

REF 617007 NeuMoDx™ HPV 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 SystemsVersão eletrônica disponível em 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 HPV Assay, conforme executado no NeuMoDx 96 Molecular System e no NeuMoDx 288 Molecular System (NeuMoDx System[s]), é um ensaio rápido automatizado de amplificação de ácidos nucleicos baseado em PCR em tempo real de diagnóstico *in vitro* usado para a detecção qualitativa de tipos de DNA de vírus do papiloma humano (HPV) de alto risco em espécimes cervicais. O teste identifica especificamente o HPV16 e o HPV18 e detecta ao mesmo tempo outros tipos de alto risco (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 67 e 68) em níveis de infecção clinicamente relevantes. Entre os espécimes cervicais que podem ser testados usando o NeuMoDx HPV Assay estão incluídos espécimes cervicais coletados por clínicos usando um dispositivo de coleta tipo escova/vassoura conservados em citologia em base líquida PreservCyt® (HOLOGIC) e SurePath™ (BD). O ensaio destina-se a ser usado como um teste primário na triagem de mulheres com 21 anos ou mais quanto ao risco de (pré)câncer do colo do útero e como um teste de acompanhamento para mulheres com resultados de teste Papanicolau com células escamosas atípicas de significado indeterminado (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, ASC-US) ou lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion, LSIL), ambos a fim de determinar a necessidade de encaminhamento para colposcopia ou outros procedimentos de acompanhamento. Essas informações, junto com a avaliação por parte do médico da citologia, histórico, outros fatores de risco e diretrizes profissionais, podem ser usadas para guiar o gerenciamento do paciente.

Este produto destina-se a ser usado por usuários profissionais, como técnicos e técnicos de laboratório treinados em procedimentos de diagnóstico *in vitro* e técnicas de biologia molecular.

RESUMO E EXPLICAÇÃO

O câncer do colo do útero e suas lesões precursoras (neoplasia intraepitelial cervical [Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN]) são provocados por uma infecção persistente com um tipo de vírus do papiloma humano (HPV) de alto risco.¹⁻³ Os HPV's pertencem à família Papillomaviridae e são pequenos vírus de DNA de cadeia dupla. O genoma circular apresenta um tamanho de aproximadamente 7,9 quilobases. Foram identificados mais de 100 tipos de HPV, dos quais alguns tipos denominados HPV de alto risco (high risk HPV, hrHPV), como o HPV 16 e 18, estão associados à indução de lesões na mucosa que podem evoluir para malignidade. O genoma viral contém genes precoces (early, E) e tardios (late, L), que codificam as proteínas necessárias para os estágios iniciais e avançados do ciclo de vida do HPV, respectivamente. Os produtos dos genes E6 e E7 de tipos de hrHPV apresentam propriedades carcinogênicas e são necessários para a transformação maligna da célula hospedeira.⁴ A evolução maligna é frequentemente associada à integração do vírus no genoma da célula hospedeira.⁵ A integração resulta na interrupção do genoma viral em uma região que pode estender-se de E1 à fase de leitura aberta L1.⁶ Isso pode afetar a amplificação por PCR do DNA viral nessas regiões. Uma vez que a iniciação e a manutenção do fenótipo transformado dependem da expressão contínua das oncoproteínas virais, a região viral E6/E7 é mantida invariavelmente em genomas virais integrados em cânceres do colo do útero.^{6,7,8}

O câncer do colo do útero é uma complicação rara de uma infecção por HPV; estima-se que o risco de uma infecção por hrHPV ao longo da vida seja de cerca de 80% e a grande maioria das infecções são suprimidas pelo sistema imunológico hospedeiro e não dá origem a lesões.⁹ Após a supressão da infecção por HPV, as lesões CIN geralmente regredem.¹⁰

Os testes de DNA de HPV proporcionam uma melhor proteção contra o câncer do colo do útero e suas lesões precursoras CIN em comparação com a análise citomorfológica (ou seja, exame Papanicolau) em amostras cervicais na triagem primária de mulheres com 30 anos ou mais e na triagem de mulheres com 21 anos ou mais com citologia cervical ASC-US ou LSIL (ASC-US).¹¹⁻¹⁵ A triagem primária do câncer do colo do útero baseada em HPV foi implementada em vários países ao redor do mundo e foram publicadas diretrizes internacionais sobre os requisitos de testes de DNA de HPV para a triagem primária de câncer do colo do útero.¹⁶ O NeuMoDx HPV Assay tem como alvo uma região conservada no gene E7 do genoma do HPV, superando assim possíveis resultados falso-negativos após integração viral no genoma hospedeiro.

PRINCÍPIOS DO PROCEDIMENTO

O NeuMoDx HPV Assay combina extração de DNA automatizada com amplificação e detecção por PCR em tempo real. Os espécimes cervicais são coletados em uma solução líquida de citologia, transferidos para um tubo de espécime secundário compatível e com código de barras e, em seguida, colocados no NeuMoDx System. O NeuMoDx System aspira automaticamente uma alíquota do espécime para misturar com NeuMoDx Lysis Buffer 2 e com os agentes contidos na NeuMoDx Extraction Plate para iniciar o processamento. O NeuMoDx System automatiza e integra extração e concentração de DNA, preparo de reagentes e amplificação/detecção de ácido nucleico das sequências dos alvos usando PCR em tempo real. O DNA de β-globina (βG), presente em todos os espécimes coletados corretamente, funciona como um controle de processo de amostras endógeno e ajuda a monitorar a presença de substâncias inibidoras e de falhas de sistema, processo ou reagentes. Não é necessária qualquer intervenção do operador uma vez que o espécime e os consumíveis necessários estiverem carregados no NeuMoDx System.

O NeuMoDx System efetua automaticamente a lise, a extração de DNA e a remoção de inibidores. Os ácidos nucleicos liberados são capturados por partículas paramagnéticas. As partículas, com ácido nucleico ligado, são carregadas no NeuMoDx Cartridge, onde os elementos não ligados são retirados por lavagem usando NeuMoDx Wash Reagent. O DNA ligado é, em seguida, eluído usando NeuMoDx Release Reagent. Em seguida, o NeuMoDx System usa o DNA eluído para reidratar reagentes de amplificação NeuDry™ patenteados contendo todos os elementos necessários para 40 ciclos de amplificação dos 15 alvos de HPV (se presentes), bem como do alvo de β-globina. Isso permite a amplificação e a detecção simultâneas das sequências de DNA dos alvos 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 detecção das sequências do controlo e do alvo (se presentes) ocorrem na câmara de PCR. O NeuMoDx Cartridge foi projetado para conter o amplicon decorrente da PCR em tempo real, eliminando praticamente o risco de contaminação pós-amplificação.

Os alvos amplificados são detectados em tempo real usando 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, permitindo 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 anelarem-se 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 e quebra a sua proximidade com o supressor, superando assim o efeito de supressão devido à FRET e permitindo a detecção do fluoróforo. O sinal fluorescente resultante detectado no termociclador de PCR do NeuMoDx System é diretamente proporcional ao fluoróforo liberado e pode ser correlacionado à quantidade de alvo presente.

Uma sonda TaqMan marcada com um fluoróforo na extremidade 5' e um supressor de fluorescência na extremidade 3' é usada para detectar HPV 16 (470/510 nm), HPV 18 (625/660 nm) e os demais tipos de alto risco (high risk, HR) clinicamente relevantes ("HPV Other" [Outros HPV]; 530/555 nm). Para a detecção da β -globina, a sonda TaqMan é marcada com um corante fluorescente alternativo (585/610 nm) na extremidade 5' e um supressor de fluorescência na extremidade 3'. O software do NeuMoDx System monitora o sinal fluorescente emitido pelas sondas TaqMan no final de cada ciclo de amplificação. Quando a amplificação é concluída, o software do NeuMoDx System analisa os dados e relata um resultado (POSITIVE [POSITIVO]/NEGATIVE [NEGATIVO]/INDETERMINATE [INDETERMINADO]/UNRESOLVED [NÃO RESOLVIDO]/NO RESULT [SEM RESULTADO]).

REAGENTES/CONSUMÍVEIS

Material fornecido

REF.	Conteúdo	Unidades por embalagem	Testes por unidade	Testes por embalagem
617007	NeuMoDx HPV Test Strip <i>Reagentes de PCR secos contendo sonda e primers TaqMan® específicos para HPV e βG</i>	6	16	96

Materiais necessários, mas não fornecidos (disponibilizados separadamente pela NeuMoDx)

REF.	Conteúdo
100200	NeuMoDx Extraction Plate <i>Partículas paramagnéticas, enzima lítica e controle de β-globina secos</i>
400500	NeuMoDx Lysis Buffer 2
401600	NeuMoDx Viral Lysis Buffer*
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

*Necessário para o processamento de amostras em SurePath pré-tratadas

Instrumentos necessários

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

AVISOS E PRECAUÇÕES

- A NeuMoDx HPV Test Strip é destinada para uso em diagnóstico *in vitro* exclusivamente com os NeuMoDx Systems.
- Não use os reagentes ou consumíveis 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 volume mínimo de espécime de alíquotas secundárias depende do tamanho do tubo/transportador de tubos de espécime, conforme definido abaixo. Volumes inferiores ao mínimo especificado poderão resultar em um erro "Quantity Not Sufficient" (Quantidade insuficiente).

- O uso de espécimes armazenados a temperaturas inadequadas ou além dos prazos de armazenamento especificados poderá produzir resultados inválidos ou errôneos.
- Somente espécimes em SurePath pré-tratados com Viral Lysis Buffer podem ser usados nos NeuMoDx Molecular Systems. Espécimes puros podem gerar resultados inválidos ou de qualidade inferior.
- Foi observada uma evaporação do espécime de até 20% nos estudos de validação realizados para avaliar a estabilidade do espécime dentro do sistema devido à alta volatilidade do meio de coleta PreservCyt. Não é esperado que isso afete os resultados das amostras negativamente, mas deve ser levado em consideração ao preparar amostras para um processamento demorado. Não foi observada evaporação relevante com espécimes em SurePath pré-tratados.
- Evite a contaminação microbiana e por desoxirribonuclease (DNase) de todos os reagentes e consumíveis. É recomendado o uso de pipetas de transferência descartáveis estéreis e livres de DNase ao usar tubos secundários. 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 do recipiente de resíduos de risco biológico (NeuMoDx 288 Molecular System) ou da lixeira de resíduos de risco biológico (NeuMoDx 96 Molecular System). O NeuMoDx Cartridge foi projetado para evitar contaminação.
- Caso o laboratório também realize testes de PCR em tubo aberto, é necessário ter cuidado para garantir que a NeuMoDx HPV 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 HPV Test Strip ou da NeuMoDx Extraction Plate ou na superfície superior do NeuMoDx Lysis Buffer 2; os consumíveis e reagentes devem ser manuseados tocando somente nas superfícies laterais.
- As fichas de dados de segurança (FDS) de cada reagente (conforme aplicável) estão disponíveis em www.qiagen.com/neumodx-ifu.
- 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*¹⁷ e no Documento M29-A4 do CLSI.¹⁸
- Descarte os reagentes não usados e resíduos de acordo com os regulamentos nacionais, federais, regionais, estaduais e locais.
- Não reutilizar.

ARMAZENAMENTO, MANUSEIO E ESTABILIDADE DO PRODUTO

- As NeuMoDx HPV Test Strips permanecem estáveis em sua embalagem primária até a data de validade indicada no rótulo do produto quando armazenadas entre 15 e 23 °C.
- Não carregue novamente nenhum produto de teste que tenha sido carregado anteriormente em *outra* NeuMoDx System.
- Uma vez carregada, a NeuMoDx HPV 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, MANUSEIO, ARMAZENAMENTO E TRANSPORTE DE ESPÉCIMES

1. O NeuMoDx HPV Assay destina-se a ser usado com amostras obtidas de espécimes cervicais. Os meios de coleta validados para espécimes cervicais são PreservCyt e SurePath. Siga as instruções de preparo e armazenamento do fabricante do dispositivo de coleta de espécimes.
2. Os espécimes em SurePath devem ser pré-tratados antes do uso seguindo as instruções específicas abaixo.
3. **As amostras refrigeradas devem ser equilibradas à temperatura ambiente por no mínimo 30 minutos antes do processamento para garantir um desempenho adequado do sistema.**
4. Os espécimes cervicais preparados podem ser armazenados no NeuMoDx System por até 24 horas antes do processamento. Se for necessário tempo adicional de armazenamento, é recomendado armazenar os espécimes da seguinte forma:

Espécimes cervicais em **PreservCyt**:

 - a. Até 6 semanas após a coleta quando armazenados entre 15–25 °C
 - b. Até 3 meses após a coleta quando armazenados entre 2–8 °C
 - c. Até 8 anos quando armazenados a -80 °C. Se os espécimes estiverem congelados, deixe que eles descongelem completamente à temperatura ambiente (15–30 °C) e agite em vórtex para gerar uma amostra uniformemente distribuída.

Espécimes cervicais em **SurePath**:

 - a. Até 30 dias após a coleta quando armazenados entre 2–30 °C
 - b. Até 180 dias após a coleta quando armazenados entre 2-8 °C
 - c. Até 180 dias quando armazenados a -20 °C. Se os espécimes estiverem congelados, deixe que eles descongelem completamente à temperatura ambiente (15–30 °C) e agite em vórtex para gerar uma amostra uniformemente distribuída.
5. Se os espécimes forem expedidos, eles devem ser embalados e rotulados de acordo com os regulamentos nacionais e/ou internacionais aplicáveis.
6. Etiquete os espécimes de forma clara e indique os espécimes que destinam-se a testes de HPV.

INSTRUÇÕES DE USO

Preparação para teste – PRESERVACYT

1. Aplique uma etiqueta de código de barras de espécime em um tubo de espécime compatível com o NeuMoDx System.
2. Coloque o tubo com código de barras em um transportador de tubos de espécime e certifique-se de remover a tampa antes de carregar no NeuMoDx System.
3. Divida o espécime em alíquotas de acordo com os volumes definidos abaixo para amostras em **PreservCyt**:
 - Transportador de tubos de espécime (32 tubos): 11–14 mm de diâmetro e 60–120 mm de altura; volume de enchimento mínimo = 400 µL
 - Transportador de tubos de espécime (24 tubos): 14,5–18 mm de diâmetro e 60–120 mm de altura; volume de enchimento mínimo = 850 µL
 - Transportador de tubos de espécime de baixo volume (32 tubos): tubo para microcentrífuga de fundo cônico de 1,5 mL; volume de enchimento mínimo = 250 µL

Preparação para teste – SUREPATH

1. Efetue o pré-tratamento do espécime em SurePath com um volume 1:1 de NeuMoDx Viral Lysis Buffer e misture bem. Use um volume adequado para atender ao volume mínimo de espécime conforme definido abaixo.
2. Incube a 90 °C por 20 minutos e deixe o espécime equilibrar à temperatura ambiente antes de prosseguir.
3. Aplique uma etiqueta de código de barras de espécime em um tubo de espécime compatível com o NeuMoDx System.
4. Coloque o tubo com código de barras em um transportador de tubos de espécime e certifique-se de remover a tampa antes de carregar no NeuMoDx System.
5. Divida o espécime em alíquotas de acordo com os volumes definidos abaixo para amostras em **SurePath**:
 - Transportador de tubos de espécime (32 tubos): 11–14 mm de diâmetro e 60–120 mm de altura; volume de enchimento mínimo = 450 µL
 - Transportador de tubos de espécime (24 tubos): 14,5–18 mm de diâmetro e 60–120 mm de altura; volume de enchimento mínimo = 800 µL
 - Transportador de tubos de espécime de baixo volume (32 tubos): tubo para microcentrífuga de fundo cônico de 1,5 mL; volume de enchimento mínimo = 300 µL

Operação do NeuMoDx System

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

1. Carregue o pedido de teste no NeuMoDx System de acordo com o tipo de espécime desejado.
 - As amostras em PreservCyt devem ser testadas definindo o espécime como "Cytology" (Citologia).
 - As amostras em SurePath pré-tratadas devem ser testadas definindo o espécime como "UserSpecified1" (Especificado pelo usuário 1).

Se o tipo de espécime não estiver definido no pedido de teste, o tipo PreservCyt será usado como padrão.

2. Preencha um ou mais NeuMoDx System Test Strip Carrier(s) com NeuMoDx HPV Test Strip(s) e use a tela sensível ao toque para carregar o(s) transportador(es) de tiras de teste no NeuMoDx System.
3. 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.
4. 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 Molecular System), a lixeira de resíduos de ponteiros (somente NeuMoDx 96 Molecular System) ou a lixeira de resíduos de risco biológico (somente NeuMoDx 96 Molecular System), conforme apropriado.
5. Carregue o(s) tubo(s) de espécime em um transportador de tubos de espécime e certifique-se de remover as tampas de todos os tubos.
6. Coloque o(s) transportador(es) de tubos de espécime na prateleira de autocarregamento e use a tela sensível ao toque para carregar o(s) transportador(es) no NeuMoDx System. Isso iniciará o processamento dos espécimes carregados para os testes identificados, desde que haja um pedido de teste válido no sistema.

LIMITAÇÕES

1. A NeuMoDx HPV Test Strip somente pode ser usada em NeuMoDx Systems.
2. O desempenho da NeuMoDx HPV Test Strip foi estabelecido para o uso com amostras obtidas de espécimes cervicais (esfregaços) em meio de citologia PreservCyt, SurePath ou equivalente. O uso da NeuMoDx HPV Test Strip com outras fontes não foi avaliado e as características de desempenho são desconhecidas com outros tipos de espécime ou meios de coleta.
3. Somente espécimes em SurePath pré-tratados com Viral Lysis Buffer podem ser usados nos NeuMoDx Molecular Systems. Espécimes puros podem gerar resultados inválidos ou de qualidade inferior.
4. Visto que a detecção de HPV depende da quantidade de tecido presente na amostra, a confiabilidade dos resultados depende da coleta, do manuseio e do armazenamento adequados do espécime.

5. Podem ocorrer resultados errôneos devido a problemas de coleta, manuseio, armazenamento, erro técnico ou confusão com os tubos de espécime. Além disso, podem ocorrer falsos resultados negativos porque o número de partículas virais na amostra está abaixo do limite de detecção do NeuMoDx HPV Assay.
6. A operação do NeuMoDx System está limitada a pessoal com treinamento para utilizar o NeuMoDx System.
7. Se ambos os alvos de HPV e de β -globina não forem amplificados, é relatado um resultado inválido (Indeterminate [Indeterminado], No Result [Sem resultado] ou Unresolved [Não resolvido]) e o teste deverá ser repetido.
8. Um resultado positivo não indica necessariamente a presença de HPV viável. No entanto, um resultado positivo pressupõe a presença de DNA de HPV.
9. Exclusões ou mutações nas regiões conservadas que são alvo do NeuMoDx HPV Assay podem afetar a detecção ou levar a um resultado errôneo.
10. Os resultados do NeuMoDx HPV Assay devem ser usados como um complemento às observações clínicas e outras informações à disposição do médico.
11. É recomendável aplicar boas práticas de laboratório, incluindo a troca de luvas entre o manuseio de espécimes de pacientes para evitar contaminação.

PROCESSAMENTO DE RESULTADOS

Os resultados disponíveis podem ser visualizados ou impressos na guia "Results" (Resultados) da janela "Results" (Resultados) na tela sensível ao toque do NeuMoDx System. Os resultados do NeuMoDx HPV Assay são gerados automaticamente pelo software do NeuMoDx System usando o algoritmo de decisão e parâmetros de processamento de resultados especificados no arquivo de definições de ensaio de HPV (HPV Assay Definition File, HPV ADF) da NeuMoDx. O resultado do NeuMoDx HPV Assay pode ser relatado como Negative (Negativo), Positive (Positivo), Indeterminate (Indeterminado, IND), No Result (Sem resultado, NR) ou Unresolved (Não resolvido, UNR) com base no estado de amplificação dos alvos e do controle de processo de amostras. Os resultados são relatados com base no algoritmo de decisão do ADF, resumido abaixo na *Tabela 1*.

Os limiares de Ct para cada alvo foram estabelecidos e são apresentados na *Tabela 2* abaixo para fins de alinhamento com a relevância clínica do ensaio. Pode haver cenários em que a curva de amplificação de um alvo é observada mas um resultado Negative (Negativo) é relatado. Esse relato é consistente com o processamento do resultado e com os critérios de limite validados pela NeuMoDx.

Os resultados relatados pelo teste de HPV da NeuMoDx devem ser avaliados pelo médico no contexto de outras informações.

Tabela 1. Resumo do algoritmo de decisão do HPV Assay

RESULTADO	HPV16	HPV18	HPV Other (Outros HPV)	CONTROLE DE PROCESSO (β G)
POSITIVE (Positivo)	AMPLIFIED (Amplificado)	N/A [^]	N/A [^]	N/A [^]
POSITIVE (Positivo)	N/A [^]	AMPLIFIED (Amplificado)	N/A [^]	N/A [^]
POSITIVE (Positivo)	N/A [^]	N/A [^]	AMPLIFIED (Amplificado)	N/A [^]
NEGATIVE (Negativo)	NOT AMPLIFIED (Não amplificado)	NOT AMPLIFIED (Não amplificado)	NOT AMPLIFIED (Não amplificado)	AMPLIFIED (Amplificado)
IND	NOT AMPLIFIED, System Error Detected, Sample Processing Completed (Não amplificado, erro de sistema detectado, processamento da amostra concluído)			
IND/NR*	NOT AMPLIFIED, System Error Detected, Sample Processing Aborted (Não amplificado, Erro de sistema detectado, Processamento da amostra cancelado)			
UNR	NOT AMPLIFIED, No System Errors Noted (NÃO AMPLIFICADO, nenhum erro de sistema detectado)			

* O sinalizador No Result (Sem resultado) somente é relatado nas versões 1.8 e superiores do software do NeuMoDx System.

[^] N/A = Não aplicável

Tabela 2. Valores limite de Ct para determinações positivas

RESULTADO	HPV16	HPV18	HPV Other (Outros HPV)	CONTROLE DE PROCESSO (β G)
POSITIVE (Positivo)	33	33	30	N/A*

* N/A = Não aplicável

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.

Controles (externos) definidos pelo usuário

1. O laboratório deve escolher e validar controles definidos pelo usuário adequados de acordo com as diretrizes locais. Observe que os controles definidos pelo usuário devem atender às mesmas especificações de volume mínimo das amostras clínicas especificadas acima com base no tamanho do transportador de tubos de espécime.
2. Ao processar controles definidos pelo usuário, 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. Uma vez definido, o NeuMoDx System reconhecerá os códigos de barras e iniciará o processamento dos controles.
3. É recomendado que os usuários processem um conjunto de controles positivos e negativos definidos pelo usuário a cada 24 horas.
4. Um resultado de teste Positive (Positivo) para uma amostra de controle negativo definido pelo usuário pode indicar 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.
5. Um resultado de teste Negative (Negativo) para uma amostra de controle positivo definido pelo usuário pode indicar que há 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.

Controle (interno) de processo de amostras

A β -globina (β G) funciona como um controle interno endógeno uma vez que está presente em esfregaços cervicais adequadamente coletados. O alvo da β G passa por todo o processo de extração de ácido nucleico e amplificação por PCR em tempo real com cada amostra, e também funciona como uma verificação da qualidade da amostra. Os primers e a sonda específicos da β G estão incluídos em cada NeuMoDx HPV Test Strip junto com os primers e sondas para os múltiplos alvos de HPV, permitindo a detecção de β G com o DNA-alvo de HPV (se presente) via PCR multiplex. A detecção da amplificação da β G permite que o NeuMoDx System monitore a eficácia dos processos de coleta do espécime, extração de DNA e amplificação por PCR.

Controles do(s) NeuMoDx System(s)

O(s) NeuMoDx System(s) executam vários controles internos do instrumento da seguinte forma:

1. Antes da PCR, o NeuMoDx System executa automaticamente uma "FILL CHECK" (VERIFICAÇÃO DE ENCHIMENTO) para garantir que a câmara de PCR esteja cheia com solução e contenha uma quantidade adequada de sonda fluorescente.
2. O software do NeuMoDx System monitora continuamente os sensores e atuadores integrados para garantir uma operação segura e eficaz do sistema.
3. São implementados vários modos de recuperação de erros de fluidos pelo monitoramento ativo das operações de aspiração e dispensação para garantir que o sistema possa concluir o processamento de todas as amostras de maneira segura e eficaz ou fornecer um código de erro apropriado.
4. O NeuMoDx System está equipado com a capacidade automática de reexecução/repetição que o usuário final pode optar por usar para garantir que um resultado INVALID (Inválido) seja reprocessado automaticamente para minimizar atrasos no relato de resultados.

Resultados inválidos

Se um NeuMoDx HPV Assay realizado no NeuMoDx System não gerar um resultado válido, ele será relatado como Indeterminate (Indeterminado, IND), Unresolved (Não resolvido, UNR) ou No Result (Sem resultado, NR) com base no tipo de erro ocorrido.

Um resultado IND (Indeterminado) será relatado se um erro do NeuMoDx System for detectado durante o processamento da amostra. Caso seja relatado um resultado IND (Indeterminado), é recomendável repetir o teste.

Um resultado UNR (Não resolvido) será relatado se não for detectada uma amplificação válida de β G ou de DNA de HPV, o que indica uma possível falha de reagentes ou a presença de inibidores. Caso um resultado UNR (Não resolvido) seja relatado, um primeiro passo recomendável é repetir o teste. Se a repetição do teste falhar, é possível usar uma diluição do espécime para mitigar os efeitos de qualquer inibição da amostra.

Um resultado NR (Sem resultado) será relatado se o processamento da amostra for anulado devido a um erro de sistema. Caso um resultado NR (Sem resultado) seja relatado, é recomendável repetir o teste. Esse sinalizador somente é reportado em versões 1.8 e superiores do software NeuMoDx. Em versões anteriores do software, esse erro é relatado como IND (Indeterminado).

CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO

Sensibilidade analítica

O limite de detecção (LdD) foi determinado usando uma série de diluições gBlock (blocos de cadeia dupla de DNA genômico) em sequências de três vezes contendo a região do amplicon de cada tipo de HPV visado (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 67, 68) e β -globina. Cada série de diluição com seis membros foi preparada em um fundo de 2.000 ng/mL de DNA humano (com exceção da β -globina) e a concentração foi testada 45 vezes. Os resultados do estudo no qual o LdD foi determinado usando a análise de taxa de identificação de 95% são apresentados na *Tabela 3* abaixo.

Tabela 3. Limite de detecção (LdD) do NeuMoDx HPV Assay para 15 tipos de hrHPV e gene da β -globina

Alvo	Limite de detecção (cópias/mL)
HPV 16	8.230
HPV 18	2.743
HPV 31	24.691
HPV 33, 35, 39, 45, 51, 56, 66, 67	74.074
HPV 52, 58, 59	222.222
HPV 68	666.667
β -globina	74.074

Especificidade analítica

A especificidade analítica do NeuMoDx HPV Assay foi determinada em relação ao DNA de genomas de HPV não visados (*Tabela 4*) a 1×10^6 cópias/mL e em relação aos microrganismos vaginais potencialmente patológicos apresentados na *Tabela 5* a 1×10^6 CFU/mL ou 1×10^5 PFU/mL. O ensaio não apresentou qualquer reatividade cruzada com os tipos de HPV não visados 6, 11, 26, 30, 34, 53, 69, 73, 82 e 85 ou com outros microrganismos. Resultados "HPV Other" (Outros HPV) positivos foram observados com o HPV 70 – provavelmente devido à alta homologia de sequência entre os tipos 39, 68 e 70 – e um estudo de titulação subsequente indicou que este tipo poderia ser detectado a $\geq 4,12 \times 10^6$ cópias/mL. O HPV 70 é considerado provavelmente carcinogênico com base em estudos epidemiológicos, filogenéticos e funcionais.

Tabela 4. Tipos de HPV não visados avaliados para reatividade cruzada

Genótipos de HPV não visados	
HPV 6	HPV 69
HPV 11	HPV 70
HPV 26	HPV 73
HPV 30	HPV 82
HPV 34	HPV 85
HPV 53	

Tabela 5. Microrganismos avaliados para reatividade cruzada

Microrganismo		
Adenovírus*	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	Vírus Epstein-Barr	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus agalactiae</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Fusobacterium spp.</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Vírus herpes simplex 1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	Vírus herpes simplex 2	<i>Staphylococcus faecalis</i>
<i>Corynebacterium spp.</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Staphylococcus pyogenes</i>
Citomegalovírus	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Treponema pallidum**</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	

* testado a 1×10^5 (TCID₅₀)/mL

**realizado por análise *in silico*

Reprodutibilidade analítica

A reprodutibilidade analítica do NeuMoDx HPV Assay foi avaliada usando o mesmo conjunto de dados usado para o estudo de limite de detecção. As amostras foram testadas a 3X o LdD em 3 NeuMoDx Molecular Systems diferentes, 1 sistema N288 e 2 sistemas N96, usando 3 lotes diferentes de NeuMoDx HPV Test Strips. Os dados demonstraram uma excelente reprodutibilidade no global, com um CV máximo de 3,0% para cada um dos genótipos testados, conforme apresentado na *Tabela 6*. Além disso, esse conjunto de dados foi usado para demonstrar a reprodutibilidade entre lotes de reagentes e entre sistemas, conforme apresentado na *Tabela 7*.

Tabela 6. Genótipos de hrHPV testados

Alvo	Concentração de alvo	cópias/mL	Taxa de identificação	CV global
β-globina	3X LdD	222222	100% (45/45)	1,8%
HPV 16		24691	100% (44/44)	1,3%
HPV 18		8230	100% (45/45)	1,3%
HPV 31		74074	100% (45/45)	1,3%
HPV 33		222222	100% (45/45)	1,6%
HPV 35		222222	100% (45/45)	0,8%
HPV 39		222222	100% (45/45)	1,4%
HPV 45		222222	100% (45/45)	1,5%
HPV 51		222222	100% (45/45)	1,8%
HPV 52		666667	97,8% (44/45)	3,0%
HPV 56		222222	100% (45/45)	1,3%
HPV 58		666667	100% (44/44)	2,4%
HPV 59		666667	100% (45/45)	2,5%
HPV 66		222222	100% (45/45)	1,8%
HPV 67		222222	100% (45/45)	1,4%
HPV 68		2000000	100% (45/45)	2,9%

Tabela 7. Reprodutibilidade entre lotes e entre sistemas

Alvo	CV entre lotes			CV entre sistemas		
	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Sistema 1 (N96)	Sistema 2 (N288)	Sistema 3 (N96)
β-globina	1,5%	2,4%	1,0%	1,7%	2,4%	1,0%
HPV 16	0,9%	1,1%	1,6%	1,8%	1,0%	0,9%
HPV 18	1,2%	1,6%	0,9%	1,1%	1,0%	1,5%
HPV 31	1,3%	1,5%	1,1%	1,1%	1,2%	1,1%
HPV 33	2,1%	1,4%	1,2%	0,9%	2,5%	0,9%
HPV 35	0,7%	0,7%	0,9%	0,9%	0,7%	0,8%
HPV 39	1,6%	1,6%	0,8%	1,1%	1,9%	0,9%
HPV 45	1,5%	1,4%	1,7%	1,4%	1,6%	1,1%
HPV 51	2,1%	1,2%	1,9%	1,1%	2,3%	1,4%
HPV 52	2,2%	4,0%	2,5%	1,5%	3,9%	1,6%
HPV 56	1,4%	1,5%	1,1%	0,6%	1,5%	1,3%
HPV 58	1,3%	3,2%	2,2%	2,1%	1,8%	3,0%
HPV 59	2,3%	2,4%	2,7%	1,1%	2,3%	0,9%
HPV 66	2,5%	1,5%	0,8%	1,3%	2,3%	1,3%
HPV 67	1,1%	1,2%	1,8%	0,6%	2,1%	1,1%
HPV 68	1,4%	3,1%	3,8%	1,5%	3,9%	1,9%

Substâncias interferentes

Amostras artificiais de PreservCyt foram misturadas com um baculovírus recombinante incorporando regiões de amplicon de HPV 16, 18 e 51 e β-globina a 1.000 cópias/mL e as substâncias listadas na *Tabela 8*. Nenhum dos agentes teve um efeito inibidor significativo no desempenho do ensaio.

Tabela 8. Substâncias potencialmente interferentes testadas

	Substância	Concentração
Endógenas	Sangue total (humano)	1% (v/v)
	Leucócitos	10 ⁶ células/mL
	Mucina	1% (v/v)
Exógenas	Ducha vaginal	1% (v/v)
	Creme antifúngico	1% (p/v)
	Espermicida	1% (p/v)
	Lubrificante vaginal	1% (p/v)
	Spray íntimo feminino	1% (v/v)
	Espuma anticoncepcional	1% (p/v)

Estabilidade das amostras no instrumento

O controle com baculovírus recombinante contendo os alvos de HPV 16, 18 e 51 e β -globina foi misturado a ~3x cp/mL do LdD em meio de coleta SurePath ou PreservCyt e processado usando o NeuMoDx HPV Assay. No final do processamento, todos os tubos de espécimes positivos e negativos foram deixados na mesa de trabalho do sistema por 4, 8 e 24 horas e, em seguida, foram testados novamente. O resultado esperado em todos os pontos de tempo foi POSITIVE (POSITIVO) para todos os espécimes de citologia misturados com alvo e NEGATIVE (NEGATIVO) (para todos os alvos) nos espécimes de citologia que não foram misturados com alvo. Foi observada uma concordância total com o resultado esperado no ponto de tempo de 24 horas, demonstrando uma estabilidade no instrumento de 24 horas para os testes com o NeuMoDx HPV Assay. Os resultados estão resumidos na *Tabela 9* abaixo. As amostras em PreservCyt sofreram até 20% de evaporação durante o armazenamento dentro do sistema por 24 horas, mas isso não afetou a detecção de alvos no nível testado.

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

Estabilidade dos espécimes no instrumento	Alvo	PreservCyt		SurePath	
		T ₀	24 h	T ₀	24 h
		% de concordância	% de concordância	% de concordância	% de concordância
Conjunto positivo	HPV 16	100%	100%	100%	100%
	HPV 18	100%	100%	100%	100%
	HPV Other (Outros HPV)	100%	100%	100%	100%
	β -globina	100%	100%	100%	100%
Conjunto negativo	Negativo (somente β -globina)	100%	100%	100%	100%

Desempenho clínico – Meio de coleta PreservCyt

A especificidade e a sensibilidade clínicas do NeuMoDx HPV Assay em relação à neoplasia intraepitelial cervical de grau 2 ou superior (CIN2+) em espécimes cervicais coletados em PreservCyt foram avaliadas por meio de uma análise de não inferioridade relativamente ao ensaio de referência (ou seja, GP5+/6+-PCR-EIA de HPV de alto risco) seguindo diretrizes internacionais sobre requisitos de testes de HPV para a triagem de câncer do colo do útero.¹⁶ Usando um formato de estudo caso/controle, 67 amostras foram testadas de mulheres de 30 anos ou mais com CIN2+ confirmada histologicamente (ou seja, casos; *Tabela 10*). Quanto à especificidade clínica, 823 amostras de citologia em base líquida coletadas consecutivamente da população de mulheres sujeita a triagem com citologia normal e sem indícios de CIN2+ no prazo de 2 anos de acompanhamento foram testadas (ou seja, controles). A taxa de sucesso global com o NeuMoDx HPV Assay foi de 99,4% (818/823), conforme apresentado na *Tabela 11*. A sensibilidade clínica do NeuMoDx HPV Assay em relação a CIN2+ foi de 92,5% (62/67; IC de 95% de 83,3–96,9) e a especificidade clínica em relação a CIN2+ foi de 95,6% (782/818; IC de 95% de 92,2–97,6), sendo ambas não inferiores às do ensaio de referência GP5+/6+-PCR-EIA ($P = 0,02$ e $P < 0,0001$, respectivamente).

Tabela 10. Resultados de sensibilidade clínica de amostras de mulheres de 30 anos ou mais com CIN2+ confirmada

Teste de referência	NeuMoDx HPV Assay		
	POS	NEG	TOTAL
POS	61	2	63
NEG	1	3	4
TOTAL	62	5	67
Sensibilidade clínica do NeuMoDx HPV Assay: 92,5% (IC de 95% de 83,3–96,9)			

Tabela 11. Resultados de especificidade clínica de amostras de mulheres com citologia normal e sem CIN2+ confirmada

Teste de referência	NeuMoDx HPV Assay		
	POS	NEG	TOTAL
POS	28	19	47
NEG	8	763	771
TOTAL	36	782	818
Especificidade clínica do NeuMoDx HPV Assay: 95,6% (IC de 95% de 92,2–97,6)			

No caso de mulheres de menos de 30 anos, 173 amostras de citologia em base líquida foram testadas de mulheres atendidas em ambulatório. A taxa de sucesso do NeuMoDx HPV Assay foi de 98,3% (170/173) (Tabela 12). A sensibilidade em relação a CIN3+ do NeuMoDx HPV Assay foi de 91,1% (41/45; IC de 95% de 78,6–96,6) e a especificidade em relação a CIN3+ foi de 51,2% (64/125; IC de 95% de 42,5–60,0). Os valores relativos de sensibilidade e especificidade comparados aos do QIAScreen HPV PCR Test foram de 1,03 e 1,10 respectivamente.

Tabela 12. Desempenho do NeuMoDx HPV Assay em mulheres < 30 anos estratificado por histologia e o QIAScreen HPV PCR Test

Histologia	QIAScreen HPV PCR Test	NeuMoDx HPV Assay		
		NEG	POS	TOTAL
<=CIN1	NEG	53	1	54
	POS	6	43	49
	TOTAL	59	44	103
CIN2	NEG	4	-	4
	POS	1	17	18
	TOTAL	5	17	22
CIN3+	NEG	4	1	5
	POS	-	40	40
	TOTAL	4	41	45
GLOBAL	NEG	61	2	63
	POS	7	100	107
	TOTAL	68	102	170

Para mulheres com ASC-US ou LSIL, a sensibilidade clínica em relação a CIN2+ foi de 91,7% (11/12; IC de 95% de 58,7–98,8) e a especificidade clínica em relação a CIN2+ foi de 75,0% (15/20; IC de 95% de 52,2–89,2) (Tabela 13).

Tabela 13. Desempenho do NeuMoDx HPV Assay em mulheres com citologia ASC-US/LSIL estratificado por histologia e o resultado do teste de referência

Histologia	Ensaio de referência	NeuMoDx HPV assay		
		NEG	POS	TOTAL
<=CIN1	NEG	13	-	13
	POS	2	5	7
	TOTAL	15	5	20
CIN2	NEG	-	-	-
	POS	-	6	6
	TOTAL	-	6	6
CIN3+	NEG	1	-	1
	POS	-	5	5
	TOTAL	1	5	6
GLOBAL	NEG	14	-	14
	POS	2	16	18
	TOTAL	16	16	32

Desempenho clínico – Meio de coleta SurePath

A especificidade e a sensibilidade clínicas do NeuMoDx HPV Assay em relação à CIN2+ foram determinadas usando 948 espécimes de esfregaço cervical coletados em meio de coleta SurePath usando um formato de estudo caso/controle. A especificidade e sensibilidade relativas do NeuMoDx HPV Assay em relação à CIN2+ comparadas com um ensaio de referência validado clinicamente (ou seja, HPV-Risk Assay) foram determinadas com base no método estatístico de um "teste de classificação de não inferioridade".

A sensibilidade clínica foi determinada usando 106 amostras de mulheres diagnosticadas com CIN2+ histologicamente confirmada (ou seja, casos). A idade média das mulheres era de 38 anos (faixa de 30–58). A sensibilidade do NeuMoDx HPV Assay foi determinada como sendo de 92,5% (98/106; IC de 95%: 85,6–96,2) e igual à do ensaio de referência HPV-Risk (*Tabela 14*). A sensibilidade relativa do NeuMoDx HPV Assay em comparação com a do HPV-Risk Assay foi de 1,00, com um valor do teste de classificação de não inferioridade de $P = 0,0009$.

A especificidade clínica foi determinada com base em 842 amostras de citologia em base líquida (SurePath) coletadas da população de mulheres sujeita a triagem com citologia normal e sem indícios de CIN2+ no prazo de 2 anos de acompanhamento. A idade média das mulheres era de 43 anos (faixa de 30–59) e 98,6% (935/948) das amostras testadas foram válidas. A especificidade do NeuMoDx HPV Assay foi de 93,5% (775/829; IC de 95%: 91,6–95,0) e a do ensaio de referência HPV-Risk foi de 91,9% (762/829; IC de 95%: 89,9–93,6) (*Tabela 15*). A especificidade relativa do NeuMoDx HPV Assay em comparação com a do HPV-Risk Assay foi de 1,02, com um valor do teste de classificação de não inferioridade de $P < 0,0001$.

Tabela 14. Resultados de sensibilidade clínica de amostras de mulheres com CIN2+ confirmada em meio de coleta SurePath

Teste de referência	NeuMoDx HPV Assay		
	POS	NEG	TOTAL
POS	97	1	98
NEG	1	7	8
TOTAL	98	8	106

Sensibilidade clínica do NeuMoDx HPV Assay: 92,5% (IC de 95% de 85,6-96,2)

Tabela 15. Resultados de sensibilidade clínica de amostras de mulheres com citologia normal e sem CIN2+ confirmada em meio de coleta SurePath

Teste de referência	NeuMoDx HPV Assay		
	POS	NEG	TOTAL
POS	48	6	54
NEG	19	756	775
TOTAL	67	775	842

Especificidade clínica do NeuMoDx HPV Assay: 93,5% (IC de 95% de 91,6-95,0)

Reprodutibilidade clínica

A reprodutibilidade intralaboratorial e a concordância interlaboratorial do teste em espécimes clínicos coletados em PreservCyt foram avaliadas de acordo com diretrizes internacionais sobre requisitos de testes de HPV para a triagem de câncer do colo do útero.¹⁶ A reprodutibilidade intralaboratorial em espécimes cervicais ao longo do estudo foi de 96,0% (484/504; IC de 95%: 94,3–97,4) com um valor kappa (κ) de 0,90 (*Tabela 16*). Os resultados dessas fases de testes foram então avaliados quanto à concordância com os de outro centro de testes, apresentando concordâncias interlaboratoriais de 96,4% (486/504; IC de 95%: 94,8–97,7) com $\kappa = 0,91$ e 94,4% (476/504; IC de 95%: 92,5–96,1) com $\kappa = 0,86$ para a primeira e segunda fases de testes respectivamente (*Tabela 17*).

Tabela 16. Reprodutibilidade intralaboratorial do NeuMoDx HPV Assay ao longo do tempo

Resultados do teste 1 do NeuMoDx HPV Assay	Resultados do teste 2 do NeuMoDx HPV Assay		
	NEG	POS	TOTAL
NEG	347	13	360
POS	7	137	144
TOTAL	354	150	504

Reprodutibilidade = 96,0% (IC de 95%: 94,3–97,4); $\kappa = 0,90$

Tabela 17. Concordância interlaboratorial do NeuMoDx HPV Assay

Teste externo do NeuMoDx HPV Assay	NeuMoDx HPV Assay – Resultados do teste interno 1			NeuMoDx HPV Assay – Resultados do teste interno 2		
	NEG	POS	TOTAL	NEG	POS	TOTAL
NEG	355	13	368	347	21	368
POS	5	131	136	7	129	136
TOTAL	360	144	504	354	150	504
	Concordância de 96,4% (IC de 95%: 94,8–97,7); $\kappa = 0,91$			Concordância de 94,4% (IC de 95%: 92,5-96,1); $\kappa = 0,86$		

REFERÊNCIAS

1. Walboomers J, Jacobs M, Manos M, Bosch F, Kummer J, Shah K, Snijders P, Peto J, Meijer C, Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J.Pathol.* 1999;189(1):12-9.
2. Munoz N, Bosch F, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah K, Snijders P, Meijer C. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N.Engl.J.Med.* 2003;348(6):518-27.
3. Bosch F, Lorincz A, Munoz N, Meijer C, Shah K. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J.Clin.Pathol.* 2002;55(4):244-65.
4. Snijders P, Steenbergen R, Heideman D, Meijer C. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J.Pathol.* 2006;208(2):152-64.
5. Vinokurova S, Wentzensen N, Kraus I, Klaes R, Driesch C, Melsheimer P, Kisseljov F, Durst M, Schneider A, von Knebel DM. Type-dependent integration frequency of human papillomavirus genomes in cervical lesions. *Cancer Res.* 2008;68(1):307-13.
6. Kraus I, Driesch C, Vinokurova S, Hovig E, Schneider A, von Knebel D, Durst M. The majority of viral-cellular fusion transcripts in cervical carcinomas cotranscribe cellular sequences of known or predicted genes. *Cancer Res.* 2008;68(7):2514-22.
7. Horner S, DeFilippis R, Manuelidis L, DiMaio D. Repression of the human papillomavirus E6 gene initiates p53-dependent, telomerase-independent senescence and apoptosis in HeLa cervical carcinoma cells. *J.Virol.* 2004;78(8):4063-73.
8. Butz K, Ristriani T, Hengstermann A, Denk C, Scheffner M, Hoppe-Seyler F. siRNA targeting of the viral E6 oncogene efficiently kills human papillomavirus-positive cancer cells. *Oncogene* 2003;22(38):5938-45.
9. Baseman, J. G. & Koutsky, L. A. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J. Clin. Virol.* 32 (Suppl. 1), S16–S24 (2005).
10. Nobbenhuis M, Helmerhorst T, van den Brule A, Rozendaal L, Voorhorst F, Bezemer P, Verheijen R, Meijer C. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet.* 2001;358(9295):1782-1783.
11. Rijkaart D, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade F, Bulkman N, Heideman D, Kenter G, Cuzick J, Snijders P, Meijer C. 2012. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 13:78–88.
12. Sankaranarayanan R, Nene B, Shastri S, Jayant K, Muwonge R, Budukh A, Hingmire S, Malvi S, Thorat R, Kothari A, Chinoy R, Kelkar R, Kane S, Desai S, Keskar V, Rajeshwarkar R, Panse N, Dinshaw K. 2009. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N. Engl. J. Med.* 360:1385–1394
13. Cubie H, Cuschieri K, Understanding HPV tests and their appropriate applications, *Cytopathology* 24 (5) (2013) 289–308.
14. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer C, Poljak M, Ogilvie G, Koliopoulos G, Naucler P, Sankaranarayanan R, Peto J, Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer, *Vaccine* 30 (Suppl. 5) (2012) F88–99.
15. Arbyn M, Roelens J, Simoens C, Buntinx F, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions, *Cochrane Database Syst. Rev.* (3) (2013)
16. Meijer C, Berkhof J, Castle P, Hesselink A, Franco E, Ronco G, Arbyn M, Bosch F, Cuzick J, Dillner J, Heideman D, Snijders P. 2009. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int.J.Cancer* 124:516–520.
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

NeuMoDx™ e NeuDry™ são marcas da NeuMoDx Molecular, Inc.

Hamilton® é uma marca registrada da Hamilton Company.


PreservCyt® é uma marca registrada da Hologic, Inc.

SurePath™ é uma marca da Becton Dickinson (BD).

Todos os outros nomes de produtos, marcas e marcas registradas que possam aparecer neste documento são propriedade de seus respectivos proprietários.

LEGENDA DE SÍMBOLOS

R only Sujeito a prescrição médica


 Fabricante


IVD Dispositivo médico de diagnóstico *in vitro*


EC REP Representante autorizado na Comunidade Europeia

REF Número de catálogo


LOT Código de lote

 Prazo de validade

 Limite de temperatura

 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