

cobas[®] SARS-CoV-2 Qualitative

Teste de ácidos nucleicos para utilização com os sistemas cobas[®] 5800/6800/8800

Para diagnóstico *in vitro*

cobas[®] SARS-CoV-2 Qualitative 192T

P/N: 09446109190

cobas[®] SARS-CoV-2 Qualitative 480T

P/N: 09448870190

cobas[®] SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit

P/N: 09446117190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 09051953190

Índice

Utilização prevista	5
Resumo e explicação do teste	5
Reagentes e materiais	7
Reagentes e controlos do cobas® SARS-CoV-2 Qualitative	7
Reagentes cobas® omni para preparação da amostra	8
Requisitos de armazenamento de reagentes	9
Requisitos de manuseamento de reagentes para o sistema cobas® 5800 e os sistemas cobas® 6800/8800	9
Materiais adicionais necessários para os sistemas cobas® 5800/6800/8800	10
Kits de colheita alternativos para amostras de exsudados para utilização com os sistemas cobas® 5800/6800/8800	11
Equipamentos e software necessários.....	12
Precauções e requisitos de manuseamento	13
Advertências e precauções	13
Manuseamento de reagentes.....	14
Boas práticas de laboratório.....	14
Colheita, transporte e armazenamento de amostras	15
Colheita de amostras – tipos de amostras de exsudados.....	15
Colheita de amostra de exsudado nasal (das narinas anteriores) – colhida por zaragatoa pelo médico ou pelo próprio paciente <i>in loco</i>	16
Colheita de amostras – saliva.....	17
Transporte e armazenamento – tipos de amostras de exsudados.....	18
Transporte e armazenamento – saliva.....	18
Instruções de utilização	19
Notas do procedimento.....	19
Execução do cobas® SARS-CoV-2 Qualitative utilizando amostras de exsudados	19
Amostras colhidas em cobas® PCR Media , soro fisiológico a 0,9%, UTM-RT ou UVT	19

Amostras colhidas utilizando o cobas ® PCR Media Uni ou Dual Swab Sample Kit, ou o cobas ® PCR Media juntamente com o cobas ® Uni Swab 100 Kit	20
Execução do cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative utilizando amostras de saliva.....	21
Pooling de amostra para o teste do SARS-CoV-2.....	22
Métodos de pooling	22
Relatórios de pool e testes de seguimento.....	23
Executar o cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative nos sistemas cobas ® 5800/6800/8800	24
Resultados	26
Controlo de qualidade e validade dos resultados no sistema cobas ® 5800 e nos sistemas cobas ® 6800/8800 com versão de software 2.0 ou superior	26
Interpretação de resultados no sistema cobas ® 5800 e nos sistemas cobas ® 6800/8800 com versão do software 2.0 ou superior.....	27
Controlo de qualidade e validade dos resultados na versão do software 1.4 dos sistemas cobas ® 6800/8800.....	28
Interpretação de resultados nos sistemas cobas ® 6800/8800 com versão do software 1.4.....	28
Interpretação de resultados para sistemas cobas ® 5800/6800/8800.....	29
Limitações do procedimento	30
Utilização do pooling com base na prevalência	31
Avaliação do desempenho não clínico	32
Equivalência dos sistemas	32
Características principais do desempenho.....	32
Sensibilidade analítica (Limite de deteção) – tipos de amostras de exsudados.....	32
Sensibilidade analítica (Limite de deteção) – tipos de amostras de saliva.....	34
Inclusividade	35
Precisão.....	35
Especificidade analítica/reatividade cruzada.....	36
Interferência.....	38
Equivalência de matrizes – UTM-RT/UVT, cobas ® PCR Media e soro fisiológico a 0,9%.....	39
Equivalência dos meios de colheita - UTM-RT/UVT, cobas ® PCR Media e soro fisiológico a 0,9%	39
Falha global do sistema.....	39

Contaminação cruzada	40
Desempenho em pools de amostras.....	40
Avaliação do desempenho clínico	42
Desempenho com amostras clínicas – tipos de amostras de exsudados.....	42
Desempenho com amostras clínicas – tipos de saliva	44
Reprodutibilidade.....	45
Informações adicionais	47
Características principais do teste.....	47
Símbolos	48
Apoio técnico	49
Fabricante e importador	49
Marcas comerciais e patentes	49
Direitos de autor.....	49
Bibliografia	50
Revisão do documento	51

Utilização prevista

O **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative, para utilização com os sistemas **cobas**® 5800/6800/8800, é um teste de RT-PCR em tempo real, destinado à detecção qualitativa de ácidos nucleicos do SARS-CoV-2 em amostras de saliva e amostras de exsudados nasais (das narinas anteriores) colhidas com zaragatoa pelo próprio paciente (colhidos no local) seguindo as instruções de um profissional de saúde, e em amostras de exsudados nasais, nasofaríngeos e orofaríngeos colhidas por um profissional de saúde de quaisquer indivíduos, incluindo indivíduos dos quais os respetivos prestadores de cuidados de saúde suspeitam de terem COVID-19 e de indivíduos sem sintomas ou outras razões para se suspeitar da COVID-19.

Este teste destina-se também à detecção qualitativa de ácidos nucleicos do SARS-CoV-2 de amostras em pool que contenham até, inclusive seis amostras individuais de amostras de exsudados nasais colhidas em zaragatoa pelo próprio seguindo as instruções de um profissional de saúde (colhidos *in loco*), ou amostras de exsudados nasais, nasofaríngeos ou orofaríngeos colhidos por um profissional de saúde. Os resultados negativos de amostras em pool devem ser tratados como presumíveis e, se forem inconsistentes com sinais e sintomas clínicos ou necessário para a gestão de pacientes, as amostras em pool devem ser testadas individualmente. As amostras incluídas em pools com um resultado positivo ou presumível positivo têm de ser testadas individualmente antes de se reportar um resultado. As amostras com baixas concentrações de ARN do SARS-CoV-2 poderão não ser detetadas em pools de amostras devido à diminuição de sensibilidade dos testes em pool.

Os resultados são para a detecção de ARN do SARS-CoV-2. O ARN do SARS-CoV-2 é geralmente detetável em amostras das vias respiratórias durante a fase aguda da infeção. Embora resultados positivos sejam indicadores da presença de ARN do SARS-CoV-2, é necessária a correlação clínica com o histórico do paciente e outras informações de diagnóstico para determinar o estado de infeção do paciente. Resultados positivos não excluem a infeção bacteriana ou a co-infeção com outros vírus.

Os resultados negativos não excluem a infeção pelo SARS-CoV-2 e não devem ser usados como a única base para decisões de gestão do paciente. Os resultados negativos têm de ser combinados com observações clínicas, histórico do paciente e informações epidemiológicas.

O **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative destina-se a ser utilizado por técnicos de laboratórios clínicos com formação e instrução específica sobre técnicas de PCR em tempo real e procedimentos de diagnóstico *in vitro*.

Resumo e explicação do teste

Explicação do teste

O **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative é um teste de ácidos nucleicos qualitativo para utilização no sistema **cobas**® 5800, no sistema **cobas**® 6800 ou no sistema **cobas**® 8800 para a detecção de ARN do novo coronavírus 2019 (SARS-CoV-2) em amostras de saliva individuais colhidas num contentor de colheita esterilizado vazio e em amostras de exsudados nasais, nasofaríngeos e orofaríngeos, individuais ou em pool, colhidas em Copan Universal Transport Medium System (UTM-RT), BD™ Universal Viral Transport System (UVT), **cobas**® PCR Media ou em soro fisiológico a 0,9%. O Controlo Interno de ARN, utilizado para monitorizar todo o processo de preparação de amostras e a amplificação por PCR, é introduzido em cada amostra durante o processamento da amostra. Adicionalmente, o teste utiliza controlos externos (um controlo positivo de baixo título e um controlo negativo).

Princípios do procedimento

O cobas® SARS-CoV-2 Qualitative baseia-se na preparação da amostra totalmente automática (extração e purificação dos ácidos nucleicos) seguida de amplificação por PCR e detecção. O sistema cobas® 5800 é concebido como um equipamento integrado. Os sistemas cobas® 6800/8800 são constituídos pelo módulo de abastecimento de amostras, o módulo de transferência, o módulo de processamento e o módulo analítico. A gestão automática de dados é executada pelo(s) software(s) do sistema cobas® 5800 ou dos sistemas cobas® 6800/8800, que atribui resultados de teste a todos os testes. Os resultados podem ser examinados diretamente no ecrã do sistema ou impressos num relatório.

Os ácidos nucleicos de amostras de pacientes e as moléculas adicionadas do ARN (RNA IC) do controlo interno são extraídas simultaneamente. Os ácidos nucleicos são libertados ao adicionar protease e reagente de lise à amostra. Os ácidos nucleicos libertados ligam-se à superfície de sílica das partículas de vidro magnéticas adicionadas. As substâncias não ligadas e impurezas, tais como proteínas desnaturadas, detritos celulares e potenciais inibidores da PCR, são removidas com os posteriores passos de lavagem, e os ácidos nucleicos purificados são eluídos das partículas de vidro magnéticas, com tampão de eluição, a elevada temperatura. Os controlos externos (positivo e negativo) são processados da mesma forma.

A amplificação seletiva dos ácidos nucleicos alvo a partir da amostra é conseguida pela utilização de primers senso e antissenso específicos do alvo para a região não estrutural ORF1 a/b, que é exclusiva do SARS-CoV-2. Adicionalmente, uma região conservada do gene E da proteína estrutural de envelope, foi escolhida para a detecção do pan-Sarbecovirus. Os conjuntos de detecção pan-Sarbecovirus irão igualmente detetar o vírus SARS-CoV-2.

A amplificação seletiva do Controlo Interno de ARN é conseguida através da utilização de primers senso e antissenso específicos de uma sequência não-competitiva que não têm qualquer homologia com o genoma do coronavírus. É utilizada uma enzima de polimerase do ADN termoestável para a amplificação.

A mistura principal do cobas® SARS-CoV-2 Qualitative contém sondas de detecção específicas para o tipo de coronavírus SARS-CoV-2, para membros do subgénero Sarbecovirus e para o ácido nucleico do Controlo Interno de ARN. As sondas de detecção do coronavírus e do Controlo Interno de ARN estão marcadas com corantes fluorescentes únicos, que atuam como um sinalizador. Cada sonda tem também um segundo corante, que atua como um supressor. Quando não ligados à sequência alvo, os sinais fluorescentes das sondas intactas são suprimidos pelo corante supressor. Durante o passo de amplificação por PCR, a hibridização das sondas com o ADN alvo específico, em cadeia simples resulta na sua clivagem pela atividade exonuclease 5' a 3' da polimerase do ADN, originando a separação dos corantes de sinalização e de supressão e a geração de um sinal fluorescente. Em cada ciclo da PCR, são geradas quantidades crescentes de sondas clivadas e o sinal cumulativo do corante reporter aumenta concomitantemente. Cada corante sinalizador é medido a comprimentos de onda definidos, o que permite a detecção e discriminação simultânea do alvo amplificado do coronavírus e do Controlo Interno de ARN. A mistura principal inclui trifosfato de desoxiuridina (dUTP), em vez de trifosfato de desoxitimidina (dTTP), que é incorporado no ADN acabado de sintetizar (amplicão). Quaisquer amplicons contaminantes de corridas de PCR anteriores são destruídos pela enzima AmpErase [uracil-N-glicosilase], que é incluída na mistura principal da PCR, quando aquecidos durante o primeiro passo da termociclagem. No entanto, os amplicons acabados de formar não são destruídos, uma vez que a enzima AmpErase fica inativada quando exposta a temperaturas acima dos 55 °C.

Reagentes e materiais

Os materiais fornecidos para o cobas® SARS-CoV-2 Qualitative encontram-se na Tabela 1. Os materiais necessários, mas não fornecidos, encontram-se na Tabela 2, Tabela 3, Tabela 4, Tabela 9 até à Tabela 12.

Reagentes e controlos do cobas® SARS-CoV-2 Qualitative

Todos os reagentes e controlos não abertos devem ser armazenados conforme recomendado na Tabela 1 até à Tabela 4.

Tabela 1 cobas® SARS-CoV-2 Qualitative

Componentes do kit	Ingredientes dos reagentes	Quantidade por kit 192 testes	Quantidade por kit 480 testes
Solução de proteinase (PASE)	Tampão Tris, < 0,05% de EDTA, cloreto de cálcio, acetato de cálcio, 8% de proteinase, glicerol EUH210: Folha de dados de segurança fornecida a pedido. EUH208: Contém subtilisina do <i>Bacillus subtilis</i> . Pode desencadear uma reação alérgica.	22,3 ml	38 ml
Controlo interno de ARN (RNA IC)	Tampão Tris, < 0,05% EDTA, < 0,001% padrão de quantificação de armored ARN sem Sarbecovirus contendo regiões de sequências específicas de primer e sondas (ARN não infeccioso em bacteriófago MS2), < 0,1% de azida de sódio	21,2 ml	38 ml
Tampão de Eluição (EB)	Tampão Tris, 0,2% de 4-hidroxibenzoato de metilo	21,2 ml	38 ml
Reagente 1 da Mistura Principal (MMX-R1)	Acetato de manganês, hidróxido de potássio, < 0,1% de azida de sódio	7,5 ml	14,5 ml
Reagente 2 da Mistura Principal SARS-CoV-2 QL (SARS-CoV-2 QL MMX-R2)	Tampão de tricina, acetato de potássio, < 18% de sulfóxido de dimetilo, glicerol, < 0,1% de Tween 20, EDTA, < 0,12% de dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,01% de primers senso e antissenso do SARS-CoV-2 e do Sarbecovirus, < 0,01% primers senso e antissenso do Controlo Interno, < 0,01% de sondas de oligonucleótido marcadas com fluorescência específicas do SARS-CoV-2, Sarbecovirus e do Controlo Interno de ARN < 0,01% aptâmero oligonucleotídico, < 0,1% de polimerase do ADN Z05D, < 0,10% de enzima AmpErase (uracil-N-glicosilase) (de origem microbiana), < 0,1% de azida de sódio	9,7 ml	17,5 ml

Tabela 2 cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit

Componentes do kit	Ingredientes dos reagentes	Quantidade por kit
Controlo Positivo de SARS-CoV-2 QL (SARS-CoV-2 QL (+)C)	Tampão Tris, < 0,05% de azida de sódio, < 0,005% EDTA, 0,003% Poly rA, < 0,01% ADN de plasmídeo não infeccioso (de origem microbiana) contendo a sequência SARS-CoV-2, < 0,01% ADN de plasmídeo não infeccioso (de origem microbiana) contendo a sequência pan-Sarbecovirus	16 ml (16 × 1 ml)

Tabela 3 cobas® Buffer Negative Control Kit

Componentes do kit	Ingredientes dos reagentes	Quantidade por kit
cobas® Buffer Negative Control (Ctrl (-))	Tampão Tris, < 0,1% de azida de sódio, EDTA, 0,002% de ARN de Poli rA (sintético)	16 ml (16 × 1 ml)

Reagentes cobas® omni para preparação da amostra

Tabela 4 Reagentes cobas® omni para preparação da amostra

Reagentes	Ingredientes dos reagentes	Quantidade por kit	Símbolo e advertência de segurança*
cobas® omni MGP Reagent (MGP) Conservar entre 2 e 8 °C (P/N 06997546190)	Partículas de vidro magnéticas, tampão Tris, 0,1% de 4-hidroxibenzoato de metilo, < 0,1% de azida de sódio	480 testes	Não aplicável
cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Conservar entre 2 e 8 °C (P/N 06997511190)	Tampão Tris, 0,1% de 4-hidroxibenzoato de metilo, < 0,1% de azida de sódio	4 × 875 ml	Não aplicável
cobas® omni Lysis Reagent (LYS) Conservar entre 2 e 8 °C (P/N 06997538190)	43% (p/p) de tiocianato de guanidina**, 5% (p/v) de polidocanol**, 2% (p/v) de ditiotreitol**, citrato de sódio dihidratado	4 × 875 ml	 PERIGO H302 + H332: Nocivo por ingestão e por inalação. H314: Provoca queimaduras na pele e lesões oculares graves. H411: Tóxico para os organismos aquáticos com efeitos duradouros. EUH032: Em contacto com ácidos liberta gases muito tóxicos. P273: Evitar a libertação para o ambiente. P280: Usar luvas de proteção/vestuário de proteção/proteção ocular/proteção facial/proteção auditiva. P303 + P361 + P353: SE ENTRAR EM CONTACTO COM A PELE (ou o cabelo): retirar imediatamente toda a roupa contaminada. Enxaguar a pele com água. P304 + P340 + P310: EM CASO DE INALAÇÃO: retirar a pessoa para uma zona ao ar livre e mantê-la numa posição que não dificulte a respiração. Contacte imediatamente um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS/médico. P305 + P351 + P338 + P310: SE ENTRAR EM CONTACTO COM OS OLHOS: enxaguar cuidadosamente com água durante vários minutos. Se usar lentes de contacto, retire-as, se tal lhe for possível. Continue a enxaguar. Contacte imediatamente um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS/médico. P391: Recolher o produto derramado. 593-84-0 Tiocianato de guanidina 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutano-2,3-diol
cobas® omni Wash Reagent (WASH) Conservar entre 15 e 30 °C (P/N 06997503190)	Citrato de sódio dihidratado, 0,1% de 4-hidroxibenzoato de metilo	4,2 l	Não aplicável

* A rotulagem relativa à segurança de produtos baseia-se essencialmente na diretiva GHS da UE

** Substância perigosa

Requisitos de armazenamento de reagentes

Os reagentes deverão ser armazenados e manuseados conforme especificado na Tabela 5, Tabela 6 e Tabela 7.

Quando os reagentes não estiverem nos sistemas **cobas**® 5800 ou **cobas**® 6800/8800, armazene-os à temperatura correspondente especificada na Tabela 5.

Tabela 5 Armazenamento de reagentes (quando o reagente não se encontra no sistema)

Reagente	Temperatura de armazenamento
cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative 192T	2 a 8 °C
cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative 480T	2 a 8 °C
cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit	2 a 8 °C
cobas ® Buffer Negative Control Kit	2 a 8 °C
cobas ® omni Lysis Reagent	2 a 8 °C
cobas ® omni MGP Reagent	2 a 8 °C
cobas ® omni Specimen Diluent	2 a 8 °C
cobas ® omni Wash Reagent	15 a 30 °C

Requisitos de manuseamento de reagentes para o sistema **cobas**® 5800 e os sistemas **cobas**® 6800/8800

Os reagentes carregados no sistema **cobas**® 5800 ou nos sistemas **cobas**® 6800/8800 são armazenados a temperaturas adequadas e as respetivas datas de validade são controladas pelo sistema. O sistema permite que sejam usados reagentes apenas se todas as condições de manuseamento indicadas na Tabela 6, Tabela 7 e Tabela 8 forem satisfeitas. O sistema impede automaticamente a utilização de reagentes expirados. A restante estabilidade do kit aberto e do número de kits usa informações para reagentes específicos para o ensaio está acessível através da interface de utilizador do sistema.

Tabela 6 Condições de manuseamento do reagente monitorizadas e exigidas pelo sistema **cobas**® 5800

Reagente	Estabilidade do kit aberto	Número de utilizações do kit	Estabilidade a bordo do equipamento
cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative 192T	90 dias desde a primeira utilização	40	36 dias desde o carregamento
cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative 480T	90 dias desde a primeira utilização	40	36 dias desde o carregamento
cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit	Frasco de utilização única	16	36 dias desde o carregamento
cobas ® Buffer Negative Control Kit	Frasco de utilização única	16	36 dias desde o carregamento

Tabela 7 Condições de manuseamento de reagentes exigidas pelos sistemas **cobas**® 6800/8800

Reagente	Estabilidade do kit aberto	Número de utilizações do kit	Estabilidade a bordo do equipamento (a bordo do equipamento fora do frigorífico)
cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative 192T	90 dias desde a primeira utilização	40	40 horas desde o carregamento
cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative 480T	90 dias desde a primeira utilização	20	20 horas desde o carregamento
cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit	Frasco de utilização única	16	8 horas desde o carregamento
cobas ® Buffer Negative Control Kit	Frasco de utilização única	16	10 horas desde o carregamento

Tabela 8 mostra a estabilidade do kit aberto dos reagentes **cobas® omni**. Antes de cada corrida, o sistema verifica a estabilidade do kit aberto e garante volume de enchimento suficiente. Por isso, estes reagentes não têm número de utilizações do kit nem estabilidade a bordo atribuída.

Tabela 8 Condição de manuseamento do reagente **cobas® omni** exigida pelos sistemas **cobas® 5800/6800/8800**

Reagente	Estabilidade do kit aberto
cobas® omni Lysis Reagent	30 dias desde o carregamento
cobas® omni MGP Reagent	30 dias desde a primeira utilização
cobas® omni Specimen Diluent	30 dias desde o carregamento
cobas® omni Wash Reagent	30 dias desde o carregamento

Materiais adicionais necessários para os sistemas **cobas® 5800/6800/8800**

Tabela 9 Materiais para utilização nos sistemas **cobas® 5800/6800/8800**

Material	P/N
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190

Tabela 10 Consumíveis para utilização no sistema **cobas® 5800***,**

Material
cobas® omni Processing Plate 24
cobas® omni Amplification Plate 24
cobas® omni Liquid Waste Plate 24
Ponta CORE TIPS com filtro, 1 ml
Ponta CORE TIPS com filtro, 300 µl
cobas® omni Liquid Waste Container
Saco de resíduos sólidos ou saco de resíduos sólidos com inserto
Tubos secundários 13×75 cobas® omni (opcional)
cobas® PCR Media Tube Replacement Cap Kit
cobas® PCR Media Disposable Tube Stand (opcional)

* Contacte o representante local da Roche para obter uma lista de pedidos detalhada para racks de amostras, racks de pontas obstruídas e suportes de racks aceites nos equipamentos e compatíveis com o teste.

** Para números de peças, consulte a Assistência ao utilizador do sistema **cobas® 5800**.

Tabela 11 Consumíveis para utilização nos sistemas cobas® 6800/8800*,**

Material
cobas® omni Processing Plate
cobas® omni Amplification Plate
cobas® omni Pipette Tips
cobas® omni Liquid Waste Container
Saco de resíduos sólidos e reservatório de resíduos sólidos ou saco de resíduos sólidos com inserto e gaveta de kit
Tubos secundários 13×75 cobas® omni (opcional)
cobas® PCR Media Tube Replacement Cap Kit
cobas® PCR Media Disposable Tube Stand (opcional)

* Contacte o representante local da Roche para obter uma lista de pedidos detalhada para racks de amostras, racks de pontas obstruídas e suportes de racks aceites nos equipamentos e compatíveis com o teste.

** Para números de peças, consulte a Assistência ao utilizador para os sistemas cobas® 6800/8800.

Kits de colheita alternativos para amostras de exsudados para utilização com os sistemas cobas® 5800/6800/8800

Tabela 12 Kits de colheita de amostras alternativos utilizados com o cobas® SARS-CoV-2 Qualitative para amostras de exsudados

Kit de colheita	P/N
cobas® PCR Media Uni Swab Sample Kit	07958030190
cobas® PCR Media Dual Swab Sample Kit	07958021190
cobas® PCR Media 100 tube kit	06466281190
cobas® Uni Swab 100 Kit	09205098190

Equipamentos e software necessários

O software **cobas**® 5800, o software dos sistemas **cobas**® 6800/8800 e o pacote de análise **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative (ASAP) para os sistemas **cobas**® 5800/6800/8800 devem ser instalados no(s) equipamento(s).

Para os sistemas **cobas**® 5800 e **cobas**® 6800/8800 com versão do software 2.0 ou superior, o software gestor de dados x800 e o PC (ou servidor) serão fornecidos com os sistemas.

Para os sistemas **cobas**® 6800/8800 com versão de software 1.4, o servidor Instrument Gateway (IG) será fornecido com o sistema.

Tabela 13 Equipamentos

Equipamento	P/N
Sistema cobas ® 5800	08707464001
Sistema cobas ® 6800	05524245001 e 09575154001
Sistema cobas ® 8800	05412722001 e 09575146001
Módulo de abastecimento de amostras dos sistemas cobas ® 6800/8800	06301037001 e 09936882001

Consulte a Assistência ao utilizador para informações adicionais acerca do sistema **cobas**® 5800 ou dos sistemas **cobas**® 6800/8800.

Nota: contacte o representante local da Roche para uma lista detalhada de racks de amostras, racks para pontas obstruídas e suportes de racks aceites nos equipamentos.

Precauções e requisitos de manuseamento

Advertências e precauções

À semelhança do que sucede com qualquer procedimento de teste, boas práticas de laboratório são essenciais para um desempenho adequado deste ensaio. Em virtude da elevada sensibilidade deste teste, deverão ser tomadas as devidas precauções para manter os reagentes e as misturas de amplificação livres de contaminação.

- Para diagnóstico *in vitro*.
- Resultados positivos são indicativos da presença de ARN do SARS-CoV-2.
- Todas as amostras de pacientes devem ser manuseadas como se estivessem infetadas, utilizando boas práticas laboratoriais, conforme descrito em Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories e no Documento M29-A4 do CLSI.^{1,2} Este procedimento só deve ser efetuado por pessoal com experiência no manuseamento de material com risco biológico e na utilização do cobas® SARS-CoV-2 Qualitative e dos sistemas cobas® 5800/6800/8800.
- Todos os materiais de origem humana devem ser considerados potencialmente infecciosos e devem ser manipulados com as precauções universais. Se ocorrer derrame, desinfete imediatamente com uma solução preparada de fresco de hipoclorito de potássio ou de sódio a 0,5% em água destilada ou desionizada ou siga os procedimentos apropriados do laboratório.
- Recomenda-se a utilização de pipetas esterilizadas descartáveis e de pontas de pipetagem isentas de nucleases. Para garantir o desempenho ideal do teste, utilize apenas os materiais consumíveis necessários fornecidos ou especificados.
- Estão disponíveis Folhas de Dados de Segurança (FDS) que podem ser solicitadas ao representante local da Roche.
- Para garantir que o teste é executado corretamente, siga rigorosamente os procedimentos e diretrizes fornecidos. Qualquer desvio destes procedimentos e diretrizes poderá afetar o desempenho ideal do teste.
- Poderão ocorrer resultados falsos positivos se, durante o manuseamento e processamento das amostras, o carryover de amostras não for controlado adequadamente.
- **algumas amostras positivas poderão não ser detetadas quando diluídas e testadas em pools.** A concentração de ARN do SARS-CoV-2 é reduzida quando uma amostra positiva é colocada em pool com outras amostras e a redução corresponde inversamente ao tamanho do pool. Por exemplo, se houver apenas uma amostra positiva num pool de 6, a concentração na amostra original teria de ser 6 vezes o limite de deteção do ensaio para que a concentração no pool esteja no limite de deteção.
- Informe as autoridades competentes locais e o fabricante sobre quaisquer incidentes graves que possam ocorrer ao utilizar este ensaio.
- Resultados de saliva fiáveis dependem de um procedimento adequado de colheita, manuseamento e armazenamento da amostra. Em caso de descoloração ou de partículas visíveis na amostra de saliva, as amostras não devem continuar a ser processadas, e deverá ser solicitado ao paciente para fornecer uma nova amostra. Partículas de comida e níveis elevados de mucina podem causar falhas no processamento da amostra de saliva.

Manuseamento de reagentes

- Para evitar carryover de amostras ou controlos, manipule todos os reagentes, controlos e amostras de acordo com as boas práticas de laboratório.
- Inspeccione visualmente todas as cassetes de reagente, diluentes, reagente de lise e reagente de lavagem, antes dos mesmos serem utilizados, para se certificar de que não existem quaisquer sinais de fugas. Se existir algum indício de fuga, não utilize esse material para testes.
- O **cobas® omni** Lysis Reagent contém tiocianato de guanidina, um produto químico potencialmente perigoso. Evite o contacto dos reagentes com a pele, os olhos ou com membranas mucosas. Em caso de contacto, lave imediatamente a zona afetada com água abundante para evitar queimaduras.
- O kit **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative**, o **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit**, o **cobas® Buffer Negative Control Kit**, o **cobas® omni** MGP Reagent e o **cobas® omni** Specimen Diluent contém azida de sódio como conservante. Evite o contacto dos reagentes com a pele, os olhos ou com membranas mucosas. Em caso de contacto, lave imediatamente a zona afetada com água abundante para evitar queimaduras. No caso de derrame destes reagentes, dilua com água antes de passar com um pano para secar.
- Não permita que **cobas® omni** Lysis Reagent, que contém tiocianato de guanidina, entre em contacto com solução de hipoclorito de potássio ou de sódio. Esta mistura pode produzir um gás altamente tóxico.
- Elimine todos os materiais que tenham entrado em contacto com amostras e reagentes, de acordo com regulamentações nacionais, estaduais e locais.

Boas práticas de laboratório

- Não efetue pipetagem com a boca.
- Não coma, não beba nem fume nas áreas de trabalho.
- Use luvas de laboratório, bata de laboratório e proteção ocular quando manusear amostras e reagentes. Para evitar a contaminação, as luvas de laboratório têm de ser trocadas entre o manuseamento de amostras e o manuseamento dos **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative kits**, **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit**, **cobas® Buffer Negative Control Kit** e de reagentes **cobas® omni**. Evite contaminar as luvas quando manusear amostras e controlos.
- Lave muito bem as mãos depois de manusear amostras e reagentes do kit, e depois de retirar as luvas.
- Limpe e desinfecte cuidadosamente todas as superfícies de trabalho do laboratório com uma solução preparada de fresco de hipoclorito de potássio ou de sódio a 0,5% em água desionizada ou destilada. Em seguida esfregue a superfície com um pano com etanol a 70%.
- Se ocorrerem derrames no equipamento **cobas® 5800** ou **cobas® 6800/8800**, siga as instruções indicadas na Assistência ao utilizador do sistema **cobas® 5800** ou dos sistemas **cobas® 6800/8800** para limpar e descontaminar a superfície do equipamento de forma adequada.

Colheita, transporte e armazenamento de amostras

Nota: manuseie todas as amostras e controles tendo em conta a possibilidade de transmitirem agentes infecciosos.

Colheita de amostras – tipos de amostras de exsudados

Consultando a tabela a seguir, certifique-se de que é utilizado o dispositivo de colheita correto com o tipo de amostra apropriado:

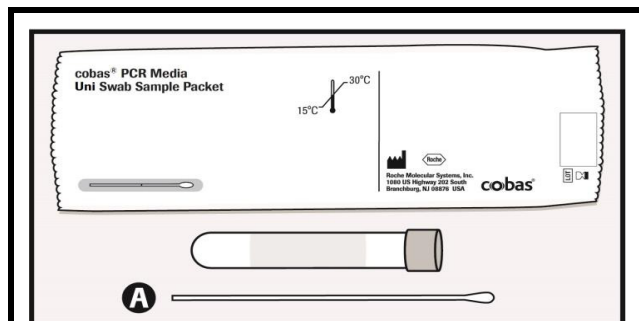
Tabela 14 Panorâmica de dispositivos de colheita e tipos de amostra

Dispositivo de colheita	Tipo de amostra		
	Nasofaríngea	Orofaringea	Nasal
Copan Universal Transport Media (UTM-RT®)	✓	✓	✓
BD™ Universal Viral Transport (UVT)	✓	✓	✓
cobas ® PCR Media Uni Swab Sample Kit			✓
cobas ® PCR Media Dual Swab Sample Kit			✓
cobas ® PCR Media Kit (e kit de 100 tubos de PCR Media)			✓
Soro fisiológico a 0,9%			✓

- Efetue a colheita de amostras nasais, nasofaríngeas e orofaríngeas de acordo com as técnicas padrão de colheita, utilizando zaragatoas flocadas ou com pontas de poliéster, e coloque-as imediatamente em 3 ml de Copan Universal Transport Medium (UTM-RT) ou BD™ Universal Viral Transport (UVT).
- Efetue a colheita de amostras nasais de acordo com as técnicas padrão de colheita, utilizando zaragatoas flocadas ou com pontas de poliéster, e coloque-as imediatamente num tubo de **cobas**® PCR Media do **cobas**® PCR Media Kit (P/N 06466281190).
- Efetue a colheita de amostras nasais utilizando o **cobas**® PCR Media Uni Swab Sample Kit (P/N 07958030190) ou o **cobas**® PCR Media Dual Swab Sample Kit (P/N 07958021190) de acordo com as instruções indicadas a seguir.
- Consulte as instruções de utilização dos dispositivos de colheita para informações sobre riscos.

Colheita de amostra de exsudado nasal (das narinas anteriores) – colhida por zaragatoa pelo médico ou pelo próprio paciente *in loco*

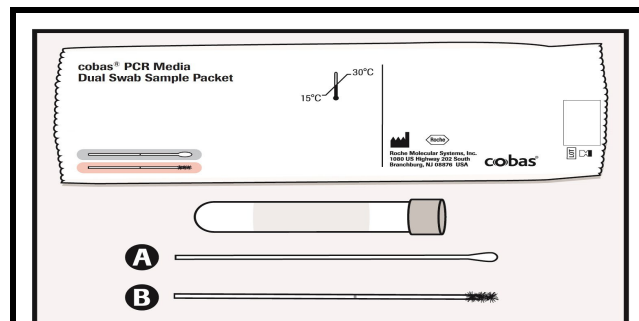
ADVERTÊNCIA: NÃO HUMEDEÇA PREVIAMENTE A ZARAGATOA NO cobas® PCR MEDIA ANTES DA COLHEITA!



O **cobas®** PCR Media Uni Swab Sample Kit contém:

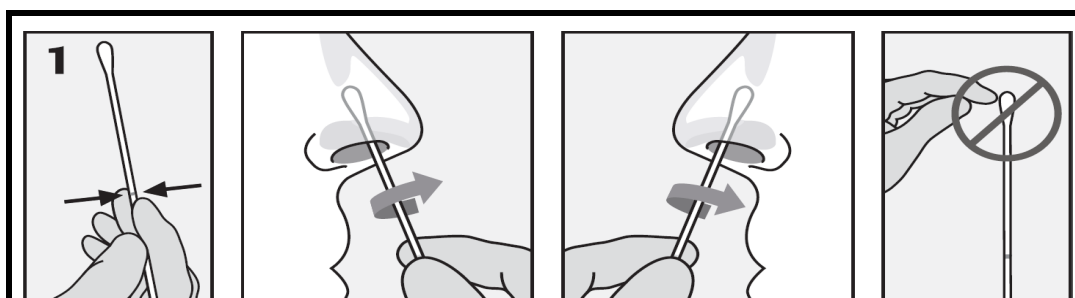
Tubo **cobas®** PCR Media
Zaragatoa de tecido: A

OU



O **cobas®** PCR Media Dual Swab Sample Kit contém:

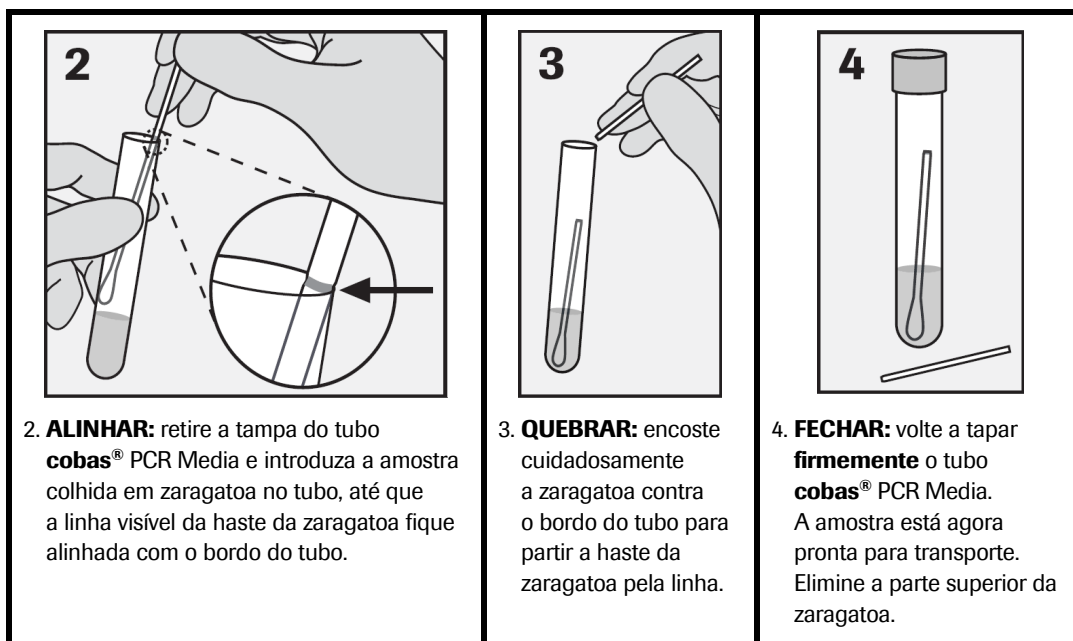
Tubo **cobas®** PCR Media
Zaragatoa de tecido: A
Zaragatoa flocada: B



NÃO HUMEDEÇA PREVIAMENTE A ZARAGATOA NO cobas® PCR MEDIA ANTES DA COLHEITA!

1. **COLHER:** segure a zaragatoa de tecido (zaragatoa A) ou a zaragatoa flocada (zaragatoa B) com a linha de referência acima da sua mão. Insira a zaragatoa 1 a 2 cm no interior de uma das narinas anteriores. Rode a zaragatoa contra a mucosa nasal durante cerca de 3 segundos e retire-a. Repita o procedimento na outra narina anterior utilizando a mesma zaragatoa.

Não deixe que a zaragatoa toque em qualquer superfície antes de a colocar no tubo de colheita.



2. **ALINHAR:** retire a tampa do tubo **cobas®** PCR Media e introduza a amostra colhida em zaragatoa no tubo, até que a linha visível da haste da zaragatoa fique alinhada com o bordo do tubo.

3. **QUEBRAR:** encoste cuidadosamente a zaragatoa contra o bordo do tubo para partir a haste da zaragatoa pela linha.

4. **FECHAR:** volte a tapar **firmente** o tubo **cobas®** PCR Media. A amostra está agora pronta para transporte. Elimine a parte superior da zaragatoa.

- Efetue a colheita de amostras nasais de acordo com as técnicas padrão de colheita, utilizando zaragatoas flocadas ou com pontas de poliéster, e coloque-as imediatamente em 3 ml de soro fisiológico a 0,9%.

Colheita de amostras – saliva

- NÃO coma nem lave os dentes 60 minutos antes da colheita da amostra de saliva.
- Reúna saliva na parte inferior da sua boca e permita que acumule sem engolir. Não pode tossir.
- Cuspa passivamente a saliva recolhida para um contentor de colheita estéril.
- Repita o procedimento anterior até ter recolhido no contentor entre 1 ml e 5 ml de saliva.
- Coloque novamente a tampa no contentor de colheita de saliva.
- Devolva o contentor de colheita de saliva.

A saliva bruta tem de ser liquefeita no prazo de 9 dias após a colheita (48 horas entre 2 e 25 °C, seguido de 7 dias a menos de -18 °C), calculando o volume de saliva e depois adicionando ao contentor de colheita de saliva o dobro dessa quantidade de soro fisiológico a 0,9%. Após a adição do soro fisiológico, a amostra tem de ser misturada (por ex., com agitação forte durante 10 a 20 segundos) antes de ser armazenada ou processada.

Transporte e armazenamento – tipos de amostras de exsudados

- O transporte de amostras colhidas deve cumprir as regulamentações aplicáveis ao transporte de agentes etiológicos.
- Amostras colhidas em UTM-RT®
 - Após a colheita, as amostras podem ser conservadas até 48 horas entre 2 °C e 25 °C seguido de até 3 dias entre 2 °C e 8 °C e até 30 dias a ≤ -70 °C.
- Amostras colhidas em cobas® PCR Media,
 - Após a colheita, as amostras podem ser conservadas até 24 horas entre 2 °C e 25 °C seguido de até 3 dias entre 2 °C e 8 °C e até 30 dias a ≤ -70 °C.
- Amostras colhidas em soro fisiológico a 0,9%,
 - Após a colheita, as amostras podem ser conservadas até 48 horas entre 2 °C e 25 °C seguido de até 3 dias entre 2 °C e 8 °C e até 30 dias a ≤ -70 °C.
- As amostras mantêm-se estáveis até 2 ciclos de congelamento/descongelamento a uma temperatura ≤ -70 °C.

Transporte e armazenamento – saliva

- O transporte de amostras colhidas deve cumprir as regulamentações aplicáveis ao transporte de agentes etiológicos.
- Amostras de saliva bruta recolhidas num dispositivo de colheita de polipropileno estéril,
 - Após a colheita, as amostras podem ser conservadas até 48 horas entre 2 °C e 25 °C seguido de até 7 dias a ≤ -18 °C.
- Saliva liquefeita,
 - Após a adição de 2 partes de soro fisiológico a 0,9% e uma mistura intensiva, as amostras de saliva liquefeitas podem ser conservadas até 48 horas entre 2 e 25 °C, seguido de até 7 dias entre 2 e 8 °C.

Instruções de utilização

Notas do procedimento

- Não utilize cobas® SARS-CoV-2 Qualitative, cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit, cobas® Buffer Negative Control Kit ou reagentes do cobas® omni depois de expirados os respetivos prazos de validade.
- Não reutilize consumíveis. Os consumíveis são para uma única utilização.

Execução do cobas® SARS-CoV-2 Qualitative utilizando amostras de exsudados

Para testar amostras de exsudados, o cobas® SARS-CoV-2 Qualitative pode ser executado com um volume mínimo de amostra de 0,6 ml no tubo secundário cobas® omni para amostras colhidas em Copan Universal Transport Medium (UTM-RT), BD™ Universal Viral Transport (UVT), cobas® PCR Media ou em soro fisiológico a 0,9%. As amostras colhidas utilizando o cobas® PCR Media Uni Swab Sample Kit ou o cobas® PCR Media Dual Swab Sample Kit podem ser executadas no seu tubo de recolha primário, com um volume mínimo de amostra de 1,0 ml.

Amostras colhidas em cobas® PCR Media, soro fisiológico a 0,9%, UTM-RT ou UVT

As amostras colhidas em tubos compatíveis com o sistema cobas® 5800 ou os sistemas cobas® 6800/8800 podem ser carregadas diretamente no sistema cobas® 5800 ou nos sistemas cobas® 6800/8800. A zaragatoa tem de ser removida do tubo de amostra antes de o introduzir diretamente no sistema. As amostras colhidas em tubos que não são compatíveis com o sistema cobas® 5800 e os sistemas cobas® 6800/8800 têm de ser transferidas para um tubo secundário antes do processamento no sistema cobas® 5800 ou nos sistemas cobas® 6800/8800. O tubo secundário cobas® omni é a opção preferida. As amostras devem ser processadas utilizando a seleção do tipo de amostra na interface de utilizador (IU), conforme descrito na Tabela 15. Estão disponíveis tubos adicionais para os testes cobas® SARS-CoV-2 Qualitative. Entre em contacto com o representante local da Roche para instruções detalhadas dos testes e uma lista de pedidos de tubos primários e secundários compatíveis com os equipamentos.

proceda sempre com cuidado quando transferir amostras de um tubo de colheita primário para um tubo secundário.

Para manusear amostras, utilize pipetas com pontas com barreira para aerossóis ou de deslocamento positivo.

Utilize sempre uma nova ponta de pipeta para cada amostra.

Certifique-se de que as amostras atingem a temperatura ambiente antes de serem transferidas para um tubo secundário cobas® omni.

Siga os passos que se seguem para transferir a amostra do paciente de um tubo de colheita primário para um tubo secundário cobas® omni:

- Desaperte a tampa do tubo primário de amostra.
- Levante a tampa e qualquer zaragatoa anexada para permitir que uma pipeta seja inserida no tubo de amostra.
- Transfira 0,6 ml para o tubo secundário identificado com código de barras.
- Coloque o tubo secundário na rack. Feche a tampa do tubo primário de amostra.

Amostras colhidas utilizando o cobas® PCR Media Uni ou Dual Swab Sample Kit, ou o cobas® PCR Media juntamente com o cobas® Uni Swab 100 Kit

As amostras colhidas utilizando o cobas® PCR Media Uni Swab Sample Kit ou o cobas® PCR Media Dual Swab Sample Kit, ou o cobas® PCR Media juntamente com o cobas® Uni Swab 100 Kit, devem estar sem tampa e podem ser carregadas diretamente em racks para processamento nos sistemas cobas® 5800/6800/8800. Não é necessário transferir para um tubo secundário. Os tubos cobas® PCR Media ficam colocados na MPA RACK 16 MM ou no suporte de tubos de 16 posições e podem ser processados com a zaragatoa que ficou no tubo. As amostras colhidas utilizando o cobas® PCR Media Uni Swab Sample Kit ou o cobas® PCR Media Dual Swab Sample Kit, ou o cobas® PCR Media juntamente com o cobas® Uni Swab 100 Kit, devem ser processadas selecionando o tipo de amostra “cobas® PCR Media swab” na interface de utilizador (IU) do cobas® SARS-CoV-2 Qualitative, conforme descrito na Tabela 15.

Uma amostra colhida adequadamente deverá ter uma única zaragatoa com a haste quebrada pela linha a tracejado. As hastes de zaragatoas que forem quebradas acima da linha a tracejado ficarão mais compridas que o normal e também poderão ser dobradas para caber dentro do tubo de cobas® PCR Media. Isto poderá criar uma obstrução no sistema de pipetagem, o que poderá causar a perda de amostra, de resultados de teste e/ou danos mecânicos no equipamento. Se uma zaragatoa tiver uma haste quebrada incorretamente, remova-a antes do processamento de amostra nos sistemas cobas® 5800/6800/8800. Tome cuidado ao eliminar as amostras com zaragatoas; para evitar contaminação, evite derramar ou tocar com as zaragatoas noutras superfícies durante a eliminação.

Tubos de entrada primários de amostras de exsudados em cobas® PCR Media, sem zaragatoa ou com duas zaragatoas que não foram colhidas de acordo com as instruções descritas nas instruções de utilização dos respetivos kits e não deverão ser testados. Se a amostra contendo duas zaragatoas nos tubos primários cobas® PCR Media tiver de ser testada, transferir 0,6 ml para dentro do tubo secundário com código de barras preparado.

Ocasionalmente, as amostras de exsudados contêm muco excessivo que poderá provocar um erro de pipetagem (por ex., um coágulo ou outra obstrução) nos sistemas cobas® 5800/6800/8800. Antes de testar novamente as amostras que apresentavam coágulos durante o processamento inicial, remova e elimine a zaragatoa, e coloque a tampa e agite fortemente estas amostras durante 30 segundos para dispersar o muco em excesso.

As amostras com zaragatoas podem ser processadas duas vezes nos sistemas cobas® 5800/6800/8800 enquanto a zaragatoa se encontrar no tubo de colheita. Se forem necessários testes adicionais, ou se o primeiro teste falhar devido a erro de pipetagem de amostra (por ex., um coágulo ou outra obstrução), a zaragatoa deverá ser removida e o líquido restante deverá ter um volume mínimo de 1,0 ml.

Execução do cobas® SARS-CoV-2 Qualitative utilizando amostras de saliva

As amostras brutas de saliva colhidas num contentor de polipropileno estéril precisam de ser liquefeitas antes do processamento. Para a liquefação, o volume de saliva bruta é calculado e adiciona-se a quantidade dupla de soro fisiológico a 0,9%. O dispositivo de colheita deve ser novamente tapado e a solução misturada (p. ex., com agitação forte durante 10 a 20 segundos) antes da transferência pretendida para um tubo secundário para processamento nos sistemas cobas® 5800/6800/8800. O tubo secundário cobas® omni é a opção preferida. As amostras de saliva liquefeita transferidas para tubos secundários devem ser processadas utilizando a opção de tipo de amostra “Saliva” na interface de utilizador (IU) do cobas® SARS-CoV-2 Qualitative.

Proceda sempre com cuidado quando transferir amostras de um contentor de colheita primário para o tubo secundário.

Para manusear amostras, utilize pipetas com pontas com barreira para aerossóis ou de deslocamento positivo.

Utilize sempre uma nova ponta de pipeta para cada amostra.

Certifique-se de que as amostras estão à temperatura ambiente antes da liquefação e transferência para um tubo secundário.

Siga os passos que se seguem para transferir amostras de saliva de um contentor de colheita primário para um tubo secundário:

- Desaperte a tampa do contentor de amostra primária e retire a tampa.
- Calcule o volume de saliva bruta e adicione a quantidade dupla de soro fisiológico a 0,9%.
- Volte a colocar a tampa no contentor e misture (p. ex., com agitação forte durante 10 a 20 segundos) até resultar uma solução homogénea.
- Desaperte a tampa do contentor de amostra primária e retire a tampa.
- Transfira 1,2 ml para o tubo secundário identificado com código de barras.
- Feche a tampa do contentor de amostra primária.
- Coloque o tubo secundário na rack.

Tabela 15 Seleção de tipo de amostra na interface de utilizador do cobas® SARS-CoV-2 Qualitative

Kit de colheita/tipo de matriz	Volume mínimo (ml) Tubo de processamento	Processar como tipo de amostra
Copan Universal Transport Medium BD™ Universal Viral Transport Soro fisiológico a 0,9% cobas® PCR Media Kit	0,6 ml* Tubo secundário cobas® omni	MTV (no cobas® 6800/8800) Meio de transporte viral (no cobas® 5800 e cobas® 6800/8800 SW2.0)
cobas® PCR Media Uni ou Dual Swab Sample Kit cobas® PCR Media Kit juntamente com o cobas® Uni Swab 100 Kit	1,0 ml Tubo primário	cobas® PCR Media swab
Saliva liquefeita num contentor de polipropileno estéril	1,2 ml Tubo secundário cobas® omni	Saliva

*Tubos compatíveis sem zaragatoa dentro do tubo; para o volume morto, contacte o representante local da Roche

Pooling de amostra para o teste do SARS-CoV-2

Os pools de até, inclusive, 6 amostras podem ser testados com o **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative. O tamanho do pool implementado pelo laboratório deverá ser baseado nos ganhos de eficiência necessários, a taxa de positividade do SARS-CoV-2 na população de teste e os riscos potenciais dos testes em pools. A combinação de múltiplos tipos de amostra num pool não foi validada.

Quando a disponibilidade de recursos é suficiente para satisfazer a procura, recomenda-se que os laboratórios considerem se os riscos de redução de sensibilidade de teste com o pooling superam os benefícios da conservação de recursos.

- Utilize um processo que assegure a rastreabilidade entre as ID de amostras individuais e as ID de pool.
- Para reduzir a potencial contaminação dos sistemas **cobas**® 5800/6800/8800, não transfira amostras para os tubos secundários enquanto as amostras estão nas racks RD5 e/ou MPA e/ou no suporte de tubos de 16 posições.
- Garanta as técnicas adequadas de manuseamento de amostras para reduzir o risco de contaminação cruzada em pools e amostras originais de pacientes.

Nota: Pooling de amostras não se aplica a amostras de saliva.

Métodos de pooling

1. Identifique um tubo secundário para pooling, marcado de forma inequívoca.
2. Associe as amostras a serem colocadas em pool à identificação do tubo de pool, utilizando uma folha de cálculo de pooling ou um sistema de controlo de amostras validado.
3. A Roche sugere a utilização de Câmaras de Biossegurança ou outras medidas de segurança aprovadas durante o manuseamento de amostras (ou seja, a transferência de amostras para o tubo secundário).
4. Para o pooling manual, recomenda-se trabalhar apenas com amostras de um pool de cada vez.
5. Garanta que cada amostra tem volume suficiente para a construção do pool e quaisquer possíveis testes de resolução (desconstrução do pool) que poderão ser necessários. Exemplo: para pools de 6, é necessário um volume mínimo de 100 µl (para pool) mais 600 µl (para resolução) para um volume de amostra mínimo de 700 µL disponível antes do pooling (Tabela 16).

Tabela 16 Volumes mínimos de amostra para pooling

Tamanho do pool	Volume necessário para o pool (ml)	Volume necessário para teste de resolução (ml)	Volume mínimo necessário antes do pooling (ml)
6	0,100	0,600	0,700
5	0,120	0,600	0,720
4	0,150	0,600	0,750
3	0,200	0,600	0,800
2	0,300	0,600	0,900

6. Utilizando uma micropipeta calibrada com uma ponta de pipeta nova para cada amostra, pipete cuidadosamente cada amostra individual associada a esse pool para o tubo secundário adequado para preparar o pool.

7. Garanta a mistura completa após a adição de todas as amostras para o tubo secundário (ou seja, através da pipetagem para cima e para baixo). Tenha cuidado para evitar a criação de bolhas, espuma ou aerossóis ao misturar.
8. Para o pooling manual, recomenda-se comparar visualmente o volume de amostra em pool no tubo secundário com um tubo secundário que contenha o volume-alvo de pool. Se o nível do tubo de pooling for inferior ou superior ao volume de pool padrão, o pool preparado manualmente deverá ser eliminado e preparado de novo.
9. Processe as amostras em pool conforme descrito na Figura 1 e na Figura 2.

Relatórios de pool e testes de seguimento

A interpretação dos resultados do pool é a mesma que para resultados individuais conforme descrito na secção **Interpretação de resultados**.

- Se o resultado do pool for negativo, então cada amostra constituinte pode ser considerada negativa. O relatório de resultado deverá incluir um comentário foi utilizado o pooling durante o teste. Consulte a secção **Avisos e precauções** para informações adicionais relativas à redução de sensibilidade de testes em pool.
- Se o resultado do pool for positivo ou presumível positivo, cada uma das amostras constituintes têm de ser testadas novamente como uma amostra individual separada. Utilize o sistema de controlo definido pelo laboratório para assegurar que são testadas as amostras individuais corretas. Os resultados de teste individuais superam o resultado de pool.

Executar o cobas® SARS-CoV-2 Qualitative nos sistemas cobas® 5800/6800/8800

- A operação dos equipamentos está descrita ao pormenor na Assistência ao utilizador do sistema **cobas® 5800** ou dos sistemas **cobas® 6800/8800**.
- Para a manutenção adequada do equipamento, consulte a Assistência ao utilizador do sistema **cobas® 5800** ou dos sistemas **cobas® 6800/8800**.
- Certifique-se de que as etiquetas de código de barras nos tubos de amostra estão visíveis através das aberturas laterais das racks de amostras. Para as especificações corretas dos códigos de barras e informações adicionais sobre o carregamento de tubos de amostra, consulte a Assistência ao utilizador do sistema **cobas® 5800** ou dos sistemas **cobas® 6800/8800**.

A Figura 1 e a Figura 2 abaixo resumem o procedimento de teste.

Figura 1 Procedimento de teste **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** no sistema **cobas® 5800**

1	Iniciar sessão no sistema
2	Carregar amostras no sistema: • Carregar racks de amostras no sistema • O sistema prepara automaticamente • Pedir testes
3	Reabastecer reagentes e consumíveis conforme pedido pelo sistema: • Carregar a(s) cassette(s) de reagente específica(s) do teste • Carregar mini racks de controlo • Carregar pontas de processamento • Carregar pontas de eluição • Carregar placas de processamento • Carregar placas de amplificação • Carregar cassette com MGP • Reabastecer diluente de amostras • Reabastecer reagente de lise • Reabastecer reagente de lavagem
4	Inicie a corrida premindo o botão de iniciar processamento na interface de utilizador; todas as corridas subsequentes iniciarão automaticamente se não forem adiadas manualmente
5	Rever e exportar os resultados
6	Retirar e colocar a tampa nos tubos de amostra que cumprem os requisitos mínimos de volume se necessário para utilização futura Limpar o equipamento: • Descarregar mini racks de controlo vazias • Descarregar a(s) cassette(s) de reagente específica(s) do teste • Esvaziar gaveta de placas de amplificação já utilizadas • Esvaziar o reservatório de resíduos líquidos • Esvaziar o reservatório de resíduos sólidos

Figura 2 Procedimento de teste cobas® SARS-CoV-2 Qualitative nos sistemas cobas® 6800/8800

1	Iniciar sessão no sistema Premir “Iniciar” para preparar o sistema Pedir testes
2	Reabastecer reagentes e consumíveis conforme pedido pelo sistema: • Carregar a cassete de reagente específica do teste • Carregar cassetes de controlo • Carregar pontas de pipetagem • Carregar placas de processamento • Carregar reagente MGP • Carregar placas de amplificação • Reabastecer diluente de amostras • Reabastecer reagente de lise • Reabastecer reagente de lavagem
3	Carregar amostras no sistema: • Carregar a rack de amostras e as racks de pontas obstruídas no módulo de abastecimento de amostras • Confirmar que as amostras foram aceites no módulo de transferência
4	Iniciar a corrida, premindo o botão “Iniciar manualmente” na interface de utilizador ou deixando que se inicie automaticamente passados 120 minutos ou quando o batch estiver cheio
5	Rever e exportar os resultados
6	Retirar e colocar a tampa nos tubos de amostra que cumprem os requisitos mínimos de volume se necessário para utilização futura Limpar o equipamento: • Descarregar cassetes de controlo vazias • Esvaziar gaveta de placas de amplificação já utilizadas • Esvaziar o reservatório de resíduos líquidos • Esvaziar o reservatório de resíduos sólidos

Resultados

Os sistemas cobas® 5800/6800/8800 deteta automaticamente o SARS-CoV-2, para cada controlo e amostra individualmente processada, apresentando resultados individuais dos alvos, para as amostras, bem como a validade do teste dos controlos.

Controlo de qualidade e validade dos resultados no sistema cobas® 5800 e nos sistemas cobas® 6800/8800 com versão de software 2.0 ou superior

- Pelo menos a cada 72 horas e com cada lote de kit novo, tem de ser processado um cobas® Buffer Negative Control [Ctrl (-)] e um cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Positive Control [SCoV2-QL (+) C]. Os controlos positivo e/ou negativo podem ser programados mais frequentemente com base nos regulamentos locais e/ou nos procedimentos do laboratório.
- Os resultados dos controlos são apresentados na aplicação “Controlos” do software.
- No relatório e/ou no software, verifique se há sinalizadores e respetivos resultados associados para garantir a validade do resultado (consulte a Assistência ao utilizador do gestor de dados x800 para uma “Lista de códigos do sinalizador”).
- Os controlos estão assinalados com um “Válido” na coluna “Resultado do controlo”, se os respetivos alvos do controlo forem considerados válidos. Os controlos estão assinalados com um “Inválido” na coluna “Resultado do controlo”, se os respetivos alvos do controlo forem considerados inválidos.
- Os controlos assinalados com um “Inválido” apresentam um sinalizador na coluna “Sinalizadores”. Na vista de detalhes, são apresentadas mais informações sobre o motivo pelo qual o controlo é mostrado como inválido, incluindo informações sobre o sinalizador.

Se um dos controlos for inválido, é necessário repetir todos os controlos e todas as amostras associadas ao teste.

A validação de resultados é efetuada automaticamente pelo software do equipamento com base nos resultados do controlo.

NOTA: o sistema cobas® 5800 e os sistemas cobas® 6800/8800 são fornecidos com a versão do software 2.0 ou superior com a predefinição de executar um conjunto de controlos (positivo e negativo) com cada corrida, mas pode ser configurado para uma programação menos frequente para até cada 72 horas com base nos regulamentos locais e/ou nos procedimentos do laboratório. Para mais informações, contacte o seu técnico de assistência Roche e/ou o serviço de apoio ao cliente da Roche.

Interpretação de resultados no sistema cobas® 5800 e nos sistemas cobas® 6800/8800 com versão do software 2.0 ou superior

Os resultados das amostras estão indicados na aplicação “Resultados” do software.

Para um batch de controlo válido, verifique todas as amostras individuais relativamente a sinalizadores no software e/ou no relatório. Exemplos de visualização do resultado são mostrados na Tabela 17.

Tabela 17 Exemplo de apresentação de resultados do cobas® SARS-CoV-2 Qualitative para o sistema cobas® 5800 e os sistemas cobas® 6800/8800 com versão do software 2.0 ou superior

ID da amostra*	Teste	Resultado de controlo	Sinalizadores**	Estado	Resultado		Data/hora de criação
Sample_01	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Negative	PanSarβ Negative	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_C1	SCoV2-QL	Invalid		Released	Invalid	Invalid	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B1	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Negative	PanSarβ Positive	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B2	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Positive	PanSarβ Positive	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_D1	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Negative	PanSarβ Negative	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A6	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Positive	PanSarβ Negative	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_E1	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Positive	Invalid	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A2	SCoV2-QL	Valid		Released	Invalid	PanSarβ Positive	7/7/2021 8:27:39 AM

* A tabela é válida para todos os tipos de amostra usados.

** A descrição geral do resultado mostra um símbolo de alarme no caso de resultados inválidos. As descrições de alarme detalhadas estão disponíveis nos detalhes do resultado.

- As amostras associadas ao batch de controlo válido são indicados como “Válido” na coluna “Resultado de controlo” se todos os Resultados dos alvos de controlo forem reportados como válidos. As amostras associadas ao batch de controlo falhado são indicadas como “Inválido” na coluna “Resultado de controlo”, se os Resultados de controlo forem reportados como inválidos.
- Se os controlos associados a um resultado da amostra forem inválidos, será adicionado um sinalizador específico ao resultado da amostra como se segue:
 - Q05D: falha de validação de resultado, devido a um controlo positivo inválido.
 - Q06D: falha de validação de resultado, devido a um controlo negativo inválido.
- Os valores na coluna “Resultado” para o resultado do alvo de amostra individual devem ser interpretados como indicado na Tabela 17 acima.
- Se um ou mais alvos de amostra estiverem marcados com “Inválido”, o software indica um sinalizador na coluna “Sinalizadores”. Na vista de detalhes, são apresentadas mais informações sobre o motivo pelo qual o(s) alvos de amostra é(são) mostrado(s) como inválido, incluindo informações sobre o sinalizador.

Controlo de qualidade e validade dos resultados na versão do software 1.4 dos sistemas cobas® 6800/8800

- Com cada batch, são processados um **cobas®** Buffer Negative Control [Ctrl (-)] e um **cobas®** SARS-CoV-2 Qualitative Positive Control [SCoV2-QL (+) C].
- No relatório e/ou no software, verifique os sinalizadores e os respetivos resultados associados para se certificar da validade do batch.
- Todos os sinalizadores são descritos na Assistência ao utilizador dos sistemas **cobas®** 6800/8800.
- O batch é válido se não aparecer nenhum sinalizadores para nenhum dos controlos. Se o batch for inválido, é necessário repetir os testes de todo o batch.

A validação de resultados é efetuada automaticamente pelo software do equipamento com base nos resultados do controlo.

Interpretação de resultados nos sistemas cobas® 6800/8800 com versão do software 1.4

Para um batch válido, verifique todas as amostras individuais relativamente a sinalizadores no software dos sistemas e/ou no relatório. A interpretação do resultado deverá ser como se segue:

- Um batch válido pode incluir resultados de amostra válidos e inválidos.
- Na Tabela 16 são apresentados exemplos de resultados do **cobas®** SARS-CoV-2 Qualitative.
- As colunas “Válido” e “Resultado global” não são aplicáveis a resultados de amostras do **cobas®** SARS-CoV-2 Qualitative.
- É possível que ocorram resultados inválidos para uma ou mais combinações de alvos, que são reportados especificamente para cada alvo. Se qualquer resultado alvo individual estiver inválido, a presença ou ausência desse alvo individual não pode ser determinada.
- Outros resultados alvo válidos iniciais podem ser interpretados conforme descrito na Tabela 17.

Tabela 18 Exemplo de apresentação de resultados do **cobas®** SARS-CoV-2 Qualitative nos sistemas **cobas®** 6800/8800 com versão 1.4 do software

Teste	ID da amostra	Válido*	Sinalizadores	Tipo de amostra	Resultado global*	Alvo 1	Alvo 2
SCoV2-QL	Sample_01	NA		VTM	NA	SCoV2 Negative	PanSarb Negative
SCoV2-QL	Sample_C1	NA	Y40T	VTM	NA	Invalid	Invalid
SCoV2-QL	Sample_B1	NA		VTM	NA	SCoV2 Negative	PanSarb Positive
SCoV2-QL	Sample_B2	NA		VTM	NA	SCoV2 Positive	PanSarb Positive
SCoV2-QL	Sample_D1	NA		VTM	NA	SCoV2 Negative	PanSarb Negative
SCoV2-QL	Sample_A6	NA		VTM	NA	SCoV2 Positive	PanSarb Negative
SCoV2-QL	Sample_E1	NA	C01H2	VTM	NA	SCoV2 Positive	Invalid
SCoV2-QL	Sample_A2	NA	C01H1	VTM	NA	Invalid	PanSarb Positive
SCoV2-QL	C161420284090428828404	Yes		(-) Ctrl	Valid	Valid	Valid
SCoV2-QL	C161420284093009580264	Yes		SCoV2-QL (+) C	Valid	Valid	Valid

* As colunas “Válido” e “Resultado global” não são aplicáveis a resultados de amostras do **cobas®** SARS-CoV-2 Qualitative. Para obter instruções específicas sobre a interpretação de resultados do teste, consulte a Tabela 19, interpretação de resultados do **cobas®** SARS-CoV-2 Qualitative.

Interpretação de resultados para sistemas cobas® 5800/6800/8800

Os resultados de deteção do SCoV2 e outros pan-Sarbecovirus (PanSarb) e respetiva interpretação são indicados a seguir (Tabela 19).

Tabela 19 Interpretação de resultados do cobas® SARS-CoV-2 Qualitative

Alvo 1	Alvo 2	Interpretação
SCoV2 Positive	PanSarb Positive	Todos os Resultados Alvo foram válidos. Resultado de ARN do SARS-CoV-2 Detetado.
SCoV2 Positive	PanSarb Negative	Todos os Resultados Alvo foram válidos. Resultado de ARN do SARS-CoV-2 Detetado. Um resultado positivo no Alvo 1 e um resultado negativo no Alvo 2 sugerem 1) uma amostra em concentrações próximas ou abaixo do limite de deteção do teste, 2) uma mutação no Alvo 2, região do alvo, ou 3) outros fatores.
SCoV2 Negative	PanSarb Positive	Todos os Resultados Alvo foram válidos. Resultado de ARN do SARS-CoV-2 Presumível Positivo. Um resultado negativo do Alvo 1 e um resultado positivo do Alvo 2 sugerem 1) uma amostra em concentrações próximas ou abaixo do limite de deteção do teste, 2) uma mutação na região alvo do Alvo 1 nos locais de ligação do oligo, ou 3) uma infeção por outro Sarbecovirus (p. ex., SARS-CoV ou outro Sarbecovirus anteriormente desconhecido como sendo capaz de infetar o ser humano), ou 4) outros fatores. Para amostras com um resultado presumível positivo, podem ser realizados testes confirmatórios complementares, se for necessário diferenciar entre o SARS-CoV-2 e o SARS-CoV-1 ou outro Sarbecovirus, atualmente desconhecido como sendo capaz de infetar o ser humano, para fins epidemiológicos ou de gestão clínica.
SCoV2 Negative	PanSarb Negative	Todos os Resultados Alvo foram válidos. Resultado de ARN do SARS-CoV-2 Não Detetado.
SCoV2	Invalid	Nem todos os Resultados Alvo foram válidos. Resultado de ARN do SARS-CoV-2 Detetado.
Invalid	PanSarb Positive	Nem todos os Resultados Alvo foram válidos. Resultado de ARN do SARS-CoV-2 Presumível Positivo. Para amostras com um resultado presumível positivo, podem ser realizados testes confirmatórios complementares, se for necessário diferenciar entre o SARS-CoV-2 e o SARS-CoV-1 ou outro Sarbecovirus, atualmente desconhecido como sendo capaz de infetar o ser humano, para fins epidemiológicos ou de gestão clínica.
SCoV2 Negative	Invalid	Nem todos os Resultados Alvo foram válidos. A amostra deve ser novamente testada. Se o resultado ainda for inválido, deverá ser obtida uma nova amostra.
Invalid	PanSarb Negative	Nem todos os Resultados Alvo foram válidos. A amostra deve ser novamente testada. Se o resultado ainda for inválido, deverá ser obtida uma nova amostra.
Invalid	Invalid	Todos os Resultados Alvo foram inválidos.* A amostra deve ser novamente testada. Se o resultado ainda for inválido, deverá ser obtida uma nova amostra.

* Para mais detalhes, consulte também a secção **Limitações do procedimento**.

Limitações do procedimento

- O **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative foi avaliado apenas para utilização em combinação com o **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit, **cobas**® Buffer Negative Control Kit, **cobas**® omni MGP Reagent, **cobas**® omni Lysis Reagent, **cobas**® omni Specimen Diluent e **cobas**® omni Wash Reagent para utilização nos sistemas **cobas**® 5800/6800/8800.
- A detecção de ARN do SARS-CoV-2 poderá ser afetada por métodos de colheita de amostras, fatores inerentes ao próprio paciente (p. ex., idade, presença de sintomas) e/ou fase de infecção.
- A obtenção de resultados fiáveis está dependente de procedimentos corretos de colheita, armazenamento e manuseamento da amostra.
- Devido à natureza do tipo de amostra “Saliva” e à variabilidade da amostra para cada paciente individual, pode ocorrer um aumento da taxa de inválidos e de coágulos. Além disso, partículas de comida e níveis elevados de mucina indicados por amostras potencialmente descoloridas podem causar falhas no processamento da amostra de saliva. Para as precauções adequadas a tomar durante a colheita, para garantir um desempenho ideal, consulte a secção **Colheita de amostras – saliva**.
- Ocasionalmente, as amostras de saliva poderão induzir um erro de pipetagem (p. ex., um coágulo ou outra obstrução) nos sistemas **cobas**® 5800/6800/8800. Um potencial passo adicional de processamento antes de testar novamente as amostras que apresentaram coágulos durante o processamento inicial, é centrifugar as amostras a 2000 g por 1 minuto e recarregar as amostras no equipamento. Poderão ocorrer aerossóis durante a centrifugação. Para evitar qualquer contaminação ou transmissão do vírus, manuseie as amostras centrifugadas com cuidado.
- Este teste destina-se a ser utilizado para a detecção de ARN do SARS-CoV-2 em amostras em zaragatoas de exsudados nasais, nasofaríngeos e orofaríngeos, colhidas num Copan UTM-RT System (UTM-RT) ou BD™ Universal Viral Transport System (UVT), e amostras em zaragatoas de exsudados nasais colhidas em **cobas**® PCR Media ou soro fisiológico a 0,9%. Além disso, o teste destina-se a ser utilizado para a detecção de ARN do SARS-CoV-2 em amostras de saliva liquefeitas com soro fisiológico a 0,9%. Testar outros tipos de amostras com o **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative pode originar resultados imprecisos.
- Tal como em qualquer teste molecular, as mutações dentro das regiões alvo do **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative poderão afetar a ligação de primers e/ou sonda, inviabilizando a detecção da presença do vírus.
- Devido a diferenças básicas entre tecnologias, recomenda-se que, antes de mudarem de uma tecnologia para outra, os utilizadores realizem estudos de correlação de métodos nos seus laboratórios, para qualificar as diferenças tecnológicas. Não se prevê uma concordância de cem por cento entre os resultados, devido às diferenças anteriormente referidas entre tecnologias. Os utilizadores deverão seguir as suas políticas e procedimentos específicos.
- Podem registar-se resultados falsos negativos ou inválidos devido a interferência. O Controlo Interno está incluído no **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative para ajudar a identificar as amostras que contêm substâncias passíveis de interferir com o isolamento do ácido nucleico e a amplificação por PCR.
- A adição da enzima AmpErase ao reagente de mistura principal do **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative permite a amplificação seletiva do ARN alvo; no entanto, para evitar a contaminação dos reagentes, são necessárias boas práticas de laboratório e o cumprimento rigoroso dos procedimentos especificados no presente documento de Instruções de Utilização.

Utilização do pooling com base na prevalência

O pooling poderá aumentar o rendimento em laboratórios que testam amostras de populações com baixa prevalência do SARS-CoV-2. Em populações com elevada prevalência, poderão ser indicados tamanhos de pool menores ou testes de amostra individuais.

Ao considerar estratégias de pooling, os laboratórios devem considerar a adequação da estratégia de pooling com base na taxa de positividade na população em teste e na eficiência do fluxo de trabalho do pooling. Os laboratórios podem também considerar a sensibilidade dos testes em pool com base no limite de deteção do ensaio.

Tabela 20 fornece uma eficiência máxima estimada obtida com base no pooling de N amostras e na percentagem de amostras positivas de SARS-CoV-2 numa população.

Tabela 20 Eficiência de pooling com base na prevalência

P, percentagem de indivíduos positivos na população testada	n eficiência máxima (n corresponde à eficiência máxima)	Eficiência (F) de pooling de n amostras (um aumento máximo do número de pacientes testados quando usada a estratégia de n pooling de Dorfman)
1-4%	6	4,44-2,60
5-6%	6	2,32-2,10
7-12%	6	1,92-1,42
13-25%	6	1,36-1,01
1-4%	5	4,02-2,60
5-6%	5	2,35-2,15
7-12%	5	1,98-1,49
13-25%	5	1,43-1,04
1-4%	4	3,46-2,50
5-6%	4	2,30-2,13
7-12%	4	1,99-1,54
13-25%	4	1,48-1,07
1-4%	3	2,75-2,23
5-6%	3	2,10-1,99
7-12%	3	1,89-1,53
13-25%	3	1,48-1,10
1-4%	2	1,92-1,73
5-6%	2	1,67-1,62
7-12%	2	1,57-1,38
13-25%	2	1,35-1,07

Uma vez que um pool positivo requer uma repetição de teste individual de cada amostra no pool, a eficiência de qualquer estratégia de pooling depende da taxa de positividade. A eficiência (F) de pooling de n amostras para a taxa de positividade (P) pode ser calculada através da seguinte fórmula $F=1/(1+1/n-(1-P)n)$. A eficiência (F) indica quantas mais amostras podem ser testadas com pools de n amostras, em comparação com testes individuais. Por exemplo, uma estratégia de pooling de 6 amostras aumenta o número de amostras testadas em 2,10 vezes para uma taxa de positividade P de 6% (F = 2,10). A F = 2,10, 1000 testes podem cobrir a testagem de 2.100 amostras, em média.

Avaliação do desempenho não clínico

Equivalência dos sistemas

Foi demonstrada a equivalência dos sistemas **cobas® 5800**, **cobas® 6800** e **cobas® 8800** através de estudos de desempenho. Os dados apresentados nas Instruções de utilização, suportam um desempenho equivalente em todos os sistemas.

Características principais do desempenho

Sensibilidade analítica (Limite de detecção) – tipos de amostras de exsudados

Estudos de limite de detecção (LoD) determinam a concentração mínima detetável do SARS-CoV-2 à qual 95% ou mais de todas (verdadeiro positivo) as réplicas testaram positivas.

Para determinar o LoD, o Padrão Internacional da OMS para o ARN do SARS-CoV-2 (código NIBSC: 20/146) foi diluído em série numa matriz clínica simulada. Um total de 5 níveis de concentração e 3 séries de diluições independentes foram testados com um total de 24 réplicas por concentração e lote, com 60 réplicas adicionais de uma amostra em branco (ou seja, pools de amostras clínicas).

Conforme indicado na Tabela 21 e na Tabela 22, os níveis de concentração com taxas de positividade observáveis superiores ou iguais a 95% foram de 250 e de 125 UI/ml para o SARS-CoV-2 (Alvo 1) e para o pan-Sarbecovirus (Alvo 2), respetivamente, e as taxas de positividade estimadas de 95% por Probit foram de 200 e de 102 UI/ml para o SARS-CoV-2 (Alvo 1) e para o pan-Sarbecovirus (Alvo 2), respetivamente.

Tabela 21 Resumo dos LoD para o SARS-CoV-2 utilizando o Padrão Internacional do OMS (código NIBSC: 20/146)

Estirpe viral	Lote do kit	Probit a 95% [UI/ml]	IC de 95% de Probit [UI/ml]	Taxa de positividade ≥ 95% [UI/ml]	Ct médio a ≥ taxa de positividade de 95%
Padrão Internacional da OMS para o ARN do SARS-CoV-2 (código NIBSC: 20/146)	Lote 1	202	157–319	250	33,2
	Lote 2	121	97–183	125	34,1
	Lote 3	259	196–413	250	33,2
	Lote 1-3	200	170–252	250	33,4

Tabela 22 Resumo dos LoD para o pan-Sarbecovirus utilizando o Padrão Internacional do OMS (código NIBSC: 20/146)

Estirpe viral	Lote do kit	Probit a 95% [UI/ml]	IC de 95% de Probit [UI/ml]	Taxa de positividade ≥ 95% [UI/ml]	Ct médio a ≥ taxa de positividade de 95%
Padrão Internacional da OMS para o ARN do SARS-CoV-2 (código NIBSC: 20/146)	Lote 1	83	64–147	125	35,2
	Lote 2	67	46–454	125	36,0
	Lote 3	132	99–233	125	34,8
	Lote 1-3	102	83–140	125	35,3

Além disso, a sensibilidade do teste foi determinada com a diluição em série numa matriz clínica simulada de um vírus isolado na cultura de um paciente americano (USA-WA1/2020, número de catálogo NR-52281, número de lote 70033175, $2,8E+05$ TCID₅₀/ml[§]). Foi testado um total de 7 níveis de concentração, com diluições em série de 3 vezes entre os níveis, com um total de 21 replicações por concentração, com 10 replicações adicionais de uma amostra em branco (ou seja, uma matriz clínica simulada).

Conforme indicado na Tabela 23, os níveis de concentração com taxas de positividade observáveis superiores ou iguais a 95% foram de 0,009 e 0,003 TCID₅₀/ml para o SARS-CoV-2 (Alvo 1) e o pan-Sarbecovirus (Alvo 2), respetivamente. Conforme indicado na Tabela 24, as taxas de positividade estimadas de 95% por Probit foram de 0,007 e 0,004 TCID₅₀/ml para o SARS-CoV-2 (Alvo 1) e o pan-Sarbecovirus (Alvo 2), respetivamente.

Tabela 23 Determinação do LoD utilizando a estirpe USA-WA1/2020

Estirpe	Concentração [TCID ₅₀ /ml]	Total de resultados válidos	Taxa de positividade [%]**		Ct médio*	
			Alvo 1	Alvo 2	Alvo 1	Alvo 2
USA-WA1/2020* (concentração de stock $2,8E+05$ TCID ₅₀ /ml) Lote 70033175***	0,084	21	100	100	31,0	33,0
	0,028	21	100	100	31,8	34,1
	0,009	21	100	100	32,7	35,2
	0,003	21	38,1	100	33,5	36,4
	0,001	21	0	52,4	N/A	37,9
	0,0003	21	0	14,3	N/A	37,2
	0,0001	21	0	9,5	N/A	38,5
	0 (em branco)	10	0	0	N/A	N/A

* O seguinte reagente foi entregue pelos Centros de Prevenção e Controlo de Doenças e obtido através do BEI Resources, NIAID, NIH: Coronavírus 2 relacionado à SARS, Isolado USA-WA1/2020, NR-52281.

** Todas as replicações em que o Alvo 1 foi positivo, foram igualmente positivas para o Alvo 2.

*** Baseado nas informações fornecidas no Certificado de Análise do fornecedor, 1 TCID₅₀/ml é igual a 7393 equivalentes de genoma por ddPCR.

Tabela 24 Taxas de positividade estimadas de 95% por Probit usando a estirpe USA-WA1/2020

Estirpe	Taxa de positividade estimada de 95% por Probit [TCID ₅₀ /ml]	
	Alvo 1	Alvo 2
USA-WA1/2020 (concentração de stock $2,8E+05$ TCID ₅₀ /ml)	0,007 (IC de 95%: 0,005–0,036)	0,004 (IC de 95%: 0,002–0,009)

Sensibilidade analítica (Limite de detecção) – tipos de amostras de saliva

Estudos de limite de detecção (LoD) determinam a concentração mínima detetável do SARS-CoV-2 à qual 95% ou mais de todas (verdadeiro positivo) as réplicas testaram positivas.

Para determinar o LoD, o Padrão Internacional da OMS para o ARN do SARS-CoV-2

(código NIBSC: 20/146) foi diluído em série em pools de amostras clínicas de saliva negativas. Um total de 8 níveis de concentração e 3 pools de séries de diluições/saliva independentes foram testados com um total de 32 réplicas por concentração e lote, com 96 réplicas adicionais de uma amostra em branco (ou seja, pools de amostras clínicas).

Conforme indicado na Tabela 25 e na Tabela 26, os níveis de concentração com taxas de positividade observáveis superiores ou iguais a 95% foram de 150 UI/ml e de 75 UI/ml para o SARS-CoV-2 (Alvo 1) e para o pan-Sarbecovirus (Alvo 2), respetivamente, e as taxas de positividade estimadas de 95% por Probit foram de 92 e de 72 UI/ml para o SARS-CoV-2 (Alvo 1) e para o pan-Sarbecovirus (Alvo 2), respetivamente.

Tabela 25 Resumo dos LoD para o SARS-CoV-2 utilizando o Padrão Internacional do OMS (código NIBSC: 20/146)

Estirpe viral	Lote do kit	Probit a 95% [UI/ml]	IC de 95% de Probit [UI/ml]	Taxa de positividade ≥ 95% [UI/ml]	Ct médio a ≥ taxa de positividade de 95%
Padrão Internacional da OMS para o ARN do SARS-CoV-2 (código NIBSC: 20/146)	Lote 1	102	76–156	150	34,0
	Lote 2	92	71–140	150	33,9
	Lote 3	82	64–121	150	33,8
	Lote 1-3	92	78–114	150	33,9

Tabela 26 Resumo dos LoD para o pan-Sarbecovirus utilizando o Padrão Internacional do OMS (código NIBSC: 20/146)

Estirpe viral	Lote do kit	Probit a 95% [UI/ml]	IC de 95% de Probit [UI/ml]	Taxa de positividade ≥ 95% [UI/ml]	Ct médio a ≥ taxa de positividade de 95%
Padrão Internacional da OMS para o ARN do SARS-CoV-2 (código NIBSC: 20/146)	Lote 1	62	48–94	75	36,6
	Lote 2	75	54–128	150	35,6
	Lote 3	79	58–130	75	36,5
	Lote 1-3	72	60–92	75	36,5

Inclusividade

A inclusividade do **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** para a detecção do SARS-CoV-2 foi confirmada testando 9 estirpes do SARS-CoV-2, incluindo 6 estirpes variantes. As concentrações mais baixas de analito alvo para que todas as 4 réplicas testadas fossem positivas estão indicadas na Tabela 27.

Tabela 27 Resumo da inclusividade

Estirpe	Número de catálogo	Número de lote	Concentração do teste com 100% de positividade
Hong Kong/VM20001061/2020	0810590CFHI	325659	1,06E+02 cp/ml
Itália-INMI1	0810589CFHI	325658	1,00E+02 cp/ml
USA-WA1/2020	0810587CFHI	325656	5,03E+01 cp/ml
Reino Unido (B.1.1.7)	0810614CFHI	326230	2,4E+01 cp/ml
Japão/Brasil (P.1)	NR-54982	70042875	1,9E+02 cp/ml
África do Sul (B.1.351)	0810613CFHI	326229	2,4E+01 cp/ml
EUA Nova Iorque (B.1.526)	NR-55359	70043342	1,9E+02 cp/ml
Índia (B.1.617.1)	NR-55486	70044706	2,5E+02 cp/ml
Índia (B.1.617.2)	NR-55611	70045238	7,0E+01 cp/ml

Precisão

A precisão laboratorial interna foi examinada utilizando um painel de culturas de SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020, inativadas pelo calor) diluídas em matriz clínica simulada em meio de transporte universal. Fontes de variabilidade foram examinadas com um painel composto por 3 níveis de concentração, utilizando 3 lotes de reagentes do **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** e 3 equipamentos ao longo de 15 dias de equipamentos (2 corridas/dia × 3 equipamentos × 5 dias/equipamento) para um total de 30 corridas. A Tabela 28 apresenta uma descrição do painel de precisão e as taxas de positividade observadas. Todos os membros do painel negativo tiveram resultados negativos ao longo do estudo. A análise do desvio padrão e a percentagem do coeficiente de variação (CV) dos valores de Ct dos testes executados nos membros positivos do painel (ver a Tabela 29) produziram uma percentagem de CV global entre 1,1% e 2,2% para o **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative**.

Tabela 28 Resumo da precisão intra-laboratório

Alvo	Membro do painel	Nível (× LoD)	Resultados positivos	Resultados totais	% de positividade	Limite inferior do intervalo de confiança bilateral de 95%	Limite superior do intervalo de confiança bilateral de 95%
Alvo 1 (SARS-CoV-2)	Positivo fraco	~0,3×	9	90	10%	5%	18%
	Positivo baixo	~1,0×	82	90	91%	83%	96%
	Positivo moderado	~3,0×	90	90	100%	96%	100%
Alvo 2 (pan-Sarbecovirus)	Positivo fraco	~0,3×	31	90	34%	25%	45%
	Positivo baixo	~1,0×	84	90	93%	86%	97%
	Positivo moderado	~3,0×	90	90	100%	96%	100%
N/A	Negativo	Nenhuma indicação	0	90	0%	0%	4%

Tabela 29 Média geral, desvio padrão e percentagem do coeficiente de variação para valores de Ct por membro positivo do painel

Alvo	Nível (× LoD)	Taxa de positividade	Ct médio	Equipamento-a- -Equipamento		Lote-a-Lote		Dia-a-Dia		Corrida-a- -Corrida		Dentro da corrida		Total	
				DP	CV%	DP	CV%	DP	CV%	DP	CV%	DP	CV%	DP	CV%
Alvo 1 (SARS-CoV-2)	~0,3×	10,0%	32,51	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,4	0,5	1,4
	~1,0×	91,1%	32,1	0,0	0,0	0,2	0,6	0,1	0,3	0,0	0,0	0,6	1,8	0,6	1,9
	~3,0×	100,0%	31,18	0,0	0,0	0,2	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,9	0,4	1,1
Alvo 2 (pan- Sarbecovirus)	~0,3×	34,4%	35,36	0,0	0,0	0,5	1,3	0,3	0,8	0,1	0,2	0,5	1,5	0,8	2,2
	~1,0×	93,3%	34,21	0,0	0,0	0,1	0,3	0,2	0,6	0,0	0,0	0,7	2	0,7	2,2
	~3,0×	100,0%	32,9	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,1	0,4	1,1

Especificidade analítica/reatividade cruzada

Para avaliar a especificidade analítica, um painel de 48 vírus, bactérias e fungos (incluindo os normalmente encontrados no trato respiratório) foi testado com o **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative**. Os microrganismos indicados na Tabela 30 foram adicionados a concentrações de 1×10^5 unidades/ml para os vírus e 1×10^6 unidades/ml para os outros organismos, salvo indicação em contrário.

Foram executados testes com cada organismo potencialmente interferente na ausência e na presença de alvo do SARS-CoV-2 (adicionado a $\sim 3 \times \text{LoD}$). Nenhum dos microrganismos interferiu com o desempenho do teste. Testes do SARS-CoV-1 geraram um resultado esperado positivo para o pan-Sarbecovirus.

Tabela 30 Resultados do teste de reatividade cruzada

Microrganismo	Concentração
Coronavírus humano 229E	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Coronavírus humano OC43	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Coronavírus humano HKU1	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Coronavírus humano NL63	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Coronavírus MERS	1,0E+05 equivalente genómico/ml
Coronavírus SARS	1,0E+05 PFU/ml
Adenovírus B (tipo 34)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Bocavírus	1,0E+05 cp/ml
Citomegalovírus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Vírus de Epstein Barr	1,0E+05 cp/ml
Metapneumovírus humano (hMPV)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Vírus do sarampo	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Vírus da parotidite infecciosa	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Vírus parainfluenza tipo 1	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Vírus parainfluenza tipo 2	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Vírus parainfluenza tipo 3	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Vírus parainfluenza tipo 4	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Influenza A (H1N1)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml

Microrganismo	Concentração
Vírus da gripe A (H1N1-2009, H1N3, H3N2)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Influenza B	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Enterovírus E (tipo 1)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Parechovirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Vírus sincicial respiratório	1,0E+05 PFU/ml
Rinovírus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Candida albicans</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,0E+06 TCID ₅₀ /ml
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Escherichia coli</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Lactobacillus gasseri</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Legionella pneumophila</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Legionella jordanis (non-pneumophila)</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1,0E+06 células/ml
<i>Neisseria elongata</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	1:20 de amostra do paciente
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus salivarius</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Bordetella pertussis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,0E+06 CFU/ml
Pool de irrigação nasal	1:20 de amostra do paciente

Interferência

Foi avaliado o efeito de substâncias exógenas que podem ser segregadas em amostras respiratórias (Tabela 31). Foram testadas todas as substâncias potencialmente interferentes a níveis iguais ou acima dos clinicamente relevantes em matriz clínica simulada negativa estabilizada em meio de transporte universal na ausência e na presença de alvo do SARS-CoV-2 (adicionado a $\sim 3 \times \text{LoD}$).

Nenhuma das substâncias interferiu com o desempenho do teste gerando resultados falsos negativos, falsos positivos ou inválidos.

Tabela 31 Lista de substâncias exógenas testadas relativamente a interferência

Substância	Concentração
Oximetazolina	0,011 mg/ml
<i>Galphimia glauca</i> , <i>Luffa operculata</i> , <i>Sabadilla</i>	0,023 mg/ml
Lidocaína e fenilefrina	2,68 mg/ml
Budesonida	0,039 mg/ml
Fenol	0,47 mg/ml
Propionato de fluticasona	166,67 µg/ml
Mupirocina	0,20 mg/ml
Zanamivir	0,0015 mg/ml
Oseltamivir	0,0073 mg/ml
Benzocaína e Mentol	5,00 mg/ml
Tobramicina	0,018 mg/ml
Gelatina de petróleo	1% (p/v)
Nicotina	1% (p/v)
Cânfora-sintético, óleo de eucalipto e pomada de mentol	1% (p/v)
0,65% de NaCl, Fenilcarbinol, Cloreto de benzalcónio	1% (p/v)

Foram testadas, relativamente a interferência, substâncias endógenas que podem estar presentes em amostras respiratórias (Tabela 32). Foram testadas todas as substâncias potencialmente interferentes a níveis iguais ou acima dos clinicamente relevantes em matriz clínica simulada negativa estabilizada em meio de transporte universal na ausência e na presença de alvo do SARS-CoV-2 (adicionado a $\sim 3 \times \text{LoD}$).

Nenhuma das substâncias interferiu com o desempenho do teste gerando resultados falsos negativos, falsos positivos ou inválidos.

Tabela 32 Lista de substâncias endógenas testadas relativamente a interferência

Substância	Concentração
ADN genómico humano	20 ng/µl
Muco	Um exsudado de expetoração/ml
Células mononucleares de sangue periférico humano (PBMC)	1,0E+03 células/µl
Sangue total humano	1% (v/v)
Sangue total humano	2% (v/v)
Sangue total humano	5% (v/v)

Equivalência de matrizes – UTM-RT/UVT, cobas® PCR Media e soro fisiológico a 0,9%

Foi avaliada a equivalência entre matriz clínica simulada e real, utilizando zaragatoas nasofaríngeas, nasais e orofaríngeas. O Padrão Internacional da OMS foi utilizado para formular painéis para uma concentração alvo de aproximadamente $3 \times \text{LoD}$ (acima do LoD), $1 \times \text{LoD}$ (no LoD) e $0,3 \times \text{LoD}$ (abaixo do LoD) em amostras clínicas negativas em pool de cada tipo de amostra (ANF, AN, AOF e simuladas), estabilizadas em meio de transporte universal. Para cada tipo de amostra foram testadas vinte e cinco réplicas por concentração. Todas as réplicas testadas com concentrações de $1 \times \text{LoD}$ e $3 \times \text{LoD}$ foram positivas para o SARS-CoV-2 em todos os quatro tipos de amostras. Os tipos de amostras de matriz clínica simulada, exsudado nasofaríngeo, nasal e orofaríngeo são aceitáveis para utilização com o cobas® SARS-CoV-2 Qualitative.

Equivalência dos meios de colheita - UTM-RT/UVT, cobas® PCR Media e soro fisiológico a 0,9%

Foi avaliada a equivalência entre diferentes meios de colheita (UTM-RT/UVT, cobas® PCR Media e soro). A equivalência entre UTM-RT/UVT e cobas® PCR Media foi avaliada utilizando o Padrão Internacional da OMS para o ARN do SARS-CoV-2 (código NIBSC: 20/146). O Padrão Internacional da OMS foi utilizado para formular uma concentração alvo de aproximadamente $2 \times \text{LoD}$ (positivo baixo) e $4 \times \text{LoD}$ (positivo moderado) em amostras clínicas negativas individuais emparelhadas, estabilizadas em Universal Transport Media (UTM-RT/UVT) ou cobas® PCR Media (CPM).

A equivalência entre UTM-RT/UVT e soro fisiológico a 0,9% foi avaliada com vírus em cultura (estirpe USA-WA1/2020). O vírus em cultura foi utilizado para formular uma concentração alvo de aproximadamente $2 \times \text{LoD}$ (positivo baixo) e $4 \times \text{LoD}$ (positivo moderado) em amostras clínicas negativas individuais emparelhadas, estabilizadas em Universal Transport Media (UTM-RT/UVT) ou em soro fisiológico a 0,9% (NaCl).

Pelo menos 20 réplicas por amostra positiva baixa e 10 réplicas por amostra positiva moderada foram testadas para cada tipo de meio de colheita. Todas as réplicas testadas foram positivas para o SARS-CoV-2 em todos os três tipos de meios de colheita. O UTM-RT/UVT, o cobas® PCR Media e o soro fisiológico a 0,9% são aceitáveis para utilização com o cobas® SARS-CoV-2 Qualitative.

Falha global do sistema

A taxa de falha global do sistema foi avaliada testando 100 amostras de matriz clínica simulada adicionada com Padrão Internacional da OMS para o ARN do SARS-CoV-2 (isolado Inglaterra/02/2020 inativado por calor-ácido, código NIBSC: 20/146) para uma concentração de aproximadamente $3 \times \text{LoD}$. Os resultados deste estudo determinaram que todas as réplicas eram válidas e positivas para o SARS-CoV-2, originando uma taxa de falha global do sistema de 0%, com um intervalo de confiança de 95% superior unilateral de 2,95%.

Contaminação cruzada

Foram efetuados estudos para avaliar a potencial contaminação cruzada nos sistemas **cobas**® 6800/8800 ao utilizar o **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative. A contaminação cruzada pode causar resultados falsos-positivos. Neste estudo de desempenho, a taxa de contaminação cruzada de amostra-para-amostra do **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative foi de 0,0% (0/239; com um IC superior unilateral de 95% de 1,25%) em amostras em UTM e 0,6% (3/480; com um IC de 95% entre 0,1% e 1,8%) em amostras de saliva, ao serem testadas alternadamente amostras altamente positivas e negativas no decorrer de várias corridas. Neste estudo foram preparadas amostras altamente positivas para gerar um valor de Ct que excede o percentil 95 de todas as amostras positivas observadas através da monitorização no mundo real do **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative (> 10 milhões de resultados). A probabilidade de encontrar tais amostras numa utilização de rotina do **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative é proporcional à prevalência de SARS-CoV-2 na população em teste. Por conseguinte, a taxa de contaminação cruzada de amostra-para-amostra das amostras de saliva na utilização de rotina do **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative será provavelmente inferior a $0,6\% \times 5\% \times \text{prevalência de SARS-CoV-2 na população em teste}$. Com uma prevalência assumida de 10%, a taxa estimada de contaminação cruzada seria $0,6\% \times 5\% \times 10\% = 0,003\%$.

Desempenho em pools de amostras

O desempenho do **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative ao testar amostras nasofaríngeas colhidas em UTM ou UVT foi avaliado utilizando um sistema **cobas**® 6800 e um sistema **cobas**® 8800. Foram testadas individualmente trinta amostras positivas e em pools de 6 contendo 1 amostra positiva e 5 negativas, e em pools de 3 contendo 1 amostra positiva e 2 negativas. Adicionalmente, foram testadas individualmente amostras negativas, em 20 pools negativos de 6 e em 20 pools negativos de 2.

As 30 amostras positivas individuais tiveram valores de Ct de pan-Sarbecovirus Alvo 2 entre 15,1 e 35,3, incluindo um subconjunto de 8 amostras positivas baixas (~27% das amostras) com valores Ct Alvo 2 entre 33,4 e 35,3. O subconjunto de amostras positivas baixas com alvo entre 2-3 Ct (atual 1,1-3) do Ct médio para Alvo 2 no Limite de deteção.

O desempenho dos pools de amostras de teste de 6 e pools de 3 contendo uma amostra positiva cada, em comparação com os testes de amostras individuais, é apresentado nas Tabela 33 e Tabela 34, respetivamente. Os resultados positivos e presumivelmente positivos (conforme definido em Tabela 19) foram usados para os cálculos de concordância na percentagem de positivos (pools vs. individual), uma vez que todas as amostras constituintes iriam requerer repetição de testes como amostras individuais separadas. Os resultados são resumidos para todas as amostras, e resumidos em separado para o subconjunto de amostras positivas baixas, para cada tamanho de pool testado.

Tabela 33 Reatividade em pools de amostras positivas de 6

Amostras em pools de 6	Resultados de pool negativos	Resultados de pool inválidos	Resultados de pool positivos ou presumivelmente positivos	Total de N resultados de pool válidos	Concordância na percentagem de positivos (pools versus individual)
Positivo (incluindo positivos baixos)	0	0	30*	30	100% (30/30) (IC de 95%: 88,6-100%)
Positivos baixos	0	0	8*	8	100% (8/8) (IC de 95%: 67,6-100%)

* Nota: uma amostra positiva baixa foi presumivelmente positiva, quando testada num pool de 6.

Tabela 34 Reatividade em pools de amostras positivas de 3

Amostras em pools de 3	Resultados de pool negativos	Resultados de pool inválidos	Resultados de pool positivos ou presumivelmente positivos	Total de N resultados de pool válidos	Concordância na percentagem de positivos (pools versus individual)
Positivo (incluindo positivos baixos)	0	0	30	30	100% (30/30) (IC de 95%: 88,6-100%)
Positivos baixos	0	0	8	8	100% (8/8) (IC de 95%: 67,6-100%)

O desempenho dos pools de amostras de teste de 6 e pools de 2 contendo apenas amostras negativas, em comparação com os testes de amostras individuais, é apresentado na Tabela 35.

Tabela 35 Especificidade em pools de 6 e pools de 2 de amostras negativas

Tamanho do pool	Resultados de pool negativos	Resultados de pool inválidos	Resultados de pool positivos ou presumivelmente positivos	Total de N resultados de pool válidos	Taxa negativa observada
Pools de 6	20	0	0	20	100% (20/20) (IC de 95%: 83,9-100%)
Pools de 2	20	0	0	20	100% (20/20) (IC de 95%: 83,9-100%)

Nota: algumas amostras positivas poderão não ser detetadas quando diluídas e testadas em pools. As estimativas de desempenho acima podem subestimar a perda de deteção de testes em pools. Os laboratórios devem também considerar o limite de deteção do ensaio ao avaliar testes em pools (consulte **Avisos e precauções**).

Avaliação do desempenho clínico

Desempenho com amostras clínicas – tipos de amostras de exsudados

O desempenho do **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative foi avaliado no decorrer de 3 estudos com amostras colhidas prospectivamente arquivadas ou frescas. Combinados, os 3 estudos compararam o desempenho do **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative em 4 locais de teste externos (1 local na UE e 3 nos EUA) utilizando um teste CE-IVD SARS-CoV-2 comum altamente sensível como o método de comparação. As amostras em todos os estudos foram colhidas em VTM.

O primeiro estudo consistia em amostras arquivadas de exsudados nasofaríngeos (ANF) de indivíduos com sinais e sintomas de uma infecção respiratória avaliada em um local externo. O segundo estudo consistia num local externo a avaliar amostras arquivadas de indivíduos sem sintomas ou outras razões para se suspeitar da COVID-19. O estudo final foi um grande estudo multicêntrico com 3 locais de testes externos a avaliar prospectivamente amostras clínicas frescas colhidas de indivíduos com sinais e sintomas de uma infecção respiratória. Participantes de 12 centros de inscrição distribuídos geograficamente forneceram amostras nasofaríngeas (ANF) e amostras nasais (AN) como parte de um procedimento de colheita dupla em que (a) a ordem de colheita foi variada de tal forma que a primeira amostra colhida seria ~50% de ANF e ~50% de AN, e (b) o método de colheita das amostras AN também variou para produzir ~50% de amostras colhidas pelo próprio paciente e ~50% colhidas por prestadores de cuidados de saúde.

Nos três estudos, foram avaliados e incluídos na análise de dados um total de 1500 resultados de amostras de exsudados nasofaríngeos do SARS-CoV-2. A exatidão (correlação de métodos) do **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative em comparação com um teste CE-IVD SARS-CoV-2 altamente sensível é indicada na Tabela 36. No geral, a concordância na percentagem de positivos (CPP) do **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative foi de 97,2% (140/144) e a concordância na percentagem de negativos (CPN) foi de 99,9% (1354/1356).

Tabela 36 Resumo do desempenho clínico em ANF do **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative

Tipo de amostra	Alvo	Total (N)	CPP	Valor de IC de 95% do LCI da CPP	Valor de IC de 95% do LCS da CPP	CPN	Valor de IC de 95% do LCI da CPN	Valor de IC de 95% do LCS da CPN
Nasofaríngea	SARS-CoV-2	1500	97,2% (140/144)	93,1%	98,9%	99,9% (1354/1356)	99,5%	100%

IC = Intervalo de Confiança, LCI = Limite de Confiança Inferior, CPN = Concordância na Percentagem de Negativos, CPP = Concordância na Percentagem de Positivos, LCS = Limite de Confiança Superior.

Além disso, o estudo de avaliação multicêntrico prospectivo mencionado acima foi concebido para avaliar o desempenho do teste **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative utilizando amostras ANF e AN de indivíduos suspeitos de terem uma infecção respiratória. Este estudo utilizou um método comparador composto em que os locais de laboratório utilizaram até 3 testes CE-IVD SARS-CoV-2 altamente sensíveis para determinar o estado infeccioso pela regra da maioria. O resultado do comparador composto foi definido como os resultados concordantes de 2 testes comparadores (teste A e teste B). Em caso de discordância entre os 2 testes comparadores iniciais, a amostra foi testada por um terceiro teste (teste C) e o resultado desse teste determinou o estado do comparador composto.

Quando comparado com o resultado do comparador composto, o **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** produziu uma concordância na percentagem de positivos (CPP) de 98,7% para amostras ANF e 97,4% para amostras AN. A Concordância na Percentagem de Negativos (CPN) foi de 99,7% para amostras ANF e 99,3% para amostras de AN. O **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** também demonstrou um desempenho semelhante quando utilizou amostras de exsudados nasais colhidas pelo próprio paciente e por prestadores de cuidados de saúde, conforme indicado na Tabela 37.

Tabela 37 Resumo do desempenho clínico em ENF/EN do **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** - avaliação prospectiva versus o comparador composto de ANF

Tipo de amostra	Alvo	Total (N)	CPP	Valor de IC de 95% do LCI da CPP	Valor de IC de 95% do LCS da CPP	CPN	Valor de IC de 95% do LCI da CPN	Valor de IC de 95% do LCS da CPN
Nasofaríngea*	SARS-CoV-2	938	98,7% (77/78)	93,1%	99,8%	99,7% (857/860)	99,0%	99,9%
Zaragatoa nasal	SARS-CoV-2	934	97,4% (76/78)	91,1%	99,3%	99,9% (855/856)	99,3%	100,0%
Exsudado nasal – colhido pelo próprio paciente	SARS-CoV-2	478	100,0% (40/40)	91,2%	100,0%	100,0% (438/438)	99,1%	100,0%
Exsudado nasal – colhido por PCS	SARS-CoV-2	456	94,7% (36/38)	82,7%	98,5%	99,8% (417/418)	98,7%	100,0%

IC = Intervalo de Confiança, LCI = Limite de Confiança Inferior, CPN = Concordância na Percentagem de Negativos, CPP = Concordância na Percentagem de Positivos, LCS = Limite de Confiança Superior, PCS = Prestador de Cuidados de Saúde.

* Dados de amostras nasofaríngeas do estudo prospectivo estão incluídos na Tabela 36 e na Tabela 37. O teste A do comparador composto do SARS-CoV-2 era o mesmo método utilizado como o comparador individual na análise resumida dos 3 estudos.

A fim de avaliar o desempenho do ensaio em amostras de esfregaço orofaríngeo (AOF), de setembro a outubro de 2021, foi inscrito um total de 549 participantes, dos quais foram incluídas amostras de 511 participantes na população de análise e 38 amostras foram excluídas (26 devido a problemas de envio/rotulagem de amostras e 12 devido a relatórios de incidentes/desvios de protocolo). Dos 511 indivíduos incluídos, 329 não eram avaliáveis devido a uma notificação da qualidade do lote do reagente de comparação e num indivíduo a amostra AOF não foi testada devido a uma fuga do tubo. Os restantes 181 indivíduos tinham pelo menos 1 amostra com resultados de teste de AOF avaliáveis. No entanto, duas destas amostras deram resultados indeterminados com o comparador de compósito na amostra de ANF emparelhada, o que resultou num total de 179 amostras de ANF avaliáveis emparelhadas com amostras de AOF. Ao comunicarem o estado de vacinação contra a COVID-19, 92 (50,8%) dos 181 participantes estavam totalmente vacinados.

Quando comparado com o resultado do comparador composto de ANF, o **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** produziu uma CPP de 100,0% para amostras de ANF e uma CPN de 98,7% para amostras de AOF (Tabela 38).

Tabela 38 Resumo do desempenho clínico do **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** para exsudados orofaríngeos (AOF) versus o comparador composto de ANF

Alvo	Comparador de tipo de amostra	Total (N)	CPP	Valor de IC de 95% do LCI da CPP	Valor de IC de 95% do LCS da CPP	CPN	Valor de IC de 95% do LCI da CPN	Valor de IC de 95% do LCS da CPN
SARS-CoV-2	ENF	179	100% (21/21)	84,5%	100%	98,7% (156/158)	95,5%	99,7%

Desempenho com amostras clínicas – tipos de saliva

O desempenho do **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative foi avaliado com amostras colhidas prospectivamente. O estudo comparou o desempenho do **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative num local de testes dentro da UE em relação ao resultado do exsudado nasofaríngeo emparelhado do **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative como o comparador. As amostras nasofaríngeas foram colhidas em RT-UTM e as amostras de saliva foram colhidas como saliva bruta num dispositivo esterilizado.

O estudo avaliou amostras clínicas colhidas prospectivamente de indivíduos com sinais e sintomas de uma infeção respiratória, assim como de indivíduos sem sinais e sintomas de uma infeção respiratória. Os participantes forneceram amostras de saliva e de exsudado nasofaríngeo como parte de um procedimento de colheita dupla.

Um total de 652 amostras emparelhadas eram avaliáveis e foram incluídas na análise de dados, que incluía 298 (45,7%) sintomáticos e 354 (54,3%) assintomáticos na altura da colheita de amostras. A Tabela 39 mostra a exatidão (correlação de métodos) do **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative utilizando saliva em comparação com o **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative utilizando amostras de exsudados nasofaríngeos. No geral, a concordância na percentagem de positivos (CPP) do **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative entre os tipos de amostras de saliva e exsudado nasofaríngeo foi de 82,2% (120/146) e a concordância na percentagem de negativos (CPN) foi de 97,2% (492/506).

Tabela 39 Resumo do desempenho clínico do **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative, utilizando saliva em comparação com ANF

Tipo de amostra	Alvo	Total (N)	CPP	Valor de IC de 95% do LCI da CPP	Valor de IC de 95% do LCS da CPP	CPN	Valor de IC de 95% do LCI da CPN	Valor de IC de 95% do LCS da CPN
Saliva	SARS-CoV-2	652	82,2% (120/146)	75,2%	87,5%	97,2% (492/506)	95,4%	98,3%

IC = Intervalo de Confiança, LCI = Limite de Confiança Inferior, CPN = Concordância na Percentagem de Negativos, CPP = Concordância na Percentagem de Positivos, LCS = Limite de Confiança Superior.

A Tabela 40 mostra a concordância na percentagem de positivos do **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative utilizando saliva em comparação com o **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative utilizando amostras de exsudados nasofaríngeos dividida em grupos de nível viral arbitrários. A concordância na percentagem de positivos (CPP) do **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative entre os tipos de amostra saliva e exsudado nasofaríngeo foi de 97,9% (47/48) para amostras ANF com um nível viral alto (Ct do alvo 1 (SARS-CoV-2) $\leq$ 23), 100,0% (50/50) para amostras ANF com um nível viral moderado (Ct do alvo 1 (SARS-CoV-2) $>$ 23 e $<$ 30), e 47,9% (23/48) para amostras ANF com um nível viral baixo ao Limite de deteção e inferior do tipo de amostra ANF (Ct do alvo 1 (SARS-CoV-2) $>$ 30).

Tabela 40 Concordância na percentagem de positivos do **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative utilizando saliva em comparação com o nível viral detetado na amostra ANF emparelhada

Nível viral com base no Ct* da amostra ANF emparelhada	Alvo	Total (N)	CPP	Valor de IC de 95% do LCI da CPP	Valor de IC de 95% do LCS da CPP
Alto (Ct do ANF $\leq$ 23)	SARS-CoV-2	48	97,9% (47/48)	89,1%	99,6%
Moderado (ANF Ct $>$ 23 a Ct $\leq$ 30)	SARS-CoV-2	50	100,0% (50/50)	92,9%	100,0%
Baixo (Ct do ANF $>$ 30, ao LoD e inferior do tipo de amostra ANF)	SARS-CoV-2	48	47,9% (23/48)	34,5%	61,7%

IC = Intervalo de Confiança, LCI = Limite de Confiança Inferior, CPN = Concordância na Percentagem de Negativos, CPP = Concordância na Percentagem de Positivos, LCS = Limite de Confiança Superior.

* Ct do alvo 1 (SARS-CoV-2)

O teste CE-IVD TAN alternativo altamente sensível nas 40 amostras de saliva em que os resultados foram discordantes entre as amostras emparelhadas de exsudado nasofaríngeo e de saliva, resultou numa concordância de 100% com o resultado de saliva do **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative**. Todas as 14 ANF com resultados negativos com o **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative**, mas com resultados positivos para a saliva foram confirmados como positivos para a saliva pelo teste alternativo, e todas as 26 ANF com resultados positivos com o **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative**, mas com resultados negativos para a saliva foram confirmados como negativos para a saliva pelo teste alternativo. Isto indica que resultados discordantes quando se utiliza saliva como tipo de amostra são mais dependentes das diferenças entre os dois tipos de amostras do que do desempenho do teste.

Adicionalmente, foi feita a comparação direta entre amostras de saliva testadas com o **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** e os testes Hologic Aptima™ SARS-CoV-2 (Tabela 41). Os dois testes detetaram comparavelmente ARN do SARS-CoV-2 em amostras de saliva com uma concordância geral na percentagem de positivos (CPP) de 97,8% (131/134) e uma concordância na percentagem de negativos (CPN) de 99,4% (514/517). Os limites de confiança de 95% variaram de 93,6% a 99,2% para a CPP e de 98,3% a 99,8% para a CPN, respetivamente. Todas as amostras de saliva cobas-/Aptima+ geraram resultados negativos para as amostras ANF emparelhadas. Para as amostras de saliva cobas+/Aptima-, dois de três resultados foram positivos para as amostras ANF emparelhadas. A terceira amostra cobas+/Aptima- testou positivo só para o alvo 2 (pan-Sarbecovirus) com um valor de Ct tardio a indicar um nível baixo de ARN de SARS-CoV-2 perto do limite de deteção.

Tabela 41 Correlação entre **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** e o teste Aptima™ SARS-CoV-2

Tipo de amostra	SARS-CoV-2				CPP [Pontuação IC 95%]	CPN [Pontuação IC 95%]
	Conc +	Conc -	cobas + Aptima -	cobas - Aptima +		
Saliva	131	515	3	3	97,8% (131/134) [93,6-99,2%]	99,4% (515/518) [98,3-99,8%]

Conc = concordância; + = positivos; - = negativos; IC = intervalo de confiança; CPN = concordância na percentagem de negativos; CPP = concordância na percentagem de positivos

Reprodutibilidade

A reprodutibilidade do **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** foi avaliada por entre vários fatores que teoreticamente poderiam afetar os resultados apresentados, incluindo: lote de reagente, equipamento/local dos testes, dia e corrida. A avaliação foi realizada em 3 locais de testes, utilizando 3 lotes de reagente, com um painel de 4 membros de amostras positivas e negativas, resultando num número total de 216 testes por concentração (não incluindo controlos). Os membros positivos do painel continham material de cultura viral do SARS-CoV-2 [Padrão Internacional da OMS para o ARN do SARS-CoV-2 (código NIBSC: 20/146)] a 3 concentrações diferentes em matriz clínica simulada com base em meio de transporte universal (UTM). Cada local testou 2 lotes de reagente no espaço de tempo de 6 dias. Foram executadas 2 corridas em cada dia e, em cada corrida, foram executadas 3 réplicas de cada membro do painel. Um resultado geral positivo para o SARS-CoV-2 foi determinado por uma deteção positiva em um ou em ambos os canais SARS-CoV-2 ou/e pan-Sarbecovírus. Os resultados da avaliação estão resumidos na Tabela 42.

Os resultados de teste mostraram uma boa variabilidade lote-a-lote, equipamento-a-equipamento (no local), dia-a-dia e entre batches, para os membros do painel $\sim 0,3 \times \text{LoD}$, $\sim 1 \times \text{LoD}$ e $\sim 3 \times \text{LoD}$ (Tabela 42). Independentemente dos alvos virais e das concentrações virais, a maior parte da variabilidade foi verificada dentro dos batches, variando entre 79,5% e 100%. A variabilidade local-a-local variou entre 0,0% e 10,1%, e a variabilidade entre-batches variou entre 0,0% e 16,0%.

Tabela 42 Estimativa média global, desvios padrão e coeficientes de variação (%) dos valores limiares do ciclo por alvo viral e concentração viral prevista (membros do painel positivos)

Alvo viral	Concentração do membro do painel	n*/N	Ct médio**	SD do local	CV (%) do local	SD do lote	CV (%) do lote	SD do dia	CV (%) do dia	DP do batch	CV (%) do batch	DP dentro do batch	CV (%) dentro do batch	DP total**	CV (%) total***
SARS-CoV-2	~0,3 × LoD	45/216	33,6	0,00	0,0	0,00	0,0	0,11	0,3	0,00	0,0	0,35	1,1	0,37	1,1
SARS-CoV-2	~1 × LoD	196/216	33,2	0,00	0,0	0,09	0,3	0,00	0,0	0,17	0,5	0,37	1,1	0,42	1,3
SARS-CoV-2	~3 × LoD	216/216	32,2	0,05	0,2	0,02	0,1	0,00	0,0	0,03	0,1	0,24	0,8	0,25	0,8
Pan-Sarbecovirus	~0,3 × LoD	158/216	36,5	0,18	0,5	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,71	2,0	0,74	2,0
Pan-Sarbecovirus	~1 × LoD	214/216	35,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,67	1,9	0,67	1,9
Pan-Sarbecovirus	~3 × LoD	216/216	34,1	0,11	0,3	0,05	0,2	0,00	0,0	0,00	0,0	0,32	0,9	0,34	1,0

Ct = limiar do ciclo; LoD = limite de detecção; DP = desvio padrão; CV (%) = coeficiente de variação em percentagem; SARS-CoV-2 = coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2.

Nota: SARS-CoV-2 é um teste de alvo duplo. Material de cultura viral inativado foi diluído a ~0,3/1/3 × LoD com base no LoD do alvo 2 (SARS-CoV-2).

* n é o número de testes positivos que contribuem com valores de Ct para a análise. N é o número total de testes válidos do membro do painel.

** As estimativas do desvio padrão (DP) médio e total foram calculadas a partir do procedimento PROC MIXED.

*** CV (%) total = (DP ÷ Média) × 100.

O sistema apresentou uma concordância na percentagem de negativos de 99,1% com um IC de 95% entre 96,7% e 99,9%. Dos 216 testes válidos, 2 testes foram positivos (1 para o SARS-CoV-2 e outro para o pan-Sarbecovirus). A sequenciação do ADN pós-amplificação confirmou a presença de um produto de amplificação em 1 amostra (positiva para o pan-Sarbecovirus, Ct 36,7) e não detetou nenhum produto de amplificação para qualquer um dos alvos na outra amostra (positiva para o SARS-CoV-2, Ct 34,4). Os valores de Ct e a análise da curva do membro do painel negativo reativo podem sugerir um nível de contaminação baixo durante o manuseamento da amostra.

Informações adicionais

Características principais do teste

Tipo de amostra	Amostras de zaragatoa com exsudado nasofaríngeo e orofaríngeo colhidas no Copan UTM-RT System ou no BD™ UVT System Amostras de zaragatoa com exsudados nasais colhidas no Copan UTM-RT System, no BD™ UVT System, em cobas® PCR Media e em soro fisiológico a 0,9% Amostras de saliva
Quantidade de amostra mínima necessária	Tipos de amostras de exsudados: 0,6 ou 1,0 ml*. ** Saliva liquefeita: 1,2 ml
Volume de processamento de amostras	Tipos de amostras de exsudados: 0,4 ml Saliva liquefeita: 0,85 ml

* Volume morto de 0,2 ml identificado para os tubos Secundários **cobas® omni**. Volume morto de 0,6 ml identificado para os tubos primários **cobas®** PCR Media. Outros tubos compatíveis com os sistemas **cobas®** 5800/6800/8800 (consultar a Assistência ao utilizador) podem ter um volume morto diferente e necessitar de mais ou menos volume mínimo.

** É necessário volume adicional se realizar pooling.

Símbolos

Os seguintes símbolos são utilizados em etiquetas de produtos de diagnóstico por PCR da Roche.

Tabela 43 Símbolos utilizados em etiquetas de produtos de diagnóstico por PCR da Roche

Age/DOB	Idade ou data de nascimento		Dispositivo não para testagem junto do paciente	QS IU/PCR	UI QS por reação PCR, utilize as Unidades Internacionais QS (UI) por reação PCR no cálculo dos resultados.
	Software auxiliar		Dispositivo não se destina a autodiagnóstico	SN	Número de série
Assigned Range [copies/mL]	Intervalo atribuído (cópias/mL)		Distribuidor (Nota: o país/região aplicável poderá estar indicado por baixo do símbolo.)	Site	Centro
Assigned Range [IU/mL]	Intervalo atribuído (UI/mL)		Não reutilizar	Procedure Standard	Procedimento padrão
EC REP	Representante autorizado na Comunidade Europeia		Mulher	STERILE EO	Esterilizado com óxido de etileno
	Folha de dados de códigos de barras		Apenas para avaliação do desempenho IVD		Armazenar no escuro
LOT	Número do lote	GTIN	Global Trade Item Number		Limite de temperatura
	Risco biológico		Importador		Ficheiro de definição de teste
REF	Número de catálogo	IVD	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>		Este lado para cima
	Marcação de conformidade CE; este dispositivo está em conformidade com os requisitos aplicáveis para marcação CE de um dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>	LLR	Limite inferior do intervalo atribuído	Procedure UltraSensitive	Procedimento ultrasensível
Collect Date	Data da colheita		Homem	UDI	Identificador único do dispositivo
	Consulte as instruções de utilização		Fabricante	ULR	Limite superior do intervalo atribuído
	Conteúdo suficiente para <n> testes	CONTROL -	Controlo negativo	Urine Fill Line	Linha de enchimento da urina
CONTENT	Conteúdo do kit		Não esterilizado	Rx Only	Para os EUA: Atenção: a Lei federal dos Estados Unidos restringe a venda deste dispositivo a um médico ou a pedido deste.
CONTROL	Controlo		Nome do paciente		Prazo de validade
	Data de fabrico		Número do paciente		
	Dispositivo para testagem junto do paciente		Abra aqui		
	Dispositivo de autodiagnóstico	CONTROL +	Controlo positivo		
		QS copies / PCR	Cópias QS por reação PCR, utilize as cópias QS por reação PCR no cálculo dos resultados.		

Apoio técnico

Para apoio técnico (assistência) entre em contacto com a sua filial local:

https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Fabricante e importador

Tabela 44 Fabricante e importador



Roche Molecular Systems, Inc.
1080 US Highway 202 South
Branchburg, NJ 08876, USA
www.roche.com

Fabricado nos EUA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Marcas comerciais e patentes

Consulte <https://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents>

Direitos de autor

©2025 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Bibliografia

1. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.

Revisão do documento

Informações de revisão do documento	
Doc Rev. 2.1 12/2024	Adicionadas informações sobre a versão 2.0 do software dos sistemas cobas ® 6800/8800. Se tiver quaisquer questões, por favor contacte o representante local da Roche.
Doc Rev. 3.0 03/2025	Revisto para conformidade com os requisitos do IVDR. Adicionado o Número de Identificação do Organismo Notificado relativo à marcação CE. Adição de link para o resumo do relatório de segurança e de desempenho. Secção Marcas comerciais e patentes atualizada, incluindo o link. Correção de erro tipográfico na declaração Utilização prevista. Adicionados dados de Equivalência de matrizes. Adicionado desempenho clínico de exsudados orofaríngeos (AOF) versus o comparador composto de ANF. Removidos números de peças para MPA & RD5 RACK. Adicionada linguagem para clarificar a colheita de amostras. Atualizada a Tabela 35. Adicionada a Tabela 36. Atualizada a página de símbolos harmonizados. Rx Only removido da primeira página. Adicionadas informações sobre a versão 2.0 do software dos sistemas cobas® 6800/8800. P/N de consumíveis removidos, as informações detalhadas sobre consumíveis estão referidas na Assistência ao utilizador dos sistemas cobas® 5800 e cobas® 6800/8800. Se tiver quaisquer questões, por favor contacte o representante local da Roche.

O resumo de relatório de segurança e de desempenho pode ser encontrado utilizando o seguinte link:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>