

cobas[®] eplex
respiratory pathogen panel 2
(painel 2 de agentes
patogénicos respiratórios)
Folheto informativo

Para uso no diagnóstico *in vitro*
Exclusivamente para utilização profissional em laboratório

P/N: 09556486001



GenMark Diagnostics, Inc.
5964 La Place Court
Carlsbad, CA 92008
EUA
+1 760 448 4300



EMERGO EUROPE
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
Países Baixos

Pessoa responsável no Reino Unido
Emergo Consulting (UK) Limited
c/o Cr360 –UL International
Compass House, Vision Park Histon
Cambridge CB24 9BZ, Reino Unido

Índice

Utilização prevista	4
Resumo e explicação do teste	4
Resumo de organismos detetados.....	6
Princípios da tecnologia	8
Materiais fornecidos	9
Composição de reagentes.....	10
Armazenamento, estabilidade e manuseamento de reagentes.....	10
Materiais não fornecidos	10
Equipamento	10
Consumíveis	10
Advertências e precauções.....	11
Informações gerais	11
Segurança	11
Laboratório.....	12
Colheita, manuseamento e armazenamento de amostras	13
Procedimento	13
Notas do procedimento	13
Procedimento detalhado	14
Controlo de qualidade.....	15
Controlos internos.....	15
Controlos externos.....	16
Resultados.....	16
Resultados de Influenza A.....	17
Relatórios de teste	18
Relatório de deteção.....	18
Relatório de controlo externo.....	18
Relatório de resumo	18
Limitações do procedimento.....	18
CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO	20
Desempenho clínico do SARS-CoV-2	20
Caraterísticas de desempenho analítico	21
Painéis RP e RP2 cobas® eplex	21
Limite de deteção para o SARS-CoV-2.....	21

Limite de deteção para todos os outros alvos do painel RP2.....	21
Reatividade analítica (inclusividade).....	23
Especificidade analítica (reatividade cruzada e exclusividade).....	31
Análise <i>in silico</i> dos testes SARS-CoV-2 do painel RP2 cobas® eplex	32
Especificidade analítica (reatividade cruzada e exclusividade) de outros alvos do painel RP2	33
Reprodutibilidade.....	35
Amostras com organismos co-detetados	39
Equivalência de matrizes de amostra	39
Substâncias interferentes	40
Testes suplementares de outras substâncias potencialmente interferentes	41
Contaminação cruzada e por transferência.....	41
Resolução de problemas.....	42
Apoio técnico.....	43
Glossário de símbolos	43
Bibliografia	44
Revisão do documento	47
Marcas comerciais	47
Informação sobre patentes	47

UTILIZAÇÃO PREVISTA

O **cobas[®] eplex** respiratory pathogen panel 2 (painel 2 de agentes patogénicos respiratórios, painel RP2) é um teste de diagnóstico *in vitro* de ácidos nucleicos multiplexado e destina-se a ser utilizado no sistema **cobas[®] eplex** para a deteção e identificação qualitativa simultânea de múltiplos ácidos nucleicos virais e bacterianos respiratórios, incluindo o Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2), em exsudados nasofaríngeos (ENF) em meios de transporte, obtidos de indivíduos suspeitos de doença por coronavírus 2019 (COVID-19) ou infeção respiratória pelo seu profissional de saúde.

Os seguintes tipos e subtipos de vírus e bactérias são identificados utilizando o painel RP2 **cobas[®] eplex**: adenovírus, coronavírus 229E, coronavírus HKU1, coronavírus NL63, coronavírus OC43, Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2), Coronavírus da Síndrome Respiratória do Médio Oriente (MERS-CoV), bocavírus humano, metapneumovírus humano, rinovírus/enterovírus humano, Influenza A, Influenza A H1, Influenza A H1-2009, Influenza A H3, Influenza B, vírus parainfluenza 1, vírus parainfluenza 2, vírus parainfluenza 3, vírus parainfluenza 4, vírus sincicial respiratório (VSR) A, vírus sincicial respiratório (VSR) B, *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila* e *Mycoplasma pneumoniae*.

A deteção e identificação de ácidos nucleicos virais e bacteriais específicos em indivíduos que evidenciam sinais e sintomas de infeção do trato respiratório ajudam ao diagnóstico da infeção respiratória, se usadas em conjunto com outras informações clínicas e epidemiológicas.

Os resultados visam a deteção de ácido nucleico do SARS-CoV-2 e de outros agentes patogénicos respiratórios detetáveis em amostras de ENF durante a infeção. Resultados positivos são indicadores de infeção ativa com o agente patogénico respiratório identificado; é necessária a correlação clínica com o histórico do paciente e outras informações de diagnóstico. Resultados positivos não excluem a infeção bacteriana ou a co-infeção com outros vírus. O agente detetado pode não ser a causa precisa da doença.

Os resultados negativos não excluem a possibilidade de infeção respiratória decorrente de outros organismos não incluídos no painel e não devem ser utilizados como a única base para o diagnóstico, tratamento ou outras decisões de gestão do paciente. Os resultados positivos não excluem a coinfeção com outros organismos; o(s) organismo(s) detetado(s) pelo painel RP2 **cobas[®] eplex** pode(m) não ser a causa definitiva da doença. A utilização de testes laboratoriais adicionais (p. ex., cultura bacteriana e viral, imunofluorescência e radiografia) e a apresentação clínica devem ser tidas em consideração no diagnóstico final da infeção do trato respiratório.

Os resultados positivos não excluem a coinfeção com outros organismos; o(s) organismo(s) detetado(s) pelo painel RP2 **cobas[®] eplex** pode(m) não ser a causa definitiva da doença. Aquando da avaliação de um paciente potencialmente infetado com a COVID-19, podem ser necessários testes laboratoriais adicionais (p. ex., cultura bacteriana e viral, imunofluorescência e radiografia).

RESUMO E EXPLICAÇÃO DO TESTE

O painel RP2 **cobas[®] eplex** é um teste de ácido nucleico multiplexo, automatizado e qualitativo de diagnóstico *in vitro* para a deteção e identificação simultâneas de múltiplos ácidos nucleicos bacterianos e virais respiratórios em exsudados nasofaríngeos (ENF). O teste permite detetar 21 alvos virais respiratórios e três alvos bacterianos, conforme resumido em **Tabela 1**. O teste é executado no sistema **cobas[®] eplex**.

Os vírus e as bactérias respiratórios são responsáveis por uma grande variedade de infeções do trato respiratório, incluindo a constipação vulgar, a gripe e o crupe, e representam a causa mais comum de doença aguda. A gravidade da doença pode ser especialmente severa em pacientes jovens, imunocomprometidos e idosos. As infeções respiratórias motivam mais consultas médicas e faltas à escola e ao trabalho do que

qualquer outra doença.¹ Estima-se que 10 a 30% dos europeus sejam infetados com gripe num determinado ano.² A nível mundial, a gripe sazonal provoca cerca de 3 a 5 milhões de casos graves e 250 000 a 500 000 mortes por ano.³ No final de 2019, foi identificado um novo coronavírus em Wuhan, na China. A doença causada por este novo coronavírus foi inicialmente designada por “novo coronavírus 2019” ou “2019-nCoV” e, posteriormente, passou a designar-se por Doença por Coronavírus 2019 ou COVID-19.⁴ Em julho de 2020, foram identificados casos em 188 países em todo o mundo, com mais de 25 milhões de casos e 851 000 mortes.^{5, 6}

A doença semelhante à gripe é uma doença respiratória inespecífica caracterizada por febre, fadiga, tosse e outros sintomas. A maioria das doenças semelhantes à gripe não são causadas pelo Influenza, mas por outros vírus (p. ex., rinovírus, vírus sincicial respiratório, adenovírus e vírus parainfluenza).⁷ As causas menos comuns de doenças semelhantes à gripe incluem bactérias como *Legionella pneumophila* e *Mycoplasma pneumoniae*.⁷

Tabela 1. Alvo detetados pelo painel RP2 cobas® eplex

Alvo	Classificação (tipo de genoma)	Prevalência sazonal*	Demografia com maior incidência de infeção
Adenovírus	Adenovírus (ADN)	Final do inverno até ao início do verão ⁸	Todas as idades, imunocomprometidos ⁹
Coronavírus 229E	Coronavírus (ARN)	Verão, primavera ¹⁰	Todas as idades ¹⁰
Coronavírus HKU1			
Coronavírus NL63			
Coronavírus OC43			
Coronavírus da Síndrome Respiratória do Médio Oriente		De abril a junho ¹¹	Todas as idades ¹¹
SARS-CoV-2	Coronavírus (ARN)	Desconhecido ¹²	Não estabelecido ¹²
Bocavírus humano	Parvovírus (ADN)	Não foi identificado pico sazonal ¹³	Bebés, crianças ¹³
Metapneumovírus humano	Paramixovírus (ARN)	Inverno ¹⁴	Crianças, idosos, imunocomprometidos ¹⁵
Rinovírus humano/Enterovírus	Picornavírus (ARN)	Outono, primavera ¹⁶ / verão ¹⁷	Todas as idades, imunocomprometidos ¹⁶⁻¹⁸
Influenza A	Ortomixovírus (ARN)	Inverno ³	Todas as idades ³
Influenza A H1			
Influenza A H1-2009			
Influenza A H3			
Influenza B			
Vírus parainfluenza 1	Paramixovírus (ARN)	Outono ¹⁹	Todas as idades ²⁰
Vírus parainfluenza 2		Outono, início do inverno ¹⁹	
Vírus parainfluenza 3		Primavera, verão ¹⁹	
Vírus parainfluenza 4		Outono, início do inverno ¹⁹	
Vírus sincicial respiratório A	Paramixovírus (ARN)	Inverno ^{21, 22}	Bebés, crianças, adultos mais velhos ^{21, 22}
Vírus sincicial respiratório B			
<i>Bordetella pertussis</i>	Bactéria (ADN)	Nenhum pico sazonal ²³	Todas as idades ²³
<i>Legionella pneumophila</i>	Bactéria (ADN)	Nenhum pico sazonal ^{24, 25}	Adultos mais velhos, fumadores, imunocomprometidos ^{24, 25}
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Bactéria (ADN)	Final do verão, outono ²⁶	Crianças, jovens adultos ²⁶

* Com base nas estações do hemisfério norte

RESUMO DE ORGANISMOS DETETADOS

Adenovírus: são vírus de ADN não envelopados que incluem sete espécies humanas (A-G) e mais de 60 serotipos.²⁷ As espécies B, C e E de adenovírus estão frequentemente associadas a infeções do trato respiratório superior; as infeções são comuns em crianças e os surtos ocorrem frequentemente em ambientes com aglomeração de pessoas, como quartéis militares.^{9, 28} Não existe uma vacina disponível para o público em geral, contudo, a introdução de uma vacina oral viva nas forças armadas dos EUA em 2011 reduziu a incidência de surtos de adenovírus nesta população.^{9, 29} As infeções por adenovírus causam geralmente uma doença ligeira, mas podem resultar em doença grave em bebés ou em pessoas imunocomprometidas, particularmente em recetores de transplantes de células estaminais hematopoiéticas.^{9, 27} Para além das infeções respiratórias, o adenovírus também pode causar gastroenterite, conjuntivite e cistite.^{9, 27}

Coronavírus: existem 6 coronavírus que podem infetar os seres humanos: 229E e NL63 (coronavírus alfa), OC43, HKU1, SARS (o coronavírus que causa a síndrome respiratória aguda grave) e o MERS-CoV (coronavírus beta).³⁰ Os coronavírus humanos causam geralmente infeções respiratórias do trato superior, de ligeiras a moderadas, mas podem causar doenças significativas em idosos, crianças pequenas e indivíduos imunocomprometidos.³⁰⁻³² A infeção com os coronavírus 229E, HKU1, NL63 e OC43 é comum em todo o mundo, mas as infeções devido à SARS e ao MERS-CoV são raras. Não foram registados casos de SARS (não incluída no painel RP cobas® eplex) desde 2004.³³ O MERS-CoV foi reportado pela primeira vez na Arábia Saudita em 2012 e causa doença grave em pessoas com patologias associadas, com uma taxa de mortalidade de 40%.³⁴

SARS-CoV-2: no final de 2019, foi identificado um novo coronavírus em Wuhan, na China. A doença causada por este novo coronavírus foi inicialmente designada por “novo coronavírus 2019” ou “2019-nCoV” e, posteriormente, passou a designar-se por Doença por Coronavírus 2019 ou COVID-19.⁴ Este novo coronavírus foi denominado Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave, ou SARS-CoV-2, devido à semelhança genética com o coronavírus responsável por um surto em 2003.⁴ Em julho de 2020, foram identificados casos em 188 países em todo o mundo, com mais de 16 milhões de casos e 655 000 mortes.^{5, 6}

Bocavírus humano: o papel do bocavírus humano como agente patogénico causador de infeções respiratórias é controverso. O bocavírus humano foi descrito pela primeira vez em 2005 em amostras respiratórias na Suécia e acredita-se que desempenha um papel nas infeções respiratórias, porém, como o vírus é frequentemente detetado tanto em indivíduos sintomáticos como assintomáticos, permanecem dúvidas sobre o seu papel como agente causador.^{35, 36} Estudos demonstraram taxas de prevalência elevadas em amostras respiratórias de crianças; no entanto, o bocavírus é frequentemente co-detetado com outros vírus e tem demonstrado uma deteção prolongada ou persistente mesmo em indivíduos assintomáticos, tornando difícil determinar a verdadeira etiologia.^{13, 35} Embora a maioria dos casos seja ligeira, foram registados casos de doença respiratória grave.¹³

Metapneumovírus humano: o metapneumovírus humano é um membro da família de vírus *Paramyxoviridae* e está intimamente relacionado com o VSR.¹⁵ O metapneumovírus foi identificado como um importante agente patogénico respiratório em crianças pequenas e é o segundo vírus mais comum identificado nas infeções pediátricas do trato respiratório.¹⁵ A doença é mais grave em crianças imunocomprometidas ou com patologias associadas, como o vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou doença cardíaca; pode também causar doença mais grave em adultos imunocomprometidos, especialmente aqueles com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), asma, cancro ou em doentes transplantados.³⁷

Rinovírus e enterovírus humanos: o rinovírus e o enterovírus são vírus ARN estreitamente relacionados, da família *Picornaviridae*.¹⁸ Existem mais de 100 serotipos diferentes que partilham uma elevada homologia de sequência.³⁸ O rinovírus está na origem de cerca de 80% de todos os casos de constipação comum em todo o mundo e é mais comum nas crianças do que nos adultos. É a causa de um número significativo de infeções ligeiras do trato respiratório superior durante todo o ano, especialmente durante a primavera e o outono.^{16, 39} A maioria das infeções é ligeira, mas o rinovírus tem sido associado a infeções graves em populações de risco, incluindo crianças pequenas, idosos, pacientes imunocomprometidos e pessoas com asma.^{16, 17}

Existem 62 enterovírus não relacionados com a poliomielite que podem causar doenças nos seres humanos.¹⁸ O enterovírus infeta principalmente o trato gastrointestinal, no entanto, também pode causar doença respiratória, que é geralmente ligeira, como a constipação comum, mas pode resultar em complicações graves, especialmente em bebés.¹⁸ Um surto de enterovírus D68 (EV-D68) em 2014 resultou em infeções respiratórias graves, algumas das quais foram fatais.⁴⁰

Vírus Influenza: existem três tipos de vírus Influenza: A, B e C.³ No hemisfério norte, o Influenza A e o Influenza B circulam durante os meses de inverno, causando epidemias sazonais na maioria dos anos; as infeções por Influenza C são menos comuns e acredita-se que não causem epidemias.^{3,41} Tanto o Influenza A como o B sofrem mutações e o impacto do Influenza varia de ano para ano, consoante a gravidade das alterações e a eficácia das vacinas contra a gripe.⁴² Os dois subtipos de Influenza A mais comuns que infetam os seres humanos são o H1N1 (incluindo a variante H1N1 da pandemia de 2009) e o H3N2, e a prevalência varia anualmente.⁴¹ Outros subtipos raros do Influenza A também conhecidos por infetar humanos, como o H5N1 (gripe aviária) e o H3N2v, podem causar doenças graves e, em alguns casos, a morte.⁴³ O Influenza transmite-se facilmente de pessoa para pessoa e, os bebés e as crianças, os idosos e todas as pessoas imunocomprometidas ou com comorbilidades, como doenças cardíacas ou pulmonares, são as que têm maior risco de sofrer complicações da infeção.⁴⁴

Influenza A 2009 H1N1: durante a época de gripe de 2009-2010, uma nova estirpe do Influenza A, agora conhecida como 2009 H1N1, tornou-se o vírus predominante em circulação, sendo responsável por cerca de 95% das infeções por Influenza detetadas.⁴⁵ Esta estirpe substituiu o vírus H1N1 que circulava anteriormente nos seres humanos e que é comum tanto na Europa como nos Estados Unidos.^{3, 41}

Vírus parainfluenza: são membros da família dos paramixovírus que causam habitualmente infeções respiratórias nas crianças.⁴⁶ A prevalência dos vírus parainfluenza A é sazonal e varia consoante o tipo; a maioria das infeções é ligeira e autolimitada, mas o vírus parainfluenza pode causar pneumonia potencialmente fatal em pessoas imunocomprometidas, como as que sofrem de fibrose quística ou os recetores de transplantes.⁴⁷

Vírus sincicial respiratório: o VSR é a causa mais comum de infeções respiratórias virais pediátricas.¹⁵ A infeção por VSR pode ocorrer em qualquer idade, e as pessoas com maior risco de complicações e de doença mais grave são os mais jovens, especialmente os bebés prematuros, os idosos e qualquer pessoa com um sistema imunitário debilitado.⁴⁸ Existem dois tipos de vírus sincicial respiratório, o VSR A e o B. Pensa-se que as infeções com o VSR A sejam mais graves do que as infeções com o VSR B.^{22, 49}

Bordetella pertussis: a tosse convulsa, ou coqueluche, é uma doença respiratória aguda altamente contagiosa causada por uma bactéria gram-negativo *Bordetella pertussis*.²³ A tosse convulsa é conhecida pela tosse severa e incontrolável que dificulta a respiração, resultando num som de “pieira” quando a pessoa tenta respirar.⁵⁰ Os bebés têm a mortalidade mais elevada em consequência da tosse convulsa; nos adultos, é normalmente uma infeção ligeira e suspeita-se que seja pouco conhecida, uma vez que os adultos não desenvolvem frequentemente a tosse característica.⁵¹ Recentemente, os casos de tosse convulsa aumentaram, sobretudo em crianças e adolescentes; pensa-se que o aumento seja devido a vários fatores, incluindo a melhoria do diagnóstico e a diminuição da imunidade.⁵⁰ Apesar da elevada abrangência global da vacinação (82%) entre os bebés, estima-se que, em 2008, tenham ocorrido cerca de 16 milhões de casos de tosse convulsa em todo o mundo e que 195 000 crianças tenham morrido devido à doença.⁵² A *B. pertussis* é uma infeção de notificação obrigatória nos EUA e em todos os Estados-Membros da UE e do EEE.^{53, 54}

Legionella pneumophila: a *Legionella pneumophila* é uma bactéria naturalmente presente em água doce, como lagos, rios e fontes termais, em todo o mundo.^{24, 55} Também se desenvolve facilmente em fontes de água quente e artificiais, como banheiras de hidromassagem, torres de arrefecimento e sistemas de canalização.^{24, 55} A infeção ocorre através da inalação de aerossóis que contem a (é uma bactéria) *L. pneumophila*; a transmissão de pessoa para pessoa é rara mas possível. A legionelose, ou infeção por *Legionella*, pode resultar na doença do legionário, uma forma grave de pneumonia, ou na febre de Pontiac, que é ligeira.²⁴ A doença do legionário é fatal em cerca de 10% dos casos, mas pode ser tratada com antibióticos; não há qualquer benefício no tratamento com antibióticos para a febre de Pontiac.^{24, 25} Os fatores de risco da doença do legionário incluem a doença pulmonar crónica, o tabagismo, a diabetes, a dependência do álcool ou de drogas e o efeito de medicamentos que afetam o sistema imunitário.⁵⁶ A *L. pneumophila* é uma infeção de notificação obrigatória nos EUA e em todos os Estados-Membros da UE e do EEE.^{57, 58}

Mycoplasma pneumoniae: a *Mycoplasma pneumoniae* é uma bactéria que não tem parede celular e é uma das principais causas de doenças respiratórias.²⁶ A *M. pneumoniae* é transmitida de pessoa para pessoa através de gotículas respiratórias e é uma causa comum de pneumonia atípica ou da comunidade.⁵⁹ A *M. pneumoniae* não é frequentemente diagnosticada, mas estima-se que esteja envolvida em cerca de 30% das infeções respiratórias.²⁶ A infeção resulta frequentemente numa doença ligeira, como a traqueobronquite ou uma bronquite aguda, e é mais frequente em adultos jovens e crianças em idade escolar.^{26, 59} Os surtos de *M. pneumoniae* ocorrem principalmente em ambientes com aglomeração de pessoas, como escolas, dormitórios universitários, quartéis militares e lares de idosos.⁵⁹

PRINCÍPIOS DA TECNOLOGIA

O sistema **cobas[®] eplex** automatiza todas as etapas dos testes de ácidos nucleicos, incluindo a extração, a amplificação e a deteção, combinando a tecnologia de humedecimento eletrónico e eSensor num cartucho de utilização única. A tecnologia eSensor baseia-se nos princípios da hibridação competitiva do ADN e da deteção eletroquímica, que é altamente específica e não se baseia na deteção fluorescente ou ótica.

O humedecimento eletrónico, ou a microfluídica digital, utiliza campos elétricos para manipular diretamente gotículas individuais na superfície de uma placa de circuito impresso (PCB) com revestimento hidrofóbico. A amostra e os reagentes são movimentados de forma programável no cartucho eplex para que se realizem todas as partes do processamento da amostra, desde a extração do ácido nucleico até à deteção.

É carregada uma amostra no cartucho **cobas[®] eplex** e os ácidos nucleicos são extraídos e purificados da amostra através da extração magnética de fase sólida. No caso dos alvos de ARN, é executada uma etapa de transcrição reversa para gerar ADN complementar a partir do ARN, seguida de PCR para amplificar os alvos. A digestão com exonuclease cria ADN de cadeia simples preparado para a deteção com o eSensor.

cobas® eplex respiratory pathogen panel 2 (painel 2 de agentes patogénicos respiratórios)

O ADN alvo é misturado com sondas de sinalização marcadas com ferroceno, que são complementares a alvos específicos do painel. O ADN alvo hibridiza-se com a sonda de sinalização complementar e com as sondas de captura, que estão ligadas a elétrodos revestidos a ouro, como ilustrado na **Figura 1**. A presença de cada alvo é determinada por voltametria, que gera sinais elétricos específicos a partir da sonda de sinal marcada com ferroceno.

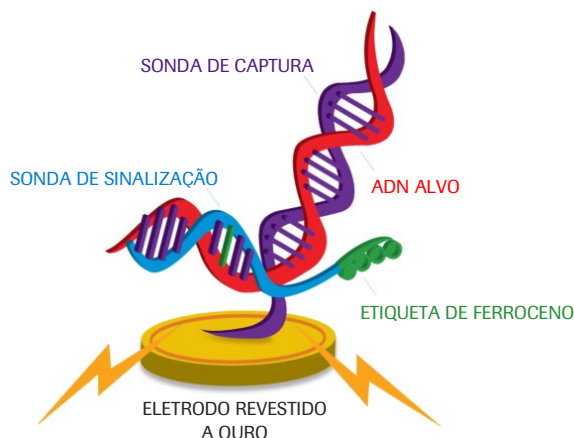


Figura 1: Complexo de hibridação As sondas de captura específicas do alvo são fixadas nos elétrodos de ouro do microarray eSensor no cartucho **cobas® eplex**. O ADN alvo amplificado hibridiza-se com a sonda de captura e com uma sonda de sinalização complementar marcada com ferroceno. A análise eletroquímica determina a presença ou ausência de alvos utilizando a voltametria.

MATERIAIS FORNECIDOS

Tabela 2: Conteúdos do kit **cobas® eplex** respiratory pathogen panel 2 (painel 2 de agentes patogénicos respiratórios)

Produto	Número de material	Componentes (quantidade)	Armazenamento
cobas® eplex respiratory pathogen panel 2 (painel 2 de agentes patogénicos respiratórios)	9556486001	Cartucho (12) do cobas® eplex respiratory pathogen panel 2 (painel 2 de agentes patogénicos respiratórios)	2 a 8 °C (até ao prazo de validade impresso) ou 30 dias a 25 °C (os cartuchos devem ser utilizados no prazo de 30 dias após a data de início do armazenamento a 25 °C)

As Folhas de Dados de Segurança (FDS) de todos os reagentes fornecidos neste kit podem ser obtidas em: <https://navifyportal.roche.com>. Para cópias em papel, entre em contacto com a sua filial local: https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm.

COMPOSIÇÃO DE REAGENTES

Tabela 3. Composição de reagentes nos cartuchos do painel RP2 cobas® eplex

Composição de Reagentes nos Cartuchos do painel RP2 cobas® eplex	
Ácido 2-(N-morfolino)etanossulfônico (MES)	NaH ₂ PO ₄ /NaHPO ₄
6-Mercapto-1-hexanol	NaN ₃
Acetonitrilo	PEG 8000
Cloreto de cálcio	Vermelho de fenol
HCl de cisteamina	Polidimetilsiloxano, Trimetil terminado, 5cSt
Dynol-604	Inibidor de ribonuclease
EDTA	FDS, pH ajustado com HCl
EGTA	Perclorato de sódio
Etanol	Trioleato de sorbitano
Glicerol	Água Super Q
Cloridrato de guanidina	Tremalose
Dodecil sulfato de lítio	Tris-HCl
Cloreto de magnésio (MgCl ₂)	Tween 20
MTG, pH ajustado com hidróxido de sódio + Tween 20	Ureia
NaCl	

ARMAZENAMENTO, ESTABILIDADE E MANUSEAMENTO DE REAGENTES

- Armazenar os componentes do kit do painel RP2 cobas® eplex entre 2 a 8 °C. Em alternativa, os cartuchos podem ser armazenados a 25 °C por um período máximo de 30 dias. Os cartuchos devem ser utilizados no prazo de 30 dias a partir do início do armazenamento a 25 °C e devem ser considerados expirados quando armazenados por 30 dias a 25 °C. Os utilizadores não devem colocar novamente o kit no frio após o armazenamento a 25 °C.
- Não utilize os componentes do kit do painel RP2 cobas® eplex que tenham ultrapassado o prazo de validade.
- Não abra uma bolsa de cartucho enquanto não estiver pronto a começar o teste.

MATERIAIS NÃO FORNECIDOS

Equipamento

- Sistema e software cobas® eplex
- Pipetas calibradas para dispensar 200 µl
- Misturador de vórtex
- Impressora (opcional) – consulte o manual de assistência ao utilizador cobas® eplex para obter informações sobre compatibilidade

Consumíveis

- Pontas de pipeta, resistentes a aerossóis, isentas de RNase/DNase
- Luvas isentas de pó, descartáveis
- Lixívia a 10% para superfícies apropriadas
- Etanol a 70% ou álcool isopropílico

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Informações gerais

- Para utilização em diagnóstico *in vitro* por profissionais de laboratório.
- Os resultados do painel RP2 cobas[®] eplex devem ser cuidadosamente interpretados por um profissional de saúde qualificado, em conjunto com os sinais e sintomas do paciente e com os resultados de outros testes de diagnóstico.
- Os resultados positivos não excluem a infeção bacteriana ou a coinfeção com outros vírus. O agente detetado pode não ser a causa precisa da doença. A utilização de testes laboratoriais adicionais (p. ex., cultura bacteriana e viral, imunofluorescência e radiografia) e a apresentação clínica devem ser tidas em consideração no diagnóstico final da infeção respiratória.
- Não reutilizar os componentes do kit do painel RP2 cobas[®] eplex.
- Não utilizar reagentes que tenham ultrapassado o prazo de validade impresso na etiqueta.
- Não utilizar um reagente que esteja danificado.
- Seguir os procedimentos conforme descritos no folheto informativo. Ler na íntegra todas as instruções, antes de iniciar o teste. Qualquer desvio destes procedimentos e diretrizes poderá afetar o desempenho ideal do teste.
- Todos os materiais de origem humana devem ser considerados potencialmente infecciosos e devem ser manipulados com as precauções universais.
- Recomenda-se a utilização de pontas de pipeta esterilizadas, descartáveis e isentas de nuclease. Para garantir o desempenho ideal do teste, utilize apenas os materiais consumíveis necessários fornecidos ou especificados.
- Informe as autoridades competentes locais e o fabricante sobre quaisquer incidentes graves que possam ocorrer ao utilizar este ensaio.

Segurança

- Manusear todas as amostras e resíduos como potenciais agentes infecciosos, de acordo com as precauções universais. Respeitar as diretrizes de segurança, como as descritas na norma do CDC/NIH *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, no documento M29 do CLSI *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections* ou outras diretrizes apropriadas.
- Não comer, fumar, beber, aplicar cosméticos ou manusear lentes de contacto em áreas onde são manuseados reagentes ou amostras humanas.
- Seguir os procedimentos de segurança laboratorial de rotina de manuseamento de reagentes (p. ex., não pipetar com a boca, usar vestuário de proteção e proteção ocular adequados).
- Seguir os procedimentos de segurança da sua instituição relativamente ao manuseamento de amostras biológicas.
- Se houver suspeita de infeção com um novo vírus Influenza A com base nos critérios de rastreio clínicos e epidemiológicos recomendados pelas autoridades de saúde públicas, as amostras devem ser colhidas aplicando as precauções de controlo de infeções adequadas para novos vírus Influenza virulentos e enviadas para o departamento de saúde local ou nacional para testes. Não deve ser tentada a cultura de viral nestes casos, a menos que esteja disponível uma instalação de nível de biossegurança 3+ (BSL3) para receber e fazer culturas de amostras.
- Eliminar os materiais utilizados neste teste, incluindo reagentes, amostras e frascos usados, de acordo com todos os regulamentos federais, estatais e locais.
- Não introduzir os dedos ou outros objetos nos compartimentos do sistema cobas[®] eplex.
- Lavar as mãos abundantemente com água e sabão após o manuseamento de reagentes. Lavar a roupa contaminada antes da reutilização.

- Não puncionar nem perfurar blisters de reagentes no cartucho **cobas[®] eplex**. Os reagentes podem causar irritação na pele, nos olhos e no trato respiratório. Nocivo se ingerido ou inalado. Contém líquidos oxidantes.
- O cartucho do painel RP2 **cobas[®] eplex** contém substâncias químicas classificadas como perigosas. Rever a Folha de Dados de Segurança (FDS) antes da utilização e, em casos de exposição, consultar a FDS para obter mais informações. Estão disponíveis Folhas de Dados de Segurança (Safety Data Sheets, SDS) a pedido a partir do representante local da Roche, ou podem ser acedidas através do eLabDoc.
- Respeitar as diretrizes de segurança, p. ex., a utilização de equipamento de proteção adequado, incluindo batas de laboratório, batas, luvas, proteção ocular e uma câmara de biossegurança, tal como descrito em *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories* (BMBL) 5ª edição <https://www.cdc.gov/labs/BMBL.html>.
- Se houver suspeita de infeção por SARS-CoV-2 com base nos critérios de rastreio clínicos e epidemiológicos atuais recomendados pelas autoridades de saúde pública, as amostras devem ser colhidas aplicando as precauções de controlo de infeção adequadas.
- Descontaminar minuciosamente o laboratório e todo o equipamento com lixívia a 10% seguida de etanol a 70% ou álcool isopropílico (ou equivalente) antes do processamento de uma amostra.
- Limpar imediatamente qualquer derrame que contenha material potencialmente infeccioso com hipoclorito de sódio a 0,5-1% (p/v) (lixívia a 20% v/v).
- As características de desempenho foram determinadas com amostras de exsudados nasofaríngeos de pacientes humanos para os quais o prestador de cuidados de saúde, suspeitava de doença por coronavirus 2019 (COVID-19) ou infeção respiratória.
- As amostras devem ser processadas numa câmara de biossegurança de Classe II (ou superior).
- Para reduzir o risco de contaminação de amostra para amostra, trocar de luvas após a dispensa da amostra no cartucho.
- Pode ocorrer contaminação da amostra, caso esta seja carregada numa área onde são produzidos amplicões de PCR para agentes patogénicos respiratórios. Evitar carregar a amostra em áreas potencialmente contaminadas com amplicões de PCR.

Laboratório

- Pode ocorrer contaminação da amostra, caso os técnicos de laboratório que a processem estejam infetados com agentes patogénicos respiratórios comuns. Para evitar esta situação, as amostras devem ser processadas em câmaras de biossegurança. Caso não seja utilizada uma câmara de biossegurança, deve ser utilizada uma proteção contra salpicos ou uma máscara durante o processamento das amostras.
- Uma câmara de biossegurança utilizada para culturas virais ou bacterianas não deve ser utilizada para a preparação de amostras.
- Trocar frequentemente de luvas durante os testes, a fim de reduzir o risco de contaminação.
- Descontaminar minuciosamente o laboratório e todo o equipamento com lixívia a 10% seguida de etanol a 70% ou álcool isopropílico (ou equivalente).
- Pode ocorrer contaminação da amostra, caso esta seja carregada numa área onde são produzidos amplicões de PCR para agentes patogénicos respiratórios. Evitar carregar a amostra em áreas potencialmente contaminadas com amplicões de PCR.

COLHEITA, MANUSEAMENTO E ARMAZENAMENTO DE AMOSTRAS

Consultar os procedimentos hospitalares e as instruções de utilização do fabricante do kit de colheita de exsudado para a colheita correta de amostras de exsudado nasofaríngeo.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, devem ser executados os seguintes passos para a colheita de uma amostra de exsudado nasofaríngeo⁶⁰:

- A zaragatoa deve ser introduzida diretamente na narina com a cabeça do paciente ligeiramente inclinada para trás.
- A zaragatoa é inserida seguindo a base da narina no sentido da cavidade auditiva e terá de ser inserida pelo menos 5 a 6 cm nos adultos para garantir que atinge a faringe posterior. (NÃO utilizar zaragatoas com haste rígida para este método de amostragem – é essencial uma zaragatoa com haste flexível.)
- Deixar a zaragatoa no local por alguns segundos.
- Retirar lentamente com um movimento de rotação.
- Colocar a zaragatoa num meio de transporte viral (VTM) ou num meio de transporte concebido para ser utilizado na identificação viral por métodos de diagnóstico molecular. Consultar **Tabela 37**, Substâncias interferentes, e **Tabela 38**, Colheita e meios de transporte testados para interferência, para zaragatoas e meios de colheita compatíveis com o painel RP2 **cobas® eplex**.
- **Nota:** a colheita de amostras nasofaríngeas é um processo invasivo que pode causar um sofrimento considerável ao paciente.

Podem ser consultadas orientações adicionais sobre a colheita correta de uma amostra de exsudado nasofaríngeo (incluindo gráficos e vídeos) no site da Web do fabricante dos kits de exsudado e de colheita habitualmente utilizados, tais como BD, Remel e Copan.

Colheita de exsudado nasofaríngeo – A colheita de amostras de exsudado nasofaríngeo deve ser feita de acordo com a técnica normalizada e colocada em meios de transporte viral.

Volume mínimo de amostra – É necessária uma amostra de 200 µl de exsudado nasofaríngeo em meio de transporte viral para o teste.

Transporte e armazenamento – As amostras clínicas podem ser armazenadas à temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) por um período máximo de 12 horas ou refrigeradas entre 2 e 8 °C por um período máximo de 10 dias após a colheita em meios de transporte virais. As amostras também podem ser armazenadas a -20 °C ou -80 °C por 30 meses com um máximo de 2 ciclos de congelação/descongelação.

PROCEDIMENTO

Notas do procedimento

- Todas as amostras congeladas devem ser totalmente descongeladas antes de serem testadas.
- As amostras devem ser de exsudado nasofaríngeo em meio de transporte.
- Os reagentes e o cartucho podem ser utilizados imediatamente após a remoção do armazenamento entre 2 e 8 °C. Não é necessário equilibrá-los à temperatura ambiente antes da utilização.
- Em alternativa, os cartuchos podem ser armazenados a 25 °C por um período máximo de 30 dias. Os cartuchos devem ser utilizados no prazo de 30 dias a partir do início do armazenamento a 25 °C e devem ser considerados expirados quando armazenados por 30 dias a 25 °C. Os utilizadores não devem recolocar o kit no frio após armazenamento a 25 °C.
- Uma vez retirado da bolsa de alumínio, o cartucho deve ser utilizado no prazo de 2 horas. Não abrir a bolsa de cartucho até a amostra estar pronta a ser testada.

- Depois de a amostra ser carregada no cartucho do painel RP2 **cobas® eplex**, a amostra deve ser testada o mais rapidamente possível ou no prazo de 2 horas.
- Não reutilizar os cartuchos.
- Utilizar uma ponta de pipeta nova e esterilizada para a pipetagem de cada amostra.
- Não inserir um cartucho molhado no sistema **cobas® eplex**. Na presença de líquido no exterior do cartucho de teste, utilizar um Kimwipe™ para remover o líquido antes de o inserir no compartimento do **cobas® eplex**.
- As amostras devem ser transferidas para o cartucho do painel RP2 **cobas® eplex** num ambiente limpo e isento de ampicões.
- As amostras, os consumíveis e as áreas do laboratório devem ser protegidas contra aerossóis ou contaminação direta com o ampicão. Descontaminar as áreas do laboratório e o equipamento afetado com lixívia a 10% seguida de etanol a 70% ou álcool isopropílico (ou equivalente).
- Trocar frequentemente de luvas durante os testes, a fim de reduzir o risco de contaminação.
- As amostras devem ser processadas em câmaras de biossegurança. Caso não seja utilizada uma câmara de biossegurança, deve ser utilizada uma proteção contra salpicos ou uma máscara durante o processamento das amostras.
- Eliminar os materiais utilizados neste teste, incluindo reagentes, amostras e frascos usados, de acordo com todos os regulamentos.

Procedimento detalhado

1. Descontaminar a área limpa utilizada para a instalação do painel RP2 **cobas® eplex** com lixívia a 10% seguida de etanol a 70% ou álcool isopropílico (ou equivalente).
2. Retirar uma bolsa de cartuchos do painel RP2 **cobas® eplex** da embalagem do kit.
3. Abrir a bolsa de cartuchos do painel RP2.
4. Escrever a ID de acesso ou colocar uma etiqueta de código de barras com a ID de acesso no cartucho do painel RP2.
5. Misturar com agitação a amostra durante 3 a 5 segundos.
6. Utilizar uma pipeta calibrada para aspirar 200 µl de amostra e dispensar na zona de introdução de amostras do cartucho do painel RP2 **cobas® eplex**.
7. Fechar a porta de carregamento de amostras, deslizando a tampa sobre a porta e empurrando-a firmemente para baixo, de modo a que a porta fique bem fechada.
NOTA: podem surgir bolhas ao fechar a tampa.
8. Digitalizar o cartucho do painel RP2 utilizando o leitor de códigos de barras fornecido com o sistema **cobas® eplex**.
NOTA: caso a ID da amostra não seja feita através de uma etiqueta de código de barras, introduzir manualmente a ID da amostra através do teclado no ecrã e fazer a leitura do código de barras do cartucho quando solicitado pelo sistema **cobas® eplex**.
NOTA: o leitor de códigos de barras tanto lê o código de barras de ID de amostra (se colocado no cartucho pelo operador) como o código de barras 2D impresso na etiqueta do cartucho; contudo, o leitor de códigos de barras apenas emite um sinal sonoro para indicar que ambos os códigos de barras foram lidos.
9. Inserir o cartucho do painel RP2 em qualquer compartimento disponível, indicado por uma luz LED branca intermitente. O teste inicia-se automaticamente quando o cartucho é introduzido no compartimento e a verificação inicial (inicialização do cartucho) é concluída, sendo indicada por uma luz LED azul.

CONTROLO DE QUALIDADE

Controlos internos

Cada cartucho inclui controlos internos que monitorizam o desempenho de cada passo do processo de teste. Um controlo de ADN verifica a extração, a amplificação e a deteção de alvos de ADN, e os controlos de ARN verificam a amplificação e a deteção de alvos de ARN.

Cada reação de amplificação no cartucho tem, pelo menos, um controlo interno e, em cada reação, quer o controlo interno quer um alvo devem gerar um sinal acima do limiar definido para um resultado de teste válido. Os resultados do controlo interno são interpretados pelo software **cobas® eplex** e apresentados nos relatórios do painel RP2 como Controlo interno com um resultado de PASS, FAIL ou INVALID. A **Tabela 4** inclui detalhes sobre a interpretação dos resultados do controlo interno.

Tabela 4. Resultados de controlo interno

Resultado de controlo interno	Explicação	Ação
PASS	O controlo interno ou um alvo de cada reação de amplificação gerou um sinal acima do limiar. O teste foi concluído e os controlos internos foram bem-sucedidos, indicando que foram gerados resultados válidos.	Todos os resultados são apresentados no Relatório de deteção do painel RP2. O teste é válido, apresentar os resultados.
FAIL	Nem o controlo interno nem qualquer alvo em pelo menos uma reação de amplificação gerou um sinal acima do limiar. O teste foi concluído, mas pelo menos um controlo interno não foi detetado, o que indica que os resultados não são válidos.	Não são apresentados resultados no Relatório de deteção do painel RP2. O teste não é válido, repetir o teste utilizando um cartucho novo.
N/A	O controlo interno em cada reação de amplificação não gerou um sinal acima do limiar, mas um alvo em cada reação de amplificação gerou um sinal acima do limiar. O teste foi concluído e os controlos internos não foram bem-sucedidos; no entanto, a deteção de um sinal acima do limiar para um alvo em cada reação de amplificação indica que foram gerados resultados válidos.	Todos os resultados são apresentados no Relatório de deteção do painel RP2. O teste é válido, apresentar os resultados.
INVALID	Ocorreu um erro durante o processamento que impediu a análise dos dados do sinal. O teste não foi concluído com sucesso e os resultados para este teste não são válidos. Isto deve-se provavelmente a um erro do equipamento ou do software.	Não são apresentados resultados no Relatório de deteção do painel RP2. O teste não é válido, repetir o teste utilizando um cartucho novo.

Controlos externos

Os controlos externos positivos e negativos devem ser testados com cada novo lote de reagentes ou mensalmente, consoante o que ocorrer primeiro. O meio de transporte viral pode ser utilizado como controlo negativo. As amostras positivas previamente caracterizadas ou o meio de transporte viral enriquecido com organismos bem caracterizados podem ser utilizados como controlo positivo externo. Os controlos externos devem ser executados de acordo com os protocolos laboratoriais e as organizações de acreditação, conforme aplicável.

RESULTADOS

Tabela 5. Interpretação de resultados no relatório de deteção RP2 cobas® eplex

Resultado alvo	Explicação	Ação
Detected	O teste foi concluído com sucesso e o alvo gerou um sinal acima do respetivo limiar definido, tendo o Controlo Interno sido reportado como PASS.	Todos os resultados são apresentados no Relatório de deteção do painel RP2. O teste é válido, apresentar os resultados.
Multiple Targets Detected	O teste foi concluído com sucesso e múltiplos alvos geraram um sinal acima dos respetivos limiares definidos, tendo o Controlo Interno sido reportado como PASS.	Todos os resultados são apresentados no Relatório de deteção do painel RP2. O teste é válido, apresentar os resultados. A deteção de mais de 3 agentes patogénicos pode indicar contaminação. Recomenda-se a repetição do teste da amostra para confirmação dos resultados.
Not Detected	O teste foi concluído com sucesso e o alvo não gerou um sinal acima do respetivo limiar definido, tendo o Controlo Interno sido reportado como PASS.	Todos os resultados são apresentados no Relatório de deteção do painel RP2. O teste é válido, apresentar os resultados.
Invalid	O teste não foi concluído com sucesso e os resultados para este teste não são válidos. Isto deve-se frequentemente a um erro do equipamento ou do software ou a uma falha do controlo interno.	Não são apresentados resultados no Relatório de deteção do painel RP2. O teste não é válido, repetir o teste.

Resultados de Influenza A

O painel RP2 **cobas® eplex** deteta o Influenza A e os subtipos H1, H1-2009 e H3 utilizando testes únicos para cada um deles. A interpretação de resultados para o Influenza A é descrita na **Tabela 6**.

Tabela 6. Resultados para Influenza A

Resultados para Influenza A e subtipos	Explicação	Resultados no relatório	Ação recomendada
Detetado Influenza A, pelo menos, um subtipo (H1, H1-2009 ou H3) reportado como detetado	Este é um resultado previsto.	Resultado reportado como Influenza A e subtipo de Influenza A detetado.	Nenhuma
Detetado Influenza A, todos os subtipos (H1, H1-2009 e H3) reportados como não detetados	Baixos títulos de vírus podem resultar na deteção do Influenza A sem um subtipo. A deteção de Influenza A sem um subtipo pode indicar a presença de uma nova estirpe.	Resultado reportado como Influenza A detetado. Não detetado qualquer subtipo de Influenza A. Recomenda-se a repetição do teste desta amostra para a confirmação da gripe A (subtipo). Para obter informações adicionais, consultar o folheto informativo.	Se for necessária uma subtipagem, repetir o teste.
Detetado Influenza A e mais do que um subtipo (H1, H1-2009 ou H3) reportado como detetado	A amostra está coinfectada com vários subtipos de Influenza. A infeção com múltiplos subtipos de Influenza é possível, no entanto, rara. Uma vacina intranasal viva multivalente contra o vírus da gripe pode causar resultados falsos positivos para o Influenza A, A/H1, A/H3, A/H1-2009 e/ou Influenza B. Ocorreu uma contaminação.	Resultado reportado como Influenza A e detetados múltiplos subtipos.	Recomenda-se a repetição do teste para confirmação do resultado.
Não detetado Influenza A, pelo menos, um subtipo (H1, H1-2009 ou H3) reportado como detetado	Baixos títulos de vírus podem resultar na deteção do subtipo de Influenza A sem a matriz do Influenza A. A deteção do subtipo de Influenza A sem a matriz do Influenza A também pode indicar a presença de uma nova estirpe.	Detetado Influenza A (subtipo). Recomenda-se a repetição do teste desta amostra para a confirmação da gripe A (subtipo). Para obter informações adicionais, consultar o folheto informativo.	Repetir o teste para confirmação do resultado. Caso o resultado do novo teste confirme o resultado original, o subtipo de Influenza A é considerado positivo.

RELATÓRIOS DE TESTE

Existem vários relatórios diferentes disponíveis no sistema **cobas[®] eplex**. Os resultados são fornecidos num formato imprimível e podem ser visualizados eletronicamente ou exportados para análise adicional. Os relatórios podem ser personalizados com informações específicas da conta, como o endereço, o logótipo e os rodapés específicos da instituição. Para obter mais informações sobre relatórios do **cobas[®] eplex**, consultar o Manual de Assistência ao utilizador do **cobas[®] eplex**.

Relatório de deteção

O relatório de deteção do painel RP2 inclui os resultados de cada amostra individual executada no sistema **cobas[®] eplex**.

A secção de resumo indica o resultado geral do teste e lista todos os alvos detetados nessa amostra. A secção de resultados inclui uma lista de todos os alvos no painel, cada um com um resultado individual. Os resultados de cada alvo são reportados como Detetado, Não detetado ou Inválido (apresentado como um **x** vermelho); os resultados para o Controlo Interno são reportados como PASS, FAIL, INVALID ou N/A.

Relatório de controlo externo

O relatório de controlo externo do painel RP2 **cobas[®] eplex** é gerado para um controlo externo que tenha sido predefinido no software RP do **cobas[®] eplex**. Para obter mais informações sobre a definição de controlos externos no sistema **cobas[®] eplex**, consultar o Manual de Assistência ao utilizador do **cobas[®] eplex**.

A secção de resumo indica o resultado geral (estado aprovado ou não aprovado) e lista todos os alvos detetados nesse controlo externo. A secção de resultados inclui uma lista de todos os alvos no painel com o resultado, o resultado previsto e o estado aprovado/não aprovado de cada um. Os resultados são reportados como detetado, não detetado ou inválido (apresentados como um **x** vermelho). Um alvo é reportado como aprovado se o resultado real corresponder ao resultado previsto (conforme definido para esse controlo); um alvo é reportado como não aprovado se o resultado real não corresponder ao resultado previsto. Se os resultados reais de cada alvo corresponderem aos resultados previstos para cada alvo (todos os alvos são reportados como aprovados), o resultado geral do controlo externo é reportado como aprovado na secção de resumo. Se o resultado real de qualquer alvo não corresponder ao resultado previsto, o resultado geral do controlo externo é indicado como não aprovado na secção de resumo.

Relatório de resumo

O relatório de resumo permite ao operador utilizar critérios pesquisáveis para criar relatórios personalizados, utilizando alvos especificados, datas, intervalo de datas, amostra, controlo externo, compartimento de teste ou operador. Para obter mais informações sobre a criação de relatórios de resumo, consultar o Manual de Assistência ao utilizador do **cobas[®] eplex**.

LIMITAÇÕES DO PROCEDIMENTO

- Este produto só pode ser utilizado com o sistema **cobas[®] eplex**.
- Devido à semelhança genética entre o rinovírus/enterovírus humano e o poliovírus, o painel RP2 **cobas[®] eplex** não consegue diferenciá-los de modo fiável. Caso se suspeite de uma infeção por poliovírus, um resultado de Detetado para rinovírus/enterovírus humano com o painel RP2 do **cobas[®] eplex** deve ser confirmado utilizando um método alternativo (p. ex., cultura de células).

- Devido à semelhança genética entre o rinovírus e o enterovírus humano, o painel RP2 **cobas[®] eplex** não consegue diferenciá-los de modo fiável. Se for necessária uma diferenciação, um resultado positivo de rinovírus/enterovírus humano pode ser acompanhado através de um método alternativo.
- Em títulos elevados, foi observada reatividade cruzada com o SARS-CoV-1 com o painel RP2 **cobas[®] eplex**.
- Este teste é um teste qualitativo e não fornece um valor quantitativo de organismo detetado presente.
- O desempenho do teste foi avaliado para utilização apenas com material de amostra humana.
- Este teste não foi validado para testar outras amostras que não as amostras de exsudado nasofaríngeo.
- O desempenho deste teste não foi estabelecido para indivíduos imunocomprometidos.
- O desempenho deste teste não foi estabelecido para pacientes não suspeitos de doença por coronavírus 2019 (COVID-19) ou infeção respiratória pelo seu profissional de saúde.
- Os resultados deste teste devem ser correlacionados com a história clínica, os dados epidemiológicos e outros dados que esteja à disposição do médico que está a avaliar o paciente.
- O efeito do tratamento com antibióticos no desempenho do teste não foi avaliado.
- Os alvos (ácidos nucleicos virais e bacterianos) podem persistir *in vivo*, independentemente da viabilidade viral ou bacteriana. A deteção do(s) alvo(s) não implica que o(s) vírus ou bactérias correspondentes sejam infecciosos ou sejam os agentes causadores dos sintomas clínicos.
- A deteção de ácido nucleico viral ou bacteriano depende da colheita, manuseamento, transporte, armazenamento e preparação adequados da amostra. A não observância dos procedimentos adequados em qualquer um destes passos pode originar resultados incorretos. Existe um risco de valores falsos negativos resultantes de amostras colhidas, transportadas ou manuseadas inadequadamente.
- Existe um risco de valores falsos negativos devido à presença de variantes de sequência nos alvos virais ou bacterianos do teste, à presença de inibidores, a um erro técnico, à mistura de amostras ou a uma infeção causada por um organismo não detetado pelo painel. Os resultados do teste podem ser afetados por uma terapia antibacteriana ou antiviral concomitante ou pela presença de níveis de bactérias ou vírus na amostra que estejam abaixo do limite de deteção do teste. Um resultado de alvos não detetados no painel RP2 **cobas[®] eplex** não deve ser utilizado como a única base para o diagnóstico, tratamento ou outras decisões de gestão do paciente.
- Um resultado de não deteção de alvos no painel RP2 **cobas[®] eplex** no contexto de uma doença respiratória pode decorrer de uma infeção com agentes patogénicos que não são detetados por este teste ou de uma infeção do trato respiratório inferior não detetável por uma amostra de exsudado nasofaríngeo.
- Caso sejam detetados quatro ou mais organismos numa amostra, recomenda-se a repetição do teste para confirmação do resultado polimicrobiano.
- Os reagentes de subtipagem do Influenza A do painel RP2 **cobas[®] eplex** visam apenas o gene da hemaglutinina do Influenza A. O painel RP2 **cobas[®] eplex** não deteta nem diferencia o gene da neuraminidase do Influenza A.
- O desempenho deste teste não foi estabelecido para monitorizar o tratamento da infeção com qualquer um dos organismos do painel.
- Os valores preditivos positivos e negativos são altamente dependentes da prevalência. Os resultados falsos negativos dos testes têm maior probabilidade de ocorrer durante o pico de atividade, quando a prevalência da doença é alta. Os resultados falsos positivos dos testes têm maior probabilidade de ocorrer durante os períodos em que a prevalência é moderada a baixa.
- O desempenho clínico foi estabelecido quando os vírus Influenza A H3 e Influenza A H1-2009 eram os vírus Influenza A predominantes em circulação. Quando surgirem outros vírus Influenza A, o desempenho pode variar.
- As características de desempenho para o Influenza A H1 foram estabelecidas utilizando apenas amostras clínicas artificiais.

- O efeito das substâncias interferentes só foi avaliado para as substâncias que constam no presente folheto informativo. As interferências resultantes de substâncias diferentes das descritas na secção “Substâncias interferentes” podem originar resultados errados.
- Em concentrações superiores a 1,0% em peso/volume na amostra, verificou-se que a tobramicina inibia o desempenho do teste.
- Em concentrações superiores a 1,0% de volume/volume na amostra, verificou-se que a Fenilefrina HCl inibia o desempenho do teste.
- O desempenho deste teste não foi especificamente avaliado para amostras colhidas de indivíduos que receberam recentemente a vacina contra a gripe. A administração recente de uma vacina intranasal viva multivalente contra o vírus da gripe pode causar resultados falsos positivos para o Influenza A, H1, H3, H1-2009 e/ou o Influenza B.
- O painel RP2 **cobas[®] eplex** não consegue diferenciar os vírus variantes, como o H3N2v, dos vírus Influenza A sazonais. Se houver suspeita de infeção por vírus variante, os médicos devem contactar o departamento de saúde local ou estatal para agilizar o transporte de amostras e solicitar um diagnóstico atempado num laboratório de saúde pública estatal.

CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO

Desempenho clínico do SARS-CoV-2

As características de desempenho do painel RP2 **cobas[®] eplex** para deteção do SARS-CoV-2 foram estabelecidas utilizando amostras clínicas previamente congeladas (amostras de exsudado nasofaríngeo (ENF)) colhidas de pacientes dos EUA.

Na primeira fase do estudo, um total de 189 amostras, 174 amostras de ENF (60 positivas para SARS-CoV-2 conhecidas, 114 do estudo clínico inicial do painel RP) e 15 amostras artificiais, foram testadas com o painel RP2 **cobas[®] eplex** no estudo de avaliação clínica. As amostras com resultados finais válidos e um resultado de comparação foram consideradas avaliáveis. Quatro amostras (1 conhecida como SARS-CoV-2 positiva, 3 do estudo clínico inicial do painel RP) não foram avaliadas por não terem resultados finais e válidos do painel RP2 **cobas[®] eplex** e foram excluídas da análise.

Os métodos de comparação para o alvo SARS-CoV-2 foram os testes de diagnóstico molecular da COVID-19 autorizados pela FDA para autorização de utilização de emergência (EUA) nos EUA. Apenas as 60 amostras positivas de ENF conhecidas de SARS-CoV-2 foram testadas com estes métodos. Não existia nenhum método de comparação para o alvo SARS-CoV-2 nas restantes 114 amostras de ENF do estudo clínico inicial. Estas amostras foram consideradas negativas para o SARS-CoV-2 por terem sido colhidas antes de 2017. O método de comparação para os outros alvos do painel RP2 foi o painel RP do **cobas[®] eplex**. Apenas foram testadas com este método as 114 amostras de ENF do estudo clínico inicial do painel RP.

A concordância na percentagem de positivos (CPP) foi calculada dividindo o número de resultados verdadeiro positivo (VP) pela soma dos resultados VP e falso negativo (FN), enquanto a concordância na percentagem de negativos (CPN) foi calculada dividindo o número de resultados verdadeiro negativo (VN) pela soma dos resultados de VN e falso positivo (FP). Um resultado VP é aquele em que o resultado detetado do painel RP2 **cobas[®] eplex** correspondeu ao resultado detetado do método de comparação, enquanto um resultado VN é aquele em que um resultado negativo do painel RP2 **cobas[®] eplex** correspondeu a um resultado negativo do método de comparação. Foi também calculado o intervalo de confiança bilateral de 95%. Os resultados são apresentados na **Tabela 7** abaixo.

Tabela 7. Concordância na percentagem de positivos (CPP) e concordância na percentagem de negativos (CPN) para o SARS-CoV-2 no estudo clínico do painel RP2 cobas[®] eplex

Organismo	Concordância na % de positivos		Concordância na % de negativos	
	VP/VP+FN	CPP (IC de 95%)	VN/VN+FP	CPN (CI de 95%)
SARS-CoV-2	59/59	100 (93,9-100)	111/111	100 (96,7-100)

IC = intervalo de confiança, FN = falso negativo, FP = falso positivo, VN = verdadeiro negativo, VP = verdadeiro positivo

CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO ANALÍTICO

Painéis RP e RP2 cobas[®] eplex

O painel RP2 cobas[®] eplex foi desenvolvido pela incorporação dos reagentes necessários para detetar os alvos SARS-CoV-2 do teste SARS-CoV-2 no cobas[®] eplex respiratory pathogen panel (painel de agentes patogénicos respiratórios, painel RP). Os testes para deteção do SARS-CoV-2 foram adicionados a pools de PCR que contêm alvos adicionais. Os alvos que são agora coamplificados com o SARS-CoV-2 são o Influenza A, o Influenza A H1, o Influenza A H1-2009, o Influenza A H3, o Influenza B e o adenovírus; os testes para todos os outros alvos não sofreram alterações. Foram conduzidos estudos para demonstrar que as características de desempenho do painel RP não foram afetadas pela adição dos testes SARS-CoV-2. Nas secções que se seguem são incluídos estudos adicionais que fundamentam a adição do SARS-CoV-2. Os estudos originais do painel RP continuam a ser pertinentes para o painel RP2.

Limite de deteção para o SARS-CoV-2

O limite de deteção (LoD), ou sensibilidade analítica, foi identificado e verificado para o SARS-CoV-2 utilizando material de referência quantificado. Foram preparadas diluições em série numa matriz clínica natural (exsudado nasofaríngeo negativo em VTM, em pool) e foram testadas no estudo pelo menos 20 réplicas por concentração. O limite de deteção foi definido como a concentração mais baixa em que o SARS-CoV-2 é detetado em pelo menos 95% das vezes. O LoD confirmado para a deteção do SARS-CoV-2 é apresentado na **Tabela 8**.

Tabela 8. Resumo de resultados do LoD do SARS-CoV-2

Alvo	Estirpe	Concentração de LoD
SARS-CoV-2	USA-WA1/2020	1×10^{-2} TCID ₅₀ /ml ^a

^a A concentração de LoD para a deteção do SARS-CoV-2 foi determinada como sendo 0,01 TCID₅₀/ml, o que corresponde a 250 cópias genómicas por mililitro, conforme determinado por PCR digital baseada em gotículas.

Limite de deteção para todos os outros alvos do painel RP2

O limite de deteção (LoD), ou sensibilidade analítica, foi identificado e verificado para cada alvo viral e bacteriano no painel RP2 cobas[®] eplex utilizando estirpes de referência quantificadas ou transcrições sintéticas. Foram preparadas diluições em série numa matriz clínica natural (exsudado nasofaríngeo negativo em amostras de VTM em pool) com um ou mais organismos por série e foram testadas pelo menos 20 réplicas por alvo. O limite de deteção foi definido como a concentração mais baixa de cada alvo que é detetado $\geq 95\%$ das vezes. O LoD confirmado para cada organismo do painel RP2 cobas[®] eplex é apresentado na **Tabela 9**.

Tabela 9. Resumo de resultados de LoD

Alvo	Estirpe	Concentração de LoD
Adenovírus	Tipo 1 (C)	1×10^3 TCID ₅₀ /ml
	Tipo 4 (E)	2×10^0 TCID ₅₀ /ml
	Tipo 7 (B)	2×10^0 TCID ₅₀ /ml
Coronavírus 229E	229E	1×10^0 TCID ₅₀ /ml
Coronavírus HKU1	HKU1 ^a	5×10^4 cópias/ml
Coronavírus NL63	NL63	$7,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml
Coronavírus OC43	OC43	5×10^2 TCID ₅₀ /ml
Coronavírus da Síndrome Respiratória do Médio Oriente	MERS-CoV ^b	1×10^4 cópias/ml
Bocavírus humano	Plasmídeo de bocavírus ^c	1×10^4 cópias/ml
Metapneumovírus humano	A1 IA3-2002	2×10^{-1} TCID ₅₀ /ml
	A2 IA14-2003 ^d	2×10^3 TCID ₅₀ /ml
	B1 Peru2-2002	2×10^2 TCID ₅₀ /ml
	B2 Peru1-2002	$2,25 \times 10^2$ TCID ₅₀ /ml
Rinovírus humano/Enterovírus	Enterovirus tipo 68 (2007)	1×10^0 TCID ₅₀ /ml
	Rinovírus 1A	$1,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml
	Rinovírus B14	1×10^0 TCID ₅₀ /ml
	Rinovírus C ^a	1×10^5 cópias/ml
Influenza A	H1N1 Brisbane/59/07	3×10^{-1} TCID ₅₀ /ml
Influenza A H1	H1N1 Brisbane/59/07	3×10^{-1} TCID ₅₀ /ml
Influenza A H1-2009	NY/01/2009	1×10^{-1} TCID ₅₀ /ml
Influenza A H3	A/Perth/16/2009	1×10^1 TCID ₅₀ /ml
	A/Texas/50/2012	1×10^0 TCID ₅₀ /ml
	A/Victoria/361/2011	5×10^{-1} TCID ₅₀ /ml
	H3N2 Brisbane/10/07	5×10^1 TCID ₅₀ /ml
Influenza B (linhagem Victoria)	B/Brisbane/60/2008	1×10^0 TCID ₅₀ /ml
	B/Montana/5/2012	1×10^0 TCID ₅₀ /ml
	B/Nevada/03/2011	1×10^0 TCID ₅₀ /ml
Influenza B (linhagem Yamagata)	B/Florida/02/06	1×10^{-1} TCID ₅₀ /ml
	B/Massachusetts/02/2012	1×10^2 TCID ₅₀ /ml
	B/Texas/06/2011	1×10^{-1} TCID ₅₀ /ml
	B/Wisconsin/01/2010	1×10^0 TCID ₅₀ /ml
Vírus parainfluenza 1	Isolado clínico	4×10^{-1} TCID ₅₀ /ml
Vírus parainfluenza 2	Isolado clínico	5×10^1 TCID ₅₀ /ml
Vírus parainfluenza 3	Isolado clínico	5×10^0 TCID ₅₀ /ml
Vírus parainfluenza 4	Tipo 4a	3×10^1 TCID ₅₀ /ml
Vírus sincicial respiratório A	2006 Isolado	$1,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml
Vírus sincicial respiratório B	CH93(18)-18	2×10^{-1} TCID ₅₀ /ml
<i>Bordetella pertussis</i>	18323 [NCTC 10739]	5×10^4 CFU/ml
<i>Legionella pneumophila</i>	Philadelphia-1	3×10^1 CFU/ml

Alvo	Estirpe	Concentração de LoD
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Estirpe FH do Agente Eaton [NCTC 10119]	3 × 10 ² CCU/ml

^a Foram utilizadas para a determinação do LoD amostras clínicas confirmadas como positivas para o coronavírus HKU1 e o rinovírus humano C por sequenciação bidirecional e quantificadas por RT-PCR em tempo real.

^b Transcrição de ARN sintético utilizado para a determinação do LoD.

^c ADN de plasmídeo utilizado para a determinação do LoD.

^d A comunicação do fabricante ao cliente, datada de 9 de julho de 2020, indicava que a estirpe de metapneumovírus humano apresentada como IA14-2003 era, na realidade, do tipo B.

Reatividade analítica (inclusividade)

Reatividade dos testes SARS-CoV-2

A inclusividade foi avaliada utilizando o ARN para o SARS-CoV-2 (Hong Kong/VM20001061/2020) a 7,5 × 10² cópias/ml. Todas as réplicas foram detetadas como previsto, conforme indicado na **Tabela 10**.

Tabela 10. Resultados de reatividade analítica (inclusividade) para SARS-CoV-2

Alvo	Material de teste	Concentração
SARS-CoV-2	Hong Kong/VM20001061/2020 (BEI Resource – ARN isolado)	7,5 × 10 ² cópias/ml

Resultados previstos (*in silico*) de reatividade (inclusividade) para o SARS-CoV-2

A análise *in silico* das sequências do GISAID é realizada regularmente para avaliar a capacidade do painel RP2 **cobas® eplex** para detetar as estirpes mais recentes da COVID-19. Os resultados destas análises mostram que as sequências do painel RP2 detetarão todas as variantes em circulação. Para obter as informações mais recentes sobre a deteção das estirpes de SARS-CoV-2 atualmente em circulação, contacte a sua filial local: https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm.

Inclusividade de todos os restantes alvos do RP2

Foi avaliado um painel de 115 estirpes/isolados que representam a diversidade genética, temporal e geográfica de cada alvo no painel RP2 **cobas® eplex** para demonstrar a reatividade analítica. Cada estirpe foi testada em triplicado a 3 × LoD em matriz clínica natural (amostras negativas de exsudado nasofaríngeo em pool); no caso de o organismo não ter sido detetado nesta concentração, foram realizados testes com concentrações mais elevadas. Foi realizada uma análise *in silico* adicional num subconjunto de organismos do painel RP2 **cobas® eplex**.

Todas as 115 estirpes/isolados testados para inclusividade foram detetados pelo painel RP2 **cobas® eplex**. Os resultados da reatividade analítica são apresentados na **Tabela 11 - Tabela 24**.

Tabela 11. Resultados de reatividade analítica (inclusividade) para adenovírus

Nota: as espécies B, C e E de adenovírus estão associadas a infeções respiratórias; as espécies A, D e F não estão tipicamente associadas a infeções respiratórias.

Espécies de adenovírus	Serotipo	Concentração	Múltiplo de LoD detetado
A	Tipo 31	3×10^3 TCID ₅₀ /ml	3×
B	Tipo 3	6×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	Tipo 11	6×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	De Wit tipo 14	6×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	Ch.79 tipo 16	2×10^2 TCID ₅₀ /ml	100× ^a
	Tipo 21	6×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	Compton tipo 34	6×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	Holden tipo 35	6×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	Wan tipo 50	2×10^1 TCID ₅₀ /ml	10× ^b
C	Tipo 2	3×10^3 TCID ₅₀ /ml	3×
	Tipo 5	3×10^3 TCID ₅₀ /ml	3×
	Tipo 6	3×10^3 TCID ₅₀ /ml	3×
D	Tipo 26	3×10^3 TCID ₅₀ /ml	3×
	Tipo 37	3×10^3 TCID ₅₀ /ml	3×
F	Tipo 40 Dugan	3×10^3 TCID ₅₀ /ml	3×
	Tipo 41/estirpe Tak	3×10^3 TCID ₅₀ /ml	3×

^a A análise *in silico* revelou uma boa homologia para primers e sondas. Uma sensibilidade mais baixa é provavelmente o resultado de uma estimativa incorreta do material genético presente na cultura desta estirpe ou da estirpe de referência (o valor TCID₅₀ baseia-se apenas nas partículas infecciosas do vírus).

^b A análise *in silico* revelou que a sensibilidade mais baixa pode ser o resultado de incompatibilidades nos primers e/ou sondas de teste.

Tabela 12. Resultados de reatividade analítica (inclusividade) para coronavírus

Subtipo de coronavírus	Estirpe	Concentração	Múltiplo de LoD detetado
229E	229E	1×10^0 TCID ₅₀ /ml	1×
HKU1	Amostra clínica ^a	5×10^4 cópias/ml	1×
NL63	NL63	$7,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	1×
OC43	OC43	5×10^2 TCID ₅₀ /ml	1×
MERS	MERS (IVT)	1×10^4 cópias/ml	1×

^a Foi utilizada para a determinação do LoD uma amostra clínica confirmada como positiva para o coronavírus HKU1 por sequenciação bidirecional e quantificada por RT-PCR em tempo real.

Tabela 13. Resultados de reatividade analítica (inclusividade) para bocavírus humano

Subtipo de bocavírus	Estirpe	Concentração	Múltiplo de LoD detetado
A1	Plasmídeo	1×10^4 cópias/ml	1×

Tabela 14. Resultados de reatividade analítica (inclusividade) para metapneumovírus humano

Subtipo de metapneumovírus	Estirpe	Concentração	Múltiplo de LoD detetado
B2	Peru6-2003 G, B2	$6,75 \times 10^2$ TCID ₅₀ /ml	3×

Tabela 15. Resultados de reatividade analítica (inclusividade) para rinovírus/enterovírus humano

Rinovírus/enterovírus	Estirpe	Concentração	Múltiplo de LoD detetado
Rinovírus humano	Tipo A2	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	Tipo A7	$1,5 \times 10^1$ TCID ₅₀ /ml	10× ^a
	Tipo A16	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	Tipo A18	$1,5 \times 10^2$ TCID ₅₀ /ml	100× ^a
	Tipo A34	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	Tipo A57	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	Tipo A77	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	277G	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	Tipo B3	$1,5 \times 10^1$ TCID ₅₀ /ml	10× ^a
	Tipo B17	$1,5 \times 10^1$ TCID ₅₀ /ml	10× ^a
	Tipo B42	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	Tipo B83	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	Tipo B84	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	FO2-2547	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
Enterovírus	Tipo 71	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
Coxsackievirus	A9	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	A10	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	A21	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	A24	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	B2	1×10^2 TCID ₅₀ /ml	100× ^a
	B3	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	B4	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	B5	1×10^1 TCID ₅₀ /ml	10× ^a
Ecovírus	9	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	E6	1×10^1 TCID ₅₀ /ml	10× ^b
	25	1×10^1 TCID ₅₀ /ml	10× ^a
	30	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
Poliovírus	1	1×10^2 TCID ₅₀ /ml	100× ^a

^a A análise *in silico* revelou que a sensibilidade mais baixa pode ser o resultado de incompatibilidades nos primers e/ou sondas de teste.

^b A análise *in silico* revelou uma boa homologia para primers e sondas. Uma sensibilidade mais baixa é provavelmente o resultado de uma estimativa incorreta do material genético presente na cultura desta estirpe ou da estirpe de referência (o valor TCID₅₀ baseia-se apenas nas partículas infecciosas do vírus).

Tabela 16. Resultados de reatividade analítica (inclusividade) para Influenza A

Nota: devido aos diferentes ensaios para a matriz do Influenza A e os subtipos de Influenza A no painel RP cobas® eplex, se forem observados LoDs diferentes para a inclusividade da matriz de Influenza A em relação a um subtipo, as diferenças são registadas na coluna Múltiplo de LoD detetado.

Subtipo de Influenza A	Estirpe	Concentração	Múltiplo de LoD detetado
Influenza A H1	A/New Caledonia/20/1999	3×10^1 TCID ₅₀ /ml	100× ^b
	A/PR/8/34	9×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3× (matriz do Influenza A) Subtipo H1 não detetado ^a
	A/Solomon Islands/3/2006	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	10× ^b
	A/Taiwan/42/06	3×10^1 TCID ₅₀ /ml	100× ^b

Subtipo de Influenza A	Estirpe	Concentração	Múltiplo de LoD detetado
Influenza A H3	A/Port Chalmers/1/73	1,5 × 10 ² TCID ₅₀ /ml	3×
	A/Nanchang/933/95		
	A/Victoria/3/75		
	A/Wisconsin/67/05		
Influenza A 2009 H1N1	A/California/7/2009	3 × 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /ml	3×
	A/Mexico/4108/09	3 × 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /ml	3×
	A/NY/02/2009	3 × 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /ml	3×
	A/Swine NY/03/2009	3 × 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /ml	3×

^a A análise *in silico* revelou pouca homologia entre esta sequência de estirpe de Influenza não contemporânea e as sequências de primer iniciadores H1.

^b Para a matriz do Influenza A, a análise *in silico* revelou uma boa homologia para primers e sondas. Uma sensibilidade mais baixa é provavelmente o resultado de uma estimativa incorreta do material genético presente na cultura desta estirpe ou da estirpe de referência (o valor TCID₅₀ baseia-se apenas nas partículas infecciosas do vírus). Para o subtipo H1, a análise *in silico* revelou que a sensibilidade mais baixa pode ser o resultado de incompatibilidades nos primers e/ou sondas de teste.

Tabela 17. Resultados de reatividade analítica (inclusividade) para estirpes de Influenza A tituladas com métodos diferentes da estirpe de referência

Subtipo de Influenza A	Estirpe	Concentração
Influenza A H1	A/FM/1/47	2,81 × 10 ⁴ CEID ₅₀ /ml
	A/NWS/33	7,40 × 10 ² CEID ₅₀ /ml (matriz do Influenza A) Subtipo H1 não detetado ^c
Influenza A H3	A/Hong Kong/8/68	1,58 × 10 ² CEID ₅₀ /ml
Influenza A H1N1	A/Virginia/ATCC1/2009	2,90 × 10 ⁰ PFU/ml
	A/Virginia/ATCC2/2009	6,10 × 10 ² PFU/ml
	A/Virginia/ATCC3/2009	1,80 × 10 ³ PFU/ml
Influenza A H5N8	A/Gyrfalcon/Washington/41088-6/2014 BPL	1,58 × 10 ³ EID ₅₀ /ml (matriz do Influenza A) Nenhum subtipo detetado ^a
Influenza A H5N2	A/Northern Pintail/Washington/40964/2014 BPL	2,51 × 10 ³ EID ₅₀ /ml (matriz do Influenza A) Nenhum subtipo detetado ^a
Influenza A H7N9	A/ANHUI/1/2013	7,94 × 10 ³ EID ₅₀ /ml (matriz do Influenza A) Nenhum subtipo detetado ^b
Influenza A H3N2v	A/Indiana/21/2012	2,51 × 10 ⁴ EID ₅₀ /ml (matriz do Influenza A e subtipo H3)

^a Não é expeável a detecção do subtipo H5.

^b Não é expeável a detecção do subtipo H7.

^c A análise *in silico* revelou pouca homologia entre esta sequência de estirpe não contemporânea e as sequências da sonda de sinalização/sonda de captura H1.

NOTA: CEID₅₀/ml = dose infecciosa e embriões de galinha; EID₅₀/ml = dose infecciosa em ovos; PFU/ml = quantificação de unidades formadoras de placa

Reatividade analítica suplementar (inclusividade) do Influenza

Foi realizada uma análise *in silico* para as estirpes de gripe humana, aviária e suína não disponíveis para o teste no painel RP **cobas® eplex**. Foi utilizada a análise bioinformática para gerar um resultado simulado com base no número e na localização das incompatibilidades baseadas no alinhamento das sequências GenBank com os primer, as sondas de captura e as sondas de sinalização presentes no painel RP **cobas® eplex**.

Tabela 18. Resultados de reatividade (inclusividade) simulada (*in silico*) para Influenza A

Subtipo de Influenza A	Host	Estirpe	ID da GenBank	Resultado simulado do cobas® eplex
H2N2	Humana	A/Albany/20/1957(H2N2)	CY022014	Influenza A
		Kilbourne F38: A/Korea/426/68 (HA, NA) x A/Puerto Rico/8/34	CY037296	Influenza A
	Aviária	A/chicken/New York/13828-3/1995(H2N2)	CY014822	Influenza A
		A/Japan/305/1957(H2N2)	CY014977	Influenza A
		A/Korea/426/1968(H2N2)	CY031596	Influenza A
H4N6		A/Blue-winged teal/Minnesota/Sg-00043/2007(H4N6)	CY063978	Influenza A
H5N1	Aviária	A/Peregrine falcon/Aomori/7/2011	AB629716	Influenza A
		A/Chicken/West Bengal/239022/2010	CY061305	Influenza A
		A/Chicken/West Bengal/193936/2009	GU272009	Influenza A
		A/Chicken/Hunan/1/2009	HM172150	Influenza A
		A/Chicken/Hunan/8/2008	GU182162	Influenza A
		A/Chicken/West Bengal/106181/2008	GU083632	Influenza A
		A/Chicken/Primorsky/85/2008	FJ654298	Influenza A
		A/Chicken/West Bengal/82613/2008	GU083648	Influenza A
		A/Duck/France/080036/2008	CY046185	Influenza A
		A/Duck/Vietnam/G12/2008	AB593450	Influenza A
		A/Chicken/Thailand/PC-340/2008	EU620664	Influenza A
		A/Great egret/Hong Kong/807/2008	CY036240	Influenza A
		A/Rook/Rostov-on-Don/26/2007(H5N1)	EU814504	Influenza A
		A/Turkey/VA/505477-18/2007(H5N1)	GU186510	Influenza A
	A/Chicken/Bangladesh/1151-10/2010(H5N1)	HQ156766	Influenza A	
	Humana	A/Bangladesh/3233/2011	CY088772	Influenza A
		A/Cambodia/R0405050/2007(H5N1)	HQ200572	Influenza A
		A/Cambodia/S1211394/2008	HQ200597	Influenza A
		A/Hong Kong/486/97(H5N1)	AF255368	Influenza A
	Suína	A/Swine/East Java/UT6010/2007(H5N1)	HM440124	Influenza A
H5N2	Aviária	A/Duck/Pennsylvania/10218/1984(H5N2)	AB286120	Influenza A
		A/American black duck/Illinois/08OS2688/2008	CY079453	Influenza A
		A/American green-winged teal/California/HKWF609/2007	CY033447	Influenza A
		A/Canada goose/New York/475813-2/2007	GQ923358	Influenza A
		A/Blue-winged teal/Saskatchewan/22542/2007	CY047705	Influenza A
		A/Chicken/Taiwan/A703-1/2008	AB507267	Influenza A
		A/Duck/France/080032/2008	CY046177	Influenza A
		A/Duck/New York/481172/2007	GQ117202	Influenza A
		A/Gadwall/Altai/1202/2007	CY049759	Influenza A
		A/Mallard/Louisiana/476670-4/2007	GQ923390	Influenza A
A/Waterfowl/Colorado/476466-2/2007	GQ923374	Influenza A		
H5N3	Aviária	A/Duck/Singapore/F119/3/1997(H5N3)	GU052803	Influenza A
H6N1		A/Duck/PA/486/1969(H6N1)	EU743287	Influenza A
H6N2		A/Mallard/Czech Republic/15902-17K/2009(H6N2)	HQ244433	Influenza A

Subtipo de Influenza A	Host	Estirpe	ID da GenBank	Resultado simulado do cobas® eplex
H7N2	Aviária	A/Chicken/Hebei/1/2002	AY724263	Influenza A
		A/Chicken/PA/149092-1/02	AY241609	Influenza A
		A/Chicken/NJ/294508-12/2004	EU743254	Influenza A
		A/Chicken/New York/23165-6/2005	CY031077	Influenza A
		A/Muscovy duck/New York/23165-13/2005	CY033226	Influenza A
		A/Muscovy duck/New York/87493-3/2005	CY034791	Influenza A
		A/Mallard/Netherlands/29/2006	CY043833	Influenza A
		A/Northern shoveler/California/JN1447/2007	CY076873	Influenza A
H7N3	Humana	A/New York/107/2003(H7N2)	EU587373	Influenza A
		A/Canada/rv504/2004(H7N3)	CY015007	Influenza A
H7N7	Aviária	A/American green-winged teal/Mississippi/09OS046/2009	CY079309	Influenza A
		A/Chicken/Germany/R28/03	AJ619676	Influenza A
		A/Chicken/Netherlands/1/03	AY340091	Influenza A
		A/Mallard/California/HKWF1971/2007	CY033383	Influenza A
		A/Mallard/Korea/GH171/2007	FJ959087	Influenza A
		A/Mute swan/Hungary/5973/2007	GQ240816	Influenza A
		A/Northern shoveler/Mississippi/09OS643/2009	CY079413	Influenza A
	Humana	A/Netherlands/219/03(H7N7)	AY340089	Influenza A
H7N9	Humana	A/Shanghai/1/2013(H7N9)	EPI439493	Influenza A
	Aviária	A/Northern shoveler/Mississippi/11OS145/2011(H7N9)	CY133650	Influenza A
		A/Ruddy turnstone/Delaware Bay/220/1995(H7N9)	CY127254	Influenza A
		A/Turkey/Minnesota/1/1988(H7N9)	CY014787	Influenza A
		A/Blue-winged teal/Ohio/566/2006(H7N9)	CY024819	Influenza A
H9N2	Humana	A/Hong Kong/1073/99(H9N2)	AJ278647	Influenza A
	Aviária	A/Turkey/Wisconsin/1/1966(H9N2)	CY014664	Influenza A
H10N7		A/chicken/Germany/N/1949(H10N7)	GQ176135	Influenza A
H11N9		A/Duck/Memphis/546/1974(H11N9)	GQ257441	Influenza A
H1N1	Suína	A/Swine/Wisconsin/1/1971(H1N1)	CY022414	Influenza A
		A/California/UR06-0393/2007(H1N1)	CY026540 CY026539	Influenza A H1
		Humana	A/New York/297/2003(H1N2)	CY002664 CY002665
H1N1 (2009)	A/Aalborg/INS133/2009(H1N1)		CY063606 CY063607	Influenza A H1-2009
		A/South Carolina/02/2010(H1N1)	KC781370 KC781372	Influenza A H1-2009
	H1N2	Suína	A/Swine/Hong Kong/NS857/2001(H1N2)	GQ229350
A/Swine/Sweden/1021/2009(H1N2)			GQ495135	Influenza A
H3N1	Aviária	A/Blue-winged teal/ALB/452/1983(H3N1)	CY004635	Influenza A

Subtipo de Influenza A	Host	Estirpe	ID da GenBank	Resultado simulado do cobas® eplex
H3N2v	Humana	A/Iowa/07/2011(H3N2)	JQ070760	Influenza A H3
			JQ290177	
		A/Iowa/08/2011(H3N2)	JQ070768	Influenza A H3
			JQ290167	
		A/Iowa/09/2011(H3N2)	JQ070776	Influenza A H3
			JQ290183	
		A/Indiana/08/2011(H3N2)	JQ070800	Influenza A H3
			JQ070795	
		A/Maine/06/2011(H3N2)	JN866181	Influenza A H3
			JN866186	
		A/Maine/07/2011(H3N2)	JN992746	Influenza A
		A/Pennsylvania/09/2011(H3N2)	JN655534	Influenza A
		A/Pennsylvania/11/2011(H3N2)	JN655540	Influenza A
		A/Pennsylvania/10/2011(H3N2)	JN655550	Influenza A
	A/West Virginia/06/2011(H3N2)	JQ290159	Influenza A H3	
		JQ290164		
A/West Virginia/07/2011(H3N2)	JQ348839	Influenza A		
A/Indiana/10/2011(H3N2)	KJ942592	Influenza A H3		
	JQ070787			
A/Boston/38/2008(H3N2)	CY044580	Influenza A H3		
	CY044581			
Suína	A/swine/NY/A01104005/2011(H3N2v)	JN940422	Influenza A H3	
		JN866181	Influenza A H3	
	A/Maine/06/2011(H3N2)	JN866186	Influenza A H3	
		JN655558	Influenza A H3	
A/Indiana/08/2011(H3N2)	JN638733			
H3N5	Aviária	A/American black duck/North Carolina/675-075/2004(H3N2)	GU051135	Influenza A
			GU051136	Influenza A
A/Mallard/Netherlands/2/1999(H3N5)		CY060261	Influenza A	
		CY060264		
H3N6		A/American black duck/New Brunswick/25182/2007(H3N6)	CY047696	Influenza A
			CY047697	Influenza A
H3N7		A/Northern shoveler/California/HKWF1367/2007(H3N7)	CY033372	Influenza A
			CY033375	Influenza A
H3N8		A/American black duck/Washington/699/1978(H3N8)	GU052300	Influenza A H3
			GU052299	

Tabela 19. Resultados de reatividade analítica (inclusividade) para Influenza B

Subtipo de Influenza B	Estirpe	Concentração	Múltiplo de LoD detetado
Influenza B (linhagem Yamagata)	B/Lee/40	3×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3×
	B/Allen/45	1×10^0 TCID ₅₀ /ml	10× ^a
	B/Maryland/1/59	$3,38 \times 10^1$ CEID ₅₀ /ml	N/A (estirpe com título diferente da estirpe de referência)
	B/Taiwan/2/62	1×10^2 TCID ₅₀ /ml	1000× ^a
Influenza B (linhagem Victoria)	B/Hong Kong/5/72	1×10^1 TCID ₅₀ /ml	100× ^b
	B/Malaysia/2506/04	3×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3×
Influenza B (linhagem desconhecida)	B/GL/1739/54	3×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3×

^a Não existem dados de sequência disponíveis. A sensibilidade mais baixa pode ser o resultado de incompatibilidades nos primers e/ou sondas de teste. Além disso, a sensibilidade reduzida pode ser o resultado de uma estimativa incorreta do material genético presente na cultura desta estirpe ou da estirpe de referência (o valor TCID₅₀/ml baseia-se apenas nas partículas infecciosas do vírus).

^b A análise *in silico* revelou que a sensibilidade mais baixa pode ser o resultado de incompatibilidades nos primers e/ou sondas de teste.

Tabela 20. Resultados de reatividade analítica (inclusividade) para vírus parainfluenza

Subtipo de parainfluenza	Estirpe	Concentração	Múltiplo de LoD detetado
Vírus parainfluenza 1	C35	$1,2 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
Vírus parainfluenza 2	Greer	$1,5 \times 10^2$ TCID ₅₀ /ml	3×
Vírus parainfluenza 3	C-243	5×10^1 TCID ₅₀ /ml	10× ^a
Vírus parainfluenza 4	4b	9×10^1 TCID ₅₀ /ml	3×

^a A análise *in silico* revelou que a sensibilidade mais baixa pode ser o resultado de incompatibilidades nos primers e/ou sondas de teste.

Tabela 21. Resultados de reatividade analítica (inclusividade) para vírus sincicial respiratório

Subtipo de VSR	Estirpe	Concentração	Múltiplo de LoD detetado
Vírus sincicial respiratório A	A2	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	Long	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
Vírus sincicial respiratório B	9320	6×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3×
	Wash/18537/62	6×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3×
	WV/14617/85	6×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3×

Tabela 22. Resultados de reatividade analítica (inclusividade) para *Bordetella pertussis*

<i>Bordetella pertussis</i>	Estirpe	Concentração	Múltiplo de LoD detetado
<i>Bordetella pertussis</i>	5 [17921]	$1,5 \times 10^5$ CFU/ml	3×
	5374 [3747]		3×
	589		3×
	F		3×
	PT9/28G [W28]		3×
	Tohama I		3×

Tabela 23. Resultados de reatividade analítica (inclusividade) para *Legionella pneumophila*

<i>Legionella pneumophila</i>	Estirpe	Concentração	Múltiplo de LoD detetado
<i>Legionella pneumophila</i>	11EJ	3×10^3 CFU/ml	10×
	Chicago 8 [NCTC 11984]	3×10^5 CFU/ml	1000×
	FAUC 19	3×10^4 CFU/ml	100×
	Reims 97 II no. 1	3×10^4 CFU/ml	100×
	RIO	3×10^4 CFU/ml	100×

Tabela 24. Resultados de reatividade analítica (inclusividade) para *Mycoplasma pneumoniae*

<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Estirpe	Concentração	Múltiplo de LoD detetado
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	[Bru]	9×10^2 CCU/ml	3×
	M129-B170	9×10^2 CCU/ml	3×
	M129-B7	9×10^2 CCU/ml	3×
	[M52]	9×10^2 CCU/ml	3×
	[Mac]	9×10^2 CCU/ml	3×
	Mutante 22	3×10^4 CCU/ml	100× ^a
	PI 1428	3×10^4 CCU/ml	100× ^b

^a Não existem dados de sequência disponíveis. A sensibilidade mais baixa pode ser o resultado de incompatibilidades nos primers e/ou sondas de teste. Além disso, a sensibilidade reduzida pode ser o resultado de uma estimativa incorreta do material genético presente na cultura desta estirpe ou da estirpe de referência (o valor CCU/ml baseia-se apenas em bactérias vivas).

^b A análise *in silico* revelou uma boa homologia para primers e sondas. A sensibilidade reduzida é provavelmente o resultado de uma estimativa incorreta do material genético presente na cultura desta estirpe ou da estirpe de referência (o valor CCU/ml baseia-se apenas em bactérias vivas).

Especificidade analítica (reatividade cruzada e exclusividade)

Reatividade cruzada dos testes SARS-CoV-2

A reatividade cruzada dos testes SARS-CoV-2 foi avaliada utilizando a análise *in silico* e testando analitos quantificados para organismos passíveis de serem encontrados em circulação e outros agentes patogénicos da mesma família genética. Foram utilizadas construções sintéticas para analitos em que não estavam disponíveis culturas de títulos elevados (SARS-CoV-1, MERS-CoV, Bocavírus humano e Coronavírus HKU1). Um pool de dois a quatro analitos foi testada em triplicado. Os analitos virais foram diluídos para concentrações de teste que variam entre 1×10^4 - 1×10^6 TCID₅₀/ml. As análises bacterianas e fúngicas foram diluídas para uma concentração de teste de 1×10^7 - 1×10^8 CFU/ml. As construções sintéticas foram testadas a uma concentração de 1×10^5 - 1×10^6 cópias/ml. O vírus parainfluenza 3 era uma amostra clínica que foi utilizada como diluente para gerar um pool viral, pelo que não é fornecida uma concentração viral. É apresentado um resumo dos resultados dos testes de reatividade cruzada na **Tabela 25** abaixo. Em títulos elevados, foi observada reatividade cruzada com o SARS-CoV-1 com o painel RP2 **cobas® eplex**.

Tabela 25. Reatividade cruzada dos testes SARS-CoV-2 com organismos dentro e fora do painel

Vírus/bactéria	Estirpe	Concentração	Reatividade cruzada
Adenovírus C	1	1×10^3 TCID ₅₀ /ml	Não observado
Coronavírus	229E	1×10^4 TCID ₅₀ /ml	Não observado
Coronavírus	HKU1 ^a	1×10^5 cópias/ml	Não observado
Coronavírus	NL63	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Não observado
Coronavírus	OC43	1×10^6 TCID ₅₀ /ml	Não observado
Coronavírus	MERS-CoV ^b	1×10^5 cópias/ml	Não observado

Vírus/bactéria	Estirpe	Concentração	Reatividade cruzada
Coronavírus	SARS-CoV-1 ^a	1 × 10 ⁶ cópias/ml	Observado
Bocavírus humano	HBoV1 ^b	1 × 10 ⁶ cópias/ml	Não observado
Ecovírus	30	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	Não observado
Enterovírus	68	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	Não observado
Influenza A	H1N1/NY01/2009	1 × 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /ml	Não observado
Influenza B	Yamagata B/Florida/02/06	1 × 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /ml	Não observado
Metapneumovírus humano	B2 Peru1-2002	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	Não observado
Parainfluenza	1	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	Não observado
Parainfluenza	2	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	Não observado
Parainfluenza	3	N/A	Não observado
Parainfluenza	4a	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	Não observado
Vírus sincicial respiratório A	2006	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	Não observado
Rinovírus humano	B14	1 × 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml	Não observado
<i>Bordetella pertussis</i>	ATCC53894	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Não observado
<i>Candida albicans</i>	ATCC24433	1 × 10 ⁷ CFU/ml	Não observado
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	ATCC53281	1 × 10 ⁷ CFU/ml	Não observado
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC43065	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Não observado
<i>Legionella pneumophila</i>	ATCC35096	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Não observado
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	ATCC25177	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Não observado
<i>Moraxella catarrhalis</i>	ATCC23246	1 × 10 ⁷ CFU/ml	Não observado
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	ATCC29085	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Não observado
<i>Neisseria meningitidis</i>	NCTC10026	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Não observado
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC BAA-1744	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Não observado
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC25923	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Não observado
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC700567	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Não observado
<i>Staphylococcus salivarius</i>	ATCC25975	1 × 10 ⁷ CFU/ml	Não observado
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC49136	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Não observado
<i>Streptococcus pyogenes</i>	ATCC49399	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Não observado
Zaragatoa nasal em pool	Amostra clínica humana	N/A	Não observado

^a Transcrição *in vitro*

^b Plasmídeo

Análise *in silico* dos testes SARS-CoV-2 do painel RP2 cobas® eplex

Foi realizada uma análise *in silico* para as regiões genéticas visadas pelo painel RP2 cobas® eplex para avaliar a reatividade cruzada. A Roche conduziu uma pesquisa de primer BLAST® na base de dados NCBI em relação a todas as bactérias, vírus ARN de cadeia negativa (*Negarnaviricota*), picornavírus, adenovírus, coronavírus humanos comuns, MERS, *Candida albicans* e *Pneumocystis*. As pesquisas BLAST não identificaram qualquer reatividade cruzada, com exceção do coronavírus SARS, que está no mesmo subgénero (Sarbecovírus) que o SARS-CoV-2.

Especificidade analítica (reatividade cruzada e exclusividade) de outros alvos do painel RP2

O design do painel RP2 **cobas® eplex** incorpora testes para a deteção do SARS-CoV-2 sem afetar os designs originais dos testes do painel RP **cobas® eplex**. Os alvos originais do painel RP afetados pela adição dos testes SARS-CoV-2 (Influenza A, Influenza A H1, Influenza A H1-2009, Influenza A H3, Influenza B e adenovírus) foram testados e não foi observada qualquer reatividade cruzada. Por conseguinte, as indicações de reatividade cruzada estabelecidas para o painel RP **cobas® eplex** são aplicáveis ao painel RP2.

A reatividade cruzada de cada alvo viral e bacteriano no painel RP **cobas® eplex** foi avaliada em concentrações elevadas (1×10^5 TCID₅₀/ml para vírus, 1×10^6 CFU/ml ou CCU/ml para estirpes bacterianas, ou 1×10^6 cópias/ml para transcrições *in vitro*) de estirpes quantificadas diluídas em meios de transporte viral. A transcrição *in vitro* do coronavírus HKU1 foi diluída em PBS. Foram testadas estirpes adicionais de Influenza A nas seguintes concentrações: Influenza A H7N9 a $7,94 \times 10^5$ EID₅₀/ml, Influenza A H3N2v a $2,51 \times 10^5$ EID₅₀/ml, Influenza A H5N2 a $2,51 \times 10^5$ EID₅₀/ml, Influenza A H5N8 a $1,58 \times 10^5$ EID₅₀/ml. A **Tabela 26** resume os resultados das estirpes virais e bacterianas testadas. Não foi observada reatividade cruzada entre nenhum dos vírus ou bactérias presentes no painel.

Tabela 26. Reatividade cruzada com organismos alvo do painel RP **cobas® eplex**

Alvo	Estirpe	Concentração	Resultados de reatividade cruzada
Adenovírus A	Tipo 31	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Não observado
Adenovírus B	Tipo 7A	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Não observado
Adenovírus C	Tipo 1	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Não observado
Adenovírus D	Tipo 9	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Não observado
Adenovírus E	Tipo 4	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Não observado
Adenovírus F	Tipo 41	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Não observado
Coronavírus	229E	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Não observado
Coronavírus	Transcrição <i>in vitro</i> do HKU1	1×10^6 cópias/ml	Não observado
Coronavírus	NL63	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Não observado
Coronavírus	Transcrição <i>in vitro</i> do MERS	1×10^6 cópias/ml	Não observado
Coronavírus	OC43	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Não observado
Enterovírus	Tipo 68 2007 isolado	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Não observado
Bocavírus humano	Plasmídeo de bocavírus	1×10^6 cópias/ml	Não observado
Metapneumovírus humano	B1	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Não observado
Rinovírus humano	1A	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Não observado
Influenza A	A/Brisbane/59/07	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Não observado
H1	A/Brisbane/59/07	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Não observado
H1-2009	A/NY/01/2009	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Não observado
H3	A/Brisbane/10/07	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Não observado
Influenza B	B/Florida/02/06	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Não observado
Vírus parainfluenza 1	C35	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Não observado
Vírus parainfluenza 2	Tipo 2	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Não observado
Vírus parainfluenza 3	Tipo 3	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Não observado
Vírus parainfluenza 4	Tipo 4a	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Não observado
VSR A	2006 Isolado	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Não observado
VSR B	CH93(18)-18	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Não observado

Alvo	Estirpe	Concentração	Resultados de reatividade cruzada
<i>Bordetella pertussis</i>	18323 [NCTC 10739]	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
<i>Legionella pneumophila</i>	Philadelphia-1	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Estirpe FH do Agente Eaton [NCTC 10119]	1 × 10 ⁶ CCU/ml	Não observado

A reatividade cruzada de vírus, bactérias e fungos que não são alvos no painel RP cobas® eplex foi avaliada em concentrações elevadas (1 × 10⁵ TCID₅₀/ml para vírus, 1 × 10⁶ CFU/ml para isolados de bactérias e leveduras) diluindo estirpes quantificadas em meios de transporte viral. O vírus Varicela-Zoster não foi diluído e foi testado com o título armazenado de 8,9 × 10³ TCID₅₀/ml. A **Tabela 27** resume os resultados das estirpes testadas. Não foi observada reatividade cruzada entre nenhum dos vírus, bactérias ou fungos fora do painel com os alvos do painel RP cobas® eplex.

Tabela 27. Reatividade cruzada com organismos não detetados pelo painel RP cobas® eplex (exclusividade)

Alvo	Estirpe	Concentração	Resultados de reatividade cruzada
<i>Acinetobacter baumannii</i>	ATCC® 19606	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
<i>Bordetella parapertussis</i>	ATCC 15311	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
<i>Burkholderia cepacia</i>	ATCC 25416	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
<i>Candida glabrata</i>	ATCC 15126	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	AR-39	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	ATCC 13812	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
Citomegalovírus	AD 169	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	Não observado
Vírus de Epstein Barr	Estirpe B95-8	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	Não observado
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 10279	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 43065	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
Vírus do herpes simples	Isolado 2	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	Não observado
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 51504	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	ATCC 314	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
<i>Lactobacillus plantarum</i>	ATCC 8014	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
Sarampo	N/A	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	Não observado
<i>Moraxella catarrhalis</i>	ATCC 23246	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
Parotidite infecciosa	Isolado 2	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	Não observado
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	ATCC 25177	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
<i>Neisseria meningitidis</i>	ATCC 13077	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
<i>Neisseria sicca</i>	ATCC 29193	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	ATCC 33277	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
<i>Proteus vulgaris</i>	ATCC 33420	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 15442	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
<i>Serratia marcescens</i>	ATCC 13880	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	NRS384	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	ATCC 25923	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE)	ATCC 35983	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MSSE)	ATCC 49134	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	ATCC 29970	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
<i>Streptococcus agalactiae</i>	ATCC 12401	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado

Alvo	Estirpe	Concentração	Resultados de reatividade cruzada
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	ATCC 35666	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
<i>Streptococcus mitis</i>	ATCC 15914	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 49619	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
<i>Streptococcus pyogenes</i>	ATCC 12384	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
<i>Streptococcus salivarius</i>	ATCC 13419	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Não observado
Vírus da varicela-zoster	82	8,9 × 10 ³ TCID ₅₀ /ml	Não observado

Reprodutibilidade

Foi realizado um estudo de reprodutibilidade do painel RP **cobas® eplex** em vários locais para avaliar a concordância com os resultados previstos nas principais fontes de variabilidade, tais como centro a centro, lote a lote, dia a dia e operador a operador. Os testes foram realizados em 3 centros (2 externos e 1 interno) com um sistema **cobas® eplex** por centro, com 3 ou 4 torres. Dois operadores realizaram os testes nos respectivos centros em 6 dias (5 dias não consecutivos) com 3 lotes únicos de cartuchos do painel RP. Um painel de reprodutibilidade composto por 3 membros do painel com 7 organismos (representando 8 alvos do painel RP) e em 3 concentrações (positivo moderado – 3 × LoD, positivo baixo – 1 × LoD, e negativo) foi testado em triplicado. Os 7 organismos virais/bacterianos testados incluíam adenovírus, coronavírus OC43, metapneumovírus humano, Influenza A H3, vírus parainfluenza 1, VSR A e *Bordetella pertussis*; os organismos foram diluídos em matriz clínica natural (amostras negativas de exsudado nasofaríngeo em pool). As amostras negativas consistiam apenas em matriz clínica natural. Cada amostra simulada foi dividida em alíquotas e armazenada congelada (-70 °C) antes do teste. Cada operador testou 9 amostras (painel de reprodutibilidade de 3 membros em triplicado) por dia; cada membro do painel foi testado 108 vezes (3 réplicas × 3 centros × 2 operadores × 3 lotes × 2 dias de teste/operador/lote) para um mínimo de 324 testes.

A concordância na percentagem (IC 95%) com os resultados previstos foi de 100% para os 8 alvos do painel positivo moderado e negativo, e de 100% para 6 dos 8 alvos do painel positivo baixo (coronavírus OC43, metapneumovírus humano, Influenza A, Influenza A H3, parainfluenza 1 e VSR A); a concordância na percentagem foi de 91,6% para o adenovírus e de 99,1% para a *B. pertussis*. Os resultados resumidos para os 8 alvos do painel RP **cobas® eplex** que correspondem aos 7 organismos no painel de reprodutibilidade são apresentados na **Tabela 28 - Tabela 35** abaixo.

Tabela 28. Concordância na percentagem para adenovírus

Concentração de adenovírus	Centro	Concordância com os resultados previstos		
		Concordante/N	%	IC de 95%
Positivo moderado 3 × LoD 6 × 10 ⁰ TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Todos	108/108	100	(96,6-100)
Positivos baixos 1 × LoD 2 × 10 ⁰ TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	34/36	94,4	(81,9-98,5)
	3	28/35	80,0	(64,1-90,0)
	Todos	98/107	91,6	(84,8-95,5)

Concentração de adenovírus	Centro	Concordância com os resultados previstos		
		Concordante/N	%	IC de 95%
Negativo	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Todos	108/108	100	(96,6-100)

IC = intervalo de confiança

Tabela 29. Concordância na percentagem para coronavírus OC43 (CoV OC43)

Concentração de CoV OC43	Centro	Concordância com os resultados previstos		
		Concordante/N	%	IC de 95%
Positivo moderado 3 × LoD 1,5 × 10 ³ TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Todos	108/108	100	(96,6-100)
Positivos baixos 1 × LoD 5 × 10 ² TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	35/35	100	(90,1-100)
	Todos	107/107	100	(96,5-100)
Negativo	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Todos	108/108	100	(96,6-100)

Tabela 30. Concordância na percentagem para metapneumovírus humano (hMPV)

Concentração de hMPV	Centro	Concordância com os resultados previstos		
		Concordante/N	%	IC de 95%
Positivo moderado 3 × LoD 6,75 × 10 ² TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Todos	108/108	100	(96,6-100)
Positivos baixos 1 × LoD 2,25 × 10 ² TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	35/35	100	(90,1-100)
	Todos	107/107	100	(96,5-100)
Negativo	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Todos	108/108	100	(96,6-100)

Tabela 31. Concordância na percentagem para Influenza A

Concentração de Influenza A	Centro	Concordância com os resultados previstos		
		Concordante/N	%	IC de 95%
Positivo moderado 3 × LoD 1,5 × 10 ² TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Todos	108/108	100	(96,6-100)
Positivos baixos 1 × LoD 5 × 10 ¹ TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	35/35	100	(90,1-100)
	Todos	107/107	100	(96,5-100)
Negativo	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Todos	108/108	100	(96,6-100)

Tabela 32. Concordância na percentagem para Influenza A H3

Concentração de Influenza A H3	Centro	Concordância com os resultados previstos		
		Concordante/N	%	IC de 95%
Positivo moderado 3 × LoD 1,5 × 10 ² TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Todos	108/108	100	(96,6-100)
Positivos baixos 1 × LoD 5 × 10 ¹ TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	35/35	100	(90,1-100)
	Todos	107/107	100	(96,5-100)
Negativo	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Todos	108/108	100	(96,6-100)

Tabela 33. Concordância na percentagem para vírus parainfluenza (PIV) 1

Concentração de PIV 1	Centro	Concordância com os resultados previstos		
		Concordante/N	%	IC de 95%
Positivo moderado 3 × LoD 1,2 × 10 ⁰ TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Todos	108/108	100	(96,6-100)
Positivos baixos 1 × LoD 4 × 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	35/35	100	(90,1-100)
	Todos	107/107	100	(96,5-100)

Concentração de PIV 1	Centro	Concordância com os resultados previstos		
		Concordante/N	%	IC de 95%
Negativo	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Todos	108/108	100	(96,6-100)

Tabela 34. Concordância na percentagem para vírus sincicial respiratório (VSR) A

Concentração de VSR A	Centro	Concordância com os resultados previstos		
		Concordante/N	%	IC de 95%
Positivo moderado 3 × LoD 4,5 × 10 ⁰ TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Todos	108/108	100	(96,6-100)
Positivos baixos 1 × LoD 1,5 × 10 ⁰ TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	35/35	100	(90,1-100)
	Todos	107/107	100	(96,5-100)
Negativo	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Todos	108/108	100	(96,6-100)

Tabela 35. Concordância na percentagem para *Bordetella pertussis*

Concentração de <i>B. pertussis</i>	Centro	Concordância com os resultados previstos		
		Concordante/N	%	IC de 95%
Positivo moderado 3 × LoD 1,5 × 10 ⁵ CFU/ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Todos	108/108	100	(96,6-100)
Positivos baixos 1 × LoD 5 × 10 ⁴ CFU/ml	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	35/36	97,2	(85,8-99,5)
	3	35/35	100	(90,1-100)
	Todos	106/107	99,1	(94,9-99,8)
Negativo	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Todos	108/108	100	(96,6-100)

Amostras com organismos co-detetados

Foi avaliada a deteção de mais do que um organismo viral e/ou bacteriano clinicamente relevante numa amostra com o painel RP cobas® eplex utilizando uma matriz clínica natural (amostras negativas de exsudado nasofaríngeo em pool) enriquecida com dois organismos do painel RP: um organismo a uma concentração baixa ($1-3 \times \text{LoD}$) e o segundo organismo a uma concentração alta (1×10^5 TCID₅₀/ml para vírus e 1×10^6 CFU/ml para bactérias). A Tabela 36 contém os resultados dos testes de co-deteção que demonstraram a capacidade do painel RP cobas® eplex para detetar 2 organismos numa amostra em concentrações altas e baixas, conforme indicado na tabela.

Tabela 36. Deteção de coinfeções

Organismo 1	Título elevado	Organismo 2	Título baixo	Múltiplo de LoD
Influenza A H3	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Adenovírus B	2×10^0 TCID ₅₀ /ml	1 ×
Adenovírus	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Influenza A H3	5×10^1 TCID ₅₀ /ml	1 ×
Influenza A H3	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	VSR A	$1,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	1 ×
VSR A	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Influenza A H3	5×10^1 TCID ₅₀ /ml	1 ×
Influenza A H1-2009	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	VSR B	6×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3 ×
VSR B	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Influenza A H1-2009	1×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	1 ×
Influenza A H1-2009	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Rinovírus	$1,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	1 ×
Rinovírus	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Influenza A H1-2009	3×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3 ×
Influenza A H1-2009	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Vírus parainfluenza 3	5×10^0 TCID ₅₀ /ml	1 ×
Vírus parainfluenza 3	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Influenza A H1-2009	1×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	1 ×
Influenza A H1-2009	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	<i>Bordetella pertussis</i>	$1,5 \times 10^5$ CFU/ml	3 ×
<i>B. pertussis</i>	1×10^6 CFU/ml	Influenza A H1-2009	1×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	1 ×
Rinovírus	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	VSR A	$1,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	1 ×
VSR A	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Rinovírus	$1,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	1 ×
Coronavírus NL63	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	VSR A	$1,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	1 ×
VSR A	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Coronavírus NL63	$7,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	1 ×
Metapneumovírus humano	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Adenovírus	2×10^0 TCID ₅₀ /ml	1 ×
Adenovírus	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Metapneumovírus humano	$2,25 \times 10^2$ TCID ₅₀ /ml	1 ×
Adenovírus	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	VSR A	$1,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	1 ×
VSR A	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Adenovírus	2×10^0 TCID ₅₀ /ml	1 ×
<i>B. pertussis</i>	1×10^6 CFU/ml	VSR A	$1,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	1 ×
VSR A	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	<i>B. pertussis</i>	5×10^4 CFU/ml	1 ×

Equivalência de matrizes de amostra

Todos os estudos analíticos que utilizaram culturas virais e bacterianas próximas do LoD foram realizados adicionando as culturas virais e bacterianas a um pool de ENF negativo como matriz de amostra. Para estudos analíticos que utilizaram culturas virais e bacterianas a uma concentração que era pelo menos $10 \times \text{LoD}$ ou superior, as culturas virais e bacterianas foram adicionadas ao meio de transporte MicroTest™ M5® da Remel em vez do ENF negativo em pool para facilitar a utilização. Foi realizado um estudo de equivalência de matrizes de amostras para demonstrar a equivalência de matriz clínica natural (amostras negativas de exsudado nasofaríngeo em pool) com amostras nasofaríngeas colhidas clinicamente em meios de transporte virais para alvos adicionados a uma concentração de aproximadamente $10 \times \text{LoD}$. As estirpes virais e bacterianas representativas e quantificadas foram diluídas numa matriz clínica natural (amostras negativas de exsudado nasofaríngeo em pool) e em meios de transporte viral. Não foi observada qualquer diferença na deteção de alvos na matriz clínica natural em comparação com o meio de transporte viral.

Substâncias interferentes

Foram avaliadas individualmente as substâncias normalmente detetadas em amostras respiratórias e as substâncias que poderiam ser introduzidas durante a colheita de amostras ou os medicamentos normalmente utilizados para tratar sintomas de congestão, alergias ou asma que poderiam interferir potencialmente com o painel RP cobas® eplex. Para a simulação de amostras clínicas, as estirpes virais e bacterianas representativas e quantificadas foram diluídas para $1 \times \text{LoD}$ numa matriz clínica natural (amostras negativas de exsudado nasofaríngeo em pool) e testadas em triplicado. Foi utilizada, como controlo, uma matriz clínica natural (amostras negativas de exsudado nasofaríngeo em pool) sem adição de organismos. Todas as substâncias e organismos testados quanto a interferências, demonstraram ser compatíveis com o painel RP cobas® eplex. Não foram detetadas substâncias potencialmente interferentes que inibissem o painel RP cobas® eplex nas concentrações testadas na **Tabela 37**.

Tabela 37. Lista de substâncias para teste

Substância potencialmente interferente	Princípio ativo	Concentração testada
Matriz de amostra de controlo ^a	Becton Dickinson UVT	N/A
Meio de transporte ^a	Copan eSwab (meios Liquid Amies)	N/A
Meio de transporte viral ^a	MicroTest M4	N/A
	MicroTest M4-RT	N/A
	MicroTest M5	N/A
	MicroTest M6	N/A
Zaragatoas flocadas	Mini ponta Copan em UVT	N/A
	Ponta regular Copan em UVT	N/A
Sangue (humano)	Sangue	2% v/v
	gADN humano	50 ng/rxn
Pastilhas para a garganta, anestésico e analgésico oral	Benzocaína, mentol	26% p/v
Mucina	Proteína mucina purificada	1% p/v
Sprays ou gotas nasais	Fenilefrina HCl (Neo-Sinefrina [®]) ^b	1,0% v/v
	Oximetazolina HCl (Afrin [®])	1% v/v
	Cloreto de sódio	0,8% p/v
Antibacteriano, sistémico	Tobramicina ^c	1% p/v
Antibiótico, pomada nasal	Mupirocina	2% p/v
Corticosteroides nasais	Beclometasona	1,5% p/v
	Dexametasona	1,5% p/v
	Flunisolida	1,5% p/v
	Budesonida (Rhinocort [®])	0,9% v/v
	Triamcinolona (Nasacort [®])	1,5% p/v
	Fluticasona (Flonase [®])	1,5% p/v
ZICAM [®] Spray de descongestionamento nasal	<i>Luffa operculata</i>	1% v/v
	Enxofre	
	<i>Galphimia glauca</i>	
	<i>Histaminum hydrochloricum</i>	
Fármacos antivirais	Zanamivir	550 ng/ml
	Osetamivir	142 ng/ml
Vírus	Citomegalovírus	1×10^5 TCID ₅₀ /ml

Substância potencialmente interferente	Princípio ativo	Concentração testada
Bactérias	<i>Bordetella parapertussis</i>	1 × 10 ⁶ CFU/ml
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	
	<i>Neisseria meningitidis</i>	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	

^a O teste dos meios foi realizado através da adição de um ENF negativo colhido nos meios especificados e diluído na matriz clínica natural.

^b Em concentrações superiores a 1,0% de volume/volume na amostra, verificou-se que a Fenilefrina HCl inibia o desempenho do teste.

^c Em concentrações superiores a 1% em peso/volume na amostra, verificou-se que a Tobramicina inibia o desempenho do teste.

Testes suplementares de outras substâncias potencialmente interferentes

Foram realizados testes de desempenho adicionais com substâncias potencialmente interferentes, normalmente utilizadas na colheita e transporte de amostras. Para a simulação de amostras clínicas, as estirpes virais e bacterianas representativas e quantificadas foram diluídas para uma concentração próxima do LoD numa matriz clínica natural (amostras negativas de exsudado nasofaríngeo negativo em pool) e foram testadas 20 réplicas para cada substância. Foram utilizados como controlo os organismos em matriz clínica natural preparados em meio de transporte viral. Todos os meios de colheita/transporte testados quanto a interferências, conforme indicado na lista **Tabela 38** demonstraram ser compatíveis com o painel RP **cobas® eplex**.

Tabela 38. Colheita e meios de transporte testados para interferência

Substância potencialmente interferente	Resultado
1 × PBS	Nenhuma interferência observada
Solução salina a 0,9%	Nenhuma interferência observada
PrimeStore® Meios de transporte molecular	Nenhuma interferência observada

Contaminação cruzada e por transferência

A taxa de contaminação cruzada/por transferência do painel RP **cobas® eplex** e o sistema **cobas® eplex** foi testada numa abordagem “tabuleiro de xadrez”, através da análise de amostras altamente positivas e negativas intercaladas em todos os compartimentos de um sistema **cobas® eplex** de quatro torres, em 5 séries separadas e em 5 dias distintos. O vírus parainfluenza 3 quantificado foi preparado em meio de transporte viral a uma concentração elevada (1 × 10⁵ TCID₅₀/ml, 20 000 × LoD) para simular um positivo alto clinicamente relevante e foi testado como um organismo alvo representativo. Foi utilizado um meio de transporte para representar as amostras negativas. Em cada ronda de testes, foram avaliados 24 cartuchos de painel RP **cobas® eplex**. 100% das amostras positivas para parainfluenza 3 geraram um resultado de Detected e 100% das amostras negativas para parainfluenza 3 geraram um resultado de parainfluenza 3 No Target Detected, indicando que não foi observada qualquer contaminação cruzada ou transferência dentro dos compartimentos ou entre compartimentos com o painel RP **cobas® eplex** quando testado consecutivamente ou em compartimentos adjacentes.

RESOLUÇÃO DE PROBLEMAS

Tabela 39. Tabela de resolução de problemas

Para obter uma lista completa de todas as mensagens de erro do **cobas® eplex**, consultar o Manual de Assistência ao Utilizador do **cobas® eplex**.









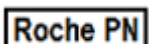
Erro	Mensagens de erro	Descrição	Recomendações de repetição de testes
O teste não foi iniciado	Cartridge failure The cartridge initialization test failed Cartridge not present Bay heater failure Unknown error Bay main / fluid motor failure Bay over pressured Bay temperature out of range The system was unable to read the cartridge Cartridge inserted doesn't match the serial number of the cartridge scanned The system is not ready to accept the cartridge The system failed to prepare the cartridge for processing	Um erro que ocorre durante as verificações prévias (inicialização do cartucho) do cartucho aquando da sua inserção no compartimento. A inicialização do cartucho ocorre quando o cartucho é inserido pela primeira vez no compartimento e demora cerca de 90 segundos. Após a conclusão da inicialização do cartucho, o cartucho não pode ser reiniciado, no entanto, antes deste ponto, é possível reiniciar o cartucho. Para verificar se a inicialização do cartucho foi concluída, examinar a etiqueta do cartucho após a remoção. Caso a etiqueta do cartucho RP tenha sido perfurada, a inicialização é iniciada e o cartucho não pode ser submetido a novo teste. Caso a etiqueta não tenha sido perfurada, seguir a recomendação conforme indicado.	1. Retirar o cartucho do compartimento. a. Repor o compartimento para eliminar o erro b. Reiniciar o cartucho em qualquer compartimento disponível 2. Caso não seja possível inicializar o cartucho na segunda tentativa e origine novamente um erro durante a verificação da inicialização, isto indica que existe um problema com o cartucho. Este cartucho deve ser eliminado de acordo com os procedimentos laboratoriais e a amostra deve ser repetida utilizando um cartucho novo. O(s) compartimento(s) deve(m) ser repostado(s) para eliminar os erros. Contactar o Apoio técnico para comunicar o problema. Caso o compartimento permaneça num estado de erro (vermelho intermitente) depois de o cartucho ter sido removido, o compartimento terá de ser reiniciado através do menu Configuração do compartimento antes de poder ser utilizado para executar cartuchos.
O teste não foi concluído	Bay heater failure Bay main / fluid motor failure Bay voltage failure Bay sub-system communication timeout Cartridge failure Bay over pressured Bay auto-calibration failure Bay temperature out of range The system was unable to eject the cartridge from the bay	Este tipo de erro ocorre durante a execução, após a conclusão das verificações iniciais (inicialização do cartucho) e impede que o cartucho seja processado até ao fim.	Os reagentes foram consumidos e o cartucho não pode ser reutilizado. Contactar o apoio técnico e repetir o teste da amostra utilizando um cartucho novo. Caso o compartimento permaneça num estado de erro (vermelho intermitente) depois de o cartucho ter sido removido, o compartimento terá de ser reiniciado através do menu Configuração do compartimento antes de poder ser utilizado para executar cartuchos.
Inválido		Trata-se de um erro que faz com que não sejam gerados resultados válidos. Será gerado um relatório de teste, mas todos os alvos e o controlo interno serão inválidos.	Os reagentes foram consumidos e o cartucho não pode ser reutilizado. Contactar o apoio técnico e repetir o teste da amostra utilizando um cartucho novo.

Apoio técnico

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

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

GLOSSÁRIO DE SÍMBOLOS

Símbolo	Descrição	Símbolo	Descrição
	Número do lote		Prazo de validade AAAA-MM-DD
	Atenção		Número de série
	Conteúdo suficiente para <n> testes		Número de catálogo
	Conformidade com a União Europeia		Risco biológico
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>		Limite superior de temperatura
	Consulte as instruções de utilização		Limite inferior de temperatura
	Representante autorizado na Comunidade Europeia		Intervalo de temperaturas
	Fabricante		Irritante, sensibilizante dérmico, toxicidade aguda (nocivo), efeitos narcóticos, irritação das vias respiratórias
	Lote do cartucho		Oxidantes
	Avaliação de conformidade com regras do Reino Unido		Utilização única
	Identificador único do dispositivo		Global Trade Identification Number (Número de identificação global para uso comercial)
	Importador		Número de referência Roche

BIBLIOGRAFIA

1. John Hopkins Medicine. Upper respiratory infection (URI or common cold). Accessed: 27 Aug 2024. <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/upper-respiratory-infection-uri-or-common-cold>.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza. Accessed: 27 Aug 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza>.
3. World Health Organization. Influenza (seasonal). Published: 3 Oct 2023; Accessed: 27 Aug 2024. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
4. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Accessed: 6 Sept 2024. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
5. John Hopkins University. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Last updated: 10 Mar 2023; Accessed: 6 Sept 2024. <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.
6. Worldometer. COVID-19 Coronavirus Pandemic [coronavirus tracker]. Last updated: 13 Apr 2024; Accessed: 6 Sept 2024. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
7. Mossad SB. Upper respiratory tract infections. Published: Aug 2013; Accessed: 27 Aug 2024. <https://teachmemedicine.org/cleveland-clinic-upper-respiratory-tract-infections/>.
8. University of Rochester Medical Center. Adenovirus infections in children. Accessed: 27 Aug 2024. <https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?contenttypeid=90&contentid=p02508>.
9. Centers for Disease Control and Prevention. About adenovirus. Updated: 14 May 2024; Accessed: 27 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/adenovirus/about/index.html>.
10. Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, Simmonds P, Templeton KE. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol*. 2010;48:2940-7. PMID: 20554810.
11. Sharif-Yakan A, Kanj SS. Emergence of MERS-CoV in the Middle East: Origins, transmission, treatment, and perspectives. *PLoS Pathog*. 2014;10:e1004457. PMID: 25474536.
12. Centers for Disease Control and Prevention. About COVID-19. Reviewed: 13 Jun 2024; Accessed: 6 Sept 2024. <https://www.cdc.gov/covid/about/index.html>.
13. Meriluoto M, Hedman L, Tanner L, et al. Association of human bocavirus 1 infection with respiratory disease in childhood follow-up study, Finland. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:264-71. PMID: 22305021.
14. Centers for Disease Control and Prevention. About human metapneumovirus. Updated: 11 Apr 2024; Accessed: 27 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/human-metapneumovirus/about/index.html>.
15. Fabre V, Auwaerter PG. Human metapneumovirus. Last updated: 8 Mar 2020; Accessed: 27 Aug 2024. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540614/all/Metapneumovirus.
16. Anzueto A, Niederman MS. Diagnosis and treatment of rhinovirus respiratory infections. *Chest*. 2003;123:1664-72. PMID: 12740288.
17. Auwaerter P. Rhinovirus. Last updated: 18 Mar 2023; Accessed: 27 Aug 2024. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540476/all/Rhinovirus?q=rhinovirus&ti=0#0.
18. Fabre V, Auwaerter P. Enterovirus. Last updated: 5 Sept 2020; Accessed: 27 Aug 2024. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540204/all/Enterovirus?q=enterovirus&ti=0#0.
19. Henrickson KJ. Parainfluenza viruses. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:242-64. PMID: 12692097.
20. Schomacker H, Schaap-Nutt A, Collins PL, Schmidt AC. Pathogenesis of acute respiratory illness caused by human parainfluenza viruses. *Curr Opin Virol*. 2012;2:294-9. PMID: 22709516.
21. Mahony JB. Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:716-47. PMID: 18854489.
22. Resch B, Kurath S, Manzoni P. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in preterm infants. *Open Microbiol J*. 2011;5:135-43. PMID: 22262986.
23. Havers FP, Moro PL, Hariri S, Skoff T. Chapter 16: Pertussis [14th edition of Pink Book published Aug 2021]. Reviewed: 12 Apr 2024; Accessed: 27 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/chapter-16-pertussis.html>.
24. World Health Organization. Legionellosis. Published: 6 Sept 2022; Accessed: 27 Aug 2024. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/legionellosis>.
25. Centers for Disease Control and Prevention. About Legionnaires' disease. Updated: 29 Jan 2024; Accessed: 27 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/legionella/about/index.html>.

26. Auwaerter P. *Mycoplasma pneumoniae*. Last updated: 13 Jun 2024; Accessed: 27 Aug 2024. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540373/all/Mycoplasma%20pneumoniae.
27. Spacek LA. Adenovirus. Updated: 5 Feb 2023; Accessed: 28 Aug 2024. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540009/all/Adenovirus?q=adenovirus&ti=0#0.
28. Scott MK, Chommanard C, Lu X, et al. Human adenovirus associated with severe respiratory infection, Oregon, USA, 2013-2014. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:1044-51. PMID: 27191834.
29. Radin JM, Hawksworth AW, Blair PJ, et al. Dramatic decline of respiratory illness among US military recruits after the renewed use of adenovirus vaccines. *Clin Infect Dis*. 2014;59:962-8. PMID: 24991024.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Human coronavirus types. Last updated: 15 Feb 2020; Accessed: 28 Aug 2024. https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/coronavirus/types.html.
31. European Centre for Disease Prevention and Control. Coronaviruses. Accessed: 28 Aug 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/coronaviruses>.
32. Liu DX, Liang JQ, Fung TS. Human coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1 (*Coronaviridae*). *Encyclopedia of Virology*. 2021:428-40.
33. Centers for Disease Control and Prevention. Archived SARS-CoV page. Last reviewed: 6 Dec 2017; Accessed: 29 Aug 2024. https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/sars/index.html.
34. European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Accessed: 28 Aug 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus/factsheet>.
35. Hustedt JW, Vazquez M. The changing face of pediatric respiratory tract infections: How human metapneumovirus and human bocavirus fit into the overall etiology of respiratory tract infections in young children. *Yale J Biol Med*. 2010;83:193-200. PMID: 21165338.
36. Milder E, Arnold JC. Human metapneumovirus and human bocavirus in children. *Pediatr Res*. 2009;65:78R-83R. PMID: 19190535.
37. Hermos CR, Vargas SO, McAdam AJ. Human metapneumovirus. *Clin Lab Med*. 2010;30:131-48. PMID: 20513544.
38. Tapparel C, Junier T, Gerlach D, et al. New respiratory enterovirus and recombinant rhinoviruses among circulating picornaviruses. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:719-26. PMID: 19402957.
39. Jacobs SE, Lamson DM, St George K, Walsh TJ. Human rhinoviruses. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:135-62. PMID: 23297263.
40. European Centre for Disease Prevention and Control. Enterovirus 68 detected in the USA, Canada and Europe – Second update 25 November 2014. Stockholm: ECDC; 2014.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Types of influenza viruses. Last reviewed: 30 Mar 2023; Accessed: 28 Aug 2024. <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>.
42. European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about seasonal influenza. Last updated: 12 Apr 2022; Accessed: 28 Aug 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet>.
43. Short KR, Richard M, Verhagen JH, et al. One health, multiple challenges: The inter-species transmission of influenza A virus. *One Health*. 2015;1:1-13. PMID: 26309905.
44. Auwaerter PG. Influenza. Last updated: 10 Sept 2023; Accessed: 28 Aug 2024. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540285/all/Influenza?q=influenza&ti=0#0.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Update: influenza activity - United States, 2009-10 season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:901-8. PMID: 20671661.
46. Centers for Disease Control and Prevention. About human parainfluenza viruses (HPIVs). Reviewed: 5 Jun 2024; Accessed: 28 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/parainfluenza/about/index.html>.
47. Auwaerter PG. Parainfluenza virus. Last updated: 8 Aug 2022; Accessed: 28 Aug 2024. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540415/all/Parainfluenza_virus?q=parainfluenza&ti=0#0.
48. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical overview of RSV. Reviewed: 3 Jul 2024; Accessed: 29 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/rsv/hcp/clinical-overview/index.html>.
49. Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB. Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. *J Infect Dis*. 1997;175:814-20. PMID: 9086135.
50. Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms of whooping cough. Reviewed: 2 Apr 2024; Accessed: 29 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/pertussis/signs-symptoms/index.html>.
51. Auwaerter P. *Bordetella* species. Last updated: 8 May 2023; Accessed: 28 Aug 2024. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540061/all/Bordetella_species.
52. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert consultation on pertussis. Published: 12 May 2014; Accessed 29 Aug 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/expert-consultation-pertussis>.

53. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis surveillance and trends. Reviewed: 28 Aug 2024; Accessed: 29 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/pertussis/php/surveillance/index.html>
54. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance and disease data for pertussis. Accessed 29 Aug 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/pertussis/surveillance-and-disease-data>.
55. European Centre for Disease Prevention and Control. Facts about Legionnaires' disease. Accessed: 28 Aug 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/legionnaires-disease/facts>.
56. Centers for Disease Control and Prevention. How *Legionella* spreads. Reviewed: 29 Jan 2024; Accessed: 28 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/legionella/causes/index.html>.
57. Centers for Disease Control and Prevention. Legionellosis surveillance and trends. Reviewed: 31 Jan 2024; Accessed: 28 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/legionella/php/surveillance/index.html>.
58. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance reports on Legionnaires' disease. Accessed: 29 Aug 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/legionnaires-disease/surveillance-and-disease-data/surveillance>.
59. Centers for Disease Control and Prevention. *Mycoplasma pneumoniae* infection: Causes and how it spreads. Reviewed: 27 Dec 2023; Accessed: 29 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/mycoplasma/causes/index.html>.
60. World Health Organization. Collecting, preserving and shipping specimens for the diagnosis of avian influenza A(H5N1) virus infection: Guide for field operations. Published: Oct 2006; Accessed: 6 Sept 2024. <https://iris.who.int/handle/10665/69392>.

REVISÃO DO DOCUMENTO

Informações de revisão do documento	
Doc Rev. 1.0 09/2024	Primeira publicação para Branchburg com base no IFU PI121-F. Atualizada informação do site da Web para Folhas de Dados de Segurança (SDS) na secção Segurança . Referências atualizadas. Removido “Todos os direitos reservados.” da declaração de direitos de autor. Se tiver quaisquer questões, por favor contacte o representante local da Roche.

MARCAS COMERCIAIS

COBAS e EPLEX são marcas comerciais da Roche.

A Kimwipes™ é uma marca comercial da Kimberly-Clark Corporation.

A Flonase® é uma marca comercial registada da GlaxoSmithKline, plc.

A Nasacort® é uma marca comercial registada da Sanofi-Aventis Pharmaceuticals.

A Rhinocort® é uma marca comercial registada da AstraZeneca AB.

A Afrin® é uma marca comercial registada da Bayer.

A MicroTest™ M4®, M4RT®, M5® e M6®, são marcas comerciais registadas da Thermo Fisher Scientific.

A Neo-Synephrine® é uma marca comercial registada da Foundation Consumer Healthcare, LLC.

A Zicam® é uma marca comercial registada da Matrixx Initiatives, Inc.

A ATCC® é uma marca comercial registada da American Type Culture Collection.

A FluMist® é uma marca comercial registada do grupo de empresas AstraZeneca.

INFORMAÇÃO SOBRE PATENTES

O **cobas® eplex** respiratory pathogen panel (painel de agentes patogénicos respiratórios) e/ou a sua utilização inclui tecnologia reivindicada em uma ou mais das seguintes patentes dos Estados Unidos detidas ou licenciadas pela GenMark Diagnostics, Inc. ou pelas respetivas filiais, com várias outras patentes estrangeiras e nacionais pendentes: Patentes dos E.U.A. n.ºs 7,820,391, 8,486,247, 9,222,623, 9,410,663, 9,453,613, 9,498,778, 9,500,663, 9,598,722, 9,957,553, 10,001,476, 10,391,489, 10,495,656, 10,106,847, 10,273,535, 10,352, 983, 10,564,211, 10,669,592, 10,670,591, 10,753,986, 10,807,090, 10,864,522, 11,156,605, D881,409, e D900,330, e outras patentes internacionais e pedidos de patentes.

Salvo se o contrário for acordado por escrito, ao utilizar um cartucho, o Recetor reconhece que tem de ler, aceitar e concordar em estar vinculado e a cumprir os Termos e condições gerais de venda disponibilizados no website da Roche, que podem ser alterados pela Roche de vez em quando sem necessidade de consentimento. Se o Recetor não aceitar e concordar com a vinculação aos Termos e condições gerais de venda, terá de deixar imediatamente de utilizar o cartucho.

Este produto está sujeito a licença de utilização limitada do produto na área do diagnóstico *in vitro* humano e na investigação relacionada. A utilização deste produto pelos utilizadores não é permitida para outras aplicações, incluindo na área forense (que inclui testes de identificação humana).

Data de entrada em vigor: Setembro de 2024

© 2024 Roche Molecular Systems, Inc.

GenMark Diagnostics, Inc. Um membro do Grupo Roche

5964 La Place Court, Carlsbad, CA 92008

+1 800 428 5076

<https://diagnostics.roche.com>