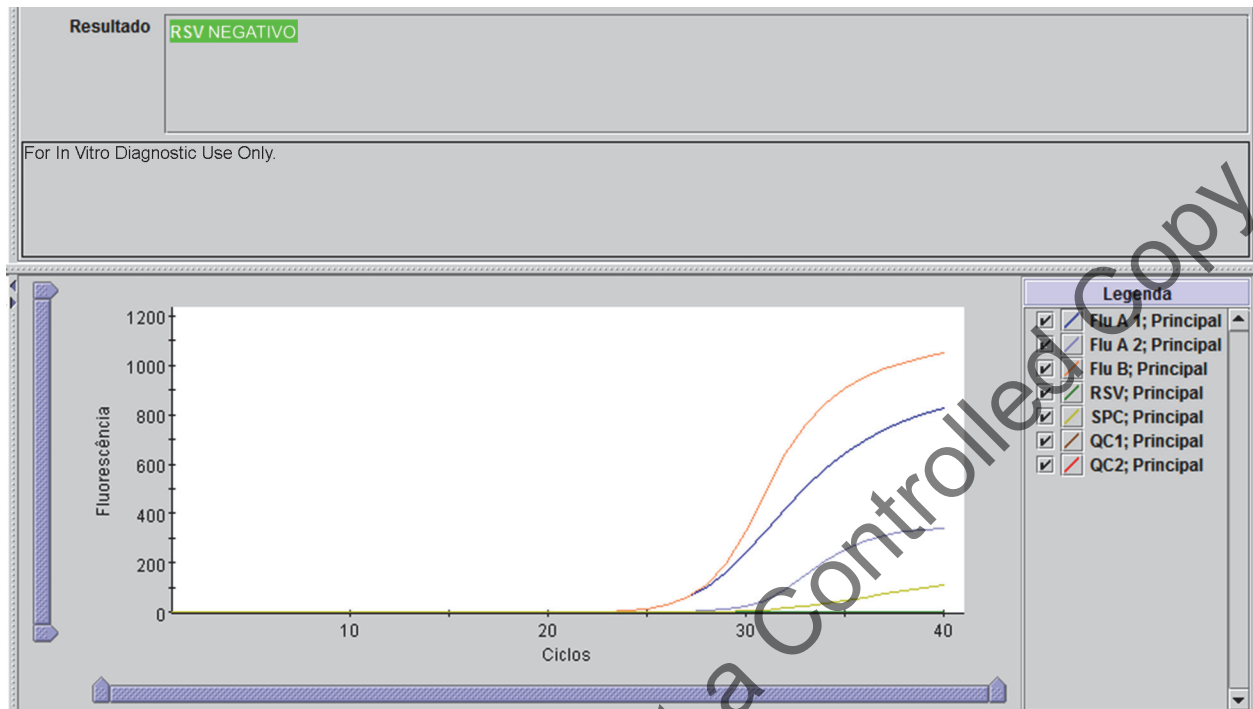


Figura 20. Xpert Xpress RSV US-IVD: Exemplo de um resultado negativo para o vírus respiratório sincial (Amostra contendo alvos de Gripe A e Gripe B)

17 Repetição de um teste

17.1 Motivos para repetir o ensaio

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

- Devido à baixa incidência de coinfeção por dois ou mais vírus (gripe A, gripe B e vírus respiratório sincial), recomenda-se que as amostras sejam submetidas a repetição dos testes caso sejam detetados numa única amostra ácidos nucleicos de dois ou mais analitos. Repita o teste de acordo com as instruções da Secção 17.2, Procedimento de repetição do teste abaixo.
- Um resultado **INVÁLIDO (INVALID)** indica que o controlo SPC falhou. A amostra não foi processada adequadamente, a PCR foi inibida ou a amostra não foi devidamente colhida.
- Um resultado **ERRO (ERROR)** pode dever-se, entre outras causas, a falha do controlo de verificação da sonda ou de se ultrapassarem os limites máximos de pressão.
- **SEM RESULTADO (NO RESULT)** indica que os dados colhidos foram 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 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. Siga o procedimento na Secção 13.2, Iniciar o teste.

18 Limitações

- O desempenho do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV foi validado utilizando apenas os procedimentos detalhados neste folheto informativo. Qualquer modificação destes procedimentos pode alterar o desempenho do teste.
- Os resultados do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV devem ser interpretados em conjunto com outros dados laboratoriais e clínicos disponíveis ao 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 evitarem resultados incorretos, é necessária uma cuidadosa conformidade com as instruções deste folheto.
- Podem ocorrer resultados falsos negativos se o vírus estiver presente em níveis abaixo do limite de deteção analítico.
- Os resultados negativos não excluem a infeção por vírus da gripe ou vírus respiratório sincicial e não devem ser utilizados como a única base para o tratamento ou outras decisões sobre o tratamento dos pacientes.
- Os resultados de estudos analíticos mostram um potencial para inibição competitiva em amostras com dois vírus diferentes.
- Ao utilizar o ensaio Xpert Xpress Flu/RSV no modo apenas para gripe, no caso de uma infeção mista, uma de duas infeções pode ser apresentada como **NEGATIVO (NEGATIVE)**.
- Os resultados do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV devem ser correlacionados com a história clínica, os dados epidemiológicos e outros dados disponíveis ao médico que avalia o paciente.
- O ácido nucleico viral pode persistir *in vivo*, independentemente da viabilidade do vírus. A deteção do(s) analito(s)-alvo não implica que o(s) vírus correspondente(s) seja(m) infeccioso(s), ou seja(m) o(s) agente(s) causador(es) dos sintomas clínicos.
- Este teste foi avaliado para utilização exclusiva com material de amostras humanas.
- Se o vírus sofrer mutação ou ocorrer outra alteração de sequência na região-alvo, os vírus da gripe e/ou o vírus respiratório sincicial podem não ser detetados ou podem ser detetados 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 pacientes sem sinais e sintomas de infeção por gripe ou por vírus respiratório sincicial.
- Este teste não foi avaliado para monitorização do tratamento de infeção por gripe ou vírus respiratório sincicial.
- Este teste não foi avaliado para rastreio de sangue ou de derivados de sangue quanto à presença do vírus da gripe ou do vírus respiratório sincicial.
- 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 organismos do trato respiratório além daqueles aqui descritos pode levar a resultados falsos.
- Este ensaio não foi avaliado em indivíduos imunocomprometidos.
- A exposição recente de pacientes 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 (pandémico antes de 2009), A/H7N9 (detetado na China em 2013) e A/H3N2v não foram estabelecidas.
- Este teste não se destina a diferenciar os subgrupos de vírus respiratório sincicial, subtipos do vírus da gripe A nem as linhagens do vírus da gripe B. Caso a diferenciação de estirpes e subtipos específicos de vírus respiratório sincicial ou gripe seja necessária, são necessários testes adicionais, consultando os departamentos de saúde pública estaduais ou locais.

19 Valores esperados

O estudo clínico do Xpert Xpress Flu/RSV para avaliar o desempenho em zaragoas NF incluiu um total de 1139 amostras frescas colhidas prospetivamente e 912 amostras NF colhidas consecutivamente e conservadas por congelação. O número e a percentagem de casos positivos para um ou mais de gripe A, gripe B e vírus respiratório sincicial, conforme determinados pelo ensaio Xpert Xpress Flu/RSV, são mostrados por faixa etária na Tabela 6.

Tabela 6. Grupo etário dos casos positivos para gripe A, gripe B e vírus respiratório sincicial no ensaio Xpert Xpress Flu/RSV — zaragoas NF^a

Grupo etário	Número de pacientes	% do total	Gripe A		Gripe B		Vírus respiratório sincicial	
			Número de positivos	Taxa de positividade	Número de positivos	Taxa de positividade	Número de positivos	Taxa de positividade
≤ 5 anos	360	17,6%	25	6,9%	18	5,0%	28	7,8%
6–21 anos	225	11,0%	18	8,0%	30	13,3%	7	3,1%
22–59 anos	729	35,5%	52	7,1%	26	3,6%	15	2,1%
≥ 60 anos	736	35,9%	32	4,3%	22	3,0%	26	3,5%
Desconhecid	1	< 0,1%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Total	2051	100%	127	6,2%	96	4,7%	76	3,7%

- a. Dois indivíduos apresentaram infeções múltiplas no ensaio Xpert Xpress Flu/RSV e, portanto, são contabilizados mais do que uma vez nesta tabela: POSIT. para gripe A e vírus respiratório sincicial [(1); POSIT. para gripe A no ensaio comparador] e POSIT. para gripe A e gripe B [(1); POSIT. para gripe A no ensaio comparador].

O estudo clínico do Xpert Xpress Flu/RSV para avaliar o desempenho para a deteção de gripe A e gripe B em amostras N incluiu um total de 1598 amostras N frescas colhidas prospetivamente. O número e a percentagem de casos positivos para um ou mais de gripe A e gripe B, conforme determinados pelo ensaio Xpert Xpress Flu/RSV, são mostrados por faixa etária na Tabela 7.

Tabela 7. Grupo etário dos casos positivos para Gripe A e Gripe B no ensaio Xpert Xpress Flu/RSV — amostras N^a

Grupo etário	Número de pacientes	% do total	Gripe A		Gripe B	
			Número de positivos	Taxa de positividade	Número de positivos	Taxa de positividade
≤ 5 anos	604	37,8%	67	11,1%	26	4,3%
6–21 anos	273	17,1%	66	24,2%	26	9,5%
22–59 anos	554	34,7%	58	10,5%	19	3,4%
≥ 60 anos	167	10,5%	30	18,0%	3	1,8%
Total	1598	100%	221	13,8%	74	4,6%

- a. Um indivíduo apresentou infeções múltiplas no ensaio Xpert Xpress Flu/RSV e, portanto, foi contabilizado mais do que uma vez nesta tabela. A amostra foi POSIT. para gripe B através do método comparador.

O estudo clínico do Xpert Xpress Flu/RSV para avaliar o desempenho para a deteção de vírus respiratório sincicial em amostras N incluiu um total de 1543 amostras N frescas colhidas prospetivamente. O número e a percentagem de casos positivos para vírus respiratório sincicial, conforme determinados pelo ensaio Xpert Xpress Flu/RSV, são mostrados por faixa etária na Tabela 8.

Tabela 8. Grupo etário dos casos positivos para vírus respiratório sincicial no ensaio Xpert Xpress Flu/RSV — amostras N

Grupo etário	Número de pacientes	% do total	Vírus respiratório sincicial	
			Número de positivos	Taxa de positividade
≤ 5 anos	587	38,0%	230	39,2%
6–21 anos	254	16,5%	11	4,3%
22–59 anos	537	34,8%	19	3,5%
≥ 60 anos	165	10,7%	21	12,7%
Total	1543	100%	281	18,2%

20 Características do desempenho

20.1 Desempenho clínico

As características do desempenho do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV 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 se obterem amostras recentes positivas para gripe e vírus respiratório sincicial, a população de amostras para este estudo foi suplementada com amostras colhidas consecutivamente e conservadas por congelamento.

As amostras foram colhidas a partir de:

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

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

20.2 Resultados totais

Amostras de zaragatoas NF

Testaram-se no total 2051 amostras de zaragatoas NF para gripe A, gripe B e vírus respiratório sincicial no ensaio Xpert Xpress Flu/RSV e no ensaio comparador. Das 2051 amostras de zaragatoas NF, 1139 eram amostras frescas colhidas prospectivamente e 912 eram amostras colhidas consecutivamente e conservadas por congelamento.

No caso das amostras de zaragatoas NF frescas colhidas prospectivamente, o ensaio Xpert Xpress Flu/RSV demonstrou ter uma CPP e CNP de 94,6% e 99,4% para a detecção da gripe A; de 100% e 99,2% para a gripe B, respetivamente; e de 100% e 99,8% para o vírus respiratório sincicial, respetivamente, em relação ao ensaio comparador (Tabela 9).

No caso de colheita consecutiva de amostras de zaragatoas NF conservadas por congelamento, o ensaio Xpert Xpress Flu/RSV demonstrou ter uma CPP e CNP de 100% e 98,0% para a detecção da gripe A, respetivamente; de 100% e 99,0% para a gripe B, respetivamente; e de 97,9% e 98,7% para o vírus respiratório sincicial, respetivamente, em relação ao ensaio comparador (Tabela 9).

No caso do conjunto de dados combinado, o ensaio Xpert Xpress Flu/RSV demonstrou ter uma CPP e CNP de 98,1% e 98,8% para a detecção da gripe A, respetivamente; de 100% e 99,1% para a gripe B, respetivamente; e de 98,4% e 99,3% para o vírus respiratório sincicial, respetivamente, em relação ao ensaio comparador (Tabela 9).

Tabela 9. Desempenho do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV em amostras de zaragoas NF

Tipo de colheita	Alvo	Número de pacientes	Verdadeiro positivo (VP)	Falso positivo (FP)	Verdadeiro negativo (VN)	Falso negativo (FN)	Concordância positiva percentual (CPP) (IC de 95%)	Concordância negativa percentual (CNP) (IC de 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	1088	9 ^c	100,0% (91,6-100,0)	99,2% (98,4-99,6)
	Vírus respiratório sincicial	1139	17	0	1120	2 ^d	100,0% (81,6-100,0)	99,8% (99,4-99,9)
Congelada Colhida Consecutivamente	Gripe A	912	68	0	827	17 ^e	100,0% (94,7-100,0)	98,0% (96,8-98,7)
	Gripe B	912	36	0	867	9 ^f	100,0% (90,4-100,0)	99,0% (98,1-99,5)
	Vírus respiratório sincicial	912	46	1 ^g	854	11 ^h	97,9% (88,9-99,6)	98,7% (97,7-99,3)
Combinado ^l	Gripe A	2051	103	2 ^a	1922	24 ⁱ	98,1% (93,3-99,5)	98,8% (98,2-99,2)
	Gripe B	2051	78	0	1955	18 ^j	100,0% (95,3-100,0)	99,1% (98,6-99,4)
	Vírus respiratório sincicial	2051	63	1 ^g	1974	13 ^k	98,4% (91,7-99,7)	99,3% (98,9-99,6)

- a. Resultados de teste por sequenciação: 2 em 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 amostra insuficiente para sequenciação.
- c. Resultados de teste por sequenciação: 6 em 9 foram positivos para Gripe B; 2 em 9 foram negativos para Gripe B; 1 em 9 amostra insuficiente para sequenciação.
- d. Resultados de teste por sequenciação: 0 em 2 foram positivos para vírus respiratório sincicial; 1 em 2 foram negativos para vírus respiratório sincicial; 1 em 2 amostras insuficientes para sequenciação.
- e. Resultados de teste por sequenciação: 7 em 17 foram positivos para Gripe A; 7 em 17 foram negativos para Gripe A; 3 em 17 amostras insuficientes para sequenciação.
- f. Resultados de teste por sequenciação: 7 em 9 foram positivos para Gripe B; 0 em 9 foram negativos para Gripe B; 2 em 9 amostra insuficiente para sequenciação.
- g. Resultados de teste por sequenciação: 1 em 1 RSV Negativo.
- h. Resultados de teste por sequenciação: 3 em 11 foram positivos para vírus respiratório sincicial; 2 em 11 foram negativos para vírus respiratório sincicial; 6 em 11 amostras insuficientes para sequenciação.
- i. Resultados de teste por sequenciação: 10 em 24 foram positivos para Gripe A; 10 em 24 foram negativos para Gripe A; 4 em 24 amostras insuficientes para sequenciação.
- j. Resultados de teste por sequenciação: 13 em 18 foram positivos para Gripe B; 2 em 18 foram negativos para Gripe B; 3 em 18 amostras insuficientes para sequenciação.
- k. Resultados de teste por sequenciação: 3 em 13 foram positivos para vírus respiratório sincicial; 3 em 13 foram negativos para vírus respiratório sincicial; 7 em 13 amostras insuficientes para sequenciação.

Adicionalmente, foram colhidas e testadas 98 amostras de zaragatoa NF pré-selecionadas conservadas por congelamento. Os seguintes resultados destes testes foram analisados separadamente: o ensaio Xpert Xpress Flu/RSV demonstrou ter uma CPP e CNP de 100% e 97,8% para a detecção da gripe A, respetivamente; de 100% e 96,6% para a gripe B, respetivamente; e de 100% e 100% para o vírus respiratório sincicial, respetivamente, em relação ao ensaio comparador.

Amostras N

Testaram-se no total 1598 amostras N para gripe A e gripe B no ensaio Xpert Xpress Flu/RSV e no ensaio comparador. Testaram-se no total 1543 amostras N para vírus respiratório sincicial no ensaio Xpert Xpress Flu/RSV e no ensaio comparador.

O ensaio Xpert Xpress Flu/RSV demonstrou ter uma CPP e CNP de 98,9% e 97,5% para a detecção da gripe A, respetivamente; de 98,4% e 99,3% para a gripe B, respetivamente; e de 98,2% e 99,1% para o vírus respiratório sincicial, respetivamente, em relação ao ensaio comparador (Tabela 10).

Tabela 10. Desempenho do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV em amostras N

Alvo ^a	Número de pacientes	Verdadeiro positivo (VP)	Falso positivo (FP)	Verdadeiro Negativo (VN)	Falso negativo (FN)	Concordância positiva percentual (CPP) (IC de 95%)	Concordância negativa percentual (CNP) (IC de 95%)
Gripe A	1598	186	2 ^b	1375	35 ^c	98,9% (96,2-99,7)	97,5% (96,6-98,2)
Gripe B	1598	63	1 ^d	1523	11 ^e	98,4% (91,7-99,7)	99,3% (98,7-99,6)
Vírus respiratório sincicial	1543	269	5 ^f	1257	12 ^g	98,2% (95,8-99,2)	99,1% (98,4-99,5)

- a. Cinco amostras foram positivas para Gripe A e Gripe B no Xpert
b. Resultados de teste por sequenciação: 1 de 2 Gripe A NEGAT.; 1 de 2 Gripe A POSIT.
c. Resultados de teste por sequenciação: 17 de 35 NEGAT. para Gripe A; 11 de 35 POSIT. para Gripe A; 7 de 35 inconclusivos.
d. Resultados de teste por sequenciação: 1 de 1 inconclusivo.
e. Resultados de teste por sequenciação: 5 de 11 POSIT. para Gripe B; 6 de 11 inconclusivos.
f. Resultados de teste por sequenciação: 3 de 5 RSV NEGAT.; 1 de 5 inconclusivo; 1 de 5 não realizado.
g. Resultados de teste por sequenciação: 5 de 12 RSV NEGAT.; 3 de 12 RSV POSIT.; 4 de 12 inconclusivos.

Taxa de resultados indeterminados

Das execuções do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV realizadas com amostras de zaragatoa NF e amostras N elegíveis, 97,8% (3594/3674) dessas amostras obtiveram sucesso na primeira tentativa. As restantes 80 apresentaram resultados indeterminados na primeira tentativa (39 ERRO [ERROR], 32 INVÁLIDO [INVALID] e 9 SEM RESULTADO [NO RESULT]). A taxa de resultados indeterminados foi de 2,2% (80/3674) com IC 95%: 1,8%–2,7%. Repetiu-se o teste para 60 das 80 amostras de casos indeterminados, das 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% (3649/3674). A taxa global de resultados indeterminados após a repetição do teste foi de 0,7% (25/3674) com IC 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 ensaio Xpert Xpress Flu/RSV 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, duas estirpes da gripe B, duas estirpes do vírus respiratório sincicial A (vírus respiratório sincicial A) e duas estirpes do vírus respiratório sincicial B (vírus respiratório sincicial B). Os vírus foram diluídos em matrizes clínicas de zaragatoas NF negativas agrupadas para a realização de testes. O LoD é definido como a menor concentração (dose infectante para cultura de tecidos [Tissue Culture Infective Dose], TCID₅₀/ml) por amostra que pode ser distinguida de forma reproduzível de amostras negativas com 95% de confiança, ou como a menor concentração à qual 19 de 20 réplicas são positivas. Cada estirpe foi testada em réplicas de 20 por concentração de vírus em cada matriz, em matriz clínica de zaragatoas NF e amostras N. Os valores dos LoD para cada estirpe testada são resumidos na Tabela 11, Tabela 12, Tabela 13, Tabela 14 e Tabela 15.

Tabela 11. 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/Califórnia/7/2009	0,020	0,018
Gripe A/Flórida/27/2011	0,040	0,04

Tabela 12. 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	0,013	0,006
Gripe A/Victoria/361/2011	0,750	0,21

Tabela 13. LoD confirmado (TCID₅₀/ml): Gripe B

Estirpe do vírus	LoD confirmado por probit (TCID ₅₀ /ml)	
	Matriz de zaragatoas NF	Matriz N
Gripe B/Mass/2/2012	0,400	0,07
Gripe B/Wisconsin/01/2011	0,190	0,17

Tabela 14. LoD confirmado (TCID₅₀/ml): Vírus respiratório sincicial A

Estirpe do vírus	LoD confirmado por probit (TCID ₅₀ /ml)	
	Matriz de zaragatoas NF	Matriz N
Vírus respiratório sincicial A/2/Austrália/61	0,870	0,32
Vírus respiratório sincicial A/Long/MD/56	1,100	0,45

Tabela 15. LoD confirmado (TCID₅₀/ml): Vírus respiratório sincicial B

Estirpe do vírus	LoD confirmado por probit (TCID ₅₀ /ml)	
	Matriz de zaragoas NF	Matriz N
Vírus respiratório sincicial B/Wash/18537/62	0,790	0,29
Vírus respiratório sincicial B/9320/MA/77	2,300	0,35

21.2 Especificidade analítica (exclusividade)

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

Tabela 16. Especificidade analítica do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV

Organismo	Concentração	Resultado		
		Gripe A	Gripe B	Vírus respiratório sincicial
<i>Sem controlo de modelo</i>	N. a.	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.
Adenovírus tipo 1	1,12E+06 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.
Adenovírus tipo 7	1,87E+05 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.
Coronavírus humano OC43	2,85E+05 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.
Coronavírus humano 229E	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.
Citomegalovírus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.
Ecovírus	3,31E+07 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.
Enterovírus	3,55E+05 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.
Vírus de Epstein Barr	7,16E+07 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.
VHS	8,90E+05 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.
Sarampo	6,31E+05 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.
Metapneumovírus humano	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.
Vírus da papeira	6,31E+06 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.
Parainfluenza humana tipo 1	1,15E+06 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.
Parainfluenza humana tipo 2	6,31E+05 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.
Parainfluenza humana tipo 3	3,55E+06 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.
Rinovírus tipo 1A	1,26E+05 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,00E+06 UFC/ml	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.
<i>Burkholderia cepacia</i>	3,30E+06 UFC/ml	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.
<i>Candida albicans</i>	3,20E+06 UFC/ml	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.
<i>Candida parapsilosis</i>	3,00E+06 UFC/ml	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.
<i>Bordetella pertussis</i>	3,30E+06 UFC/ml	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.

Tabela 16. Especificidade analítica do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV (Continuação)

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

21.3 Reatividade analítica (Inclusividade)

Foi avaliada a reatividade analítica do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV contra várias estirpes da gripe A H1N1 (sazonal antes de 2009), da gripe A H1N1 (pandêmica em 2009), da gripe A H3N2 (sazonal), da gripe A aviária (H5N1, H5N2, H6N2, H7N2, H7N3, H2N2, H7N9 e H9N2), da gripe B (representando estirpes das linhagens Victoria e Yamagata) e subgrupos A e B (vírus respiratório sincicial A e vírus respiratório sincicial B) do vírus respiratório sincicial, em níveis próximos do LoD analítico. Neste estudo com o ensaio Xpert Xpress Flu/RSV, testaram-se no total 53 estirpes, consistindo em 48 vírus da gripe (35 de gripe A e 13 de gripe B) e 5 estirpes de vírus respiratório sincicial. Foram testadas três réplicas para cada estirpe. Todas as estirpes de gripe e vírus respiratório sincicial tiveram resultado positivo nos três replicados, exceto uma estirpe de Gripe A H1N1 (A/Nova Jérsea/8/76), que teve resultado positivo em 2 de 3 replicados a 0,1 TCID50/ml. Os resultados são apresentados na tabela Tabela 17.

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

Tabela 17. Reatividade analítica (inclusividade) do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV

Vírus	Estirpe	Concentração-alvo	Resultado		
			Gripe A	Gripe B	Vírus respiratório sincicial
<i>Sem controlo de modelo</i>		n. a.	NEGAT.	NEGAT.	NEGAT.
Gripe A H1N1 (antes de 2009)	A/suína/Iowa/15/30	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/WS/33	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/PR/8/34	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Mal/302/54	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Denver/1/57	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Nova Jérsia/8/76	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Nova Caledónia/20/1999	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Nova Iorque/55/2004	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Ilhas Salomão/3/2006	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Taiwan/42/06	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Brisbane/59/2007	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
Gripe A H1N1 (pand. 2009)	A/suína/NY/02/2009	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Colorado/14/2012	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Washington/24/2012	0,1 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
Gripe A H3N2 (sazonal)	A/Aichi/2/68	2,0 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Hong Kong/8/68	2,0 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Port Chalmers/1/73	2,0 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Havai/15/2001	2,0 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Wisconsin/67/05	2,0 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Brisbane/10/2007	2,0 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Minnesota/11/2010 (H3N2)v	2,0 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Indiana/08/2011 (H3N2)v	2,0 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
A/Texas/50/2012	2,0 TCID ₅₀ /ml	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.	

Tabela 17. Reatividade analítica (inclusividade) do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV (Continuação)

Vírus	Estirpe	Concentração-alvo	Resultado		
			Gripe A	Gripe B	Vírus respiratório sincicial
Gripe A aviária	A/pato/Hunan/795/2002 (H5N1)	$\leq 1 \mu\text{g}/\mu\text{l}^{\text{a}}$	POSIT	NEGAT.	NEGAT.
	A/galinha/Hubei/327/2004 (H5N1)	$\leq 1 \mu\text{g}/\mu\text{l}$	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Anhui/01/2005 (H5N1)	$\leq 1 \mu\text{g}/\mu\text{l}$	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Zosterops japonicus/Hong Kong/1038/2006 (H5N1)	$\leq 1 \mu\text{g}/\mu\text{l}$	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/pato-real/WI/34/75 (H5N2)	$\leq 1 \mu\text{g}/\mu\text{l}$	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/galinha/CA431/00 (H6N2)	$\leq 1 \mu\text{g}/\mu\text{l}$	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/pato/LTC-10-82743/1943 (H7N2)	$\leq 1 \mu\text{g}/\mu\text{l}$	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/galinha/NJ/15086-3/94 (H7N3)	$\leq 1 \mu\text{g}/\mu\text{l}$	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/Anhui/1/2013 (H7N9)	N. a. ^b	POSIT	NEGAT.	NEGAT.
	A/Shanghai/1/2013 (H7N9)	N. a. ^b	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/galinha/Coreia/38349-p96323/1996 (H9N2)	$\leq 1 \mu\text{g}/\mu\text{l}$	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
	A/pato-real/NY/6750/78 (H2N2)	$\leq 1 \mu\text{g}/\mu\text{l}$	POSIT.	NEGAT.	NEGAT.
Gripe B	B/Lee/40	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.
	B/Allen/45	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.
	B/GL/1739/54	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.
	B/Maryland/1/59	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.
	B/Panamá/45/90 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.
	B/Flórida/07/2004 ^d	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.
	B/Flórida/02/06 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.
	B/Flórida/04/06 ^d	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.
	B/Hong Kong/5/72	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.
	B/Wisconsin/01/2010 ^d	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.
	B/Malásia/2506/04 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.
	B/Taiwan/2/62	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.
B/Brisbane/60/2008 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.	

Tabela 17. Reatividade analítica (inclusividade) do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV (Continuação)

Vírus	Estirpe	Concentração-alvo	Resultado		
			Gripe A	Gripe B	Vírus respiratório sincicial
Vírus respiratório sincicial A	Vírus respiratório sincicial-A/NY (desconhecido clínico)	3,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	NEGAT.	POSIT.
	Vírus respiratório sincicial-A/WI/629-8-2/2007	3,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	NEGAT.	POSIT.
	Vírus respiratório sincicial-A/WI/629-11-1/2008	3,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	NEGAT.	POSIT.
Vírus respiratório sincicial B	Vírus respiratório sincicial-B/WV14617/85	7,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	NEGAT.	POSIT.
	Vírus respiratório sincicial-B/CH93(18)-18	7,0 TCID ₅₀ /ml	NEGAT.	NEGAT.	POSIT.

- Foi utilizado ARN viral purificado numa matriz de fundo simulada para os vírus da gripe A aviária, devido a regulamentos de biossegurança.
- 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.
- Linhagem Victoria conhecida.
- Linhagem Yamagata conhecida.

21.4 Estudo de substâncias interferentes

Num estudo não clínico, foram avaliadas substâncias potencialmente interferentes que poderão estar presentes na nasofaringe, diretamente em relação ao desempenho do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV. As potenciais substâncias interferentes na passagem nasal e na nasofaringe podem incluir, entre outras: sangue, secreções nasais ou muco e medicamentos nasais e faríngeos utilizados para aliviar a congestão, a secura nasal, a irritação ou a asma e sintomas alérgicos, assim como antibióticos e antiviricos. 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 duas da gripe B) e quatro de vírus respiratório sincicial (duas de vírus respiratório sincicial A e duas de vírus respiratório sincicial 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 18, 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 ensaio Xpert Xpress Flu/RSV.

Tabela 18. Substâncias potencialmente interferentes no ensaio Xpert Xpress Flu/RSV

Substância/Classe	Descrição/Princípio ativo	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)

Tabela 18. Substâncias potencialmente interferentes no ensaio Xpert Xpress Flu/RSV (Continuação)

Substância/Classe	Descrição/Princípio ativo	Concentração testada
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, sistêmico	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 GeneXpert independentes, 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) ou uma amostra muito elevada para o vírus respiratório sincicial A (A/Long/MD/26, 1×10^6 TCID₅₀/ml) adicionada a uma matriz nasal simulada. Este esquema de teste foi repetido 20 vezes para cada tipo de vírus, resultando em 20 amostras positivas e 21 negativas por estirpe (um total de 82 execuções). Utilizou-se um módulo GeneXpert diferente para cada tipo de vírus. Todas as 40 amostras positivas foram corretamente apresentadas como **Flu A POSITIVO (Flu A POSITIVE)**; **Flu B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE)**; **RSV NEGATIVO (RSV NEGATIVE)** ou **Flu A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE)**; **Flu B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE)**; **RSV POSITIVO (RSV POSITIVE)**. Todas as 42 amostras negativas foram corretamente apresentadas como **Flu A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE)**; **Flu B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE)**; **RSV NEGATIVO (RSV NEGATIVE)**.

21.6 Estudo de equivalência de amostras frescas vs. congeladas

A equivalência de amostras frescas e congeladas no ensaio Xpert Xpress Flu/RSV foi avaliada testando estirpes de gripe e vírus respiratório sincicial 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 negativamente agrupadas. As amostras negativas consistiram apenas em matriz clínica de zaragoas NF negativas agrupadas ou matriz clínica de amostras N negativamente agrupadas. A equivalência de amostras frescas e congeladas foi determinada utilizando uma estirpe de gripe A H3N2 sazonal (A/Victoria/361/2011), uma estirpe de gripe B (B/Mass/2/2012), uma estirpe de vírus respiratório sincicial A (Vírus respiratório sincicial-A/2/Austrália/61) e uma estirpe de vírus respiratório sincicial B (Vírus respiratório sincicial-B/Wash/18537/62). Foram testadas 20 réplicas para cada tipo e concentração de amostra. Todas as amostras positivas e negativas foram testadas frescas, após um ciclo de congelamento/descongelamento e após dois ciclos de congelamento/descongelamento. Não houve qualquer diferença no desempenho do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV entre diluições frescas de vírus e dois ciclos de congelamento/descongelamento sequenciais para amostras positivas e negativas. Todas as réplicas positivas e negativas foram corretamente identificadas utilizando o ensaio Xpert Xpress Flu/RSV.

21.7 Estudo de interferência competitiva

Avaliou-se a interferência competitiva do ensaio provocada pela presença de dois alvos no ensaio Xpert Xpress Flu/RSV, testando estirpes individuais de gripe e vírus respiratório sincicial próximas do LoD na presença de estirpes diferentes de gripe ou vírus respiratório sincicial com uma concentração mais elevada numa matriz nasal simulada. A concentração de cada estirpe no LoD variou entre 0,45 TCID₅₀/ml e 1,6 TCID₅₀/ml e a concentração das estirpes competitivas variou entre 10¹ TCID₅₀/ml e 10⁴ TCID₅₀/ml. A interferência competitiva analítica foi avaliada utilizando uma (1) estirpe de gripe A H3 sazonal (H3/Victoria/361/2011), uma (1) estirpe de gripe B (B/Mass/02/2012), uma (1) estirpe de vírus respiratório sincicial A (Vírus respiratório sincicial-A/2/Austrália/61) e uma (1) estirpe de vírus respiratório sincicial B (Vírus respiratório sincicial-B/Wash/18537/62). Foram testadas réplicas de 20 para cada estirpe-alvo e cada combinação de estirpe competitiva. A distribuição binomial normal com 20 amostras de réplicas no LoD situa-se entre 17 e 20 resultados positivos, com base na distribuição binomial com $N = 20$, $p = 0,95$ ($X \sim \text{Bin}(20, 0,95)$). Assim, os conjuntos de 20 com 16 ou menos positivos seriam raros e indicativos de um efeito inibitório competitivo devido a níveis elevados de um analito competitivo.

Com Gripe A/Victoria/361/2011 na concentração de 0,8 TCID₅₀/ml, não se observaram nenhuns efeitos inibitórios competitivos na presença de 1x10³ TCID₅₀/ml de Gripe B/Mass/02/2012; 1x10³ TCID₅₀/ml de Vírus respiratório sincicial-A/2/Austrália/6; ou 1x10⁴ TCID₅₀/ml de Vírus respiratório sincicial-B/Wash/18537/62.

Com Gripe B/Mass/02/2012 na concentração de 0,45 TCID₅₀/ml, observaram-se efeitos inibitórios competitivos na presença de 1x10³ TCID₅₀/ml de Gripe A/Victoria/361/2011. Não se observaram efeitos inibitórios competitivos na presença de 1x10² TCID₅₀/ml de Gripe A/Victoria/361/2011; 1x10³ TCID₅₀/ml de Vírus respiratório sincicial-A/2/Austrália/6; ou 1x10³ TCID₅₀/ml de Vírus respiratório sincicial-B/Wash/18537/62.

Com Vírus respiratório sincicial-A/2/Austrália/6 na concentração de 1,1 TCID₅₀/ml, observaram-se efeitos inibitórios competitivos na presença de 1x10³ TCID₅₀/ml de Gripe A/Victoria/361/2011. Não se observaram efeitos inibitórios competitivos na presença de 1x10² TCID₅₀/ml de Gripe A/Victoria/361/2011; ou 1x10³ TCID₅₀/ml de Gripe B/Mass/02/2012.

Com Vírus respiratório sincicial-B/Wash/18537/62 na concentração de 0,9 TCID₅₀/ml, observaram-se efeitos inibitórios competitivos na presença de 1x10² TCID₅₀/ml de Gripe A/Victoria/361/2011 ou 1x10³ TCID₅₀/ml de Gripe B/Mass/02/2012. Não se observaram efeitos inibitórios competitivos na presença de 10 TCID₅₀/ml de Gripe A/Victoria/361/2011; ou 1x10² TCID₅₀/ml de Gripe B/Mass/02/2012. Quando a concentração de Vírus respiratório sincicial-B/Wash/18537/62 se aumentou para 1,6 TCID₅₀/ml, não se observaram efeitos inibitórios competitivos na presença de 1x10² TCID₅₀/ml de Gripe A/Victoria/361/2011; ou 1x10³ TCID₅₀/ml de Gripe B/Mass/02/2012.

Nas condições deste estudo, foram observados efeitos inibitórios competitivos internos nos alvos (gripe A, gripe B e vírus respiratório sincicial) na presença de dois alvos para o ensaio Xpert Xpress Flu/RSV. O efeito inibitório competitivo nos alvos do Xpert Xpress Flu/RSV 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 sete membros consistindo num controlo negativo e duas de cada matriz nasal simulada adicionadas com gripe A, gripe B ou vírus respiratório sincicial a 1X (posit. baixa) e 2-3X (posit. moderada) o LoD respetivo. Os testes foram realizados em três locais (um interno, dois externos). 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/RSV, cada um representando aproximadamente dois dias de teste. Os resultados encontram-se resumidos na Tabela 19.

Tabela 19. Resumo dos resultados de reprodutibilidade

ID da amostra (Sample ID)	Local 1			Local 2			Local 3			% 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 — Posit. 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 — Posit. 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 — Posit. 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 — Posit. 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
RSV — Posit. baixo	91,7% (22/24)	87,5% (21/24)	89,6% (43/48)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (47/47)	91,7% (22/24)	95,8% (23/24)	93,8% (45/48)	94,4% (135/143) ^b
RSV-Posit. mod.	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (47/47)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (47/47)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (142/142) ^b

- a. Concordância calculada com base no resultado esperado: Negativa para amostras negativas (positividade-alvo: 0%); Positiva para positivas baixas (positividade-alvo: 95%) e positivas moderadas (positividade-alvo: 100%).
- b. Onze amostras indeterminadas (Gripe A Posit. baixo [4], Gripe A Posit. moderado [2], Gripe B Posit. moderado [2], vírus respiratório sincicial Posit. baixo [1]; vírus respiratório sincicial Posit. moderado [2])

A reprodutibilidade do ensaio Xpert Xpress Flu/RSV 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 20.

Tabela 20. Resumo dos dados de reprodutibilidade

Amostra	Canal de ensaio (analito)	N ^a	Ct médio	Entre locais		Entre lotes		Entre dias		Entre operadores		Intra-ensaio		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	0	0,2	0,5	0,6	1,8	0,9	2,8
Gripe A — Posit. baixo	Gripe A1	131	35,3	0	0	0,4	1,0	0,6	1,7	0,1	0,2	0,9	2,6	1,2	3,3
Gripe A — Posit. mod.	Gripe A1	142	33,1	0	0	0,1	0,4	0,1	0,4	0	0	0,6	1,9	0,7	2,0
Gripe B — Posit. baixo	Gripe B	137	34,6	0	0	0	0	0,4	1,3	0	0	1,4	4,1	1,5	4,3
Gripe B — Posit. mod.	Gripe B	142	32,3	0,1	0,3	0,2	0,7	0	0	0,2	0,7	0,8	2,5	0,9	2,7
RSV — Posit. baixo	Vírus respiratório sincicial	135	36,5	0	0	0,6	1,7	0	0	0,5	1,3	0,9	2,6	1,2	3,3
RSV — Posit. mod.	Vírus respiratório sincicial	142	33,6	0,1	0,2	0,1	0,3	0	0	0,2	0,5	0,4	1,3	0,5	1,4

- a. Resultados com valores de Ct diferentes de zero de 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>. Accessed on May 19, 2016.
4. <http://www.cdc.gov/RSV/index.html>. Accessed on March 14, 2013.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
6. Interim Biosafety Guidance for All Individuals Handling Clinical Specimens or Isolates Containing 2009-H1N1 influenza A Virus (Novel H1N1), including Vaccine Strains, August 15, 2009; (http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_labworkers.htm).
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
8. 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).
9. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

24 Locais das sedes da Cepheid

Sede corporativa

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
Estados Unidos da América
Telefone: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Sede europeia

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
França
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 do instrumento
- Mensagens de erro (se houver alguma)
- Versão de software e, caso se aplique, número de etiqueta de serviço (Service Tag) do computador

Informações de contacto














Estados Unidos da América
Telefone: + 1 888 838 3222
E-mail: techsupport@cepheid.com

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

As informações de contacto para outros escritórios da assistência técnica da Cepheid estão disponíveis no nosso website: www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

Termos e Condições da Cepheid podem ser encontrados em <http://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>
	Não reutilizar
	Código do lote
	Consulte as instruções de utilização
	Fabricante
	País de fabrico
	Conteúdo suficiente para <n> testes
	Controlo
	Prazo de validade
	Limites de temperatura
	Riscos biológicos
	Atenção
	Para utilização apenas com receita médica



Cepheid
 904 Caribbean Drive
 Sunnyvale, CA 94089
 EUA
 Telefone: +1 408.541.4191
 Fax: +1 408.541.4192



27 Histórico de revisões

Descrição das alterações: 301-7239, Rev. D to Rev. E

Finalidade: Actualizações às instruções de utilização

Secção	Descrição da Mudança
Marcas, Patentes e Declarações de Direitos de Autor	Actualizado de acordo com as normas legais actuais.
8	Actualizações à secção de Materiais Necessários mas Não Fornecidos.
10.2	Actualizações aos Avisos na secção Espécime.
24	Actualização para o conteúdo e layout padrão.
25	Actualização para o conteúdo e layout padrão.
27	Adição da secção e tabela do Histórico de Revisões.

For Information Only - Not a Controlled Copy

For Information Only - Not a Controlled Copy