

REF **200300 NeuMoDx™ CT/NG Test Strip**
R only

CUIDADO: Apenas para exportação dos EUA

IVD Para utilização em diagnóstico *in vitro* no NeuMoDx 288 Molecular System e no NeuMoDx 96 Molecular System


Para obter mais informações sobre atualizações do folheto informativo, aceder a: www.qiagen.com/neumodx-ifu
 Para obter instruções detalhadas, consultar o Manual do Operador NeuMoDx 288 Molecular System; P/N 40600108
 Para obter instruções detalhadas, consultar o Manual do Operador NeuMoDx 96 Molecular System; P/N 40600317

UTILIZAÇÃO PREVISTA

O NeuMoDx CT/NG Assay, tal como efetuado no NeuMoDx 96 Molecular System e NeuMoDx 288 Molecular System, é um teste *in vitro* automatizado e qualitativo de amplificação de ácidos nucleicos para a deteção e diferenciação diretas de ADN de *Chlamydia trachomatis* (CT) e/ou *Neisseria gonorrhoeae* (NG) em espécimes urogenitais. O ensaio utiliza reação em cadeia da polimerase (Polymerase Chain Reaction, PCR) para a deteção de ADN de *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* em espécimes de esfregaço vaginal colhidos por um médico, em espécimes de esfregaço vaginal colhidos pela própria paciente (colhidos em ambiente clínico) e espécimes de esfregaço endocervical, todos colhidos utilizando um esfregaço com ponta de poliéster com aplicador plástico num meio de transporte universal (Universal Transport Medium, UTM-RT®, Copan Diagnostics, CA, EUA ou BD™ Universal Viral Transport System, BD™ UVT, Becton, Dickinson and Company, MD, EUA ou equivalente), espécimes cervicais colhidos em solução PreservCyt® (Hologic®, Inc, MA, EUA) e urina masculina e feminina. O NeuMoDx CT/NG Assay destina-se a ser utilizado como um auxiliar no diagnóstico de doenças urogenitais provocadas por clamídias e gonococos em pacientes sintomáticos e assintomáticos.

RESUMO E EXPLICAÇÃO

Para testar um espécime de urina utilizando o NeuMoDx CT/NG Assay, uma amostra de urina é colhida através de um copo padrão para colheita de urina sem conservantes ou aditivos. Para preparar o teste, uma alíquota de urina é dispensada num tubo secundário compatível com o NeuMoDx System e carregado no NeuMoDx System em transportadores de amostras designados para iniciar o processamento. Por cada amostra, uma alíquota de 550 µL de urina é misturada com o NeuMoDx Lysis Buffer 2 e o NeuMoDx System desempenha automaticamente todos os passos necessários para extrair o ácido nucleico-alvo, preparar o ADN isolado para a amplificação por PCR em tempo real e, se presentes, amplificar e detetar os alvos de amplificação (secções das sequências genéticas-alvo dos cromossomas e plasmídeos de CT e NG).

Para testar um espécime de esfregaço utilizando o NeuMoDx CT/NG Assay, uma amostra de esfregaço endocervical ou uma amostra de esfregaço vaginal colhida por um médico ou pela própria paciente deve ser colhida utilizando um esfregaço com ponta de poliéster com um aplicador plástico em 3 mL de meio de transporte universal (UTM-RT, UVT) ou equivalente. A amostra de esfregaço pode ser testada diretamente a partir do tubo do meio de transporte primário ou de uma alíquota dispensada num tubo secundário compatível com o NeuMoDx System e carregada no NeuMoDx System, utilizando o transportador de amostras apropriado de forma a iniciar o processamento. Se uma amostra tiver sido congelada, é recomendado o pré-aquecimento da amostra descongelada a 85 °C durante 5–10 minutos antes do teste. Por cada amostra, uma alíquota de 400 µL do meio de esfregaço é misturada com o NeuMoDx Lysis Buffer 2 e o NeuMoDx System desempenha automaticamente todos os passos necessários para extrair o ácido nucleico-alvo, preparar o ADN isolado para a amplificação por PCR em tempo real e, se presentes, amplificar e detetar os alvos de amplificação (secções das sequências genéticas-alvo dos cromossomas e plasmídeos de CT e NG).

Para testar um espécime de citologia utilizando o NeuMoDx CT/NG Assay, um ThinPrep® Pap Test é colhido por um médico, de acordo com as instruções do fabricante. A seguir ao processamento num processador ThinPrep®, uma alíquota da solução PreservCyt® deve ser dispensada num tubo secundário compatível com o NeuMoDx System e carregada no NeuMoDx System utilizando o transportador de amostras apropriado de forma a iniciar o processamento. É necessário colocar o espécime à temperatura ambiente antes do processamento. Por cada amostra, uma alíquota de 550 µL do líquido PreservCyt é misturada com o NeuMoDx Lysis Buffer 2 e o NeuMoDx System desempenha automaticamente todos os passos necessários para extrair o ácido nucleico-alvo, preparar o ADN isolado para a amplificação por PCR em tempo real e, se presentes, amplificar e detetar os alvos de amplificação (secções das sequências genéticas-alvo dos cromossomas e plasmídeos de CT e NG).

O NeuMoDx CT/NG Assay inclui um controlo de processo de amostra (Sample Process Control 1, SPC1) de ADN para ajudar a monitorizar a presença de possíveis substâncias inibidoras e falhas do reagente ou do NeuMoDx System que podem acontecer durante os processos de extração e amplificação.

As infeções por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* são duas das infeções sexualmente transmissíveis mais comuns em todo o mundo. Nos Estados Unidos da América, foram diagnosticados em 2016 mais de 1,6 milhões de novos casos de clamídia e 470 000 casos de gonorreia, o número mais elevado de sempre, de acordo com o relatório mais recente do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (CDC, 2017).¹

Chlamydiae são bactérias não móveis, gram-negativas, obrigatoriamente intracelulares. A espécie *Chlamydia trachomatis* é composta por quinze serovares (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 e L3) que podem causar doenças em humanos.² Os serovares D a K são a principal causa de infeções genitais por clamídia em homens e mulheres.² A *C. trachomatis* pode provocar uretrites, epididimites, proctites, cervicites, salpingites agudas e doenças inflamatórias pélvicas (DIP) não gonocócicas.³⁻⁶ As infeções por clamídia são muitas vezes assintomáticas em homens e mulheres. As crianças nascidas de mães infetadas apresentam um risco significativamente maior de conjuntivite de inclusão e pneumonia por clamídia.^{7,8} A infeção não tratada pode resultar em DIP, uma das principais causas de infertilidade, gravidez ectópica e dor pélvica crónica.⁵ Dados obtidos a partir de testes de rastreio de clamídia controlados de forma aleatória sugerem que os programas de rastreio podem originar uma diminuição na incidência de DIP.⁹⁻¹² Tal como outras DST inflamatórias, a infeção por clamídia pode facilitar a transmissão da infeção por VIH.¹³ Além disso, as mulheres grávidas infetadas com clamídia podem transmitir a infeção aos seus filhos durante o parto, resultando potencialmente em oftalmia neonatal, que pode causar cegueira e pneumonia. Devido ao aumento dos encargos com a doença e aos riscos associados à infeção, o CDC recomenda o rastreio anual de clamídia em todas as mulheres sexualmente ativas com menos de 25 anos e mulheres com idade igual ou superior a 25 anos que apresentam um maior risco de infeção (por ex., mulheres com novos ou múltiplos parceiros sexuais).¹⁴

A *Neisseria gonorrhoeae* é o agente causador da doença gonorréica. *N. gonorrhoeae* são diplococos não móveis, gram-negativos. O local mais comum de infecção por *N. gonorrhoeae* é o trato urogenital. As infecções por NG tendem a provocar uma resposta inflamatória mais forte do que a *C. trachomatis*, mas são geralmente assintomáticas em mulheres, até ao desenvolvimento de complicações como a DIP.¹⁵ A DIP pode causar infertilidade tubária, gravidez ectópica e dor pélvica crónica. Nos homens, a maioria das infecções da uretra causa uretrite com micção dolorosa ou disúria com descarga peniana (geralmente sintomática) e, com menos frequência, epididimite ou infecção gonocócica disseminada.¹⁵ Além disso, estudos epidemiológicos e biológicos fornecem provas sólidas de que as infecções gonocócicas facilitam a transmissão de infecção por VIH.¹³ O ensaio de CT/NG utiliza PCR em tempo real para detetar uma região do gene da opacidade multicópia no cromossoma *Neisseria gonorrhoeae*.

Historicamente, a cultura de *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* era o "padrão de ouro" para a deteção de CT/NG. No entanto, os métodos de cultura requerem que a viabilidade dos organismos seja mantida durante o transporte e armazenamento. Os métodos de cultura para CT são difíceis de padronizar, exigentes tecnicamente, dispendiosos, trabalhosos e relativamente insensíveis. Os métodos de cultura para o diagnóstico convencional de infecções por NG podem ter uma boa sensibilidade clínica, mas requerem o isolamento do organismo em meios seletivos e são altamente dependentes do manuseamento adequado do espécime. O armazenamento e o transporte inadequados do espécime podem resultar numa perda de viabilidade do organismo e produzir falsos resultados negativos. Além disso, uma má técnica de amostragem, materiais de amostragem tóxicos e a inibição do crescimento por componentes de secreções corporais podem também produzir falsos resultados negativos. Estas questões tornam os métodos de cultura menos ideais para implementar como testes de rastreamento de rotina. Foram desenvolvidos vários testes laboratoriais não culturais, incluindo os métodos de teste de amplificação de ácidos nucleicos (nucleic acid amplification test, NAAT) para a deteção de clamídia e gonorreia. Desde 2002, as melhorias em tecnologias NAAT, juntamente com a utilização de colheitas de espécimes menos invasivas, permitiram uma adaptação significativa de NAAT no diagnóstico de CT e NG. Desde 2014, o teste de amplificação de ácidos nucleicos tornou-se o único método recomendado entre os métodos não culturais para a utilização de rotina em laboratório em testes de CT/NG pelo CDC.¹⁶ O ensaio de CT/NG utiliza PCR em tempo real para detetar duas regiões distintas em *Chlamydia trachomatis*, uma que tem como alvo o gene helicase presente no plasmídeo críptico multicópia e outra que tem como alvo o gene da membrana externa do cromossoma CT. Como tal, a deteção de CT não é afetada pela recente mutação identificada na região 23S do cromossoma CT, ou pela deleção no plasmídeo no nvCT identificado na Suécia em 2006.

PRINCÍPIOS DO PROCEDIMENTO

O NeuMoDx CT/NG Assay combina as tecnologias de extração de ADN e de amplificação/deteção por PCR em tempo real. Os espécimes são colhidos em copos convencionais para colheita de espécimes de urina, tubos de colheita de espécimes de esfregaço (UTM-RT, UVT ou equivalente) ou líquido PreservCyt® (um ThinPrep® Pap Test). O NeuMoDx System aspira automaticamente uma alíquota de espécime de urina, esfregaço ou citologia para misturar com o NeuMoDx Lysis Buffer 2 e os reagentes de extração contidos na NeuMoDx Extraction Plate para iniciar o processamento. O NeuMoDx System automatiza e integra a extração e concentração de ADN, a preparação de reagentes e a amplificação e deteção de ácidos nucleicos da sequência-alvo, utilizando PCR em tempo real. O controlo de processo de amostra (Sample Process Control, SPC1) incluído ajuda a monitorizar a presença de potenciais substâncias inibidoras, assim como falhas de sistema, processo ou reagentes. Não é necessária qualquer intervenção do operador depois de o espécime ser carregado no NeuMoDx System.

Os NeuMoDx Systems utilizam uma combinação de calor, enzimas líticas e reagentes de extração para desempenhar a lise celular, a extração de ADN e a remoção de inibidores. Os ácidos nucleicos libertados são capturados por partículas paramagnéticas. As partículas, com os ácidos nucleicos ligados, são carregadas no NeuMoDx Cartridge, onde os componentes não ADN e não ligados são retirados por lavagem através do NeuMoDx Wash Reagent e o ADN ligado é eluído utilizando o NeuMoDx Release Reagent. O NeuMoDx System utiliza então o ADN eluído para reidratar os reagentes de amplificação NeuDry™ patenteados que contêm todos os elementos necessários para a amplificação de alvos CT e NG e uma secção da sequência SPC1. Isto permite a amplificação e deteção simultâneas das sequências de ADN de controlo e alvo. Depois da reconstituição dos reagentes de PCR secos, o NeuMoDx System dispensa a mistura preparada e pronta para PCR numa câmara de PCR (por espécime) do NeuMoDx Cartridge. A amplificação e a deteção das sequências de ADN de controlo e alvo (se presentes) ocorrem na câmara de PCR. O NeuMoDx Cartridge, incluindo a câmara de PCR, foi concebido para conter o amplicão decorrente da PCR em tempo real, eliminando assim praticamente o risco de contaminação depois da amplificação.

Os alvos amplificados são detetados em tempo real utilizando química de sondas de hidrólise (habitualmente referida como química TaqMan®), utilizando moléculas de sonda fluorogénica de oligonucleotídeos específicas dos amplicões para os respetivos alvos. As sondas TaqMan consistem num fluoróforo covalentemente ligado à extremidade de 5' da sonda de oligonucleotídeos e num supressor na extremidade de 3'. Enquanto a sonda estiver intacta, o fluoróforo e o supressor estão próximos, o que faz com que a molécula supressora suprima a fluorescência emitida pelo fluoróforo via transferência de energia por ressonância de Förster (Förster Resonance Energy Transfer, FRET).

As sondas TaqMan foram concebidas para hibridizar dentro de uma região de ADN amplificada por um conjunto específico de iniciadores. À medida que a Polimerase Taq de ADN expande o iniciador e sintetiza a nova cadeia, a atividade exonuclease de 5' a 3' da Polimerase Taq de ADN degrada a sonda que foi hibridizada com o modelo. A degradação da sonda liberta o fluoróforo da mesma e quebra a proximidade com o supressor, ultrapassando assim o efeito de supressão devido ao FRET e permitindo a deteção do fluoróforo. O sinal de fluorescência resultante, detetado no termociclador do NeuMoDx System é diretamente proporcional ao fluoróforo libertado.

Uma sonda TaqMan marcada com um fluoróforo (excitação: 490 nm e emissão: 521 nm) na extremidade de 5' e um supressor de fluorescência na extremidade de 3' é utilizada para detetar ADN de NG e uma sonda TaqMan marcada com um fluoróforo (excitação: 590 nm e emissão: 610 nm) na extremidade de 5' e um supressor de fluorescência na extremidade de 3' é utilizada para detetar ADN de CT. Para deteção do controlo de processo de amostra, a sonda TaqMan é marcada com um marcador fluorescente alternativo (excitação: 535 nm e emissão: 556 nm) na extremidade de 5' e um supressor de fluorescência na extremidade de 3'. O NeuMoDx System monitoriza o sinal fluorescente emitido pelas sondas TaqMan no final de cada ciclo de amplificação. Quando a amplificação estiver concluída, o NeuMoDx System analisa os dados e comunica um resultado qualitativo final: POSITIVE (POSITIVO)/NEGATIVE (NEGATIVO)/INDETERMINATE (INDETERMINADO)/UNRESOLVED (NÃO RESOLVIDO).



REAGENTES/CONSUMÍVEIS

Material fornecido

REF	Conteúdo	Unidades por embalagem	Testes por unidade	Testes por embalagem
200300	NeuMoDx CT/NG Test Strip <i>Reagentes de PCR em tempo real secos contendo sondas e iniciadores TaqMan específicos da CT/NG com iniciadores e sondas TaqMan específicos do controlo de processo de amostra.</i>	6	16	96

Materiais necessários, mas não fornecidos (disponibilizados em separado pela NeuMoDx)

REF	Conteúdo
100200	NeuMoDx Extraction Plate <i>Partículas paramagnéticas, enzimas líticas e controlos de processo de amostra secos</i>
400500	NeuMoDx Lysis Buffer 2
400100	NeuMoDx Wash Reagent
400200	NeuMoDx Release Reagent
100100	NeuMoDx Cartridge
235903	Pontas Hamilton® CO-RE/CO-RE II (300 µL) com filtros
235905	Pontas Hamilton CO-RE/CO-RE II (1000 µL) com filtros

Esfregaço e meios de transporte (não fornecidos)

Tipo de amostra	Meio recomendado	Dispositivo de colheita recomendado
Esfregaço vaginal ou endocervical	3 mL de Universal Transport Medium (Copan UTM-RT) ou 3 mL de Universal Viral Transport System (BD UVT)	Flexible Minitip Nylon® Flocked Swab (Copan) ou Flexible Minitip Flocked Swab (BD)
Espécime de citologia	Espécime de Papanicolau no líquido solução PreservCyt®	Combinação de escova endocervical ou tipo vassoura/espátula de plástico

Equipamentos de instrumentação necessários, mas não fornecidos

NeuMoDx 288 Molecular System [REF 500100] ou NeuMoDx 96 Molecular System [REF 500200]



AVISOS E PRECAUÇÕES

- A NeuMoDx CT/NG Test Strip destina-se apenas para utilização em diagnóstico *in vitro* com NeuMoDx Systems.
- Não utilizar os consumíveis ou reagentes depois da data de validade indicada.
- Não utilizar quaisquer reagentes que tenham o selo de segurança aberto ou cuja embalagem tenha sido danificada ao chegar ao destino.
- Não utilizar consumíveis ou reagentes cuja bolsa protetora tenha sido aberta ou danificada ao chegar ao destino.
- Não utilizar urina colhida em recipientes com conservantes. O NeuMoDx CT/NG Assay não está validado para utilização com conservantes.
- Os espécimes de esfregaço devem ser colhidos utilizando um esfregaço de poliéster com um aplicador plástico. Remover o esfregaço do meio de transporte antes do teste. O NeuMoDx CT/NG Assay não está validado para utilização com outros tipos de esfregaço.
- Não colher espécimes de esfregaço noutros meios de transporte que não UTM-RT, UVT ou equivalente. O NeuMoDx CT/NG Assay não está validado para utilização com outros meios de transporte.
- Os espécimes de citologia devem ser colhidos por um médico e de acordo com as instruções de colheita de amostras do ThinPrep® Pap Test. Os ThinPrep® Pap Tests são colhidos para o líquido PreservCyt®.
- Não colher espécimes de citologia noutros meios que não o líquido PreservCyt®. O NeuMoDx CT/NG Assay não está validado para utilização com outros conservantes citológicos.

- Os espécimes de citologia devem ser colocados à temperatura ambiente antes de iniciar o teste nos NeuMoDx Systems. Para espécimes conservados a 4 °C com 1 mL de alíquota num tubo secundário, recomenda-se uma incubação de 30 minutos à temperatura ambiente. Para recipientes ThinPrep cheios (~20 mL de PreservCyt) conservados a 4 °C, recomenda-se uma incubação de 40 minutos à temperatura ambiente.
- O volume mínimo de espécime depende do tamanho do tubo e transportador de tubos de espécime, tal como definido abaixo:
 - **Transportador de tubos de espécime (32 tubos):** é necessário um volume $\geq 700 \mu\text{L}$ de espécime ao utilizar tubos secundários apropriados para transportadores de 32 tubos de espécime; um volume inferior ao mínimo especificado pode originar um erro "Quantity Not Sufficient" (Quantidade insuficiente).
 - **Transportador de tubos de espécime (24 tubos):** é necessário um volume $\geq 2 \text{ mL}$ de espécime ao utilizar tubos primários ou $\geq 1,1 \text{ mL}$ de espécime ao utilizar tubos secundários apropriados para transportadores de 24 tubos de espécime. Volumes inferiores ao mínimo especificado poderão resultar num erro "Quantity Not Sufficient" (Quantidade insuficiente).
 - **Transportador de tubos de espécime de baixo volume (32 tubos):** é necessário um volume $\geq 650 \mu\text{L}$ de espécime de urina ou citologia ou $\geq 550 \mu\text{L}$ de espécime de esfregaço ao utilizar tubos secundários apropriados para transportadores de 32 tubos de espécime de baixo volume. Volumes inferiores ao mínimo especificado poderão resultar num erro "Quantity Not Sufficient" (Quantidade insuficiente).
- Realizar um teste de CT/NG em espécimes de esfregaço ou de urina colhidos há mais de 7 dias pode originar resultados inválidos ou erróneos, ao utilizar a NeuMoDx CT/NG Test Strip.
- Realizar um teste de CT/NG em espécimes citológicos com mais de 30 dias (quando armazenados a 2–30°C) pode produzir resultados inválidos ou erróneos (consultar a recomendação do fabricante do ThinPrep® Pap Test).
- Evitar a contaminação microbiana e por desoxirribonuclease (DNase) dos reagentes. É recomendada a utilização de pipetas de transferência descartáveis, estéreis e isentas de DNase. Utilizar uma nova pipeta para cada espécime.
- Para evitar a contaminação, não manusear nem destruir um NeuMoDx Cartridge após a amplificação. Não recuperar NeuMoDx Cartridges do contentor de resíduos de risco biológico em circunstância alguma. O NeuMoDx Cartridge foi concebido para prevenir a contaminação.
- Nos casos em que são também realizados em laboratório testes de PCR em tubo aberto, é necessário ter atenção para que a NeuMoDx CT/NG Test Strip, os consumíveis e reagentes necessários para teste, o equipamento de proteção individual como luvas e batas de laboratório e o NeuMoDx System não sejam contaminados.
- Devem ser utilizadas luvas de nitrilo, sem pó e limpas durante o manuseio de reagentes e consumíveis NeuMoDx. É necessário ter especial cuidado para não tocar na parte superior da superfície do NeuMoDx Cartridge, na superfície da película de alumínio da NeuMoDx CT/NG Test Strip ou da NeuMoDx Extraction Plate ou na parte superior da superfície do NeuMoDx Lysis Buffer 2; o manuseamento dos consumíveis e reagentes deve ser feito tocando apenas nas superfícies laterais.
- São fornecidas fichas de dados de segurança (Safety Data Sheets, SDS) com cada reagente (conforme aplicável), em www.qiagen.com/neumodx-ifu.
- Lavar muito bem as mãos depois de realizar o teste.
- Não pipetar com a boca. Não fumar, beber ou comer em áreas onde estiverem a ser manuseados espécimes ou reagentes de kits.
- Manusear sempre os espécimes como se fossem infecciosos e de acordo com os procedimentos laboratoriais de segurança, tal como os descritos na publicação *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*¹⁷ e no documento M29-A3 do CLSI.¹⁸
- Eliminar os reagentes não utilizados e os resíduos de acordo com os regulamentos nacionais, regionais e locais.
- Não reutilizar.

ARMAZENAMENTO, TRATAMENTO E ESTABILIDADE DO PRODUTO

- As NeuMoDx CT/NG Test Strips permanecem estáveis dentro da embalagem primária até à data de validade indicada na etiqueta do produto quando armazenadas a temperaturas entre 15–28 °C.
- Não utilizar consumíveis ou reagentes após a data de validade indicada.
- Não utilizar qualquer produto de teste se a embalagem primária ou secundária tiver danos visíveis.
- Uma vez carregada, a NeuMoDx CT/NG Test Strip pode permanecer a bordo do NeuMoDx System durante 14 dias. O prazo de validade restante de tiras de teste carregadas é controlado pelo software e comunicado ao utilizador em tempo real. O sistema irá solicitar a remoção das tiras de teste que tenham sido utilizadas para além do período permitido.

COLHEITA, TRANSPORTE E ARMAZENAMENTO DE ESPÉCIMES

- A NeuMoDx CT/NG Test Strip foi testada utilizando espécimes puros de urina feminina e masculina, espécimes de esfregaço vaginal colhidos por um médico ou pela própria paciente, espécimes de esfregaço endocervical e líquido PreservCyt de ThinPrep Pap Tests. Os espécimes de esfregaço devem ser colhidos utilizando um esfregaço com ponta de poliéster com aplicador plástico (UTM-RT, UVT ou equivalente). Os ThinPrep Pap Tests devem ser colhidos de acordo com as recomendações do fabricante. O desempenho com outros tipos de espécimes que não os especificados acima não foi avaliado.
- Os espécimes de urina colhidos devem ser mantidos a temperaturas entre 2–8 °C durante o seu transporte.
- Os espécimes de esfregaço colhidos devem ser mantidos à temperatura recomendada no kit de colheita de esfregaços durante o seu transporte.
- Os espécimes de urina e de esfregaço devem ser armazenados a temperaturas entre 2–8 °C até 7 dias antes do teste e durante um máximo de 24 horas à temperatura ambiente.
- Os espécimes de citologia podem ser armazenados a temperaturas entre 2–30 °C até 30 dias e utilizados de acordo com as recomendações do fabricante (Hologic, Inc, MA, EUA).

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Colheita/transporte de espécimes

1. A colheita de primeira urina (recomendada pelo CDC¹⁶) deve ser efetuada em copos de colheita de urina sem conservantes. Se possível, o paciente deve ficar sem urinar durante pelo menos 1 hora antes da colheita do espécime.
2. Os esfregaços vaginais colhidos por um médico ou pela própria paciente, assim como os esfregaços endocervicais, devem ser colhidos seguindo as instruções fornecidas pelo fabricante com o dispositivo de colheita de esfregaços.
3. Os espécimes de citologia devem ser colhidos por um médico, seguindo as instruções fornecidas pelo fabricante com o kit de colheita de ThinPrep® Pap Test.
4. Se os esfregaços e/ou espécimes de urina não forem testados em 24 horas, devem ser armazenados a temperaturas entre 2–8 °C até 7 dias antes do teste. Os espécimes de citologia podem ser armazenados a temperaturas entre 2–30 °C até 30 dias, de acordo com as recomendações do fabricante (Hologic, Inc, MA, EUA).

Preparação para teste – *Espécime de urina*

1. Aplicar a etiqueta de código de barras de espécime a um tubo de espécime compatível com o NeuMoDx System.
2. Agitar suavemente o espécime de urina no recipiente principal para obter uma distribuição uniforme.
3. Utilizando uma pipeta de transferência diferente ou uma ponta de pipeta para cada espécime, transferir uma alíquota de urina para o tubo de espécime com código de barras compatível com o NeuMoDx System.

Preparação para teste – *Espécime de esfregaço*

1. Aplicar a etiqueta de código de barras de espécime a um tubo de espécime compatível com o NeuMoDx System. O tubo de esfregaço primário deve ser etiquetado e colocado diretamente no transportador de espécimes de 24 tubos. Em alternativa, uma alíquota do meio de esfregaço pode ser transferida para um tubo secundário para processamento no NeuMoDx System.
2. Agitar brevemente o espécime de esfregaço no recipiente principal para obter uma distribuição uniforme.
3. Se estiver a testar um espécime de esfregaço no tubo de colheita primário, colocar o tubo etiquetado com código de barras num transportador de tubos de espécime de 24 tubos e garantir que a tampa é removida antes de o carregar no NeuMoDx System.
4. Caso esteja a utilizar um tubo secundário, transferir uma alíquota do espécime de esfregaço para o tubo de espécime com código de barras compatível com o NeuMoDx System.

Preparação para teste – *Espécime de citologia*

1. Aplicar a etiqueta de código de barras de espécime a um tubo de espécime compatível com o NeuMoDx System.
2. Agitar suavemente o líquido PreservCyt para obter uma distribuição uniforme. O NeuMoDx CT/NG Assay apenas foi validado com espécimes de citologia após o processamento no líquido ThinPrep®.
3. Utilizando uma pipeta de transferência diferente ou uma ponta de pipeta para cada espécime, transferir uma alíquota de PreservCyt para o tubo de espécime com código de barras compatível com o NeuMoDx System.

Operação do NeuMoDx System

Para obter instruções detalhadas, consultar os Manuais do Operador do NeuMoDx 288 Molecular System e do NeuMoDx 96 Molecular System (P/N 40600108 e 40600317).

1. Carregue o pedido de teste no NeuMoDx System de acordo com o tipo de espécime (Urine [Urina], Transport Medium [Meio de transporte] ou Cytology [Citologia]) e o tipo de tubo desejados. Caso não esteja definido no pedido de teste, será utilizado o tipo de espécime **Urine** (Urina) num **Secondary Tube** (Tubo secundário) como predefinição.
2. Preencher um ou mais NeuMoDx Test Strip Carriers com a(s) NeuMoDx CT/NG Test Strip(s) e utilizar o ecrã tátil para carregar o(s) transportador(es) de tiras de teste no NeuMoDx System.

3. Se tal for solicitado pelo software do NeuMoDx System, adicionar os consumíveis necessários aos transportadores de consumíveis do NeuMoDx System e utilizar o ecrã tátil para carregar o(s) transportador(es) no NeuMoDx System.
4. Se tal for solicitado pelo software do NeuMoDx System, substituir o NeuMoDx Wash Reagent, o NeuMoDx Release Reagent, esvaziar os resíduos de iniciação, o contentor de resíduos de risco biológico (apenas NeuMoDx 288), o recipiente de resíduos de pontas (apenas NeuMoDx 96) ou o recipiente de resíduos de risco biológico (apenas NeuMoDx 96), conforme apropriado.
5. Carregar o(s) tubo(s) de espécime no transportador de tubos de espécime adequado, certificando-se de que as tampas foram removidas de todos os tubos de espécime.
6. Colocar o transportador de tubos de espécime na prateleira do carregador automático e utilizar o ecrã tátil para carregar o transportador no NeuMoDx System. Isto dará início ao processamento do(s) espécime(s) carregado(s) para os testes identificados.

LIMITAÇÕES

- A NeuMoDx CT/NG Test Strip apenas pode ser utilizada em NeuMoDx Systems.
- O desempenho da NeuMoDx CT/NG Test Strip foi estabelecido com espécimes de urina feminina e masculina, espécimes de esfregaço vaginal colhidos por um médico ou pela própria paciente, espécimes de esfregaço endocervical e espécimes de citologia em líquido PreservCyt. A utilização da NeuMoDx CT/NG Test Strip com outras fontes clínicas não foi avaliada e as características de desempenho são desconhecidas com outros tipos de espécimes.
- Uma vez que a deteção de CT e NG está dependente do número de organismos presentes na amostra, os resultados fiáveis dependem da colheita, do manuseamento e do armazenamento adequados do espécime.
- Podem ocorrer resultados de teste erróneos devido à colheita, ao manuseamento e ao armazenamento inadequados de espécimes, a erros técnicos ou à mistura de amostras. Além disso, podem ocorrer falsos resultados negativos devido ao facto de o número de organismos presente no espécime estar abaixo da sensibilidade analítica do teste.
- Os testes apenas podem ser realizados por pessoal com formação para utilizar o NeuMoDx System.
- Se o controlo de processo de amostra não for amplificado e o resultado do teste NeuMoDx CT/NG for Negative (Negativo), será comunicado um resultado inválido (Indeterminate [Indeterminado] ou Unresolved [Não resolvido]) e o teste deverá ser repetido.
- Um resultado de teste positivo não indica necessariamente a presença de organismos viáveis. Pode, no entanto, indicar a presença de ADN de CT e/ou NG.
- Apesar de não haver estirpes/isolados conhecidos de NG que carecem de genes de *opacidade*, a ocorrência de tal estirpe pode originar um resultado erróneo utilizando a NeuMoDx CT/NG Test Strip.
- O teste NeuMoDx CT/NG incorpora os alvos genómico e plasmídeo (plasmídeo críptico) de CT de forma a assegurar uma deteção precisa de todas as estirpes. No entanto, pode ocorrer um resultado erróneo se estirpes/isolados de CT não tiverem um plasmídeo críptico assim como o gene da proteína porina no genoma.
- As mutações nas regiões de ligação de iniciador/sonda podem afetar a deteção, utilizando o NeuMoDx CT/NG Assay.
- Os resultados do teste NeuMoDx CT/NG podem ser utilizados como complemento às observações clínicas e outras informações à disposição do médico. O teste não foi concebido para diferenciar entre portadores de ADN de CT e/ou NG e portadores infetados por clamídia e/ou doença gonocócica.
- Os resultados do teste podem ser afetados pela terapia simultânea de antibióticos, já que o ADN de CT e NG pode continuar a ser detetado após a terapia antimicrobiana.
- São recomendadas boas práticas de laboratório, incluindo a troca de luvas entre o manuseamento de espécimes de pacientes, de forma a evitar a contaminação de espécimes.

RESULTADOS

NeuMoDx Molecular Systems

Os resultados disponíveis podem ser visualizados ou impressos a partir do separador "Results" (Resultados) na janela Results (Resultados) do ecrã tátil do NeuMoDx System. Os resultados do NeuMoDx CT/NG Assay são criados automaticamente pelo software do NeuMoDx System, utilizando o algoritmo de decisão e os parâmetros de processamento de resultados especificados no ficheiro de definição de ensaio (Assay Definition File, ADF) do NeuMoDx CT/NG Assay. Um resultado de teste é comunicado como Positive (Positivo), Negative (Negativo), Indeterminate (Indeterminado) (IND), No Result (Sem resultados) (NR) ou Unresolved (Não resolvido) (UNR) com base no estado de amplificação do alvo e do controlo de processo de amostra (Sample Process Control 1, SPC1).

O critério para uma indicação positiva ou negativa está especificado no ficheiro de definição de ensaio (Assay Definition File, ADF) do NeuMoDx System CT/NG instalado no sistema pela NeuMoDx. Os resultados são comunicados com base no algoritmo de decisão do ADF, resumido na *Tabela 1* abaixo.

Tabela 1. Resumo do algoritmo de decisão do teste NeuMoDx CT/NG

RESULTADO	ALVOS CT e/ou NG	CONTROLO DE PROCESSO (SPC1)
Positive (Positivo)	Amplified (Amplificado)	N/D
Negative (Negativo)	Not Amplified (Não amplificado)	Amplified (Amplificado)
Indeterminate (Indeterminado)[†]	Not Amplified (Não amplificado), System Error Detected (Erro do sistema detetado), Sample Processing Completed (Processamento de amostras concluído)	
No Result (Sem resultados)^{*†}	Not Amplified (Não amplificado), System Error Detected (Erro do sistema detetado), Sample Processing Aborted (Processamento de amostras interrompido)	
Unresolved (Não resolvido)[†]	Not Amplified (Não amplificado), No System Error Detected (Nenhum erro do sistema detetado)	

^{*}O sinalizador No Result (Sem resultados) é apenas comunicado nas versões 1.8 e superiores do software do NeuMoDx System

[†]O NeuMoDx System está equipado com a capacidade automática Rerun (Reexecutar)/Repeat (Repetir), que o utilizador final pode optar por utilizar para assegurar que um resultado IND/UNR/NR é reprocessado automaticamente para minimizar atrasos na comunicação de resultados.

Resultados inválidos

Se um NeuMoDx CT/NG Assay desempenhado no NeuMoDx System falhar na produção de um resultado válido, será comunicado como Indeterminate (Indeterminado) (IND), No Result (Sem resultados) (NR) ou Unresolved (Não resolvido) (UNR) com base no tipo de erro que ocorreu.

Caso seja detetado um erro do NeuMoDx System durante o processamento da amostra, será comunicado um resultado Indeterminate (Indeterminado). Caso seja comunicado um resultado IND (Indeterminado), recomenda-se realizar um novo teste.

Caso não seja detetado um alvo e não haja amplificação do controlo de processo de amostra, o que indica uma possível falha do reagente ou a presença de inibidores, será comunicado um resultado Unresolved (Não resolvido).

Se um NeuMoDx CT/NG Assay efetuado no NeuMoDx System falhar na produção de um resultado válido e o processamento da amostra for abortado antes da conclusão, será comunicado como No Result (Sem resultados) (NR).

NOTA: Após a obtenção de um resultado inválido (IND/UNR/NR), o utilizador pode executar o passo opcional de aquecer a amostra a 85 °C durante 5–10 minutos *antes de* repetir o ensaio.

Controlo de qualidade

Geralmente, os regulamentos locais especificam que o laboratório é responsável pelos procedimentos de controlo que monitorizam a exatidão e precisão do processo analítico completo e devem estabelecer o número, o tipo e a frequência dos materiais de controlo de teste utilizando especificações de desempenho verificadas para um sistema de teste aprovado e não modificado.

1. Não serão fornecidos materiais de controlo externos (definidos pelo utilizador) pela NeuMoDx Molecular, Inc. Os controlos apropriados devem ser escolhidos e validados pelo laboratório. O software do NeuMoDx (versão 1.8 e superior) permite a atribuição de múltiplos tipos de espécimes ao mesmo conjunto de controlos. Em alternativa, um conjunto de controlos separado pode ser definido para cada tipo de espécime. Os controlos externos devem cumprir as mesmas especificações de volume mínimo que as amostras clínicas especificadas acima, com base no tamanho do transportador de tubos/espécimes. O utilizador pode definir os códigos de barras específicos de acordo com o controlo positivo e negativo e com a matriz.
2. Recomendação: 10 µL de controlo positivo AcroMetrix™ CT/NG (Thermo Fisher Scientific REF 967146) diluído em 1 mL de urina negativa para CT/NG ou um controlo químico de urina comercialmente disponível como controlo de matriz de urina, em 1 mL de UTM-RT como controlo de matriz de esfregaço ou em 1 mL de PreservCyt como controlo de matriz de citologia utilizando o transportador de 32 tubos de espécime. Se estiver a processar controlos, colocar os controlos etiquetados num transportador de tubos de espécime e utilizar o ecrã tátil para carregar o transportador no NeuMoDx System a partir da prateleira do carregador automático. O NeuMoDx System irá reconhecer os códigos de barras e iniciar os controlos de processamento, exceto quando não estiverem carregados os reagentes ou consumíveis adequados necessários para o teste.
3. Os iniciadores e a sonda específicos para o controlo de processo de amostra 1 (Sample Process Control 1, SPC1) são incluídos em cada NeuMoDx CT/NG Test Strip. Este controlo de processo de amostra permite que o NeuMoDx System monitorize a eficácia dos processos de extração de ADN e de amplificação PCR.
4. Um resultado de teste Positive (Positivo) para uma amostra de controlo negativo indica um problema de contaminação de espécimes. Consultar o *Manual do Operador do NeuMoDx 288 Molecular System* ou do *NeuMoDx 96 Molecular System* para obter dicas sobre resolução de problemas.
5. A comunicação de um resultado negativo para uma amostra de controlo positivo pode indicar um problema relacionado com reagentes ou com o NeuMoDx System. Consultar o *Manual do Operador do NeuMoDx 288 Molecular System* ou do *NeuMoDx 96 Molecular System* para obter dicas sobre resolução de problemas.

CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO

Desempenho clínico em espécimes de urina

As características de desempenho clínico do NeuMoDx CT/NG Assay foram determinadas num estudo retrospectivo interno de comparação de métodos, utilizando espécimes residuais de urina obtidos a partir de três (3) localizações laboratoriais geograficamente distintas.

Os espécimes residuais de urina foram anonimizados e foi-lhes atribuído um número de ID exclusivo pelos laboratórios clínicos, estabelecendo uma lista confidencial que liga a ID do paciente aos espécimes anonimizados para efeitos de estudo. Foi testado um total de 388 espécimes previamente analisados fornecidos por três laboratórios clínicos. De entre as 388 amostras, 90 amostras foram identificadas como CT positivas e 53 amostras foram identificadas como NG positivas pelos laboratórios clínicos. Alguns espécimes apresentaram um resultado positivo para CT e NG, indicando uma coinfeção ou infeção dupla. O estado de teste destas amostras foi ocultado do operador de forma a implementar um "estudo cego único". Os resultados comunicados pelos laboratórios através dos dispositivos moleculares específicos legalmente comercializados e aprovados pela FDA e CE para o teste de padrão de cuidados foram utilizados para realizar a análise de comparação de métodos.

Os resultados do teste NeuMoDx CT/NG forneceram uma sensibilidade clínica de 96,7% para o alvo CT e de 98,1% para o alvo NG, ambas comunicadas com um IC de 95%. A especificidade clínica do estudo foi determinada como sendo de 99,7% para CT e NG, utilizando novamente um IC de 95%. Os limites inferior e superior do intervalo de confiança (IC) de 95% apresentado nas *Tabelas 2A e 2B* abaixo foram calculados utilizando o método de Wilson com correção de continuidade.

Tabela 2A.

Resumo de desempenho clínico em urina – NeuMoDx 288
Deteção de *C. trachomatis* por NeuMoDx CT/NG Test Strip

CT (espécimes de urina)		FDA/CE Resultado do teste de referência		
		POS	NEG	Total
NeuMoDx Teste CT/NG	POS	87	1	88
	NEG	3	297	300
	Total	90	298	388
Sensibilidade clínica (CT) = 96,7% (89,9–99,1)				
Especificidade clínica (CT) = 99,7% (97,8–99,9)				

Tabela 2B.

Resumo de desempenho clínico em urina – NeuMoDx 288
Deteção de *N. gonorrhoeae* por NeuMoDx CT/NG Test Strip

NG (espécimes de urina)		FDA/CE Resultado do teste de referência		
		POS	NEG	Total
NeuMoDx Teste CT/NG	POS	51	1	52
	NEG	1	335	336
	Total	52	336	388
Sensibilidade clínica (NG) = 98,1% (88,4–99,9)				
Especificidade clínica (NG) = 99,7% (98,1–99,9)				

Foram realizados testes adicionais com o NeuMoDx 96 Molecular System, utilizando um número reduzido de amostras clínicas residuais de urina. Tal como em testes anteriores realizados no NeuMoDx 288, os resultados obtidos através do NeuMoDx 96 foram comparados com os resultados comunicados por ensaios com validação e marcação da FDA e CE, utilizados pelos laboratórios de origem para o teste de padrão de cuidados. Os 208 resultados válidos são resumidos com um IC de 95% na *Tabela 2C* abaixo.

Tabela 2C. Resumo de desempenho clínico em urina – NeuMoDx 96
Deteção de *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* por NeuMoDx CT/NG Test Strip

Resumo de desempenho	
(NeuMoDx CT/NG Assay no NeuMoDx 96 Molecular System em comparação com o resultado do teste de referência da FDA/CE)	
CT	NG
Sensibilidade: 92,8% (83,2–97,3)	Sensibilidade: 92,8% (83,2–97,3)
Especificidade: 99,3% (95,4–99,9)	Especificidade: 99,3% (95,4–99,9)

Com base na população, o desempenho do NeuMoDx CT/NG Assay no NeuMoDx 288 Molecular System e o número reduzido de amostras clínicas testadas no NeuMoDx 96, a sensibilidade clínica antecipada é um valor que se encontra dentro dos limites do IC bicaudal de 95% de 86,9% a 100% para CT e de 90,6% a 100% para NG. A especificidade clínica antecipada para ambos os alvos é um valor que se encontra dentro dos limites do IC bicaudal de 95% de 98,6% a 100%. O desempenho clínico do NeuMoDx CT/NG Assay tal como demonstrado pelos testes adicionais desenhados no NeuMoDx 96 Molecular System estava dentro dos valores esperados, conforme apresentado acima, na tabela de resumo.

Desempenho clínico em espécimes de esfregaço

O desempenho clínico do NeuMoDx CT/NG Assay na análise de espécimes de esfregaço colhidos em UVT foi verificado através de um estudo de verificação interno, utilizando uma combinação de espécimes clínicos colhidos de forma prospetiva e espécimes clínicos residuais obtidos a partir de duas (2) localizações laboratoriais geograficamente distintas. As amostras artificiais positivas foram utilizadas em conjunto com outros espécimes clínicos devido à taxa de incidência relativamente baixa de alvos CT e NG nos espécimes de esfregaço.

Os espécimes de esfregaço residuais e prospetivos foram anonimizados e foi-lhes atribuído um número de ID exclusivo pelos laboratórios clínicos externos dos quais foram obtidos, estabelecendo uma ligação confidencial (ocultada à NeuMoDx) que liga a ID do paciente aos espécimes anonimizados para efeitos de estudo. Foi testado um total de 110 esfregaços vaginais e 121 esfregaços endocervicais, fornecidos por dois laboratórios clínicos. De entre os espécimes de esfregaço, 38 foram identificados como CT positivos e 9 identificados como NG positivos. Um número adicional de 48 esfregaços vaginais e 48 esfregaços endocervicais previamente analisados como sendo *negativos* para CT e NG foram enriquecidos para criar as amostras artificiais (devido à baixa incidência de CT e NG), totalizando 96 espécimes positivos adicionais. De entre estas amostras positivas, alguns espécimes foram positivos apenas para CT, apenas para NG ou para os alvos CT e NG. Os resultados comunicados pelos laboratórios de origem através dos dispositivos moleculares específicos legalmente comercializados e aprovados pela FDA e CE ou os resultados *esperados* para as amostras artificiais foram utilizados para realizar a análise de comparação.

Os resultados do estudo clínico de comparação de métodos forneceram uma estimativa da sensibilidade clínica (100%) e da especificidade clínica (99,6%) para o alvo CT e da sensibilidade clínica (100%) e da especificidade clínica (98,7%) para o alvo NG. Além disso, a sensibilidade clínica e a especificidade clínica foram bastante semelhantes em ambos os tipos de esfregaço. Para a matriz de esfregaço endocervical, os resultados do teste estimaram uma sensibilidade clínica (100%) e especificidade clínica (99,2%) para o alvo CT e uma sensibilidade clínica (100%) e especificidade clínica (99,1%) para o alvo NG. Para a matriz de esfregaço vaginal, os resultados do teste estimaram uma sensibilidade clínica (100%) e especificidade clínica (100%) para o alvo CT e uma sensibilidade clínica (100%) e especificidade clínica (98,1%) para o alvo NG. Os limites inferior e superior do intervalo de confiança (IC) de 95% apresentado nas *Tabelas 3A e 3B* abaixo foram calculados utilizando o método de Wilson com correção de continuidade.

Tabela 3A. Resumo de desempenho clínico em esfregaço (endocervical e vaginal) – NeuMoDx 288/96 Molecular System, Deteção de *C. trachomatis* por NeuMoDx CT/NG Test Strip

CT (espécimes de esfregaço)		FDA/CE Resultado do teste de referência		
		POS	NEG	Total
NeuMoDx Teste CT/NG	POS	62	1	63
	NEG	0	263	263
	Total	62	264	326
Sensibilidade clínica (CT) = 100% (92,7–100)				
Especificidade clínica (CT) = 99,6% (97,6–100)				

Tabela 3B. Resumo de desempenho clínico em esfregaço (endocervical e vaginal) – NeuMoDx 288/96 Molecular System, Deteção de *N. gonorrhoeae* por NeuMoDx CT/NG Test Strip

NG (espécimes de esfregaço)		FDA/CE Resultado do teste de referência		
		POS	NEG	Total
NeuMoDx Teste CT/NG	POS	103	3	106
	NEG	0	220	220
	Total	103	223	326
Sensibilidade clínica (NG) = 100% (95,5–100)				
Especificidade clínica (NG) = 98,7% (95,8-99,7)				

Desempenho clínico em espécimes de citologia

As características de desempenho clínico do NeuMoDx CT/NG Assay foram determinadas utilizando um estudo retrospectivo interno de comparação de métodos, utilizando espécimes residuais de citologia em líquido PreservCyt obtidos a partir de uma única localização laboratorial.

Os espécimes residuais de citologia foram anonimizados e foi-lhes atribuído um número de ID exclusivo pelos laboratórios clínicos, estabelecendo uma lista confidencial que liga a ID do paciente aos espécimes anonimizados para efeitos de estudo. Foi testado um total de 83 espécimes previamente analisados fornecidos pelo laboratório clínico. Trinta amostras adicionais positivas para NG foram obtidas de amostras residuais negativas, para um total de 113 amostras testadas. De entre as 113 amostras avaliadas, 30 amostras foram identificadas como CT positivas e 33 amostras (30 das quais eram artificiais) foram identificadas como NG positivas pelo laboratório clínico. Nenhum espécime testou positivo para CT e NG. O estado de teste destas amostras foi ocultado do operador de forma a implementar um "estudo cego único". Os resultados comunicados pelos laboratórios através dos dispositivos moleculares específicos legalmente comercializados e aprovados pela FDA e CE para o teste de padrão de cuidados foram utilizados para realizar a análise de comparação de métodos.

Os resultados do teste NeuMoDx CT/NG forneceram uma sensibilidade clínica de 100% para o alvo CT e de 97,0% para o alvo NG, ambas comunicadas com um intervalo de confiança (IC) de 95%. A especificidade clínica do estudo foi determinada como sendo de 100% para CT e NG, utilizando novamente um IC de 95%. Os limites inferior e superior do IC de 95% apresentados nas *Tabelas 4A e 4B* abaixo foram calculados utilizando o método de Wilson sem correção de continuidade.

Tabela 4A. Resumo de desempenho clínico para espécimes de citologia – NeuMoDx 288/96 Molecular System
Detecção de *C. trachomatis* por NeuMoDx CT/NG Test Strip

CT (espécimes de citologia)		FDA/CE Resultado do teste de referência		
		POS	NEG	Total
NeuMoDx Teste CT/NG	POS	30	0	30
	NEG	0	53	53
	Total	30	53	83
Sensibilidade clínica (CT) = 100% (88,7–100)				
Especificidade clínica (CT) = 100% (93,2–100)				

Tabela 4B. Resumo de desempenho clínico para espécimes de citologia – NeuMoDx 288/96 Molecular System
Detecção de *N. gonorrhoeae* por NeuMoDx CT/NG Test Strip

NG (espécimes de citologia)		FDA/CE Resultado do teste de referência		
		POS	NEG	Total
NeuMoDx Teste CT/NG	POS	32	0	32
	NEG	1	80	81
	Total	33	80	113
Sensibilidade clínica (NG) = 97,0% (84,7–99,5)				
Especificidade clínica (NG) = 100% (95,4–100)				

Sensibilidade analítica – Espécimes de urina

O limite de detecção do NeuMoDx CT/NG Assay foi determinado utilizando urina clínica negativa enriquecida com controlo Acrometrix CT (Serovar D) ou controlo AcroMetrix NG, nos níveis indicados nas tabelas abaixo. Os testes foram realizados com 10 réplicas em cada nível durante três dias em dois NeuMoDx 288 Molecular Systems, utilizando 3 lotes de reagentes (20 réplicas/ lote e um total de 60). As taxas de detecção estão descritas nas *Tabelas 5A e 5B*. O limite de detecção de CT foi determinado como sendo de 4,5 EB/mL e o LdD de NG foi de 0,22 células/mL, com base numa análise de estilo Probit. Foram realizados testes adicionais com um número reduzido de amostras no NeuMoDx 96 Molecular System, onde uma análise de estilo Probit determinou que o LdD é de 7 EB/mL para CT e de 0,3 células/mL para NG.

O limite de detecção do NeuMoDx CT/NG Assay é indicado como sendo de 6 EB/mL para CT e de 5 células/mL para NG, com base nos resultados do estudo de interferência apresentado mais à frente.

Tabela 5A. Taxas de detecção positiva para CT em urina utilizada em estudo de LdD para a NeuMoDx CT/NG Test Strip

CT (EB/mL)	n	N.º Positivos	% de positivos	LdD (Probit)
32	60	60	100%	4,5 EB/mL
16	60	60	100%	
8	60	60	100%	
4	59	54	91,5%	
2	60	38	63,3%	
0	60	0	0%	

Tabela 5B. Taxas de detecção positiva para NG em urina utilizada em estudo de LdD para a NeuMoDx CT/NG Test Strip

NG (células/mL)	n	N.º Positivos	% de positivos	LdD (Probit)
10	58	58	100%	0,22 células/mL
5	60	60	100%	
1	60	60	100%	
0,3	59	58	98,3%	
0,1	59	37	63,8%	
0	59	0	0%	

A análise de estilo Probit dos dados nas tabelas acima foi utilizada para determinar o LdD do alvo CT como sendo de 4,5 EB/mL e o LdD do alvo NG como sendo de 0,22 células/mL [Figura 1].

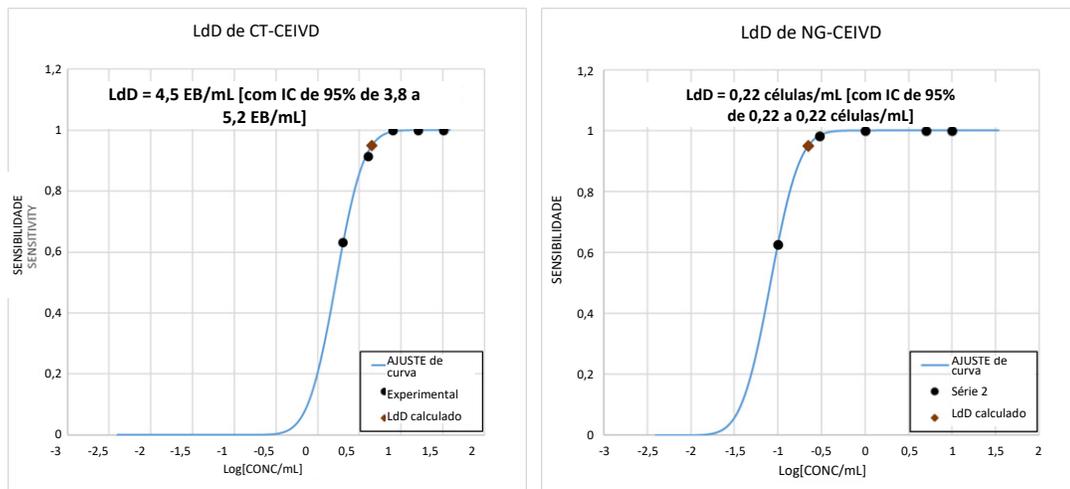


Figura 1. Análise de estilo Probit para determinar o LdD do NeuMoDx CT/NG Assay utilizando NeuMoDx CT/NG Test Strips.

Sensibilidade analítica – Espécimes de esfregaço

O limite de detecção do NeuMoDx CT/NG Assay foi determinado utilizando esfregaços vaginais e endocervicais clínicos negativos enriquecidos com controlo Acrometrix CT (Serovar D) ou controlo AcroMetrix NG, nos níveis indicados nas tabelas abaixo. Os resultados foram analisados utilizando o método de taxa de identificação e o nível no qual 95% ou mais foi detetado foi igualmente aceite como o limite de detecção no esfregaço. As taxas de detecção estão descritas nas Tabelas 6A e 6B. O limite de detecção de CT foi determinado como sendo de 20 EB/mL e o LdD de NG foi de 5 células/mL, com base numa taxa de detecção $\geq 95\%$. Os testes foram desempenhados nos sistemas NeuMoDx 288 e 96.

Tabela 6A. Taxa de detecção positiva para CT em esfregaço utilizado em estudo de LdD para o NeuMoDx CT/NG Assay

CT (EB/mL)	n	N.º Positivos	% de positivos	LdD (Taxa de identificação)
Esfregaço vaginal				20 EB/mL
30	48	48	100%	
20	48	48	100%	
0	0	48	0%	
Esfregaço endocervical				
30	48	48	100%	
20	48	48	100%	
0	0	48	0%	

Tabela 6B. Taxa de deteção positiva para NG em esfregaço utilizado em estudo de LdD para o NeuMoDx CT/NG Assay

NG (células/mL)	n	N.º Positivos	% de positivos	LdD (Taxa de identificação)
Esfregaço vaginal				5 células/mL
9	48	48	100%	
5	48	47	98%	
0	0	48	0%	
Esfregaço endocervical				
9	48	48	100%	
5	48	48	100%	
0	0	48	0%	

Sensibilidade analítica – Espécimes de citologia

O limite de deteção do NeuMoDx CT/NG Assay foi determinado utilizando PreservCyt clínico negativo enriquecido com controlo Acrometrix CT (Serovar D) ou controlo AcroMetrix NG, nos níveis indicados nas tabelas abaixo. Os resultados foram analisados utilizando o método de taxa de identificação e o nível no qual 95% ou mais foi detetado foi aceite como o limite de deteção. As taxas de deteção estão descritas nas Tabelas 7A e 7B. O limite de deteção de CT foi determinado como sendo de 15 EB/mL e o LdD de NG foi de 5 células/mL, com base numa taxa de deteção $\geq 95\%$. Os testes foram desempenhados nos sistemas NeuMoDx 288 e 96.

Tabela 7A. Taxa de deteção positiva para CT em espécimes de citologia utilizados no estudo de LdD para o NeuMoDx CT/NG Assay

CT (EB/mL)	n	N.º Positivos	% de positivos	LdD (Taxa de identificação)
15	40	40	100%	15 EB/mL
0	40	0	0%	

Tabela 7B. Taxa de deteção positiva para NG em espécimes de citologia utilizados no estudo de LdD para o NeuMoDx CT/NG Assay

NG (células/mL)	n	N.º Positivos	% de positivos	LdD (Taxa de identificação)
5	40	40	100%	5 células/mL
0	40	0	0%	

Deteção de variantes

A sensibilidade analítica do NeuMoDx CT/NG Assay foi adicionalmente confirmada com 14 serovares de CT diferentes e 11 isolados clínicos de NG. O teste foi desempenhado utilizando os serovares de CT e isolados de NG listados abaixo na Tabela 8. Antes do teste, o alvo CT ou NG a $\sim 1X$ ou $\sim 2X$ do nível de LdD foi enriquecido em espécimes de urina negativos. Foi obtida uma deteção de pelo menos 95% em níveis próximos do LdD e foi observada uma deteção de 100% nas variantes de CT e NG em níveis próximos de 2X o LdD, indicando uma diferença não significativa na deteção de serovares relevantes de CT e um conjunto representativo de isolados de NG.

Tabela 8. Serotipos de CT/NG testados

Serotipo de CT	Taxa de deteção (%)		Isolado clínico de NG [N.º ATCC]	Taxa de deteção (%)		
	6 EB/mL	12 EB/mL		0,25 células/mL	0,5 células/mL	
A	N/D	100	49981	100	100	
B		100	31426	100	100	
Ba		100	31407	100	100	
C		100	27633	N/D	100	
LGV I		100	9793		100	
LGV II		100	43070		100	
LGV III		100	51109		100	
E		100	100		35542	100
F		95	100		35541	100
G		95	100		49498	100
H	100	100	49926		100	
I	95	100				
J	100	100				
K	100	100				

Especificidade analítica

Um total de 113 isolados em cultura ou ADN de organismos que potencialmente coabitam ou são semelhantes filogeneticamente à CT ou NG foi avaliado quanto à possível reatividade cruzada ao testar com a NeuMoDx CT/NG Test Strip. Os organismos foram preparados em pools de 5 a 6 organismos cada e testados a uma elevada concentração. A maioria dos organismos foi enriquecida em urina negativa para CT/NG a aproximadamente 1×10^6 UFC/mL, exceto alguns organismos de origem comercial nos quais cópias elevadas de ADN (10 ng/mL) foram enriquecidas em urina negativa para CT/NG. Não foi observada qualquer reatividade cruzada com nenhum dos patogénicos testados neste estudo. A lista dos organismos testados é apresentada na *Tabela 9* na página seguinte.

Tabela 9. Lista de patogénicos utilizados para demonstrar a especificidade analítica

Bactérias	Bactérias	Bactérias
<i>Achromobacter xerosis</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Peptostreptococcus productus</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Gemella haemolysans</i>	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Aerococcus viridans</i>	<i>Kingella dentrificans</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>Rahnella aquatilis</i>
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	<i>Lactobacillus jensenii</i>	<i>Rhodospirillum rubrum</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Lactobacillus lactis</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>Bifidobacterium breve</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Salmonella minnesota</i>
<i>Brevibacterium linens</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Moraxella lacunata</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Moraxella osloensis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	<i>Streptococcus bovis</i>
<i>Chromobacterium violaceum</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Streptococcus mutans</i> , Serogroup A
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> , Serogroup A	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> , Serogroup B	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> , Serogroup C	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> , Serogroup D	<i>Streptococcus sanguinis</i>
<i>Deinococcus radiodurans</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> , Serogroup Y	<i>Streptomyces griseus</i>
<i>Dexia gummosa</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> , Serogroup W135	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Neisseria cinerea</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Elizabethkingia miricola</i>	<i>Neisseria elongata</i>	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Neisseria flavescens</i>	<i>Weissella paramesenteroides</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Neisseria lactamica</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Neisseria mucosa</i>	Vírus
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Neisseria sicca</i>	Citomegalovirus
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Neisseria subflava</i>	Vírus do herpes simplex 1
<i>Erwinia herbicola</i>	<i>Neisseria perflava</i>	Vírus do herpes simplex 2
<i>Escherichia coli</i>	<i>Neisseria polysaccharea</i>	Vírus do papiloma humano 16

Substâncias interferentes – Organismos comensais

A NeuMoDx CT/NG Test Strip foi testada quanto à interferência na presença de organismos não alvo (coabitando no trato urogenital), avaliando o desempenho do NeuMoDx CT/NG Assay a níveis baixos de CT e NG no NeuMoDx 288 Molecular System. Neste estudo, foi utilizado o mesmo painel de 113 organismos [*Tabela 9*] utilizado para avaliar a reatividade cruzada. Os organismos foram agrupados em grupos de 5 a 6 em espécimes de urina negativos para CT/NG e enriquecidos com 18 EB/mL de organismos elementares purificados de CT e 0,75 células/mL de controlo celular de NG. Nenhuma interferência foi observada com qualquer um dos organismos comensais, à exceção da deteção do alvo NG a níveis baixos (3X o LdD) a ser adversamente afetada na presença de níveis elevados do alvo CT ($>1,0 \times 10^6$ EB/mL). Neste caso, um CT elevado afetou a deteção de NG em concentrações abaixo de 20X o LdD (~ 5 células/mL) e, consequentemente, o limite de deteção na presença de um fundo elevado de alvo CT seria de 5 células/mL.

Substâncias interferentes – Substâncias endógenas e exógenas encontradas em espécimes clínicos de urina de CT/NG

As seguintes frações potencialmente interferentes foram enriquecidas individualmente em espécimes de urina [Tabela 10]: sangue (7%), analitos de urina, proteína, glicose, urobilinogênio, pH 4 (ácido), pH 9 (alcalino), leucócitos (1,0 x 10⁶ células/mL). Todos os agentes foram testados em relação a possíveis interferências na ausência ou presença de CT e NG (a 3X e 10X o LdD). Nenhuma interferência foi observada com qualquer uma das substâncias testadas.

Tabela 10. Agentes endógenos e exógenos interferentes testados em espécimes de urina

	Substância interferente
Endógenas	Bilirrubina, ~ 10 mg/dL
	Glicose, 1000 mg/dL
	pH 4
	pH 9
	Proteína (albumina), 50 mg/mL
	Sangue, 7%
	Leucócitos (PBMC), 1E6 células/mL
Exógenas	*Pó de talco, 0,1%

** Inicialmente, 2 das 3 amostras de NG testadas a 3x o LdD não foram amplificadas na presença de pó de talco, mas tiveram um desempenho conforme esperado depois de novamente testadas.*

Substâncias interferentes – Substâncias endógenas e exógenas encontradas em espécimes clínicos de esfregaço de CT/NG

As seguintes frações potencialmente interferentes foram enriquecidas individualmente em espécimes clínicos de esfregaço vaginal e endocervical [Tabela 11]: sangue (10%), mucina, PBMC (1,0 x 10⁵ células/mL), progesterona, Monistat® 1, hidratante Vagisil®, gel lubrificante íntimo K-Y™, Yeast-Gard Advanced™ Douche e fluido seminal. Todos os agentes foram testados em relação a possíveis interferências na presença de CT e NG (a 3X e 10X o LdD). Nenhuma interferência foi observada com qualquer uma das substâncias nos níveis listados abaixo.

Tabela 11. Agentes endógenos e exógenos interferentes testados em espécimes de esfregaço

	Substância interferente
Endógenas	Sangue, 10%
	*Mucina, ~13,5 mg/mL
	PBMC, 1E5 células/mL
Exógenas	Progesterona, ~7 mg/mL
	Monistat 1, ~22 mg/mL
	Gel hidratante Vagisil, ~7 mg/mL
	Gel lubrificante íntimo K-Y, ~43 mg/mL
	Yeast-Gard Advanced Douche, ~32 mg/mL
	Fluido seminal, ~13,5 mg/mL

** Mucina doseada a partir de um stock de 0,8%*

Substâncias interferentes – Substâncias endógenas e exógenas encontradas em espécimes de citologia clínicos de CT/NG

As seguintes frações potencialmente interferentes foram enriquecidas individualmente em espécimes clínicos de PreservCyt [Tabela 12]: sangue (10%), mucina, PBMC (1,0 x 10⁵ células/mL), Yeast-Gard Advanced Douche, fluido seminal, progesterona, creme antipruriginoso Vagisil, creme vaginal Clotrimazole, creme Preparation H®, Monistat 1, pomada para aftas Abreva®, hidratante Vagisil, gel lubrificante íntimo K-Y, espuma contraceptiva Delfen e creme vaginal Metronidazole. Todos os agentes foram testados em relação a possíveis interferências na presença de CT e NG a 10X o LdD. Nenhuma interferência foi observada com qualquer uma das substâncias nos níveis listados abaixo.

Tabela 12. Agentes endógenos e exógenos interferentes testados em espécimes de citologia

	Substância interferente
Endógenas	Sangue, 10% v/v
	Mucina, 0,25% p/v
	PBMC, 1E5 células/mL
Exógenas	Yeast Gard Douche, 5% v/v
	Fluido seminal, 5% v/v
	Progesterona, 5,6 mg/mL
	Creme antipruriginoso Vagisil, 4,2 mg/mL
	Creme vaginal Clotrimazole, 5,6 mg/mL
	Preparation H, 10,9 mg/mL
	Monistat 1, 5,6 mg/mL
	Pomada para aftas Abreva, 7 mg/mL
	Gel hidratante Vagisil, 5,6 mg/mL
	Gel lubrificante íntimo K-Y, 11,8 mg/mL
	Espuma contraceptiva Delfen, 5,6 mg/mL
	Creme vaginal Metronidazole, 18 mg/mL

Precisão intralaboratorial

A precisão intralaboratorial do NeuMoDx CT/NG Assay foi verificada seguindo um plano de testes controlado durante 12 dias não consecutivos, utilizando três instrumentos diferentes e vários operadores. Cada instrumento (NeuMoDx 288 Molecular System) realizou dois conjuntos de amostra por dia, alternando entre operadores e dois lotes diferentes de reagentes que foram compartilhados em todos os instrumentos. Um conjunto de amostras foi definido como três réplicas testadas para cada um dos cinco níveis diferentes (True Negative [Verdadeiro-negativo], Low Negative [Baixo-negativo], Moderate Negative [Moderado-negativo], Low Positive [Baixo-positivo] e Moderate Positive [Moderado-positivo]) para um total de 15 espécimes por conjunto por sistema. Os espécimes foram preparados utilizando espécimes de urina em pool analisados e obtidos de doadores saudáveis. Foi analisado neste estudo um total de 72 conjuntos de amostras (1080 testes). Os resultados são apresentados nas Tabelas 13–15.

Tabela 13. Resumo da precisão intralaboratorial

Amostra	Níveis testados		Réplicas/c conjunto	Amostras/dia (em 3X sistemas)	Total de amostras/ 12 dias
	<i>Chlamydia trachomatis</i> EB/mL	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> células/mL			
Moderate Positive (MP) (Moderado-positivo [MP]) <i>8X o LdD</i>	48	2,0	3	18	216
Low Positive (LP) (Baixo- positivo [BP]) <i>2,5X o LdD</i>	15	0,625	3	18	216
Moderate Negative (Moderado-negativo, MN) <i>diluição de 1:10 de 1X o LdD</i>	0,6	0,025	3	18	216
Low Negative (LN) (Baixo- negativo [BN]) <i>Diluição a 1:100 de 1X o LdD</i>	0,06	0,0025	3	18	216
True/Blank Negative (TN) (Verdadeiro/Vazio- negativo [VN]) <i>Alvo 0</i>	0	0	3	18	216
Total de amostras testadas				90	1080

Tabela 14A. Alvo CT: Resultados qualitativos do estudo de precisão intralaboratorial (entre instrumentos)

Amostra	Instrumento 1	Instrumento 2	Instrumento 3	Geral
	Percentagem de positivos	Percentagem de positivos	Percentagem de positivos	Percentagem de positivos
MP	100% (72/72)	100% (72/72)	100% (72/72)	100% (216/216)
LP	100% (72/72)	100% (72/72)	100% (72/72)	100% (216/216)
MN	19,4% (14/72)	25% (18/72)	26,4% (19/72)	23,6% (51/216)
LN	1,4% (1/72)	1,4% (1/72)	1,4% (1/72)	1,4% (3/216)
TN	0% (0/72)	0% (0/72)	0% (0/72)	0% (0/216)

Tabela 14B. Alvo NG: Resultados qualitativos do estudo de precisão intralaboratorial (entre instrumentos)

Amostra	Instrumento 1	Instrumento 2	Instrumento 3	Geral
	Percentagem de positivos	Percentagem de positivos	Percentagem de positivos	Percentagem de positivos
MP	100% (72/72)	100% (72/72)	100% (72/72)	100% (216/216)
LP	100% (72/72)	100% (72/72)	98,6% (71/72)	100% (216/216)
MN	20,8% (15/72)	23,6% (17/72)	16,7% (12/72)	20,3% (44/216)
LN	0% (0/72)	2,8% (2/72)	0% (0/72)	0,9% (2/216)
TN	0% (0/72)	0% (0/72)	0% (0/72)	0% (0/216)

Tabela 15A. Alvo CT: Análise de parâmetros quantitativos da precisão intralaboratorial (entre instrumentos)

Amostra	Instrumento 1			Instrumento 2			Instrumento 3			Geral		
	Ct médio	Desv. pad.	% de CV*	Ct médio	Desv. pad.	% de CV	Ct médio	Desv. pad.	% de CV	Ct médio	Desv. pad.	% de CV*
MP	31,23	0,67	2,1%	31,34	0,44	1,4%	31,28	0,69	2,2%	31,28	0,61	2,0%
LP	32,52	0,62	1,9%	32,34	0,53	1,6%	32,52	0,68	2,1%	32,46	0,62	1,9%
MN	N/D											
LN												
TN												

Tabela 15B. Alvo NG: Análise de parâmetros quantitativos da precisão intralaboratorial (entre instrumentos)

Amostra	Instrumento 1			Instrumento 2			Instrumento 3			Geral		
	Ct médio	Desv. pad.	% de CV*	Ct médio	Desv. pad.	% de CV	Ct médio	Desv. pad.	% de CV	Ct médio	Desv. pad.	% de CV*
MP	30,76	0,31	1,0%	30,83	0,30	1,0%	30,91	0,31	1,0%	30,83	0,31	1,0%
LP	31,86	0,42	1,3%	31,85	0,43	1,4%	31,95	0,65	2,0%	31,89	0,51	1,6%
MN	N/D											
LN												
TN												

Carryover e contaminação cruzada

Estudos de potencial carryover e contaminação cruzada de amostras foram realizados no NeuMoDx 288 Molecular System utilizando a NeuMoDx CT/NG Test Strip para as matrizes de urina e de citologia. Ambos os estudos foram realizados em duas partes e avaliaram primeiro o impacto sobre espécimes negativos para CT e NG intercalados com espécimes que contêm um elevado alvo CT e NG. Os espécimes positivos e negativos foram carregados no NeuMoDx System de forma que cada espécime negativo ficasse adjacente a um espécime altamente positivo. A segunda parte deste estudo processou todos os espécimes negativos imediatamente a seguir a um processamento de todos os espécimes de elevada concentração de CT e NG. Não foi observada qualquer contaminação em espécimes negativos integradas com espécimes de alto nível ou em espécimes negativos que se seguiram aos espécimes com elevadas concentrações de CT e NG, demonstrando a ausência de qualquer carryover e/ou contaminação cruzada. Foram realizados testes adicionais no NeuMoDx 96 Molecular System e os resultados foram confirmados, uma vez que não houve provas de qualquer carryover ou contaminação cruzada.

Equivalência de espécimes recém-colhidos versus congelados

Foram realizados testes para demonstrar a equivalência da matriz de espécimes entre espécimes recém-colhidos e congelados de urina pura e de esfregaço vaginal e endocervical. As amostras de urina clínicas e os esfregaços endocervicais e vaginais prospectivos foram obtidos e analisados em relação a CT e NG. Os espécimes negativos foram enriquecidos com organismos elementares de CT e células NG a 2X o LdD (urina) e 3X o LdD (esfregaço) do NeuMoDx CT/NG Assay. Cada amostra foi depois igualmente dividida em duas alíquotas, uma das quais foi testada imediatamente e a segunda depois de um único ciclo de congelamento/descongelamento a -20 °C. Os resultados dos espécimes de esfregaço e de urina recém-colhidos versus congelados foram comparados em relação à equivalência por análise de regressão. Os dados demonstraram uma equivalência excelente entre espécimes de esfregaço e de urina recém-colhidos e congelados.

Eficácia do controle

A eficácia do controle de processo de amostra incluído na NeuMoDx CT/NG Test Strip para comunicar qualquer falha nos passos do processo ou inibição que afeta o desempenho do Teste NeuMoDx CT/NG foi avaliada utilizando o NeuMoDx 288 Molecular System. As condições testadas são representativas de falhas críticas nos passos do processo que podem potencialmente ocorrer durante o processamento de amostras e *poderão não ser detetadas* pelos sensores integrados que monitorizam o desempenho do NeuMoDx System. A eficácia do controle foi avaliada simulando a falha de vários passos do fluxo de processo de amostra, de forma a simular potenciais erros do sistema, e enriquecendo espécimes com um inibidor conhecido para observar o efeito de mitigação do inibidor ineficiente na detecção do controle de processo de amostra (consultar a *Tabela 16*). Nos casos em que os erros de processamento não tiveram um efeito adverso no desempenho do controle de processo de amostra (NO WASH [Sem solução de lavagem]/NO WASH BLOWOUT [Sem expulsão da solução de lavagem]), o teste foi repetido com espécimes contendo níveis baixos de CT e NG (perto do LdD) para confirmar que o erro de processo também NÃO teve um efeito adverso na detecção do alvo CT ou NG. A *Tabela 16* resume os resultados da eficácia do teste de verificação de controle.

Tabela 16. Resumo dos dados de eficácia do controle

Condição	Resultado esperado	Resultado observado
Normal Processing (Processamento normal)	Negative (Negativo)	Negative (Negativo)
Normal Processing + Inibitor (Processamento normal + Inibidor)	Unresolved (Não resolvido)	Unresolved (Não resolvido)
No Wash Reagent (Sem reagente de lavagem)	Unresolved (Não resolvido) ou Negative (Negativo)	Negative (Negativo)
No Wash Blowout (Sem expulsão da solução de lavagem)	Unresolved (Não resolvido) ou Negative (Negativo)	Negative (Negativo)
No Release Reagent (Sem reagente de libertação)	Indeterminate (Indeterminado)	Indeterminate (Indeterminado)
No PCR Master Mix Reagents (Sem reagentes de mistura principal PCR)	Indeterminate (Indeterminado)	Indeterminate (Indeterminado)

Estabilidade da amostra a bordo para espécimes de urina

Os espécimes de urina negativos para CT e NG foram enriquecidos com 2 níveis de alvo CT e NG e processados com igual número de espécimes negativos, utilizando o NeuMoDx CT/NG Assay. No final do processamento, todos os tubos de espécimes positivos e negativos foram deixados na mesa de trabalho do sistema durante um total de 24 horas. Foram realizados testes adicionais nos tubos de espécime deixados a bordo da mesa de trabalho do sistema 4 horas, 8 horas e 24 horas depois do momento de avaliação inicial do ensaio. O resultado esperado em todos os momentos de avaliação era POSITIVE (POSITIVO) (para o alvo apropriado) para todos os espécimes de urina enriquecidos com alvo CT ou NG e NEGATIVE (NEGATIVO) (para ambos os alvos) nos espécimes de urina que não foram enriquecidos com o alvo. Foi observada a concordância total com o resultado esperado em todos os momentos de avaliação, incluindo o momento de avaliação de 24 horas, demonstrando uma estabilidade a bordo de 24 horas em testes com o NeuMoDx CT/NG Assay. Os resultados são resumidos na *Tabela 17*, abaixo.

Tabela 17. Resumo de dados da estabilidade da amostra a bordo em urina

Estabilidade do espécime a bordo: urina		T ₀	4 h	8 h	24 h
		% de concordância	% de concordância	% de concordância	% de concordância
NG positivo ATCC-31426	10 células/mL	100%	100%	100%	100%
	20 células/mL	100%	100%	100%	100%
CT positiva ATCC_VR-879	10 EB/mL	100%	100%	100%	100%
	20 EB/mL	100%	100%	100%	100%
Negative (Negativo)		100%	100%	100%	100%

Estabilidade da amostra a bordo para espécimes de esfregaço

Os espécimes de esfregaço vaginal e endocervical negativos para CT e NG foram enriquecidos com 2 níveis de alvo CT e NG e processados com igual número de espécimes negativos, utilizando o NeuMoDx CT/NG Assay. No final do processamento, todos os tubos de espécimes positivos e negativos foram deixados na mesa de trabalho do sistema durante um total de 24 horas. Foram realizados testes adicionais nos tubos de espécime deixados a bordo da mesa de trabalho do sistema 4 horas, 8 horas e 24 horas depois do momento de avaliação inicial do ensaio. O resultado esperado em todos os momentos de avaliação era POSITIVE (POSITIVO) (para o alvo apropriado) para todos os espécimes de esfregaço enriquecidos com alvo CT ou NG e NEGATIVE (NEGATIVO) (para ambos os alvos) nos espécimes de esfregaço que não foram enriquecidos com alvo. Foi observada a concordância total com o resultado esperado em todos os momentos de avaliação, incluindo o momento de avaliação de 24 horas, demonstrando uma estabilidade a bordo de 24 horas em testes com o NeuMoDx CT/NG Assay. Resumo dos resultados nas *Tabelas 18A e 18B* abaixo.

Tabela 18A. Resumo dos dados de estabilidade da amostra a bordo em esfregaços endocervicais

Estabilidade do espécime a bordo: esfregaço endocervical		T ₀	4 h	8 h	24 h
		% de concordância	% de concordância	% de concordância	% de concordância
NG positivo ATCC-31426	15 células/mL	100%	100%	100%	100%
	50 células/mL	100%	100%	100%	100%
CT positiva ATCC_VR-879	60 EB/mL	100%	100%	100%	100%
	200 EB/mL	100%	100%	100%	100%
Negative (Negativo)		100%	100%	100%	100%

Tabela 18B. Resumo dos dados de estabilidade da amostra a bordo em esfregaço vaginal

Estabilidade do espécime a bordo: esfregaço vaginal		T ₀	4 h	8 h	24 h
		% de concordância	% de concordância	% de concordância	% de concordância
NG positivo ATCC-31426	15 células/mL	100%	100%	100%	100%
	50 células/mL	100%	100%	100%	100%
CT positiva ATCC_VR-879	60 EB/mL	100%	100%	100%	100%
	200 EB/mL	100%	100%	100%	100%
Negative (Negativo)		100%	100%	100%	100%

Estabilidade da amostra a bordo para espécimes de citologia

Os espécimes de citologia negativos para CT e NG foram enriquecidos com alvo específico a 3x o LdD para cada alvo (45 EB/mL para CT e 15 células/mL para NG, AcroMetrix) e processados com igual número de espécimes negativos utilizando o NeuMoDx CT/NG Assay. No final do processamento, todos os tubos de espécimes positivos e negativos foram deixados na mesa de trabalho do sistema durante um total de 24 horas. Foram realizados testes adicionais nos tubos de espécime deixados a bordo da mesa de trabalho do sistema 4 horas, 8 horas e 24 horas depois do momento de avaliação inicial do ensaio. O resultado esperado em todos os momentos de avaliação era POSITIVE (POSITIVO) (para o alvo apropriado) para todos os espécimes de citologia enriquecidos com alvo CT ou NG e NEGATIVE (NEGATIVO) (para ambos os alvos) nos espécimes de citologia que não foram enriquecidos com alvo. Foi observada a concordância total com o resultado esperado em todos os momentos de avaliação, incluindo o momento de avaliação de 24 horas, demonstrando uma estabilidade a bordo de 24 horas em testes com o NeuMoDx CT/NG Assay. Os resultados são resumidos na *Tabela 19* abaixo.

Tabela 19. Resumo dos dados de estabilidade da amostra a bordo em esfregaços endocervicais

Estabilidade do espécime a bordo, Espécimes de citologia		T ₀	4 h	8 h	24 h
		% de concordância	% de concordância	% de concordância	% de concordância
NG positivo	15 células/mL	100%	100%	100%	100%
CT positivo	45 EB/mL	100%	100%	100%	100%
Negative (Negativo)		100%	100%	100%	100%

REFERÊNCIAS

1. The CDC Annual Sexually Transmitted Disease Surveillance Report. <https://www.cdc.gov/std/stats16/exordium.htm>
2. Yuan, Y., Y-X. Zhang, N. G. Watkins, and H. D. Caldwell. 1989. Nucleotide and deduced amino acid sequences for the four variable domains of the major outer membrane proteins of the 15 *Chlamydia trachomatis* serovars. *Infect. Immun.* 57:1040-1049.
3. Cates, Jr., W., and J. N. Wasserheit. 1991. Genital chlamydia infections: epidemiology and reproductive sequelae. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 164:1771-1781.
4. Holmes, K. K., H. H. Handsfield, S. P. Wang, B. B. Wentworth, M. Turck, J. B. Anderson, and E. R. Alexander. 1975. Etiology of nongonococcal urethritis. *NEJM* 292:1199-1205.
5. Schachter, J., E. C. Hill, E. B. King, V. R. Coleman, P. Jones, and K. F. Meyer. 1975. Chlamydial infection in women with cervical dysplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 123:753-757.
6. Schachter, J. 1978. Medical progress: chlamydial infections (third of three parts). *NEJM* 298:540-549.
7. Frommell, G. T., R. Rothenberg, S. Wang, and K. McIntosh. 1979. Chlamydial infection of mothers and their infants. *Journal of Pediatrics* 95:28-32.
8. Schachter, J., and M. Grossman. 1981. chlamydial infections. *Ann. Rev. Med.* 32:45-61.
9. Scholes D, Stergachis A, Heidrich FE, et al. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. *N Eng J Med.* 1996;334(21):1362–1366.
10. Low N, Bender N, Nartey L, et al. Effectiveness of chlamydia screening: systematic review. *Int J Epidemiol.* 2009;38(2):435–448.
11. Aghaizu A, Adams EJ, Turner K, et al. What is the cost of pelvic inflammatory disease and how much could be prevented by screening for *Chlamydia trachomatis*? Cost analysis of the Prevention Of Pelvic Infection (POPI) trial. *Sex Transm Infect.* 2011;87(4):312–317.
12. Oakeshott P, Kerry S, Aghaizu A, et al. Randomised controlled trial of screening for *Chlamydia trachomatis* to prevent pelvic inflammatory disease: the POPI (prevention of pelvic infection) trial. *BMJ* 2010; 340: c1642.
13. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect* 1999; 75(1): 3–17.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64(RR-3): 1–137. Erratum in: *MMWR* 2015; 64(33): <https://www.cdc.gov/std/tg2015/screening-recommendations.htm>
15. Hook EW III, Handsfield HH. Gonococcal infections in the adult. In: Holmes KK, Sparling FF, Stamm WE, et al., eds. *Sexually transmitted diseases*. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies, Inc.; 2007:627–45.
16. Recommendations for the Laboratory-Based Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* — Center for Disease Control and Prevention, *MMWR*, March 14, 2014.
17. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th edition. HHS Publication No. (CDC) 21-1112, Revised December 2009
18. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline – Fourth Edition. CLSI document M29-A4; May 2014

MARCAS COMERCIAIS

NeuMoDx™ e NeuDry™ são marcas comerciais da NeuMoDx Molecular, Inc.
 Abreva® é uma marca registada da GlaxoSmithKline Consumer Healthcare.
 AcroMetrix™ é uma marca comercial da Thermo Fisher Scientific.
 BD™ E BD™ UVT são marcas comerciais da Becton, Dickinson and Company.
 cobas® é uma marca comercial registada da Roche Diagnostics Operations, Inc.
 Hamilton® é uma marca comercial registada da Hamilton Company.
 Hologic® é uma marca comercial registada da Hologic, Inc. e/ou das suas subsidiárias.
 K-Y™ é uma marca comercial da Reckitt Benckiser (Brands) Limited.
 Monistat® 1 é uma marca comercial registada da Insight Pharmaceuticals.
 Preparation H® é uma marca comercial registada da WHITEHALL PHARMACAL COMPANY.
 TaqMan® é uma marca comercial registada da Roche Molecular Systems, Inc.
 UTM® é uma marca comercial da Copan Italia S.P.A.
 Vagisil® é uma marca comercial registada da Combe Incorporated.
 Yeast-Gard Advanced™ Douche é uma marca comercial da Lake Consumer Products, Inc.

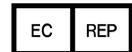
SÍMBOLO

 R only	Sujeito a receita médica		Limite de temperatura
	Fabricante		Não reutilizar
	Dispositivo médico de diagnóstico in vitro		Contém o suficiente para <n> testes
	Representante autorizado na Comunidade Europeia		Consultar as instruções de utilização
	Número de catálogo		Cuidado
	Código de lote		Riscos biológicos
	Data de validade		Marcação CE



NeuMoDx Molecular, Inc.
 1250 Eisenhower Place
 Ann Arbor, MI 48108, EUA

Patrocinador (AUS):
 QIAGEN Pty Ltd
 Level 2 Chadstone Place
 1341 Dandenong Rd
 Chadstone VIC 3148
 Austrália



Emergo Europe B.V.
 Westervoortsedijk 60
 6827 AT Arnhem
 Países Baixos



Assistência técnica/relatórios de vigilância: support@qiagen.com

Patente: www.neumodx.com/patents