

Xpert[®] Xpress Strep A

REF XPRSTREPA-10
XPRSTREPA-120

Complexidade segundo os critérios CLIA: Moderada



For Information Only - Not a Controlled Copy

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], Xpert[®], and Xpertise™ are trademarks of Cepheid.

ESwab™ is a trademark of Copan Diagnostics, Inc.

NATtrol™ is a trademark of ZeptoMetrix Corporation.

Windows[®] is a trademark of Microsoft Corporation.

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

Copyright © Cepheid 2020. All rights reserved.

Declarações relativas a marcas registadas, patentes e copyright

Cepheid[®], o logótipo da Cepheid, GeneXpert[®], Xpert[®] e Xpertise™ são marcas comerciais da Cepheid.

ESwab™ é uma marca comercial da Copan Diagnostics, Inc.

NATtrol™ é uma marca comercial da ZeptoMetrix Corporation.

Windows[®] é uma marca registada da Microsoft Corporation.

A AQUISIÇÃO DESTE PRODUTO ATRIBUI AO COMPRADOR O DIREITO NÃO TRANSFERÍVEL DE O UTILIZAR DE ACORDO COM ESTE FOLHETO INFORMATIVO. 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.

Copyright © Cepheid 2020. Todos os direitos reservados.



Cepheid

904 Caribbean Drive

Sunnyvale, CA 94089

EUA

Telefone: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192

Xpert[®] Xpress Strep A

Para utilização em diagnóstico *in vitro*



1 Nome proprietário

Xpert[®] Xpress Strep A

2 Nome comum ou usual

Xpert[®] Xpress Strep A

3 Utilização prevista

O teste Xpert Xpress Strep A, realizado nos sistemas do instrumento GeneXpert[®], é um rápido teste de diagnóstico qualitativo *in vitro* para detecção de *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* β-hemolítico do Grupo A, Strep A) em amostras da orofaringe colhidas por zaragatoa de pacientes com sinais e sintomas de faringite. O teste Xpert Xpress Strep A pode ser utilizado como auxiliar no diagnóstico de faringite por estreptococos do grupo A. O ensaio não se destina a monitorizar o tratamento de infecções por *Streptococcus* do grupo A.

O teste Xpert Xpress Strep A utiliza uma reação em cadeia da polimerase (PCR) automática em tempo real para detetar ADN de *Streptococcus pyogenes*.

4 Resumo e explicação

Os estreptococos do Grupo A são bactérias patogénicas Gram-positivas beta-hemolíticas que causam geralmente infecções na garganta (faringite ou garganta inflamada devido a infeção estreptocócica) ou na pele (celulite e impetigo), podendo causar uma vasta gama de outras infeções (p. ex., sépsis, pneumonia e meningite). A faringite também pode ser causada por outras bactérias, incluindo *Neisseria gonorrhoeae* e *Corynebacterium diphtheriae*, para as quais são necessários métodos de cultura específicos. Se não forem tratadas, as infeções ligeiras podem levar a infeções mais graves. As formas mais graves, mas menos comuns, de doença invasiva por estreptococos do Grupo A são fascíte necrosante e síndrome do choque tóxico por estreptococos (STSS). Ocorrem anualmente nos EUA aproximadamente 9000 a 11 500 casos de doença estreptocócica do Grupo A (GAS) invasiva, causando 1000 a 1800 mortes, apesar de ocorrerem por ano vários milhões de casos de impetigo e de garganta inflamada devido a infeção estreptocócica.¹ O tratamento de uma pessoa infetada com um antibiótico adequado previne geralmente a disseminação da infeção e reduz o risco de complicações pós-infeção, como febre reumática e nefrite glomerular aguda.²

O teste Xpert Xpress Strep A é um teste de PCR rápido para a detecção qualitativa de estreptococos do Grupo A a partir de amostras da orofaringe colhidas por zaragatoa sem necessidade de confirmação por cultura de resultados negativos no Xpert Xpress Strep A. Para amostras negativas, o tempo até à obtenção de resultados é de 24 minutos. Para amostras positivas, o tempo até à obtenção de resultados pode ser tão curto quanto 18 minutos.

5 Princípio do procedimento

O teste é realizado nos sistemas do instrumento GeneXpert da Cepheid. Com esta plataforma, o operador pode executar o teste realizando três etapas simples: 1) transferir a amostra líquida para o cartucho com uma pipeta de transferência, 2) executar o teste no instrumento GeneXpert e 3) ler os resultados. O GeneXpert automatiza e integra a preparação de amostras, a extração de ácidos nucleicos, a amplificação e a detecção das sequências-alvo em amostras clínicas, utilizando PCR em tempo real. O sistema é constituído por um instrumento GeneXpert, computador e cartuchos de fluido descartáveis que foram concebidos para realizar completamente a preparação da amostra e a PCR em tempo real. O sistema requer a utilização de cartuchos GeneXpert descartáveis, de utilização única, que contêm os reagentes de PCR e onde decorrem os processos de PCR. Dado que os cartuchos são independentes, o risco de contaminação cruzada entre as amostras é minimizado.

O teste Xpert Xpress Strep A inclui reagentes para a detecção de ADN bacteriano de estreptococos do Grupo A a partir de amostras da orofaringe colhida por zaragatoa obtidas em pacientes com sinais e sintomas de faringite. Também estão incluídos no cartucho um controlo de processamento da amostra (Sample Processing Control, SPC) e um controlo de verificação da sonda (Probe Check Control, PCC). O SPC está presente para controlar o processo adequado de amplificação e para monitorizar a presença de inibidores na reação PCR. 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.

Uma função de conclusão antecipada do ensaio fornece resultados positivos se o sinal do ADN-alvo atingir um limiar predeterminado antes de terem sido concluídos os 43 ciclos completos da PCR. Quando o nível-alvo de estreptococos A for suficientemente alto para gerar Ct muito precoces (≤ 30 Ct), a curva de amplificação de SPC não aparecerá e os respetivos resultados não serão indicados, porque o Ct de SPC pode não atingir o limiar de ciclo esperado em amostras com titulação elevada de estreptococos A.

6 Reagentes e instrumentos

6.1 Materiais fornecidos



O kit Xpert Xpress Strep A (XPRSTREPA-10) contém reagentes suficientes para processar 10 amostras ou controlos de qualidade e o kit Xpert Xpress Strep A (XPRSTREPA-120) contém reagentes suficientes para processar 120 amostras ou controlos de qualidade.

Cada kit contém o seguinte:

Cartuchos Xpert Xpress Strep A com tubos de reação integrados

	10 por kit	120 por kit
• Esfera 1, Esfera 2, e Esfera 3 (secagem por congelamento)	1 de cada por cartucho	1 de cada por cartucho
• Reagente de lise (tiocianato de guanidina)	1,5 ml por cartucho	1,5 ml por cartucho
• Hidróxido de sódio	1,5 ml por cartucho	1,5 ml por cartucho
• Reagente de eluição	2,0 ml por cartucho	2,0 ml por cartucho

Pipetas de transferência descartáveis

12 por kit

144 por kit

Instruções de utilização (folheto informativo)

(para utilização apenas com o sistema GeneXpert Xpress)

1 por kit

1 por kit

Instruções para consulta rápida

(para utilização apenas com o sistema GeneXpert Xpress)

2 por kit

2 por kit

CD

1 por kit

1 por kit

- Ficheiro de definição do ensaio (ADF — assay definition file)
- Instruções para importar o ADF para o software GeneXpert
- Instruções de utilização (folheto informativo)
Complexidade segundo os critérios CLIA: Moderada
(para utilização apenas com os sistemas GeneXpert Dx e Infinity)

Nota

As Fichas de Dados de Segurança (FDS) estão disponíveis em www.cepheid.com ou www.cepheidinternational.com, no separador **ASSISTÊNCIA (SUPPORT)**.

Nota

A soroalbumina 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.

7 Conservação e manuseamento



- Conserve os cartuchos Xpert Xpress Strep A a 2 °C–28 °C até ao prazo de validade indicado no rótulo.
- Não abra a tampa do cartucho até estar pronto para realizar o teste.
- Não utilize cartuchos fora do prazo de validade.
- Não utilize um cartucho molhado ou com fuga.

8 Materiais necessários mas não fornecidos

- Sistema de colheita e transporte Copan Liquid Amies Elution Swab (ESwab™). Pode ser utilizado qualquer um dos seguintes kits de colheita ESwab:
 - Copan 480C com 50 kits por embalagem, kit de colheita com tampa de captura branca
 - Copan 480CE com 50 kits por embalagem, kit de colheita com tampa de captura cor-de-rosa
 - Copan número de catálogo 480CFA com 50 kits por embalagem; kit de colheita com tampa não-captura roxa
- Sistemas do instrumento GeneXpert Dx ou sistemas GeneXpert Infinity (o número de catálogo varia consoante a configuração): Instrumento GeneXpert, computador, leitor de código de barras, manual do utilizador.
 - Para o sistema GeneXpert Dx: Software GeneXpert Dx versão 4.7b ou superior
 - Para sistemas GeneXpert Infinity-80 e Infinity-48s: Software Xpertise versão 6.4b ou superior
- Impressora: caso necessite de uma impressora, contacte a assistência ao cliente da Cepheid para tratar da aquisição de uma impressora recomendada

9 Materiais disponíveis mas não fornecidos

- Controlo negativo NATtrol™ Strep A, ZeptoMetrix Corporation referência NATSDG-6MC (células de *Streptococcus dysgalactiae* inativadas)
- Controlo positivo NATtrol Strep A, ZeptoMetrix Corporation referência NATSPY-6MC (células de *Streptococcus pyogenes* inativadas)

10 Advertências e precauções

10.1 Gerais



- Apenas para utilização em diagnóstico *in vitro*.
- Para utilização apenas com receita médica.
- Trate todas as amostras biológicas, incluindo os cartuchos usados, como sendo capazes de transmitir agentes infecciosos. Todas as amostras biológicas devem ser manuseadas usando precauções padrão. Orientações para o manuseamento de amostras estão disponíveis nos Centers for Disease Control and Prevention³ dos EUA e no Clinical and Laboratory Standards Institute.⁴
- Siga os procedimentos de segurança determinados pela sua instituição para trabalhar com químicos e manusear amostras biológicas.
- As características do desempenho deste teste só foram estabelecidas com o tipo de amostra indicado na secção “Utilização prevista”. 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 número de organismos na amostra ser inferior ao limite de deteção do teste. Para se evitarem resultados erróneos, é necessário o seguimento cuidadoso das instruções do folheto informativo e do Manual do Utilizador do Sistema GeneXpert.
- A execução do teste Xpert Xpress Strep A fora dos intervalos de tempo e temperatura de conservação recomendados pode produzir resultados erróneos ou inválidos.

10.2 Amostra

- Para a colheita e o transporte de amostras da orofaringe colhidas por zaragatoa, utilize o kit de colheita ESwab.
- As amostras da orofaringe por zaragatoa têm de ser colhidas e testadas antes do prazo de validade impresso no rótulo do kit de colheita ESwab.
- Manter condições de conservação adequadas durante o transporte da amostra, para assegurar a integridade da amostra (consulte Secção 12, Colheita, transporte e conservação de amostras). Não foi avaliada a estabilidade da amostra em condições de transporte que não as recomendadas.
- Não congele amostras ESwab.
- A colheita, a conservação e o transporte corretos da amostra são essenciais para resultados corretos.

10.3 Teste/reagente

- Não abra a tampa do cartucho Xpert Xpress Strep A, exceto ao adicionar a amostra.
- 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 nem na etiqueta de código de barras do cartucho.
- Não utilize um cartucho que tenha uma etiqueta de código de barras danificada.
- Não utilizar um cartucho que tenha um tubo de reação danificado.
- Recomenda-se que os cartuchos Xpert Xpress Strep A estejam à temperatura ambiente (20 °C–30 °C) quando utilizados para o teste.
- ② • Cada cartucho Xpert Xpress Strep A de utilização única é utilizado para processar apenas um teste. Não reutilizar cartuchos processados.
- ② • Cada pipeta descartável de utilização única é utilizada para transferir uma amostra. Não reutilize pipetas descartáveis.
- Não utilize um cartucho se este parecer húmido ou se o selo da tampa parecer estar partido.
- Usar batas limpas e luvas. Troque de luvas entre o processamento de cada amostra.
- Na eventualidade da contaminação da área de trabalho ou do equipamento com amostras ou controlos, limpe minuciosamente a área contaminada com uma diluição de 1:10 de lixívia de cloro doméstica e depois repita a limpeza da área de trabalho com etanol desnaturado a 70%. Secar as superfícies de trabalho e aguardar até secarem completamente antes de prosseguir.
- As amostras biológicas, os dispositivos de transferência e os cartuchos usados devem ser considerados como sendo capazes de transmitir agentes infecciosos, exigindo 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, os espécimes biológicos e os cartuchos usados devem ser eliminados de acordo com as linhas de orientação relativas ao manuseamento e eliminação de resíduos médicos da OMS [Organização Mundial de Saúde].

11 Perigos químicos^{5,6}

Hidróxido de sódio

- Palavra-sinal: ATENÇÃO 

Reagente para lise

- Contém tiocianato de guanidínio
- Palavra-sinal: ATENÇÃO 

Advertências de perigo GHS da ONU

- Nocivo por ingestão
- Provoca irritação cutânea.
- Provoca irritação ocular grave.
- **Recomendações de prudência GHS da ONU**

Prevenção

- Lavar cuidadosamente após manuseamento.
- Usar luvas de proteção/vestuário de proteção/proteção ocular/proteção facial.

- **Resposta**
 - SE ENTRAR EM CONTACTO COM A PELE: lavar com sabonete e água abundantes.
 - Tratamento específico, ver informação de primeiros-socorros suplementar.
 - Retirar a roupa contaminada e lavá-la antes de a voltar a usar.
 - 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.

12 Colheita, transporte e conservação de amostras

A colheita, a conservação e o transporte adequados das amostras são fundamentais para garantir a integridade das amostras e o desempenho do teste. A colheita inadequada e o manuseamento e/ou o transporte desadequados das amostras poderão produzir resultados incorretos. Siga as linhas de orientação da sua instituição relativas a amostras colhidas por zaragatoa, utilizando um dispositivo de colheita e transporte recomendado (consulte a Secção 8, Materiais necessários mas não fornecidos) e/ou seguindo as instruções abaixo.

12.1 Procedimento de colheita em zaragatoas

1. Utilize o sistema de colheita e transporte ESwab. Retire a zaragatoa do invólucro.
2. Passe a zaragatoa pela faringe posterior, amígdalas e outras áreas inflamadas. Evite tocar com a zaragatoa na língua, bochechas e dentes durante a colheita de amostras.
3. Retire a tampa do tubo para transporte ESwab.
4. Coloque a zaragatoa contendo a amostra no tubo para transporte ESwab e parta a zaragatoa na linha marcada indicada.
5. Coloque a tampa no tubo para transporte ESwab.

Nota Não coloque as várias zaragatoas dentro do mesmo tubo para transporte ESwab.

Nota Para reduzir o potencial de resultados falsos negativos, não colha amostras da orofaringe colhidas por zaragatoa imediatamente após os pacientes terem utilizado um elixir bucal antisséptico.

12.2 Transporte e conservação de amostras

Não foi avaliada a estabilidade da amostra com o teste Xpert Xpress Strep A noutras condições de transporte e conservação além das indicadas na Tabela 1.

Tabela 1. Condições de transporte e conservação de amostras

Dispositivo de colheita de amostras	Temperatura de transporte e conservação de amostras (°C)	Tempo de conservação de amostras
ESwab (Copan 480C, Copan 480CE ou Copan 480CFA)	15 °C-30 °C	Até 48 horas
	2 °C-8 °C	Até 6 dias

13 Procedimento

Importante Iniciar o teste dentro de 30 minutos após a adição da amostra ao cartucho.

13.1 Preparação do cartucho

Para adicionar a amostra ao cartucho GeneXpert:

1. Obtenha os seguintes itens: cartucho Xpert Xpress Strep A, pipeta de transferência de 300 µl (fornecida) e uma amostra de teste corretamente colhida e rotulada.
2. Inspeccione o cartucho do teste para verificar se existem danos. Não utilize se estiver danificado.
3. Misture a amostra do paciente agitando vigorosamente o tubo para transporte da amostra durante 5 segundos.
4. Abra o cartucho, levantando a respetiva tampa.

- Desenrosque a tampa do tubo para transporte da amostra (não remova a tampa). Retire a pipeta de transferência do invólucro abrindo a extremidade próxima do bulbo.

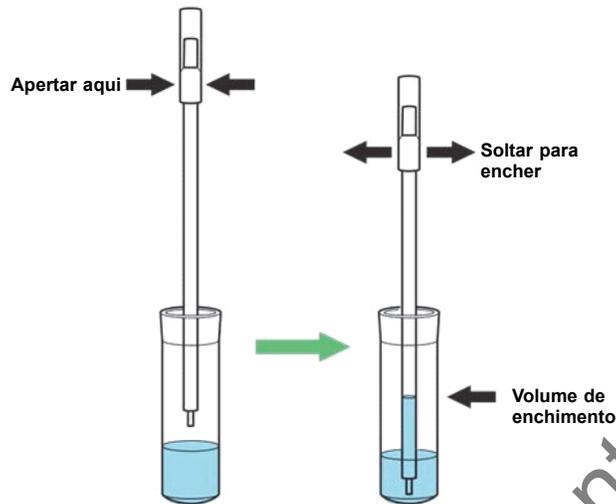


Figura 1. Pipeta de transferência

Nota Não coloque a pipeta desprotegida na bancada de trabalho.

- Abra a tampa do tubo para transporte da amostra. Aperte totalmente o bulbo da pipeta de transferência e coloque a ponta da pipeta no tubo de meio para transporte ESwab contendo a amostra do paciente (Figura 1).

Nota Se estiver a utilizar o kit de colheita Copan 480C ou 480CE, levante a tampa com a zaragatoa fixa do tubo de transporte (não retire totalmente a zaragatoa do tubo de transporte).

- Solte o bulbo para encher a pipeta com a amostra do paciente.
- Para transferir a amostra do paciente para o cartucho, volte a apertar completamente o bulbo da pipeta de transferência para esvaziar o conteúdo da pipeta para dentro da abertura grande (câmara de amostra) mostrada na Figura 2.

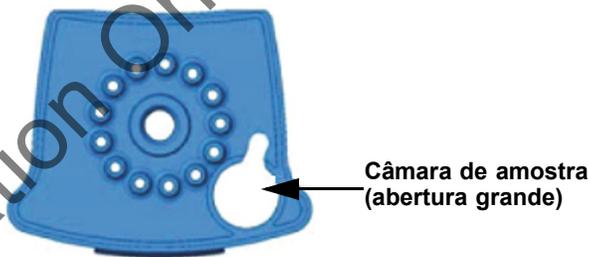


Figura 2. Cartucho Xpert Xpress Strep A (vista superior)

Nota Tenha cuidado ao transferir o volume total de líquido para a câmara de amostra. Podem ocorrer resultados falsos negativos ou INVÁLIDOS se não for adicionada amostra suficiente ao cartucho.

- Feche a tampa do cartucho.
- Após a utilização, elimine a pipeta num recipiente apropriado para resíduos de amostras.

13.2 Controlos externos

Os controlos externos descritos na Secção 9 estão disponíveis, mas não são fornecidos e podem ser utilizados em conformidade com as organizações de acreditação locais, estaduais e federais, consoante aplicável.

Para executar um controlo utilizando o teste Xpert Xpress Strep A, execute os seguintes passos:

- Agite vigorosamente a amostra NATrol durante 5 segundos.
- Abra a tampa do cartucho. Utilizando uma pipeta de transferência limpa de 300 µl, transfira 300 µl da amostra NATrol (de uma só vez) para a câmara de amostras com abertura grande do cartucho (Figura 2).
- Feche a tampa do cartucho.

13.3 Iniciar o teste

Importante

Antes de iniciar o teste, certifique-se de que o sistema está a executar o software GeneXpert Dx versão 4.7b ou superior ou o software Infinity Xpertise versão 6.4b ou superior, e de que o ficheiro de definição do ensaio (ADF — Assay Definition File) do Xpert Xpress Strep A é importado para o software. Esta secção enumera os passos predefinidos para utilizar o sistema GeneXpert Dx e o sistema GeneXpert Infinity. Para obter instruções detalhadas, consulte o Manual do utilizador do sistema GeneXpert Dx ou o Manual do utilizador do sistema GeneXpert Infinity, dependendo do modelo que estiver a utilizar.

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 sistema do instrumento GeneXpert:
 - GeneXpert Dx:

Se estiver a utilizar o instrumento GeneXpert Dx, comece por ligar o instrumento e, de seguida, o computador. Inicie sessão no sistema operativo Windows. O software GeneXpert poderá iniciar automaticamente ou pode ser necessário clicar duas vezes no ícone de atalho do software GeneXpert Dx no ambiente de trabalho do Windows®.

ou
 - Sistema GeneXpert Infinity:

Caso utilize o instrumento GeneXpert Infinity, ligue o instrumento rodando o interruptor de alimentação para a posição **LIGAR (ON)**. Espere 2 minutos até o sistema arrancar. Inicie sessão no sistema operativo Windows. No ambiente de trabalho do Windows, faça um duplo clique no ícone de atalho do software Xpertise para iniciar o software.
2. Inicie sessão no software do sistema. Aparece o ecrã de início de sessão. Introduza o seu nome de utilizador e palavra-passe.
3. Na janela do sistema GeneXpert, clique em **Criar teste (Create Test)** (GeneXpert Dx) ou em **Encomendas (Orders)** seguido por **Encomendar teste (Order Test)** (Infinity).
4. Leia ou introduza a ID do paciente (Patient ID) (opcional). Se digitar a ID do paciente (Patient ID), assegure-se de que digita a ID do paciente (Patient ID) correta. A ID do paciente (Patient ID) é apresentada do lado esquerdo da janela **Ver resultados (View Results)** e está associada ao resultado do teste.
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 (Sample ID) correta. A ID da amostra (Sample ID) é apresentada do lado esquerdo da janela **Ver resultados (View Results)** e está associada ao resultado do teste.
6. Leia o código de barras do cartucho Xpert Xpress Strep A. Utilizando a informação do código de barras, o software preenche automaticamente as caixas dos seguintes campos: ID do lote de reagente (Reagent Lot ID), N/S do cartucho (Cartridge SN), Prazo de validade (Expiration Date) e Ensaio selecionado (Selected Assay).

Nota Se o código de barras no cartucho Xpert Xpress Strep A não for lido, repita o teste com um novo cartucho.

7. Clique em **Iniciar teste (Start Test)** (GeneXpert Dx) ou **Submeter (Submit)** (Infinity) se a Submissão automática (Auto-Submit) não estiver ativada. Introduza a sua palavra-passe na caixa de diálogo que aparece, caso seja necessário.

No caso do instrumento GeneXpert Dx:

 - A. Localize o módulo com a luz verde a piscar, abra a porta do módulo do instrumento e carregue o cartucho.
 - B. Feche a porta. O teste começa e a luz verde para de piscar. Quando o teste termina, a luz apaga-se e a porta destranca-se. Retire o cartucho.
 - C. Elimine os cartuchos usados nos recipientes para resíduos de amostras apropriados, de acordo com as práticas padrão da sua instituição.

ou

Para o sistema GeneXpert Infinity:

 - A. Depois de clicar em **Submeter (Submit)**, ser-lhe-á pedido para colocar o cartucho no tapete rolante. Depois de colocar o cartucho, clique em OK para continuar. O cartucho será automaticamente carregado, o teste será executado e o cartucho usado será colocado na prateleira de resíduos para eliminação.
 - B. Quando todas as amostras forem carregadas, clique no ícone **Terminar encomenda de teste (End Order Test)**.

Nota Não desligue os instrumentos no interruptor nem da corrente elétrica com um teste em curso. Se desligar o instrumento GeneXpert no interruptor ou o desligar da corrente elétrica, o computador parará o teste.

Nota O tempo até à obtenção de resultados é de 24 minutos. Uma amostra fortemente positiva terá um tempo até à obtenção de resultados tão curto quanto 18 minutos.

13.4 Tarefas de gestão e arquivamento de dados

Para obter instruções sobre a realização de tarefas de gestão ou arquivamento de bases de dados, consulte o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Dx* ou o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Infinity*, dependendo do modelo do instrumento que estiver a utilizar.

14 Visualização e impressão de resultados

Para instruções detalhadas sobre a visualização e a impressão dos resultados, consulte o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Dx* ou o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Infinity*.

15 Controlo de qualidade

Cada cartucho inclui um controlo de processamento da amostra (SPC) e um controlo de verificação da sonda (PCC).

- **Controlo de processamento da amostra (SPC):** Assegura que a amostra foi processada corretamente. O SPC verifica se o processamento da amostra é adequado. Adicionalmente, este controlo deteta a inibição do ensaio de PCR em tempo real associada à amostra, assegura que as condições da reação de PCR (temperatura e tempo) são adequadas para a reação de amplificação e que os reagentes de PCR estão funcionais. O SPC deve ser positivo em amostras negativas e pode ser negativo ou positivo em amostras positivas. O SPC é aprovado se preencher os critérios de aceitação atribuídos.
- **Controlo de verificação da sonda (PCC):** Antes do início da reação de PCR, o sistema GeneXpert mede o sinal de fluorescência das sondas para monitorizar a reidratação da esfera, o enchimento do tubo de reação, a integridade da sonda e a estabilidade do corante. O PCC é aprovado se preencher os critérios de aceitação atribuídos.
- **Controlos externos:** Podem ser utilizados controlos externos de acordo com organizações de acreditação locais, estatais e federais, consoante aplicáveis.

16 Interpretação dos resultados

Os resultados são interpretados automaticamente pelo sistema do instrumento GeneXpert e são mostrados na janela Ver resultados (View Results). Os resultados possíveis e respetivas interpretações são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados e interpretações do Xpert Xpress Strep A

Resultado	Interpretação
Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED) Consulte a Figura 3.	ADN-alvo de estreptococos A não detetado. <ul style="list-style-type: none"> • SPC: APROVADO; o SPC tem um Ct (limite de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) superior à definição do limiar. • PCC: APROVADO; todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
Strep A DETECTADO (Strep A DETECTED) Consulte Figura 4 e Figura 5.	ADN-alvo de estreptococos A detetado. <ul style="list-style-type: none"> • Estreptococos A: o Ct está dentro do intervalo válido. • SPC: NA (não aplicável); o sinal de SPC não faz parte do algoritmo de interpretação dos resultados se estreptococos A for detetado porque o sinal de SPC pode ser suprimido devido a competição com o estreptococos A. • PCC: APROVADO; todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
INVÁLIDO (INVALID) Consulte a Figura 6.	Não é possível determinar a presença ou ausência de ADN-alvo. <ul style="list-style-type: none"> • Estreptococos A: INVÁLIDO • SPC: não preenche os critérios de aceitação. • PCC: APROVADO; todos os resultados de verificação da sonda são aprovados. Repita o teste de acordo com as instruções da Secção 17.2, Procedimento de repetição do teste abaixo.

Tabela 2. Resultados e interpretações do Xpert Xpress Strep A

Resultado	Interpretação
ERRO (ERROR) Consulte a Figura 7.	Não é possível determinar a presença ou ausência de ADN-alvo de estreptococos A. <ul style="list-style-type: none"> • Estreptococos A: SEM RESULTADO • SPC: SEM RESULTADO • PCC: FALHOU*; um ou todos os resultados de verificação da sonda falharam. * Se a verificação da sonda tiver sido aprovada ou apresentar NA, o erro foi causado porque o limite máximo da pressão excedeu o intervalo aceitável ou porque houve falha de um componente do sistema. Repita o teste de acordo com as instruções da Secção 17.2, Procedimento de repetição do teste abaixo.
SEM RESULTADO (NO RESULT) Consulte a Figura 8.	Não é possível determinar a presença ou ausência de ADN-alvo de estreptococos A. SEM RESULTADO (NO RESULT) indica que os dados colhidos foram insuficientes. Por exemplo, o teste de integridade do cartucho falhou, o operador parou um teste que estava em curso ou ocorreu falha da energia elétrica. <ul style="list-style-type: none"> • Estreptococos A: SEM RESULTADO • SPC: SEM RESULTADO • PCC: NA (não aplicável)* * Se a verificação da sonda apresentar NA, o erro foi causado porque o limite máximo da pressão excedeu o intervalo aceitável que termina a execução antes da verificação da sonda. Repita o teste de acordo com as instruções da Secção 17.2, Procedimento de repetição do teste abaixo.

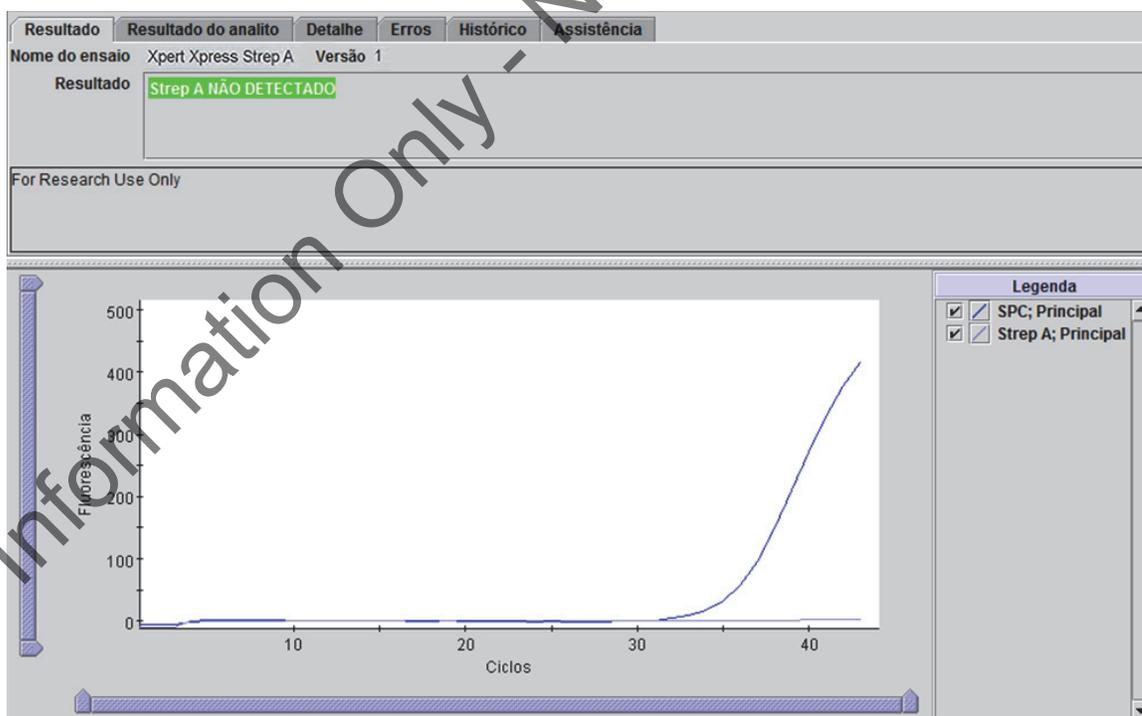


Figura 3. Exemplo de um resultado de teste de estreptococos A negativo Estreptococos A NÃO DETETADO

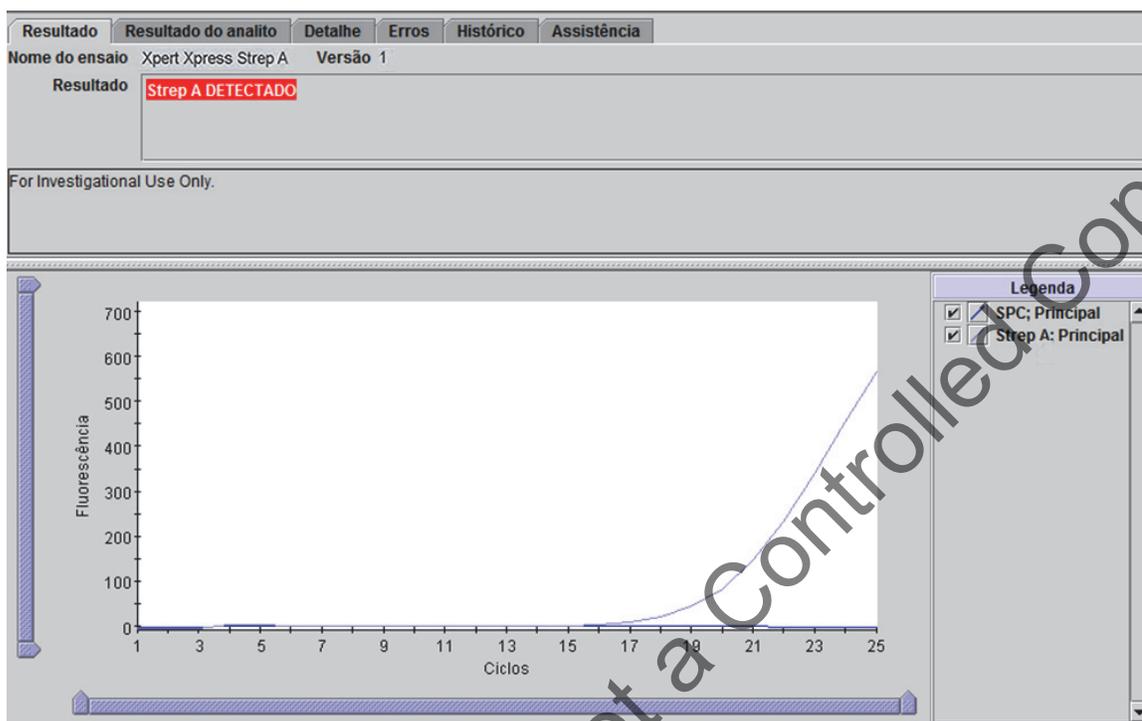


Figura 4. Exemplo de um resultado de teste de estreptococos A positivo Estreptococos A DETETADO (conclusão antecipada do ensaio)

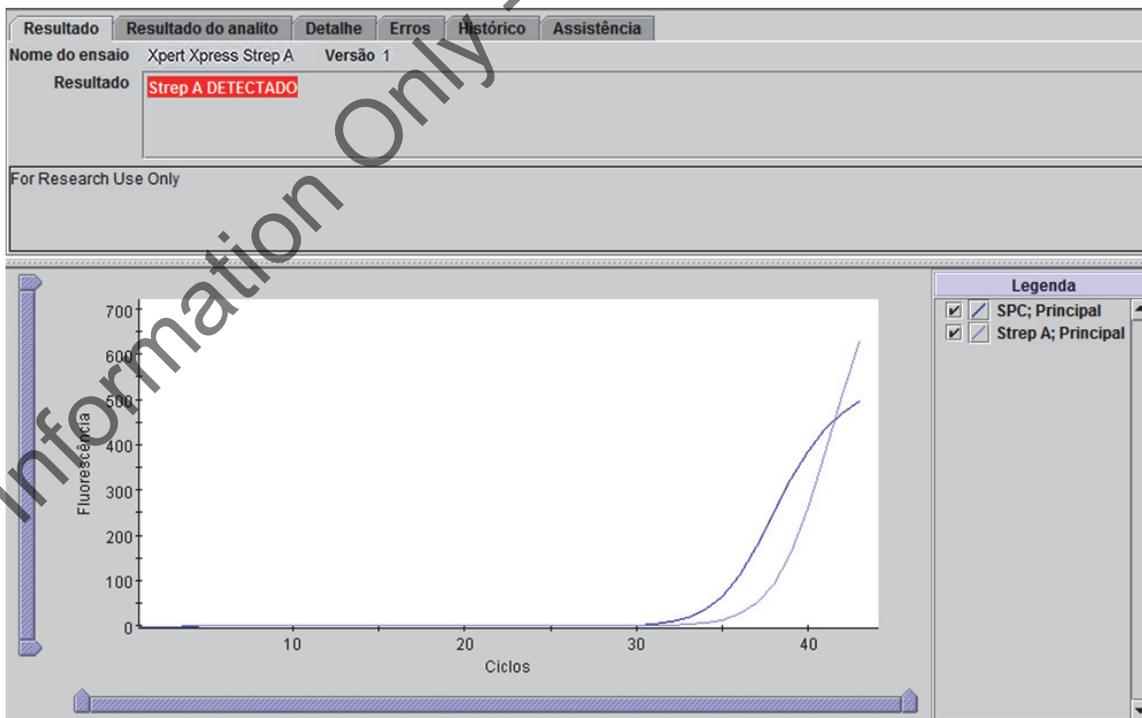


Figura 5. Exemplo de um resultado de teste de estreptococos A positivo Estreptococos A DETETADO

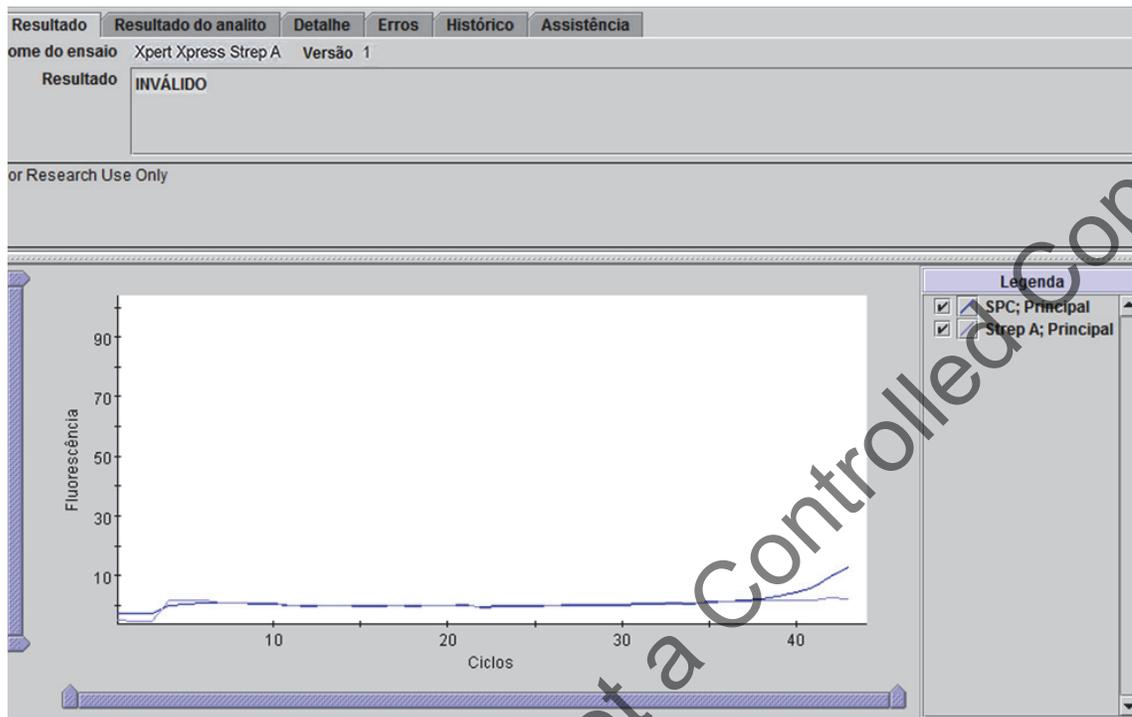


Figura 6. Exemplo de um resultado de teste INVÁLIDO



Figura 7. Exemplo de um resultado de teste ERRO



Figura 8. Exemplo de um resultado de teste SEM RESULTADO

17 Repetição de um teste

17.1 Motivos para repetir o ensaio

Se ocorrer algum dos resultados de teste mencionados abaixo, repita o teste uma vez de acordo com as instruções da Secção 17.2, Procedimento de repetição do teste.

- Um resultado **INVÁLIDO (INVALID)** indica que o controlo SPC falhou. A amostra não foi processada adequadamente, a PCR foi inibida ou a amostra não foi devidamente colhida.
- Um resultado **ERRO (ERROR)** pode dever-se, entre outras causas, a falha do controlo de verificação da sonda, falha de um componente do sistema ou ultrapassagem dos limites máximos de pressão.
- **SEM RESULTADO (NO RESULT)** indica que os dados colhidos foram insuficientes. Por exemplo, o teste de integridade do cartucho falhou, o operador parou um teste que estava em curso ou ocorreu falha da energia elétrica.
- Se o desempenho do controlo externo não for o esperado, repita o teste de controlo externo e/ou contacte a Cepheid para assistência.

17.2 Procedimento de repetição do teste

Para repetir um teste com resultado **INVÁLIDO (INVALID)**, **SEM RESULTADO (NO RESULT)** ou **ERRO (ERROR)** (resultado não determinado), utilize um novo cartucho.

Utilize a amostra restante do tubo de meio para transporte ESwab original.

1. Misture a amostra restante do paciente agitando vigorosamente o tubo para transporte da amostra durante 5 segundos.
2. Abra o cartucho, levantando a respetiva tampa.
3. Desenrosque a tampa do tubo para transporte da amostra (não remova a tampa). Retire a pipeta de transferência do invólucro abrindo a extremidade próxima do bulbo.
4. Levante a tampa com a zaragatoa fixa do tubo para transporte (não remova completamente a zaragatoa do tubo para transporte). Aperte totalmente o bulbo da pipeta de transferência e coloque a ponta da pipeta no tubo de meio para transporte ESwab contendo a amostra do paciente (Figura 1).
5. Solte o bulbo da pipeta para encher a pipeta com a amostra do paciente.

6. Para transferir a amostra do paciente para o cartucho, volte a apertar completamente o bolbo da pipeta de transferência para esvaziar o conteúdo da pipeta para dentro da abertura grande (câmara de amostra) mostrada na Figura 2.
7. Feche a tampa do cartucho.
8. Elimine a pipeta usada num recipiente apropriado para resíduos de amostras.

18 Limitações

- Recomenda-se a realização de testes adicionais de seguimento com o método de cultura caso o resultado do teste Xpert Xpress Strep A seja negativo e os sintomas clínicos persistam ou em caso de um surto de febre reumática aguda.
- O desempenho do teste Xpert Xpress Strep A foi avaliado utilizando apenas os procedimentos detalhados neste folheto informativo. Qualquer modificação destes procedimentos pode alterar o desempenho do teste.
- O seguimento cuidadoso das instruções deste folheto informativo e do folheto informativo do Sistema de colheita e transporte Copan Liquid Amies Elution Swab (ESwab) é necessário para se evitarem resultados erróneos.
- O teste Xpert Xpress Strep A foi validado apenas com o kit de colheita Copan Liquid Amies Elution Swab (ESwab) (Copan 480C, Copan 480CE ou Copan 480CFA).
- Como a deteção de *Streptococcus pyogenes* depende do ADN do organismo presente na amostra, os resultados fidedignos dependem da colheita, manuseamento e conservação corretos da amostra.
- O teste Xpert Xpress Strep A fornece resultados qualitativos e não fornece o valor quantitativo do organismo detetado na amostra.
- Mutações ou polimorfismos de nucleótidos nas regiões de ligação do iniciador ou da sonda podem afetar a deteção de variantes novas ou desconhecidas de *Streptococcus pyogenes*, originando resultados falsos negativos.
- Um resultado de teste negativo não exclui a possibilidade de infeção, porque o resultado do teste pode ser afetado devido a colheita de amostras inadequada, a erro técnico, a confusão entre amostras ou ao número de organismos na amostra ser inferior ao limite de deteção do teste.
- Tal como com muitos testes de diagnóstico, os resultados negativos do teste Xpert Xpress Strep A não excluem a infeção por estreptococos A e não devem ser utilizados como base única para o tratamento ou outras decisões sobre o tratamento dos pacientes. O teste Xpert Xpress Strep A não diferencia entre portadores assintomáticos de estreptococos do Grupo A, e indivíduos com infeção estreptocócica. Os resultados do teste Xpert Xpress Strep A deverão ser interpretados em conjunção com outros dados laboratoriais e clínicos de que o médico disponha.
- Este teste não foi avaliado para pacientes sem sinais e sintomas de faringite.
- Este teste não pode eliminar a possibilidade de faringite causada por outros agentes patogénicos bacterianos ou virais além de estreptococos do Grupo A.
- A reatividade cruzada com organismos para além dos indicados na Tabela 11 (exclusividade) poderão originar resultados erróneos.
- O analito-alvo (ácido nucleico bacteriano) pode persistir in vivo, independentemente da viabilidade do agente patogénico. A deteção do analito-alvo não implica que o agente patogénico correspondente seja infeccioso ou seja o agente causador dos sintomas clínicos.

19 Valores esperados

Foram analisadas 577 amostras da orofaringe colhidas por zaragatoa em estudos clínicos multicêntricos sobre Xpert Xpress Strep A. Das 577 amostras, 326 (56,5%) foram colhidas de mulheres e 251 (43,5%) de homens. Os dados relativos à distribuição etária, assim como ao número e à percentagem de resultados positivos para estreptococos A, determinados pelo Xpert Xpress Strep A, são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Número e percentagem de amostras por grupo etário

Grupo etário	N	% do total	Número de positivos	Positividade
0–1 ano	3	0,5%	0	0%
2–5 anos	76	13,2%	28	36,8%
6–12 anos	189	32,8%	80	42,3%
13–21 anos	129	22,4%	25	19,4%
22–65 anos	170	29,5%	30	17,6%
>65 anos	10	1,7%	1	10,0%
Total	577	100%	164	28,4%

20 Características do desempenho

20.1 Desempenho clínico

Colheram-se amostras clínicas em dois estudos de investigação multicêntricos utilizando amostras da orofaringe em ESwab (zaragatoa de ponta estriada em meio de Amies líquido) de pacientes que apresentavam sinais e sintomas de faringite. Um estudo incluiu participantes de quem se colheu, com o respetivo consentimento e após a colheita de uma amostra da orofaringe colhida por zaragatoa no âmbito da norma de cuidados (Standard of Care, SOC), uma segunda amostra prospetiva da orofaringe colhida por zaragatoa. Outro estudo testou amostras de sujeitos para quem estavam disponíveis amostras restantes de zaragatoa da orofaringe excedentes no âmbito da norma de cuidados (SOC). No caso dos dois estudos, o teste Xpert Xpress Strep A foi avaliado por 9 centros clínicos de diversas regiões geográficas dos Estados Unidos entre dezembro de 2016 e março de 2017.

Foram inicialmente inscritas 844 amostras nos dois estudos. Destas amostras, 261 foram excluídas da análise de desempenho por incumprimento dos critérios de inclusão (19), erro de processamento da cultura de referência (184), atraso na inoculação da cultura de referência (31), atraso no envio (26) ou erro de rotulagem (1).

Entre as 583 amostras incluídas na análise de desempenho, 96,9% (565/583) foram bem sucedidas no teste inicial e, após a repetição do teste, 99,0% (577/583) apresentaram resultados válidos.

A sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo (VPP) e o valor preditivo negativo (VPN) do Xpert Xpress Strep A foram determinados em relação a cultura e aglutinação em látex para tipagem de estreptococos A. O desempenho global combinado do ensaio Xpert Xpress Strep A em ambos os estudos é apresentado na Tabela 4. Os resultados do primeiro estudo (amostras de segunda zaragatoa) e do segundo estudo (zaragatoa da orofaringe SOC, isto é, primeira zaragatoa) são apresentados separadamente na Tabela 5. Os resultados discordantes entre o Xpert Xpress Strep A e a cultura foram analisados através de um ensaio alternativo de PCR/sequenciação bidirecional, sendo os resultados apresentados em nota de rodapé na Tabela 4 e na Tabela 5.

Tabela 4. Desempenho global do Xpert Xpress Strep A vs. método de referência (dados combinados da primeira e da segunda zaragatoa)

Método de referência				
Xpert Xpress Strep A	Estreptococos	Positivo	Negativo	Total
	Positivo	138	26 ^a	164
	Negativo	0	413	413
	Total	138	439	577 ^b
Sensibilidade		100% (IC de 95%: 97,3-100)		
Especificidade		94,1% (IC de 95%: 91,5-95,9)		
VPP		84,1% (IC de 95%: 77,8-88,9)		
VPN		100% (IC de 95%: 99,1-100)		

- a. Resultados da PCR alternativa com sequenciação bidirecional: 21 de 26 foram Strep A Positivo; 4 de 26 Strep A Negativo; 1 de 26 amostras não foi testada.
- b. No teste inicial, 18/583 amostras (3,1%) produziram resultados indeterminados; 16/18 foram testadas novamente, das quais 12 produziram resultados válidos que foram incluídos na análise de desempenho, obtendo-se uma taxa final de resultados indeterminados de 6/583 (0,9%).

Tabela 5. Desempenho do Xpert Xpress Strep A vs. método de referência (dados para a primeira e a segunda zaragatoa)

	Primeira zaragatoa ^a		Segunda zaragatoa ^b	
	N	% (IC de 95%)	N	% (IC de 95%)
Sensibilidade	65/65	100% (94,4-100)	73/73	100% (95,0-100)
Especificidade	244/253 ^c	96,4% (93,4-98,1)	169/186 ^d	90,9% (85,9-94,2)
VPN	244/244	100% (98,5-100)	169/169	100% (97,8-100)
VPP	65/74	87,8% (78,5-93,5)	73/90	81,1% (71,8-87,9)

- a. No teste inicial, 9/321 amostras (2,8%) produziram resultados indeterminados; 7/9 foram testadas novamente, das quais 6 produziram resultados válidos que foram incluídos na análise de desempenho, obtendo-se uma taxa final de resultados indeterminados de 3/321 (0,9%).
- b. No teste inicial, 9/262 amostras (3,4%) produziram resultados indeterminados; todas as 9 foram testadas novamente, das quais 6 produziram resultados válidos que foram incluídos na análise de desempenho, obtendo-se uma taxa final de resultados indeterminados de 3/262 (1,1%).
- c. Resultados da PCR alternativa com sequenciação bidirecional: 7 de 9 foram Strep A Positivo; 1 de 9 Strep A Negativo; 1 de 9 amostras não foi testada.
- d. Resultados da PCR alternativa com sequenciação bidirecional: 14 de 17 foram Strep A Positivo; 3 de 17 Strep A Negativo.

20.2 Reprodutibilidade

Um painel de reprodutibilidade de três membros com concentrações variáveis de *Streptococcus pyogenes* foi testado 4 vezes por dia em seis dias diferentes por dois operadores diferentes, em três locais (3 amostras x 4 vezes/dia x 6 dias x 2 operadores x 3 locais). Foram utilizados três lotes de cartuchos Xpert Xpress Strep A, cada um representando dois dias de testes. As amostras foram preparadas em matriz simulada de amostra da orofaringe colhida por zaragatoa com diferentes níveis de concentração e são apresentadas na Tabela 6. Quando o estudo foi inicialmente realizado, observou-se uma taxa inesperadamente alta de resultados indeterminados ($47/432 = 10,8\%$), apesar de não se terem obtido resultados falsos positivos ou falsos negativos. Após a repetição do teste das amostras com resultado indeterminado, a taxa de resultados indeterminados diminuiu para 2,8% (12/432). Apesar da elevada taxa de resultados indeterminados, o desempenho analítico do ensaio foi aceitável no estudo inicial de reprodutibilidade; a percentagem de concordância cumpriu os critérios de aceitação para as amostras com resultado Negativo, Strep A Positivo Baixo e Strep A Positivo Moderado a 100% (144/144), 100% (138/138) e 100% (138/138), respetivamente. Após investigação, o estudo foi repetido com painéis novos e lotes de reagente diferentes. Os resultados da repetição do estudo de reprodutibilidade por local de estudo/operador são resumidos na Tabela 7.

Tabela 6. Painel de reprodutibilidade

Estirpe	Membro do painel
Não aplicável	Negativo
ATCC BAA-946 (<i>Streptococcus pyogenes</i>)	Positivo baixo (~1X LoD)
ATCC BAA-946 (<i>Streptococcus pyogenes</i>)	Positivo moderado (~3X LoD)

Tabela 7. Resumo dos resultados da reprodutibilidade: % de concordância por local/operador do estudo

Amostra	Local 1			Local 2			Local 3			% de concordância total por amostra ^a
	Op. 1	Op. 2	Local	Op. 1	Op. 2	Local	Op. 1	Op. 2	Local	
Negat.	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
Posit. baixo	92% (22/24)	100% (24/24)	96% (46/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	98,6% (142/144)
Posit. mod.	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)

- a. Foram obtidos 11 resultados indeterminados durante a repetição do estudo, obtendo-se uma taxa inicial de resultados indeterminados de 2,5% (11/432). Em todos os casos, foram obtidos os resultados esperados após a repetição do teste.

A reprodutibilidade do Xpert Xpress Strep A também foi avaliada em termos do sinal de fluorescência expresso em valores de Ct para cada alvo detetado. A média, o desvio-padrão (DP) e o coeficiente de variação (CV) entre locais, entre lotes, entre dias, entre operadores e dentro do ensaio para cada membro do painel são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Resumo dos dados de reprodutibilidade

Amostra	Canal de ensaio (analito)	N ^a	Ct médio	Entre locais		Entre lotes		Entre dias		Entre operadores		Intra-ensaio		Total	
				DP	CV	DP	CV	DP	CV	DP	CV	DP	CV	DP	CV
Negat.	SPC	144	34,7	0	0	1,9	5,3	0,3	1,0	0	0	1,3	3,7	2,3	6,6
Estreptococos A Pos. baixo	SA	142	37,8	0,2	0,6	0	0	0,1	0,4	0,1	0,2	1,0	2,7	1,1	2,8
Estreptococos A Pos. mod.	SA	144	36,5	0	0	0,3	0,8	0	0	0,1	0,3	0,9	2,3	0,9	2,5

- a. Resultados com valores do Ct diferentes de zero em 144.

21 Desempenho analítico

21.1 Sensibilidade analítica (limite de detecção)

Foram realizados estudos para determinar a sensibilidade analítica, ou limite de detecção (Limit of Detection, LoD), do Xpert Xpress Strep A utilizando o kit de colheita ESwab (Copan P/N 480CE ou 480C mencionado como “ESwab” na Seção 8). O limite de detecção é a menor concentração da amostra (indicada como UFC/ml em meio para transporte ESwab ou UFC/teste) que pode ser reproduzida e distinguida de amostras negativas 95% das vezes, ou a menor concentração de organismos na qual 19 de 20 réplicas são positivas. Este estudo determinou a menor concentração de células de *Streptococcus pyogenes* diluídas numa matriz clínica agrupada de amostra da orofaringe colhida por zaragatoa que consegue ser detetada utilizando o Xpert Xpress Strep A.

A sensibilidade analítica do Xpert Xpress Strep A foi avaliada utilizando dois lotes de reagentes testados em três dias de testes com duas estirpes de *Streptococcus pyogenes*: ATCC BAA-946 e ATCC 19615.

O LoD obtido para cada estirpe de estreptococos A testada está resumido na Tabela 9.

Tabela 9. LoD para Strep A

Estirpe de estreptococos A	Tipo emm	LoD (UFC/ml em meio de transporte ESwab)	LoD (UFC/teste)
ATCC BAA-946	6	9	3
ATCC 19615	80	18	6

21.2 Reatividade analítica (Inclusividade)

Vinte e quatro estirpes de *Streptococcus pyogenes* foram testadas a 3X LoD utilizando o ensaio Xpert Xpress Strep A, em réplicas de três. As estirpes testadas incluíram isolados representativos de tipos emm 1, 3, 4, 6, 11, 12, 18, 22, 25, 27, 38, 75, 77, 89, 94, 95. A lista de estirpes testadas, em meio ESwab contendo matriz simulada de amostra da orofaringe colhida por zaragatoa, é apresentada na Tabela 10. Todas as 24 estirpes foram corretamente indicadas como **Strep A DETECTADO** (Strep A DETECTED) pelo Xpert Xpress Strep A.

Tabela 10. Reatividade analítica (inclusividade) do Xpert Xpress Strep A

ID da estirpe de estreptococos A	Tipo emm	Estirpe
ATCC 12202	1	NCTC 8370
ATCC 12344	1	T1
ATCC 700294	1	SF370
ATCC 12383	3	D58X
ATCC 12384	3	C203
ATCC 12385	4	J17A4
ATCC 12203	6	NCTC 8709
ATCC 12352	11	T11
ATCC BAA-1065	12	MGAS 2096
ATCC BAA-1315	12	MGAS9429
ATCC 12357	18	J17C
ATCC 10403	22	T22
ATCC 12204	25	A25
ATCC 8135	27	T27
ATCC 12365	38	C107
ATCC 12370	38	C94
ATCC 700497	75	CDC-SS-1147

Tabela 10. Reatividade analítica (inclusividade) do Xpert Xpress Strep A (Continuação)

ID da estirpe de estreptococos A	Tipo <i>emm</i>	Estirpe
ATCC 700499	77	CDC-SS-1149
ATCC 700949	89	CDC-SS-1397
ATCC BAA-355	94	N. a.
ATCC BAA-356	95	N. a.
ATCC 14289	<i>S. pyogenes</i> com deficiência de proteína M	C203 S
ATCC 49399	Tipo <i>emm</i> não disponível	QC A62
ATCC 51339	Tipo <i>emm</i> não disponível	1805

21.3 Especificidade analítica (exclusividade)

A especificidade analítica do Xpert Xpress Strep A foi avaliada testando um painel de 70 microrganismos potencialmente causadores de reatividade cruzada, incluindo espécies filogeneticamente relacionadas com *Streptococcus pyogenes* e membros da microflora comensal da garganta (p. ex., outras bactérias, vírus e leveduras). Os 70 organismos testados foram identificados como Gram-positivos (27), Gram-negativos (33) ou reação Gram indeterminada (3), leveduras (1) e vírus (6). Também foram incluídas neste estudo estirpes de estreptococos do Grupo B, estreptococos do Grupo C e estreptococos do Grupo G. Todas as estirpes foram testadas em triplicado em meio para transporte ESwab contendo matriz simulada de amostra da orofaringe colhida por zaragatoa a $\geq 10^6$ UFC/ml para bactérias e leveduras e $\geq 10^6$ TCID₅₀/ml para vírus. Todas as três réplicas de todos os 70 organismos foram indicadas como **Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)** pelo Xpert Xpress Strep A (Tabela 11). A especificidade analítica do Xpert Xpress Strep A foi de 100%.

Tabela 11. Especificidade analítica do Xpert Xpress Strep A

Organismo	Resultados
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
Adenovírus, tipo 1	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
Adenovírus, tipo 7	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Bacillus cereus</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Bordetella parapertussis</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Bordetella pertussis</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Burkholderia cepacia</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Campylobacter rectus</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Candida albicans</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
Citomegalovírus AD-169	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Enterococcus faecalis</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Enterococcus faecium</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
Vírus de Epstein-Barr 4	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Escherichia coli</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)

Tabela 11. Especificidade analítica do Xpert Xpress Strep A (Continuação)

Organismo	Resultados
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo A	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Vírus da hepatite B</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Vírus herpes simplex</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Lactococcus lactis</i> subespécie <i>lactis</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Legionella jordanis</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Legionella micdadei</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Legionella pneumophila</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Moraxella catarrhalis</i> (duas estirpes)	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Moraxella lacunata</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Neisseria lactamica</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Neisseria meningitidis</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Neisseria mucosa</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Neisseria sicca</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Neisseria subflava</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Peptostreptococcus micros</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Prevotella (Bacteroides) oralis</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Proteus mirabilis</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Proteus vulgaris</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Serratia marcescens</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus anginosus</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus bovis</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus canis</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus constellatus</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus equi</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)

Tabela 11. Especificidade analítica do Xpert Xpress Strep A (Continuação)

Organismo	Resultados
<i>Streptococcus intermedius</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus mitis</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus mutans</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus oralis</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus salivarius</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus sanguinis</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Treponema denticola</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Veillonella parvula</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)

21.4 Contaminação cruzada (carry-over)

Foi realizado um estudo para demonstrar que os cartuchos GeneXpert independentes de utilização única previnem a contaminação por transferência, em amostras e produtos da amplificação, de amostras positivas com titulação muito elevada (*S. pyogenes*) para amostras negativas executadas sequencialmente quando processadas no mesmo módulo GeneXpert. O estudo consistiu numa amostra negativa processada no mesmo módulo GeneXpert imediatamente após o processamento de uma amostra positiva com titulação muito elevada a uma concentração $\geq 1 \times 10^6$ UFC/ml em meio para transporte ESwab contendo matriz simulada de amostra da orofaringe colhida por zaragatoa. O esquema de teste foi repetido 40 vezes entre 2 instrumentos GeneXpert (um módulo por instrumento) para um total de 41 execuções por instrumento (20 amostras positivas altas por instrumento e 21 amostras negativas por instrumento). Não se encontraram quaisquer evidências de contaminação por transferência. Todas as 42 amostras negativas foram corretamente indicadas como **Strep A NÃO DETECTADO (Strep A NOT DETECTED)**. Todas as 40 amostras positivas foram corretamente indicadas como **Strep A DETECTADO (Strep A DETECTED)**.

21.5 Substâncias potencialmente interferentes

Foram avaliadas dez substâncias potencialmente interferentes que podem estar presentes em amostras clínicas da faringe e que podem interferir no desempenho do Xpert Xpress Strep A. As substâncias potencialmente interferentes incluíram sangue, muco, saliva humana, medicamentos para a constipação e gripe com açúcar, medicamento para a tosse, antissépticos, medicamentos modificadores de sais, medicamentos modificadores do pH, antiácidos e alimentos ou bebidas que aumentem a viscosidade salivar. As substâncias, os princípios ativos e as concentrações testadas são indicados na Tabela 12. Foram testadas concentrações relevantes, em termos médicos e fisiológicos, de potenciais substâncias interferentes em matriz simulada de amostra da orofaringe colhida por zaragatoa, na presença e ausência de estreptococos A a 3X LoD.

Não se verificou qualquer interferência no ensaio na presença das substâncias nas concentrações testadas neste estudo. Todas as amostras positivas e negativas foram corretamente identificadas utilizando o Xpert Xpress Strep A.

Tabela 12. Substâncias potencialmente interferentes testadas

Substância/Classe	Descrição/Princípio ativo	Concentração testada
Saliva	100% saliva humana	6,5% (v/v)
Mucina	Ácido siálico ligado, 0,5%–1,5%	2,5% (p/v)
Sangue	Sangue total humano	5,0% (v/v)
Antisséptico	0,092% eucaliptol, 0,042% mentol, 0,060% salicilato de metilo, 0,064% timol	6,5% (v/v) ^a
Medicamento para a tosse	Dextrometorfano HBr USP 10 mg, Guaifenesina USP 200 mg	5 mg/ml
Medicamentos para a constipação e gripe com açúcar	Paracetamol 650 mg, Dextrometorfano HBr 20 mg, Succinato de doxilamina 12,5 mg, Fenilefrina HCl 10 mg	6,5% (v/v)
Medicamentos modificadores de sais	Cloreto de sódio (0,65%)	6,5% (v/v)
Alimentos/bebidas que aumentem a viscosidade salivar	Leite	6,5% (v/v)
Medicamentos modificadores do pH	100% sumo de laranja	6,5% (v/v)
Antiácidos	Hidróxido de alumínio 400 mg (equivalente a gel seco, USP) – antiácido, Hidróxido de magnésio 400 mg – antiácido, Simeticona 40 mg – anti-flatulência	6,5% (v/v)

a. Apesar de todas as amostras terem resultado positivo ou negativo, observou-se um baixo sinal de fluorescência para o alvo *S. pyogenes* na presença de elixir bucal antisséptico a 6,5% v/v.

21.6 Interferência microbiana

Foi realizado um estudo de microrganismos interferentes para avaliar os efeitos inibitórios de microrganismos comensais em amostras da orofaringe colhidas por zaragatoa no desempenho do Xpert Xpress Strep A. Testaram-se vinte e sete microrganismos quanto a potencial interferência na detecção de estreptococos A (Tabela 13). Os microrganismos foram testados a $\geq 10^6$ UFC/ml na presença de estreptococos A a uma concentração de 3X LoD em meio ESwab contendo matriz simulada de amostra da orofaringe colhida por zaragatoa. Os resultados mostraram que a presença dos microrganismos testados não interferiu na detecção do ADN-alvo de estreptococos A.

Tabela 13. Organismos comensais testados

Organismo
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Candida albicans</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo A
<i>Lactobacillus acidophilus</i>

Tabela 13. Organismos comensais testados (Continuação)

Organismo
<i>Neisseria lactamica</i> ^a
<i>Peptostreptococcus micros</i>
<i>Prevotella (Bacteroides) oralis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus anginosus</i>
<i>Streptococcus bovis</i>
<i>Streptococcus canis</i>
<i>Streptococcus constellatus</i>
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>
<i>Streptococcus equi</i>
<i>Streptococcus gallolyticus</i>
<i>Streptococcus intermedius</i>
<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Streptococcus oralis</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Streptococcus sanguinus</i>
<i>Treponema denticola</i>
<i>Veillonella parvula</i>

- a. Apesar de todas as amostras terem resultado positivo ou negativo, observou-se um baixo sinal de fluorescência para o alvo *S. pyogenes* na presença de concentrações elevadas de *N. lactamica*.

22 Referências

- Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Division of Bacterial Diseases. ABCs Report: group A Streptococcus, 2003. December 27, 2004. Available at: <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/sur-reports/gas03.html>. Accessed May 3, 2017.
- Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Division of Bacterial Diseases. Scarlet Fever: A Group A Streptococcal Infection. January 20, 2015. Available at: <http://www.cdc.gov/features/scarletfever/>. Accessed October, 22, 2015.
- Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
- 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 (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
- Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

23 Locais das sedes da Cepheid

Sede corporativa

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
Estados Unidos da América
Telefone: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Sede europeia

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
França
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

Informações de contacto

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 para outros escritórios de assistência técnica da Cepheid estão disponíveis no nosso website: www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

25 Tabela de símbolos

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Não reutilize
	Código do lote
	Consulte as instruções de utilização
	Cuidado
	Fabricante
	País de fabrico
	Conteúdo suficiente para <n> testes
	Controlo
	Prazo de validade
	Limites de temperatura
	Riscos biológicos
	Atenção
	Para utilização apenas com receita médica



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089

EUA

Telefone: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192

www.cepheid.com

