

REF 201902 NeuMoDx™ Strep A/C/G Vantage Test Strip

R only

CUIDADO: Apenas para distribuição fora dos EUA

IVD Para uso em diagnóstico *in vitro* com os NeuMoDx 288 e NeuMoDx 96 Molecular Systems

 Para obter atualizações de folhetos informativos, visite: www.qiagen.com/neumodx-ifu

Para obter instruções detalhadas, consulte o Manual do operador do NeuMoDx 288 Molecular System; nº de ref. 40600108

Para obter instruções detalhadas, consulte o Manual do operador do NeuMoDx 96 Molecular System; nº de ref. 40600317

USO PREVISTO

O NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay, conforme executado no NeuMoDx 96 Molecular System e no NeuMoDx 288 Molecular System, é um teste rápido de amplificação de ácidos nucleicos *in vitro* qualitativo e automatizado destinado à detecção e diferenciação diretas de *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* β-hemolítico do grupo A [SGA]) e de *Streptococcus dysgalactiae* (*Streptococcus* β-hemolítico dos grupos pirogênicos C e G, incluindo a subsp. *dysgalactiae* do grupo C e *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* do grupo C e G [SGC/SGG]) em espécimes de swab de garganta obtidos de pacientes com sinais e sintomas de faringite. O ensaio usa reação em cadeia da polimerase (Polymerase Chain Reaction, PCR) para detectar separadamente o DNA de *Streptococcus pyogenes* e de *Streptococcus dysgalactiae* em espécimes de swab de garganta. O NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay destina-se a ser usado como um recurso para o diagnóstico de infecções por SGA e SGC/SGG em pacientes sintomáticos e não para orientar ou monitorar o tratamento de infecções por SGA ou SGC/SGG. O uso de culturas concomitantes pode ser necessário para recuperar organismos para a tipagem epidemiológica ou para testes de suscetibilidade adicionais.

RESUMO E EXPLICAÇÃO

O NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay foi projetado para detectar e diferenciar o DNA de SGA e SGC/SGG simultaneamente. O ensaio tem como alvo a região da proteína contendo o domínio que ancora o motivo LPXTG à parede celular no genoma de SGA e a sequência da proteína de resistência à nisina presente nos genomas de SGC/SGG. Para detectar DNA de SGA e/ou SGC/SGG usando o NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay, uma amostra de swab de garganta é coletada em meio de transporte Amies líquido. Na preparação para os testes, o tubo de meio de transporte Amies líquido é colocado em transportadores de amostras designados e carregado no NeuMoDx System para iniciar o processamento. Para cada amostra, o NeuMoDx System mistura uma alíquota de 50 µL do meio de transporte Amies líquido com NeuMoDx Lysis Buffer 6 e executa automaticamente todas as etapas necessárias para extrair o ácido nucleico-alvo, preparar o DNA isolado para a amplificação por PCR em tempo real e, se presentes, amplificar e detectar os produtos da amplificação (seções das sequências de *genes-alvo* dos genomas de SGA, SGC ou SGG).

O NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay inclui um controle de processo de amostras de DNA (Sample Process Control 1, SPC1) para monitorar a presença de potenciais substâncias inibidoras e falhas do NeuMoDx System ou dos reagentes que podem ocorrer durante os processos de extração e amplificação.

A infecção por *Streptococcus pyogenes*, uma bactéria beta-hemolítica que pertence ao serogrupo A de Lancefield, também conhecida como estreptococos do grupo A (SGA), provoca uma ampla variedade de doenças em humanos. Sendo um organismo ubíquo, *S. pyogenes* é o agente etiológico bacteriano mais comum da faringite aguda, ou inflamação da faringe, comumente chamada de "faringite estreptocócica". A faringite estreptocócica é mais comum em crianças, representando cerca de 20–30% dos casos de faringite. Comparativamente, é a causa de aproximadamente 5–15% das faringites em adultos.^{1,2} Complicações purulentas da faringite normalmente ocorrem em pacientes não tratados com agentes antimicrobianos e incluem otite média, sinusite, abscessos periamigdalianos ou retrofaríngeos e adenite cervical supurativa. Complicações não supurativas incluem febre reumática aguda (FRA) e glomerulonefrite aguda.³

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis* (SGG/SGC) fazem parte da flora comensal normal do trato respiratório superior humano e são frequentemente colonizadores assintomáticos da pele, do trato gastrointestinal e do trato genital feminino. Isso muitas vezes leva a uma subvalorização do seu papel na carga da doença estreptocócica, uma vez que os SGC/SGG estão associados ao mesmo espectro de doenças provocadas por *S. pyogenes*. Em crianças, esses organismos são mais comumente associados a infecções do trato respiratório, principalmente à faringite. A incidência real de faringite provocada por estreptococos dos grupos C e G é difícil de determinar devido à frequência com que as colonizações assintomáticas ocorrem. No entanto, indícios contundentes identificam os estreptococos dos grupos C e G como as verdadeiras causas da faringite.²⁻⁴ Os SGC/SGG de origem humana agora são considerados como parte de uma única subespécie, *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. Uma comparação da sequência genômica completa de um isolado clínico de SGG, *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, com a de outras espécie estreptocócicas demonstrou que o SGG está mais proximamente relacionado ao *S. pyogenes*, com uma semelhança de 72% da sequência.⁵ O *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* compartilha vários fatores de virulência com o *S. pyogenes*, incluindo a proteína M antifagocitária, estreptolisina S, estreptoquinase e uma ou mais exotoxinas pirogênicas semelhantes às associadas ao choque tóxico estreptocócico.⁵

Embora a faringite provocada por estreptococos normalmente seja autolimitada, uma detecção rápida e precisa é importante, uma vez que o tratamento precoce com antibióticos adequados é conhecido por reduzir a gravidade e a duração dos sintomas, diminuir a transmissão do organismo e reduzir o risco de febre reumática aguda.³ Visto que a maioria das faringites tem origem viral, um diagnóstico preciso pode reduzir o uso desnecessário de antibióticos e o potencial desenvolvimento de resistência a antibióticos. Ainda assim, o diagnóstico com base somente em características clínicas é difícil, pois os sintomas de SGA coincidem com os das faringites virais. O "padrão ouro" da detecção de SGA na população pediátrica consiste na cultura de um swab de garganta em ágar sangue. No entanto, o intervalo relativamente longo entre a coleta do espécime e o diagnóstico microbiológico final – aproximadamente 48 horas – limita a utilidade desse método para uso de rotina em ambulatórios. Desde a década de 80, estão comercialmente disponíveis testes rápidos para detecção de antígenos (TRDAs) como um meio para detectar SGA.^{6,7} A vantagem dos TRDAs é o fato de eles poderem ser realizados rapidamente no consultório médico. No entanto, apesar de terem uma boa especificidade (> 95%), os TRDAs muitas vezes apresentam uma sensibilidade reduzida (~86%) em comparação com a cultura.⁶ A necessidade recorrente de ensaios altamente sensíveis e rápidos para competir com os métodos de cultura levou ao desenvolvimento de ensaios moleculares. Os métodos de testes de amplificação de ácidos nucleicos (nucleic acid amplification testing, NAAT) desenvolvidos para detectar o SGA normalmente apresentam uma sensibilidade mais alta (> 90%) e boa especificidade (> 95%).⁸⁻¹⁰

O NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay permite a detecção rápida e precisa de estreptococos do grupo A e de estreptococos dos grupos pirogênicos C e G.

PRINCÍPIOS DO PROCEDIMENTO

O NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay combina as tecnologias de extração de DNA e amplificação/deteção por PCR em tempo real. As amostras de swab de garganta são coletadas em tubos de coleta com meio de transporte Amies líquido. O NeuMoDx System aspira automaticamente uma alíquota do espécime de swab em Amies líquido para misturar com NeuMoDx Lysis Buffer 6 e com os reagentes de extração contidos na NeuMoDx Extraction Plate para iniciar o processamento. O NeuMoDx System automatiza e integra extração e concentração de DNA, preparação de reagentes e amplificação e deteção de ácido nucleico da sequência-alvo usando PCR em tempo real. O controle de processo de amostras (Sample Process Control 1, SPC1) incluído ajuda a monitorar a presença de potenciais substâncias inibidoras e falhas de sistema, processos ou reagentes. Não é necessária qualquer intervenção do operador uma vez que o espécime estiver carregado no NeuMoDx System.

Os NeuMoDx Systems usam uma combinação de calor, enzima lítica e reagentes de extração para efetuar a lise celular, a extração de DNA e a remoção de inibidores. Os ácidos nucleicos liberados são capturados por partículas paramagnéticas. As microesferas, com os ácidos nucleicos ligados, são carregadas no NeuMoDx Cartridge, no qual os componentes não ligados e sem DNA são retirados por lavagem usando o NeuMoDx Wash Reagent e o DNA ligado é eluído usando o NeuMoDx Release Reagent. Em seguida, o NeuMoDx System usa o DNA eluído para reidratar os reagentes de amplificação NeuDry™ patenteados contendo todos os elementos necessários para a amplificação dos alvos de SGA e SGC/SGG, bem como uma seção da sequência do SPC1. Isso permite a amplificação e a deteção simultâneas das sequências de DNA do(s) alvo(s) e do controle. Após a reconstituição dos reagentes de PCR secos, o NeuMoDx System dispensa a mistura preparada pronta para PCR em uma câmara de PCR (por espécime) do NeuMoDx Cartridge. A amplificação e a deteção das sequências de DNA do controle e do alvo (se presente) ocorrem na câmara de PCR. O NeuMoDx Cartridge, incluindo a câmara de PCR, foi projetado para conter o amplicon decorrente da PCR em tempo real, basicamente eliminando o risco de contaminação pós-amplificação.

Os alvos amplificados são detectados em tempo real por meio da química de sondas de hidrólise (comumente chamada de química TaqMan®) usando moléculas de sonda fluorogênica de oligonucleotídeos específicas dos amplicons dos respectivos alvos.

As sondas TaqMan consistem em um fluoróforo covalentemente ligado à extremidade 5' da sonda de oligonucleotídeos e um supressor na extremidade 3'. Enquanto a sonda estiver intacta, o fluoróforo e o supressor estão próximos, fazendo 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 projetadas para se anelarem dentro de uma região do DNA amplificada por um conjunto específico de primers. À medida que a Taq DNA polimerase expande o primer e sintetiza a nova cadeia, a atividade exonuclease de 5' a 3' da Taq DNA polimerase degrada a sonda que se anelou ao modelo. A degradação da sonda libera o fluoróforo dela e quebra a proximidade com o supressor, superando assim o efeito de supressão devido a transferência de energia por ressonância de Förster (Förster Resonance Energy Transfer, FRET) e permitindo um aumento da fluorescência.

Uma sonda TaqMan, marcada com um fluoróforo (excitação: 470 nm e emissão: 510 nm) na extremidade 5' e um supressor de fluorescência na extremidade 3', é usada para detectar o DNA de GAS e uma sonda TaqMan marcada com um fluoróforo (excitação: 585 nm e emissão: 610 nm) na extremidade 5' e um supressor de fluorescência na extremidade 3' é usada para detectar DNA de SGC/SGG. Para a deteção do controle de processo de amostras, a sonda TaqMan é marcada com um corante fluorescente alternativo (excitação: 530 nm e emissão: 555 nm) na extremidade 5' e um supressor de fluorescência na extremidade 3'. O NeuMoDx System monitora o sinal fluorescente emitido pelas sondas TaqMan no final de cada ciclo de amplificação. Quando a amplificação é concluída, o NeuMoDx System analisa os dados e relata um resultado qualitativo final (POSITIVE [POSITIVO]/NEGATIVE [NEGATIVO]/INDETERMINATE [INDETERMINADO]/UNRESOLVED [NÃO RESOLVIDO]).

REAGENTES/CONSUMÍVEIS

Material fornecido

REF.	Conteúdo	Testes por unidade	Testes por embalagem
209102	NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip <i>Reagentes de PCR em tempo real secos contendo sondas e primers TaqMan específicos para SGA e SGC/SGG e sonda e primers TaqMan específicos para controle de processo de amostras.</i>	16	96

Reagentes e consumíveis necessários, mas não fornecidos (disponibilizados separadamente pela NeuMoDx)

REF.	Conteúdo
100200	NeuMoDx Extraction Plate <i>Partículas paramagnéticas, enzima lítica e controles de processo de amostras secos</i>
401700	NeuMoDx Lysis Buffer 6*
400100	NeuMoDx Wash Reagent
400200	NeuMoDx Release Reagent
100100	NeuMoDx Cartridge
235903	Ponteiras Hamilton CO-RE/CO-RE II (300 µL) com filtros
235905	Ponteiras Hamilton CO-RE/CO-RE II (1000 µL) com filtros

**Nota: As versões do software do NeuMoDx System anteriores à versão 1.8.0.0 reconhecerão o NeuMoDx Lysis Buffer 6 como "Lysis Buffer 4". Consulte as instruções de uso do NeuMoDx Lysis Buffer 6 (nº de ref. 40600406) para obter detalhes sobre os avisos e precauções.*

Instrumentos necessários

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

AVISOS E PRECAUÇÕES

- Este teste é destinado para uso em diagnóstico *in vitro* exclusivamente com os NeuMoDx Systems.
- Não use os consumíveis ou reagentes após a data de validade indicada.
- Não use um reagente se o respectivo selo de segurança estiver rompido ou se a embalagem estiver danificada no momento da entrega.
- Não use consumíveis ou reagentes se a respectiva bolsa protetora estiver aberta ou quebrada no momento da entrega.
- O NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay não foi validado para uso com conservantes.
- Não colete espécimes de swab em outros meios de transporte que não sejam Amies líquido ou equivalente. O NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay não foi validado para uso com outros meios de transporte.
- O volume mínimo de espécime depende do tamanho do tubo/transportador de tubos de espécime, conforme definido nos Manuais do operador do NeuMoDx 288 e 96 Molecular System (nº de ref. 40600108 e 40600317).
- Realizar um teste em espécimes de swab de garganta coletados há mais de 2 dias (armazenados entre 2–8 °C) pode produzir resultados inválidos ou errôneos ao usar a NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip.
- Evite a contaminação microbiana e por desoxirribonuclease (DNase) dos reagentes. É recomendado o uso de pipetas de transferência descartáveis estéreis e livres de DNase se for transferir o espécime para um tubo secundário. Use uma pipeta nova para cada espécime.
- Para evitar contaminação, não manuseie ou destrua qualquer NeuMoDx Cartridge pós-amplificação. Sob nenhuma circunstância recolha os NeuMoDx Cartridges dos recipientes de resíduos. O NeuMoDx Cartridge foi projetado para evitar contaminação.
- Caso o laboratório também realize testes de PCR em o tubo aberto, é necessário ter cuidado para garantir que a NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip, os outros consumíveis e reagentes necessários para os testes, o equipamento de proteção individual, como luvas e jalecos, e o NeuMoDx System não sejam contaminados.
- É necessário usar luvas nitrílicas sem talco e limpas ao manusear reagentes e consumíveis NeuMoDx. É necessário ter cuidado para não tocar na superfície superior do NeuMoDx Cartridge, na superfície da película de alumínio da NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip ou da NeuMoDx Extraction Plate ou na superfície superior do NeuMoDx Lysis Buffer 6; os consumíveis e reagentes devem ser manuseados tocando somente nas superfícies laterais.
- Lave muito bem as mãos após realizar o teste.
- Não pipete com a boca. Não fume, beba ou coma em áreas onde estão sendo manuseados espécimes ou reagentes.
- Sempre manuseie os espécimes como se fossem infecciosos e de acordo com procedimentos laboratoriais de segurança como os descritos na publicação *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*¹¹ e no Documento M29-A3 do CLSI.¹²
- Descarte os reagentes não usados e resíduos de acordo com os regulamentos nacionais, federais, regionais, estaduais e locais.

ARMAZENAMENTO, MANUSEIO E ESTABILIDADE DO PRODUTO

- São fornecidas fichas de dados de segurança (FDS) para cada reagente, conforme aplicável.
- As NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strips permanecem estáveis em sua embalagem primária até a data de validade indicada no rótulo do produto quando armazenadas entre 15–23 °C.
- Não use consumíveis ou reagentes após a data de validade indicada.
- Não use qualquer produto de teste se a embalagem primária ou secundária apresentar danos visíveis.
- Uma vez carregada, a NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip pode permanecer dentro do NeuMoDx System por 14 dias. A vida útil restante das tiras de teste carregadas é controlada pelo software e informada ao usuário em tempo real. O sistema solicitará a remoção das tiras de teste que tiverem sido usadas além do prazo permitido.

COLETA/TRANSPORTE/ARMAZENAMENTO DE ESPÉCIMES

- A NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip foi testada usando espécimes de swab de garganta coletados por um clínico. O desempenho com outros tipos de espécime diferentes dos especificados não foi avaliado.
- Os espécimes de swab devem ser mantidos à temperatura recomendada no kit de coleta de swab durante o transporte.
- Os espécimes de swab devem ser armazenados entre 2 e 8 °C por no máximo 2 dias antes dos testes e por no máximo 8 horas à temperatura ambiente.

INSTRUÇÕES DE USO

Coleta/transporte de espécimes

1. Os swabs de garganta coletados por um clínico devem ser coletados em meio de transporte Amies líquido.
2. Se não forem testados no prazo de 8 horas, os espécimes deverão ser armazenados entre 2–8 °C por até 2 dias antes dos testes.

Preparação para teste

1. Aplique uma etiqueta de código de barras de espécime em um tubo de espécime compatível com o NeuMoDx System. O tubo de coleta primário pode ser etiquetado e colocado diretamente no transportador de espécimes. Alternativamente, uma alíquota do meio Amies líquido pode ser transferida para um tubo secundário para processamento no NeuMoDx System.
2. Agite brevemente o espécime de swab em vórtex no recipiente primário para obter uma distribuição uniforme.
3. Se estiver testando o espécime de swab no tubo de coleta de swab primário, coloque o tubo com código de barras em um transportador de tubos de espécime e certifique-se de remover a tampa e o swab antes de carregar no NeuMoDx System. NÃO deixe o swab no tubo.
4. Se estiver usando um tubo secundário, transfira uma alíquota de $\geq 0,5$ mL do espécime em Amies líquido para um tubo de espécime com código de barras compatível com um transportador de tubos de espécime de 32 tubos NeuMoDx.

Operação do NeuMoDx System

Para obter instruções detalhadas, consulte os Manuais do operador do NeuMoDx 288 e 96 Molecular System (nº de ref. 40600108 e 40600317).

1. Preencha um ou mais NeuMoDx Test Strip Carrier(s) com NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip(s) e use a tela sensível ao toque para carregar o(s) transportador(es) de tiras de teste no NeuMoDx System.
2. Se solicitado pelo software do NeuMoDx System, adicione os consumíveis necessários aos transportadores de consumíveis do NeuMoDx System e use a tela sensível ao toque para carregar o(s) transportador(es) no NeuMoDx System.
3. Se solicitado pelo software do NeuMoDx System, reponha NeuMoDx Wash Reagent e NeuMoDx Release Reagent e esvazie os resíduos de preparação, o recipiente de resíduos de risco biológico (somente NeuMoDx 288), a lixeira de resíduos de ponteiros (somente NeuMoDx 96) ou a lixeira de resíduos de risco biológico (somente NeuMoDx 96), conforme apropriado.
4. Carregue o(s) tubo(s) de espécime no transportador de tubos de espécime adequado e certifique-se de remover as tampas de todos os tubos de espécime.
5. Coloque o transportador de tubos de espécime na prateleira de autocarregamento e use a tela sensível ao toque para carregar o transportador no NeuMoDx System. Isso dará início ao processamento dos espécimes carregados para os testes identificados.

LIMITAÇÕES

- A NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip somente pode ser usada em NeuMoDx Systems.
- O desempenho da NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip foi estabelecido com espécimes de swab de garganta coletados por um clínico.
- O uso da NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip com outras fontes não foi avaliado e as características de desempenho são desconhecidas com outros tipos de espécime.
- Visto que a detecção de SGA e SGC/SGG depende do número de organismos presentes na amostra, a confiabilidade dos resultados depende da coleta, do manuseio e do armazenamento adequados do espécime.
- Podem ocorrer resultados de teste errôneos devido a problemas de coleta, manuseio ou armazenamento de espécimes, erro técnico ou confusão entre amostras. Além disso, podem ocorrer resultados falso-negativos devido a uma quantidade de organismos no espécime inferior à sensibilidade analítica do teste.
- O uso dos testes está limitado a equipes treinadas no uso do NeuMoDx System.
- Se o controle de processo de amostras não amplificar e o resultado do NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test for Negative (Negativo), um resultado inválido (Indeterminate [Indeterminado] ou Unresolved [Não resolvido]) será relatado e o teste deverá ser repetido.
- Um resultado de teste positivo não indica necessariamente a presença de organismos viáveis. No entanto, é presumível a presença de DNA de SGA e/ou SGC/SGG.
- Embora não existam cepas/isolados de SGA conhecidos sem a região da proteína contendo o domínio que ancora o motivo LPXTG à parede celular, ou de SGC/SGG sem a região da proteína de resistência à nisina, a ocorrência de tal cepa poderia levar a um resultado errôneo usando a NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip.
- Mutações em regiões de ligação de primers/sondas podem afetar a detecção usando a NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip.
- Os resultados do NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay devem ser usados como um complemento às observações clínicas e outras informações à disposição do médico. O teste não se destina a diferenciar portadores de DNA de SGA e/ou SGC/SGG daqueles com doença estreptocócica.
- Os resultados do teste podem ser afetados por uma terapia antibiótica simultânea, pois o DNA de SGA e SGC/SGG pode continuar sendo detectado após a terapia antimicrobiana.
- É recomendável aplicar boas práticas de laboratório, incluindo a troca de luvas entre o manuseio de espécimes de pacientes para evitar a contaminação de espécimes.

RESULTADOS

NeuMoDx Molecular Systems

Os resultados disponíveis podem ser visualizados ou impressos na guia "Results" (Resultados) da janela "Results" (Resultados) na tela sensível ao toque do NeuMoDx System. O resultado de um teste é declarado como Positivo (Positivo, POS), Negativo (Negativo, NEG), Indeterminate (Indeterminado, IND) ou Unresolved (Não resolvido, UNR) com base no estado de amplificação do alvo e do controle de processo de amostras (Sample Process Control 1, SPC1).

Os critérios para uma determinação positiva ou negativa estão especificados no arquivo de definições de ensaio (Assay Definition File, ADF) do NeuMoDx System Strep A/C/G Vantage Assay conforme instalado no(s) sistema(s) pela NeuMoDx Molecular, Inc. Os resultados são relatados com base no algoritmo de decisão do ADF, resumido na *Tabela 1* abaixo.

Tabela 1. Resumo do algoritmo de decisão do Strep A/C/G Vantage Assay

RESULTADO	ALVOS de SGA e/ou SGC/SGG	CONTROLE DE PROCESSO (SPC1)
POS	Amplified (Amplificado)	N/A
NEG	Not Amplified (Não amplificado)	Amplified (Amplificado)
IND	Not Amplified, System Error Detected (Não amplificado, erro de sistema detectado)	
UNR	Not Amplified, No System Error Detected (Não amplificado, Nenhum erro de sistema detectado)	

Resultados inválidos

Se um NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay realizado no NeuMoDx System não gerar um resultado válido, ele será relatado como Indeterminate (Indeterminado) ou Unresolved (Não resolvido) com base no tipo de erro ocorrido e o teste deverá ser repetido a fim de obter um resultado válido.

Um resultado Indeterminate (Indeterminado) será relatado se um erro do NeuMoDx System for detectado durante o processamento da amostra.

Um resultado Unresolved (Não resolvido) será relatado se nenhum alvo for detectado e não houver amplificação do controle de processo de amostras, o que indica uma possível falha dos reagentes ou a presença de inibidores.

Controle de qualidade

Os regulamentos locais normalmente especificam que o laboratório é responsável pelos procedimentos de controle que monitoram a exatidão e precisão de todo o processo analítico, devendo estabelecer o número, o tipo e a frequência dos materiais de controle da testagem utilizando especificações de desempenho validadas para um sistema de teste aprovado e não modificado.

- Os materiais de controle externo (definidos pelo usuário) não são fornecidos pela NeuMoDx Molecular, Inc; os controles adequados devem ser escolhidos e validados pelo laboratório. Os controles devem atender às mesmas especificações de volume mínimo das amostras clínicas especificadas. O usuário pode definir códigos de barras específicos de acordo com o tipo de controle, positivo ou negativo, ou atribuir código(s) de barras aleatoriamente.
- Recomendado: 1 *Streptococcus pyogenes* LYFO DISK™ (Microbiologics® 0508L) e 1 *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* LYFO DISK (Microbiologics® 0602L) reconstituídos de acordo com as instruções do fabricante, diluídos em 50 mL de Amies líquido, armazenados e usados em alíquotas de 0,5 mL. Se for processar controles, coloque os controles etiquetados em um transportador de tubos de espécime e use a tela sensível ao toque para carregar o transportador no NeuMoDx System a partir da prateleira de autocarregamento. O NeuMoDx System reconhecerá os códigos de barras (se predefinido pelo usuário) e iniciará o processamento dos controles, a não ser que os reagentes e consumíveis adequados necessários para os testes não estejam disponíveis.
- Os primers e a sonda específicos para o controle de processo de amostras 1 (Sample Process Control 1, SPC1) estão incluídos em cada NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip. O controle de processo de amostras permite que o NeuMoDx System monitore a eficácia dos processos de extração de DNA e amplificação por PCR.
- Um resultado de teste Positivo (Positivo) para uma amostra de controle negativo indica um problema de contaminação do espécime. Consulte o Manual do operador do NeuMoDx 288 ou 96 Molecular System para obter dicas de solução de problemas.
- Um resultado Negativo (Negativo) relatado para uma amostra de controle positivo pode indicar um problema relacionado com reagentes ou o NeuMoDx System. Consulte o Manual do operador do NeuMoDx 288 ou 96 Molecular System para obter dicas de solução de problemas.

CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO

Desempenho clínico

As características de desempenho do NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay foram determinadas usando um estudo interno retrospectivo de comparação de métodos utilizando espécimes de swab de garganta residuais originados de dois laboratórios clínicos de regiões diferentes.

Os espécimes de swab de garganta residuais de pacientes sintomáticos foram desidentificados e receberam um número de ID exclusivo atribuído pelos laboratórios clínicos, criando uma lista confidencial vinculando o ID do paciente aos espécimes desidentificados testados para fins de estudo. No total, 230 espécimes residuais fornecidos por dois laboratórios clínicos foram testados. Das 230 amostras, 68 foram identificadas como positivas para SGA e 47 foram identificadas como positivas para SGC/SGG pelos laboratórios clínicos. Um espécime teve resultado positivo para SGA e SGC/SGG, indicando uma infecção dupla ou coinfeção. O estado de teste dessas amostras foi omitido do operador para implementar um "estudo simples cego". Os resultados relatados pelos dispositivos moleculares específicos legalmente comercializados, aprovados pela FDA e CE e usados pelos laboratórios para testagem de padrão de prudência, foram usados para realizar a análise comparativa dos métodos.

Os resultados do NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test apresentaram uma sensibilidade clínica de 100% para o alvo de SGA e de 95,9% para o alvo de SGC/SGG, ambas relatadas com um intervalo de confiança (IC) de 95%. A especificidade clínica do estudo foi determinada como sendo de 100% tanto para alvos de SGA como de SGC/SGG, novamente com um IC de 95%. Os limites superior e inferior do IC de 95% apresentados nas *Tabelas 2A e 2B* abaixo foram calculados usando o método de Wilson com correção de continuidade.

Tabela 2A. Resumo do desempenho clínico – Detecção de *S. pyogenes* com a NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip

SGA		Resultado do teste de referência aprovado pela FDA/CE-IVD		
		POS	NEG	Total
NeuMoDx Strep A/C/G	POS	68	0	68
	NEG	0	162	162
	Total	68	162	230
Sensibilidade clínica (SGA) = 100% (93,3–100)				
Especificidade clínica (SGA) = 100% (97,1–100)				

Tabela 2B. Resumo do desempenho clínico – Detecção de *S. dysgalactiae* com a NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip

SGC/SGG		Resultado do teste de referência aprovado pela FDA/CE-IVD		
		POS	NEG	Total
NeuMoDx Strep A/C/G	POS	47	0	47
	NEG	2	181	183
	Total	49	181	230
Sensibilidade clínica (SGC/SGG) = 95,9% (84,9–99,3)				
Especificidade clínica (SGC/SGG) = 100% (97,4–100)				

Sensibilidade analítica

O limite de detecção (LdD) do NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay foi determinado em swabs de garganta clínicos negativos misturados com alvos de SGA, SGC e SGG: *Streptococcus pyogenes* (ATCC 700294), *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (ATCC 35666) e *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (ATCC 12384), respectivamente. Todas as amostras para o estudo foram preparadas em espécimes clínicos de swab de garganta negativos para Streptococcus triados e agrupados em pools, misturados separadamente com alvos a concentrações de 50 CFU/mL de SGA, 2.500 CFU/mL de SGC ou 10.000 CFU/mL de SGG. Cada alvo foi testado em 40 réplicas e foi usada análise da taxa de detecção para confirmar que uma taxa de detecção de $\geq 95\%$ foi obtida, permitindo que essas concentrações sejam aceitas como o LdD dos alvos em questão. Os resultados do estudo do limite de detecção estão resumidos na *Tabela 3* abaixo.

Tabela 3. Determinação da taxa de identificação do limite de detecção do NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay

Alvo	Concentração (CFU/mL)	n	Nº de positivos	% de positivos	LdD (taxa de identificação)
SGA	50	40	40	100	50 CFU/mL
SGC	2.500	40	40	100	2.500 CFU/mL
SGG	10.000	40	40	100	10.000 CFU/mL

O limite de detecção do NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay é indicado como sendo de 50 CFU/mL para SGA, 2500 CFU/mL para SGC, e 10000 CFU/mL para SGG.

Detecção de variantes

A sensibilidade analítica do NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay foi adicionalmente confirmada com 11 cepas diferentes de SGA, 7 cepas de SGC e 9 cepas de SGG. Os testes foram realizados usando as cepas de SGA, SGC e SGG listadas abaixo na *Tabela 4*. Alvos nos níveis especificados foram misturados com espécimes de swab clínicos negativos antes dos testes a 2X o respectivo LdD, conforme listado acima, para confirmar a detecção de $\geq 95\%$. As cepas variantes que não atenderam a este requisito foram testadas novamente a concentrações mais altas até que uma detecção $\geq 95\%$ fosse obtida. O nível no qual essa detecção foi obtida para cada cepa está relatado na *Tabela 4* como o LdD de cada variante.

Tabela 4. Cepas variantes de SGA, SGC e SGG testadas

	Cepa	n	Concentração CFU/mL	Positive (Positivo)	Negative (Negativo)	Taxa de detecção (%)
S. pyogenes (Grupo A)	M3	5	100	5	0	100
	M82	5	100	5	0	100
	M4	5	100	5	0	100
	M18	20	100	19	1	95
	M28	20	300	19	1	95
	M73	20	500	20	0	100
	M78	20	500	20	0	100
	M77	19	500	19	0	100
	M12	20	500	20	0	100
S. dysgalactiae subsp. equisimilis (Grupo C)	M75	20	1500	20	0	100
	M49	20	2500	19	1	95
	C74	5	5000	5	0	100
	13-166	5	5000	5	0	100
	1180	5	5000	5	0	100
	C46	5	5000	5	0	100
	UCM 74/02P	5	5000	5	0	100
	SVA XVI 172	5	5000	5	0	100
	Lancefield H64	5	5000	5	0	100
S. dysgalactiae subsp. equisimilis (Grupo G)	CCUG 28238	5	5000	5	0	100
	NIH 1129	5	10000	5	0	100
	G16	5	10000	5	0	100
	CCUG 15679	5	10000	5	0	100
	G47	5	10000	5	0	100
	CCUG 27483	5	10000	5	0	100
	CCUG 33802	5	10000	5	0	100
	CCUG 502	5	10000	5	0	100
	CCUG 15680	5	20000	5	0	100
CCUG 24070	5	20000	5	0	100	

Especificidade analítica

Um total de 45 isolados de cultura ou DNA de organismos que potencialmente coabitam com ou são filogeneticamente semelhantes a SGA ou SGC/SGG foi avaliado quanto a possível reatividade cruzada durante os testes com o NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay. Os organismos foram preparados em pools de 3 a 6 organismos cada e testados a uma alta concentração. Organismos bacterianos foram misturados com Amies líquido negativo para SGA/SGC/SGG a $6-9 \times 10^6$ CFU/ml e agentes virais a 1×10^6 cópias de DNA/mL, exceto quando indicado de outra forma. Não foi observada reatividade cruzada com nenhum dos patógenos testados neste estudo. A lista de organismos testados é apresentada na Tabela 5.

Tabela 5. Lista de patógenos usados para demonstrar a especificidade analítica

Bactérias	Bactérias	Bactérias
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	<i>Neisseria subflava</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Peptostreptococcus micros (Parvimonas micra)</i>	<i>Streptococcus oralis</i>
<i>Bordetella pertussis</i> †	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	<i>Streptococcus sanguinis</i>
<i>Corynebacterium diphtheria</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MSRE)	<i>Streptococcus suis</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Vírus
<i>Escherichia coli</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	<i>Streptococcus anginosus</i>	Adenovírus tipo I*
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Streptococcus bovis</i>	Haemophilus influenzae tipo A
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Streptococcus canis</i>	Influenza A
<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Streptococcus canis</i> (STR T1)	Influenza B
<i>Legionella micdadei</i>	<i>Streptococcus equi</i> subsp. <i>zooepidemicus</i> (group C)	Parainfluenza tipo 4b†
<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Streptococcus gordonii</i>	Rinovírus tipo 1A
<i>Moraxella cartarrhalis</i>	<i>Streptococcus intermedius</i>	

* O adenovírus tipo I foi misturado a 1×10^6 TCID50/mL

† *Bordetella pertussis* e parainfluenza tipo 4b foram misturados a 10 ng/mL

Substâncias interferentes – Organismos comensais

O NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay foi testado quanto a interferências na presença de organismos não-alvo (coabitando a região posterior da faringe) avaliando o desempenho do NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay com níveis baixos de SGA e SGC/SGG no NeuMoDx Molecular System. O mesmo painel de 45 organismos [Tabela 5] usado para avaliar a reatividade cruzada foi usado para este estudo. Os organismos foram agrupados em pools de 3 a 6 em Amies líquido negativo para SGA/SGC/SGG e misturados com alvos a 150 CFU/mL de SGA, 7500 CFU/mL de SGC e 30000 CFU/mL de SGG.

Não foi observada interferência com nenhum dos organismos comensais.

Substâncias interferentes – Substâncias endógenas e exógenas encontradas em espécimes clínicos de swab de garganta

O desempenho do NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay foi avaliado na presença de potenciais substâncias interferentes que podem estar associadas à coleta de espécimes de swab de garganta de um paciente [Tabela 6]. Todos os agentes foram testados quanto a potencial interferência na ausência e na presença de SGA, SGC e SGG. Amostras em Amies líquido misturadas a 3X o LdD foram dosadas com frações de substâncias endógenas e exógenas dissolvidas ou diluídas em água de grau molecular nas concentrações especificadas usando um swab saturado. Nenhuma das substâncias testadas teve um efeito adverso na detecção de SGA ou SGC/SGG.

Tabela 6. Agentes interferentes exógenos e endógenos testados – Espécimes de swab em Amies líquido

	Substância interferente	Concentração de
Exógenas	Altoids™ (Hortelã)	10% (p/v)
	Aspirina™	10% (p/v)
	Pastilhas para garganta inflamada e tosse extra fortes CEPACOL®	5% (p/v)
	Dimetapp® infantil para resfriados e tosse	15% (v/v)
	Pastilhas para garganta inflamada Chloraseptic® Max	10% (p/v)
	Spray para garganta inflamada Chloraseptic	10% (v/v)
	Pastilhas de zinco Cold-EEZE®	15% (p/v)
	Creme dental para proteção da gengiva Crest® Pro-Health Advanced	4% (p/v)
	Pastilhas para tosse Halls™ (Cereja)	15% (p/v)
	Pastilhas para tosse Halls (Menta e eucalipto)	15% (p/v)
	Pastilhas ICE BREAKERS® (Cool Mint)	10% (p/v)
	Enxaguante bucal LISTERINE® Cuidado Total	15% (v/v)
	Enxaguante antisséptico bucal LISTERINE Ultra Clean	15% (v/v)
	*Pastilhas para garganta Ricola® Original Swiss Sugar Free Herb Cough Suppressant	15% (p/v)
	Robitussin® Max Strength DM para tosse noturna	10% (v/v)
	Pastilhas para garganta inflamada e tosse Sucrets® (Cereja vapor)	5% (p/v)
	Pastilhas Tic Tac® menta	10% (p/v)
	Xarope para tosse Wal-Tussin DM Max	10% (v/v)
Endógenas	Saliva	100%
	Sangue total	10% (v/v)

**Inicialmente, 1 das 3 amostras de SGA testadas a 3X o LdD não amplificou na presença das pastilhas para garganta Ricola, mas apresentou o desempenho esperado após um novo teste.*

Reprodutibilidade lote a lote

A reprodutibilidade lote a lote do NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay foi verificada por meio de uma análise retrospectiva dos dados dos testes de qualidade de três lotes separados de NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip e NeuMoDx Lysis Buffer 6. Esses dados foram gerados por meio de testes funcionais dos reagentes em meio de transporte Amies líquido misturado com cepas representativas de SGA e SGC no respectivo nível de LdD desses alvos. No total, 64 réplicas positivas e 16 negativas foram processadas por lote de NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip; a avaliação do NeuMoDx Lysis Buffer 6 incluiu 16 réplicas positivas e 8 negativas. A variação entre lotes de produção foi analisada determinando o valor de C_t médio, o desvio-padrão e o percentual do coeficiente de variação (% de CV) apresentados na Tabela 7. Os valores de desvio-padrão $\leq 1,1$ e os valores de coeficiente de variação $\leq 3,0\%$, tanto para os alvos de SGA como para os de SGC, demonstram excelente reprodutibilidade entre os lotes dos principais reagentes do NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay.

Tabela 7. Análise da % de CV por alvos entre lotes dos principais componentes do NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay

	SGA			SGC			Todos os resultados		
	\bar{C}_t	DP de C_t	% de CV	\bar{C}_t	DP de C_t	% de CV	\bar{C}_t	DP de C_t	% de CV
(entre 3 lotes)									
Strep A/C/G Test Strip	35,83	1,06	3,0%	34,93	0,76	2,2%	34,06	0,60	1,8%
Lysis Buffer 6	35,71	1,01	2,80%	34,86	0,63	1,80%	34,15	0,67	2,0%

Equivalência entre espécimes frescos versus congelados

Foram realizados testes para demonstrar a equivalência da matriz de espécimes entre espécimes de swab de garganta frescos e congelados. Espécimes clínicos negativos foram misturados com alvos de SGA, SGC e SGG a 3X o LdD do NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay e processadas usando o NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay. Cada amostra foi depois mantida a -80 °C até congelar e, em seguida, descongelada e reprocessada. Os resultados dos espécimes de swab frescos vs. congelados foram comparados quanto à sua equivalência por meio de uma análise de regressão. Os dados demonstraram uma equivalência excelente entre os espécimes de swab frescos e congelados.

Eficácia do controle

A eficácia do controle de processo de amostras incluído na NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip para relatar quaisquer falhas nas etapas do processo ou inibição que afete o desempenho do NeuMoDx A/C/G Vantage Assay foi avaliada no NeuMoDx Molecular System. As condições testadas são representativas de falhas críticas nas etapas do processo que poderiam potencialmente ocorrer durante o processamento das amostras e *podem não ser detectadas* pelos sensores internos que monitoram o desempenho do NeuMoDx System. A eficácia do controle foi avaliada por meio da simulação de falhas de várias etapas do fluxo de processamento de amostras a fim de simular um potencial erro do sistema e misturando o espécime com um inibidor conhecido para observar o efeito da mitigação ineficiente do inibidor na detecção do controle de processo de amostras (consulte a Tabela 8). Nos casos em que os erros de processamento não afetaram adversamente o desempenho do controle de processo de amostras (NO WASH [SEM SOLUÇÃO DE LAVAGEM]/NO WASH BLOWOUT [SEM EXPULSÃO DA SOLUÇÃO DE LAVAGEM]), o teste foi repetido com espécimes contendo baixos níveis de SGA e SGC/SGG (próximos ao LdD) para confirmar que o erro do processo também não teve efeitos adversos na detecção do alvo de SGA ou SGC/SGG. A Tabela 8 resume os resultados da eficácia do teste de verificação do controle.

Tabela 8. Resumo dos dados de eficácia do controle

Condição	Resultado esperado	Resultado observado
Normal Processing (Processamento normal)	Negative (Negativo)	Negative (Negativo)
Normal Processing + Inhibitor (Processamento normal + inibidor)	Unresolved (Não resolvido)	Unresolved (Não resolvido)
No Wash Reagent (Sem reagente Wash)	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 Release)	Indeterminate (Indeterminado)	Indeterminate (Indeterminado)
No PCR Master Mix Reagents (Sem reagentes de mistura principal para PCR)	Indeterminate (Indeterminado)	Indeterminate (Indeterminado)

* Em casos raros, amostras baixo positivas para SGA produziram um resultado falso-negativo quando associadas a um erro de sistema na aplicação de reagente Wash. Isso foi observado em níveis de SGA inferiores a 500 CFU/mL, muito abaixo da concentração média de um espécime clínico de swab positivo e, na maioria dos casos, é esperado que isso fique resolvido através do procedimento comum de repetição do teste após o relato de um resultado falso-negativo.

Estabilidade das amostras no instrumento para espécimes de swab

Espécimes de swab clínicos negativos para estreptococos foram misturados com alvos de SGA, SGC e SGG a 10–15X o LdD, armazenados a 4 °C por 48 horas e, em seguida, processados usando o NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay com a mesma quantidade de espécimes negativos. No final do processamento, todos os tubos de espécime positivo e negativo foram deixados na mesa de trabalho do sistema à temperatura ambiente por 8 horas e, em seguida, reprocessados. O resultado esperado em todos os pontos de tempo de 0 e 8 horas foi POSITIVE (POSITIVO) (para o alvo apropriado) em todos os espécimes de swab misturados com alvos de SGA, SGC ou SGG, e NEGATIVE (NEGATIVO) (para ambos os alvos) nos espécimes de swab que não foram misturados com alvo. Foi observada uma concordância de 100% com o resultado esperado em ambos os pontos de tempo, indicando que uma estabilidade no instrumento de 8 horas foi demonstrada para testes com a NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip. Os resultados estão resumidos na Tabela 9 abaixo.

Tabela 9. Resumo dos dados de estabilidade das amostras no instrumento

Estabilidade dos espécimes no instrumento	% positivos, T ₀			% positivos, 8 h		
	SGA	SGC/SGG	SPC1	SGA	SGG/SGC	SPC1
SGA [ATCC 700294]	100	0	100	100	0	100
SGC [ATCC 35666]	0	100	100	0	100	100
SGG [ATCC 12384]	0	100	100	0	100	100
Negative (Negativo)	0	0	100	0	100	100

REFERÊNCIAS

1. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz RH, for the Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis*. 2002;35(2):113–125.
2. Trupti B Naik, Shobha D Nadagir,¹ and Asmabegaum Biradar: Prevalence of Beta-Hemolytic Streptococci Groups A, C, and G in Patients with Acute Pharyngitis. *J Lab Physicians*. 2016 Jan-Jun; 8(1): 45–49.
3. David B. Haslam, Joseph W. St. Gemelli, in *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Fifth Edition)*, 2018.
4. Mobin Shah, MD, Robert M. Centor, MD, and May Jennings, MD. Severe Acute Pharyngitis Caused by Group C Streptococcus. *J Gen Intern Med*. 2007 Feb; 22(2): 272–274.
5. Shimomura Y, Okumura K, Murayama SY, Yagi J, Ubukata K, Kirikae T, Miyoshi-Akiyama T. Complete genome sequencing and analysis of a Lancefield group G *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* strain causing streptococcal toxic shock syndrome (STSS). *BMC Genomics*. 2011;12:17. Epub 2011 Jan 11.
6. Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(3):571–580. doi: 10.1128/CMR.17.3.571-580.2004.
7. Rimoin AW, Walker CL, Hamza HS, Elminawi N, Ghafar HA, Vince A, Da Cunha AL, Qazi S, Gardovska D, Steinhoff MC. The utility of rapid antigen detection testing for the diagnosis of streptococcal pharyngitis in low-resource settings. *Int J Infect Dis*. 2010;14(12):e1048–e1053. doi: 10.1016/j.ijid.2010.02.2269.
8. Slinger R, Goldfarb D, Rajakumar D, Moldovan I, Barrowman N, Tam R, Chan F. Rapid PCR detection of group A streptococcus from flocced throat swabs: a retrospective clinical study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2011;10(1):33. doi: 10.1186/1476-0711-10-33.
9. Uhl JR, Adamson SC, Vetter EA, Schleck CD, Harmsen WS, Iverson LK, Santrach PJ, Henry NK, Cockerill FR. Comparison of LightCycler PCR, rapid antigen immunoassay, and culture for detection of group A streptococci from throat swabs. *J Clin Microbiol*. 2003;41(1):242–249. doi: 10.1128/JCM.41.1.242-249.2003.
10. Wei Ling Lean, Sarah Arnup, Margie Danchin, Andrew C. Steer. Rapid Diagnostic Tests for Group A Streptococcal Pharyngitis: A Meta-analysis. *Pediatrics*, October 2014, VOLUME 134 / ISSUE 4.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th edition. HHS Publication No. (CDC) 21-1112, Revised December 2009.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline – Fourth Edition. CLSI document M29-A4; May 2014

Agradecimentos

The following reagent was obtained through BEI Resources, NIAID, NIH: *Streptococcus pyogenes*, Strain MGAS15186, NR-15373

The following reagent was obtained through BEI Resources, NIAID, NIH as part of the Human Microbiome Project: *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae*, Strain WGLW3, HM-748.

The following reagent was obtained through BEI Resources, NIAID, NIH as part of the Human Microbiome Project: *Streptococcus anginosus*, Strain F0211, HM-282.

The following reagent was obtained through BEI Resources, NIAID, NIH as part of the Human Microbiome Project: *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus*, Strain TX20005, HM-272.

The following reagent was obtained through BEI Resources, NIAID, NIH as part of the Human Microbiome Project: *Streptococcus intermedius*, Strain F0413, HM-368.

The following reagent was obtained through BEI Resources, NIAID, NIH: *Burkholderia cepacia*, Strain UCB 717, NR-707.










The following reagent was obtained through BEI Resources, NIAID, NIH as part of the Human Microbiome Project: *Streptococcus mitis*, Strain F0392, HM-262.

The following reagent was obtained through BEI Resources, NIAID, NIH as part of the Human Microbiome Project: *Parvimonas micra*, Strain CC57A (Deposited as *Peptostreptococcus micros*, Strain CC57A), HM-1052.

MARCAS

NeuMoDx™ é uma marca da NeuMoDx Molecular, Inc.
NeuDry™ é uma marca da NeuMoDx Molecular, Inc.
TaqMan® é uma marca registrada da Roche Molecular Systems, Inc.
LYFO DISK™ é uma marca da Microbiologics, Inc.
ATCC® é uma marca registrada da American Type Culture Collection
Aspirina™ é uma marca da Bayer AG
Altoids™ é uma marca da Callard and Bowser Limited
CEPACOL® é uma marca registrada da Reckitt Benckiser Limited
Chloraseptic® é uma marca registrada da Prestige Brands Holdings, Inc.
Dimetapp® é uma marca registrada da Pfizer, Inc.
Cold-EEZE® é uma marca registrada da Prophase Labs, Inc.
Crest® Pro-Health é uma marca registrada da Procter and Gamble Company
Halls™ é uma marca da Mondelēz International Group
ICE BREAKERS® é uma marca registrada da Hershey Chocolate & Confectionery Company
LISTERINE® é uma marca registrada da Johnson & Johnson
Ricola® é uma marca registrada da Ricola Group AG
Robitussin® é uma marca registrada da Pfizer, Inc.
Screts® é uma marca registrada da Prestige Brands Holdings, Inc.
Tic Tac® é uma marca registrada da Ferrero, Inc.
Wal-Tussin® é uma marca registrada da Walgreens Company

SÍMBOLOS

SÍMBOLO	SIGNIFICADO
R only	Sujeito a prescrição médica
	Fabricante
IVD	Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>
EC REP	Representante autorizado na Comunidade Europeia
REF	Número de catálogo
LOT	Código de lote
	Prazo de validade
	Limite de temperatura
	Limite de umidade
	Não reutilizar
	Contém o suficiente para <n> testes
	Consultar as instruções de uso
	Cuidado
	Riscos biológicos
CE	Marca 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
The Netherlands



Suporte técnico/Informação de vigilância: support@qiagen.com

Patente: www.neumodx.com/patents