

# **cobas**<sup>®</sup> **MPX**

---

## **Teste de ácidos nucleicos multiplex HIV, HCV & HBV**

Para diagnóstico *in vitro*



<b>cobas</b> <sup>®</sup> <b>MPX – 192</b>	P/N: 09288538190
<b>cobas</b> <sup>®</sup> <b>MPX – 480</b>	P/N: 09040862190
<b>cobas</b> <sup>®</sup> <b>MPX Control Kit</b>	P/N: 09040846190
<b>cobas</b> <sup>®</sup> <b>NHP Negative Control Kit</b>	P/N: 09051554190
<b>cobas</b> <sup>®</sup> <b>omni MGP Reagent</b>	P/N: 06997546190
<b>cobas</b> <sup>®</sup> <b>omni Specimen Diluent</b>	P/N: 06997511190
<b>cobas</b> <sup>®</sup> <b>omni Lysis Reagent</b>	P/N: 06997538190
<b>cobas</b> <sup>®</sup> <b>omni Wash Reagent</b>	P/N: 06997503190

# Índice

<b>Utilização prevista .....</b>	<b>5</b>
<b>Resumo e explicação do teste .....</b>	<b>5</b>
<b>Reagentes e materiais .....</b>	<b>8</b>
Reagentes e controlos do <b>cobas® MPX</b> .....	8
Reagentes <b>cobas® omni</b> para preparação da amostra .....	12
Requisitos de armazenamento de reagentes .....	13
Requisitos de manuseamento de reagentes para o <b>cobas® 5800 System</b> .....	13
Requisitos de manuseamento de reagentes para os <b>cobas® 6800/8800 Systems</b> .....	14
Materiais adicionais necessários para o <b>cobas® 5800 System</b> .....	15
Materiais adicionais necessários para os <b>cobas® 6800/8800 Systems</b> .....	15
Equipamentos e software necessários .....	16
<b>Precauções e requisitos de manuseamento .....</b>	<b>17</b>
Advertências e precauções .....	17
Manuseamento de reagentes .....	17
Boas práticas de laboratório .....	18
<b>Colheita, transporte, armazenamento e pooling de amostras .....</b>	<b>18</b>
Amostras de sangue de dadores vivos .....	18
Amostras de sangue cadavéricas .....	21
<b>Instruções de utilização .....</b>	<b>22</b>
Pooling e pipetagem de amostras automáticos (opcional) .....	22
Notas do procedimento .....	22
Execução do <b>cobas® MPX</b> no <b>cobas® 5800 System</b> .....	23
Execução do <b>cobas® MPX</b> no <b>cobas® 6800/8800 Systems</b> .....	24
<b>Resultados .....</b>	<b>25</b>
Controlo de qualidade e validade dos resultados no <b>cobas® 5800 System</b> .....	25
Controlo de qualidade e validade dos resultados nos <b>cobas® 6800/8800 Systems</b> .....	26
Interpretação dos resultados .....	27
Informações adicionais para a interpretação de resultados no <b>cobas® 5800 System</b> .....	27
Repetição de testes de amostras individuais .....	28

Limitações do procedimento .....	28
Equivalência dos sistemas/comparação dos sistemas.....	28
<b>Avaliação do desempenho não clínico executado nos cobas® 6800/8800 Systems .....</b>	<b>29</b>
Características principais do desempenho.....	29
Amostras de doadores vivos .....	29
Limite de deteção (LoD) .....	29
Reprodutibilidade .....	33
Verificação de genótipos.....	35
Painéis de seroconversão .....	40
Especificidade analítica .....	43
Especificidade analítica – substâncias interferentes.....	44
Correlação.....	45
Falha global do sistema .....	46
Contaminação cruzada .....	46
Amostras cadavéricas .....	47
Sensibilidade.....	47
Especificidade.....	48
Reprodutibilidade.....	48
<b>Avaliação do desempenho clínico executado nos cobas® 6800/8800 Systems....</b>	<b>50</b>
Reprodutibilidade.....	50
Especificidade clínica.....	53
Reatividade na população de doadores de sangue.....	53
Reatividade na população de doadores de amostras de origem plasmática.....	54
Estudos em populações com risco elevado.....	55
Sensibilidade clínica .....	57
Estudos em populações positivas para NAT .....	57
Sensibilidade clínica da população seropositiva de HIV-1 grupo O e HIV-2.....	58
População seropositiva de HIV-1 grupo O .....	58
População seropositiva de HIV-2.....	59
Confirmação dos resultados de serologia.....	60

---

<b>Informações adicionais .....</b>	<b>61</b>
Características principais do teste .....	61
Símbolos .....	62
Apoio técnico .....	63
Fabricante e importador .....	63
Marcas comerciais e patentes .....	63
Direitos de autor .....	63
Bibliografia .....	64
Revisão do documento .....	67

## Utilização prevista

O teste **cobas**® MPX, para utilização nos **cobas**® 5800/6800/8800 Systems, é um teste qualitativo in vitro para a deteção direta do ARN do Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 1 (HIV-1) grupo M, ARN do HIV-1 grupo O, ARN do Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 2 (HIV-2), ARN do Vírus da Hepatite C (HCV) e ADN do Vírus da Hepatite B em soro ou em plasma humano.

Este teste destina-se a ser utilizado como um teste de rastreio de amostras de dadores para a deteção do ARN do HIV-1 grupo M, ARN do HIV-1 grupo O, ARN do HIV-2, ARN do HCV e ADN do HBV em amostras de plasma e de soro de dadores humanos, incluindo dadores de sangue total, de componentes sanguíneos e outros dadores vivos. Este teste também se destina a ser utilizado para rastreio de dadores de tecidos e órgãos, quando as amostras dos dadores são obtidas enquanto o coração do dador ainda bate e em amostras de dadores cadáveres (com o coração parado). O plasma e o soro de todos os dadores podem ser rastreados como amostras individuais. Para dádivas de sangue total e componentes sanguíneos, as amostras de plasma e de soro podem ser testadas individualmente ou o plasma pode ser testado em pools constituídos por alíquotas de amostras individuais. Para dádivas de órgãos e de tecidos de dadores cadáveres (com o coração parado), as amostras só poderão ser rastreadas como amostras individuais.

Para uma amostra individual, os resultados são simultaneamente detetados e discriminados para HIV, HCV e HBV.

O teste **cobas**® MPX pode ser considerado um teste suplementar que confirma a infeção por HIV para amostras que são repetidamente reativas num teste CE-IVD para anticorpos do HIV e reativas no teste **cobas**® MPX.

O teste **cobas**® MPX pode ser considerado um teste suplementar que confirma a infeção por HCV para amostras que são repetidamente reativas num teste CE-IVD para anticorpos do HCV e reativas no teste **cobas**® MPX.

O teste **cobas**® MPX pode ser considerado um teste suplementar que confirma a infeção por HBV para amostras que são repetidamente reativas num teste CE-IVD para antigénio de superfície da hepatite B e reativas no teste **cobas**® MPX.

Este teste não se destina a ser utilizado como um auxiliar no diagnóstico de infeção por HIV, HCV ou HBV.

## Resumo e explicação do teste

### Fundamentos: rastreio do sangue para infeções virais transmitidas por transfusões

Uma preocupação importante relacionada com a transfusão de sangue e de componentes sanguíneos é o potencial de transmissão de infeções virais, particularmente com o vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) e tipo 2 (HIV-2), vírus da hepatite C (HCV) e vírus da hepatite B. Estes agentes são principalmente transmitidos através da exposição a sangue ou produtos derivados de sangue e de plasma contaminados, exposição a certos tecidos ou fluidos corporais, através de contacto sexual ou transmitidos de uma mãe infetada para o seu bebé recém-nascido.

O HIV-1 está presente em todo o mundo, com uma prevalência geral calculada de 1,1% (0,56% na América do Norte e 0,25% na Europa Ocidental).<sup>1</sup> As pessoas infetadas com HIV-1 poderão sentir uma indisposição breve, inicialmente aguda, semelhante à gripe, associada com elevados níveis de viremia no sangue periférico num período de 3 a 6 semanas após a infeção inicial. Existem atualmente três grupos genéticos principais para o HIV-1: grupo M (principal), grupo N (não M e não O) e grupo O (atípico). O grupo M possui uma elevada prevalência e divide-se em 9 subtipos, assim como várias formas recombinantes circulantes (CRFs).<sup>2-4</sup>

O HIV-2 foi isolado pela primeira vez em 1986 a partir de pacientes da África Ocidental. O HIV-1 e o HIV-2 têm as mesmas vias de transmissão e estão associados a infeções oportunistas semelhantes e ao Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA).<sup>5-6</sup> A prevalência do HIV-2 em alguns países africanos atinge mais de 1%, e o HIV-2 é uma preocupação

crescente em certas partes da Europa e da Índia.<sup>7-11</sup> Os centros de controlo e prevenção de doenças (Centers for Disease Control and Prevention (CDC)) informam que é necessária vigilância contínua para monitorizar o HIV-2 na população dos EUA.<sup>12</sup>

Considera-se que o HCV é o principal agente etiológico responsável por 90% a 95% dos casos de hepatite não-A e não-B transmitida por transfusão.<sup>12-15</sup> A prevalência referida do HCV varia entre 0,5 e 2,0% na Europa Ocidental<sup>16</sup> e entre 6% e 40% no Egito.<sup>17</sup>

Dois mil milhões de pessoas vivas atualmente foram infetadas com o HBV em algum período das suas vidas. Mais de 250 milhões de indivíduos ficam infetados cronicamente, tornando-se portadores do vírus.<sup>18-20</sup> Tanto o HCV como o HBV podem originar uma doença hepática crónica, e estes vírus são a causa mais comum do cancro e cirrose hepática, sendo responsáveis por 60-80% dos casos globalmente.<sup>21</sup>

### Fundamentos dos testes NAT

Os testes de rastreio serológico reduziram em grande medida, embora não tenham eliminado, o risco de transmissão de infeções virais por transfusão de sangue e de produtos sanguíneos. A realização de testes, às dádivas de sangue total e de origem plasmática, para deteção de HBV foi iniciada com os testes para antigénio de superfície HBV (HBsAg) no início da década de 1970 e para anti-HBc na década de 1980. Para além do rastreio para HBV, as dádivas de sangue e de plasma são testadas rotineiramente para anticorpos do HIV e do HCV utilizando imuno-ensaios enzimáticos (EIAs).<sup>22,23</sup> Existe um risco de transmissão residual de dádivas de sangue feitas durante o período de janela de seroconversão, que foi calculado ser de respetivamente 19 dias, 65 dias e 36 dias para o HIV-1, o HCV e o HBV.<sup>24</sup> Testes aos ácidos nucleicos virais (ARN do HIV-1, ARN do HCV e ADN do HBV), utilizando tecnologia de amplificação de ácidos nucleicos (NAT) podem reduzir substancialmente estes riscos.<sup>25,26</sup> Com a introdução de testes NAT, o risco residual atual das transfusões nos EUA é de 1:1,5 milhões para o HIV-1, 1:1,2 milhões para o HCV e 1:280 000 a 1:355 000 para o HBV.<sup>27,28</sup> Cálculos semelhantes feitos na Alemanha, em que os testes NAT foram introduzidos em 1999, indicaram um risco residual estimado de infeções transmitidas por transfusões de 1:4,3 milhões, 1:10,9 milhões e 1:360 000, respetivamente para o HIV-1, o HCV e o HBV.<sup>24</sup> Além disto, no caso do HBV, os testes NAT irão também interditar dadores com uma infeção oculta de HBV na qual se deteta ADN do HBV mas não existe HBsAg,<sup>29</sup> e em dadores vacinados com uma infeção subclínica que a vacina não conseguiu evitar.<sup>30-32</sup>

### Explicação do teste

O teste **cobas**® MPX é um teste multiplex qualitativo que é executado nos **cobas**® 5800/6800/8800 Systems. O teste **cobas**® MPX permite a deteção e discriminação simultânea do ARN do HIV, o ARN do HCV, o ADN do HBV e do controlo interno (CI), num único teste, de uma dádiva de plasma infetada, testada individualmente ou em pool, de dádivas individuais. O teste não discrimina entre o HIV-1 grupo M, o HIV-1 grupo O e o HIV-2.

### Princípios do procedimento

O teste **cobas**® MPX baseia-se em tecnologia de PCR em tempo real num sistema totalmente automático de preparação de amostras (extração e purificação de ácidos nucleicos), amplificação por PCR e deteção. O **cobas**® 5800 System é constituído por um único equipamento integrado. Os **cobas**® 6800/8800 Systems 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 software **cobas**® 5800 ou **cobas**® 6800/8800 Systems, que atribui resultados de teste a todos os testes, na forma de não reativos, reativos ou inválidos. Quando for utilizado o **cobas**® 5800 System, recomenda-se a utilização do software **cobas**® Synergy para o exame dos resultados e para imprimir relatórios, e é necessário que os resultados sejam enviados para um Sistema de gestão de informações laboratoriais (LIMS) ou para outro sistema de gestão

de resultados. Quando forem utilizados os **cobas**® 6800/8800 Systems, os resultados podem ser examinados diretamente no ecrã do sistema, impressos em forma de relatório, ou podem ser enviados para um LIMS ou para outro sistema de gestão de resultados.

As amostras podem ser testadas individualmente ou, opcionalmente, podem ser testadas em pools constituídas por várias amostras.

Quando os testes forem efetuados em **cobas**® 5800 Systems, é necessário utilizar o software **cobas**® **Synergy**, mesmo se as amostras não forem testadas em pools. Se as amostras forem testadas em pools num passo pré-analítico, pode ser utilizado o software **cobas**® **Synergy** com o Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD.

Quando forem efetuados testes em pools nos **cobas**® 6800/8800 Systems, pode ser utilizado opcionalmente o equipamento **cobas**® **p 680** ou o software **cobas**® **Synergy** com o Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet num passo pré-analítico.

Os ácidos nucleicos da amostra e o RNA protegido do controlo interno (CI) que é adicionado (que serve como controlo do processo de preparação da amostra e de amplificação/deteção) são extraídos simultaneamente. Adicionalmente, o teste utiliza quatro controlos externos: três controlos positivos e um controlo negativo. O ácido nucleico viral é libertado ao adicionar proteínase 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 (como a hemoglobina), são removidas com os posteriores passos com reagente de lavagem e o ácido nucleico purificado é eluído das partículas de vidro com tampão de eluição a alta temperatura.

A amplificação seletiva do ácido nucleico alvo da amostra de dador é conseguida através da utilização de primers diretos e reversos específicos do vírus que são selecionados de regiões altamente conservadas do ácido nucleico viral. Para o grupo M do HIV-1, são amplificadas duas regiões diferentes do genoma viral (alvo duplo). É utilizada uma enzima de polimerase do ADN termoestável para a transcrição reversa e para a amplificação. A mistura principal inclui trifosfato de desoxiuridina (dUTP), em vez de trifosfato de desoxitimidina (dTTP), que é incorporado no ADN acabado de sintetizar (amplicon).<sup>33-35</sup> Quaisquer amplicons de contaminação das corridas de PCR anteriores são eliminados pela enzima AmpErase [uracil-N-glicosilase], que está incluída na mistura principal de PCR, quando aquecida no primeiro passo do ciclo térmico. No entanto, os amplicons acabados de formar não são eliminados, uma vez que a enzima AmpErase fica inativa quando exposta a temperaturas acima dos 55 °C.

A mistura principal do **cobas**® MPX contém sondas de deteção que são específicas do ácido nucleico do HIV-1 (grupos M e O), HIV-2, HCV, HBV e do CI. Estão incluídas sondas de deteção para cada alvo do grupo M do HIV-1, juntamente com sondas duplas para o HCV. As sondas de deteção específicas do HIV, HCV, HBV e do CI estão marcadas com um de quatro corantes fluorescentes únicos, que atua como um sinalizador. Cada sonda tem também um quinto corante, que atua como um supressor. Os quatro corantes sinalizadores são medidos a comprimentos de onda definidos, permitindo assim a deteção e discriminação simultânea dos alvos amplificados dos HIV, HCV e HBV e o CI.<sup>36, 37</sup> Quando não ligado à sequência alvo, o sinal fluorescente das sondas intactas é suprimido pelo corante supressor. Durante o passo de amplificação por PCR, a hibridização das sondas para o alvo específico de cadeia simples de ADN resulta na clivagem, pela atividade nuclease 5' a 3' da polimerase do ADN, originando a separação dos corantes de sinalização e de supressão e a geração de um sinal fluorescente. Com cada ciclo da PCR, são geradas quantidades crescentes de sondas clivadas, aumentando concomitantemente o sinal cumulativo do corante sinalizador. Uma vez que os quatro corantes sinalizadores específicos são medidos a comprimentos de onda definidos, é possível a deteção e discriminação simultânea dos alvos amplificados do HIV, HCV e HBV e o CI.

# Reagentes e materiais

## Reagentes e controlos do cobas® MPX

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

**Tabela 1** Teste cobas® MPX

Componentes do kit	Ingredientes dos reagentes	Quantidade por kit	
		192 testes	480 testes
<b>Teste cobas® MPX</b> Conservar entre 2 e 8 °C Cassete de 192 testes (P/N 09288538190) Cassete de 480 testes (P/N 09040862190)			
<b>Solução de proteinase (PASE)</b>	Tampão Tris, < 0,05% de EDTA, cloreto de cálcio, acetato de cálcio, 8% (p/v) de proteinase, glicerol  EUH210: Ficha de segurança fornecida a pedido. EUH208: Contém subtilisina do <i>Bacillus subtilis</i> . Pode desencadear uma reação alérgica.	22,3 ml	38 ml
<b>Controlo Interno (IC)</b>	Tampão Tris, < 0,05% de EDTA, < 0,001% de estrutura de Armored ARN de Controlo Interno (ARN não infeccioso encapsulado em bacteriófagos MS2), < 0,002% de ARN de Poli rA (sintético), < 0,1% de azida de sódio	21,2 ml	38 ml
<b>Tampão de Eluição (EB)</b>	Tampão Tris, 0,2% de 4-hidroxibenzoato de metilo	21,2 ml	38 ml
<b>Reagente Master Mix 1 de MPX (MMX-R1)</b>	Acetato de manganês, hidróxido de potássio, < 0,1% de azida de sódio	7,5 ml	14,5 ml
<b>Reagente Master Mix 2 de MPX (MPX MMX-R2)</b>	Tampão de tricina, acetato de potássio, glicerol, 18% de sulfóxido de dimetilo, Tween 20, EDTA, < 0,06% de dATP, dGTP, dCTP, < 0,14% de dUTP, < 0,01% de primers ascendente e descendente do HIV-1 grupo M, HIV-1 grupo O, HIV-2, HCV, HBV e Controlo Interno, < 0,01% de sondas com marcação fluorescente para HIV, HCV e HBV, < 0,01% de sonda com marcação fluorescente para o Controlo Interno, < 0,01% de aptâmero oligonucleotídico, < 0,01% de polimerase do ADN Z05D, < 0,01% de enzima AmpErase (uracil-N-glicosilase) (de origem microbiana), < 0,1% de azida de sódio	9,7 ml	17,5 ml

Tabela 2 cobas® MPX Control Kit

**cobas® MPX Control Kit**

Conservar entre 2 e 8 °C  
(P/N 09040846190)

Componentes do kit	Ingredientes dos reagentes	Quantidade por kit	Símbolo e advertência de segurança*
<b>Controlo positivo MPX Multi (MPX M (+) C)</b>	< 0,001% de (armored) ARN sintético do HIV-1 grupo M, encapsulado em proteína coberta de bacteriófago MS2, < 0,001% de (armored) ARN sintético do HCV, encapsulado em proteína coberta de bacteriófago MS2, < 0,001% de ADN (de plasmídeo) sintético do HBV, encapsulado em proteína coberta de bacteriófago Lambda, plasma humano normal, não-reativo em testes aprovados para anticorpos do HCV, anticorpos do HIV-1/2, HBsAg, anticorpos do HBc; ARN do HIV-1, ARN do HIV-2, ARN do HCV e ADN do HBV não detetáveis por métodos de PCR 0,1% de conservante ProClin® 300**	4 ml (4 × 1 ml)	  <b>ADVERTÊNCIA</b> H317: Pode provocar uma reação alérgica cutânea. P261: Evitar respirar as poeiras/fumos/gases/névoas/vapores/aerossóis. P272: A roupa de trabalho contaminada não pode sair do local de trabalho. P280: Usar luvas de proteção. P333 + P313: Em caso de irritação ou erupção cutânea: consulte um médico. P362 + P364: Retirar a roupa contaminada e lavá-la antes de a voltar a usar. P501: Eliminar o conteúdo/recipiente numa instalação de eliminação de resíduos aprovada. 55965-84-9 Massa de reação de 5-cloro-2-metil-2H-isotiazol-3-ona e 2-metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1).
<b>Controlo positivo MPX HIV-1 O (MPX O (+) C)</b>	< 0,001% de (armored) ARN sintético do HIV-1 grupo O, encapsulado em proteína coberta de bacteriófago MS2, plasma humano normal, não-reativo em testes aprovados para anticorpos do HCV, anticorpos do HIV-1/2, HBsAg, anticorpos do HBc; ARN do HIV-1, ARN do HIV-2, ARN do HCV e ADN do HBV não detetáveis por métodos de PCR 0,1% de conservante ProClin® 300**	4 ml (4 × 1 ml)	  <b>ADVERTÊNCIA</b> H317: Pode provocar uma reação alérgica cutânea. P261: Evitar respirar as poeiras/fumos/gases/névoas/vapores/aerossóis. P272: A roupa de trabalho contaminada não pode sair do local de trabalho. P280: Usar luvas de proteção. P333 + P313: Em caso de irritação ou erupção cutânea: consulte um médico. P362 + P364: Retirar a roupa contaminada e lavá-la antes de a voltar a usar. P501: Eliminar o conteúdo/recipiente numa instalação de eliminação de resíduos aprovada. 55965-84-9 Massa de reação de 5-cloro-2-metil-2H-isotiazol-3-ona e 2-metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1).

**Tabela 2** cobas® MPX Control Kit**cobas® MPX Control Kit**

Conservar entre 2 e 8 °C  
(P/N 09040846190)

Componentes do kit	Ingredientes dos reagentes	Quantidade por kit	Símbolo e advertência de segurança*
<b>Controlo positivo MPX HIV-2 (MPX 2 (+) C)</b>	< 0,001% de (armored) ARN sintético do HIV- 2 encapsulado em proteína coberta de bacteriófago MS2, plasma humano normal, não-reativo em testes aprovados para anticorpos do HCV, anticorpos do HIV-1/2, HBsAg, anticorpos do HBc; ARN do HIV-1, ARN do HIV-2, ARN do HCV e ADN do HBV não detetáveis por métodos de PCR 0,1% de conservante ProClin® 300**	4 ml (4 × 1 ml)	 <p><b>ADVERTÊNCIA</b></p> <p>H317: Pode provocar uma reação alérgica cutânea.</p> <p>P261: Evitar respirar as poeiras/fumos/gases/névoas/vapores/aerossóis.</p> <p>P272: A roupa de trabalho contaminada não pode sair do local de trabalho.</p> <p>P280: Usar luvas de proteção.</p> <p>P333 + P313: Em caso de irritação ou erupção cutânea: consulte um médico.</p> <p>P362 + P364: Retirar a roupa contaminada e lavá-la antes de a voltar a usar.</p> <p>P501: Eliminar o conteúdo/recipiente numa instalação de eliminação de resíduos aprovada.</p> <p>55965-84-9 Massa de reação de 5-cloro-2-metil-2H-isotiazol-3-ona e 2-metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1).</p>

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

\*\* Substância perigosa

**Tabela 3** cobas® NHP Negative Control Kit**cobas® NHP Negative Control Kit**

Conservar entre 2 e 8 °C  
(P/N 09051554190)

Componentes do kit	Ingredientes dos reagentes	Quantidade por kit	Símbolo e advertência de segurança*
<b>Controlo negativo de plasma humano normal (NHP-NC)</b>	Plasma humano normal, não-reativo em testes aprovados para anticorpos do HCV, anticorpos do HIV-1/2, HBsAg, anticorpos do HBe; ARN do HIV-1, ARN do HIV-2, ARN do HCV e ADN do HBV não detetável por métodos de PCR < 0,1% de conservante ProClin® 300**	16 ml (16 × 1 ml)	 <p><b>ADVERTÊNCIA</b></p> <p>H317: Pode provocar uma reação alérgica cutânea.</p> <p>P261: Evitar respirar as poeiras/fumos/gases/névoas/vapores/aerossóis.</p> <p>P272: A roupa de trabalho contaminada não pode sair do local de trabalho.</p> <p>P280: Usar luvas de proteção.</p> <p>P333 + P313: Em caso de irritação ou erupção cutânea: consulte um médico.</p> <p>P362 + P364: Retirar a roupa contaminada e lavá-la antes de a voltar a usar.</p> <p>P501: Eliminar o conteúdo/recipiente numa instalação de eliminação de resíduos aprovada.</p> <p>55965-84-9 Mistura de: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolina-3-ona [n.º EC 247-500-7] e 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [n.º EC 220-239-6] (3:1)</p>

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

\*\* Substância perigosa

## 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**
<b>cobas® omni MGP Reagent (MGP)</b> 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
<b>cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL)</b> 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
<b>cobas® omni Lysis Reagent (LYS)</b> Conservar entre 2 e 8 °C (P/N 06997538190)	42,56% (p/p) de tiocianato de guanidina***, 5% (p/v) de polidocanol***, 2% (p/v) de ditiotreitól***, citrato de sódio dihidratado	4 × 875 ml	 <p><b>PERIGO</b></p> <p>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</p>
<b>cobas® omni Wash Reagent (WASH)</b> 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

\* Estes reagentes não estão incluídos no kit do teste cobas® MPX. Consulte a lista dos materiais adicionais necessários (Tabela 10 + Tabela 12).

\*\* 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 cobas® 5800/6800/8800 Systems, 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® MPX -192	2 a 8 °C
cobas® MPX - 480	2 a 8 °C
cobas® MPX Control Kit	2 a 8 °C
cobas® NHP Negative Control Kit	2 a 8 °C
cobas® <b>omni</b> Lysis Reagent	2 a 8 °C
cobas® <b>omni</b> MGP Reagent	2 a 8 °C
cobas® <b>omni</b> Specimen Diluent	2 a 8 °C
cobas® <b>omni</b> Wash Reagent	15 a 30 °C

## Requisitos de manuseamento de reagentes para o cobas® 5800 System

Os reagentes carregados no cobas® 5800 System são armazenados a temperaturas apropriadas e as respetivas datas de validade são controladas pelo sistema. O sistema apenas permite que os reagentes sejam usados, se as condições indicadas na Tabela 6 forem satisfeitas. O sistema impede automaticamente a utilização de reagentes expirados. A Tabela 6 permite ao utilizador compreender as condições de manuseamento de reagentes exigidas pelo cobas® 5800 System.

**Tabela 6** Condições de manuseamento de reagentes exigidas pelo cobas® 5800 System

Reagente	Prazo de validade do kit	Estabilidade do kit aberto	Número de corridas para as quais este kit pode ser usado	Estabilidade a bordo do equipamento
cobas® MPX - 192	Prazo não ultrapassado	90 dias desde a primeira utilização	Máx. 40 corridas	Máx. 36 dias
cobas® MPX - 480	Prazo não ultrapassado	90 dias desde a primeira utilização	Máx. 40 corridas	Máx. 36 dias
cobas® MPX Control Kit	Prazo não ultrapassado	Não aplicável	Não aplicável	Máx. 36 dias
cobas® NHP Negative Control Kit	Prazo não ultrapassado	Não aplicável	Não aplicável	Máx. 36 dias
cobas® <b>omni</b> Lysis Reagent	Prazo não ultrapassado	30 dias desde o carregamento**	Não aplicável	Não aplicável
cobas® <b>omni</b> MGP Reagent	Prazo não ultrapassado	30 dias desde o carregamento**	Não aplicável	Não aplicável
cobas® <b>omni</b> Specimen Diluent	Prazo não ultrapassado	30 dias desde o carregamento**	Não aplicável	Não aplicável
cobas® <b>omni</b> Wash Reagent	Prazo não ultrapassado	30 dias desde o carregamento**	Não aplicável	Não aplicável

\*\* O tempo é medido a partir da primeira vez que o reagente é carregado no cobas® 5800 System.

## Requisitos de manuseamento de reagentes para os cobas® 6800/8800 Systems

Os reagentes carregados nos cobas® 6800/8800 Systems são armazenados a temperaturas apropriadas e as datas de validade são controladas pelo sistema. O sistema apenas permite que os reagentes sejam usados, se as condições indicadas na Tabela 7 forem satisfeitas. O sistema impede automaticamente a utilização de reagentes expirados. A Tabela 7 permite ao utilizador compreender as condições de manuseamento de reagentes exigidas pelos cobas® 6800/8800 Systems.

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

Reagente	Prazo de validade do kit	Estabilidade do kit aberto	Número de corridas para as quais este kit pode ser usado	Estabilidade a bordo do equipamento (tempo acumulado a bordo do equipamento fora do frigorífico)
cobas® MPX – 192	Prazo não ultrapassado	90 dias desde a primeira utilização	Máx. 30 corridas	Máx. 40 horas
cobas® MPX – 480	Prazo não ultrapassado	90 dias desde a primeira utilização	Máx. 20 corridas	Máx. 20 horas
cobas® MPX Control Kit	Prazo não ultrapassado	Não aplicável*	Não aplicável	Máx. 8 horas
cobas® NHP Negative Control Kit	Prazo não ultrapassado	Não aplicável*	Não aplicável	Máx. 10 horas
cobas® <b>omni</b> Lysis Reagent	Prazo não ultrapassado	30 dias desde o carregamento**	Não aplicável	Não aplicável
cobas® <b>omni</b> MGP Reagent	Prazo não ultrapassado	30 dias desde o carregamento**	Não aplicável	Não aplicável
cobas® <b>omni</b> Specimen Diluent	Prazo não ultrapassado	30 dias desde o carregamento**	Não aplicável	Não aplicável
cobas® <b>omni</b> Wash Reagent	Prazo não ultrapassado	30 dias desde o carregamento**	Não aplicável	Não aplicável

\* Reagentes de utilização única.

\*\* O tempo é medido a partir da primeira vez que o reagente é carregado nos cobas® 6800/8800 Systems.

## Materiais adicionais necessários para o cobas® 5800 System

**Tabela 8** Material e consumíveis para utilização no cobas® 5800 System

Material	P/N
<b>cobas® omni</b> Processing Plate 24	08413975001
<b>cobas® omni</b> Amplification Plate 24	08499853001
<b>cobas® omni</b> Liquid Waste Plate 24	08413983001
Ponta CORE TIPS com filtro, 1 ml	04639642001
Ponta CORE TIPS com filtro, 300 µl	07345607001
<b>cobas® omni</b> Liquid Waste Container	07094388001
<b>cobas® omni</b> Lysis Reagent	06997538190
<b>cobas® omni</b> MGP Reagent	06997546190
<b>cobas® omni</b> Specimen Diluent	06997511190
<b>cobas® omni</b> Wash Reagent	06997503190
Saco de resíduos sólidos ou Saco de resíduos sólidos com suporte de cartão	07435967001 ou 08030073001

## Materiais adicionais necessários para os cobas® 6800/8800 Systems

**Tabela 9** Material e consumíveis para utilizar nos cobas® 6800/8800 Systems

Material	P/N
<b>cobas® omni</b> Processing Plate	05534917001
<b>cobas® omni</b> Amplification Plate	05534941001
<b>cobas® omni</b> Pipette Tips	05534925001
<b>cobas® omni</b> Liquid Waste Container	07094388001
<b>cobas® omni</b> Lysis Reagent	06997538190
<b>cobas® omni</b> MGP Reagent	06997546190
<b>cobas® omni</b> Specimen Diluent	06997511190
<b>cobas® omni</b> Wash Reagent	06997503190
Saco de resíduos sólidos ou Saco de resíduos sólidos com suporte de cartão	07435967001 ou 08030073001
Reservatório de resíduos sólidos	07094361001

## Equipamentos e software necessários

O pacote de análise cobas® MPX para o cobas® 5800 System deverá ser instalado no cobas® 5800 System. O software x800 Data Manager para o cobas® 5800 System será fornecido com o sistema. O software cobas® Synergy deverá ser instalado.

O software cobas® 6800/8800 e o pacote de análise cobas® MPX deverão estar instalados no(s) equipamento(s). O servidor IG (Instrument Gateway) será fornecido com o sistema. O software cobas® Synergy pode ser instalado, se aplicável.

**Tabela 10** Equipamentos

<b>Equipamento</b>	<b>P/N</b>
<b>cobas®</b> 5800 System	08707464001
<b>cobas®</b> 6800 System (opção móvel)	05524245001 e 06379672001
<b>cobas®</b> 6800 System (fixo)	05524245001 e 06379664001
<b>cobas®</b> 8800 System	05412722001
Módulo de abastecimento de amostras dos <b>cobas®</b> 6800/8800 Systems	06301037001
Licença eletrónica do software <b>cobas® Synergy</b> (para <b>cobas®</b> 5800 System)	09311246001
<b>Opções para pipetagem e pooling</b>	<b>P/N</b>
Equipamento <b>cobas® p</b> 680 (para <b>cobas®</b> 6800/8800 Systems)	06570577001
Licença eletrónica de Dongle do software <b>cobas® Synergy</b> ( <b>cobas®</b> 6800/8800 Systems)	09311238001
Hamilton MICROLAB® STAR IVD	04640535001
Hamilton MICROLAB® STARlet IVD	04872649001

Para informações adicionais, consulte a Assistência ao utilizador do cobas® 5800 System ou dos cobas® 6800/8800 Systems. Para mais informações sobre os tubos de amostra primários e secundários aceites nos equipamentos, consulte a Assistência ao utilizador do equipamento **cobas® p** 680 ou a Assistência ao utilizador do software **cobas® Synergy**.

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 teste. 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.

- Apenas para diagnóstico *in vitro*.
- Todas as amostras deverão ser manuseadas como se estivessem infetadas, utilizando boas práticas de laboratório, conforme descrito em Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories e no Documento M29-A4 do CLSI.<sup>38,39</sup> Este procedimento só deve ser efetuado por pessoal com experiência no manuseamento de materiais com risco biológico e na utilização do teste **cobas**® MPX, dos **cobas**® 5800/6800/8800 Systems, do equipamento **cobas**® p 680 (para os **cobas**® 6800/8800 Systems) ou do Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD com o software **cobas**® Synergy, se aplicável.
- 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 sódio a 0,6% em água destilada ou desionizada ou siga os procedimentos apropriados do laboratório.
- O **cobas**® MPX Control Kit e o **cobas**® NHP Negative Control Kit contêm plasma derivado do sangue humano. O material de origem foi submetido a testes aprovados de anticorpos e considerado como não-reativo para a presença de anticorpos do HCV, anticorpos do HIV-1/2, HBsAg, e anticorpos do HBc. Os testes de plasma humano normal por métodos de PCR não apresentaram quaisquer ARN do HIV-1 (grupos M e O), ARN do HIV-2, ARN do HCV e ADN do HBV detetáveis. Nenhum método de teste conhecido pode oferecer uma garantia completa de que os produtos derivados do sangue humano não transmitirão agentes infecciosos.
- Não congele sangue total.
- 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.
- 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.
- A ruptura das várias camadas célula-plasma ou a difusão do material após a centrifugação pode originar taxas de invalidade mais elevadas.
- Poderão ocorrer resultados falsos positivos se, durante o manuseamento e processamento das amostras, o carryover de amostras não for controlado adequadamente.
- Informe as autoridades competentes locais e o fabricante sobre quaisquer incidentes graves que possam ocorrer ao utilizar este ensaio.

## 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 derrame, 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.
- Os kits de teste **cobas® MPX**, 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 sódio (lixívia). Esta mistura pode produzir um gás altamente tóxico.
- Estão disponíveis Folhas de Dados de Segurança (SDS, Safety Data Sheets) que podem ser solicitadas ao representante local da Roche.
- 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 contaminação, as luvas devem ser trocadas entre o manuseamento de amostras e o manuseamento de kits de teste **cobas® MPX** e 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 desinfete cuidadosamente todas as superfícies de trabalho do laboratório com uma solução preparada de fresco de hipoclorito de sódio a 0,6% em água desionizada ou destilada. Em seguida esfregue a superfície com um pano com etanol a 70%.
- Se ocorrerem derrames no equipamento **cobas® 5800**, siga as instruções indicadas na Assistência ao utilizador do **cobas® 5800 System** para limpar e descontaminar adequadamente a superfície do(s) equipamento(s).
- Se ocorrerem derrames no equipamento **cobas® 6800/8800**, siga as instruções indicadas na Assistência ao utilizador dos **cobas® 6800/8800 Systems** para limpar e descontaminar adequadamente a superfície do(s) equipamento(s).

## Colheita, transporte, armazenamento e pooling de amostras

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

Armazene todas as amostras de dadores às temperaturas especificadas.

A estabilidade das amostras é afetada por altas temperaturas.

- Recomenda-se que as amostras de soro sejam testadas no prazo de 8 horas de centrifugação 1600 × g durante 20 minutos ou sejam testadas no prazo de 24 horas de centrifugação de alta velocidade (por exemplo, 2600 × g durante 20 minutos).

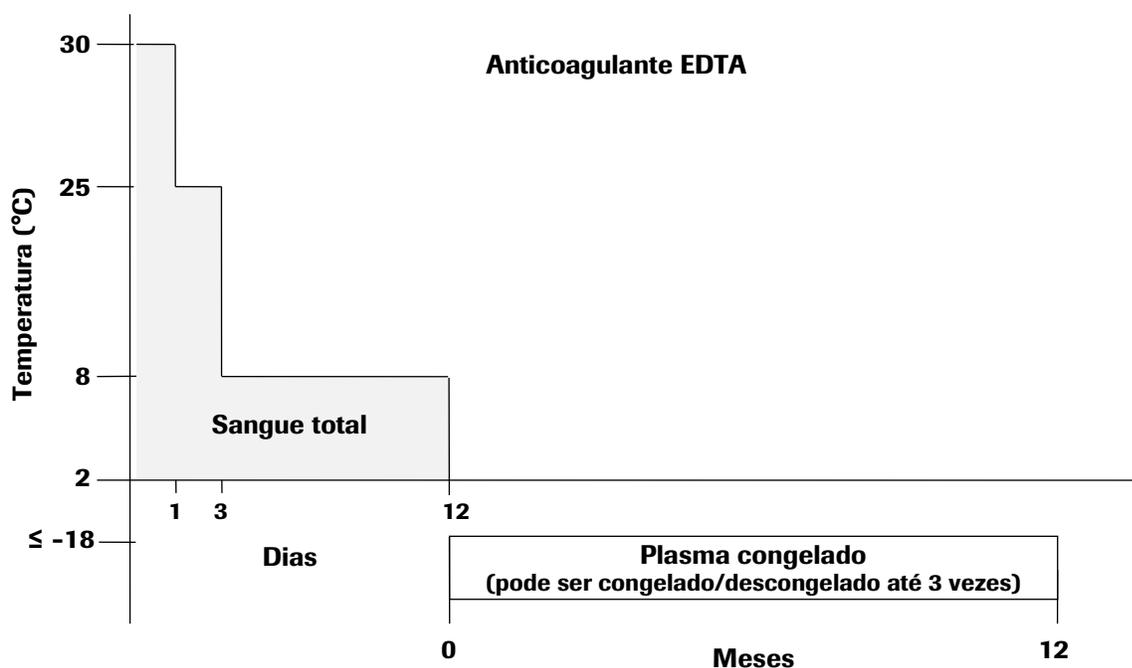
## Amostras de sangue de dadores vivos

- O plasma colhido com anticoagulante EDTA, CPD, CPDA1, CP2D e citrato de sódio a 4% e o soro colhido nos tubos de coágulos de soro podem ser utilizados com o teste **cobas® MPX**. Para o manuseamento e a centrifugação, siga as instruções do fabricante dos tubos de amostra/sacos de colheita de amostras.

- O sangue colhido em anticoagulante EDTA, tubos de preparação de plasma EDTA Becton-Dickinson (BD PPT™) ou tubos de gel de plasma K2EDTA Greiner Vacuette® poderá ser sujeito a centrifugação adicional a  $600 \times g$  durante 5 minutos antes de ser carregado, antes de pooling opcional ou antes de ser testado novamente.
- O sangue colhido com anticoagulante EDTA pode ser armazenado durante um máximo de 12 dias nas seguintes condições:
  - As amostras devem ser centrifugadas no prazo de 72 horas após a colheita.
  - Para armazenamento acima dos  $8 \text{ }^\circ\text{C}$ , as amostras podem ser armazenadas durante 72 horas a temperaturas até  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ , e até  $30 \text{ }^\circ\text{C}$  durante 24 das 72 horas.

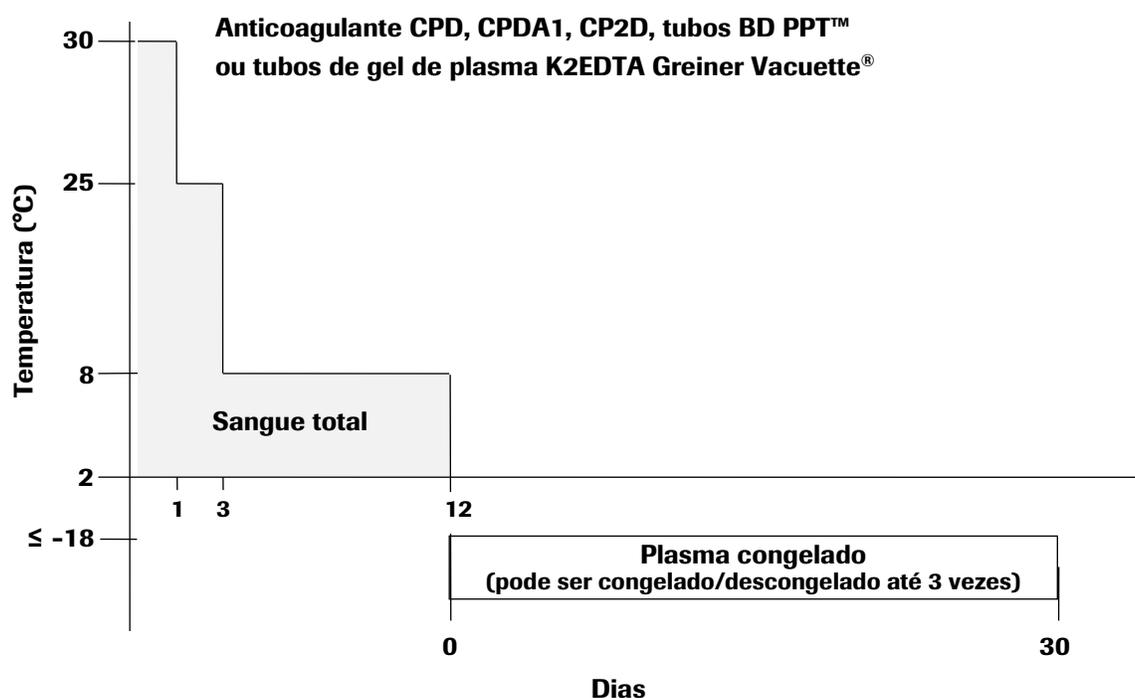
Além do indicado acima, as amostras podem ser armazenadas a temperaturas entre  $2$  e  $8 \text{ }^\circ\text{C}$ . Além disso, o plasma separado dos glóbulos sanguíneos pode ser armazenado até 12 meses a temperaturas  $\leq -18 \text{ }^\circ\text{C}$  com 3 ciclos de congelação/descongelação. Consulte a Figura 1.

**Figura 1** Condições de armazenamento de amostras para amostras de doadores vivos em anticoagulante EDTA



- Os tubos de sangue colhido com anticoagulante CPD, CPDA1 ou CP2D, tubos de preparação de plasma EDTA Becton-Dickinson (BD PPT™) ou os tubos de gel de plasma K2EDTA Greiner Vacuette® poderão ser armazenados até 12 dias nas seguintes condições:
  - As amostras devem ser centrifugadas no prazo de 72 horas após a colheita.
  - Para armazenamento acima dos  $8 \text{ }^\circ\text{C}$ , as amostras podem ser armazenadas durante 72 horas a temperaturas até  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ , e até  $30 \text{ }^\circ\text{C}$  durante 24 das 72 horas.

Além do indicado acima, as amostras são armazenadas a temperaturas entre  $2$  e  $8 \text{ }^\circ\text{C}$ . Além disso, o plasma separado dos glóbulos sanguíneos pode ser armazenado até 30 dias a temperaturas  $\leq -18 \text{ }^\circ\text{C}$  com três ciclos de congelação/descongelação. Consulte a Figura 2.

**Figura 2** Condições de armazenamento de amostras de doadores vivos

- O sangue colhido em tubos de coágulos de soro pode ser armazenado durante um máximo de 7 dias a temperaturas entre 2 e 8 °C nas seguintes condições:
  - As amostras devem ser centrifugadas no prazo de 72 horas após a colheita.
  - Para armazenamento acima dos 8 °C, as amostras podem ser armazenadas durante 72 horas a temperaturas até 25 °C, e até 30 °C durante 24 das 72 horas.

Além do indicado acima, as amostras podem ser armazenadas a temperaturas entre 2 e 8 °C. Além disso, o soro separado dos glóbulos sanguíneos pode ser armazenado até 30 dias a temperaturas  $\leq -18$  °C com três ciclos de congelação/descongelação.

- O plasma colhido com anticoagulante citrato de sódio a 4% pode ser armazenado durante um máximo de 30 dias entre 2 e 8 °C nas seguintes condições:
  - Para armazenamento acima dos 8 °C, as amostras podem ser armazenadas durante 72 horas a temperaturas até 25 °C, e até 30 °C durante 24 das 72 horas.

Além disso, o plasma colhido com anticoagulante citrato de sódio a 4% pode ser armazenado durante um máximo de 12 meses a temperaturas  $\leq -18$  °C, com dois ciclos de congelação/descongelação, ou

- O plasma colhido com anticoagulante citrato de sódio a 4% pode ser armazenado durante um máximo de 18 dias entre 2 e 8 °C nas seguintes condições:
  - Para armazenamento acima dos 8 °C, as amostras podem ser armazenadas durante 72 horas a temperaturas até 25 °C, e até 30 °C durante 24 das 72 horas.

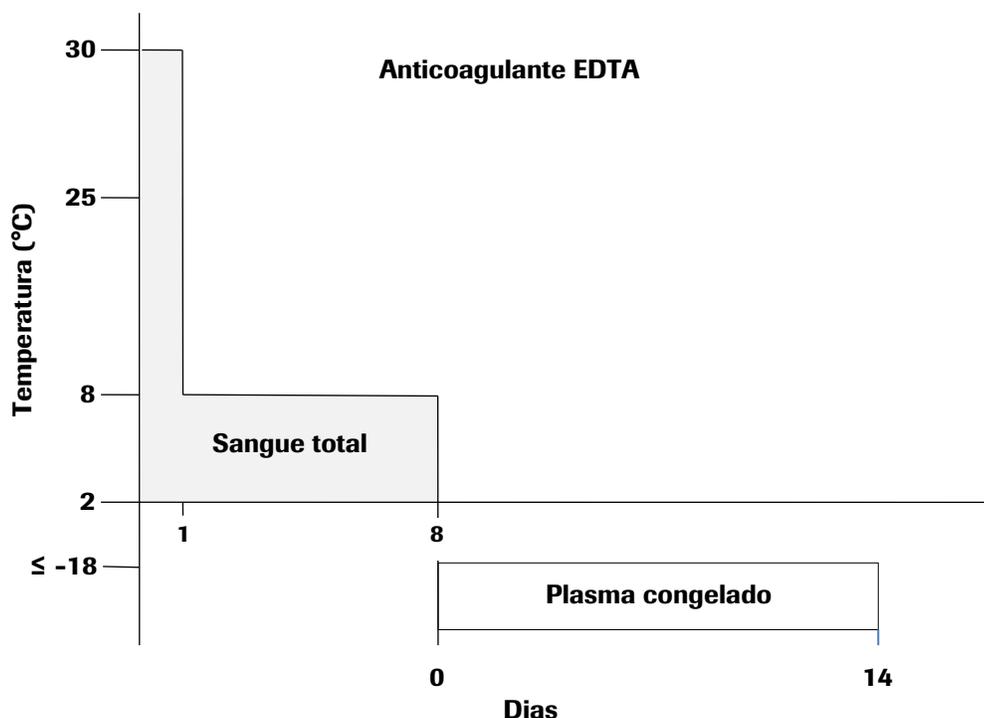
Além disso, o plasma colhido com anticoagulante citrato de sódio a 4% pode ser armazenado durante um máximo de 12 meses a temperaturas  $\leq -18$  °C, com três ciclos de congelação/descongelação.

## Amostras de sangue cadavéricas

- As amostras de sangue cadavéricas colhidas em tubos com anticoagulante EDTA e/ou em tubos de coágulos de soro podem ser utilizadas com o teste cobas® MPX. Para o manuseamento e a centrifugação, siga as instruções do fabricante dos tubos de amostra/sacos de colheita de amostras.
- O sangue cadavérico colhido com anticoagulante EDTA pode ser armazenado durante um máximo de 8 dias entre 2 e 8 °C nas seguintes condições:
  - As amostras devem ser centrifugadas no prazo de 72 horas após a colheita.
  - Para armazenamento acima dos 8 °C, as amostras podem ser armazenadas até 30 °C durante 24 das 72 horas.

Além do indicado acima, o plasma EDTA cadavérico separado das células pode ser armazenado durante um máximo de 14 dias a  $\leq -18$  °C. Consulte a Figura 3.

**Figura 3** Condições de armazenamento das amostras cadavéricas



- As amostras de sangue cadavéricas colhidas em tubos de coágulos de soro podem ser armazenadas durante um máximo de 5 dias a temperaturas entre 2 e 8 °C nas seguintes condições:
  - As amostras devem ser centrifugadas no prazo de 72 horas após a colheita.
  - Para armazenamento acima dos 8 °C, as amostras podem ser armazenadas até 30 °C durante 24 das 72 horas.
- Caso seja necessário expedir amostras cadavéricas e/ou de doadores vivos, estas devem ser embaladas e rotuladas em conformidade com os regulamentos locais e/ou internacionais aplicáveis ao transporte de amostras e agentes etiológicos.

# Instruções de utilização

## Pooling e pipetagem de amostras automáticos (opcional)

O equipamento **cobas® p 680** ou o software **cobas® Synergy** com o Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD pode ser utilizado como um equipamento opcional com os **cobas® 6800/8800 Systems** para pipetagem e pooling automáticos de alíquotas de várias amostras primárias para uma amostra em pool.

O software **cobas® Synergy** com o Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD pode ser utilizado como um acessório dos **cobas® 5800 Systems** para pipetagem e pooling automáticos de alíquotas de várias amostras primárias para uma amostra em pool.

Para mais informações, consulte o Manual do operador do equipamento **cobas® p 680** ou a Assistência ao utilizador do software **cobas® Synergy**.

## Notas do procedimento

- Não utilize reagentes do **cobas® MPX**, do **cobas® MPX Control Kit**, do **cobas® NHP Negative Control Kit** ou do **cobas® omni** depois de expirados os respetivos prazos de validade.
- Não reutilize consumíveis. Os consumíveis são para uma única utilização.
- Para a manutenção adequada dos equipamentos, consulte a Assistência ao utilizador do **cobas® 5800 System**.
- Para a manutenção adequada dos equipamentos, consulte a Assistência ao utilizador dos **cobas® 6800/8800 Systems**.

## Execução do cobas® MPX no cobas® 5800 System

O procedimento de teste é descrito detalhadamente na Assistência ao utilizador do cobas® 5800 System. A Figura 4 a seguir resume o procedimento. Para detalhes dos procedimentos opcionais de pooling, consulte a Assistência ao utilizador do software cobas® Synergy, conforme aplicável.

**Figura 4** Procedimento do teste cobas® MPX no cobas® 5800 System

<b>1</b>	Pipetagem e pooling
<b>2</b>	<p>Carregar racks de amostras no sistema:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carregar racks de amostras no sistema</li> <li>• Pedir testes manualmente se não estiverem disponíveis pedidos do LIS</li> </ul>
<b>3</b>	<p>Reabastecer reagentes e consumíveis conforme pedido pelo sistema:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carregar a(s) cassette(s) de reagente específica(s) do teste</li> <li>• Carregar mini racks de controlo</li> <li>• Carregar pontas de processamento</li> <li>• Carregar pontas de eluição</li> <li>• Carregar placas de processamento</li> <li>• Carregar placas de resíduos líquidos</li> <li>• Carregar placas de amplificação</li> <li>• Carregar cassette de MGP</li> <li>• Reabastecer diluente de amostras</li> <li>• Reabastecer reagente de lise</li> <li>• Reabastecer reagente de lavagem</li> </ul>
<b>4</b>	<p>Iniciar a corrida premindo manualmente o botão “Iniciar” na interface de utilizador. Todas as corridas subsequentes iniciarão automaticamente, se não forem adiadas manualmente.</p>
<b>5</b>	Examinar resultados
<b>6</b>	<p>Remover quaisquer tubos de amostra</p> <p>Limpar o equipamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esvaziar cassetes de reagente</li> <li>• Esvaziar mini racks de controlo</li> <li>• Esvaziar gaveta de placas de amplificação já utilizadas</li> <li>• Esvaziar o reservatório de resíduos líquidos</li> <li>• Esvaziar o reservatório de resíduos sólidos</li> </ul>

## Execução do cobas® MPX no cobas® 6800/8800 Systems

O procedimento de teste é descrito detalhadamente na Assistência ao utilizador dos cobas® 6800/8800 Systems; para mais informações sobre os procedimentos opcionais de pooling, consulte o Manual do operador do equipamento cobas® p 680 ou a Assistência ao utilizador do software cobas® Synergy, conforme aplicável. A Figura 5 a seguir resume o procedimento.

**Figura 5** Procedimento do teste cobas® MPX nos cobas® 6800/8800 Systems

<b>1</b>	Pipetagem e pooling
<b>2</b>	Criar pedido
<b>3</b>	Reabastecer reagentes e consumíveis conforme pedido pelo sistema: <ul style="list-style-type: none"><li>• Reabastecer reagente de lavagem, reagente de lise e diluente</li><li>• Reabastecer placas de processamento e placas de amplificação</li><li>• Reabastecer partículas de vidro magnéticas</li><li>• Reabastecer reagentes específicos do teste</li><li>• Reabastecer cassetes de controlo</li><li>• Reabastecer racks de pontas</li><li>• Substituir rack de pontas obstruídas</li></ul>
<b>4</b>	Iniciar corrida: <ul style="list-style-type: none"><li>• Carregar racks com amostras</li><li>• Escolha o botão Start da interface</li></ul>
<b>5</b>	Rever e exportar os resultados
<b>6</b>	Descarregar consumíveis: <ul style="list-style-type: none"><li>• Retirar placas de amplificação do módulo analítico</li><li>• Descarregar cassetes de controlo vazias</li><li>• Esvaziar o reservatório de resíduos sólidos</li><li>• Esvaziar o reservatório de resíduos líquidos</li></ul>

## Resultados

O cobas® 5800 System e os cobas® 6800/8800 Systems detetam e discriminam automaticamente o ARN do HIV, o ARN do HCV e o ADN do HBV das amostras e dos controlos simultaneamente.

### Controlo de qualidade e validade dos resultados no cobas® 5800 System

O cobas® 5800 System é fornecido com a predefinição de executar controlos (positivo e negativo) com cada corrida, mas pode ser configurado para uma programação de controlos menos frequente por um técnico de assistência Roche ou contactando o serviço de apoio ao cliente da Roche, com base nos procedimentos do laboratório e/ou nos regulamentos locais.

- 1 controlo negativo [(-) C] e 3 controlos positivos [MPX M (+) C, MPX O (+) C e MPX 2 (+) C] são processados pelo menos a cada 24 horas ou com cada novo lote de kit.
- No cobas® 5800 System e/ou no relatório, verifique os alarmes e os respetivos resultados associados, para se certificar da validade do controlo.
- As amostras associadas são válidas se não aparecer nenhum alarme para os 4 controlos.

A invalidação dos resultados é feita automaticamente pelo cobas® 5800 System, com base na falha de algum controlo positivo ou negativo.

### Resultados de controlo no cobas® 5800 System

Os resultados dos controlos estão indicados no software do cobas® 5800 na aplicação “Controlos”.

- Os controlos estão assinalados com um “Válido” na coluna “Resultado de controlo” se todos os alvos do controlo forem considerados válidos. Os controlos estão assinalados com um “Inválido” na coluna “Resultado de controlo” se um ou todos os alvos do controlo forem considerados inválidos.
- Os controlos assinalados com um “Inválido” apresentam um alarme na coluna “Alarmes”. Na vista de detalhes, são apresentadas mais informações sobre o motivo pelo qual o controlo é indicado como inválido, incluindo informações sobre o alarme.
- Se um dos controlos positivos for inválido, repita o teste de todos os controlos positivos e todas as amostras associadas. Se o controlo negativo for inválido, repita os testes de todos os controlos e todas as amostras associadas.

**Tabela 11** Alarmes de controlo dos controlos positivos e negativo no cobas® 5800 System

Controlo negativo	Alarme	Resultado de controlo	Interpretação
(-) C	É indicado um alarme	Invalid	Se o resultado do (-) C for inválido, todo o batch é considerado inválido.
Controlo positivo	Alarme	Resultado de controlo	Interpretação
MPX M (+) C	É indicado um alarme	Invalid	Se o resultado do MPX M (+) C for inválido, todo o batch é considerado inválido.
MPX O (+) C	É indicado um alarme	Invalid	Se o resultado do MPX O (+) C for inválido, todo o batch é considerado inválido.
MPX 2 (+) C	É indicado um alarme	Invalid	Se o resultado do MPX 2 (+) C for inválido, todo o batch é considerado inválido.

## Controlo de qualidade e validade dos resultados nos cobas® 6800/8800 Systems

- 1 controlo negativo [(-) C] e 3 controlos positivos [MPX M (+) C, MPX O (+) C e MPX 2 (+) C] são processados com cada batch.
- No relatório e/ou no cobas® 6800/8800 software, verifique os alarmes e os respetivos resultados associados, para se certificar da validade do batch.
- O batch é válido se não aparecer nenhum alarme para os 4 controlos.

A invalidação dos resultados é feita automaticamente pelo software cobas® 6800/8800, com base na falha de algum controlo positivo ou negativo.

### Alarmes de controlo nos cobas® 6800/8800 Systems

**Tabela 12** Alarmes de controlos negativos e positivos

<b>Controlo negativo</b>	<b>Alarme</b>	<b>Resultado</b>	<b>Interpretação</b>
(-) C	Q02	Invalid	Se o resultado do (-) C for inválido, todo o batch é considerado inválido.
<b>Controlo positivo</b>	<b>Alarme</b>	<b>Resultado</b>	<b>Interpretação</b>
MPX M (+) C	Q02	Invalid	Se o resultado do MPX M (+) C for inválido, todo o batch é considerado inválido.
MPX O (+) C	Q02	Invalid	Se o resultado do MPX O (+) C for inválido, todo o batch é considerado inválido.
MPX 2 (+) C	Q02	Invalid	Se o resultado do MPX 2 (+) C for inválido, todo o batch é considerado inválido.

Se o batch for inválido, repita os testes de todo o batch, incluindo todas as amostras e controlos.

## Interpretação dos resultados

Para um batch de controlo válido, verifique individualmente todas as amostras relativamente a alarmes no software dos **cobas® 5800/6800/8800 Systems** e/ou nos relatórios. A interpretação do resultado deverá ser como se segue:

- Um batch válido poderá incluir resultados de amostras válidos e inválidos consoante os alarmes obtidos individualmente nas amostras.
- Os resultados de amostras apenas são válidos se forem válidos os respetivos controlos positivos e controlo negativo do batch correspondente.

São detetados simultaneamente quatro parâmetros para cada amostra: HIV, HCV, HBV e o controlo interno (CI). Os resultados de amostra finais do teste **cobas® MPX** são indicados pelo software. Serão apresentados nos **cobas® 5800/6800/8800 Systems** os resultados alvo individuais, que deverão ser interpretados como se segue:

**Tabela 13** Interpretação dos resultados de amostras

Resultados alvo	Interpretação
HIV Non-Reactive	Nenhum sinal do alvo detetado para o HIV e sinal do CI detetado.
HIV Reactive	Sinal do alvo detetado para o HIV e sinal do CI poderá ter sido ou não detetado.
HCV Non-Reactive	Nenhum sinal do alvo detetado para o HCV e sinal do CI detetado.
HCV Reactive	Sinal do alvo detetado para o HCV e sinal do CI poderá ter sido ou não detetado.
HBV Non-Reactive	Nenhum sinal do alvo detetado para o HBV e sinal do CI detetado.
HBV Reactive	Sinal do alvo detetado para o HBV e sinal do CI poderá ter sido ou não detetado.
Invalid	Sinal do alvo e sinal do controlo interno (IC) não detetados.

Se utilizar o software **cobas® Synergy**, a revisão do cálculo do resultado final deverá ser feita através do software **cobas® Synergy**.

## Informações adicionais para a interpretação de resultados no **cobas® 5800 System**

Os resultados das amostras são indicados no **cobas® 5800 System**. Recomenda-se que a revisão dos resultados seja efetuada no software **cobas® Synergy**.

- As amostras associadas a um batch de controlo válido (conforme definido pela configuração dos controlos do seu sistema) são indicadas como “Válido” na coluna “Resultado de controlo”. As amostras associadas a um batch de controlo falhado são indicadas como “Inválido” na coluna “Resultado de controlo”.
- Se os controlos associados a uma amostra forem inválidos, será adicionado um alarme específico ao resultado de 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 “Resultados” para o resultado do alvo de amostra individual devem ser interpretados como indicado na Tabela 13 acima.
  - O **cobas® 5800 System** indicará os resultados dos alvos individuais. O resultado global só será indicado na vista de resultados do software **cobas® Synergy**.
  - Para informações mais detalhadas sobre resultados de amostras e alarmes, consulte a Assistência ao utilizador do **cobas® 5800 System**.

## Repetição de testes de amostras individuais

Os tubos de amostra com um resultado final inválido para um alvo necessitam de repetição do teste, independentemente dos resultados válidos dos outros alvos.

Uma centrifugação adicional a  $600 \times g$  durante 5 minutos poderá reduzir a repetição de resultados inválidos no caso de sangue colhido em anticoagulante EDTA, tubos de preparação de plasma EDTA Becton-Dickinson (BD PPT™) ou tubos de gel de plasma K2EDTA Greiner Vacuette®.

## Limitações do procedimento

- O teste **cobas**® MPX foi avaliado apenas para utilização em combinação com o **cobas**® MPX Control Kit, o **cobas**® NHP Negative Control Kit, o **cobas**® **omni** MGP Reagent, o **cobas**® **omni** Lysis Reagent, o **cobas**® **omni** Specimen Diluent e o **cobas**® **omni** Wash Reagent para utilização no **cobas**® 5800 e nos **cobas**® 6800/8800 Systems.
- A obtenção de resultados fiáveis está dependente de procedimentos corretos de colheita, armazenamento e manuseamento da amostra.
- Não utilize plasma heparinizado com este teste, porque foi verificado que a heparina inibe a PCR.
- A deteção de ARN do HIV-1 grupo M, ARN do HIV-1 grupo O, ARN do HIV-2, ARN do HCV e ADN do HBV depende do número de partículas virais presentes na amostra e pode ser afetada pela colheita, armazenamento e manuseamento da amostra, por fatores inerentes ao próprio doente (ou seja, idade, presença de sintomas) e/ou pela fase de infeção e o tamanho da pool.
- Embora raras, as mutações dentro de regiões altamente conservadas do genoma viral abrangidas pelo teste **cobas**® MPX, podem afetar a ligação de primers e/ou sonda e resultar na não deteção 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. Os utilizadores deverão seguir as suas políticas e procedimentos específicos.

## Equivalência dos sistemas/comparação dos sistemas

Foi demonstrada a equivalência do **cobas**® 5800 System com os **cobas**® 6800/8800 Systems através de estudos de equivalência.

Os resultados apresentados nestas Instruções de utilização, baseiam-se no desempenho equivalente de todos os sistemas.

# Avaliação do desempenho não clínico executado nos cobas® 6800/8800 Systems

## Características principais do desempenho

### Amostras de dadores vivos

### Limite de detecção (LoD)

#### Padrões internacionais da OMS/Padrões primários da Roche

Os limites de detecção (LoD) do teste cobas® MPX para o ARN do HIV-1 grupo M, ARN do HIV-1 grupo O, ARN do HIV-2, ARN do HCV e o ADN do HBV foram determinados utilizando os seguintes padrões:

- 3º Padrão Internacional da OMS para o ARN do HIV-1 grupo M (código NIBSC 10/152)
- Padrão Internacional da OMS para o ARN do HIV-2 (código NIBSC 08/150)<sup>40</sup>
- Padrões Primários da Roche para o ARN do HIV-1 grupo O
- 2º Padrão Internacional da OMS para o ARN do HCV (código NIBSC 96/798)
- 3º Padrão Internacional da OMS para o ADN do HBV (código NIBSC 10/264)

Nenhum padrão internacional está atualmente disponível para o ARN do HIV-1 do grupo O. O padrão da Roche para o ARN do HIV-1 grupo O é comparável com o CBER HIV-1 Subtype RNA Reference Panel n.º 1 Lote 01. Os Padrões Primários da Roche para o ARN do HIV-1 grupo O são derivados de stocks de vírus em cultura, disponíveis no mercado, P/N 2420 (N.º. Ref. 500493, SeraCare Life Sciences).

Para os Padrões Internacionais da OMS para o HIV-1 grupo M, o HCV e o HBV, o HIV-2 e os Padrões Primários da Roche para o HIV-1 grupo O, foram preparadas com plasma EDTA humano normal, negativo para o vírus (HIV, HBV e HCV), 3 séries de diluições independentes de cada padrão viral coformulado dos membros HIV-1 grupo M, HCV e HBV (coformulados), e dos membros HIV-1 grupo O e HIV-2 (formulados individualmente). Cada série de diluições foi testada utilizando 3 lotes diferentes de kits de teste cobas® MPX, com aproximadamente 63 réplicas por lote, num total de cerca de 189 réplicas por concentração. Para o Padrão Internacional da OMS para o HIV-2, foram testadas 33 réplicas por lote de 3 diluições independentes e 3 lotes de reagentes, para um total de 99 réplicas por concentração. Para cada vírus, foi utilizada a análise PROBIT 95% (Tabela 14) e a análise PROBIT 50% (Tabela 15) nos dados combinados de todas as séries de diluições e todos os lotes de reagentes, para calcular o LoD, juntamente com os limites inferior e superior dos intervalos de confiança de 95%. As taxas de reatividade observadas nos estudos do LoD para cada vírus estão resumidas na Tabela 16 até à Tabela 20.

**Tabela 14** Resultados da análise PROBIT 95% sobre dados de LoD recolhidos com padrões virais em soro e em plasma EDTA

<b>Matrizes</b>	<b>Analito</b>	<b>Unidade de medida</b>	<b>LoD</b>	<b>Limite inferior do intervalo de confiança de 95%</b>	<b>Limite superior do intervalo de confiança de 95%</b>
Plasma EDTA	HIV-1 do grupo M	UI/ml	25,7	21,1	32,8
	HIV-1 do grupo O	cópias/ml	8,2	7,0	10,0
	HIV-2	UI/ml	4,0	3,3	5,2
	HCV	UI/ml	7,0	5,9	8,6
	HBV	UI/ml	1,4	1,2	1,7
Soro	HIV-1 do grupo M	UI/ml	23,7	20,0	29,1
	HIV-1 do grupo O	cópias/ml	12,2	10,3	14,9
	HIV-2	UI/ml	4,4	3,5	5,8
	HCV	UI/ml	8,1	6,8	10,1
	HBV	UI/ml	1,3	1,1	1,5

**Tabela 15** Resultados da análise PROBIT 50% sobre dados de LoD recolhidos com padrões virais em soro e em plasma EDTA

<b>Matrizes</b>	<b>Analito</b>	<b>Unidade de medida</b>	<b>LoD</b>	<b>Limite inferior do intervalo de confiança de 95%</b>	<b>Limite superior do intervalo de confiança de 95%</b>
Plasma EDTA	HIV-1 do grupo M	UI/ml	3,8	3,4	4,3
	HIV-1 do grupo O	cópias/ml	1,7	1,5	1,9
	HIV-2	UI/ml	0,9	0,8	1,1
	HCV	UI/ml	1,3	1,1	1,4
	HBV	UI/ml	0,3	0,3	0,3
Soro	HIV-1 do grupo M	UI/ml	4,6	4,1	5,1
	HIV-1 do grupo O	cópias/ml	2,5	2,2	2,7
	HIV-2	UI/ml	0,9	0,8	1,1
	HCV	UI/ml	1,4	1,3	1,6
	HBV	UI/ml	0,3	0,3	0,3

**Tabela 16** Resumo das taxas de reatividade para o HIV-1 grupo M em plasma e soro EDTA

<b>Matrizes</b>	<b>Concentração de ARN do HIV-1 do grupo M (UI/ml)</b>	<b>Número de reativos</b>	<b>N.º de réplicas válidas</b>	<b>% de reativos</b>	<b>Limite inferior do intervalo de confiança de 95% (unilateral)</b>
Plasma EDTA	30	186	188	98,9%	96,7%
	15	170	189	89,9%	85,6%
	7,5	124	189	65,6%	59,5%
	4,5	96	189	50,8%	44,6%
	1,5	50	189	26,5%	21,2%
Soro	30	186	189	98,4%	95,9%
	15	170	189	89,9%	85,6%
	7,5	123	189	65,1%	59,0%
	4,5	85	189	45,0%	38,8%
	1,5	31	189	16,4%	12,1%

**Tabela 17** Resumo das taxas de reatividade para o HIV-1 grupo O em plasma EDTA e soro

<b>Matrizes</b>	<b>Concentração de ARN do HIV-1 grupo O (cópias/ml)</b>	<b>Número de reativos</b>	<b>N.º de réplicas válidas</b>	<b>% de reativos</b>	<b>Limite inferior do intervalo de confiança de 95% (unilateral)</b>
Plasma EDTA	18	187	187	100,0%	98,4%
	9	181	187	96,8%	93,8%
	4,5	162	189	85,7%	80,8%
	2,7	117	189	61,9%	55,7%
	0,9	57	189	30,2%	24,7%
Soro	18	186	187	99,5%	97,5%
	9	173	188	92,0%	88,0%
	4,5	142	189	75,1%	69,4%
	2,7	79	189	41,8%	35,8%
	0,9	39	189	20,6%	15,9%

**Tabela 18** Resumo das taxas de reatividade para o HIV-2 em plasma e soro EDTA

<b>Matrizes</b>	<b>Concentração de ARN do HIV-2 (UI/ml)</b>	<b>Número de reativos</b>	<b>N.º de réplicas válidas</b>	<b>% de reativos</b>	<b>Limite inferior do intervalo de confiança de 95% (unilateral)</b>
Plasma EDTA	10	98	98	100,0%	97,0%
	5	98	99	99,0%	95,3%
	2,5	80	98	81,6%	74,0%
	1,5	71	99	71,7%	63,3%
	0,5	26	99	26,3%	19,1%
Soro	10	98	98	100,0%	97,0%
	5	98	99	99,0%	95,3%
	2,5	81	99	81,8%	74,2%
	1,5	63	98	64,3%	55,6%
	0,5	28	98	28,6%	21,1%

**Tabela 19** Resumo das taxas de reatividade para o HCV em plasma e soro EDTA

<b>Matrizes</b>	<b>Concentração de ARN do HCV (UI/ml)</b>	<b>Número de reativos</b>	<b>N.º de réplicas válidas</b>	<b>% de reativos</b>	<b>Limite inferior do intervalo de confiança de 95% (unilateral)</b>
Plasma EDTA	12	187	188	99,5%	97,5%
	6	178	189	94,2%	90,6%
	3	148	189	78,3%	72,8%
	1,8	112	189	59,3%	53,0%
	0,6	50	189	26,5%	21,2%
Soro	12	186	189	98,4%	95,9%
	6	173	189	91,5%	87,4%
	3	139	189	73,5%	67,7%
	1,8	112	189	59,3%	53,0%
	0,6	41	189	21,7%	16,9%

**Tabela 20** Resumo das taxas de reatividade para o HBV em plasma e soro EDTA

Matrizes	Concentração de ADN do HBV (UI/ml)	Número de reativos	N.º de réplicas válidas	% de reativos	Limite inferior do intervalo de confiança de 95% (unilateral)
Plasma EDTA	3,40	188	188	100,0%	98,4%
	1,70	184	189	97,4%	94,5%
	0,85	165	189	87,3%	82,6%
	0,51	126	189	66,7%	60,6%
	0,17	58	189	30,7%	25,2%
Soro	3,40	189	189	100,0%	98,4%
	1,70	184	189	97,4%	94,5%
	0,85	166	189	87,8%	83,2%
	0,51	140	189	74,1%	68,3%
	0,17	52	189	27,5%	22,2%

## Reprodutibilidade

A reprodutibilidade do teste **cobas**® MPX nos **cobas**® 6800/8800 Systems foi determinada utilizando os seguintes padrões:

- Padrões Secundários da Roche para o HIV-1 grupo M, o HCV e o HBV
- Padrões Primários da Roche para o HIV-1 grupo O e o HIV-2

Este estudo consistia de 3 painéis dos membros HIV-1 grupo M, HCV e HBV co-formulados, e os membros HIV-1 grupo O e HIV-2 formulados individualmente, a concentrações de aproximadamente 0,5×, 1× e 2× o limite de detecção (LoD) do teste **cobas**® MPX para cada vírus. Os testes foram efetuados para os seguintes componentes de variabilidade:

- variabilidade dia-a-dia durante 3 dias
- variabilidade lote-a-lote utilizando 3 lotes de reagente diferentes do teste **cobas**® MPX
- variabilidade equipamento-a-equipamento utilizando 3 **cobas**® 8800 Systems diferentes

Foram testadas aproximadamente 21 réplicas com cada um dos 3 painéis, para um total de 63 réplicas com cada lote de reagente. Foram avaliados todos os dados de reprodutibilidade válidos, calculando a percentagem de resultados de teste reativos para cada nível de concentração, através de todos os componentes de variabilidade.

Foram calculados os limites bilaterais do intervalo de confiança de 95% de cada taxa de reativos para cada um dos 3 níveis de HIV-1 grupo M, HIV-1 grupo O, HIV-2, HCV e HBV, testados em 3 dias, 3 lotes de reagente e 3 **cobas**® 8800 Systems. O teste **cobas**® MPX é reprodutível em vários dias, vários lotes de reagente e vários equipamentos. Os resultados da variabilidade lote-a-lote de reagente estão resumidos na Tabela 21.

**Tabela 21** Resumo da reprodutibilidade lote-a-lote de reagente do teste cobas® MPX

<b>Analito</b>	<b>Concentração</b>	<b>Lote de reagente</b>	<b>% de reativos (reativos/réplicas válidas)</b>	<b>Limite inferior do intervalo de confiança de 95%</b>	<b>Limite superior do intervalo de confiança de 95%</b>
HIV-1 do grupo M	2 × LoD	1	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		2	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		3	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
	1 × LoD	1	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		2	98,4% (62/63)	91,5%	100,0%
		3	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
	0,5 × LoD	1	85,7% (54/63)	74,6%	93,3%
		2	95,2% (60/63)	86,7%	99,0%
		3	92,1% (58/63)	82,4%	97,4%
HIV-1 do grupo O	2 × LoD	1	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		2	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		3	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
	1 × LoD	1	92,1% (58/63)	82,4%	97,4%
		2	93,7% (59/63)	84,5%	98,2%
		3	93,7% (59/63)	84,5%	98,2%
	0,5 × LoD	1	74,6% (47/63)	62,1%	84,7%
		2	76,2% (48/63)	63,8%	86,0%
		3	74,6% (47/63)	62,1%	84,7%
HIV-2	2 × LoD	1	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		2	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		3	98,4% (62/63)	91,5%	100,0%
	1 × LoD	1	82,5% (52/63)	70,9%	90,9%
		2	93,7% (59/63)	84,5%	98,2%
		3	87,3% (55/63)	76,5%	94,4%
	0,5 × LoD	1	74,6% (47/63)	62,1%	84,7%
		2	71,4% (45/63)	58,7%	82,1%
		3	73,0% (46/63)	60,3%	83,4%

Analito	Concentração	Lote de reagente	% de reativos (reativos/réplicas válidas)	Limite inferior do intervalo de confiança de 95%	Limite superior do intervalo de confiança de 95%
HCV	2 × LoD	1	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		2	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		3	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
	1 × LoD	1	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		2	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		3	98,4% (62/63)	91,5%	100,0%
	0,5 × LoD	1	77,8% (49/63)	65,5%	87,3%
		2	98,4% (62/63)	91,5%	100,0%
		3	93,7% (59/63)	84,5%	98,2%
HBV	2 × LoD	1	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		2	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		3	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
	1 × LoD	1	90,5% (57/63)	80,4%	96,4%
		2	90,5% (57/63)	80,4%	96,4%
		3	93,7% (59/63)	84,5%	98,2%
	0,5 × LoD	1	84,1% (53/63)	72,7%	92,1%
		2	76,2% (48/63)	63,8%	86,0%
		3	77,8% (49/63)	65,5%	87,3%

## Verificação de genótipos

Foi determinado o desempenho do teste **cobas**® MPX para detetar subtipos do HIV-1 grupo M (A-H, J, K, BF, BG) e formas recombinantes circulantes (CRF01\_AE e CRF02\_AG), HIV-1 grupo O, HIV-1 grupo N, e os subtipos do HIV-2 (A e B), genótipos do HCV (1-6) e genótipos do HBV (A-H e mutante pré-core), através de testes a amostras clínicas únicas e/ou isolados de cultura de cada um dos subtipos ou genótipos indicados nas listas da Tabela 22 à Tabela 26.

## HIV-1 do grupo M

Utilizando o teste COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1, v2.0, foram quantificadas para as concentrações de HIV-1, um total de 115 amostras clínicas únicas do HIV-1 grupo M com subtipo de HIV-1 conhecido. Todas as 115 amostras foram testadas depois de diluição com plasma EDTA humano normal, negativo para o vírus (HIV, HCV e HBV) para  $5 \times \text{LoD}$  do teste cobas® MPX, e das quais 102 amostras foram também testadas puras (não diluídas). Todas as 115 amostras clínicas com subtipos conhecidos foram detetadas puras e/ou a  $5 \times \text{LoD}$  (Tabela 22).

**Tabela 22** Amostras clínicas do HIV-1 grupo M

Subtipo	% de reativas (reativas/amostras testadas) puras	% de reativas (reativas/amostras testadas) diluídas a $5 \times \text{LoD}$
A	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
CRF01_AE	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
CRF02_AG	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
B	100,0% (11/11)	100,0% (11/11)
C	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
D	100,0% (11/11)	100,0% (11/11)
F	100,0% (10/10)	100,0% (10/10)
G	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
H	100,0% (10/10)	100,0% (10/10)
BF	Não testada*	100% (3/3)
BG	Não testada*	100% (4/4)
J	Não testada*	100% (2/2)
K	Não testada*	100% (4/4)

\* Volume insuficiente para testar pura

## HIV-1 do grupo O e HIV-1 do grupo N

Foi testado um total de 7 isolados de cultura do HIV-1 grupo O e 2 do HIV-1 grupo N, após diluições logarítmicas serem preparadas em plasma EDTA humano normal, negativo para o vírus (HIV, HCV e HBV). Para os isolados do HIV-1 grupo O, foram testadas 28 réplicas em 7 isolados, utilizando 4 réplicas de cada diluição. Para os isolados do HIV-1 grupo N, foram testados 2 isolados. Foram testadas 4 réplicas para 1 isolado da diluição de 1:1,00E+02 a 1:1,00E+03, e foi testada 1 réplica para o segundo isolado à diluição de 1:1,00E+04. Foram detetados isolados de cultura do HIV-1 grupo O até à diluição de 1:1,00E+07 e foram detetados isolados de cultura do grupo N até à diluição de 1:1,00E+04 (Tabela 23).

**Tabela 23** Isolados de cultura do HIV-1 grupo O e HIV-1 grupo N

Diluição de amostra	% de reativos (reativos/réplicas válidas testadas)	
	HIV-1 do grupo O	HIV-1 grupo N
1:1,00E+02	100,0% (28/28)	100,0% (4/4)
1:1,00E+03	100,0% (28/28)	100,0% (4/4)
1:1,00E+04	89,3% (25/28)	20% (1/5)
1:1,00E+05	71,4% (20/28)	0,0% (0/4)
1:1,00E+06	71,4% (20/28)	0,0% (0/4)
1:1,00E+07	71,4% (20/28)	0,0% (0/4)

## HIV-2

Foi testado um total de 5 isolados de cultura do HIV-2 subtipo A (4) e B (1), após diluições logarítmicas serem preparadas em plasma EDTA humano normal, negativo para o vírus (HIV, HCV e HBV). Para o subtipo A, foram testadas 16 réplicas em 4 isolados para cada diluição. Para 1 isolado do subtipo B, foram testadas 4 réplicas por cada diluição. Foram também testadas 11 amostras clínicas do HIV-2 subtipo A (5) e B (6), após diluições logarítmicas serem preparadas em plasma EDTA humano normal, negativo para o vírus. Para o subtipo A, foram testadas 20 réplicas em 5 amostras clínicas e para o subtipo B, foram testadas 24 réplicas em 6 amostras clínicas, utilizando 4 réplicas por cada diluição. Todos os isolados de cultura foram detetados pelo teste **cobas**® MPX. Foram detetadas amostras clínicas pelo teste **cobas**® MPX até às diluições de 1:1,00E+03 para os subtipos A e B. Os resultados gerais estão resumidos na Tabela 24.

**Tabela 24** Isolados de cultura e amostras clínicas do HIV-2

Diluição de amostra	% de reativos (reativos/réplicas válidas testadas)			
	Isolado de cultura		Amostra clínica	
	Subtipo A	Subtipo B	Subtipo A	Subtipo B
1:1,00E+02	100,0% (16/16)	100,0% (4/4)	100,0% (20/20)	100,0% (24/24)
1:1,00E+03	100,0% (16/16)	100,0% (4/4)	65,0% (13/20)	50,0% (12/24)
1:1,00E+04	100,0% (15/15)	100,0% (4/4)	25,0% (5/20)	0,0% (0/24)
1:1,00E+05	100,0% (16/16)	100,0% (4/4)	5,0% (1/20)	0,0% (0/24)
1:1,00E+06	100,0% (16/16)	100,0% (4/4)	0,0% (0/20)	0,0% (0/24)
1:1,00E+07	81,2% (13/16)	0% (0/4)	0,0% (0/20)	0,0% (0/24)

**HCV**

Utilizando o teste COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV, v2.0, foram quantificadas as concentrações de HCV, num total de 96 amostras clínicas únicas com genótipo de HCV conhecido. Todas as 96 amostras clínicas do HCV com genótipos conhecidos foram testadas após diluição com plasma EDTA humano normal, negativo para o vírus (HIV, HCV e HBV) para  $5 \times \text{LoD}$  do teste cobas® MPX. Destas, 95 amostras foram também testadas puras. Todas as amostras foram testadas em réplica única. Foram detetadas todas as 96 amostras clínicas positivas para o HCV, puras e/ou diluídas, conforme resumido na Tabela 25.

**Tabela 25** Amostras clínicas do HCV

<b>Genótipo</b>	<b>% de reativas (reativas/amostras testadas) puras</b>	<b>% de reativas (reativas/amostras testadas) diluídas a <math>5 \times \text{LoD}</math></b>
1a	100,0% (9/9)	100,0% (9/9)
1b	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
1	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
2b	100,0% (1/1)	100,0% (1/1)
2	100,0% (13/13)	100,0% (13/13)
3a	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
3	100,0% (1/1)	100,0% (1/1)
4	100,0% (13/13)	100,0% (13/13)
5a	100,0% (10/10)	100,0% (10/10)
5	100,0% (2/2)	100,0% (2/2)
6	100,0% (10/10)	100,0% (11/11)

**HBV**

Utilizando o teste COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV, foram quantificadas as concentrações de HBV, num total de 94 amostras clínicas únicas com genótipo de HBV conhecido e mutantes pré-core. Todas as 94 amostras clínicas do HBV com genótipos conhecidos foram testadas puras e/ou após diluição com plasma EDTA humano normal, negativo para o vírus (HIV, HCV e HBV) para  $5 \times \text{LoD}$  do teste cobas® MPX. Todas as amostras foram testadas com réplicas únicas. Foram detetadas todas as 94 amostras clínicas positivas para o HBV, tanto nas puras como nas diluídas, conforme resumido na Tabela 26.

**Tabela 26** Amostras clínicas do HBV

<b>Genótipo</b>	<b>% de reativas (reativas/amostras testadas) puras</b>	<b>% de reativas (reativas/amostras testadas) diluídas a <math>5 \times \text{LoD}</math></b>
A	100,0% (15/15)	100,0% (15/15)
B	100,0% (12/12)	100,0% (11/11)
C	100,0% (10/10)	100,0% (9/9)
D	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
E	100,0% (12/12)	100,0% (11/11)
F	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
G	Não testada*	100% (1/1)
H	100,0% (8/8)	100,0% (8/8)
Mutante pré-core	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)

\* Volume insuficiente para testar pura

## Painéis de seroconversão

O desempenho do teste **cobas**® MPX foi avaliado utilizando painéis de seroconversão disponíveis no mercado para o HIV-1 grupo M, o HCV e o HBV. Os resultados do teste **cobas**® MPX foram comparados a resultados para os mesmos painéis utilizando o teste **cobas**® TaqScreen MPX (aprovado pela FDA) no sistema **cobas**® s 201. Além disso, foi efetuada para cada alvo uma comparação entre o teste **cobas**® MPX e testes serológicos CE-IVD aprovados pela FDA.

### Painéis de seroconversão do HIV-1 grupo M

Foram utilizados 10 painéis de seroconversão disponíveis no mercado. Cada membro do painel foi testado puro e diluído a 1:6 e a 1:96, para simular testes em pools com o teste **cobas**® MPX e o teste **cobas**® TaqScreen MPX. Os resultados do teste **cobas**® MPX foram comparados com os resultados obtidos com o teste **cobas**® TaqScreen MPX e com os resultados de testes serológicos do HIV, CE-IVD e aprovados pela FDA, testados puros. Os resultados de desempenho geral estão indicados na Tabela 27.

**Tabela 27** Desempenho do teste **cobas**® MPX em painéis de seroconversão do HIV

Painéis de seroconversão do HIV	Dias de antecipação à detecção de anticorpos/antígenos do HIV ou ARN do HIV								
	Abbott ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo: Puro			Abbott PRISM HIV Ag/Ab Combo: Puro			Teste cobas® TaqScreen MPX: Puro, 1:6, 1:96		
	Dias de antecipação à detecção pelo cobas® MPX								
	Puro	1:6	1:96	Puro	1:6	1:96	Puro	1:6	1:96
1	3	3	3	3	3	3	0	0	0
2	7	2	2	12	7	7	5	0	0
3	7	5	5	7	5	5	2	0	0
4	15	15	8	15	15	8	0	0	0
5	7	7	7	7	7	7	0	0	2
6	10	3	3	10	3	3	2	0	0
7	9	9	7	9	9	7	0	0	0
8	11	11	9	11	11	9	0	0	0
9	2	2	2	2	2	2	0	0	0
10	7	7	7	7	7	7	0	0	2
Mínimo	2	2	2	2	2	2	0	0	0
Médio	7,8	6,4	5,3	8,3	6,9	5,8	0,9	0	0,4
Máximo	15	15	15	15	15	9	5	0	2

## Painéis de seroconversão do HCV

Foram utilizados 10 painéis de seroconversão disponíveis no mercado. Cada membro do painel foi testado puro e diluído a 1:6 e a 1:96, para simular testes em pools com os testes cobas® MPX e cobas® TaqScreen MPX. Os resultados do cobas® MPX foram comparados com os resultados obtidos com o teste cobas® TaqScreen MPX e com os resultados de testes serológicos do HCV, CE-IVD e aprovados pela FDA, testados puros. Os resultados de desempenho geral estão indicados na Tabela 28.

**Tabela 28** Desempenho do teste cobas® MPX em painéis de seroconversão do HCV

Painéis de seroconversão do HCV	Dias de antecipação à detecção de anticorpos/antígenos do HCV ou ARN do HCV								
	Sistema de teste ELISA ORTHO HCV versão 3.0: Puro			Abbott PRISM HCV: Puro			Teste cobas® TaqScreen MPX: Puro, 1:6, 1:96		
	Dias de antecipação à detecção pelo cobas® MPX								
	Puro	1:6	1:96	Puro	1:6	1:96	Puro	1:6	1:96
1	13	13	13	13	13	13	0	0	0
2	23	23	23	23	23	23	0	0	0
3	33	33	33	33	33	33	-6	0	0
4	32	32	32	32	32	32	0	0	0
5	38	38	38	38	38	38	-24**	0	0
6	34	34	34	34	34	34	0	0	0
7*	11	11	11	11	11	11	0	0	0
8	65	65	65	65	65	65	0	0	0
9*	13	13	13	16	16	16	0	0	0
10*	21	21	21	21	21	21	0	0	0
Mínimo	13	13	13	13	13	13	-24	0	0
Médio com exclusões*	34	34	34	34	34	34	-3	0	0
Máximo	65	65	65	65	65	65	0	0	0

\* Os painéis que foram consistentemente reativos com o teste cobas® MPX, a começar na primeira extração de sangue, foram excluídos dos cálculos resumidos para o número mínimo, médio e máximo de dias de antecipação à detecção de anticorpos do HCV.

\*\* Intervalo de 24 dias entre extrações adjacentes.

## Painéis de seroconversão do HBV

Foram utilizados 10 painéis de seroconversão disponíveis no mercado. Cada membro do painel foi testado puro e diluído a 1:6 e a 1:96, para simular testes em pools com os testes cobas® MPX e cobas® TaqScreen MPX. Os resultados do cobas® MPX foram comparados com os resultados obtidos com o teste cobas® TaqScreen MPX e com os resultados de testes serológicos do HBV, CE-IVD e aprovados pela FDA, testados puros. Os resultados de desempenho geral estão indicados na Tabela 29.

**Tabela 29** Desempenho do teste cobas® MPX em painéis de seroconversão do HBV

Painéis de seroconversão do HBV	Dias de antecipação à detecção do HBsAg ou do ADN do HBV								
	Sistema de teste ELISA ORTHO 3 para HBsAg: Puro			Abbott PRISM HBsAg: Puro			Teste cobas® TaqScreen MPX: Puro, 1:6, 1:96		
	Dias de antecipação à detecção pelo cobas® MPX								
	Puro	1:6	1:96	Puro	1:6	1:96	Puro	1:6	1:96
1	36	19	7	29	12	0	17	0	0
2	19	11	7	8	0	-4*	0	-3	0
3	24	24	0	24	24	0	-7	7	0
4	17	17	0	0	0	-17*	0	0	0
5	30	30	9	28	28	7	0	0	7
6	28	28	17	18	18	7	-8	4	10
7	16	13	5	11	8	0	9	0	5
8	30	28	14	0	-2*	-16*	2	12	0
9	24	24	13	17	17	6	0	2	6
10	38	42	27	29	33	18	-4	15	3
Mínimo	16	11	0	0	-2	-17	-8	-3	0
Médio	26,2	23,6	9,9	16,4	13,8	0,1	0,9	3,7	3,1
Máximo	38	42	27	29	33	18	17	15	10

\* Estavam presentes baixas concentrações de ADN do HBV nos membros diluídos dos painéis que foram detetados mais tarde pelo teste cobas® MPX que por serologia. Utilizando um teste NAT quantitativo alternativo, na colheita que mostra conversão NAT com o teste cobas® MPX, obtiveram-se os valores de 0,6 UI/ml no painel 2 a 1:96; 2,0 UI/ml no painel 4 a 1:96 (adicionalmente, o resultado serológico de seroconversão foi anormalmente precoce, mas baixo); não detetado no painel 8 a 1:6 e 0,5 UI/ml no painel 8 a 1:96.

## Especificidade analítica

A especificidade analítica do teste **cobas**® MPX foi avaliada relativamente a reatividade cruzada com 25 microrganismos a 10<sup>6</sup> partículas, cópias ou PFU/ml, que incluía 18 isolados virais, 6 estirpes bacterianas e 1 isolado de levedura (Tabela 30). Os microrganismos foram adicionados a plasma EDTA humano normal, negativo para o vírus (HIV, HCV e HBV) e testados com e sem vírus HIV-1 grupo M, HCV, HBV (co-formulados), HIV-1 grupo O e HIV-2 adicionados a uma concentração de aproximadamente 3 × LoD do teste **cobas**® MPX para cada vírus. Os microrganismos testados não apresentaram reação cruzada nem interferiram com o teste **cobas**® MPX.

**Tabela 30** Microrganismos testados relativamente a especificidade analítica

<b>Vírus</b>	<b>Flavivírus</b>	<b>Bactérias</b>	<b>Leveduras</b>
Adenovírus 5	Vírus do Nilo Ocidental	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida albicans</i>
Citomegalovírus	Vírus do dengue tipo 1	<i>Propionibacterium acnes</i>	
Vírus de Epstein Barr	Vírus Usutu	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Vírus do herpes simples tipo 1		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Vírus do herpes simples tipo 2		<i>Streptococcus viridans</i>	
Vírus da hepatite A		<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	
Vírus da hepatite E			
Vírus da hepatite G			
Vírus linfotrópico da célula T humana tipo I			
Vírus linfotrópico da célula T humana tipo II			
Vírus do herpes humano tipo 6			
Vírus da gripe A			
Parvovírus B19			
Vírus chikungunya			
Vírus da varicela-zoster			

Amostras de plasma de cada um dos estados de doença (Tabela 31) foram testados com e sem HIV-1 grupo M, HCV, HBV (co-formulados), HIV-1 grupo O e HIV-2 adicionados a uma concentração de aproximadamente 3 × LoD do teste **cobas**® MPX para cada vírus. Estes estados de doença não apresentaram reação cruzada nem interferiram com o teste **cobas**® MPX.

**Tabela 31** Amostras de estados de doença testadas relativamente a especificidade analítica

<b>Agentes causadores de doença</b>		
Adenovírus tipo 5	Vírus do herpes simples tipo 1	Vírus linfotrópico da célula T humana tipo I
Citomegalovírus	Vírus do herpes simples tipo 2	Vírus linfotrópico da célula T humana tipo II
Vírus do dengue	Vírus da hepatite A	Parvovírus B19
Vírus de Epstein Barr	Vírus da hepatite E	Vírus do Nilo Ocidental

## Especificidade analítica – substâncias interferentes

### Substâncias com interferência endógena

Amostras de plasma com níveis anormalmente elevados de triglicéridos (até 33,2 g/l), hemoglobina (até 2 g/l), bilirrubina não conjugada (até 0,236 g/l), albumina (até 60 g/l) ou ADN humano (até 0,002 g/l) foram analisadas com e sem vírus HIV-1 grupo M, HCV, HBV (co-formulados), HIV-1 grupo O e HIV-2 adicionados a uma concentração de 3× o limite de detecção (LoD) do teste **cobas**® MPX. Amostras contendo estas substâncias endógenas não interferiram com a sensibilidade ou especificidade do teste **cobas**® MPX.

### Substâncias com interferência exógena

Foram testadas amostras de plasma EDTA humano normal, negativo para o vírus (HIV, HCV e HBV) contendo concentrações anormalmente altas de fármacos (Tabela 32), com e sem HIV-1 grupo M, HCV, HBV (co-formulados), HIV-1 grupo O e HIV-2 adicionados a uma concentração de 3 × LoD do teste **cobas**® MPX para cada vírus. Estas substâncias exógenas não interferiram com a sensibilidade ou especificidade do teste **cobas**® MPX.

**Tabela 32** Amostras clínicas testadas com fármacos

Nome do fármaco testado	Concentração
Acetaminofeno	1324 µmol/l
Ácido acetilsalicílico	3620 µmol/l
Ácido ascórbico	342 µmol/l
Atorvastatina	600 µg eq/l
Fluoxetina	11,2 µmol/l
Ibuprofeno	2425 µmol/l
Loratadina	0,78 µmol/l
Nadolol	3,88 µmol/l
Naproxeno	2170 µmol/l
Paroxetina	3,04 µmol/l
Fenilefrina HCL	491 µmol/l
Sertralina	1,96 µmol/l

## Correlação

### Avaliação do desempenho do teste cobas® MPX em comparação com o teste cobas® TaqScreen MPX, v2.0

Foi comparado o desempenho do teste cobas® MPX com o do teste cobas® TaqScreen MPX, v2.0, utilizando 100 amostras individuais de plasma, seropositivas do HIV-1 grupo M, HCV e HBV, puras e diluídas a 1:6. Para o HIV-2, foram testadas 48 amostras seropositivas puras e 99 amostras diluídas a 1:6, e para o HIV-1 grupo O, foram testadas 13 amostras seropositivas diluídas a 1:6. Adicionalmente, foram testadas 103 amostras de plasma, seronegativas, puras, com ambos os métodos.

As amostras seronegativas demonstraram uma especificidade de 100%, ao gerar 103 de 103 resultados não-reativos com ambos os métodos.

Para amostras positivas do HIV-1 grupo M, HIV-1 grupo O, HIV-2, HCV e HBV, ambos os métodos foram concordantes com base no teste de McNemars, demonstrando que o desempenho do teste cobas® MPX é equivalente ao do teste cobas® TaqScreen MPX, v2.0 (Tabela 33 e Tabela 34).

**Tabela 33** Correlação de amostras seropositivas (puras)

Métodos		Resultados do alvo viral individual			
Teste cobas® TaqScreen MPX, v2.0	cobas® MPX	HIV-1 do grupo M	HBV	HCV	HIV-2
Não reativo	Não reativo	0	0	0	4
Reativo	Não reativo	0	0	0	4*
Não reativo	Reativo	0	0	0	7
Reativo	Reativo	100	100	100	33
Total		100	100	100	48
Teste de McNemar, valor de p (bilateral, $\alpha = 0,05$ )		1,0	1,0	1,0	0,55

\* 4 amostras discordantes que foram não-reativas com o teste cobas® MPX quando puras, tiveram títulos abaixo do limite de quantificação para o ensaio HIV-2 Quant PCR (< 100 cópias/ml, Hopital Bichat-Claude Bernard) e foram não-reativas em ambos os ensaios a uma diluição de 1:6.

**Tabela 34** Correlação de amostras seropositivas (diluição de 1:6)

Métodos		Resultados do alvo viral individual				
Teste cobas® TaqScreen MPX, v2.0	cobas® MPX	HIV-1 M	HBV	HCV	HIV-2	HIV-1 O
Não reativo	Não reativo	0	0	0	39	0
Reativo	Não reativo	0	0	0	6*	0
Não reativo	Reativo	0	0	0	8	0
Reativo	Reativo	100	100	100	46	13
Total		100	100	100	99	13
Teste de McNemar, valor de p (bilateral, $\alpha = 0,05$ )		1,0	1,0	1,0	0,79	1,0

\* 6 amostras discordantes geraram resultados não-reativos pelo teste **cobas®** MPX. 3 das 6 amostras discordantes que foram não-reativas com o teste **cobas®** MPX a diluições de 1:6, ficaram abaixo do limite de quantificação (< 100 cópias/ml) para o ensaio HIV-2 Quant PCR (Hopital Bichat-Claude Bernard). As 3 restantes amostras também tiveram títulos baixos (27,7 UI/ml, abaixo do nível de quantificação para o ensaio HIV-2 RNA LDT e 150 cópias/ml para o ensaio HIV-2 Quant PCR) e estas 3 amostras foram reativas em ambos os ensaios quando puras.

## Falha global do sistema

A taxa de falha do sistema global foi determinada para o teste **cobas®** MPX, testando 100 réplicas de plasma EDTA adicionadas de HIV-1 grupo M, HCV e HBV (co-formulados) e de HIV-1 grupo O e HIV-2 (formulados individualmente), para um total de 300 réplicas. Estas amostras foram testadas a uma concentração alvo de aproximadamente  $3 \times \text{LoD}$  e a respetiva corrida foi executada em pools de 1 (não diluídas). O estudo foi realizado utilizando o **cobas®** 8800 System com o equipamento **cobas®** p 680 (pipetagem e pooling).

Os resultados deste estudo determinaram que todas as réplicas eram reativas para cada um dos alvos, originando uma taxa de falha global do sistema de 0%. O intervalo de confiança bilateral exato de 95% foi de 0% para o limite inferior e de 1,22% para o intervalo superior [0%: 1,22%].

## Contaminação cruzada

Foi determinada a taxa de contaminação cruzada para o teste **cobas®** MPX, analisando 240 réplicas de uma amostra de plasma EDTA humano normal, negativo para o vírus (HIV, HCV e HBV) e 220 réplicas de uma amostra de HBV de título elevado a  $1,00\text{E}+08$  UI/ml. O estudo foi realizado utilizando o **cobas®** 8800 System. No total, foram executadas 5 corridas com amostras positivas e negativas numa configuração de “tabuleiro de xadrez”.

Todas as 240 réplicas da amostra negativa foram não-reativas, originando uma taxa de contaminação cruzada de 0%. O intervalo de confiança bilateral exato de 95% foi de 0% para o limite inferior e de 1,53% para o intervalo superior [0%: 1,53%].

## Amostras cadavéricas

### Sensibilidade

A sensibilidade clínica do teste **cobas**® MPX para o ARN do HIV-1 grupo M, o ARN do HIV-1 grupo O, o ARN do HIV-2, o ARN do HCV e o ADN do HBV foi avaliada testando um total de 60 amostras cadavéricas individuais sem vírus, das quais 35 amostras individuais foram classificadas como moderadamente hemolisadas (cor amarelo palha a rosa) e 25 amostras individuais foram classificadas como altamente hemolisadas (cor vermelho a castanho). Além disso, foram testadas um total de 60 amostras de dadores vivos sem vírus individuais. Todas as amostras cadavéricas e de dadores vivos foram divididas uniformemente em 3 lotes de reagentes, 5 grupos de amostras clínicas (para HIV-1 M, HCV e HBV) de 12 amostras por grupo. Cada amostra cadavérica e de dador vivo foi adicionado com uma coformulação de três amostras clínicas únicas (HIV-1 grupo M, HCV e HBV), ou Padrões Primários da Roche (HIV-1 grupo O e HIV-2, formulados individualmente) a aproximadamente  $5 \times \text{LoD}$  dos respectivos tipos de amostra. Cada amostra cadavérica foi diluída a 1:5,6 com **cobas**® **omni** Specimen Diluent no equipamento e testada com o procedimento de teste de amostras cadavéricas.

Todas as amostras cadavéricas e de dadores vivos tiveram uma taxa de reativos de 100% (intervalo de confiança de 95%: 94,0-100%). A sensibilidade clínica observada na amostra cadavérica foi equivalente à sensibilidade observada nas amostras de dadores vivos conforme determinado pelo teste exato de Fisher e resumido em Tabela 35.

**Tabela 35** Resumo da taxa de reativos em amostras cadavéricas e de dadores vivos em plasma EDTA

Analito	Amostra cadavérica	Amostra de dador vivo
	% de reativos (número de reativos/número de amostras testadas)	% de reativos (número de reativos/número de amostras testadas)
HIV-1 do grupo M	100% (60/60)	100% (60/60)
HIV-1 do grupo O	100% (60/60)	100% (60/60)
HIV-2	100% (60/60)	100% (60/60)
HCV	100% (60/60)	100% (60/60)
HBV	100% (60/60)	100% (60/60)
<b>Teste exato de Fisher,</b> valor de p ( $\alpha = 0,05$ )	Nenhuma diferença significativa nas taxas de reativos ( $p = 1,000$ )	

## Especificidade

A especificidade do teste **cobas**® MPX em amostras de soro e plasma EDTA cadavéricas foi avaliada e comparada com a especificidade em amostras de dadores vivos testando réplicas individuais de 60 amostras de plasma EDTA cadavéricas individuais, das quais 37 amostras de dadores individuais foram classificadas como moderadamente hemolisadas (cor amarelo palha a rosa) e 23 amostras individuais foram classificadas como altamente hemolisadas (cor vermelho a castanho), 61 amostras de soro cadavéricas individuais, das quais 42 amostras individuais foram classificadas como moderadamente hemolisadas e 19 amostras de dadores individuais foram classificadas como altamente hemolisadas, 60 amostras de plasma de dadores vivos seronegativos e 60 amostras de soro individuais. O estudo foi efetuado com 3 lotes de reagentes **cobas**® MPX independentes. Cada amostra cadavérica foi diluída a 1:5,6 com **cobas**® **omni** Specimen Diluent no equipamento e testada com o procedimento de teste de amostras cadavéricas. Todas as amostras cadavéricas e de dadores vivos de plasma EDTA e soro tiveram uma taxa de não reatividade de 100%. A especificidade observada para as amostras cadavéricas foi igual à especificidade observada para amostras de dadores vivos conforme determinado pelo teste exato de Fisher ( $\alpha = 0,05$ ) e resumido em Tabela 36.

**Tabela 36** Resumo da especificidade das amostras cadavéricas e de dadores vivos no plasma EDTA e soro

Matrizes	Tipo de amostra	Número de não reativos	Número de amostras testadas	% de não reativos	Intervalo de confiança bilateral de 95%
Plasma EDTA	Dadores cadáveres	60	60	100%	94,0-100%
	Dadores vivos	60	60	100%	94,0-100%
Soro	Dadores cadáveres	61	61	100%	94,1-100%
	Dadores vivos	60	60	100%	94,0-100%
Resultados totais com o teste exato de Fisher ( $\alpha = 0,05$ )		A especificidade para amostras de dadores cadáveres e vivos é equivalente: Teste exato de Fisher, $p = 1,000$			

## Reprodutibilidade

A reprodutibilidade do teste **cobas**® MPX nos **cobas**® 6800/8800 Systems foi determinada com 20 amostras cadavéricas (moderada e altamente hemolisadas) adicionadas com amostras clínicas de HIV-1 M, HBV e HCV e Padrões Primários da Roche para o ARN do HIV-1 grupo O e o ARN do HIV-2 a aproximadamente  $5 \times \text{LoD}$  do teste **cobas**® MPX. Os resultados foram comparados com a reprodutibilidade obtida com 20 amostras de dadores vivos adicionadas com os Padrões Primários e Secundários da Roche a aproximadamente  $5 \times \text{LoD}$  do teste **cobas**® MPX.

Os testes foram efetuados para os seguintes componentes variáveis:

- variabilidade dia-a-dia durante 6 dias
- variabilidade lote-a-lote utilizando 3 lotes de reagente diferentes do teste **cobas**® MPX

Uma réplica foi testada com cada um dos 3 lotes de reagentes durante 6 dias para um total de 18 réplicas por amostra cadavérica e de dador vivo. Cada amostra cadavérica foi diluída a 1:5,6 com **cobas**® **omni** Specimen Diluent no equipamento e testada com o procedimento de teste de amostras cadavéricas. Todos os dados de reprodutibilidade válidos foram avaliados através da comparação das taxas de reativos das amostras cadavéricas e de dadores vivos (Intervalos de confiança de 95% bilaterais) em todos os componentes variáveis. O valor de p exato de Fisher foi calculado para o teste de significância estatística da diferença entre as proporções de amostras reativas observadas com amostras cadavéricas e de dadores vivos. Não foram observadas diferenças significativas.

O teste cobas® MPX é reprodutível em vários dias e vários lotes de reagentes para amostras cadavéricas e de dadores vivos. Os resultados da variabilidade lote-a-lote de reagente estão resumidos na Tabela 37.

**Tabela 37** Resumo da reprodutibilidade lote-a-lote de reagentes do teste cobas® MPX para amostras cadavéricas e de dadores vivos

Analito	Lote de reagente	Tipo de amostra	% de reativos (reativos/ réplicas válidas)	Limite inferior do intervalo de confiança de 95%	Limite superior do intervalo de confiança de 95%	Diferença significativa com o teste exato de Fisher ( $\alpha = 0,05$ )
HIV-1 do grupo M	1	Dadores cadáveres	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	Valor de p=1,0000
		Dadores vivos	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	2	Dadores cadáveres	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	Valor de p=1,0000
		Dadores vivos	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	3	Dadores cadáveres	100,0% (118/118)	96,9%	100,0%	Valor de p=1,0000
		Dadores vivos	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
HIV-1 do grupo O	1	Dadores cadáveres	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	Valor de p=1,0000
		Dadores vivos	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	2	Dadores cadáveres	100,0% (117/117)	96,9%	100,0%	Valor de p=1,0000
		Dadores vivos	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	3	Dadores cadáveres	99,2% (118/119)	95,4%	100,0%	Valor de p=0,4979
		Dadores vivos	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
HIV-2	1	Dadores cadáveres	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	Valor de p=1,0000
		Dadores vivos	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	2	Dadores cadáveres	98,3% (118/120)	94,1%	99,8%	Valor de p=0,4979
		Dadores vivos	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	3	Dadores cadáveres	99,2% (118/119)	95,4%	100,0%	Valor de p=0,4979
		Dadores vivos	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
HCV	1	Dadores cadáveres	98,3% (118/120)	94,1%	99,8%	Valor de p=0,4979
		Dadores vivos	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	2	Dadores cadáveres	98,3% (118/120)	94,1%	99,8%	Valor de p=0,4979
		Dadores vivos	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	3	Dadores cadáveres	97,5% (115/118)	92,7%	99,5%	Valor de p=0,1203
		Dadores vivos	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
HBV	1	Dadores cadáveres	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	Valor de p=1,0000
		Dadores vivos	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	2	Dadores cadáveres	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	Valor de p=1,0000
		Dadores vivos	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	3	Dadores cadáveres	100,0% (118/118)	96,9%	100,0%	Valor de p=1,0000
		Dadores vivos	99,2% (119/120)	95,4%	100,0%	

# Avaliação do desempenho clínico executado nos cobas® 6800/8800 Systems

## Reprodutibilidade

A reprodutibilidade do teste cobas® MPX para utilização nos cobas® 6800/8800 Systems foi estabelecida testando membros do painel com HIV-1 grupo M, grupo O, HIV-2, HCV e/ou HBV em três concentrações diferentes para cada vírus e com lote, local/equipamento, dia e batch diferentes.

Os operadores em cada local do teste cobas® MPX realizaram cinco dias de testes, utilizando 3 lotes de reagentes do cobas® MPX para obter dois batches válidos por dia.

Tabela 38 apresenta concordância da percentagem por local/equipamento, lote, dia e batch de resultados de teste positivos para membros positivos do painel. Este estudo demonstrou que o cobas® MPX para utilização nos cobas® 6800/8800 Systems mostra um desempenho reprodutível em todas as variáveis avaliadas (lote, local/equipamento, dia e batch) e nos cinco analitos testados.

**Tabela 38** Resultados de testes resumidos por local/equipamento, lote, dia e batch (membros positivos do painel)

Alvo viral	Concentração viral	Local/equipamento		Lote		Dia		Batch	
		ID	% Resultados Positivos	ID	% Resultados Positivos	ID	% Resultados Positivos	ID	% Resultados Positivos
HIV-1 do grupo M	~0,5 × LoD	1	81,7% (49/60)	1	81,7% (49/60)	1	91,7% (33/36)	1	84,3% (75/89)
		2	84,7% (50/59)	2	88,3% (53/60)	2	77,1% (27/35)	2	81,1% (73/90)
		3	81,7% (49/60)	3	78,0% (46/59)	3	83,3% (30/36)		
						4	83,3% (30/36)		
						5	77,8% (28/36)		
	~1 × LoD	1	100,0% (60/60)	1	100,0% (60/60)	1	97,2% (35/36)	1	100,0% (90/90)
		2	100,0% (60/60)	2	100,0% (60/60)	2	97,2% (35/36)	2	97,8% (88/90)
		3	96,7% (58/60)	3	96,7% (58/60)	3	100,0% (36/36)		
						4	100,0% (36/36)		
						5	100,0% (36/36)		
	~3 × LoD	1	100,0% (60/60)	1	100,0% (60/60)	1	100,0% (36/36)	1	100,0% (90/90)
		2	100,0% (60/60)	2	100,0% (60/60)	2	100,0% (36/36)	2	100,0% (90/90)
		3	100,0% (60/60)	3	100,0% (60/60)	3	100,0% (36/36)		
						4	100,0% (36/36)		
						5	100,0% (36/36)		

Alvo viral	Concentração viral	Local/equipamento		Lote		Dia		Batch	
		ID	% Resultados Positivos	ID	% Resultados Positivos	ID	% Resultados Positivos	ID	% Resultados Positivos
HIV-1 do grupo O	~0,5 × LoD	1	78,3% (47/60)	1	83,3% (50/60)	1	72,2% (26/36)	1	73,3% (66/90)
		2	76,7% (46/60)	2	78,3% (47/60)	2	77,8% (28/36)	2	86,7% (78/90)
		3	85,0% (51/60)	3	78,3% (47/60)	3	77,8% (28/36)		
						4	86,1% (31/36)		
						5	86,1% (31/36)		
	~1 × LoD	1	98,3% (59/60)	1	98,3% (59/60)	1	94,4% (34/36)	1	95,6% (86/90)
		2	100,0% (60/60)	2	96,7% (58/60)	2	100,0% (36/36)	2	98,9% (89/90)
		3	93,3% (56/60)	3	96,7% (58/60)	3	97,2% (35/36)		
						4	100,0% (36/36)		
						5	94,4% (34/36)		
	~3 × LoD	1	100,0% (60/60)	1	100,0% (60/60)	1	100,0% (36/36)	1	100,0% (90/90)
		2	100,0% (60/60)	2	100,0% (60/60)	2	100,0% (36/36)	2	100,0% (90/90)
		3	100,0% (60/60)	3	100,0% (60/60)	3	100,0% (36/36)		
						4	100,0% (36/36)		
						5	100,0% (36/36)		
HIV-2	~0,5 × LoD	1	74,1% (43/58)	1	73,3% (44/60)	1	77,8% (28/36)	1	69,7% (62/89)
		2	76,7% (46/60)	2	79,7% (47/59)	2	69,4% (25/36)	2	79,8% (71/89)
		3	73,3% (44/60)	3	71,2% (42/59)	3	75,0% (27/36)		
						4	71,4% (25/35)		
						5	80,0% (28/35)		
	~1 × LoD	1	96,7% (58/60)	1	100,0% (60/60)	1	97,2% (35/36)	1	100,0% (90/90)
		2	98,3% (59/60)	2	96,7% (58/60)	2	100,0% (36/36)	2	96,7% (87/90)
		3	100,0% (60/60)	3	98,3% (59/60)	3	97,2% (35/36)		
						4	100,0% (36/36)		
						5	97,2% (35/36)		
	~3 × LoD	1	100,0% (60/60)	1	100,0% (60/60)	1	100,0% (36/36)	1	100,0% (90/90)
		2	100,0% (60/60)	2	100,0% (60/60)	2	100,0% (36/36)	2	100,0% (90/90)
		3	100,0% (60/60)	3	100,0% (60/60)	3	100,0% (36/36)		
						4	100,0% (36/36)		
						5	100,0% (36/36)		

Alvo viral	Concentração viral	Local/equipamento		Lote		Dia		Batch	
		ID	% Resultados Positivos	ID	% Resultados Positivos	ID	% Resultados Positivos	ID	% Resultados Positivos
HCV	~0,5 × LoD	1	75,0% (45/60)	1	80,0% (48/60)	1	66,7% (24/36)	1	79,8% (71/89)
		2	70,7% (41/58)	2	76,7% (46/60)	2	77,8% (28/36)	2	74,2% (66/89)
		3	85,0% (51/60)	3	74,1% (43/58)	3	69,4% (25/36)		
						4	91,2% (31/34)		
						5	80,6% (29/36)		
	~1 × LoD	1	100,0% (60/60)	1	98,3% (59/60)	1	97,2% (35/36)	1	100,0% (90/90)
		2	96,7% (58/60)	2	98,3% (59/60)	2	100,0% (36/36)	2	97,8% (88/90)
		3	100,0% (60/60)	3	100,0% (60/60)	3	97,2% (35/36)		
						4	100,0% (36/36)		
						5	100,0% (36/36)		
	~3 × LoD	1	100,0% (60/60)	1	100,0% (60/60)	1	100,0% (36/36)	1	100,0% (90/90)
		2	100,0% (59/59)	2	100,0% (60/60)	2	100,0% (36/36)	2	100,0% (89/89)
		3	100,0% (60/60)	3	100,0% (59/59)	3	100,0% (36/36)		
						4	100,0% (35/35)		
						5	100,0% (36/36)		
HBV	~0,5 × LoD	1	80,0% (48/60)	1	80,0% (48/60)	1	80,6% (29/36)	1	72,2% (65/90)
		2	78,3% (47/60)	2	73,3% (44/60)	2	80,6% (29/36)	2	82,2% (74/90)
		3	73,3% (44/60)	3	78,3% (47/60)	3	75,0% (27/36)		
						4	77,8% (28/36)		
						5	72,2% (26/36)		
	~1 × LoD	1	100,0% (60/60)	1	100,0% (60/60)	1	100,0% (36/36)	1	100,0% (90/90)
		2	100,0% (60/60)	2	100,0% (60/60)	2	100,0% (36/36)	2	100,0% (90/90)
		3	100,0% (60/60)	3	100,0% (60/60)	3	100,0% (36/36)		
						4	100,0% (36/36)		
						5	100,0% (36/36)		
	~3 × LoD	1	100,0% (60/60)	1	100,0% (60/60)	1	100,0% (36/36)	1	100,0% (90/90)
		2	100,0% (60/60)	2	100,0% (60/60)	2	100,0% (36/36)	2	100,0% (90/90)
		3	100,0% (60/60)	3	100,0% (60/60)	3	100,0% (36/36)		
						4	100,0% (36/36)		
						5	100,0% (36/36)		

## Especificidade clínica

### Reatividade na população de dadores de sangue

Foram colhidas, com autorização, amostras de dadores de sangue de quatro locais de teste. Os testes com o cobas® MPX foram realizados de acordo com dois algoritmos de teste: um para testes de dádivas individuais, que necessitou apenas de um nível de teste; e outro para pools de seis amostras, que necessitou de um nível de teste em pools primários que foram não-reativos e de dois níveis de teste (teste em pool primário e teste de resolução individual da dádiva) para pools primários reativos (Tabela 39). A especificidade do pool foi de 99,91% (10 524/10 534; 99,83-99,95%) (Tabela 40). Dez pools reativos continham dádivas todas elas com estado negativo. A especificidade clínica do teste de dádiva individual foi de 99,95% (IC de 95%: 99,88 a 99,98%). A taxa de batch inválido para o teste cobas® MPX foi de 3,5% (18/509) para dádivas de testes iniciais em pools de seis e foi de 6,8% (16/219) em dádivas individuais. Durante este estudo, foram identificados dois casos de NAT positivos em relação a HCV.

**Tabela 39** Especificidade clínica do cobas® MPX – geral

Tamanho do pool	Frequência (n/N)	Estimativa em percentagem (intervalo exato de confiança de Clopper Pearson 95%)
Individual (Plasma)	5523 / 5528	99,91% (99,79-99,986%)
Individual (Soro)	5669 / 5670	99,98% (99,90-100,00%)
Individual (Plasma/Soro)	11 192/11 198	99,95% (99,88-99,98%)
Pools de 6 (Plasma)	62 982/62 982	100,00% (99,99-100,00%)

N = número total de dádivas com estado negativo; n = dádivas não-reativas cobas® MPX

**Tabela 40** Reatividade do pool do cobas® MPX em dadores de sangue voluntários

Categoria	N.º de pools	Percentagem de pools testados
Pools testadas	10 563	100
Pools não reativas	10 524	99,63
Pools reativas	39	0,37
Pools reativas com estado de dador positivo	29	0,27
Pools reativos com estado de dador negativo (falso positivo)*	10	0,10

\* Dos 10 pools falsos positivos, um pool foi falso reativo HIV, quatro pools foram falsos reativos HCV e cinco pools foram falsos positivos HBV.

## Reatividade na população de dadores de amostras de origem plasmática

Foram testadas um total de 108 306 dádivas avaliáveis de 24 514 dadores únicos em pools de 96 com o **cobas**® MPX e um NAT multiplex aprovado pela FDA. 108 297 dádivas tiveram resultado negativo relativamente a anti-HIV, anti-HCV e HBsAg (Tabela 41). A classificação da dádiva foi feita com base na concordância de dois testes específicos de vírus (por exemplo, dois resultados de NAT ou de NAT e serologia) nas dádivas iniciais ou nos resultados dos testes de seguimento. Foram testados um total de 1106 pools avaliáveis com **cobas**® MPX, dos quais 1092 (98,7%) foram não-reativos e 14 (1,3%) foram reativos. Dos 1092 pools não-reativos, 1090 pools continham todas as dádivas com estado negativo e dois pools continham pelo menos uma dádiva com estado positivo. Dos 1106 pools testados, existiam dois pools não-reativos com pelo menos uma dádiva positiva e sete pools reativos com pelo menos uma dádiva com estado positivo (Tabela 42).

**Tabela 41** Especificidade clínica do teste **cobas**® MPX – nível de dádiva

Parâmetro	Número total de dádivas com estado negativo	Resultado do <b>cobas</b> ® MPX		Estimativa em percentagem (IC de 95% exato)
		Reativo	Não reativo	
<b>Especificidade clínica</b>	108 297	6	108 291	99,99 (99,99; 100,00)
<b>Especificidade clínica de HIV</b>	108 297	3	108 294	100,00 (99,99; 100,00)
<b>Especificidade clínica de HCV</b>	108 297	1	108 296	100,00 (100,00; 100,00)
<b>Especificidade clínica de HBV</b>	108 297	2	108 295	100,00 (99,99; 100,00)

**Tabela 42** Reatividade do pool em dádivas de origem plasmática

Categoria	Número de pools	Percentagem de pools testados
Pools totais de 96 <sup>a</sup> testados:	1106	100
Pools não-reativos <sup>b</sup>	1092	98,7
Pools não reativas com todas as dádivas com estado negativo	1090	98,6 (1090/1106)
Pools não reativos com pelo menos uma dádiva com estado positivo	2 <sup>c</sup>	0,2 (2/1106)
Pools reativos <sup>b</sup>	14	1,3
Pools reativos com pelo menos uma dádiva com estado positivo	7	0,6 (7/1106)
Pools reativos com dádivas com estado negativo (pools falsos reativos)	7	0,6 (7/1106)

<sup>a</sup> 479/1106 pools tinham < 96 dádivas

<sup>b</sup> A classificação da dádiva foi feita com base na concordância de dois testes específicos de vírus (por exemplo, dois resultados de NAT ou de NAT e serologia) nas dádivas iniciais ou nos resultados dos testes de seguimento.

<sup>c</sup> Estes dois pools não-reativos continham dádivas de um dador HBV positivo. A dádiva inicial do dador deu positivo relativamente a HBV no **cobas**® MPX mas negativo no **cobas**® TaqScreen MPX, confirmando-se HBV positivo por NAT alternativo de elevada sensibilidade. Este dador efetuou três dádivas subsequentes que foram não-reativas em ambos os testes de rastreio NAT. Uma destas dádivas estava num pool positivo em relação a HCV.

11 dadores únicos contribuíram com 12 dádivas reativas (seis HCV, três HIV e três HBV). Sete dadores completaram os testes de seguimento: três dadores não revelaram evidências de infeção durante o seguimento; em quatro dadores confirmou-se uma infeção durante o seguimento, dos quais dois em seroconversão (HCV) durante o seguimento (Tabela 43). Um dos três dadores com HBV era um caso de NAT HBV.

**Tabela 43** Padrões de reatividade do teste observados a partir de testes iniciais de dádivas avaliáveis

Resultado do cobas® MPX	Estado da dádiva <sup>a</sup>	Número de dádivas
HCV+	Positivo	5
HBV+	Negativo	2
HBV+	Positivo	4 <sup>b</sup>
HCV+	Negativo	1
HIV+	Negativo	3
Não reativo	Negativo	108 291
	Total	108 306

<sup>a</sup> A classificação da dádiva foi feita com base no padrão de reatividade do teste (“concordância” de dois testes específicos de vírus [por exemplo, dois resultados de NAT ou de NAT e serologia] nas dádivas iniciais ou nos resultados dos testes de seguimento).

<sup>b</sup> Estas dádivas pertencem todas ao mesmo dador cuja dádiva inicial foi HBV+ e cujas três dádivas subsequentes foram classificadas com estado positivo, embora o teste cobas® MPX tenha sido não-reativo para HBV.

Nota: estão incluídas apenas dádivas avaliáveis nesta tabela de resumo; + = reativo/positivo.

A especificidade clínica do cobas® MPX para pools de origem plasmática foi determinada pela análise de 108 306 dádivas avaliáveis de 24 514 dadores únicos. As dádivas avaliáveis tiveram resultados válidos de teste cobas® MPX, de cobas® TaqScreen MPX e de CAS de testes de pools e tiveram resultados de serologia válidos (nos analitos) de testes de dádivas individuais. Destas 108 306 dádivas avaliáveis, 108 297 receberam um estado de dádiva negativo, das quais 108 291 deram não-reativas pelo cobas® MPX, com uma especificidade clínica de 99,994% (intervalo de confiança de 95%: 99,988 a 99,997%). Sete pools falsos reativos cobas® MPX de 96 continham todas as dádivas com estado negativo. Dos 24 514 dadores únicos testados, 24 509 contribuíram apenas com dádivas com estado negativo, dos quais 24 503 deram não-reativo no cobas® MPX e seis tiveram resultado de falsos-reativos, o que resultou numa especificidade (ao nível do dador) de 99,976% (intervalo de confiança de 95%: 99,947 a 99,989%).

## Estudos em populações com risco elevado

Fornecedores terceiros recolheram amostras de indivíduos com risco elevado de infeção por HIV, HCV ou HBV. Foram incluídos os fatores de risco elevado (não se limitando a) de histórico de detenções, histórico de diagnóstico de doenças sexualmente transmissíveis, histórico de vários parceiros sexuais; consumo de drogas injetáveis; diagnóstico de ou tratamento de HIV; e diagnóstico de ou tratamento de hepatite. Alguns dadores de amostras indicaram mais de um fator de risco. Um total de 510 amostras de população com risco elevado foram distribuídas de forma aproximadamente uniforme em três locais de teste e testadas com cobas® MPX e cobas® TaqScreen MPX com CAS.

Todas as amostras foram preparadas como painéis. As amostras diluídas foram diluídas manualmente com pool de plasma humano negativo relativamente a HIV-1/2, HCV e HBV. Nos locais de teste, as amostras foram testadas puras com cobas® MPX e cobas® TaqScreen com CAS (para resolução alvo), conforme o procedimento de processamento de amostras padrão recomendado no folheto informativo do teste cobas® TaqScreen MPX. As amostras também foram testadas diluídas para simular pools de seis com cobas® MPX e cobas® TaqScreen. Não foi efetuado CAS nas amostras diluídas.

As 510 amostras puras geraram resultados do cobas® MPX e do teste cobas® TaqScreen MPX, que incluíram 179 amostras reativas (de um ou mais alvos) no cobas® MPX (35,1%) e 181 amostras reativas no teste cobas® TaqScreen MPX (35,5%). 488 (95,7%) amostras apresentaram resultados concordantes entre o cobas® MPX e o teste cobas® TaqScreen MPX, enquanto 22 (4,3%) apresentaram resultados discordantes entre o cobas® MPX e o teste cobas® TaqScreen MPX.

Nas 510 amostras puras com risco elevado, o **cobas® MPX** identificou corretamente a presença ou a ausência do alvo viral 97,0% (495/510) das vezes, em comparação com os resultados de teste CAS ou NAT alternativo (NGI; National Genetics Institute). Nos 3% de amostras em que o **cobas® MPX** não identificou corretamente a presença ou a ausência do alvo viral, o **cobas® MPX** detetou incorretamente um alvo viral em amostras que não continham alvo viral 1,8% (9/510) das vezes (resultado falso reativo) e não detetou um alvo viral em amostras que continham um alvo 1,2% (6/510) das vezes (resultado falso não-reativo). Estes resultados estão indicados na Tabela 44.

**Tabela 44** Identificação correta e não correta de vírus – puras

	<b>Resultado do cobas® MPX<sup>a</sup></b>	<b>%</b>	<b>Total de corretos</b>
<b>Verdadeiros reativos</b>	<b>170</b>	<b>97,0%</b>	<b>495</b>
<b>Verdadeiros não-reativos</b>	<b>325</b>		
Falsos reativos	9	1,8%	15
Falsos não-reativos	6	1,2%	
Total	510	100,0%	510

<sup>a</sup> Estado final (em comparação com os resultados do CAS ou do NAT alternativo [teste do NGI]).

Nota: identificação correta = resultados de verdadeiros reativos e de verdadeiros não-reativos (a negrito).

Das 510 amostras diluídas testadas, 153 amostras deram reativo no **cobas® MPX** (30,0%), em comparação com 151 que deram reativo no teste **cobas® TaqScreen MPX** (29,6%). Das 510 amostras diluídas, 484 (94,9%) amostras apresentaram resultados concordantes entre o **cobas® MPX** e o teste **cobas® TaqScreen MPX** e 26 (5,1%) amostras apresentaram resultados discordantes entre o **cobas® MPX** e o teste **cobas® TaqScreen MPX**.

O **cobas® MPX** identificou corretamente o alvo viral 96,7% (492/509) das vezes (509 amostras diluídas com exclusão de uma amostra para a qual não foi obtido nenhum resultado NGI). Nos 3,4% de amostras em que o **cobas® MPX** não identificou corretamente o alvo viral, o **cobas® MPX** detetou incorretamente um alvo viral em amostras que não continha um alvo viral 1,2% (6/509) das vezes (resultado falso reativo) e não detetou um alvo viral em amostras que continham um alvo 2,2% (11/509) das vezes (resultado falso não-reativo). Estes resultados estão indicados na Tabela 45.

**Tabela 45** Identificação correta e não correta de vírus – diluição

	<b>Resultado do cobas® MPX<sup>a</sup></b>	<b>%</b>	<b>Total de corretos</b>
<b>Verdadeiros reativos</b>	<b>147</b>	<b>96,7</b>	<b>492</b>
<b>Verdadeiros não-reativos</b>	<b>345</b>		
Falsos reativos	6	1,2	17
Falsos não-reativos	11	2,2	
Total	509 <sup>b</sup>	100	509 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Estado final (em comparação com os resultados do CAS ou do NAT alternativo [teste do NGI]), que foi realizado em alíquota pura.

<sup>b</sup> Exclusão de uma amostra para o qual não foi obtido nenhum resultado NGI.

Nota: identificação correta = resultados de verdadeiros reativos e de verdadeiros não-reativos (a negrito).

## Sensibilidade clínica

### Estudos em populações positivas para NAT

Foram testadas um total de 2569 amostras positivas relativamente a HIV, HCV e HBV NAT em quatro locais de teste com o **cobas**® MPX e o teste **cobas**® TaqScreen MPX com CAS. Foram utilizados quatro lotes de reagentes **cobas**® MPX. As 2569 amostras comprovadamente positivas relativamente a NAT consistiam em 1015 amostras positivas relativamente a HIV, em 1016 amostras positivas relativamente a HCV e em 538 amostras positivas relativamente a HBV. Cada amostra foi testada pura e diluída (1:6) com o **cobas**® MPX e o teste **cobas**® TaqScreen MPX. Apenas as amostras puras foram testadas com os teste CAS aprovados conforme o procedimento de processamento de amostras padrão recomendado no folheto informativo do teste **cobas**® TaqScreen MPX. Tabela 46 compara a sensibilidade dos resultados do **cobas**® MPX e do teste **cobas**® TaqScreen de amostras comprovadamente positivas relativamente a HIV, HCV e HBV.

A sensibilidade clínica geral do **cobas**® MPX foi de 100,0% (2549/2549) para amostras puras comprovadamente positivas e de 100,0% (2555/2555) para amostras diluídas (1:6) comprovadamente positivas. A sensibilidade clínica geral do teste **cobas**® TaqScreen MPX foi de 99,9% (2523/2524) para amostras puras comprovadamente positivas e de 99,8% (2559/2563) para amostras diluídas (1:6) comprovadamente positivas. A concordância na percentagem positiva (CPP) geral em todas as amostras comprovadamente positivas neste estudo entre o **cobas**® MPX e o teste **cobas**® TaqScreen MPX foi de 100,0% para amostras puras e diluídas (Tabela 46).

**Tabela 46** Comparação de sensibilidade dos resultados do **cobas**® MPX e do teste **cobas**® TaqScreen de amostras comprovadamente positivas relativamente a HIV, HCV e HBV

		Sensibilidade em amostras comprovadamente positivas <sup>a</sup>		Diferença (resultado do <b>cobas</b> ® MPX – teste <b>cobas</b> ® TaqScreen MPX)	
Diluição	Vírus alvo	Resultado do <b>cobas</b> ® MPX	Teste <b>cobas</b> ® TaqScreen MPX	Estimativa	Intervalo de confiança de 95%
Puro	Global	100,00% (2549/2549)	99,96% (2523/2524)	0,04%	(-0,04%, 0,12%)
	HIV	100,00% (1006/1006)	99,90% (1007/1008)	0,10%	(-0,10%, 0,29%)
	HCV	100,00% (1015/1015)	100,00% (1014/1014)	0,00%	Não aplicável
	HBV	100,00% (528/528)	100,00% (502/502)	0,00%	Não aplicável
1:6	Global	100,00% (2555/2555)	99,84% (2559/2563)	0,16%	(0,00%, 0,31%)
	HIV	100,00% (1006/1006)	99,60% (1005/1009)	0,40%	(0,01%, 0,78%)
	HCV	100,00% (1016/1016)	100,00% (1016/1016)	0,00%	Não aplicável
	HBV	100,00% (533/533)	100,00% (538/538)	0,00%	Não aplicável

<sup>a</sup> Apenas foram incluídas na análise de sensibilidade amostras comprovadamente positivas com resultados de testes válidos.

### População positiva para NAT HIV

As 1015 amostras puras positivas relativamente a HIV geraram 1006 resultados de teste avaliáveis com o **cobas**® MPX e 1008 resultados de teste avaliáveis com o teste **cobas**® TaqScreen MPX com CAS. 1015 amostras diluídas de HIV produziram 1006 resultados de teste avaliáveis com o **cobas**® MPX e 1009 resultados de teste avaliáveis com o teste **cobas**® TaqScreen MPX (não foi efetuado CAS em amostras diluídas).

**cobas**® MPX deu reativo para 1006 de 1006 (100,0%) amostras puras de HIV e 1006 de 1006 (100,0%) de amostras diluídas de HIV. O teste **cobas**® TaqScreen MPX com CAS deu reativo para 1007 de 1008 (99,90%) de amostras puras de HIV. O teste **cobas**® TaqScreen MPX (não foi efetuado CAS) deu reativo para 1005 de 1009 (99,60%) amostras diluídas de HIV.

A CPP entre o cobas® MPX e o teste cobas® TaqScreen MPX para amostras de HIV puras e diluídas foi de 100,0% em ambos os casos.

### População positiva para NAT HCV

O cobas® MPX deu reativo para 1015 de 1015 (100,0%) amostras puras de HCV e 1016 de 1016 (100,0%) de amostras diluídas de HCV. O teste cobas® TaqScreen MPX com CAS também deu reativo para 1014 de 1014 (100,0%) de amostras puras. O teste cobas® TaqScreen MPX (não foi efetuado CAS) deu reativo para 1016 de 1016 (100,0%) amostras diluídas. A CPP entre o cobas® MPX e o teste cobas® TaqScreen MPX para amostras de HCV puras e diluídas foi de 100,0% em ambos os casos.

### População positiva para NAT HBV

As 538 amostras puras positivas relativamente a HBV geraram 528 resultados de teste avaliáveis com o cobas® MPX e 502 resultados de teste avaliáveis com o teste cobas® TaqScreen MPX com CAS. 538 amostras diluídas de HBV produziram 533 resultados de teste avaliáveis com o cobas® MPX e 538 resultados de teste avaliáveis com o teste cobas® TaqScreen MPX (não foi efetuado CAS em amostras diluídas).

cobas® MPX deu reativo para 528 de 528 (100,0%) amostras puras de HBV positivas e 533 de 533 (100,0%) de amostras diluídas de HBV positivas. O teste cobas® TaqScreen MPX com CAS deu reativo para 502 de 502 (100,0%) de amostras puras de HBV. O teste cobas® TaqScreen MPX (não foi efetuado CAS) deu reativo para 538 de 538 (100,0%) amostras diluídas de HBV. A CPP entre o cobas® MPX e o teste cobas® TaqScreen MPX para amostras de HBV puras e diluídas foi de 100,0% em ambos os casos.

## Sensibilidade clínica da população seropositiva de HIV-1 grupo O e HIV-2

### População seropositiva de HIV-1 grupo O

Foram testadas um total de 12 amostras seropositivas HIV-1 grupo O após uma diluição de 1:6 utilizando o cobas® MPX e o teste cobas® TaqScreen MPX. As amostras foram testadas após uma diluição de 1:6 devido ao volume limitado. Todas as amostras HIV-1 grupo O deram reativo relativamente a HIV quando testadas com o cobas® MPX após uma diluição de 1:6, conforme resumido em Tabela 47, para uma sensibilidade clínica de 100,0% relativa a serologia.

**Tabela 47** Comparação da reatividade geral de amostras seropositivas de HIV-1 grupo O (diluição 1:6)

Teste cobas® TaqScreen MPX (diluição 1:6)	cobas® MPX (diluição 1:6)		Total
	Reativo	Não reativo	
Reativo	11	0	11
Não reativo	1	0	1
Total	12	0	12

## População seropositiva de HIV-2

Foram testadas um total de 319 amostras seropositivas HIV-2 utilizando o **cobas**® MPX e o teste **cobas**® TaqScreen MPX. Das 319 amostras seropositivas, 184 foram testadas puras e após uma diluição de 1:6 com o **cobas**® MPX e o teste **cobas**® TaqScreen MPX, enquanto as 135 restantes foram testadas apenas após uma diluição de 1:6, devido ao volume limitado.

Um total de 137 amostras, das 184 amostras puras testadas, foram reativas, como resumido em Tabela 48, com uma sensibilidade clínica de 74,5% relativa a serologia, utilizando o **cobas**® MPX. Foi também demonstrada sensibilidade comparável do **cobas**® MPX em relação a HIV-2 quando foram diluídas amostras a 1:6 antes dos testes com ambos os métodos. Um total de 198 amostras, das 319 amostras diluídas a 1:6, foram reativas com o **cobas**® MPX, como resumido em Tabela 49.

**Tabela 48** Comparação da reatividade geral de amostras seropositivas de HIV-2 (puras)

Teste <b>cobas</b> ® TaqScreen MPX (puras)	<b>cobas</b> ® MPX (puras)		Total
	Reativo	Não reativo	
Reativo	118	7	125
Não reativo	19	40	59
<b>Total</b>	137	47	184

**Tabela 49** Comparação da reatividade geral de amostras seropositivas de HIV-2 (diluição 1:6)

Teste <b>cobas</b> ® TaqScreen MPX (diluição 1:6)	<b>cobas</b> ® MPX (diluição 1:6)		Total
	Reativo	Não reativo	
Reativo	173	33	206
Não reativo	25	88	113
<b>Total</b>	198	121	319

## Confirmação dos resultados de serologia

Os dados do estudo de comprovadamente positivos incluiu 2555 amostras comprovadamente positivas, cada uma com infecção comprovada por NAT de HIV, HCV ou HBV e resultados de teste de serologia. Foram também conhecidos resultados de teste de serologia suplementares para 1771 (69,3%) amostras. O resultado correto do **cobas® MPX**, definido como reativo para o alvo viral para o qual a amostra era comprovadamente positiva (por exemplo, HIV, HCV ou HBV), foi comparado com os resultados de serologia suplementares. As percentagens dos resultados corretos (estimativa de sensibilidade) para o **cobas® MPX** foram calculadas para cada vírus alvo e no geral com intervalos de confiança (IC) de 95% associados. O **cobas® MPX** identificou corretamente 1771 de 1771 (100,0%) de amostras com serologia reativa e resultados de serologia suplementares. Tabela 50 apresenta a reatividade do **cobas® MPX** para cada analito de alvo viral, em comparação com a serologia de alvo viral conhecida e o resultado de teste de serologia suplementar, assim como uma estimativa da sensibilidade e IC 95% geral e para cada alvo viral.

**Tabela 50** Sensibilidade do **cobas® MPX** para amostras comprovadamente positivas com resultados de serologia de confirmação

Diluição	Teste	Vírus alvo	Total de amostras comprovadamente positivas*	Número de reativos por teste	Estimativa de sensibilidade	Pontuação IC 95%
Puro	MPX8800	Global	1771	1771	100,00%	(99,78%, 100,00%)
Puro	MPX8800	HIV	496	496	100,00%	(99,23%, 100,00%)
Puro	MPX8800	HCV	747	747	100,00%	(99,49%, 100,00%)
Puro	MPX8800	HBV	528	528	100,00%	(99,28%, 100,00%)

\* Apenas estão incluídas nesta análise de sensibilidade as amostras comprovadamente positivas com resultados válidos do **cobas® MPX** de amostras puras e com resultados de serologia de confirmação.

# Informações adicionais

## Características principais do teste

<b>Tipo de amostra</b>	Plasma e soro
<b>Quantidade mínima de amostra necessária para dador vivo</b>	1000 µl*
<b>Quantidade de amostra processada para dador vivo</b>	850 µl
<b>Quantidade mínima de amostra necessária para dador cadáver</b>	300 µl*
<b>Quantidade de amostra processada para dador cadáver</b>	150 µl

\* Os tubos utilizados para os testes podem ter volumes mortos diferentes e poderão precisar de mais ou menos volume mínimo. Para mais informações, contacte o representante local da assistência da Roche.

## Símbolos

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

**Tabela 51** Símbolos utilizados em etiquetas de produtos de diagnóstico por PCR da Roche

 Idade ou data de nascimento	 Dispositivo não para testes efetuados próximo dos pacientes	 UI QS por reação PCR, utilize as Unidades Internacionais QS (UI) por reação PCR no cálculo dos resultados.
 Software auxiliar	 Dispositivo não para autotestes	 Número de série
 Intervalo atribuído (cópias/ml)	 Distribuidor <i>(Nota: o país/região aplicável poderá estar indicado por baixo do símbolo.)</i>	 Centro
 Intervalo atribuído (UI/ml)	 Não reutilizar	 Procedimento padrão
 Representante autorizado na Comunidade Europeia	 Mulher	 Esterilizado com óxido de etileno
 Folha de dados de códigos de barras	 Apenas para avaliação do desempenho IVD	 Armazenar no escuro
 Número do lote	 Global Trade Item Number	 Limite de temperatura
 Risco biológico	 Importador	 Ficheiro de definição de teste
 Referência de catálogo	 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>	 Limite inferior do intervalo atribuído	 Procedimento ultrasensível
 Data da colheita	 Homem	 Identificação exclusiva do equipamento
 Consulte as instruções de utilização	 Fabricante	 Limite superior do intervalo atribuído
 Conteúdo suficiente para <n> testes	 Controlo negativo	 Linha de enchimento da urina
 Conteúdo do kit	 Não esterilizado	 Apenas nos EUA: a Lei federal dos Estados Unidos restringe a venda deste dispositivo a um profissional licenciado ou a pedido deste.
 Controlo	 Nome do paciente	 Prazo de validade
 Data do fabrico	 Número do paciente	
 Dispositivo para testes efetuados próximo dos pacientes	 Abra aqui	
 Dispositivo para autotestes	 Controlo positivo	
	 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](https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm)

## Fabricante e importador

**Tabela 52** Fabricante e importador



Roche Molecular Systems, Inc.  
1080 US Highway 202 South  
Branchburg, NJ 08876 USA  
[www.roche.com](http://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

©2023 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Str. 116  
68305 Mannheim  
Germany



## Bibliografia

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic, 2012. Available at: [https://www.unaids.org/en/resources/documents/2012/20121120\\_UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2012](https://www.unaids.org/en/resources/documents/2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012). Accessed 19-DEC-2022.
2. Tebit DM, Arts EJ. Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat disease. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:45-56. PMID: 21126914.
3. Papathanasopoulos MA, Hunt GM, Tiemessen CT. Evolution and diversity of HIV-1 in Africa--a review. *Virus Genes*. 2003;26:151-63. PMID: 12803467.
4. McCutchan FE. Global epidemiology of HIV. *J Med Virol*. 2006;78 Suppl 1:S7-s12. PMID: 16622870.
5. Barin F, M'Boup S, Denis F, et al. Serological evidence for virus related to simian T-lymphotropic retrovirus III in residents of west Africa. *Lancet*. 1985;2:1387-9. PMID: 2867393.
6. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*. 1986;233:343-6. PMID: 2425430.
7. Dougan S, Patel B, Tosswill JH, Sinka K. Diagnoses of HIV-1 and HIV-2 in England, Wales, and Northern Ireland associated with west Africa. *Sex Transm Infect*. 2005;81:338-41. PMID: 16061543.
8. Matheron S, Mendoza-Sassi G, Simon F, et al. HIV-1 and HIV-2 AIDS in African patients living in Paris. *AIDS*. 1997;11:934-6. PMID: 9189224.
9. Valadas E, França L, Sousa S, Antunes F. 20 years of HIV-2 infection in Portugal: trends and changes in epidemiology. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1166-7. PMID: 19292644.
10. Dietrich U, Maniar JK, Rübsamen-Waigmann H. The epidemiology of HIV in India. *Trends Microbiol*. 1995;3:17-21. PMID: 7719634.
11. Solomon S, Kumarasamy N, Ganesh AK, Amalraj RE. Prevalence and risk factors of HIV-1 and HIV-2 infection in urban and rural areas in Tamil Nadu, India. *Int J STD AIDS*. 1998;9:98-103. PMID: 9506375.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HIV Surveillance Report, 2020. Accessed: 21-Dec-2022 Available at: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-report-2020-updated-vol-33.pdf>. 2022.
13. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244:359-62. PMID: 2523562.
14. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57:1333-42. PMID: 23172780.
15. Averhoff FM, Glass N, Holtzman D. Global burden of hepatitis C: considerations for healthcare providers in the United States. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 1:S10-5. PMID: 22715208.
16. Trépo C, Pradat P. Hepatitis C virus infection in Western Europe. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:80-3. PMID: 10622565.

17. Lehman EM, Wilson ML. Epidemic hepatitis C virus infection in Egypt: estimates of past incidence and future morbidity and mortality. *J Viral Hepat.* 2009;16:650-8. PMID: 19413698.
18. Chisari FV, Ferrari C. Viral Hepatitis. In: Nathanson N, ed. *Viral Pathogenesis*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins. 1997:745-778.
19. Hollinger FB, Liang TJ. Hepatitis B Virus. In: Knipe DM, et al, eds. *Fields' Virology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 2001:2971-3036.
20. Eng-Kiong Teo and Anna SF Lok. Epidemiology, transmission, and prevention of hepatitis B virus infection, 2022. Accessed 21-DEC-2022. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-transmission-and-prevention-of-hepatitis-b-virus-infection>.
21. Kumar S. Overview of Chronic Hepatitis. Available at: <https://www.merckmanuals.com/home/liver-and-gallbladder-disorders/hepatitis/overview-of-chronic-hepatitis>. Accessed 21-DEC-2022. Merck & Co, Inc., Rahway, NJ, USA, 2022.
22. Perkins HA, Busch MP. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion.* 2010;50:2080-99. PMID: 20738828.
23. Dwyre DM, Fernando LP, Holland PV. Hepatitis B, hepatitis C and HIV transfusion-transmitted infections in the 21st century. *Vox Sang.* 2011;100:92-8. PMID: 21175659.
24. Kleinman SH, Lelie N, Busch MP. Infectivity of human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus and risk of transmission by transfusion. *Transfusion.* 2009;49:2454-89. PMID: 19682345.
25. Hourfar MK, Jork C, Schottstedt V, et al. Experience of German Red Cross blood donor services with nucleic acid testing: results of screening more than 30 million blood donations for human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus. *Transfusion.* 2008;48:1558-66. PMID: 18466173.
26. Roth WK, Busch MP, Schuller A, et al. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox Sang.* 2012;102:82-90. PMID: 21933190.
27. Zou S, Stramer SL, Notari EP, et al. Current incidence and residual risk of hepatitis B infection among blood donors in the United States. *Transfusion.* 2009;49:1609-20. PMID: 19413732.
28. Zou S, Dorsey KA, Notari EP, et al. Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections among United States blood donors since the introduction of nucleic acid testing. *Transfusion.* 2010;50:1495-504. PMID: 20345570.
29. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2008;49:652-7. PMID: 18715666.
30. Linauts S, Saldanha J, Strong DM. PRISM hepatitis B surface antigen detection of hepatitis B virus minipool nucleic acid testing yield samples. *Transfusion.* 2008;48:1376-82. PMID: 18422847.
31. Phikulsod S, Oota S, Tirawatnapong T, et al. One-year experience of nucleic acid technology testing for human immunodeficiency virus Type 1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus in Thai blood donations. *Transfusion.* 2009;49:1126-35. PMID: 19392770.

32. Stramer SL, Wend U, Candotti D, et al. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N Engl J Med*. 2011;364:236-47. PMID: 21247314.
33. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8. PMID: 2227421.
34. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-93. PMID: 7845459.
35. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-78. PMID: 7697717.
36. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7. PMID: 1368485.
37. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94. PMID: 8908518.
38. Centers 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.
39. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014. Accessed 08-APR-2021. Available at: [https://clsi.org/media/1459/m29a4\\_sample.pdf](https://clsi.org/media/1459/m29a4_sample.pdf).
40. National Institute for Biological Standards and Control. HIV-2 RNA International Standard (NIBSC code 08/150). Accessed 08-APR-2021. Available at: [https://www.nibsc.org/products/brm\\_product\\_catalogue/who\\_standards.aspx](https://www.nibsc.org/products/brm_product_catalogue/who_standards.aspx).

## Revisão do documento

Informações de revisão do documento	
Doc Rev. 2.0 11/2023	Atualizado ao longo do documento para incluir o kit 192T onde for adequado. Clarificação de linguagem e erros tipográficos. Atualizada a estabilidade do kit aberto do kit 480T na tabela 7. Adicionada informação à secção <b>Colheita, transporte, armazenamento e pooling de amostras</b> . Atualização de <b>Precauções e requisitos de manuseamento</b> . Adição de link para o resumo do relatório de segurança e de desempenho. Secção <b>Marcas comerciais e patentes</b> atualizada, incluindo o link. Marca <b>cobas®</b> atualizada. 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>