

# Xpert<sup>®</sup> BCR-ABL Ultra p190

**REF** GXBCRABLP190-CE-10

Instruções de utilização

**IVD**

## **Declarações relativas a marcas registadas, patentes e copyright**

### **Trademark, Patents and Copyright Statements**

Cepheid<sup>®</sup>, the Cepheid logo, GeneXpert<sup>®</sup>, and Xpert<sup>®</sup> 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.

© 2022–2023 Cepheid.

See Section 26, Revision History for a description of changes.

Cepheid<sup>®</sup>, o logótipo da Cepheid, GeneXpert<sup>®</sup>, e Xpert<sup>®</sup> 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.

© 2022–2023 Cepheid.

Consulte uma descrição das alterações em Histórico de revisões, na Secção 26.

# Xpert<sup>®</sup> BCR-ABL Ultra p190

---

Para utilização em diagnóstico *in vitro*.

## 1 Nome proprietário

Xpert<sup>®</sup> BCR-ABL Ultra p190

## 2 Nome comum ou usual

Xpert BCR-ABL Ultra p190

## 3 Finalidade

### 3.1 Utilização prevista

O teste Xpert<sup>®</sup> BCR-ABL Ultra p190 é um teste de diagnóstico *in vitro* para utilização no GeneXpert<sup>®</sup> Dx System da Cepheid para a quantificação dos transcritos de ARNm de BCR-ABL1 p190 e ABL1 em amostras de sangue periférico de doentes diagnosticados com leucemia mieloide crónica (LMC) e leucemia linfoblástica aguda (LLA) [t(9;22)(q34;q11)] Philadelphia positiva (Ph+) que expressem transcritos de fusão BCR-ABL1 tipo e1a2. O teste utiliza a transcrição reversa/ reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-qPCR) quantitativa, automatizada, que se destina a medir o rácio percentual de ARNm do BCR-ABL1 p190 versus ARNm do ABL1 em doentes LMC ou LLA t(9;22) positivos durante a monitorização do tratamento.

O teste não monitoriza outros transcritos de fusão resultantes de t(9;22) e não se destina ao diagnóstico de LMC ou LLA.

### 3.2 Utilizador/ambiente previsto

O teste Xpert BCR-ABL Ultra p190 destina-se a ser utilizado por utilizadores com formação em contexto de laboratório.

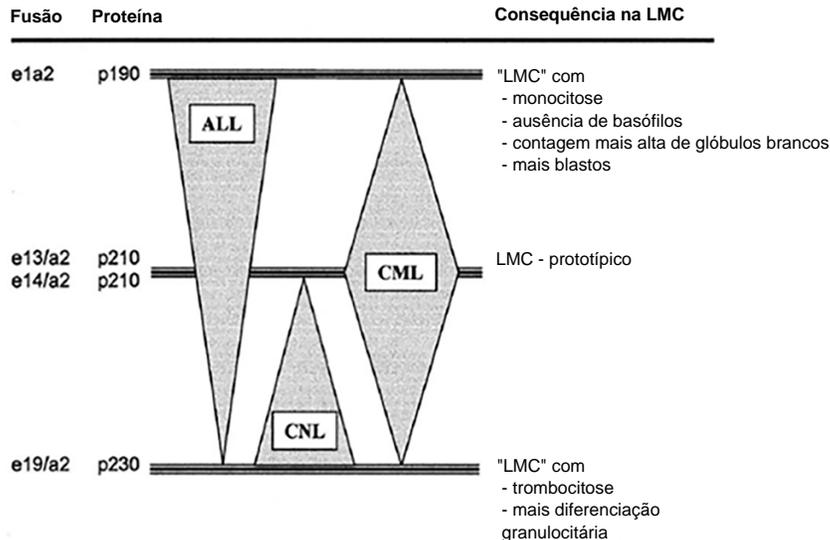
## 4 Resumo e explicação

O **cromossoma de Filadélfia (Ph)** é um cromossoma encurtado que resulta da translocação da parte 3' do gene ABL no cromossoma 9 para a parte 5' do gene BCR do cromossoma 22. O breakpoint do gene ABL é razoavelmente constante, ocorrendo na terminação 5' do exão a2, enquanto os breakpoints do gene BCR é variável, mas é maioritariamente aglomerado em 3 regiões diferentes (regiões de aglomerados de breakpoint [bcr, breakpoint cluster regions]). Dependendo do breakpoint no cromossoma 22, juntam-se segmentos de tamanho diferente com as sequências 3' do gene ABL. Existem breakpoints major (M-bcr), minor (m-bcr) e micro, que resultam cada um deles em transcritos de fusão de ARNm de diferente tamanho.<sup>1</sup>

O cromossoma Ph é observado em mais de 95% dos doentes com leucemia mieloide crónica (LMC) e em até 20%-30% dos adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA), 5% das crianças com LLA e em 1%-2% dos doentes com leucemia mieloide aguda (LMA).<sup>1</sup>

Na LMC, o BCR-ABL p210 está presente em mais de 95% dos doentes e também é encontrado em aproximadamente 30% dos doentes com LLA Filadélfia positivos (Ph+). Nos restantes doentes com LLA Ph+ e em casos raros de LMC (1%-3%), o BCR-ABL p190 também está presente. Na LMC, o BCR-ABL p210 e o p190 podem coexistir. Ambas as proteínas de fusão p210 e p190 demonstram um aumento da atividade da tirosina fosfoquinase em comparação com a proteína p145 c-abl normal.<sup>1,2</sup>

Em doentes com LLA Ph+, a forma p190 é detetada em aproximadamente 80% da LLA Ph+ da infância e em 20%-40% de LLA Ph+ em adultos.<sup>1</sup> Além disso, a frequência do cromossoma Ph aumenta com a idade, estando presente em 10% no grupo etário dos 15-30, em 25% no grupo etário dos 40-49 e em 20%-40% em doentes com LLA com mais de 50 anos.<sup>3-5</sup>



A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é um tumor hematológico maligno em que ocorre acumulação de glóbulos brancos imaturos pouco diferenciados, linfoblastos, na medula óssea, no sangue e noutros tecidos. A LLA é classificada como um cancro raro (doença órfã número ORPHA:513; GARD 522), com uma prevalência de 1,7/100 000. Nos Estados Unidos, a LLA é o cancro mais comum em crianças desde o nascimento aos 15 anos, contribuindo para 75% de todos os casos de leucemia infantil.<sup>6, 7</sup>

A presença do cromossoma Ph em doentes com LLA após consolidação é um fator preditivo importante de recidiva, pelo que se recomenda a monitorização. Contudo, não existem atualmente diretrizes estabelecidas que definam a frequência de monitorização de doentes com LLA, utilizando medições do transcrito BCR-ABL p190 para deteção de doença residual mínima (minimal residual disease, MRD). As diretrizes NCCN têm avaliações temporais definitivas para monitorização do BCR-ABL p210 em doentes com LMC, pelo que a medição do BCR-ABL p190 para monitorizar a LLA é efetuada em frequências semelhantes.<sup>5</sup>

A leucemia mieloide crónica (LMC) caracteriza-se pela presença do cromossoma Ph com > 95% dos casos associados ao BCR-ABL p210 e apenas 1%-3% dos casos associados ao BCR-ABL p190.<sup>2,3</sup>

Ao contrário do Padrão Internacional da Organização Mundial da Saúde (PI OMS) para o transcrito BCR-ABL p210, não há uma referência reconhecida internacionalmente que possa ser usada para padronizar o transcrito de fusão p190. Por este motivo, os atuais ensaios moleculares para o p190 detetam, tipicamente, o transcrito de fusão e apresentam-no como uma percentagem em relação à expressão de um gene de controlo interno (p. ex., ABL).

## 5 Princípio do procedimento

O Xpert BCR-ABL Ultra p190 é um teste automatizado para quantificação do transcrito BCR-ABL1 p190 sob a forma do rácio de BCR-ABL p190/ABL1. O teste é realizado no GeneXpert Dx System da Cepheid que automatiza e integra a purificação das amostras, a amplificação de ácidos nucleicos e a deteção da sequência-alvo em amostras simples ou complexas, utilizando testes de RT-PCR e PCR “nested” em tempo real. O sistema consiste num instrumento, num computador e em software pré-carregado para executar testes e ver os resultados. O sistema requer a utilização de cartuchos GeneXpert descartáveis, de utilização única, onde são colocados os reagentes de RT-PCR e PCR “nested” e onde decorrem os processos de RT-PCR e PCR “nested”. Para obter uma descrição completa do sistema, consulte o *GeneXpert Dx System Operator Manual* adequado.

O cartucho Xpert BCR-ABL Ultra p190 inclui reagentes de deteção dos genes de fusão BCR-ABL1 p190 resultantes de um breakpoint minor, translocação e1a2 e o transcrito ABL1 como um controlo endógeno em amostras de sangue periférico. A quantidade de transcrito BCR-ABL1 p190 é quantificada como um rácio percentual de BCR-ABL1 p190/ABL1. Há dois controlos incluídos em cada teste Xpert BCR-ABL Ultra p190 – o controlo endógeno (ABL1) e o controlo de verificação da sonda (Probe Check Control, PCC). O controlo endógeno ABL1 normaliza o alvo BCR-ABL1 p190 e assegura que a amostra usada no teste é suficiente. O PCC verifica a reidratação dos reagentes, o enchimento do tubo de PCR e a presença e a funcionalidade de todos os componentes da reação no cartucho, incluindo sondas e corantes.

## 6 Reagentes e instrumentos

### 6.1 Materiais fornecidos

O kit do Xpert BCR-ABL Ultra p190 (GXBCRABLP190-CE-10) contém reagentes suficientes para processar 10 amostras de teste ou amostras de controlo de qualidade. O kit contém o seguinte:

**Reagentes para o Xpert BCR-ABL Ultra** **10 unidade por cada kit**

<b>Proteinase K (PK)</b>	<b>10 x 130 µl por frasco</b>
<b>Componente</b>	<b>Ingrediente do reagente</b>
Proteinase K	< 5%

<b>Reagente de lise (LY) (cloreto de guanidínio)</b>	<b>10 x 5,3 ml por frasco</b>
<b>Componente</b>	<b>Ingrediente do reagente</b>
Cloreto de guanidínio	25%–50%
Ureia	25%–50%
Dodecilsulfato de sódio	< 2%

<b>Reagente de lavagem</b>	<b>10 x 2,9 ml por ampola</b>
<b>Componente</b>	<b>Ingrediente do reagente</b>
Etanol	< 50%
Tiocianato de guanidínio	< 50%

<b>Xpert BCR-ABL Ultra p190 Cartuchos com tubos de reação integrados</b>		<b>10 por kit</b>
<b>Componente</b>	<b>Ingrediente do reagente</b>	<b>Quantidade</b>
Esfera 1 (liofilizada)	Enzima: Taq ADN polimerase < 50 U/esfera	1 por cartucho
	dNTP < 0,05%	
Esfera 2 (liofilizada)	Primers e sondas < 0,005%	1 por cartucho
Esfera 3 (liofilizada)	Primers e sondas < 0,005%	1 por cartucho
Esfera 4 (liofilizada)	Enzima: Taq ADN polimerase < 50 U/esfera	1 por cartucho
	dNTP < 0,05%	
Reagente de enxaguamento	Cloreto de potássio < 4%	2 ml por cartucho
	Azida de sódio < 0,1%	
	Polietilenoglicol < 15%	
	Tween 20 < 0,2%	
Reagente de eluição	Base Trizma < 0,3%	2,5 ml por cartucho
	Cloridrato de Trizma < 0,1%	
	Azida de sódio < 0,05%	

**CD****1 por kit**

- Ficheiro de definição do ensaio (ADF)
- Instruções para importar o ADF para o software GeneXpert Dx
- Instruções de utilização (folheto informativo)

**Nota**

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

**Nota**

Os certificados de análise e as fichas de dados das especificações do lote estão disponíveis através da Assistência Técnica da Cepheid.

## 6.2 Materiais necessários, mas não fornecidos

- GeneXpert Dx System (o número de catálogo varia consoante a configuração): Instrumento GeneXpert, computador, leitor de código de barras e manual do utilizador.
- Para GeneXpert Dx System: software GeneXpert Dx versão 6.2 ou posterior
- Impressora: Caso necessite de uma impressora, contacte a assistência técnica da Cepheid para tratar da aquisição de uma impressora recomendada.
- Agitador vortex
- Microcentrífuga (mínimo de 1000 X g)
- Pipetas e pontas de pipeta com filtro para aerossóis
- Tubos cónicos de 50 ml
- Etanol absoluto grau reagente

## 7 Conservação e manuseamento

- Conserve o kit Xpert BCR-ABL Ultra p190 entre 2 °C e 8 °C até ao prazo de validade indicado no rótulo.
- Abra a tampa do cartucho apenas quando estiver tudo pronto para realizar o teste.
- Não utilize cartuchos fora do prazo de validade.
- O reagente de lavagem é um líquido transparente e incolor. Não utilize o reagente de lavagem se este ficar turvo ou descolorido.
- Vinte (20) minutos antes de iniciar o procedimento, remova a amostra de sangue, o cartucho e os reagentes de preparação da amostra do local de conservação para permitir que atinjam a temperatura ambiente (20 °C–30 °C).

## 8 Advertências e precauções

### 8.1 Geral

- Para utilização em diagnóstico *in vitro*.
- Trate todas as amostras biológicas, incluindo os cartuchos e reagentes usados, como sendo capazes de transmitir agentes infecciosos. Dado que é frequentemente impossível saber quais as amostras biológicas que poderão ser infecciosas, devem ser todas tratadas com as precauções predefinidas. Orientações para o manuseamento de amostras estão disponíveis nos Centers for Disease Control and Prevention (Centros de Controlo e Prevenção de Doenças) dos EUA<sup>9</sup> e no Clinical and Laboratory Standards Institute (Instituto de Normas Clínicas e Laboratoriais).<sup>10</sup>
- Siga os procedimentos de segurança determinados pela sua instituição para trabalhar com químicos e manusear amostras biológicas.
- As características do desempenho deste teste foram determinadas apenas com sangue colhido em tubos com EDTA. Não se avaliou o desempenho deste teste com outros tipos de amostras.
- Resultados fiáveis dependem da colheita, transporte, conservação e processamento adequados das amostras. Podem ocorrer resultados de teste incorretos devido a incorreções na colheita, no manuseamento ou na conservação da amostra, erro técnico, troca de amostras ou por o transcrito-alvo na amostra ser inferior ao limite de deteção (LoD) do teste. Para

se evitarem resultados erróneos, é necessário seguir cuidadosamente as instruções do folheto informativo e o *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

- A execução do teste Xpert BCR-ABL Ultra p190 fora dos intervalos de tempo e temperatura de conservação recomendados para o kit ou a amostra pode produzir resultados erróneos ou inválidos.
- 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 nacionais ou regionais específicos. Se as regulamentações nacionais ou regionais não disponibilizarem uma indicação clara sobre a eliminação correta, as amostras biológicas e os cartuchos usados devem ser eliminados de acordo com as diretrizes relativas ao manuseamento e à eliminação de resíduos médicos da OMS (Organização Mundial da Saúde).<sup>11</sup>

## 8.2 Amostra

- Manter condições de conservação adequadas durante o transporte da amostra, para assegurar a integridade da amostra (ver Secção 10). Não foi avaliada a estabilidade da amostra em condições de transporte que não as recomendadas.
- Não congelar amostras de sangue total.
- A colheita, a conservação e o transporte corretos da amostra são essenciais para resultados corretos.

## 8.3 Teste/reagente

- Não substitua os reagentes do Xpert BCR-ABL Ultra p190 por outros reagentes.
- Não abra a tampa do cartucho do Xpert BCR-ABL Ultra p190, exceto ao adicionar a amostra e reagente de lavagem.
- Não utilize um cartucho que tenha 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 gerar resultados inválidos. Não coloque o rótulo de ID da amostra na tampa do cartucho nem na etiqueta de código de barras do cartucho.
- Não utilize um cartucho que tenha um rótulo de código de barras danificado. Não utilize um cartucho que tenha um tubo de reação danificado.
- Os cartuchos do Xpert BCR-ABL Ultra p190 devem estar à temperatura ambiente (20 °C–30 °C) aquando da utilização no teste.
- Cada cartucho de utilização única do Xpert BCR-ABL Ultra p190 é utilizado para processar um teste. Não reutilize cartuchos processados.
- Não reutilize pontas de pipetas.
- Não utilize um cartucho se este parecer húmido ou se o selo da tampa parecer estar partido.
- Não utilize um cartucho do Xpert BCR-ABL Ultra p190 se tiver adicionado um reagente à abertura errada. Não abra os cartuchos do Xpert BCR-ABL Ultra p190 depois de o teste ter sido concluído.
- Utilize um conjunto de pipetas e reagentes exclusivos para a preparação de amostras.
- Use batas e luvas limpas. Troque de luvas entre o processamento de cada amostra.
- Na eventualidade de derrame de uma amostra ou dos controlos, use luvas e absorva o derrame com toalhetes de papel. Limpe e desinfete minuciosamente todas as superfícies de trabalho laboratoriais com uma solução recém-preparada de hipoclorito de sódio a 0,5% em água destilada ou desionizada (dilua lixívia doméstica numa proporção de 1:10). A concentração final de cloro ativo deve ser de 0,5%. Depois de a área de trabalho estar seca, limpe a superfície com etanol a 70%. Relativamente ao equipamento, siga as recomendações do fabricante sobre a descontaminação do equipamento. Em alternativa, siga os procedimentos padrão da sua instituição para casos de contaminação ou derrame.
- Os cartuchos utilizados podem conter materiais potencialmente infecciosos, bem como alvo(s) de PCR altamente amplificado(s). Não abra nem tente alterar nenhuma parte do cartucho para eliminação.

## 9 Riscos químicos<sup>12,13</sup>

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

**Nota** A informação seguinte aplica-se à proteinase K e aos reagentes de lise, lavagem e enxaguamento.

- Pictograma de perigo GHS da ONU: 
- Palavra-sinal: PERIGO
- **Advertências de perigo GHS da ONU**
  - Nocivo por ingestão H302
  - Líquido e vapor altamente inflamáveis H225
  - Provoca irritação cutânea H315
  - Provoca irritação ocular grave H319
  - Pode provocar sonolência ou vertigens H336
  - Suspeito de provocar anomalias genéticas H341
- **Recomendações de prudência GHS da ONU**
  - **Prevenção**
    - Antes da utilização, consultar as instruções especiais na ficha de dados de segurança.
    - Não manuseie o produto antes de ter lido e percebido todas as precauções de segurança.
    - Usar equipamento de proteção individual: luvas, proteção ocular, proteção facial e vestuário.
    - Utilizar apenas em zonas bem ventiladas.
    - Manter afastado do calor, fúscas, chama aberta e/ou superfícies quentes.
    - Evitar respirar névoas, vapores ou aerossóis.
    - Lavar as mãos cuidadosamente após manuseamento.
  - **Resposta**
    - Em caso de INCÊNDIO: utilizar os meios adequados para a extinção.
    - Em caso de INALAÇÃO: retirar a vítima para uma zona ao ar livre e mantê-la em repouso numa posição que não dificulte a respiração.
    - Caso a vítima sinta indisposição, contacte um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS ou um médico.
    - Em caso de DERRAME: Retirar imediatamente a roupa contaminada. Se entrar em contacto com a pele ou o cabelo, enxaguar com água/tomar um duche.
    - Em caso de IRRITAÇÃO CUTÂNEA: consulte um médico.
    - Em caso de contacto com os OLHOS: Remover as lentes de contacto, se for o caso. Enxaguar cuidadosamente os olhos com água durante vários minutos. Caso a irritação ocular persista: consulte um médico.
    - Tratamento específico: consultar as medidas de primeiros-socorros suplementares na ficha de dados de segurança.
    - Em caso de exposição ou suspeita de exposição: consulte um médico.
  - **Conservação/Eliminação**
    - Armazenar em ambiente refrigerado.
    - Manter os recipientes bem fechados.
    - Eliminar o conteúdo e/ou recipiente de acordo com a regulamentação local, regional, nacional e/ou internacional.

## 10 Colheita, transporte e conservação de amostras

- O teste requer amostras de sangue total colhidas em tubos de vácuo com EDTA. Antes da utilização, as amostras podem ser conservadas até 72 horas entre 2 °C e 8 °C. O plasma não deve ser separado das células.
- A colheita, a conservação e o transporte adequados das amostras são fundamentais para o funcionamento deste teste.

## 11 Procedimento

### 11.1 Antes de começar

Vinte (20) minutos antes de iniciar o procedimento, remova a amostra de sangue, os reagentes de preparação da amostra e os cartuchos do local de conservação para permitir que alcancem a temperatura ambiente. Centrifugue brevemente a proteinase K (PK) numa microcentrífuga.

**Importante** Remova o cartucho da embalagem de cartão antes de preparar a amostra. (Consulte a Secção 11.2, Preparar a amostra.)

---

---

**Importante** Iniciar o teste no instrumento GeneXpert Dx dentro de 1 hora após a adição da amostra preparada ao cartucho.

---

---

## 11.2 Preparar a amostra

### 11.2.1 Preparar uma amostra com contagem de glóbulos brancos desconhecida ou amostras com menos de 30 milhões de glóbulos brancos/ml

1. No fundo de um tubo cónico de 50 ml novo adicione 100 µl de PK (Proteinase K).
2. Certifique-se de que a amostra de sangue é bem misturada, invertendo 8 vezes o tubo de colheita de sangue imediatamente antes da pipetagem. Consulte as instruções do fabricante para cada tipo de tubo de colheita de sangue com EDTA.
3. Ao tubo já contendo a proteinase K, adicione 4 ml da amostra de sangue.
4. Misture a amostra num agitador vortex continuamente à velocidade máxima durante 3 segundos.
5. Incube à temperatura ambiente durante 1 minuto.
6. Ao mesmo tubo adicione 2,5 ml de reagente de lise (LY).

---

**Nota** Guarde o restante reagente de lise para utilizar novamente no Passo 13.

---

7. Misture a amostra num agitador vortex continuamente à velocidade máxima durante 10 segundos.
8. Incube à temperatura ambiente durante 5 minutos.
9. Misture a amostra num agitador vortex continuamente à velocidade máxima durante 10 segundos.
10. Incube à temperatura ambiente durante 5 minutos.
11. Misture a amostra, batendo levemente 10 vezes no fundo do tubo.
12. Transfira 1 ml do lisado preparado para um novo tubo cónico de 50 ml.

---

**Nota** O lisado restante pode ser utilizado para a repetição do teste. Conserve o lisado restante entre 2 °C e 8 °C por um período máximo de 4 horas ou conserve a -20 °C ou menos por um período máximo de 24 semanas.

---

13. Ao novo tubo cónico contendo o lisado, adicione 1,5 ml de reagente de lise (LY) conservado no Passo 6.
14. Misture a amostra num agitador vortex continuamente à velocidade máxima durante 10 segundos.
15. Incube à temperatura ambiente durante 10 minutos.
16. Ao mesmo tubo cónico adicione 2 ml de etanol absoluto grau reagente (fornecido pelo utilizador).
17. Misture a amostra num agitador vortex continuamente à velocidade máxima durante 10 segundos. Ponha de parte.
18. Elimine o remanescente dos reagentes PK ou LY.

### 11.2.2 Preparar uma amostra com contagem de glóbulos brancos superior a 30 milhões de glóbulos brancos/ml

1. No fundo de um tubo cónico de 50 ml novo adicione 100 µl de PK (Proteinase K).
2. Certifique-se de que a amostra de sangue é bem misturada, invertendo 8 vezes o tubo de colheita de sangue imediatamente antes da pipetagem. Consulte as instruções do fabricante para cada tipo de tubo de colheita de sangue com EDTA.
3. Ao tubo já contendo a proteinase K, adicione 50 µl da amostra de sangue.
4. Misture a amostra num agitador vortex continuamente à velocidade máxima durante 3 segundos.
5. Incube à temperatura ambiente durante 1 minuto.
6. Ao mesmo tubo adicione 2,5 ml de reagente de lise (LY).
7. Misture a amostra num agitador vortex continuamente à velocidade máxima durante 10 segundos.
8. Incube à temperatura ambiente durante 5 minutos.
9. Misture a amostra num agitador vortex continuamente à velocidade máxima durante 10 segundos.
10. Incube à temperatura ambiente durante 5 minutos.
11. Ao mesmo tubo cónico adicione 2 ml de etanol absoluto grau reagente (fornecido pelo utilizador).
12. Misture a amostra num agitador vortex continuamente à velocidade máxima durante 10 segundos. Ponha de parte.
13. Elimine o remanescente dos reagentes PK ou LY.

### 11.3 Preparação do cartucho

Para adicionar a amostra ao cartucho Xpert BCR-ABL Ultra p190:

1. Remova o cartucho da embalagem de cartão.
2. Inspeccione o cartucho para verificar se existem danos. Não utilize se estiver danificado.
3. Levante a tampa do cartucho e transfira todo o conteúdo da ampola do reagente de lavagem (1) para a câmara de lavagem (abertura pequena). Ver Figura 1.
4. Pipete a totalidade da amostra preparada para a câmara de amostra (abertura grande). Ver Figura 1.



Figura 1. Xpert BCR-ABL Ultra p190 Cartucho (vista de cima)

5. Feche a tampa do cartucho. Certifique-se de que a tampa fica bem fechada. Inicie o teste (consulte a Secção 11.4, Iniciar o teste).

### 11.4 Iniciar o teste

Esta secção indica as etapas básicas para a execução do teste. Para obter instruções detalhadas, consulte *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

#### Importante

**Antes de iniciar um teste, certifique-se de que o instrumento está a executar o software GeneXpert Dx versão 6.2 ou posterior e de que o ficheiro de definição do ensaio (ADF) correto foi importado para o software.**

#### 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 GeneXpert:
 

Se estiver a utilizar o instrumento GeneXpert Dx, comece por ligar o instrumento GeneXpert Dx e, de seguida, o computador. 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 no software do sistema do instrumento GeneXpert, utilizando o seu nome de utilizador e a palavra-passe.
3. Na janela do **sistema GeneXpert**, clique em **Criar teste (Create Test)** (GeneXpert Dx). A janela **Criar teste (Create Test)** abre-se. Abre-se a caixa de diálogo **Ler código de barras da ID do doente (Scan Patient ID)**.
4. Leia ou introduza a ID do doente (Patient ID). Se digitar a ID do doente (Patient ID), assegure-se de que digita a ID do doente correta. A ID do doente (Patient ID) é associada aos resultados do teste e é apresentada na janela **Ver resultados (View Results)** e em todos os relatórios. A caixa de diálogo **Ler código de barras da ID da amostra (Scan Sample ID Barcode)** abre-se.
5. Leia ou introduza a ID da amostra (Sample ID). Se digitar a ID da amostra (Sample ID), assegure-se de que digita a ID da amostra correta. A ID da amostra é associada aos resultados do teste e é visualizada na janela **Ver resultados (View Results)** e em todos os relatórios. Abre-se a caixa de diálogo **Ler código de barras do cartucho (Scan Cartridge Barcode)**.
6. Leia o código de barras do cartucho. Utilizando a informação do código de barras, o software preenche automaticamente as caixas para os seguintes campos: Selecionar ensaio (Select Assay), ID lote de reagente (Reagent Lot ID), N/S do cartucho (Cartridge SN) e Prazo de validade (Expiration Date).

#### Nota

Se o código de barras no cartucho 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 (ADF) não estiver disponível, aparecerá um ecrã que indica que o ficheiro de definição do ensaio (ADF) não está carregado no sistema. Se este ecrã aparecer, contacte a assistência técnica da Cepheid.

7. Faça clique em **Iniciar teste (Start Test)**. Introduza a sua palavra-passe na caixa de diálogo que aparece, 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. Espere até que o sistema destranque o fecho da porta antes de abrir a porta do módulo. De seguida, remova o cartucho.
11. Elimine os cartuchos usados no recipiente apropriado para resíduos de amostras, de acordo com as práticas padrão da sua instituição.

## 12 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 Dx System Operator Manual*.

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

## 13 Controlo de qualidade

Cada teste inclui um controlo endógeno (ABL) e um controlo de verificação da sonda (PCC).

**Controlo endógeno ABL** — O controlo endógeno ABL confirma que é utilizada amostra suficiente no teste. Adicionalmente, este controlo deteta a inibição associada à amostra do teste de PCR em tempo real. O ABL é aprovado se preencher os critérios de aceitação atribuídos.

**Controlo de verificação da sonda (PCC)** — Antes do início da reação PCR, o sistema GeneXpert mede o sinal de fluorescência das sondas para monitorizar a reidratação da esfera, o enchimento do tubo de reação e a funcionalidade de todos os componentes de reação no cartucho. O PCC é aprovado se preencher os critérios de aceitação atribuídos.

## 14 Interpretação dos resultados

Os resultados quantitativos do Xpert BCR-ABL Ultra p190 são fornecidos sob a forma de rácio percentual de BCR-ABL1 p190/ABL1. Exemplos de resultados possíveis e respetivas interpretações são apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1. Xpert BCR-ABL Ultra p190 Resultados possíveis e interpretação**

Verificação da sonda*	Ct de ABL*	Ct de e1a2*	Xpert BCR-ABL Ultra p190 Resultado do teste	Notas		
APROVADO (PASS)	APROVADO (PASS)	POS	BCR-ABL p190 DETETADO [#.##%] (BCR-ABL p190 DETECTED [#.##%])	É apresentado o valor de % rácio calculado. Ver Figura 2.		
			BCR-ABL p190 DETETADO [abaixo do LoD; < 0,0065%] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%])	O rácio % calculado situa-se abaixo do limite de deteção, e não é apresentado no relatório. Ver Figura 3.		
			BCR-ABL p190 DETETADO [acima do LoQ superior] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])	O rácio % calculado situa-se acima do limite de quantificação, e não é apresentado no relatório. Ver Figura 4.		
	APROVADO (PASS)	NEG	NEG	BCR-ABL p190 NÃO DETETADO [Transcrito ABL suficiente] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])	O Ct de e1a2 é zero ou está acima do limiar de aceitação. Ver Figura 5.	
				INVÁLIDO (INVALID)	INVÁLIDO [Transcrito BCR-ABL p190 demasiado elevado] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 transcript])	O Ct de e1a2 está abaixo do limiar de aceitação.
						FALHOU (FAIL)
	INVÁLIDO [Transcrito ABL insuficiente] (INVALID [Insufficient ABL transcript])	O Ct de ABL está acima do limiar de aceitação. Ver Figura 7.				
	INVÁLIDO [Transcrito ABL demasiado elevado] (INVALID [Too high ABL transcript])	O Ct de ABL está abaixo do limiar de aceitação.				
	FALHOU (FAIL)	FALHOU (FAIL)	INVÁLIDO (INVALID)	INVÁLIDO [Transcritos BCR-ABL p190 e ABL demasiado elevados] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])	Ambos os valores de Ct de e1a2 e ABL estão abaixo dos limiares de aceitação. Ver Figura 8.	
FALHOU (FAIL)			ERRO (ERROR)	O controlo de verificação da sonda não preencheu os critérios de aceitação. Ver Figura 9.		

\* Consulte mais detalhes no separador Resultados do analito no software do sistema GeneXpert Dx

Os sistemas GeneXpert calculam os resultados automaticamente com base nos valores do *limiar do ciclo* (Ct) gerados pelo teste e nos parâmetros específicos do lote atribuídos durante o fabrico. O software aplica o algoritmo seguinte em que o valor  $\Delta Ct$  (Ct da variação) é obtido do Ct de ABL menos o Ct de BCR-ABL p190 e a eficiência ( $E$ ) e o fator de escala ( $SF$ ) são valores específicos do lote:

**Nota**

$$\text{Rácio percentual} = \text{eficiência}^{(\Delta Ct)} \times \text{fator de escala} \times 100$$

**Nota**

Utilizando os valores da eficiência e do fator de escala, a quantificação é calibrada com base nos números de cópias dos padrões primários que consistem em ARN transcrito *in vitro* (IVT-ARN) de BCR-ABL p190 e ABL1 sintéticos. Os valores da eficiência e do fator de escala estão incorporados no código de barras de cada cartucho. As fichas de dados das especificações do lote estão disponíveis através da Assistência Técnica da Cepheid.

## 14.1 BCR-ABL p190 DETETADO [#,#%] (BCR-ABL p190 DETECTED [#.#%])

Para um resultado “BCR-ABL p190 DETETADO [#,#%] (BCR-ABL p190 DETECTED [#.#%])”, o BCR-ABL p190 é detetável com um Ct de BCR-ABL p190 igual ou superior a “8” e igual ou inferior ao valor de cut-off de “32” e um Ct de ABL igual ou superior a “8” e igual ou inferior a “18”.

**Exemplo:** Ct de ABL = 11,4; Ct de BCR-ABL p190 = 15,6;  $\Delta Ct = -4,2$   
 $E_{\Delta Ct}$  específico do lote = 2,05;  $SF = 1,76$   
 $\% \text{ rácio} = 2,05^{(-4,2)} \times 100 \times 1,76 = 8,63\%$

**Resultado (Result):** BCR-ABL p190 DETETADO [8,63%] (BCR-ABL p190 DETECTED [8.63%]). Ver Figura 2.

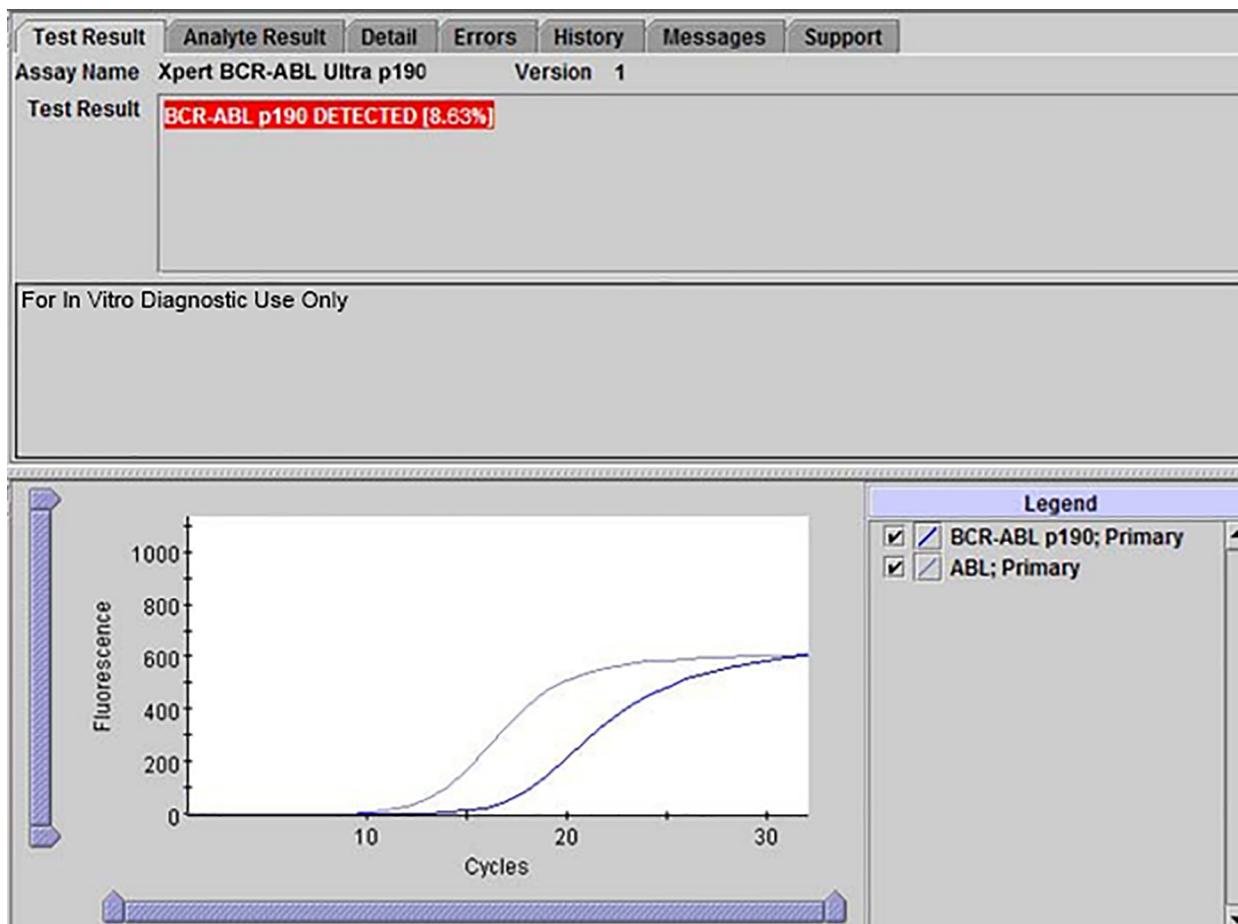


Figura 2. Janela Ver resultados (View Results) do GeneXpert Dx: BCR-ABL p190 DETETADO [8,63%] (BCR-ABL p190 DETECTED [8.63%])

## 14.2 BCR-ABL p190 DETETADO [abaixo do LoD; < 0,0065%] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%])

O BCR-ABL p190 foi detetado num nível < 0,0065%.

Para um resultado “**BCR-ABL p190 DETETADO [abaixo do LoD; < 0,0065%] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%])**”, o BCR-ABL p190 é detetável com um Ct de BCR-ABL p190 igual ou superior a “8” e igual ou inferior ao valor de cut-off de “32” e um Ct de ABL igual ou superior a “8” e igual ou inferior a “18”.

**Exemplo:** Ct de ABL = 10,1; Ct de BCR-ABL p190 = 24,8;  $\Delta Ct = -14,8$   
 $E_{\Delta Ct}$  específico do lote = 2,05; SF = 1,76  
 % rácio =  $2,05^{(-14,8)} \times 100 \times 1,76 = 0,0044\%$  é menor que o LoD do teste definido em 0,0065%

**Resultado (Result):** **BCR-ABL p190 DETETADO [abaixo do LoD; < 0,0065%] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%])**. Ver Figura 3.

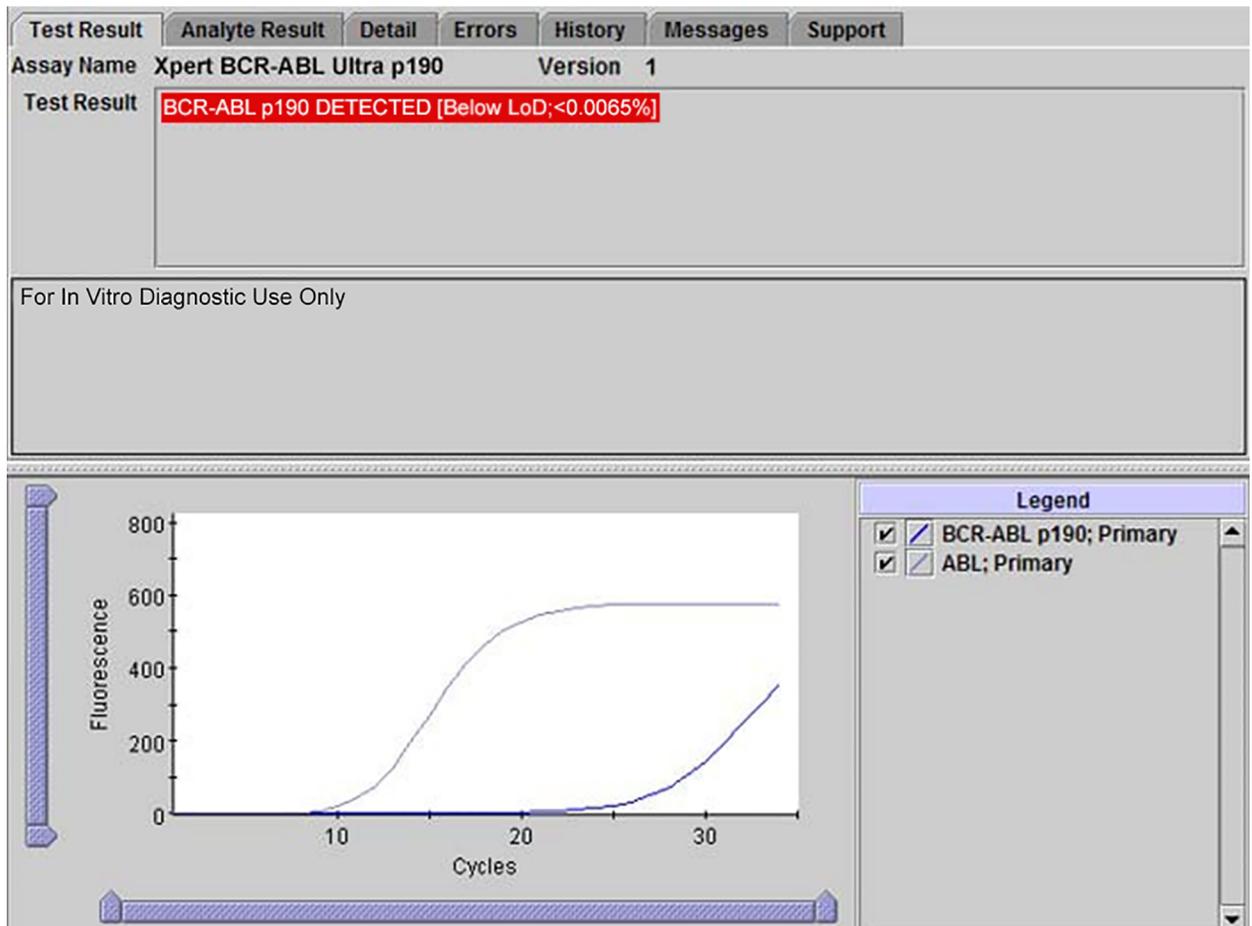


Figura 3. Janela Ver resultados (View Results) do GeneXpert Dx: BCR-ABL p190 DETETADO [abaixo do LoD; < 0,0065%] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%])

### 14.3 BCR-ABL p190 DETETADO [acima do LoQ superior] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])

O BCR-ABL p190 foi detetado num nível > 25%.

Para um resultado “**BCR-ABL p190 DETETADO [acima do LoQ superior] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])**”, o BCR-ABL p190 é detetável com um Ct de BCR-ABL p190 igual ou superior a “8” e igual ou inferior ao valor de cut-off de “32” e um Ct de ABL igual ou superior a “8” e igual ou inferior a “18”.

**Exemplo:** Ct de ABL = 17,2; Ct de BCR-ABL p190 = 18,7;  $\Delta Ct = -1,6$   
 $E_{\Delta Ct}$  específico do lote = 2,05;  $SF = 1,76$   
 $\% \text{ r\acuteto} = 2,05^{(-1,6)} \times 100 \times 1,76 = 56,6\%$  é maior que o LoQ superior do teste definido em 25%

**Resultado (Result):** **BCR-ABL p190 DETETADO [acima do LoQ superior] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ]).** Ver Figura 4.

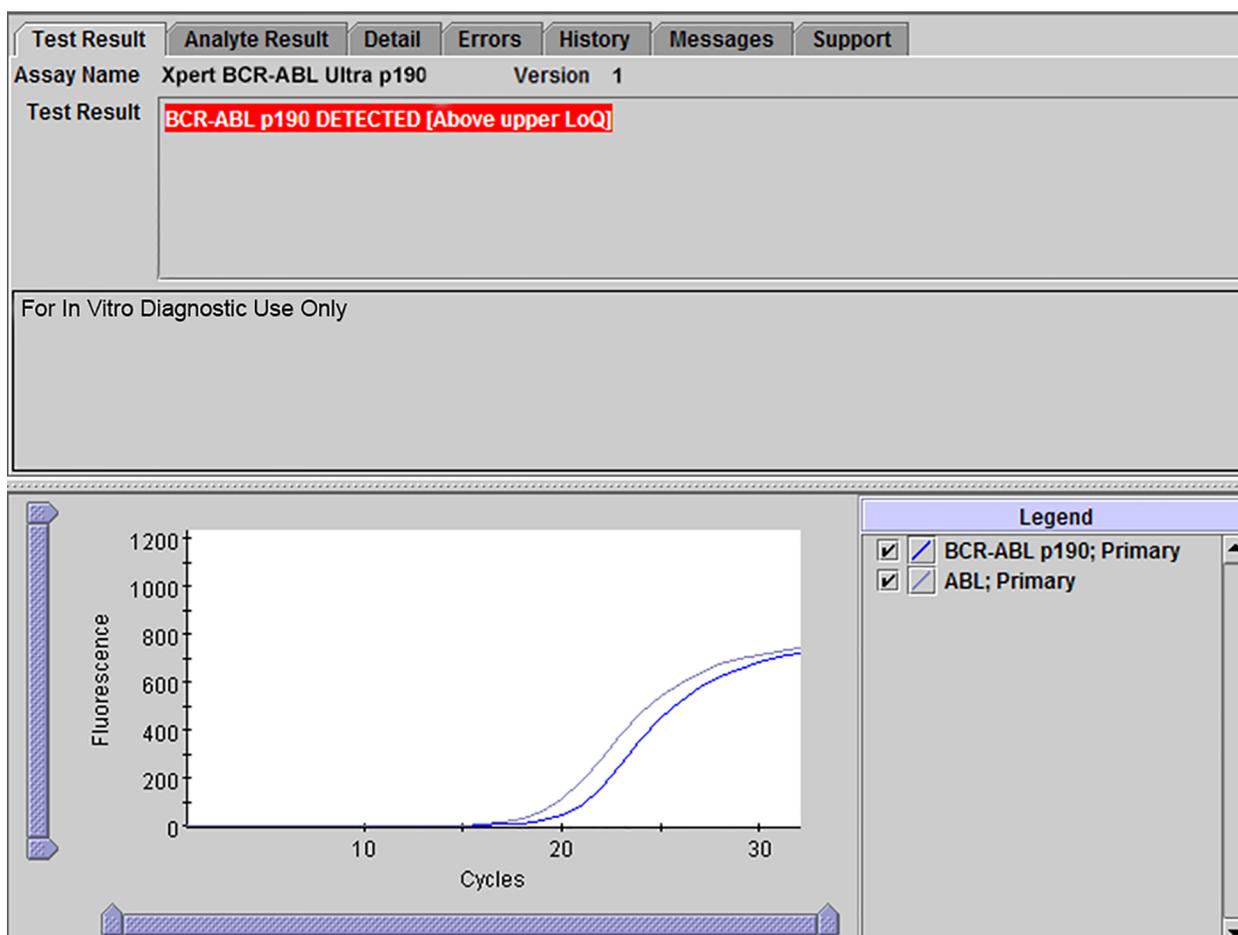


Figura 4. Janela Ver resultados (View Results) do GeneXpert Dx: BCR-ABL p190 DETETADO [acima do LoQ superior] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])

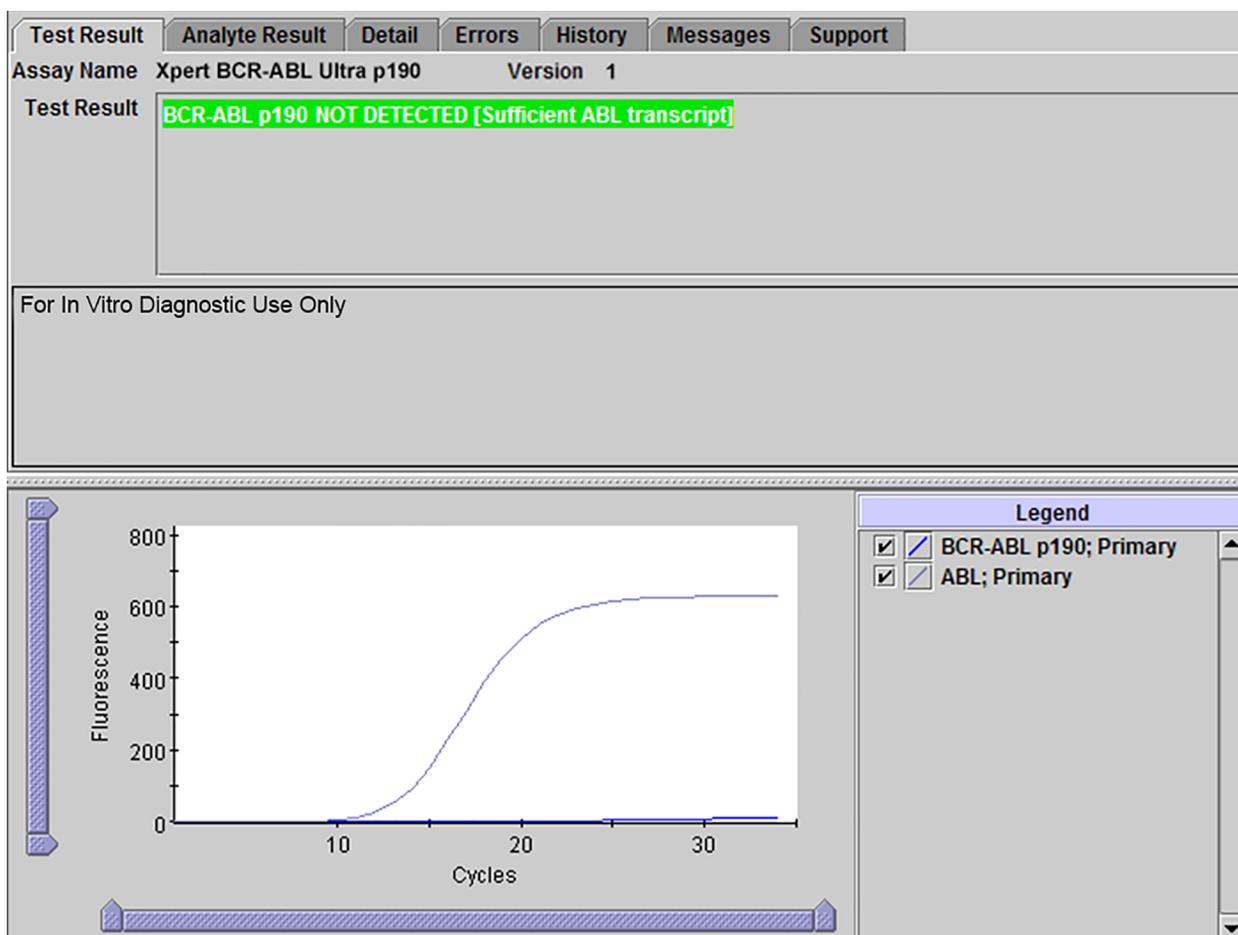
## 14.4 BCR-ABL p190 NÃO DETETADO [Transcrito ABL suficiente] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])

Não foi detetado BCR-ABL p190 com Ct de BCR-ABL p190 igual a “0” ou superior ao valor de cut-off de “32” e Ct de ABL superior a “8” e igual ou inferior a “18”.

Quando o BCR-ABL p190 é indetetável com Ct de BCR-ABL p190 igual a “0” ou superior ao valor de cut-off de “32”, o software GeneXpert procura primeiro o Ct de ABL para confirmar se o Ct de ABL é igual ou superior a “8” e igual ou inferior a “18” para garantir que existe “Transcrito ABL suficiente”. Ver Tabela 2.

**Exemplo:** Ct de BCR-ABL p190 = 0; Ct de ABL = 11,6 é inferior a “18”.

**Resultado (Result):** **BCR-ABL p190 NÃO DETETADO [Transcrito ABL suficiente] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript]).** Ver Figura 5.



**Figura 5. Janela Ver resultados (View Results) do GeneXpert Dx: BCR-ABL p190 NÃO DETETADO [Transcrito ABL suficiente] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])**

## 14.5 INVÁLIDO [Sem transcrito ABL] (INVALID [No ABL transcript])

O BCR-ABL p190 não foi detetado com Ct de ABL igual a “0”.

Quando o BCR-ABL p190 é detetado ou não detetado, o software GeneXpert procura primeiro o Ct de ABL para confirmar se o Ct de ABL é igual ou inferior a “18” para garantir que existe “Transcrito ABL suficiente (Sufficient ABL transcript)”. Consulte a Secção 16, Guia de resolução de problemas.

**Exemplo:** Ct de BCR-ABL p190 = 0; Ct de ABL = 0.

**Resultado (Result):** **INVÁLIDO [Sem transcrito ABL] (INVALID [No ABL transcript]).** Ver Figura 6.

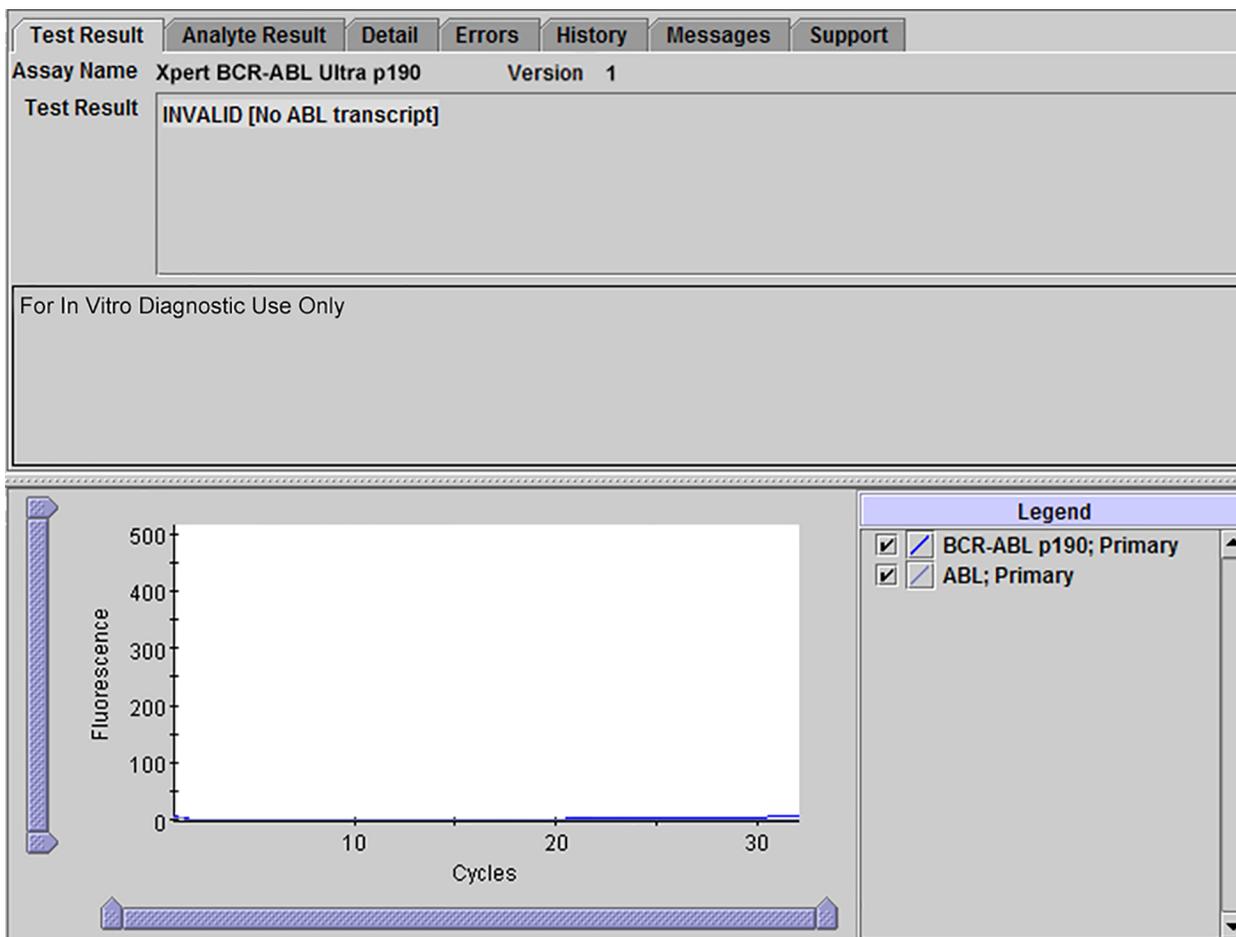


Figura 6. Janela Ver resultados (View Results) do GeneXpert Dx:  
INVÁLIDO [Sem transcrito ABL] (INVALID [No ABL transcript])

## 14.6 INVÁLIDO [Transcrito ABL insuficiente] (INVALID [Insufficient ABL transcript])

O BCR-ABL p190 não foi detetado com Ct de ABL superior a “18”.

Quando o BCR-ABL p190 é detetado ou não detetado, o software GeneXpert procura primeiro o Ct de ABL para confirmar se o Ct de ABL é igual ou inferior a “18” para garantir que existe “Transcrito ABL suficiente (Sufficient ABL transcript)”. Consulte a Secção 16, Guia de resolução de problemas.

**Exemplo:** Ct de BCR-ABL p190 = 31,2; Ct de ABL = 28 é superior a “18”.

**Resultado (Result):** **INVÁLIDO [Transcrito ABL insuficiente] (INVALID [Insufficient ABL transcript]).** Ver Figura 7.

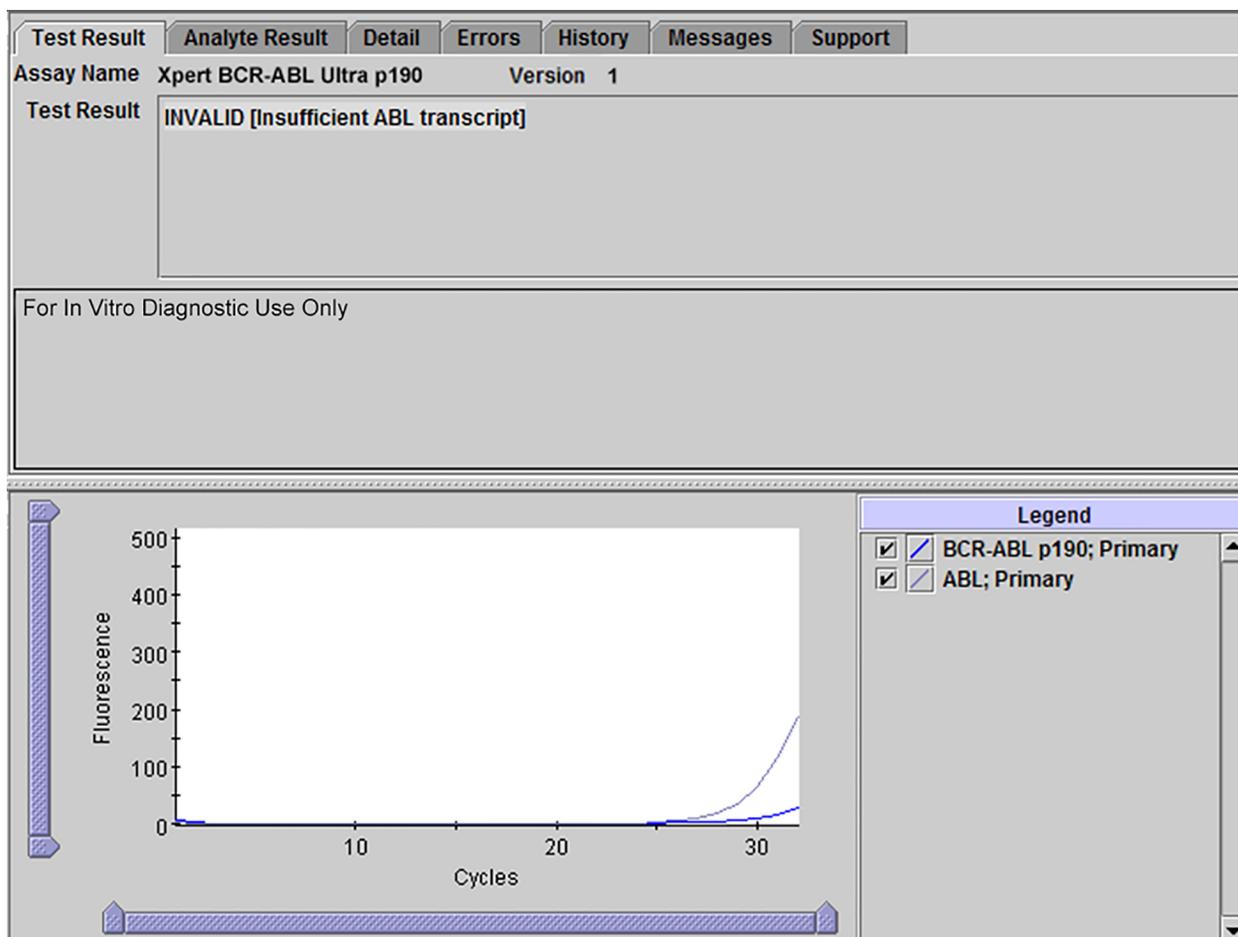


Figura 7. Janela Ver resultados (View Results) do GeneXpert Dx: INVÁLIDO [Transcrito ABL insuficiente] (INVALID [Insufficient ABL transcript])

## 14.7 INVÁLIDO [Transcritos BCR-ABL p190 e ABL demasiado elevados] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])

O BCR-ABL p190 foi detetado com Ct de BCR-ABL p190 e de ABL inferiores a “8”.

Quando o BCR-ABL p190 é detetado ou não detetado, o software GeneXpert procura primeiro o Ct de ABL para confirmar se o Ct de ABL é igual ou inferior a “18” para garantir que existe “Transcrito ABL suficiente (Sufficient ABL transcript)”. Consulte a Secção 16, Guia de resolução de problemas.

**Exemplo:** Ct de BCR-ABL p190 = 7,9; Ct de ABL = 7,6 é inferior a “8”.

**Resultado (Result):** **INVÁLIDO [Transcritos BCR-ABL p190 e ABL demasiado elevados] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts]).** Ver Figura 8.

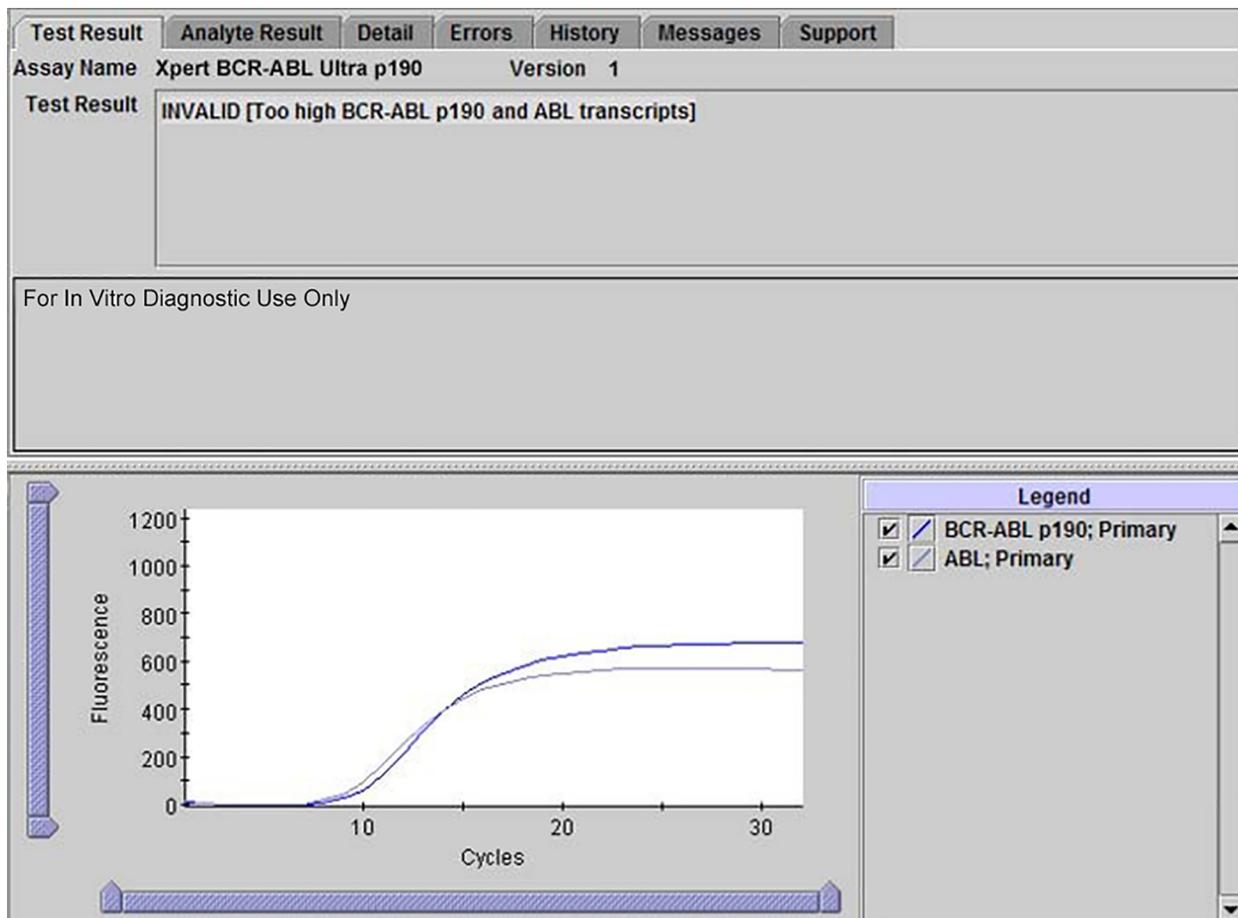


Figura 8. Janela Ver resultados (View Results) do GeneXpert Dx: INVÁLIDO [Transcritos BCR-ABL p190 e ABL demasiado elevados] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])

## 14.8 ERRO (ERROR)

Test Result	Analyte Result	Detail	Errors	History	Messages	Support
Assay Name	Xpert BCR-ABL Ultra p190		Version	1		
Test Result	<b>ERROR</b>					
For In Vitro Diagnostic Use Only						
<No Data Available>						

Figura 9. Janela Ver resultados (View Results) do GeneXpert Dx: ERRO (ERROR)

## 15 Limitações

- O produto destina-se apenas a diagnóstico *in vitro*.
- O teste não se destina a utilização com calibradores externos.
- O teste não está indicado para determinar a descontinuação do tratamento com TKI nem para monitorização após a descontinuação.
- O desempenho do teste Xpert BCR-ABL Ultra p190 foi avaliado utilizando apenas os procedimentos fornecidos nestas Instruções de utilização. Qualquer modificação destes procedimentos pode alterar o desempenho do teste.
- Este produto foi validado para sangue colhido em tubos com EDTA.
- Não utilizar a heparina como anticoagulante, porque pode inibir a reação de PCR.
- Amostras com citrato de sódio (citrato de Na), camada leucoplaquetária e de medula óssea não foram validadas.
- Podem ocorrer resultados de teste erróneos devido a incorreções na colheita, no manuseamento ou na conservação das amostras, ou devido a troca de amostras. Para se evitarem resultados erróneos, é necessário cumprir cuidadosamente as Instruções de utilização.
- O teste Xpert BCR-ABL Ultra p190 destina-se apenas à deteção do transcrito de fusão BCR-ABL p190 e1a2. A capacidade de detetar outros transcritos de fusão não foi avaliada para além do descrito nestas instruções de utilização. O teste não deteta breakpoints major ou micro, microdeleções ou mutações.
- O Xpert BCR-ABL Ultra p190 não se destina a detetar as translocações e13a2/b2a2 e e14a2/b3a2 (p210), e19a2 (p230) ou outras translocações minor que possam estar presentes numa amostra de sangue periférico de um doente com leucemia.
- No caso de amostras com contagens de glóbulos brancos muito elevadas (superiores a 30 milhões de células/ml), o Xpert BCR-ABL Ultra p190 pode apresentar um resultado **INVÁLIDO (INVALID)** (Tipo 2) devido a níveis excessivos de BCR-ABL p190 ou ABL na amostra. Ver Tabela 2 para mais informações.
- Algumas amostras com níveis muito baixos de transcritos de ABL ou contagens de glóbulos brancos inferiores a 150 000 células/ml podem ser apresentadas com resultado **INVÁLIDO (INVALID)** (Tipo 1). Um resultado indeterminado não exclui a presença de níveis baixos de células leucémicas no doente.

- O transcrito p230 de LMC com breakpoint micro e19a2 pode apresentar um resultado positivo para BCR-ABL abaixo do LoD do teste (0,0065%) quando testado em níveis de alvo elevados (> 3,52 logs acima do LoD).
- Mutações ou polimorfismos nas regiões de ligação do primer ou da sonda podem afetar a detecção de variantes novas ou desconhecidas e podem originar um resultado falso negativo.
- Os resultados de alguns doentes com níveis muito baixos de transcrito BCR-ABL1 (ou seja, abaixo do LoD de 0,0065% podem ser apresentados como **BCR-ABL p190 NÃO DETETADO [Transcrito ABL suficiente] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])**. Por isso, um resultado não detetado não exclui a presença de níveis baixos de células leucémicas no doente.
- O teste está validado para utilização no GeneXpert Dx System (GX-I, GX-II, GX-IV, GX-XVI).

## 16 Guia de resolução de problemas

Tabela 2. Guia de resolução de problemas

Resultado do teste	Causas possíveis	Sugestões
<b>INVÁLIDO (INVALID)</b>	Tipo 1: Falha do controlo endógeno ABL: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Má qualidade da amostra</li> <li>• Inibição da RT-PCR</li> <li>• Se ??ABL Ct &gt; 18 e/ou endpoint &lt; 200</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verifique a qualidade da amostra (p. ex., requisitos de conservação das amostras não cumpridos, incluindo tempo e temperatura).</li> <li>• Repita o teste com a amostra original (se disponível) ou a partir do lisado conservado e um novo cartucho de acordo com o procedimento descrito na Secção 17.1, Procedimento de repetição do teste em caso de ERRO (ERROR) ou resultado INVÁLIDO (INVALID) (Tipo 1).</li> </ul>
	Tipo 2: Não é possível determinar o nível de transcrito BCR-ABL porque a amostra continha BCR-ABL p190 e/ou transcritos ABL em excesso (Ct < 8)	Repita o teste com a amostra original (se disponível) ou a partir do lisado conservado e com um novo cartucho de acordo com o procedimento descrito na Secção 17.2, Procedimento de repetição do teste em caso de ERRO (ERROR) (Código 2008) ou resultado INVÁLIDO (INVALID) (Tipo 2).
<b>ERRO (Código 2008) [ERROR (Code 2008)]</b>	Pressão excedeu o limite (Pressure exceeding limit) (mensagem de erro 2008)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verifique a qualidade da amostra</li> <li>• Verifique se existe uma contagem de WBC excessivamente elevada</li> <li>• Repita o teste com a amostra original (se disponível) ou a partir do lisado conservado e com um novo cartucho de acordo com o procedimento descrito na Secção 17.2, Procedimento de repetição do teste em caso de ERRO (ERROR) (Código 2008) ou resultado INVÁLIDO (INVALID) (Tipo 2).</li> </ul>
<b>ERRO (Códigos 5006, 5007, 5008 e 5009) [ERROR (Code 5006, 5007, 5008, and 5009)]<sup>a</sup></b>	Falha de verificação da sonda	Repita o teste com a amostra original (se disponível) ou a partir do lisado conservado e com um novo cartucho de acordo com o procedimento descrito na Secção 17.1, Procedimento de repetição do teste em caso de ERRO (ERROR) ou resultado INVÁLIDO (INVALID) (Tipo 1).

Resultado do teste	Causas possíveis	Sugestões
<b>SEM RESULTADO (NO RESULT)</b>	Falha de recolha de dados. Por exemplo, o operador parou um teste que estava em curso ou a alimentação elétrica falhou.	Repita o teste com a amostra original (se disponível) ou a partir do lisado conservado e com um novo cartucho de acordo com o procedimento descrito na Secção 17.1, Procedimento de repetição do teste em caso de ERRO (ERROR) ou resultado INVÁLIDO (INVALID) (Tipo 1).

<sup>a</sup> Não se trata de uma lista de códigos de ERRO (ERROR) exaustiva.

## 17 Repetição de um teste

### 17.1 Procedimento de repetição de teste no caso de ERRO (ERROR) ou resultado INVÁLIDO (INVALID) (Tipo 1)

Repita o teste das amostras com resultados de **ERRO (ERROR)** ou **INVÁLIDO (INVALID)** devido ao limiar de ciclo (Ct) de ABL ter excedido o valor de cut-off máximo válido para o Ct (Ct > 18) ou o endpoint ser inferior ao limiar definido (< 200). Consulte também a Tabela 2.

#### 1. Meça do volume de amostra de sangue:

- Se estiver disponível um volume *suficiente* da amostra de sangue, repita o teste a partir do tubo de colheita da amostra de sangue original, de acordo com o procedimento descrito na Secção 11.2.1.
- OU
- Se o volume da amostra de sangue for *insuficiente*, a repetição do teste pode ser efetuada com o lisado guardado no Passo 12 da Secção 11.2.1.
    - a. Se o lisado guardado no Passo 12 da Secção 11.2.1 estiver congelado, descongele-o à temperatura ambiente antes de utilizar.
    - b. Certifique-se de que o lisado está bem misturado, agitando continuamente a amostra com um agitador vortex na definição máxima durante 10 segundos e deixando repousar durante 3 minutos para deixar as bolhas assentar. Vá para o Passo 2.

2. Transfira 1 ml do lisado guardado para um novo tubo cónico de 50 ml.
3. Adicione 1,5 ml do reagente de lise (LY) ao novo tubo cónico que contém o lisado.
4. Siga os Passos 14-17 da Secção 11.2.1 para obter o lisado final.
5. Abra o cartucho levantando a tampa e transfira todo o conteúdo da ampola do reagente de lavagem (1) para a câmara do reagente de lavagem (com a abertura pequena). Ver Figura 1.
6. Pipete a totalidade da amostra preparada para a câmara de amostra (abertura grande). Ver Figura 1.
7. Feche a tampa do cartucho. Inicie o teste (ver Secção 11.4).

### 17.2 Procedimento de repetição de teste para ERRO (Código 2008) [ERROR (Code 2008)] ou resultado INVÁLIDO (INVALID) (Tipo 2)

Repita o teste das amostras com níveis de transcrito BCR-ABL e/ou ABL abaixo do valor de cut-off mínimo válido para Ct (Ct < 8) e/ou quando o limite de pressão for excedido. Consulte também a Tabela 2.

#### 1. No fundo de um tubo cónico de 50 ml novo adicione 100 µl de PK (Proteinase K).

#### 2. Meça do volume de amostra de sangue:

- Se estiver disponível um volume *suficiente* da amostra de sangue, repita o teste a partir do tubo de colheita da amostra de sangue original. Certifique-se de que a amostra de sangue é bem misturada, invertendo 8 vezes o tubo de colheita de sangue imediatamente antes da pipetagem. Vá para o Passo 3.

OU

- Se o volume da amostra de sangue for *insuficiente*, a repetição do teste pode ser efetuada com o lisado guardado no Passo 12 da Secção 11.2.1.

- a. Se o lisado guardado no Passo 12 da Secção 11.2.1, estiver congelado, descongele-o à temperatura ambiente antes de utilizar. Se for utilizado lisado refrigerado, deixe atingir a temperatura ambiente antes de utilizar.
  - b. Certifique-se de que o lisado está bem misturado, agitando continuamente a amostra com um agitador vortex na definição máxima durante 10 segundos e deixando repousar durante 3 minutos para deixar as bolhas assentar. Vá para o Passo 3.
3. Ao tubo já contendo proteinase K, adicione 50 µl da amostra de sangue, se disponível, ou 80 µl de lisado guardado no Passo 12 da Secção 11.2.1.
  4. Misture a amostra num agitador vortex continuamente à velocidade máxima durante 3 segundos.
  5. Incube à temperatura ambiente durante 1 minuto.
  6. Siga os Passos 6-13 da Secção 11.2.2 para obter o lisado final.
  7. Abra o cartucho levantando a tampa e transfira todo o conteúdo da ampola do reagente de lavagem (1) para a câmara do reagente de lavagem (com a abertura pequena). Ver Figura 1.
  8. Pipete a totalidade da amostra preparada para a câmara de amostra (abertura grande). Ver Figura 1.
  9. Feche a tampa do cartucho. Inicie o teste (ver Secção 11.4).

## 18 Valores esperados

O intervalo Xpert BCR-ABL Ultra p190 abrange importantes pontos de decisão clínica para monitorização da LMC e LLA. Os valores esperados são expressos sob a forma de rácio percentual de ARNm de BCR-ABL p190 (e1a2) para ARNm de ABL e intervalo entre 0,0065% e 25%. As medições abaixo deste intervalo são apresentadas como não detetadas ou abaixo do limite de deteção (LoD). As medições acima deste intervalo são apresentadas como acima do limite de quantificação (LoQ). Consulte mais pormenores na Secção 14.

## 19 Desempenho Clínico

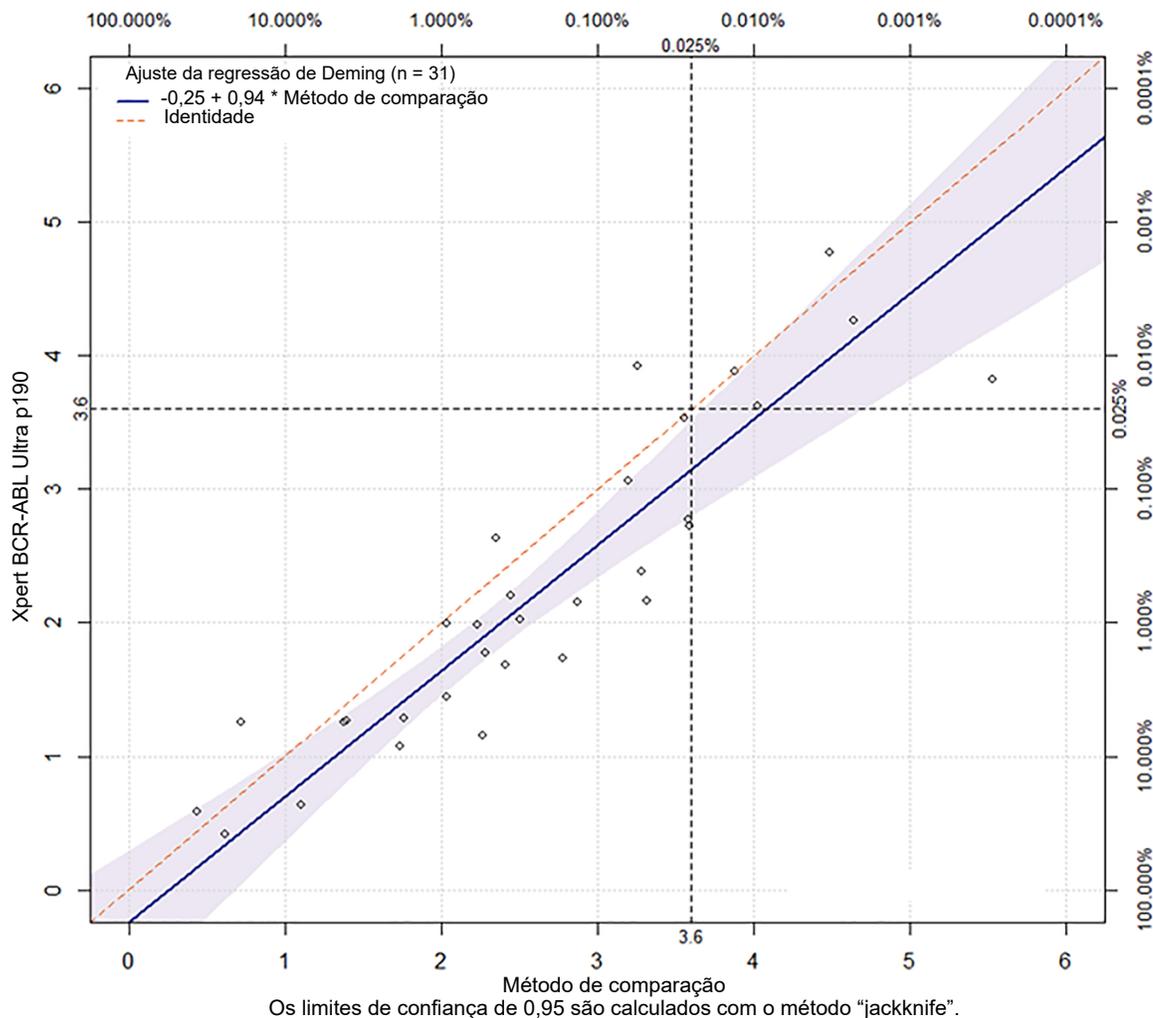
O desempenho clínico do teste Xpert BCR-ABL Ultra p190 foi avaliado em três instituições nos EUA no âmbito de um estudo clínico multicêntrico. O estudo foi realizado utilizando amostras de sangue periférico (SP) com EDTA colhido prospetivamente de doentes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) e leucemia mieloide crónica (LMC) durante a monitorização do tratamento. Além disso, o estudo inclui amostras restantes conservadas como lisados congelados que foram preparados a partir das amostras de sangue total com EDTA provenientes da mesma população de doentes. O desempenho do teste Xpert BCR-ABL Ultra p190 foi comparado com um teste molecular que deteta e quantifica os transcritos de ARNm para os doentes com LMC e LLA p190 [t(9;22)(q34;q11)] positivos que expressam o transcrito de fusão BCR-ABL1 tipo e1a2 e utiliza o ABL como transcrito de ARNm como controlo endógeno.

Um total de 47 amostras foi inicialmente recrutado para este estudo. Destas 47 amostras, 9 tiveram resultado de ARN < 100 ng/ml e foram excluídas das análises. Foi excluído um total de 9 amostras, o que deixou 38 amostras incluídas no conjunto de dados final. É importante salientar que todas as 9 amostras que foram excluídas produziram resultados do teste Xpert BCR-ABL Ultra p190 válidos.

A idade e o sexo foram recolhidos para as 38 amostras incluídas neste estudo. As amostras foram colhidas de 25 homens (65,8%) e 13 mulheres (34,2%). Todas as amostras pertenciam a doentes entre os 20 e os 88 anos de idade, com idade média de 54,5 anos. Foram colhidas vinte e três (61%) amostras de doentes diagnosticados com LLA e 15 (39%) amostras de doentes diagnosticados com LMC.

Das 38 amostras elegíveis, sete (7) foram excluídas da regressão de Deming, uma vez que foram negativas para, pelo menos, um dos testes. Trinta e uma amostras dentro dos intervalos quantitativos de ambos os testes foram incluídas na análise de regressão de Deming.

A análise de regressão de Deming para os resultados do rácio percentual (PR, percent ratio) revela uma boa correlação entre as medições do Xpert BCR-ABL Ultra p190 e do método de comparação em termos de medição de PR. A ordenada na origem foi 0,01 e o declive foi 1,08; ambos satisfizeram os critérios de aceitação. O coeficiente de relação (“r”) de Pearson foi 0,814. Foi realizada a redução logarítmica (LR, Log Reduction) para normalizar a distribuição dos dados PR. Foi realizada a análise de regressão de Deming, utilizando as medições de LR, e é apresentada na Figura 10 abaixo.



**Figura 10. Regressão de Deming para LR**

A Figura 10 mostra uma correlação elevada entre o teste Xpert BCR-ABL Ultra p190 e o método de comparação para medições LR. A regressão de Deming tem um declive de 0,94 e uma ordenada na origem de -0,25. Os resultados da regressão de Deming para os valores LR também satisfizeram os critérios de aceitação para a ordenada na origem e o declive. O  $r = 0,904$  da correlação global (Pearson) foi alto.

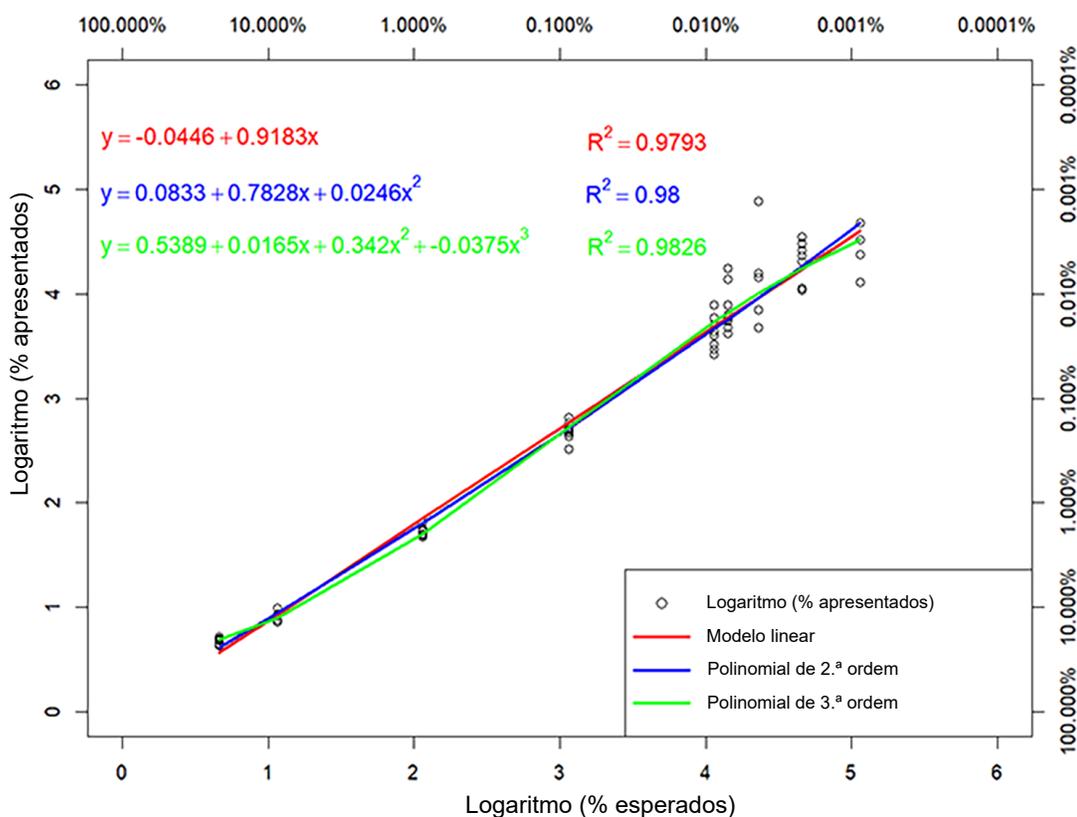
O desvio sistemático previsto positivo de 0,01 nos relatórios percentuais (LR: -0,39), bem como a distribuição, indica que, para a maioria das amostras, o teste Xpert mede uma concentração mais alta do transcrito p190 do que o método de comparação. O teste Xpert BCR-ABL Ultra p190 demonstrou uma correlação elevada de 0,904 com o método de comparação e teve um desvio sistemático baixo, utilizando as medições LR. A taxa de não determinados observada neste estudo foi de 0% e os critérios de aceitação de indeterminados  $\leq 5\%$  foram também satisfeitos. O teste Xpert BCR-ABL Ultra p190 demonstrou uma concordância aceitável com o método de comparação, conforme demonstrado pelo declive e ordenada na origem numa análise da regressão de Deming.

## 20 Desempenho analítico

### 20.1 Linearidade/Intervalo dinâmico

A linearidade foi avaliada para o breakpoint menor, e1a2, utilizando ARN total da linha de células SUP-B15 da LLA. O ARN total do transcrito BCR-ABL p190 foi diluído num lisado de fundo preparado a partir de uma amostra clínica negativa para LLA para intervalos-alvo de ~25% a 0,001% (LR [redução logarítmica] e 0,60 para LR5). Os membros do painel, incluindo o nível negativo, foram testados em dois lotes do kit de teste em réplicas de 4 por lote do kit.

Os testes e as análises estatísticas foram realizados de acordo com a diretriz CLSI EP06-A. As análises de regressão linear foram realizadas para polinômios de primeira, segunda e terceira ordem. O resultado para o breakpoint e1a2 foi considerado linear se os coeficientes de regressão polinomial foram insignificantes (valores  $p > 0,05$ ). A curva de regressão linear é mostrada na Figura 11.



**Figura 11. Curvas de regressão linear para transcrito de breakpoint e1a2**

Os valores estimados da ordenada, declive e  $R^2$  da regressão no modelo linear são apresentados na Tabela 3.

**Tabela 3. Coeficientes de regressão do modelo linear**

Breakpoint	Ordenada	Declive	$R^2$
e1a2	-0,0561	0,9248	0,9811

Em conjunto, os dados suportam uma observação de linearidade de ~25%/LR 0,60 a 0,001%/LR5 com um DP máximo de 0,26. O intervalo notificável abrange desde os limites de linearidade a 25%/LR 0,6 ao LoQ a 0,0065%/LR 4,19.

## 20.2 Sensibilidade analítica (limite de detecção, limite de quantificação, limite do branco)

O limite de detecção (LoD) foi calculado para o breakpoint e1a2, testando diluições em série de amostras clínicas positivas LLA [ $> 10\%$ ]. Os dados das diluições foram compilados e o LoD foi calculado utilizando a análise de regressão probit. A análise resultante produziu um LoD estimado de 0,0070% para o breakpoint e1a2.

O LoD foi verificado adaptando o método não paramétrico descrito no documento de orientação do CLSI, EP17-A2 (Tabela 4). Três amostras únicas positivas para LLA representando o breakpoint e1a2 foram diluídas para um nível-alvo de 0,0065%. Duzentas e quinze réplicas foram testadas por 4 operadores com 3 lotes do kit de teste durante 3 dias.

Tabela 4. Limite de detecção verificado em %

Breakpoint	Positivos/Réplicas	% de positivos	Rácio % médio
e1a2	206/215	96,0%	0,0065%

O LoD para e1a2 do Xpert BCR-ABL Ultra p190 é 0,0065%.

O limite de quantificação (LoQ) foi calculado com os dados obtidos nos estudos do LoD e de linearidade. A média e o desvio-padrão para os valores de % BCR-ABL p190/ABL foram calculados para réplicas a níveis iguais ou superiores ao LoD com a positividade igual ou superior a 95%. O LoQ é apresentado como a % BCR-ABL p190/ABL mínima que pode ser quantificada de forma fiável, alcançando o objetivo de precisão de detecção do transcrito e1a2 com uma positividade igual ou superior a 95%, com um desvio-padrão da redução logarítmica (LR)  $\leq 0,36$  LR. O LoQ do teste é restringido pelo LoD do teste; consequentemente, o LoQ foi determinado como sendo igual ao LoD, 0,0065%. Os resultados também foram avaliados em comparação com os critérios de aceitação para o desvio-padrão (DP)  $\leq 0,36$  LR e encontravam-se dentro dos critérios de aceitação.

Foi realizado um estudo do limite do branco (LoB) para calcular o rácio % BCR-ABL p190/ABL mais alto que é provável que seja detetado em  $\geq 95\%$  das amostras de sangue total com EDTA p190 negativas. O LoB do teste foi determinado a partir de 387 pontos de dados válidos numa análise não paramétrica não censurada, tal como descrito na norma EP17-A2 do CLSI, para calcular um LoB de 0,00032% BCR-ABL p190/ABL.

## 20.3 Especificidade analítica

A especificidade analítica do Xpert BCR-ABL Ultra p190 foi avaliada, testando amostras de sangue total com EDTA de vinte (20) doadores saudáveis (sem LMC e sem LLA). Cada amostra foi testada em quadruplicado.

O sinal de BCR-ABL p190 foi detetado em uma das 80 réplicas, o que demonstrou que o teste Xpert BCR-ABL Ultra p190 teve uma especificidade analítica para o transcrito BCR-ABL p190 de 98,8%.

## 20.4 Contaminação por transferência (carry-over)

Foi realizado um estudo para demonstrar que os cartuchos GeneXpert autónomos, de utilização única, impedem a contaminação por transferência (carry-over) em cartuchos executados sucessivamente no mesmo módulo. Para demonstrá-lo, as amostras negativas foram processadas no mesmo módulo GeneXpert após amostras positivas muito elevadas. Este estudo consistiu no processamento de uma amostra **NEGATIVA (NEGATIVE)** normal em EDTA (sangue negativo para LLA) no mesmo módulo GeneXpert imediatamente após uma amostra **POSITIVA (POSITIVE)** alta (sangue positivo para LLA simulado) com sangue LLA negativo contaminado com células SUP-B15 para produzir  $\geq 10\%$ . O esquema de teste foi repetido 10 vezes para cada amostra, começando e terminando com amostras negativas, em dois módulos GeneXpert, resultando em 21 amostras negativas e 20 positivas por módulo. Todas as vinte amostras BCR-ABL p190 positivas foram corretamente apresentadas como **BCR-ABL p190 DETETADO [#,###%] (BCR-ABL p190 DETECTED [#,###%])**, enquanto as vinte e uma amostras negativas para BCR-ABL p190 foram corretamente apresentadas como **BCR-ABL p190 NÃO DETETADO [Transcrito ABL suficiente] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])**.

## 20.5 Substâncias potencialmente interferentes

Este estudo avaliou cinco substâncias que podem estar presentes em amostras de sangue total em EDTA com o potencial para interferir com o desempenho do teste Xpert BCR-ABL Ultra p190. Os compostos e níveis testados (ver Tabela 5) basearam-se nas orientações do documento CLSI EP07-A2. As substâncias interferentes foram testadas no fundo de amostras clínicas de sangue total com EDTA de doentes com LLA, representando três níveis com cinco amostras por nível: > 1%, 0,1%-0,02% e Negativo (Negative). Os controlos do teste consistiam em células SUP-B15 em sangue total com EDTA no respetivo nível de transcrito BCR-ABL p190 sem a substância interferente. Cada amostra com LLA foi testada na ausência e presença das cinco substâncias interferentes individuais a 4 réplicas por condição.

Uma substância foi considerada como não interferente se, na sua presença, a média do rácio percentual observada esteve dentro do intervalo de diferença 3 vezes superior em comparação com o controlo.

Não foram observados efeitos inibitórios clinicamente significativos no teste Xpert BCR-ABL Ultra p190 com quaisquer substâncias interferentes avaliadas neste estudo. Embora se tenha observado variabilidade e diferenças estatisticamente significativas (valor  $p < 0,05$ ) em algumas condições testadas, os rácios percentuais apresentados para as condições de teste e controlo estavam dentro do intervalo aceitável 3 vezes superior.

**Tabela 5. Substâncias potencialmente interferentes testadas utilizando o Xpert BCR-ABL Ultra p190**

Substâncias interferentes	Concentração testada
Bilirrubina não conjugada	20 mg/dl
Colesterol, total	500 mg/dl
Triglicéridos, total (Lípidos)	3000 mg/dl
Heparina	3500 U/l
EDTA (colheita breve)	900 mg/dl

## 21 Reprodutibilidade e precisão

A reprodutibilidade e a precisão do teste Xpert BCR-ABL Ultra p190 foram avaliadas num estudo multicêntrico em conformidade com os documentos EP05-A3, “Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline”, e EP15-A3, “User Verification of Performance for Precision and Trueness, Approved Guideline” do CLSI.

A Tabela 6 mostra o painel de cinco amostras que foram preparadas e incluídas neste estudo.

**Tabela 6. Painel de reprodutibilidade para o Xpert BCR-ABL Ultra p190**

N.º da amostra	Descrição do painel	Nível de BCR-ABL p190/ABL detetado (rácio percentual)
1	LR1: e1a2	~10%
2	LR2: e1a2	~1%
3	LR3: e1a2	~0,1%
4	LR3.7: e1a2	~0,02%
5	Negativo	Não detetado

Cada um dos cinco membros do painel foi testado em duplicado, duas vezes por dia, em seis dias diferentes, por cada um dos dois operadores diferentes, em três centros diferentes. Foram utilizados três lotes de kits Xpert BCR-ABL Ultra p190 e cada operador executou os testes com um lote (3 centros x 2 operadores x 3 lotes x 2 dias [2 dias de teste por lote de cartucho] x 2 execuções x 2 réplicas = 144 réplicas/membro do painel).

Tabela 7. Desvio padrão e coeficiente de variação (CV) com rácio percentual (PR)

Membro do painel	N	Média aritmética	Local		Op.		Lote		Dia		Execução		Dentro do teste		Total	
			DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)
LR1: e1a2 (rácio de ~10%)	144	14,04	0,20	1,44	0,00	0,00	3,14	22,35	0,55	3,94	0,00	0,00	1,63	11,60	3,58	25,53
LR2: e1a2 (rácio de ~1%)	144	1,65	0,14	8,58	0,00	0,00	0,61	36,80	0,00	0,00	0,00	0,00	0,32	19,35	0,70	42,45
LR3: e1a2 (rácio de ~0,1%)	144	0,16	0,01	6,15	0,00	0,00	0,08	50,18	0,01	5,26	0,00	0,00	0,04	24,42	0,09	56,39
LR3.7: e1a2 (rácio de ~0,02%)	143 <sup>a</sup>	0,03	0,00	6,60	0,00	0,00	0,02	62,48	0,00	11,43	0,00	0,00	0,01	43,56	0,02	77,30

<sup>a</sup> Uma amostra teve um resultado indeterminado no teste e na sua repetição.

A percentagem do coeficiente de variação total (CV%) do rácio percentual que comunica valores quantitativos variou entre 25,53 e 77,30 para as amostras positivas. O componente de variância para os valores que comunicam o PR não excedeu 50% da variância total do teste para os seguintes fatores: Entre locais, Entre operadores, Entre dias, e Entre execuções. A análise de variância sobre o valor quantitativo do PR médio deu resultados idênticos.

Tabela 8. Desvio padrão e Coeficiente de variação (CV) da Redução logarítmica (LR)

Membro do painel	N	Média aritmética	Local		Op.		Lote		Dia		Execução		Dentro do teste		Total	
			DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)
LR1: e1a2 (rácio de ~10%)	144	0,86	0,01	1,47	0,00	0,00	0,10	11,17	0,02	2,53	0,00	0,00	0,05	5,87	0,11	26,17
LR 2: e1a2 (rácio de ~1%)	144	1,81	0,03	1,93	0,00	0,00	0,15	8,48	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07	3,64	0,17	40,75
LR 3: e1a2 (rácio de ~0,1%)	144	2,84	0,03	1,06	0,00	0,00	0,22	7,60	0,01	0,51	0,00	0,00	0,09	3,34	0,24	59,16
LR 3.7: e1a2 (rácio de ~0,02%)	143 <sup>a</sup>	3,66	0,04	1,19	0,00	0,00	0,27	7,26	0,04	1,12	0,03	0,86	0,19	5,06	0,33	88,68

<sup>a</sup> Uma amostra teve um resultado indeterminado no teste e na sua repetição.

A percentagem do coeficiente de variação total (CV) da LR que comunica valores quantitativos variou entre 26,17 e 88,68 para as amostras positivas.

## 22 Referências

1. Faderl S. et al. Clinical Significance of Cytogenetic Abnormalities in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 1998; 91 (11): 3995-4019.
2. Dushyant, V. et al. Chronic myeloid leukemia (CML) with p190 BCR-ABL: analysis and characteristics, outcomes and prognostic significance. *Blood*. 2009; 114: 2232-2235.
3. Moorman, A. V. et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010; 115:206-214.
4. Burmeister T. et al. Patient's age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: A retrospective analysis from the GMALL study group. *Blood*. 2008; 112:918-919.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Lymphoblastic Leukemia v2.2019.
6. Leukemia - Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). National Cancer Institute | Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>
7. Bondi, A., Chiesa, R. Citterio, C., Conter, V., Rizzari, C., Sala, A. Acute lymphoblastic leukemia. Orphanet encyclopedia. Agosto de 2007. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=513](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=513).
8. White H. E. et al. Establishment of the First World Health Organization international genetic reference panel for quantitation of BCR-ABL mRNA. *Blood*. 2010; 116:e111-e117.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (consultar a última edição). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (consultar a edição mais recente).
11. Health-care Waste. Organização Mundial da Saúde. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/health-care-waste>
12. REGULAMENTO (CE) N.º 1272/2008 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO, de 16 de dezembro de 2008, relativo à classificação, rotulagem e embalagem de substâncias e misturas, que altera e revoga as Diretivas 67/548/CEE e 1999/45/CE, e altera o Regulamento (CE) n.º 1907/2006.
13. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (26 de março de 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

## 23 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

### Sede europeia

Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

Telefone: + 33 563 825 300  
Fax: + 33 563 825 301  
www.cepheidinternational.com

## 24 Assistência técnica

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

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

### Estados Unidos da América

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

### França

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

As informações de contacto de todos os escritórios da assistência técnica da Cepheid estão disponíveis no nosso website: [www.cepheid.com/en\\_US/support/contact-us](http://www.cepheid.com/en_US/support/contact-us).

Termos e Condições da Cepheid podem ser encontrados em [www.cepheid.com/en/support/support/order-management](http://www.cepheid.com/en/support/support/order-management).

## 25 Tabela de símbolos

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Marcação CE — Conformidade Europeia
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Código de lote
	Não reutilizar
	Prazo de validade
	Atenção
	Consultar as instruções de utilização
	Fabricante
	País de fabrico
	Conteúdo suficiente para $n$ testes
	Controlo
	Limites de temperatura
	Riscos biológicos
	Líquidos inflamáveis
	Toxicidade relacionada com a reprodução e os órgãos
	Mandatário na Comunidade Europeia
	Mandatário na Suíça
	Importador



Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Telephone: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

Telephone: + 33 563 825 300

Fax: + 33 563 825 301



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



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



## 26 Histórico de revisões

**Descrição das Alterações:** 302-6673, Rev. B para Rev. C

**Finalidade:** Atualizações relativas às instruções de utilização

<b>Secção</b>	<b>Descrição da alteração</b>
8.3	Adição de uma chamada de atenção para não abrir nem alterar cartuchos para eliminação.
11.2.1	Atualização da observação relativa ao lisado restante.
17	Atualização das instruções de repetição do teste e correção das referências na secção.
19	Atualização dos rótulos no diagrama da Figura 10.
21	Atualização do conteúdo sobre reprodutibilidade e precisão.
25	Adição do símbolo do CH REP e do importador, bem como definições na tabela de símbolos. Adição da informação do CH REP e do importador, incluindo o endereço na Suíça.
26	Atualização da tabela relativa ao histórico de revisões.