

Xpert[®] HIV-1 Viral Load XC

REF GXHIV-VL-XC-CE-10

Instruções de utilização

CE 2797 **IVD**

Declarações relativas a marcas registadas, patentes e direitos de autor

Cepheid®, the Cepheid logo, GeneXpert®, and Xpert® are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries.

All other trademarks are the property of their respective owners.

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

© **2020–2026 Cepheid.**

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

Todas as restantes marcas comerciais pertencem aos respetivos proprietários.

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

© **2020–2026 Cepheid.**

Consulte a Secção 24, Histórico de revisões, para obter uma descrição das alterações.

Xpert[®] HIV-1 Viral Load XC

Apenas para utilização em diagnóstico *in vitro*.

1 Nome proprietário

Xpert[®] HIV-1 Viral Load XC

2 Nome comum ou usual

Xpert HIV-1 VL XC

3 Utilização prevista

O Xpert[®] HIV-1 Viral Load XC (Extended Coverage) é um teste *in vitro* de transcrição reversa/reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) para a quantificação de ARN do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1) em plasma humano colhido com EDTA utilizando um sistema GeneXpert[®] automatizado.

Destina-se a ser utilizado como um auxiliar na gestão clínica de pacientes infetados com o VIH-1.

O Xpert[®] HIV-1 Viral Load XC destina-se a utilização em conjunto com a apresentação clínica e outros marcadores laboratoriais para prognóstico da doença e para utilização como auxiliar na avaliação da resposta viral ao tratamento antirretroviral conforme medido por alterações nos níveis plasmáticos de ARN do VIH-1 de indivíduos infetados com o VIH-1.

O Xpert[®] HIV-1 Viral Load XC destina-se a ser executado por utilizadores profissionais com formação ou profissionais de cuidados de saúde com formação em laboratório ou em ambientes de testes próximos do doente.

O Xpert[®] HIV-1 Viral Load XC não se destina a ser utilizado como um teste de rastreio de dadores para a infeção pelo VIH-1.

5 Princípio do procedimento

O GeneXpert Instrument Systems automatiza e integra a preparação de amostras, a extração e amplificação de ácidos nucleicos e a deteção da sequência-alvo em amostras simples ou complexas, utilizando ensaios de RT-PCR em tempo real. Os sistemas são constituídos por um instrumento, um computador e software pré-instalado para execução de testes e visualização dos resultados. Os sistemas requerem cartuchos GeneXpert descartáveis, de utilização única que contêm os reagentes para RT-PCR e executam os processos de extração das amostras e de RT-PCR. Dado que os cartuchos são independentes, é minimizada a contaminação cruzada entre amostras. Para obter uma descrição completa dos sistemas, consulte o *GeneXpert Dx System Operator Manual*, *GeneXpert Edge System User's Guide*, ou *GeneXpert Infinity System Operator Manual* relevante.

O teste Xpert HIV-1 VL XC inclui reagentes para a deteção de ARN do VIH-1 em amostras e dois controlos internos utilizados para a quantificação do ARN do VIH-1. Os controlos internos também são utilizados para monitorizar a presença de inibidor(es) nas reações de RT e PCR. A amplificação e a deteção do ARN do VIH-1 são conseguidas através de primers e sondas direcionadas para a região LTR altamente conservada e o gene da polimerase (alvo duplo) do genoma do VIH-1. O controlo de verificação da sonda (PCC — Probe Check Control) verifica a reidratação dos reagentes, o enchimento do tubo de PCR no cartucho, a integridade da sonda e a estabilidade do corante.

O teste Xpert HIV-1 VL XC foi padronizado contra o 4.º padrão internacional da Organização Mundial de Saúde (OMS) para o VIH-1 (código NIBSC: 16/194).³

6 Materiais fornecidos

O kit do Xpert HIV-1 VL XC contém reagentes suficientes para processar 10 amostras. O kit contém o seguinte:

Cartuchos Xpert HIV-1 VL XC com tubos de reação integrados	10
Esfera 1, Esfera 2 e Esfera 3 (liofilizadas)	1 de cada por cartucho
Reagente de lise (tiocianato de guanidínio)	2,0 ml por cartucho
Reagente de enxaguamento	0,5 ml por cartucho
Reagente de eluição	1,5 ml por cartucho
Reagente de ligação	2,4 ml por cartucho
Reagente de proteinase K	0,48 ml por cartucho
Pipetas de transferência descartáveis de 1 ml	10 por kit
CD	1 por kit
Ficheiro de definição do ensaio (ADF)	
Instruções para importar o ADF para o software GeneXpert	
Instruções de utilização (folheto informativo)	

Nota As fichas de dados de segurança (FDS) encontram-se disponíveis em www.cepheid.com ou www.cepheidinternational.com no separador **ASSISTÊNCIA TÉCNICA**.

Nota O estabilizador de proteínas de origem bovina presente nas esferas deste produto foi produzido e fabricado exclusivamente a partir de plasma bovino proveniente dos Estados Unidos. Os animais não foram alimentados com nenhuma proteína de ruminante ou outra proteína animal e foram aprovados nos testes ante- e post-mortem. Durante o processamento, não houve mistura do material com outros materiais de origem animal.

7 Conservação e manuseamento

- Conserve os cartuchos do teste Xpert HIV-1 VL XC entre 2 °C e 28 °C.
- Antes de utilizar, deixe os cartuchos do teste Xpert HIV-1 VL XC equilibrarem a 15 °C –30 °C se estiveram conservados no frio.
- Abra a tampa do cartucho apenas quando estiver tudo pronto para realizar o teste.
- Utilize o cartucho no prazo de 4 horas depois de abrir a tampa do cartucho e adicionar a amostra.
- Não utilize um cartucho com fuga.
- Não utilize cartuchos que tenham sido congelados anteriormente.
- Não utilize cartuchos com um prazo de validade expirado.

8 Materiais necessários, mas não fornecidos

- GeneXpert Dx System, GeneXpert Edge System ou GeneXpert Infinity System (o número de catálogo varia consoante a configuração): instrumento GeneXpert, computador com software GeneXpert patenteado versão 4.7b ou posterior (GeneXpert Dx System), versão 1.0 do software GeneXpert Edge (GeneXpert Edge System) ou posterior, Xpertise™ versão 6.4b ou posterior (GeneXpert Infinity System), leitor de código de barras e Manual do Utilizador do Sistema GeneXpert (GeneXpert System operator manual) adequado
- Impressora: Caso necessite de uma impressora, contacte a assistência técnica da Cepheid para tratar da aquisição de uma impressora recomendada.
- Lixívia ou hipoclorito de sódio
- Etanol ou etanol desnaturado

9 Advertências e precauções

- Apenas para utilização em diagnóstico *in vitro*.
- Trate todas as amostras biológicas, incluindo os cartuchos usados, como sendo capazes de transmitir agentes infecciosos. Dado que é frequentemente impossível saber quais as amostras biológicas que poderão ser infecciosas, todas devem ser tratadas aplicando as precauções padrão. Estão disponíveis orientações para o manuseamento de amostras nos Centers for Disease Control and Prevention (Centros de Controlo e Prevenção de Doenças) dos EUA e no Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI; Instituto de Normas Clínicas e Laboratoriais).^{4,5}
- Siga os procedimentos de segurança da sua instituição quando trabalhar com produtos químicos e manusear amostras biológicas.
- Devem ser aplicadas medidas de segurança no caso de salpicos que possam ocorrer durante a utilização de lixívia e são aconselhadas instalações adequadas para a lavagem dos olhos e da pele para tratar essas ocorrências.
- Amostras biológicas, dispositivos de transferência e cartuchos usados devem ser considerados como tendo potencial de transmissão de agentes infecciosos que exigem precauções padrão. Siga os procedimentos relativos a resíduos ambientais da sua instituição relativamente à eliminação correta de cartuchos usados e reagentes não usados. Estes materiais podem apresentar características de resíduos químicos perigosos que exigem procedimentos de eliminação específicos. Se as regulamentações nacionais ou regionais não disponibilizarem uma indicação clara sobre a eliminação correta, as amostras biológicas e os cartuchos usados devem ser eliminados de acordo com as orientações relativas ao manuseamento e à eliminação de resíduos médicos da OMS (Organização Mundial da Saúde).⁶
- Não substitua os reagentes do teste Xpert HIV-1 VL XC por outros reagentes.
- Não utilize um cartucho que tiver caído depois de o ter retirado da embalagem.
- Não agite o cartucho. Agitar ou deixar cair o cartucho após a abertura da respetiva tampa pode produzir resultados inválidos.
- Não coloque o rótulo de ID da amostra na tampa do cartucho ou no rótulo do código de barras.
- Cada cartucho do teste Xpert HIV-1 VL XC de utilização única é utilizado para processar uma amostra. Não reutilize cartuchos gastos.
- Não utilize um cartucho que tenha um tubo de reação danificado.
- Cada pipeta descartável de utilização única é utilizada para transferir uma amostra. Não reutilize pipetas descartáveis usadas.
- Se estiver a utilizar uma pipeta de precisão: Cada ponta de pipeta descartável de utilização única é utilizada para transferir uma amostra. Não reutilize pontas de pipetas usadas.
- Use batas e luvas limpas. Troque de luvas entre o processamento de cada amostra.
- Na eventualidade da contaminação da área de trabalho ou do equipamento com amostras, limpe meticulosamente a área contaminada com uma solução recém-preparada de hipoclorito de sódio a 0,5% (ou uma solução diluída 1:10 de lixívia doméstica). Em seguida, limpe a superfície com etanol a 70%. Deixe as superfícies de trabalho secarem completamente antes de prosseguir.
- Para obter instruções de limpeza e desinfeção do sistema do instrumento, consulte as *GeneXpert Dx System Operator Manual*, *GeneXpert Edge System User's Guide* ou *GeneXpert Infinity System Operator Manual* relevantes.

10 Perigos químicos^{7,8}

Palavra-sinal: ATENÇÃO

Advertências de perigo GHS da ONU

- Nocivo por ingestão.
- Provoca irritação cutânea ligeira.
- Causa irritação ocular.

Recomendações de prudência GHS da ONU

Prevenção

- Lavar cuidadosamente após manuseamento.

Resposta

- Caso sinta indisposição, contacte um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS ou um médico.
- Em caso de irritação cutânea: consulte um médico.
- SE ENTRAR EM CONTACTO COM OS OLHOS: enxaguar cuidadosamente com água durante vários minutos. Se usar lentes de contacto, retire-as, se tal lhe for possível. Continuar a enxaguar.
- Caso a irritação ocular persista: consulte um médico.

11 Colheita, transporte e conservação de amostras

O sangue total deve ser colhido em tubos de preparação de plasma BD Vacutainer® PPT™ para métodos de teste de diagnóstico, ou em tubos de colheita estéreis com K2 EDTA como anticoagulante. O sangue total deve ser centrifugado para separar o plasma dos glóbulos vermelhos de acordo com as instruções do fabricante.

- É necessário 1 ml de plasma, no mínimo, para o teste Xpert HIV-1 VL XC. Se estiver a utilizar a pipeta de transferência incluída no kit, encha a pipeta até imediatamente abaixo da pera para transferir o volume necessário. Em alternativa, se utilizar uma pipeta de precisão, será necessário pelo menos 1 ml de plasma. Ver a Secção 12.2, Preparação do cartucho, passo 6.
- Antes da preparação do plasma, o sangue total, colhido em tubos de preparação de plasma BD Vacutainer PPT para métodos de teste de diagnóstico molecular ou em tubos de colheita estéreis com K2 EDTA como anticoagulante, pode ser conservado a 2 °C–30 °C durante um máximo de 24 horas.
- O plasma deve ser retirado do tubo de colheita primário após centrifugação para conservação. O plasma separado a partir de sangue total pode ser conservado em tubos secundários a 2 °C–35 °C durante um máximo de 24 horas, a 2 °C–8 °C durante um máximo de 7 dias ou congelado (≤ -18 °C e ≤ -70 °C) durante um máximo de 6 semanas, antes de testar.
- As amostras de plasma são estáveis até um máximo de cinco ciclos de congelação/descongelação. Descongele as amostras a 15 °C–30 °C.
- O transporte de amostras de sangue total ou plasma tem de obedecer aos regulamentos locais, nacionais e internacionais para o transporte de agentes etiológicos.

12 Procedimento

12.1 Preparação da amostra

1. Após a centrifugação de amostras de sangue total, o plasma poderá ser pipetado diretamente para o cartucho de teste. Um volume suficiente é fundamental para se obter resultados de teste válidos (consulte a Secção 12.2 Preparação do cartucho).
2. Descongele completamente e equilibre as amostras de plasma congeladas a 15–30 °C antes de testar.
3. Retire as amostras de plasma conservadas a 2–8 °C do frigorífico e equilibre a 15–30 °C antes de testar.
4. As amostras de plasma conservadas a 2–8 °C ou congeladas e descongeladas devem ser misturadas no agitador de vórtice durante 15 segundos antes da utilização.
5. Se as amostras de plasma estiverem turvas, clarifique-as através de uma centrifugação rápida (10 segundos) antes da utilização.

12.2 Preparação do cartucho

Nota Ao utilizar o GeneXpert Dx System ou o GeneXpert Edge System, inicie o teste dentro de 4 horas após a adição da amostra ao cartucho. Se utilizar um GeneXpert Infinity System, certifique-se de que inicia o teste e coloca o cartucho no tapete rolante no prazo de 30 minutos após a adição da amostra tratada com reagente de amostra ao cartucho. O prazo de validade restante é registado pelo software Xpertise de modo a que os testes sejam executados antes do final do período de 4 horas no instrumento.

Nota Não pipetar plasma ou pipetar menos de 1 ml de plasma para o cartucho provocará um erro de volume insuficiente (ERRO 2096 e ERRO 2097, respetivamente), impedindo que o instrumento execute a amostra.

1. Use luvas de proteção descartáveis.
2. Deixe os cartuchos do teste Xpert HIV-1 VL XC e a amostra equilibrarem a 15 °C–30 °C antes de pipetar o plasma para o cartucho.
 - Não pipete plasma para um cartucho que está frio (abaixo de 15 °C).
3. Inspeção o cartucho do teste para verificar se existem danos. Não utilize se estiver danificado.
4. Rotule o cartucho com a identificação da amostra.
5. Abra a tampa do cartucho de teste.
6. Adicione a amostra ao cartucho.
 - Se estiver a utilizar a *pipeta de transferência* incluída no kit (Figura 1), encha a pipeta até imediatamente abaixo da pera para transferir, pelo menos, 1 ml de plasma do tubo (Figura 1). Certifique-se de que não se criam bolhas de

ar grandes na pipeta enquanto enche a pipeta. Esvazie o conteúdo da pipeta para dentro da câmara de amostra do cartucho (Figura 2).

- Se estiver a utilizar uma *pipeta de precisão*, pré-humedeça a ponta de pipeta uma vez, enchendo a ponta da pipeta com plasma e esvaziando-a para o tubo. Em seguida, utilizando a ponta de pipeta pré-humedecida, encha a pipeta com, pelo menos, 1 ml de plasma do tubo. Esvazie o conteúdo da pipeta para dentro da câmara de amostra do cartucho (Figura 2).

Nota Não retire a fina película de plástico que protege o anel interior do cartucho.

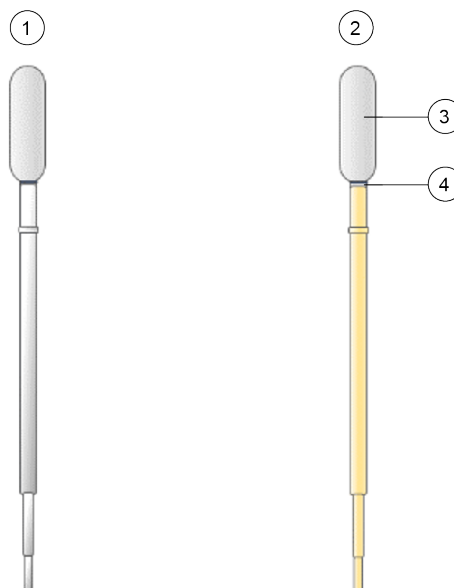


Figura 1. Pipeta de transferência

Número	Descrição
1	Pipeta vazia
2	Pipeta cheia
3	Bolbo
4	Encha com plasma até imediatamente abaixo da pera.



Figura 2. Cartucho (vista de cima)

7. Feche a tampa do cartucho. Certifique-se de que a tampa fica bem fechada.

13 Execução do teste

- Para o GeneXpert Dx System, consulte Secção 13.1.
- Para o GeneXpert Edge System, consulte Secção 13.2.
- Para o GeneXpert Infinity System, consulte Secção 13.3.

13.1 GeneXpert Dx System

13.1.1 Iniciar o teste

Antes de iniciar o teste, certifique-se de que:

- Importante**
- O sistema está a funcionar com a versão do software GeneXpert Dx correta indicada na secção «Materiais necessários, mas não fornecidos».
 - O ficheiro de definição do ensaio correto foi importado para o software.

Esta secção apresenta os passos básicos para a realização do teste. Para obter instruções detalhadas, consulte *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

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

1. Ligue o GeneXpert Dx System e depois ligue o computador e inicie sessão. O software GeneXpert arranca automaticamente. Se não arrancar, faça duplo clique no ícone de atalho do software GeneXpert Dx no ambiente de trabalho do Windows®.
2. Inicie sessão com o seu nome de utilizador e palavra-passe.
3. Na janela do **GeneXpert System**, clique em **Create Test** (Criar teste). É apresentada a janela **Create Test** (Criar teste). Abre-se a caixa de diálogo **Scan Patient ID barcode** (Ler código de barras da ID do paciente).
4. Leia ou introduza a Patient ID (ID do paciente). Se introduzir a Patient ID (ID do paciente), certifique-se de que introduz a ID do paciente correta.
A Patient ID (ID do paciente) é associada aos resultados do teste e é apresentada na janela **View Results** (Ver resultados) e em todos os relatórios. Abre-se a caixa de diálogo **Scan Sample ID barcode** (Ler código de barras da ID da amostra).
5. Leia ou introduza a Sample ID (ID da amostra). Se introduzir a Sample ID (ID da amostra), certifique-se de que introduz a ID da amostra correta.
A Sample ID (ID da amostra) é associada aos resultados do teste e é apresentada na janela **View Results** (Ver resultados) e em todos os relatórios. Abre-se a caixa de diálogo **Scan Cartridge Barcode** (Ler código de barras do cartucho).
6. Leia o código de barras do cartucho. Utilizando as informações do código de barras, o software preenche automaticamente as caixas para os seguintes campos: Select Assay (Selecionar ensaio), Reagent Lot ID (ID do lote de reagente), Cartridge SN (N/S do cartucho) e Expiration Date (Prazo de validade).

Nota Se o código de barras no cartucho não puder ser lido digitalmente, repita o teste com um novo cartucho. Se tiver lido o código de barras do cartucho no software e o ficheiro de definição do ensaio não estiver disponível, será apresentado um ecrã a indicar que o ficheiro de definição do ensaio não está carregado no sistema. Se este ecrã for apresentado, contacte a assistência técnica da Cepheid.

7. Faça clique em **Start Test** (Iniciar teste). Introduza a sua palavra-passe na caixa de diálogo apresentada, caso seja necessário.
8. Abra a porta do módulo do instrumento com a luz verde a piscar e carregue o cartucho.
9. Feche a porta. O teste começa e a luz verde para de piscar.
Quando o teste termina, a luz desliga-se.
10. Aguarde até o sistema desbloquear a porta do módulo antes de a abrir e, em seguida, retire o cartucho.
11. Elimine os cartuchos usados no recipiente apropriado para resíduos de amostras, de acordo com as práticas padrão da sua instituição.

13.1.2 Visualização e impressão de resultados

Esta secção apresenta os passos básicos para a visualização e a impressão de resultados. Para obter instruções detalhadas sobre como ver e imprimir os resultados, consulte o *Manual do utilizador sistema GeneXpert Dx*.

1. Clique no ícone **Ver resultados** para visualizar os resultados.
2. Após a conclusão do teste, clique no botão **Report (Relatório)** da janela **View Results (Ver resultados)** para visualizar e/ou gerar um relatório em ficheiro PDF.

13.2 GeneXpert Edge System

(Poderá não estar disponível em todos os países)

13.2.1 Iniciar o teste

Importante Antes de iniciar o teste, certifique-se de que o ficheiro de definição do teste (ADF) correto foi importado para o software.

Esta secção indica as etapas básicas para a execução do teste. Para obter instruções detalhadas, consulte *GeneXpert Edge System User's Guide*.

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

1. Calce um par de luvas limpo.
2. Ligue o instrumento GeneXpert Edge. O interruptor de alimentação situa-se na parte traseira do instrumento.
3. Ligue o tablet e inicie sessão.
 - *Windows 7:* É apresentado o ecrã **Conta do Windows 7 (Windows 7 account)**. Toque no ícone **Admin. Cepheid (Cepheid-Admin)** para continuar.
 - *Windows 10:* É apresentado o ecrã **Bloqueio do Windows. Deslize para cima** para continuar.
 É apresentado o ecrã **Palavra-passe do Windows**.
4. Toque em **Palavra-passe (Password)** para apresentar o teclado e, em seguida, digite a sua palavra-passe.
5. Toque no botão de **seta** à direita da área de introdução da palavra-passe.
O software GeneXpert Edge é carregado automaticamente e o ecrã **Boas-Vindas (Welcome)** é apresentado pouco depois.
6. Toque no botão **TOQUE AQUI PARA COMEÇAR (TOUCH HERE TO BEGIN)**.
Inicialmente, é apresentado o botão **VER TESTES ANTERIORES (VIEW PREVIOUS TESTS)**. O botão **NOVO TESTE (NEW TEST)** será apresentado no ecrã **Início (Home)** dentro de 3 minutos quando o instrumento estiver pronto para a execução.
7. Toque no botão **EXECUTAR NOVO TESTE (RUN NEW TEST)** no ecrã **Início (Home)**.
8. Siga as instruções mostradas no ecrã:
 - a) **Leia a ID do paciente/amostra (Scan patient/sample ID)**, utilizando o leitor de códigos de barras, ou introduza manualmente a ID do paciente/amostra.
 - b) **Confirme a ID do paciente/amostra (Confirm the patient/sample ID)**.
 - c) **Efetue a leitura do código de barras do cartucho (Scan the cartridge barcode)**.
O campo **Selecionar teste (Select Assay)** é preenchido automaticamente. Toque em **SIM (YES)** se as informações apresentadas estiverem corretas.

Nota Se o código de barras do cartucho não puder ser lido digitalmente ou se a leitura com o código de barras resultar numa mensagem de erro, repita o teste com um novo cartucho. Se tiver lido o código de barras do cartucho no software e o ficheiro de definição do teste não estiver disponível, será apresentado um ecrã a indicar que o ficheiro de definição do teste não está carregado no sistema. Se este ecrã for apresentado, contacte a assistência técnica da Cepheid.

- d) **Confirme o teste (Confirm test)** Depois de o ADF ter sido selecionado, confirme o teste.
- e) **Preparação do cartucho (Cartridge preparation)** A preparação do cartucho também está descrita na secção “Preparar a amostra”. Siga o vídeo ou as instruções sobre como preparar a amostra:
- f) **Carregue o cartucho (Load cartridge)** Abra a porta do módulo com a luz verde a piscar. Carregue o cartucho com o código de barras virado para o operador. Feche a porta.
A luz verde para de piscar e o teste é iniciado. É apresentado o **Teste em curso (Test in Progress)** no ecrã.

g) **Retire o cartucho (Remove cartridge)**

Quando o teste estiver concluído (a luz verde apaga-se), a porta destrancar-se-á automaticamente. Siga as instruções apresentadas sobre como remover o cartucho. Elimine os cartuchos e as luvas usados num recipiente apropriado para resíduos de amostras, de acordo com as práticas padrão da sua instituição.

9. Toque em **CONTINUAR (CONTINUE)** para ver o resultado do teste que acabou de ser concluído. Toque novamente em **CONTINUAR (CONTINUE)** para retroceder para o ecrã **Início (Home)**.

Isto conclui o procedimento para execução de um teste.

13.2.2 Visualização e impressão de resultados

Esta secção discrimina os passos básicos para a visualização e a impressão dos resultados. Para obter instruções detalhadas sobre como ver e imprimir os resultados, consulte o *GeneXpert Edge System User's Guide*.

Nota Se estiver a emitir o relatório de resultados utilizando um LIS, confirme que os resultados do LIS correspondem aos resultados do sistema para o campo ID do paciente (Patient ID); se os resultados estiverem em conflito, emita o relatório apenas dos resultados do sistema.

1. Toque no botão **VER TESTES ANTERIORES (VIEW PREVIOUS TESTS)** no ecrã **Início (Home)**.
2. No ecrã **Selecionar teste (Select Test)**, selecione o teste, tocando no nome de teste ou utilizando as setas para seleccionar o teste.

13.3 GeneXpert Infinity System

13.3.1 Iniciar o teste

Antes de iniciar o teste, certifique-se de que:

- Importante**
- O sistema está a funcionar com a versão do software Xpertise correta mostrada na secção Materiais necessários mas não fornecidos.
 - O ficheiro de definição do ensaio correto foi importado para o software.

Esta secção apresenta os passos básicos para a realização do teste. Para obter instruções detalhadas, consulte *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

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

1. Ligue o instrumento. O software Xpertise arranca automaticamente. Se não arrancar, faça duplo clique no ícone de atalho do software Xpertise no ambiente de trabalho do Windows®.
2. Inicie sessão no computador e, em seguida, inicie sessão no software GeneXpert Xpertise, utilizando o seu nome de utilizador e palavra-passe.
3. Na área de trabalho inicial do software Xpertise (**Xpertise Software Home**), clique em **Orders (Pedidos)** e, na área de trabalho de **Orders (Pedidos)**, clique em **Order Test (Pedir teste)**. É apresentada a área de trabalho de **Order Test - Patient ID (Pedir teste — ID do paciente)**.
4. Leia ou introduza a Patient ID (ID do paciente). Se introduzir a Patient ID (ID do paciente), certifique-se de que introduz a ID do paciente correta.
A Patient ID (ID do paciente) é associada aos resultados do teste e é apresentada na janela **View Results (Ver resultados)** e em todos os relatórios.
5. Introduza quaisquer informações adicionais exigidas pela sua instituição e clique no botão **CONTINUAR**. É apresentada a área de trabalho **Pedir teste — ID da amostra**.
6. Leia ou introduza a Sample ID (ID da amostra). Se introduzir a Sample ID (ID da amostra), certifique-se de que introduz a ID da amostra correta.
A Sample ID (ID da amostra) é associada aos resultados do teste e é apresentada na janela **View Results (Ver resultados)** e em todos os relatórios.
7. Clique no botão **CONTINUE (CONTINUAR)**.
A área de trabalho **Order Test - Assay (Pedir teste — Ensaio)** é apresentada.
8. Leia o código de barras do cartucho. Utilizando as informações do código de barras, o software preenche automaticamente as caixas para os seguintes campos: Select Assay (Selecionar ensaio), Reagent Lot ID (ID do lote de reagente), Cartridge SN (N/S do cartucho) e Expiration Date (Prazo de validade).

Nota

Se o código de barras no cartucho não puder ser lido digitalmente, repita o teste com um novo cartucho. Se tiver lido o código de barras do cartucho no software e o ficheiro de definição do ensaio não estiver disponível, será apresentado um ecrã a indicar que o ficheiro de definição do ensaio não está carregado no sistema. Se este ecrã for apresentado, contacte a assistência técnica da Cepheid.

Depois de efetuar a leitura do cartucho, será apresentada a área de trabalho de **Order Test - Test Information (Pedir teste — Informação sobre o teste)**.

9. Verifique se as informações estão corretas e clique em **Enviar**. Introduza a sua palavra-passe na caixa de diálogo apresentada, caso seja necessário.
10. Coloque o cartucho na correia transportadora.
O cartucho será carregado automaticamente, o teste será executado e o cartucho usado será colocado no recipiente para resíduos.

13.3.2 Visualização e impressão de resultados

Esta secção discrimina os passos básicos para a visualização e a impressão dos resultados. Para obter instruções detalhadas sobre como ver e imprimir os resultados, consulte o *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

1. Na **área de trabalho inicial do software Xpertise**, clique no ícone de **RESULTADOS (RESULTS)**. É apresentado o menu Resultados (Results).
2. No menu Resultados (Results), selecione o botão **VER RESULTADOS (VIEW RESULTS)**. É apresentada a área de trabalho de **Ver resultados (View Results)**, mostrando os resultados do teste.
3. Clique no botão **RELATÓRIO (REPORT)** para visualizar e/ou gerar um relatório em ficheiro PDF.

14 Controlo de qualidade

Cada teste inclui um controlo de adequação do volume da amostra (Sample Volume Adequacy, SVA), padrões quantitativos internos alto e baixo (Internal Quantitative Standard High and Low, IQS-H e IQS-L), parâmetros específicos do lote (Lot Specific Parameters, LSP) e um controlo de verificação da sonda (Probe Check Control, PCC).

- **Adequação do volume da amostra (SVA):** Assegura que a amostra foi corretamente adicionada ao cartucho. A SVA verifica se foi adicionado o volume correto de amostra na câmara de amostras. A SVA é aprovada se cumprir os critérios de aceitação. Se a SVA não for aprovada, será apresentado **ERROR 2096 (ERRO 2096)** se não houver amostra ou **ERROR 2097 (ERRO 2097)** se a amostra for insuficiente. O sistema impedirá o processamento do teste.
- **Padrões quantitativos internos alto e baixo (IQS-H e IQS-L):** o IQS-H e o IQS-L são dois controlos de ARN não relacionados com o VIH que estão incluídos em cada cartucho e passam por todo o processo de teste. Estes são utilizados para a quantificação através da utilização de parâmetros específicos do lote para o cálculo da concentração de ARN do VIH-1 na amostra. Além disso, o IQS-H e o IQS-L detetam a inibição associada à amostra da reação de RT-PCR, atuando assim como controlos de processamento de amostras. O IQS-H e o IQS-L são aprovados se os limiares de ciclo (Ct) estiverem dentro do intervalo válido.
- **Parâmetros específicos do lote (LSP) para quantificação** — Cada lote de kit tem LSP integrados gerados a partir de um painel de calibração de VIH-1, rastreável ao 4.º padrão internacional da OMS para o VIH-1 (código NIBSC 16/194) e o IQS-H e IQS-L. Os LSP são exclusivos para cada lote de kit e são utilizados para garantir a quantificação correta.
- **Controlo de verificação da sonda (PCC):** Antes do início da reação de PCR, o GeneXpert Instrument System mede o sinal de fluorescência das sondas para monitorizar a reidratação das esferas, o enchimento do tubo de reação, a integridade da sonda e a estabilidade do corante. O PCC é aprovado se os sinais de fluorescência cumprirem os critérios de aceitação atribuídos.

15 Interpretação dos resultados

Os resultados são automaticamente interpretados pelo sistema do instrumento GeneXpert por meio da medição de sinais fluorescentes e algoritmos de cálculo integrados, e são apresentados de forma clara na janela **Ver resultados (View Results)** (Figura 3 a Figura 11). Os resultados possíveis são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados e interpretação

Resultado	Interpretação
VIH-1 DETETADO (HIV-1 DETECTED) XX cópias/mL (log X.XX) Consulte Figura 3 e Figura 9.	O ARN do VIH-1 é detetado com XX cópias/mL (log XXX) - O ARN do VIH-1 tem um valor quantitativo dentro do intervalo quantitativo do teste $-(40-1 \times 10^7)$ cópias/mL). - IQS-H e IQS-L: APROVADO (PASS). - Verificação da sonda: APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
VIH-1 DETETADO (HIV-1 DETECTED) $> 1 \times 10^7$ cópias/mL Ver Figura 4.	O ARN do VIH-1 é detetado acima do intervalo de medição analítica. - IQS-H e IQS-L: APROVADO (PASS). - Verificação da sonda: APROVADO (PASS). Todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
VIH-1 DETETADO (HIV-1 DETECTED) < 40 cópias/mL Ver Figura 5.	O ARN do VIH-1 é detetado abaixo do intervalo de medição analítica. - IQS-H e IQS-L: APROVADO (PASS). - Verificação da sonda: APROVADO (PASS). Todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
VIH-1 NÃO DETETADO (HIV-1 NOT DETECTED) Consulte Figura 6 e Figura 10.	O ARN do VIH-1 não foi detetado. Este resultado não significa que o doente não apresenta o vírus. - IQS-H e IQS-L: APROVADO (PASS). - Verificação da sonda: APROVADO (PASS). Todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
INVÁLIDO (INVALID) Ver Figura 7.	Não é possível determinar a presença ou a ausência de ARN do VIH-1. Repita o teste de acordo com as instruções da Secção 16.2. - IQS-H e/ou IQS-L: FALHOU (FAIL); Os limiares de ciclo (Cts) não estão dentro do intervalo válido. - Verificação da sonda: APROVADO (PASS). Todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
ERRO (ERROR) Ver Figura 8.	Não é possível determinar a presença ou a ausência de ARN do VIH-1. Repita o teste de acordo com as instruções da Secção 16.2. Verificação da sonda: FALHOU (FAIL); um ou todos os resultados de verificação da sonda falharam.
SEM RESULTADO (NO RESULT) Ver Figura 11.	Não é possível determinar a presença ou a ausência de ARN do VIH-1. Repita o teste de acordo com as instruções da Secção 16.2. SEM RESULTADO (NO RESULT) indica que foram recolhidos dados insuficientes. Por exemplo, o utilizador parou um teste que estava a decorrer.

Nota

Os resultados podem ser convertidos de cópias/mL para UI/mL no software. Consulte o *GeneXpert Dx System Operator Manual* ou o *GeneXpert Infinity System Operator Manual* para obter instruções sobre como alterar esta definição.

O fator de conversão para o teste Xpert HIV-1 VL XC é de 1 cópia = 2,06 unidades internacionais (UI).

Nota

As capturas de ecrã do ensaio são meramente exemplificativas. O número da versão pode ser diferente das capturas de ecrã apresentadas neste folheto informativo.

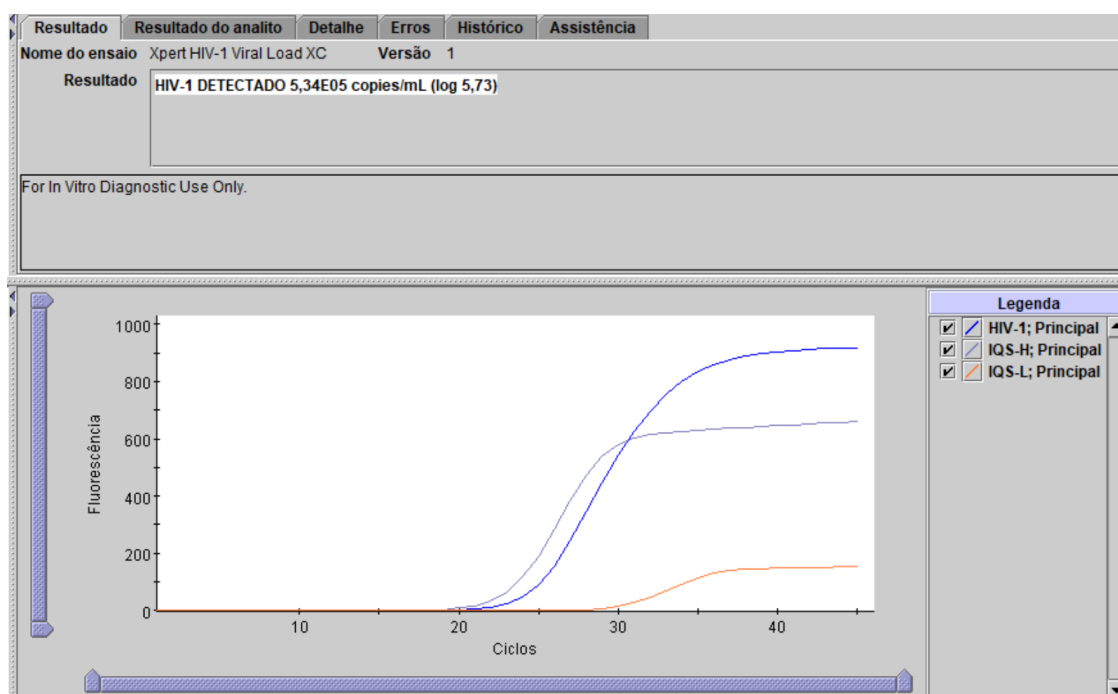


Figura 3. Resultado (Result): VIH-1 detetado e quantificado (GeneXpert Dx System e GeneXpert Infinity System)

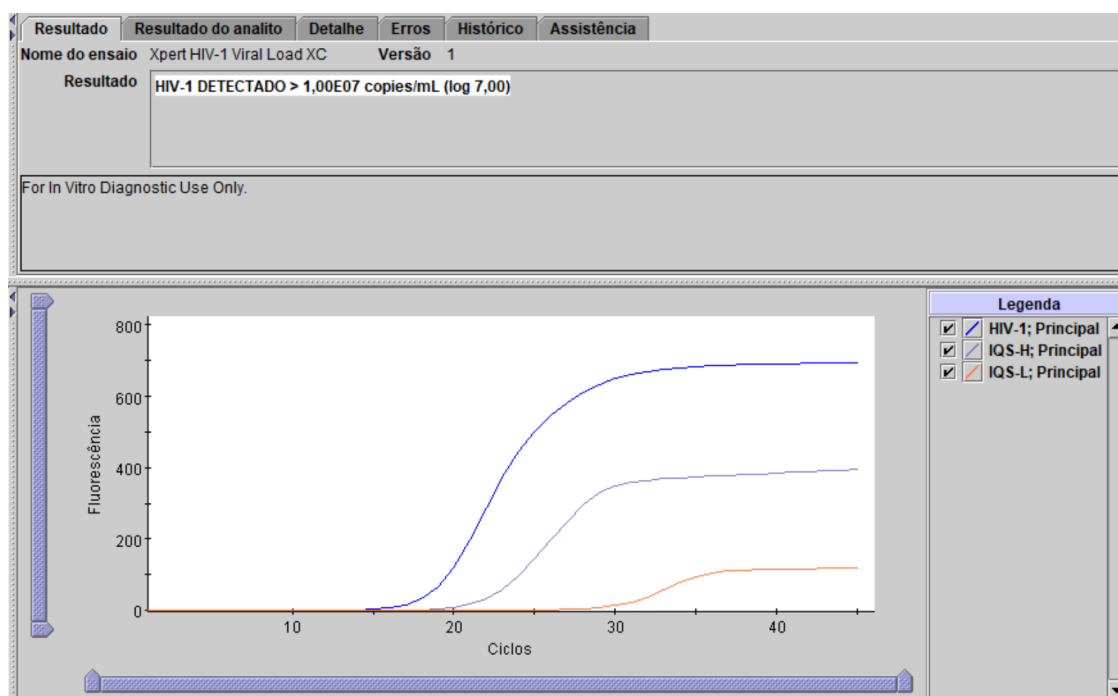


Figura 4. Resultado (Result): VIH-1 detetado mas com um título acima do intervalo quantitativo do teste (GeneXpert Dx System e GeneXpert Infinity System)

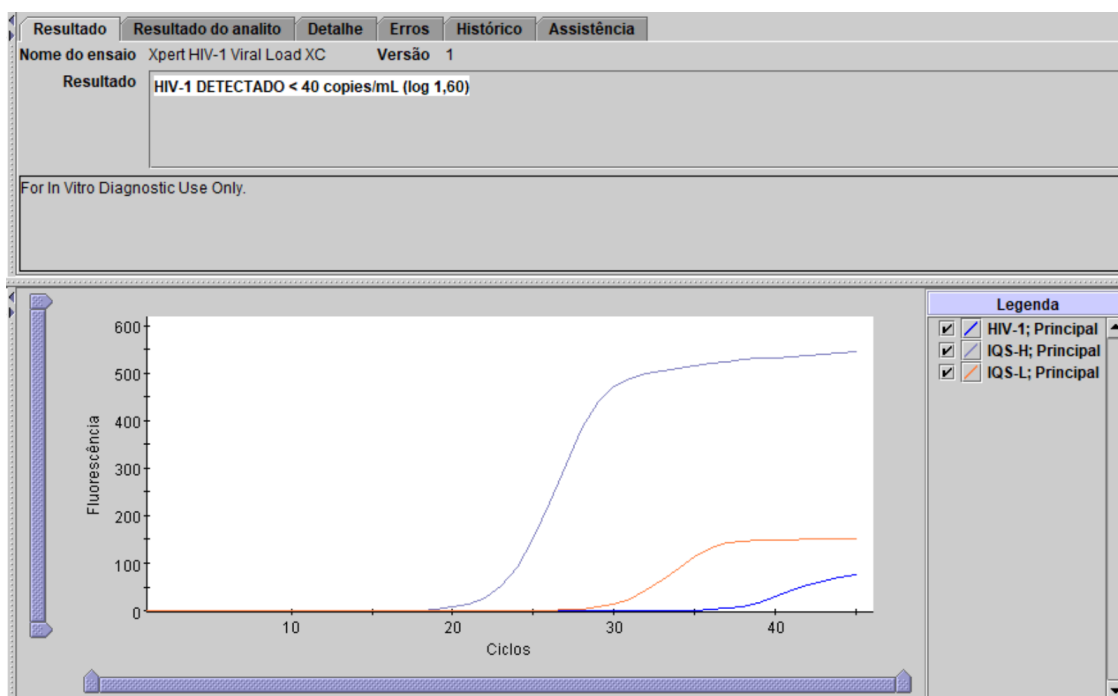


Figura 5. Resultado (Result): VIH-1 detetado mas com um título abaixo do intervalo quantitativo do teste (GeneXpert Dx System e GeneXpert Infinity System)

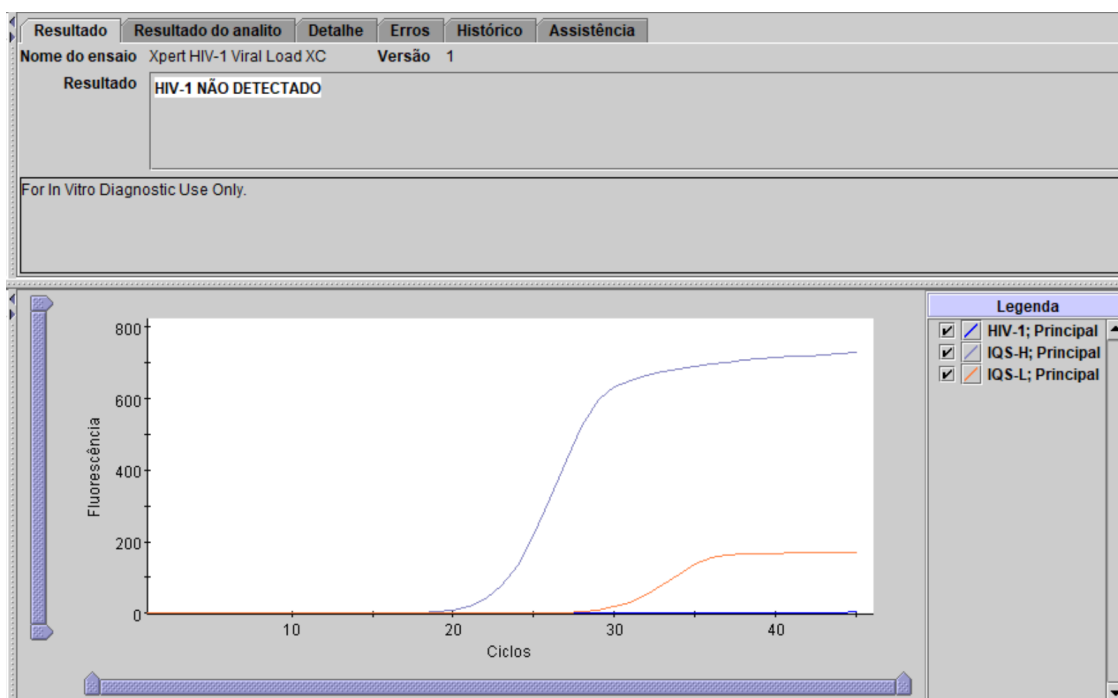


Figura 6. Resultado (Result): VIH-1 não detetado (GeneXpert Dx System e GeneXpert Infinity System)

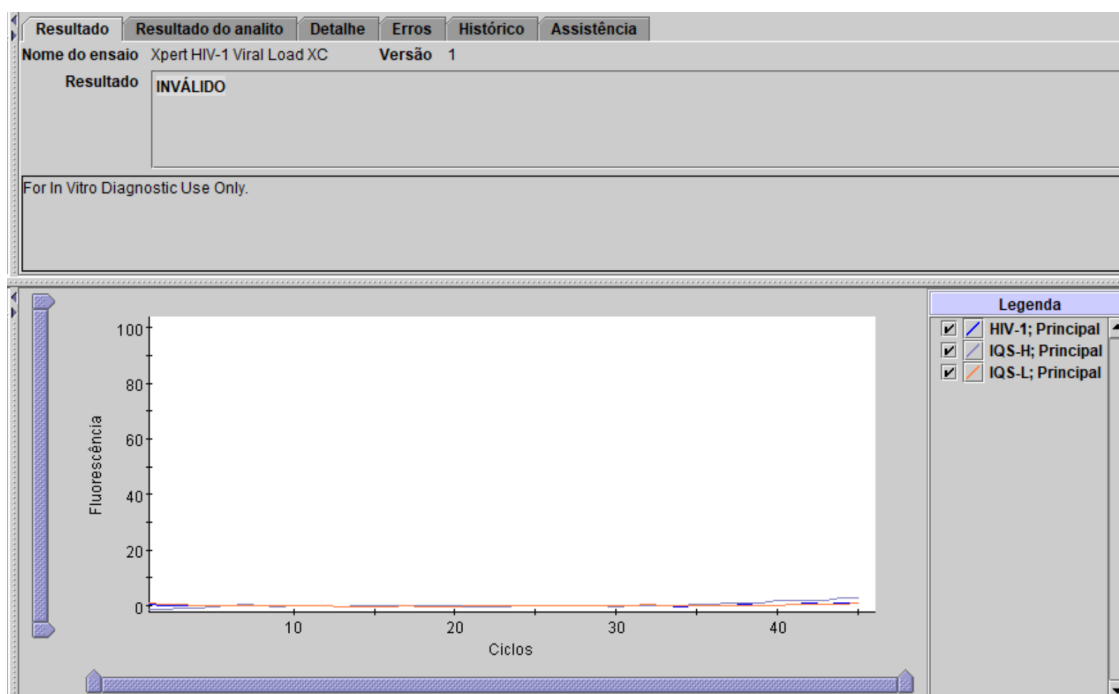


Figura 7. Resultado inválido (GeneXpert Dx System e GeneXpert Infinity System)

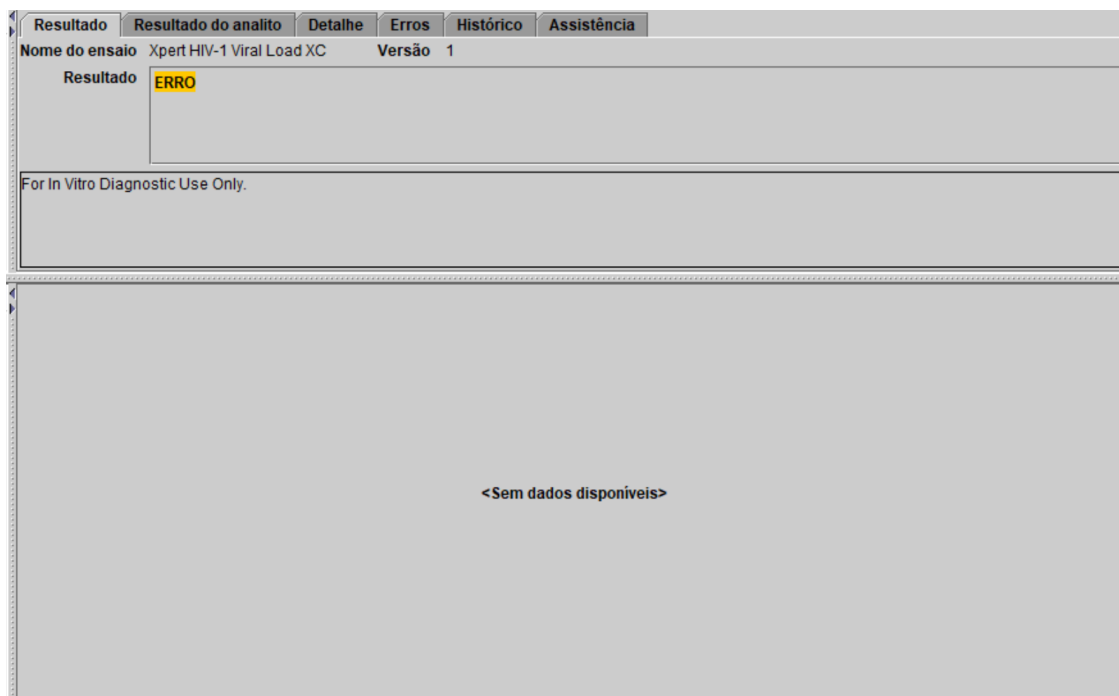


Figura 8. Resultado (Result): Erro (GeneXpert Dx System e GeneXpert Infinity System)

The screenshot displays the 'Test Result' interface of the GeneXpert Edge Software. The header includes the GeneXpert logo and 'EDGE SOFTWARE'. Navigation buttons for 'VIEW PREVIOUS TESTS' and 'HOME' are in the top right. The main content area shows patient and assay information, a large result box, start time, and a disclaimer. A 'PRINT RESULT' button is at the bottom.

Patient/Sample ID	Cartridge S/N
A123456	284986981

Assay
Xpert HIV-1 Viral Load XC

Result
HIV-1 DETECTED 4.93E05 copies/mL (log 5.69)

Start Time
12/01/21 18:27:48

Test Disclaimer
For In Vitro Diagnostic Use Only.

PRINT RESULT

Cepheid.

Figura 9. Resultado (Result): VIH-1 detetado (GeneXpert Edge System)

The screenshot displays the 'Test Result' interface of the GeneXpert Edge Software, showing a negative result. The layout is identical to Figure 9, but the result text is 'HIV-1 NOT DETECTED'.

Patient/Sample ID	Cartridge S/N
B123456	239021308

Assay
Xpert HIV-1 Viral Load XC

Result
HIV-1 NOT DETECTED

Start Time
12/01/21 18:27:48

Test Disclaimer
For In Vitro Diagnostic Use Only.

PRINT RESULT

Cepheid.

Figura 10. Resultado (Result): VIH-1 não detetado (GeneXpert Edge System)

GeneXpert®
EDGE SOFTWARE

Test Result

VIEW
PREVIOUS
TESTS

HOME

Patient/Sample ID	Cartridge S/N
C123456	201863204
Assay	
Xpert HIV-1 Viral Load XC	
Result	Start Time
NO RESULT - REPEAT TEST	12/02/21 11:45:39
	Test Disclaimer
	For In Vitro Diagnostic Use Only.

PRINT RESULT



Figura 11. Sem resultado - Repetir teste (No Result - Repeat Test) (GeneXpert Edge System)

16 Repetição de um teste

16.1 Motivos para repetir o teste

Se ocorrer algum dos resultados de teste mencionados abaixo, repita o teste de acordo com as instruções da Secção 16.2.

- Um resultado **INVÁLIDO (INVALID)** indica uma ou mais das ocorrências a seguir:
 - Os Ct do IQS-H e/ou IQS-L não estão dentro do intervalo válido.
 - A amostra não foi processada adequadamente ou a PCR foi inibida.
- Um resultado **ERRO (ERROR)** indica que o teste foi abortado. As causas possíveis incluem: foi adicionado um volume de amostra insuficiente, o tubo de reação não foi adequadamente enchido, foi detetado um problema de integridade da sonda de reagente ou o limite máximo de pressão foi excedido.
- **SEM RESULTADO (NO RESULT)** indica que foram recolhidos dados insuficientes. Por exemplo, o operador parou um teste que estava em curso ou a alimentação elétrica falhou.

16.2 Procedimento de repetição do teste

Se o resultado de um teste for **INVÁLIDO (INVALID)**, **ERRO (ERROR)** ou **SEM RESULTADO (NO RESULT)**, utilize um novo cartucho para repetir o teste da amostra afetada (não reutilize o cartucho).

1. Retire um novo cartucho do kit.
2. Passe para a Secção 12, Procedimento, incluindo a Secção 12.2, Preparação do cartucho, e a Secção 12.3, Iniciar o teste.

17 Limitações

- Recomenda-se a aplicação de boas práticas de laboratório e a troca de luvas entre o manuseamento de amostras, para evitar a contaminação de amostras ou reagentes.
- Mutações raras, deleções ou inserções nas regiões-alvo do HIV-1 VL XC test podem afetar a ligação do primer e/ou da sonda, resultando na subquantificação ou na incapacidade de detetar o vírus.
- Os doentes que receberam terapêuticas CAR-T podem apresentar resultados positivos com Xpert (HIV-1 Qual XC, HIV-1 VL, etc.) devido à presença do alvo LTR em certos produtos de células T com recetor de antígeno quimérico (CAR-T). Devem ser realizados testes de confirmação adicionais para determinar o estado de VIH do doente em pessoas que receberam tratamento com CAR-T.
- O HIV-1 VL XC test foi validado apenas para utilização com plasma K2 EDTA e PPT-EDTA. A análise de outros tipos de amostras pode dar origem a resultados imprecisos.
- Um resultado negativo no teste não exclui a infeção pelo VIH-1. Os resultados do HIV-1 VL XC test devem ser interpretados em conjunto com a apresentação clínica e outros marcadores laboratoriais.
- Antes de mudar de uma tecnologia para a seguinte, a Cepheid recomenda que os utilizadores realizem estudos de correlação de métodos no respetivo laboratório para qualificar as diferenças de tecnologia.
- A obtenção de resultados fiáveis depende da colheita, transporte, conservação e processamento adequados das amostras.
- A quantificação do ARN do VIH-1 depende do número de partículas virais presentes numa amostra e pode ser afetada pelos métodos de colheita de amostras, por fatores do doente (ou seja, idade, presença de sintomas) e/ou pelo estágio da infeção.
- Uma amostra que produza um resultado **INVALID (INVÁLIDO)** duas vezes pode conter um inibidor, pelo que não se recomenda repetir o teste.

18 Características de desempenho

18.1 Sensibilidade analítica (Limite de detecção [LoD] e inclusividade)

O limite de detecção (LoD) do Xpert HIV-1 VL XC test foi determinado para o grupo M subtipo B, testando diluições em série preparadas a partir da 4.ª norma internacional da OMS para o VIH-1 (código NIBSC: 16/194) em plasma EDTA K2 negativo para o VIH-1. No total, foram testados seis níveis de concentração diferentes da norma internacional da OMS e um controlo negativo com três lotes de kits. Cada nível de concentração foi testado durante três dias, com 24 réplicas por lote de kit, num total de 72 réplicas por nível de concentração.

Os resultados são apresentados na Tabela 2. O estudo demonstrou que o Xpert HIV-1 VL XC test detectou o ARN do VIH-1 para a norma internacional da OMS a uma concentração de 13,6 cópias/ml em plasma K2 EDTA com uma taxa de positividade de 95%, conforme determinado pela regressão PROBIT.

Tabela 2. Limite de detecção para o Xpert HIV-1 VL XC test utilizando a 4.ª norma internacional da OMS para o VIH-1

Grupo/Subtipo	Concentração nominal de VIH-1 (cópias/ml)	Número de réplicas válidas	Número de réplicas positivas	Taxa de positividade (%)	LoD com 95% de probabilidade estimado por Probit (Intervalo de confiança de 95%)
Grupo M/ Subtipo B	0	72	0	0	13,6 cópias/ml (11,7–15,6)
	1	72	13	18	
	2,5	72	31	43	
	5	72	45	63	
	10	72	60	83	
	20	72	70	97	
	40	72	72	100	

O limite de detecção para o VIH-1 do Grupo M, subtipos A, C, D, F, G, H, J, K, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C, CRF-06, e para o grupo N, o grupo O e o grupo P foi determinado através de teste de diluições em série de stocks de culturas celulares ou de amostras clínicas representativas de cada grupo e subtipo de VIH-1 em plasma EDTA K2 negativo para o VIH-1. No total, foram testados seis níveis de concentração de cada grupo e subtipo de VIH-1 com um lote de kits ao longo de três dias, para um total de 24 réplicas por nível de concentração.

A atribuição da concentração nominal dos stocks de culturas celulares e das amostras clínicas foi determinada utilizando testes de carga viral do VIH-1 com marcação CE.

A concentração de ARN do VIH-1 que pode ser detetada com uma taxa de positividade de 95% foi determinada por regressão PROBIT. Os resultados para cada um dos subtipos A, C, D, F, G, H, J, K, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C, CRF-06 do VIH-1 do grupo M, grupo N, grupo O e grupo P são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Limite de detecção para os subtipos A, C, D, F, G, H, J, K, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C, CRF-06 do VIH-1 do grupo M, grupo N, grupo O e grupo P em plasma K2 EDTA

Grupo	Subtipo	LoD por PROBIT(cópias/ml)	Intervalo de confiança de 95% (cópias/ml)
Grupo M	A	15,9	12,1–19,7
	C	13,2	10,2–16,3
	D	17,7	13,5–21,8

Grupo	Subtipo	LoD por PROBIT(cópias/ml)	Intervalo de confiança de 95% (cópias/ml)
	F	18,1	14,5–21,6
	G	18,0	13,7–22,3
	H	7,9	6,2–9,5
	J	14,2	10,6–17,7
	K	16,9	12,7–21,0
	CRF A/B	13,1	9,9–16,3
	CRF A/E	14,2	10,7–17,6
	CRF A/G	17,4	13,2–21,6
	CRF B/C	17,0	13,3–20,8
	CRF 06	10,8	8,4–13,2
Grupo N	N/A	16,5	12,2–20,8
Grupo O	N/A	9,0	6,8–11,1
Grupo P	N/A	4,9	3,9–5,9

18.2 Limite de quantificação (LdQ)

O limite inferior de quantificação (LdQ) é definido como a concentração mais baixa de ARN do VIH-1 que é quantificada com precisão e exatidão aceitáveis e é determinado utilizando o erro analítico total (EAT) e uma abordagem baseada na diferença entre duas medições. O EAT para o Xpert HIV-1 VL XC foi calculado utilizando estimativas determinadas através da análise de dados do estudo do LoD (padrão internacional da OMS) e dados de testes efetuados com três amostras clínicas de VIH-1 do subtipo B em plasma K2 EDTA (valor atribuído com um teste de carga viral do VIH-1 com marcação CE) com uma concentração de ARN oVIH-1 de 40 cópias/ml, utilizando dois lotes de kit com 16 réplicas por lote de kit.

O EAT foi estimado com o modelo de Westgard de acordo com as orientações do CLSI com o critério absoluto, $[(\text{viés absoluto}) + 2 \text{ DP}] \leq 1 \log_{10} \text{ cópias/ml}]$.⁹ A abordagem do tipo diferença entre duas medições foi avaliada com o critério, $[(2 \times \text{raiz quadrada}(2) \times \text{DP}) \leq 1 \log_{10} \text{ cópias/ml}]$.

As análises do LdQ para cada amostra são apresentadas na Tabela 4. Os resultados demonstram que o teste Xpert HIV-1 VL XC consegue determinar 40 cópias/ml de ARN do VIH-1 com exatidão e precisão aceitáveis.

Tabela 4. Determinação do LdQ para o teste Xpert HIV-1 VL XC

Amostra de VIH-1 do subtipo B	Lote do kit	N	Conc. nominal do VIH-1 ($\log_{10}$ cópias/ml)	Conc. observada do VIH-1 ($\log_{10}$ cópias/ml)	Viés	DP total	Erro analítico total ^a	Abordagem das duas medições ^b
OMS	1	24	1,60	1,51	-0,09	0,14	0,37	0,39
	2	24	1,60	1,48	-0,12	0,17	0,47	0,49
	3	24	1,60	1,56	-0,04	0,31	0,65	0,87
Amostra clínica 1	1	16	1,60	1,65	0,05	0,10	0,25	0,29
	2	16	1,60	1,63	0,03	0,11	0,25	0,32
Amostra clínica 2	1	16	1,60	1,80	0,20	0,12	0,44	0,35
	2	16	1,60	1,73	0,13	0,12	0,37	0,34

Amostra de VIH-1 do subtipo B	Lote do kit	N	Conc. nominal do VIH-1 (log ₁₀ cópias/ml)	Conc. observada do VIH-1 (log ₁₀ cópias/ml)	Viés	DP total	Erro analítico total ^a	Abordagem das duas medições ^b
Amostra clínica 3	1	16	1,60	1,45	-0,15	0,29	0,72	0,81
	2	16	1,60	1,62	0,02	0,16	0,33	0,45

^a EAT calculado de acordo com o modelo de Westgard, em que $[EAT = |Viés| + (2 \times DP) \leq 1 \log_{10} \text{ cópias/ml}]$, garantindo que existe 95% de probabilidade de que a medição vá ser inferior a $1 \log_{10} \text{ cópias/ml}$ em relação ao valor verdadeiro.

^b Abordagem das duas medições $[(2 \times \text{raiz quadrada}(2 \times DP) \leq 1 \log_{10} \text{ cópias/ml})]$ indica que uma diferença inferior a $1 \log_{10} \text{ cópias/ml}$ pode ser explicada por um erro de medição aleatório.

18.3 Precisão e reprodutibilidade

A precisão e a reprodutibilidade do teste Xpert HIV-1 VL XC foram estabelecidas num estudo em três centros, em ocultação utilizando um painel com sete membros de material de referência de VIH-1 adicionado a plasma EDTA negativo para o VIH-1 com concentrações de ARN que abarcavam o intervalo de quantificação do teste Xpert HIV-1 VL XC. Dois operadores em cada um dos três centros do estudo testaram um painel de sete amostras duas vezes por dia ao longo de seis dias de teste. Dois centros utilizaram instrumentos GeneXpert Dx e um local utilizou um instrumento Infinity-80. Foram utilizados três lotes de kit do teste Xpert HIV-1 VL XC no estudo. O estudo de precisão/reprodutibilidade foi avaliado de acordo com as orientações do CLSI.¹⁰

A reprodutibilidade do teste Xpert HIV-1 VL XC foi avaliada utilizando a análise ANOVA hierárquica com termos para centro/instrumento, lote, dia, execução e intra-execução. Calculou-se o desvio padrão e a percentagem de variabilidade devido a cada componente das concentrações log₁₀ transformadas do VIH-1 (consultar a Tabela 5).

Tabela 5. Contributo do teste Xpert HIV-1 VL XC para a variância total e a precisão total

Concentração de ARN do VIH-1 esperada (cópias/ml)	N	Média aritmética ^a	Fonte da variância													
			Local		Lote		Operador		Dia		Execução		Intraexecução		Total	
			DP ^b	(%)	DP	(%)	DP	(%)	DP	(%)	DP	(%)	DP	(%)	DP	CV (%) ^c
40 cóp/ml	143 ^d	1,59	0,01	0,55	0,03	2,15	0,04	5,97	0,05	7,80	0,00	0,00	0,16	83,53	0,17	10,69
200 cóp/ml	144	2,28	0,02	5,52	0,03	9,27	0,01	2,08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,09	83,14	0,10	4,39
1x10 ³ cóp/ml	144	2,99	0,00	0,00	0,02	9,75	0,00	0,00	0,02	13,86	0,00	0,00	0,06	76,38	0,06	2,01
1x10 ⁴ cóp/ml	144	3,98	0,01	4,72	0,02	15,66	0,00	0,00	0,00	1,00	0,01	6,19	0,04	72,43	0,05	1,26
1x10 ⁶ cóp/ml	143 ^e	6,01	0,01	3,40	0,03	15,35	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	81,25	0,07	1,16
1x10 ⁷ cóp/ml	144	6,96	0,00	0,00	0,04	17,70	0,00	0,00	0,03	10,97	0,00	0,00	0,09	71,32	0,10	1,44

^a Média de cóp/ml log₁₀ do ARN do VIH-1

^b DP em log₁₀

^c CV = (DP total/média)*100

^d 1 amostra com resultado "VIH-1 não detetado" ("HIV-1 Not Detected") foi excluída

^e 1 amostra com resultado "Erro" ("Error") foi excluída

18.4 Intervalo linear

O intervalo linear do Xpert HIV-1 VL XC test foi determinado através da análise de um painel de nove membros, variando entre 15 cópias/ml e $1,2 \times 10^7$ cópias/ml, preparado por diluições paralelas de material de referência do VIH-1 (VIH-1 do subtipo B) em plasma K2 EDTA negativo para o VIH-1. O material de referência utilizado foi calibrado de acordo com a 4.ª norma internacional da OMS para o VIH-1 (código NIBSC: 16/194). O painel foi testado utilizando dois lotes de kits do Xpert HIV-1 VL XC test, resultando num total de 24 ou 48 réplicas por membro do painel.

A análise de linearidade foi efetuada de acordo com as diretrizes do CLSI.¹¹ Os resultados são apresentados na Figura 12. O Xpert HIV-1 VL XC test é linear de 20 cópias/ml a 1×10^7 cópias/ml com um $R^2 > 0,99$.

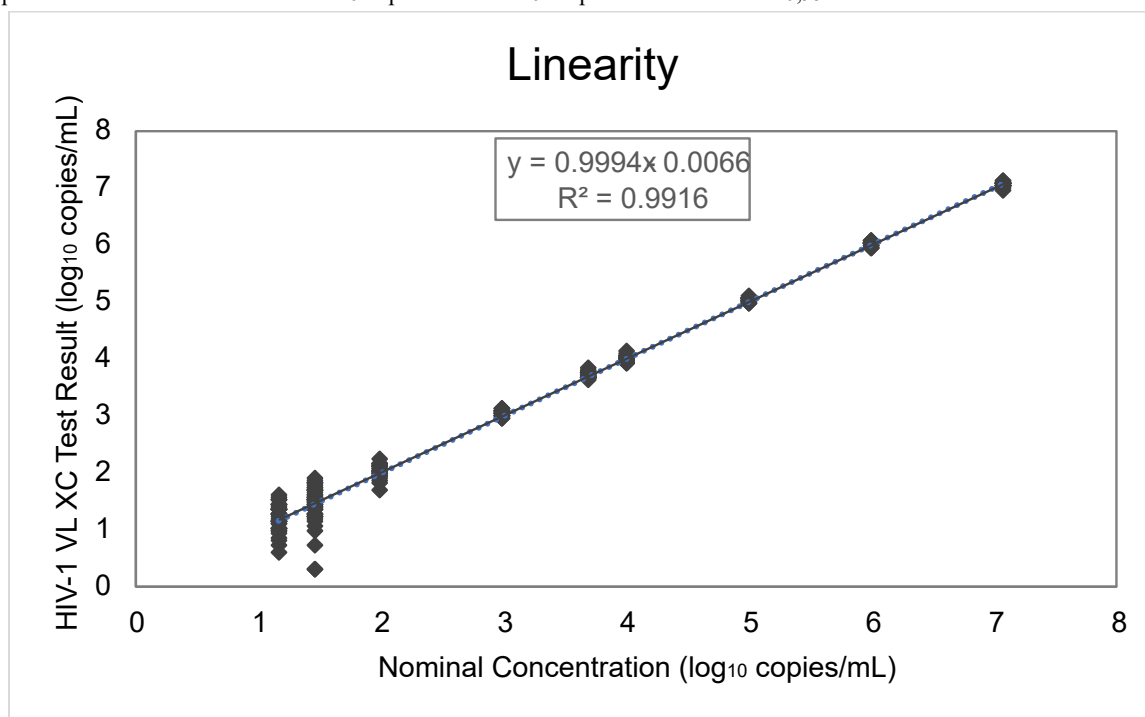


Figura 12. Linearidade do Xpert HIV-1 VL XC test

18.5 Reatividade analítica (inclusividade)

A reatividade analítica (inclusividade) para o Xpert HIV-1 VL XC test foi demonstrada através da análise do VIH-1 do Grupo M, subtipos A, B, C, D, F, G, H, J, K, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C, CRF-06, grupo N, grupo O e grupo P em vários níveis de concentração que abrangem o intervalo quantitativo do teste de $40-1 \times 10^7$ cópias/ml, dependendo do subtipo/grupo. Cada nível de concentração foi testado em, pelo menos, oito réplicas, utilizando dois lotes de kits do Xpert HIV-1 VL XC test. A concentração média log₁₀ obtida para cada subtipo/grupo e nível de concentração foi quantificada dentro de $\pm 0,5$ log₁₀ da concentração de entrada atribuída e cada regressão linear teve um $R^2 > 0,98$ (ver Tabela 6, Tabela 7 e Tabela 8).

Tabela 6. Reatividade analítica (inclusividade) para o Xpert HIV-1 VL XC test, subtipos do VIH-1 do grupo M

Subtipo do VIH-1 do grupo M	Concentração nominal (log ₁₀ cópias/ml)	Xpert HIV-1 VL XC Resultado (log ₁₀ cópias/ml)	Delta (log ₁₀ cópias/ml)	R ²
A	6,0	5,91	0,09	0,996
	4,0	3,99	0,01	
	2,0	2,02	-0,02	
	1,3	1,37	-0,07	
B	7,0	7,02	-0,02	0,998

Subtipo do VIH-1 do grupo M	Concentração nominal (log ₁₀ cópias/ml)	Xpert HIV-1 VL XC Resultado (log ₁₀ cópias/ml)	Delta (log ₁₀ cópias/ml)	R ²
	5,0	5,12	-0,12	
	3,0	3,14	-0,14	
	1,3	1,34	-0,04	
C	6,0	5,89	0,11	0,994
	4,0	3,99	0,01	
	2,0	2,03	-0,03	
	1,3	1,33	-0,03	
D	6,0	5,83	0,17	0,995
	4,0	3,93	0,07	
	2,0	2,00	0,00	
	1,3	1,39	-0,09	
F	6,0	5,74	0,26	0,988
	4,0	3,83	0,17	
	2,0	1,79	0,21	
	1,3	1,12	0,18	
G	6,0	5,89	0,11	0,994
	4,0	3,92	0,08	
	2,0	1,95	0,05	
	1,3	1,16	0,14	
H	5,0	4,92	0,08	0,988
	4,0	3,94	0,06	
	2,0	1,99	0,01	
	1,3	1,52	0,08	
J	2,3	2,36	-0,05	NA ^a
	2,0	2,05	-0,05	
	1,3	1,42	-0,12	
K	4,0	3,86	0,14	0,980
	3,0	2,84	0,16	
	2,0	1,90	0,10	
	1,3	1,11	0,19	

^a A análise de regressão linear não foi efetuada para o VIH-1 do Grupo M, subtipo J e CRF-A/B devido à indisponibilidade de amostras que abrangessem um intervalo de concentrações maior.

Tabela 7. Reatividade analítica (inclusividade) para o Xpert HIV-1 VL XC test, CRF do VIH-1

CRF do VIH-1	Concentração nominal ($\log_{10}$ cópias/ml)	Xpert HIV-1 VL XC Resultado ($\log_{10}$ cópias/ml)	Delta ($\log_{10}$ cópias/ml)	R ²
CRF-A/B	2,3	2,39	-0,09	NA ^a
	2,0	1,97	0,03	
	1,3	1,32	-0,02	
CRF-A/E	6,0	5,95	0,05	0,992
	4,0	3,97	0,03	
	2,0	1,96	0,04	
	1,3	1,11	0,19	
CRF-A/G	6,0	5,87	0,13	0,991
	4,0	3,90	0,10	
	2,0	1,86	0,14	
	1,3	1,13	0,17	
CRF-B/C	6,0	5,70	0,30	0,995
	4,0	3,74	0,26	
	2,0	1,81	0,19	
	1,3	1,11	0,19	
CRF-06	7,0	6,94	0,06	0,997
	5,0	5,04	-0,04	
	3,0	3,05	-0,05	
	1,3	1,24	0,06	

^a A análise de regressão linear não foi efetuada para o VIH-1 do Grupo M, subtipo J e CRF-A/B devido à indisponibilidade de amostras que abrangessem um intervalo de concentrações maior.

Tabela 8. Reatividade analítica (inclusividade) para o Xpert HIV-1 VL XC test, Grupo N, Grupo O e Grupo P do VIH-1

Grupo VIH-1	Concentração nominal ($\log_{10}$ cópias/ml)	Xpert HIV-1 VL XC Resultado ($\log_{10}$ cópias/ml)	Delta ($\log_{10}$ cópias/ml)	R ²
N	7,0	6,78	0,22	0,994
	5,0	4,84	0,16	
	3,0	2,88	0,12	
	1,3	1,26	0,04	
O	6,0	5,96	0,04	0,995
	4,0	4,07	-0,07	
	2,0	2,12	-0,12	
	1,3	1,54	-0,24	
P	5,0	5,17	-0,17	0,996

Grupo VIH-1	Concentração nominal (log ₁₀ cópias/ml)	Xpert HIV-1 VL XC Resultado (log ₁₀ cópias/ml)	Delta (log ₁₀ cópias/ml)	R ²
	4,0	4,21	-0,21	
	2,0	2,21	-0,21	
	1,3	1,51	-0,21	

Além disso, a reatividade analítica (inclusividade) do Xpert HIV-1 VL XC test foi demonstrada através do teste de amostras de VIH-1, como se mostra em Tabela 9, representando o VIH-1 do Grupo M, subtipos A, B, C, D, F, G, H, J, K, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C, grupo N e grupo O. Cada amostra foi diluída a 3xLLoQ em plasma K2 EDTA e testada com um lote de kit do Xpert HIV-1 VL XC test. Todas as amostras testadas a 3xLLoQ foram comunicadas como VIH-1 detetado (Tabela 9).

Tabela 9. Amostras de VIH-1 testadas a 3xLLoQ

Grupo VIH-1	Subtipo/CRF	Número de amostras testadas	Número de amostras comunicadas como VIH-1 detetado
M	A	10	10
	B	10	10
	C	10	10
	D	10	10
	F	10	10
	G	10	10
	H	10	10
	J	4	4
	K	8	8
	CRF-A/E	10	10
	CRF-A/G	11	11
	CRF-B/C	5	5
N	NA	1	1
O	NA	10	10

18.6 Especificidade analítica (exclusividade)

A especificidade analítica do Xpert HIV-1 VL XC test foi avaliada através da adição de organismos potencialmente reativos por via cruzada ou interferentes a uma concentração de 1×10^6 UFC/ml para microrganismos, ou $\geq 1 \times 10^5$ cópias/ml ou TCID₅₀ para vírus, em plasma K2 EDTA negativo para o VIH-1 e em plasma K2 EDTA contendo material de referência para o VIH-1 a uma concentração de, aproximadamente, 3xLLoQ. O material de referência do VIH-1 utilizado foi calibrado de acordo com a 4.ª norma internacional da OMS para o VIH-1 (código NIBSC: 16/194). Os organismos testados são apresentados em Tabela 10. Nenhum dos organismos testados apresentou reatividade cruzada nem interferiu na quantificação do Xpert HIV-1 VL XC test.

Tabela 10. Organismos de especificidade analítica

Vírus	Bactérias	Fungos/Leveduras	Parasitas
Vírus chicungunha	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Candida albicans</i>	Leishmania major
Citomegalovírus	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Candida glabrata</i>	Plasmodium falciparum
Vírus de Epstein-Barr	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida tropicalis</i>	Trypanosoma brucei
Vírus da hepatite A	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Pneumocystis jirovecii	Trypanosoma cruzi
Vírus da hepatite B	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		
Vírus da hepatite C			
Vírus herpes simplex 1			
Vírus herpes simplex 2			
Herpesvírus humano 6			
Vírus da imunodeficiência humana 2			
Vírus linfotrófico humano de células T do tipo 1			
Vírus linfotrófico humano de células T do tipo 2			
Vírus da gripe A			

18.7 Substâncias potencialmente interferentes

Foi avaliada a suscetibilidade do Xpert HIV-1 VL XC test à interferência de níveis elevados de substâncias endógenas, de medicamentos prescritos a doentes infetados pelo VIH-1 ou a doentes que possam ter coinfeções ou outras comorbilidades, e de marcadores de doenças autoimunes. Os efeitos inibitórios foram avaliados na presença e ausência de material de referência do VIH-1 a uma concentração de aproximadamente 3 x LLoQ. O material de referência do VIH-1 utilizado foi calibrado de acordo com a 4.ª norma internacional da OMS para o VIH-1 (código NIBSC: 16/194).

Foi demonstrado que os níveis elevados das substâncias endógenas apresentadas na Tabela 11 não interferem com a quantificação do Xpert HIV-1 VL XC test nem afetam a especificidade do teste quando testado na presença e ausência de ARN do VIH-1. Todas as amostras testadas na presença de ARN do VIH-1 e da substância endógena foram quantificadas num intervalo de $\pm 0,5 \log_{10}$ cópias/ml da amostra de referência positiva para o VIH-1. Todas as amostras testadas na ausência de ARN do VIH-1 foram comunicadas como VIH-1 Não detetado, demonstrando que não houve impacto na especificidade do Xpert HIV-1 VL XC test.

Tabela 11. Substâncias endógenas e concentração testada

Substância	Concentração testada
Albumina	9 g/dL
Bilirrubina	40 mg/dL
Hemoglobina	1000 mg/dL
ADN humano	0,4 mg/dl
Triglicéridos	3000 mg/dl

Os componentes dos fármacos, tal como apresentados na Tabela 12, demonstraram não interferir com a quantificação nem afetar a especificidade do Xpert HIV-1 VL XC test quando testados a três vezes a concentração plasmática máxima (C_{max}) na presença e na ausência de ARN do VIH-1.

Tabela 12. Conjuntos de fármacos testados

Conjunto	Fármacos
1	Zidovudina, claritromicina, interferão alfa-2b, maraviroc, rilpivirina, ganciclovir
2	Sulfato de abacavir, peginterferão 2a, ribavirina ^a , emtricitabina, adefovir dipivoxil, entecavir, cloridrato de valganciclovir
3	Tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina, 3TC, raltegravir, etravirina
4	Estavudina, d4T, efavirenz, lopinavir, ciprofloxacina, sulfato de indinavir, aciclovir
5	Nevirapina, azitromicina, telbivudina, foscarnet ^a , cidofovir
6	Fosamprenavir cálcico, elvitegravir, darunavir, cobicistate, atazanavir
7	Paritaprevir, simeprevir
8	Daclatasvir, elbasvir, ledipasvir, ombitasvir, glecaprevir, velpatasvir, dasabuvir
9	Dolutegravir, bictegravir, doravirina, maraviroc
10	Paracetamol, ácido acetilsalicílico, atorvastatina, loratadina
11	Nadolol, ácido ascórbico, fenilefrina, ibuprofeno
12	Arteméter, desetilamodiaquina, mefloquina, quinina
13	Primaquina, cloroquina, doxiciclina
14	Rifampicina, INH, etambutol, pirazinamida
15	Moxifloxacina, levofloxacina, ampicilina, bedaquilina ^a
16	Trimetoprim/Sulfametoxazol, gentamicina, metronidazol, ceftriaxona

^a testados individualmente em vez de em combinação com outros componentes do medicamento

A testagem de amostras de plasma K2 EDTA de cinco indivíduos positivos para cada um dos marcadores de doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistémico [LES], anticorpos antinucleares [ANA] ou fator reumatoide [FR]) demonstrou não interferir com a quantificação do Xpert HIV-1 VL XC test nem afetar a especificidade do teste quando testado na presença e ausência de ARN do VIH-1.

18.8 Equivalência de matrizes (K2 EDTA e PPT-EDTA)

A equivalência de matrizes para o teste Xpert HIV-1 VL XC foi realizada com amostras clínicas emparelhadas de 50 indivíduos positivos para o VIH-1 e 25 dadores de sangue negativos para o VIH-1 colhidas em tubos de colheita com K2 EDTA e PPT-EDTA. Os títulos de VIH-1 das amostras emparelhadas (K2 EDTA e PPT-EDTA) dos indivíduos positivos para o VIH-1 abarcavam o intervalo quantitativo do teste, $40-1 \times 10^7$ cópias/ml.

A equivalência de matrizes para o teste Xpert HIV-1 VL XC foi demonstrada, tal como ilustrado na Figura 13. Todas as amostras positivas para o VIH-1 colhidas em meio PPT-EDTA produziram concentrações de ARN do VIH-1 dentro de $\pm 0,5 \log_{10}$ cópias/ml das amostras positivas para o VIH-1 colhidas em meio K2 EDTA quando testadas com o teste Xpert HIV-1 VL XC. Todas as 25 amostras emparelhadas negativas para o VIH-1 tiveram como resultado “VIH-1 não detetado”.

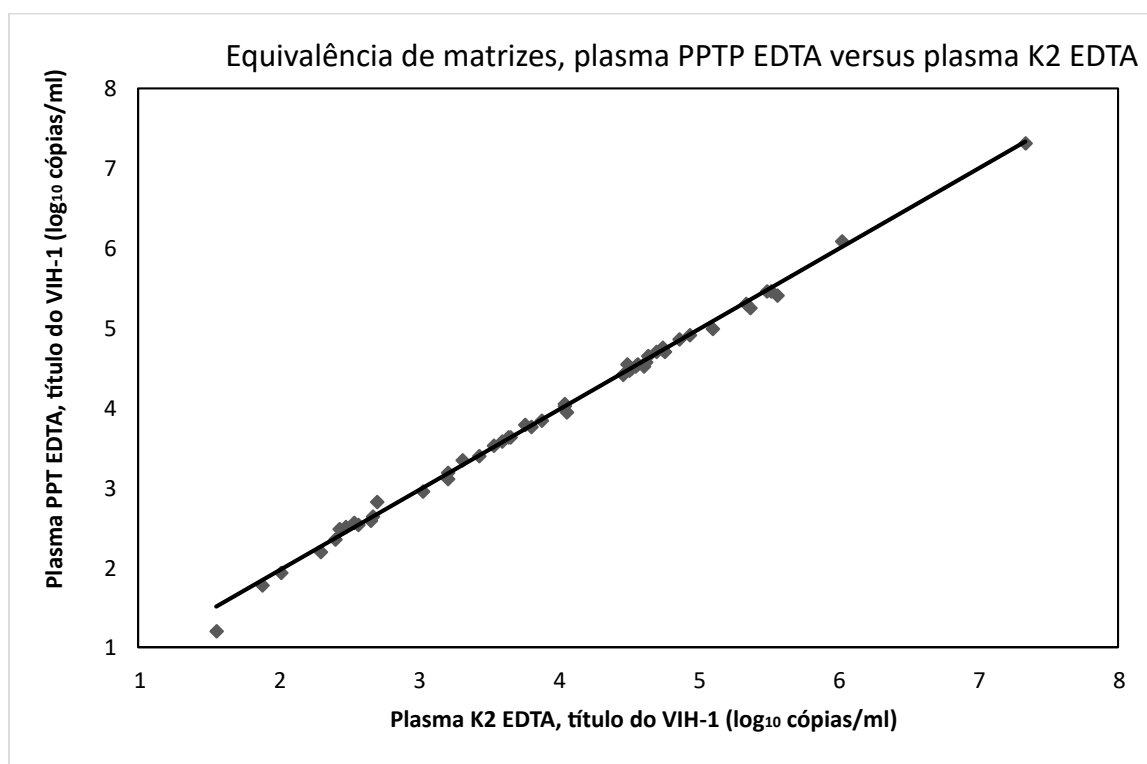


Figura 13. Regressão linear do título de VIH-1 (log₁₀ cópias/ml), plasma PPT-EDTA versus plasma K2 EDTA

18.9 Taxa de falha de todo o sistema

A taxa de falha de todo o sistema para o Xpert HIV-1 VL XC test foi determinada através de testes a 100 réplicas de plasma K2 EDTA enriquecido com uma amostra de VIH-1 subtipo B calibrada de acordo com a 4.^a norma internacional da OMS para o VIH-1 (código NIBSC 16/194). O plasma K2 EDTA foi enriquecido para uma concentração-alvo de 60 cópias/ml e testado com um lote de kit do Xpert HIV-1 VL XC test.

Os resultados deste estudo mostraram que todas as 100 réplicas foram válidas e apresentaram um resultado positivo para o VIH-1, o que resultou numa taxa de falha de todo o sistema de 0%.

18.10 Contaminação por transferência

Foi testada uma amostra positiva para VIH-1 com um título elevado ($>1 \times 10^7$ cópias/ml), imediatamente seguida do teste de uma amostra negativa para VIH-1 no mesmo módulo do instrumento GeneXpert. O procedimento foi repetido vinte (20) vezes em dois módulos diferentes. A taxa de contaminação por transferência para o tes Xpert HIV-1 VL XC foi de 0%.

19 Características de desempenho — Desempenho clínico

19.1 Especificidade

A especificidade do Xpert HIV-1 VL XC test foi avaliada utilizando 500 amostras de plasma com EDTA de dadores de sangue negativos para o VIH-1. Nenhuma das 500 amostras testadas foi detetada pelo Xpert HIV-1 VL XC test, o que equivale a uma especificidade de 100% (IC 95% = 99,2–100,0).

19.2 Correlação de métodos

Foi realizado um estudo multicêntrico para avaliar o desempenho do Xpert HIV-1 VL XC test em relação a um método comparador do teste de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT), utilizando amostras de plasma humano fresco e congelado colhidas de indivíduos com infeção conhecida por VIH-1. Das 362 amostras, cada uma proveniente de um único indivíduo, 206 (56,9%) foram colhidas de indivíduos do sexo masculino. A maioria dos indivíduos (94,5%; 342/362) encontrava-se na faixa etária dos 22 aos 59 anos. A classificação das amostras por subtipos do VIH-1 do Grupo M nesta população do estudo revelou ser de 25,1% para o subtipo B, 16,1% para subtipos não-B e 58,8% para subtipo desconhecido (Figura 14).

Registaram-se 21 resultados indeterminados, dos quais 14 foram resolvidos após repetição do teste. A taxa final de resultados indeterminados foi de 1,9% (7/362).

Das 362 amostras, 328 estavam dentro do intervalo de quantificação do Xpert HIV-1 VL XC e do teste comparador. A regressão de Deming mostra uma correlação elevada entre o Xpert HIV-1 VL XC test e o método comparador, com um declive de 0,9625 e uma interceção de 0,0198. O R^2 foi de 0,9561.

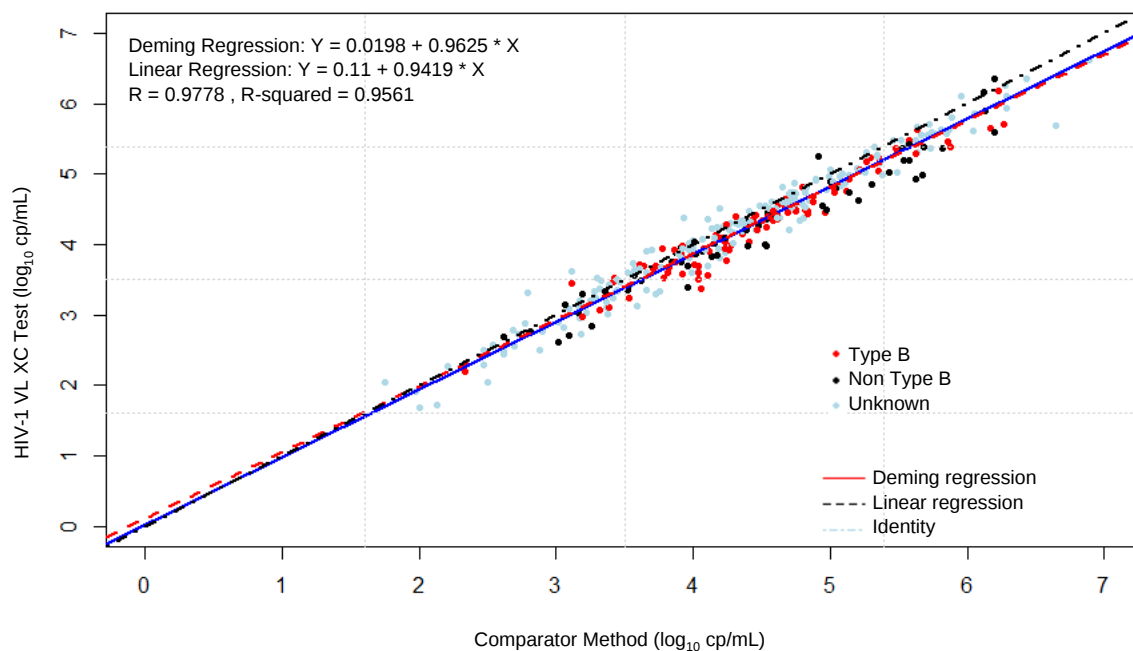


Figura 14. Correlação entre o Xpert HIV-1 VL XC test em relação a um método comparador

20 Bibliografia

1. Mellors JW, Rinaldo CR, Jr., Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272:1167–1170.
2. World Health Organization. What's new in Treatment Monitoring: Viral Load and CD4 Testing. Geneva. WHO. 2017
3. WHO International Standard; 4th HIV-1 International Standard (NIBSC code: 16/1094). National Institute for Biological Standards and Control; 2017.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
6. World Health Organization. Safe management of wastes from health-care activities. 2nd Edition. WHO, 2014. Accessed July 24, 2020 at <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548564>
7. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006.
8. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP17-A2. Wayne, PA, 2012.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline—Third Edition. CLSI document EP05-A3. Wayne, PA, 2014.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach. Approved Guideline. CLSI document EP06-A. Wayne, PA, 2003.

21 Locais das sedes da Cepheid

Sede empresarial

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefone: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

22 Assistência técnica

Antes de nos contactar

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

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

Estados Unidos

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

França

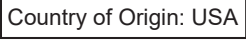
Telefone: + 33 563 825 319
E-mail:
support@cepheideurope.com

As informações de contacto de todos os escritórios de assistência técnica da Cepheid estão disponíveis no nosso website:

www.cepheid.com/en/support/contact-us.

Termos e Condições da Cepheid podem ser encontrados em <https://www.cepheid.com/en-US/support/order-management.html>.

23 Tabela de símbolos

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Marcação CE — Conformidade Europeia
	Não utilizar mais de uma vez
	Código do lote
	Consultar as instruções de utilização
	Fabricante
	País de fabrico
	Conteúdo suficiente para <i>n</i> testes
	Controlo
	Prazo de validade
	Limites de temperatura
	Riscos biológicos
	Cuidado
	Advertência
	Mandatário na Suíça
	Importador
	País de origem: Estados Unidos da América
	País de origem: Suécia



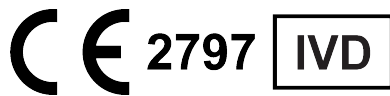
Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



24 Histórico de revisões

Descrição das alterações: 302-4124-PT, Rev. D para Rev. E.

Secção	Descrição da alteração
Declarações relativas a marcas registadas, patentes e direitos de autor	Ano de direitos de autor atualizado.
Materiais fornecidos	Esclarecimento da origem animal do estabilizador de proteínas utilizado no produto.
Controlo de qualidade	Atualização da descrição do controlo de processamento de amostras (SPC).
Bibliografia	Atualização do URL das publicações da Organização Mundial da Saúde (OMS).
Assistência técnica	Atualização das informações relativas ao website de apoio técnico.
Localização das sedes da Cepheid	Removido o endereço da sede europeia.
Tabela de símbolos	Atualização dos símbolos de acordo com a norma EN ISO 15223-1:2021 e adição dos símbolos de país de origem para os EUA e a Suécia.

