

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

R only

CUIDADO: Apenas para exportação dos EUA

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


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

UTILIZAÇÃO PREVISTA

O NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay, tal como efetuado no NeuMoDx 96 Molecular System e no NeuMoDx 288 Molecular System, é um teste rápido, automatizado, *in vitro* e qualitativo de amplificação de ácidos nucleicos para a deteção e diferenciação diretas de *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* β-hemolítico do grupo A [GAS]) e *Streptococcus dysgalactiae* (*Streptococcus* β-hemolítico do grupo pirogénico C e G incluindo a subsp. *dysgalactiae* do grupo C e *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* do grupo C e G [GCS/GGS]) em espécimes de esfregaço da garganta obtidos a partir de doentes com sinais e sintomas de faringite. O ensaio utiliza a reação em cadeia da polimerase (Polymerase Chain Reaction, PCR) em tempo real para a deteção em separado de ADN de *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus dysgalactiae* em espécimes de esfregaço da garganta. O NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay destina-se a ser utilizado como um auxiliar no diagnóstico de infeções por GAS e GCS/GGS em pacientes sintomáticos, mas não para orientar ou controlar o tratamento de infeções por GAS ou GCS/GGS. Poderão ser necessárias culturas concomitantes para recuperar organismos para tipagem epidemiológica ou para testes de suscetibilidade adicionais.

RESUMO E EXPLICAÇÃO

O NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay foi concebido para detetar e diferenciar simultaneamente ADN de GAS e GCS/GGS. O ensaio tem como alvo a região da proteína com domínio de âncora da parede celular do motivo LPXTG no genoma de GAS e a sequência da proteína de resistência à nisina presente nos genomas de GCS/GGS. Para a deteção de ADN de GAS e/ou de GCS/GGS utilizando o NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay, é recolhida uma amostra de esfregaço da garganta em meio de transporte Amies líquido. Para preparar para o teste, o tubo do meio de transporte Amies líquido é colocado nos transportadores de amostras designados e carregado no NeuMoDx System para iniciar o processamento. Por cada amostra, o NeuMoDx System mistura uma alíquota de 50 µL do meio de transporte Amies líquido com o NeuMoDx Lysis Buffer 6 e efetua automaticamente todos os passos necessários para extrair o ácido nucleico-alvo, preparar o ADN isolado para a amplificação PCR em tempo real e, se presentes, amplificar e detetar os produtos de amplificação (secções das sequências genéticas-alvo dos genomas de GAS, GCS ou GGS).

O NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay inclui um controlo de processo de amostra (Sample Process Control, SPC1) de ADN para monitorizar a presença de possíveis substâncias inibidoras e falhas do reagente ou do NeuMoDx System que podem acontecer durante o processo de extração e amplificação.

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

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis* (GGS/GCS) fazem parte da flora comensal normal do trato respiratório superior humano e são, frequentemente, colonizadores assintomáticos da pele, do trato gastrointestinal e do aparelho genital feminino. Isto leva muitas vezes a uma subvalorização do seu papel no ónus da doença associada aos estreptococos, visto os GCS/GGS estarem associados ao mesmo espectro de doenças provocadas por *S. pyogenes*. Em crianças, estes organismos estão geralmente envolvidos em infeções do trato respiratório, particularmente na faringite. A verdadeira incidência de faringite causada pelos estreptococos do grupo C e G é difícil de determinar devido à frequência com que ocorrem colonizações assintomáticas. No entanto, indícios concretos implicam os estreptococos do grupo C e G como as causas verdadeiras da faringite.²⁻⁴ GCS/GGS de origem humana são agora considerados como sendo parte de uma única subespécie, *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. Uma comparação da sequência genómica integral de um isolado clínico de GGS, *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, com a de outras espécies estreptocócicas demonstrou que este é mais estreitamente relacionado com *S. pyogenes*, com 72 por cento de semelhança de sequência.⁵ O *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* partilha vários fatores de virulência com o *S. pyogenes*, incluindo a proteína antifagocitária M, estreptolisina O, estreptolisina S, estreptoquinase e uma ou mais exotoxinas pirogénicas semelhantes às implicadas no choque tóxico por estreptococos.⁵

Apesar de a faringite causada por estreptococos ser normalmente autolimitada, a deteção rápida e precisa é importante, uma vez que o tratamento atempado com antibióticos adequados leva à redução da gravidade e duração dos sintomas, diminui a transmissão do organismo e reduz o risco de febre reumática aguda.³ Visto a etiologia da faringite ser maioritariamente viral, o diagnóstico preciso pode reduzir a utilização desnecessária de antibióticos e o desenvolvimento de resistência a antibióticos. Ainda assim, o diagnóstico baseado apenas em características clínicas é difícil, visto os sintomas de GAS coincidirem com os de faringite viral. O "padrão de excelência" para a deteção de GAS na população pediátrica consiste na cultura de um esfregaço da garganta em ágar de sangue. No entanto, o intervalo relativamente longo entre a recolha do espécime e o diagnóstico microbiológico final – aproximadamente 48 horas – limita a utilidade deste método para utilização de rotina em ambientes ambulatoriais. Desde os anos 80 que estão comercialmente disponíveis testes rápidos de deteção de antígenos (rapid antigen detection tests, RADTs) como forma de detetar GAS.^{5,7} A vantagem dos RADTs é o facto de estes poderem ser rapidamente efetuados no consultório médico. No entanto, apesar de terem uma especificidade elevada (>95%), os RADTs apresentam, muitas vezes, uma sensibilidade reduzida (~86%) comparativamente a culturas.⁶ A necessidade constante de ensaios rápidos e com elevada sensibilidade para competir com métodos de cultura levou ao desenvolvimento de ensaios moleculares. Foram desenvolvidos métodos de teste de amplificação de ácidos nucleicos (Nucleic Acid Amplification Test, NAAT) para a deteção de GAS, apresentando geralmente valores mais elevados de sensibilidade (>90%) e de 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 do grupo pirogênico C e G.

PRINCÍPIOS DO PROCEDIMENTO

O NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay combina as tecnologias de extração de ADN e de amplificação/detecção por PCR em tempo real. São recolhidas amostras de esfregaço da garganta em tubos de colheita contendo meio de transporte Amies líquido. O NeuMoDx System irá aspirar automaticamente uma alíquota de espécime de esfregaço de Amies líquido para misturar com o NeuMoDx Lysis Buffer 6 e os reagentes de extração contidos na NeuMoDx Extraction Plate para iniciar o processamento. O NeuMoDx System automatiza e integra a extração e concentração de ADN, a preparação de reagentes e a amplificação e detecção de ácidos nucleicos da sequência-alvo, utilizando PCR em tempo real. O controlo de processo de amostra (Sample Process Control, SPC1) incluído ajuda a monitorizar a presença de potenciais substâncias inibidoras, assim como falhas de sistema, processo ou reagentes. Não é necessária qualquer intervenção do operador depois de o espécime ser carregado no NeuMoDx System.

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

Os alvos amplificados são detetados em tempo real utilizando química de sondas de hidrólise (habitualmente referida como química TaqMan®), utilizando moléculas de sonda fluorogénica de oligonucleotídeos específicas dos amplicões para os respetivos alvos.

As sondas TaqMan consistem num fluoróforo covalentemente ligado à extremidade de 5' da sonda de oligonucleotídeos e num supressor na extremidade de 3'. Enquanto a sonda estiver intacta, o fluoróforo e o supressor estão próximos, o que faz com que a molécula supressora suprima a fluorescência emitida pelo fluoróforo via transferência de energia por ressonância de Förster (Förster Resonance Energy Transfer, FRET).

As sondas TaqMan foram concebidas para hibridizar dentro de uma região de ADN amplificada por um conjunto específico de iniciadores. À medida que a Polimerase Taq de ADN expande o iniciador e sintetiza a nova cadeia, a atividade exonuclease de 5' a 3' da Polimerase Taq de ADN degrada a sonda que foi hibridizada com o modelo. A degradação da sonda liberta o fluoróforo da mesma e quebra a proximidade com o supressor, ultrapassando assim o efeito de supressão devido ao FRET e permitindo um aumento da fluorescência.

Uma sonda TaqMan marcada com um fluoróforo (excitação: 470 nm e emissão: 510 nm) na extremidade de 5' e um supressor de fluorescência na extremidade de 3' é utilizada para detetar ADN de GAS e uma sonda TaqMan marcada com um fluoróforo (excitação: 585 nm e emissão: 610 nm) na extremidade de 5' e um supressor de fluorescência na extremidade de 3' é utilizada para detetar ADN de GCS/GGS. Para detecção do controlo de processo de amostra, a sonda TaqMan é marcada com um marcador fluorescente alternativo (excitação: 530 nm e emissão: 555 nm) na extremidade de 5' e um supressor de fluorescência na extremidade de 3'. O NeuMoDx System monitoriza o sinal fluorescente emitido pelas sondas TaqMan no final de cada ciclo de amplificação. Quando a amplificação estiver concluída, o NeuMoDx System analisa os dados e comunica o 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 iniciadores TaqMan específicos de GAS e GCS/GGS juntamente com iniciadores e sondas TaqMan específicos do controlo de processo de amostra.</i>	16	96

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

REF	Conteúdo
100200	NeuMoDx Extraction Plate <i>Partículas paramagnéticas, enzimas líticas e controlos de processo de amostra secos</i>
401700	NeuMoDx Lysis Buffer 6*
400100	NeuMoDx Wash Reagent
400200	NeuMoDx Release Reagent
100100	NeuMoDx Cartridge
235903	Pontas Hamilton CO-RE/CO-RE II (300 µL) com filtros
235905	Pontas Hamilton CO-RE/CO-RE II (1000 µL) com filtros

**Nota: Versões do software do NeuMoDx System anteriores a 1.8.0.0 irão reconhecer o NeuMoDx Lysis Buffer 6 como "Lysis Buffer 4" (Tampão de lise 4). Consultar as Instruções de utilização do NeuMoDx Lysis Buffer 6 (P/N 40600406) para obter informações detalhadas sobre Avisos e Precauções.*

Instrumentos necessários

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

AVISOS E PRECAUÇÕES

- Este teste destina-se apenas para utilização em diagnóstico *in vitro* com NeuMoDx Systems.
- Não utilizar os consumíveis ou reagentes depois da data de validade indicada.
- Não utilizar quaisquer reagentes que tenham o selo de segurança aberto ou cuja embalagem tenha sido danificada ao chegar ao destino.
- Não utilizar consumíveis ou reagentes cuja bolsa protetora tenha sido aberta ou danificada ao chegar ao destino.
- O NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay não está validado para utilização com conservantes.
- Não colher espécimes de esfregaço noutros meios de transporte que não Amies líquido ou equivalente. O NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay não está validado para utilização com outro meio de transporte.
- O volume mínimo de espécime depende do tamanho do tubo/transportador do tubo de espécime conforme definido no Manual do operador do NeuMoDx 288 Molecular System e do NeuMoDx 96 Molecular System (p/n 40600108 e 40600317).
- Realizar um teste em espécimes de esfregaço da garganta colhidos há mais de 2 dias (armazenados entre 2–8 °C) pode originar resultados inválidos ou erróneos, ao utilizar a NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip.
- Evitar a contaminação microbiana e por desoxirribonuclease (DNase) dos reagentes. É recomendada a utilização de pipetas de transferência descartáveis, estéreis e isentas de DNase para efetuar a transferência do espécime para um tubo secundário. Utilizar uma nova pipeta para cada espécime.
- Para evitar a contaminação, não manusear nem destruir um NeuMoDx Cartridge após a amplificação. Não recuperar NeuMoDx Cartridges do contentor de resíduos em circunstância alguma. O NeuMoDx Cartridge foi concebido para prevenir a contaminação.
- Nos casos em que são também realizados em laboratório testes de PCR de tubo aberto, é necessário ter atenção para que a NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip, os consumíveis e reagentes adicionais necessários para testes, o equipamento de proteção individual como luvas e batas de laboratório e o NeuMoDx System não sejam contaminados.
- Devem ser utilizadas luvas de nitrilo, sem pó e limpas durante o manuseio de reagentes e consumíveis NeuMoDx. É necessário ter especial cuidado para não tocar na parte superior da superfície do NeuMoDx Cartridge, na superfície da película de alumínio da NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip ou da NeuMoDx Extraction Plate ou na parte superior da superfície do NeuMoDx Lysis Buffer 6; o manuseamento dos consumíveis e reagentes deve ser feito tocando apenas nas superfícies laterais.
- Lavar muito bem as mãos depois de realizar o teste.
- Não pipetar com a boca. Não fumar, beber ou comer em áreas onde estiverem a ser manuseados espécimes ou reagentes.
- Manusear sempre os espécimes como se fossem infecciosos e de acordo com os procedimentos laboratoriais de segurança, tal como os descritos na publicação *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*¹¹ e no documento M29-A3 do CLSI.¹²
- Eliminar os reagentes não utilizados e os resíduos de acordo com os regulamentos nacionais, regionais e locais.

ARMAZENAMENTO, TRATAMENTO E ESTABILIDADE DO PRODUTO

- São fornecidas fichas de dados de segurança (Safety Data Sheets, SDS) com cada reagente, conforme aplicável.
- As NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strips permanecem estáveis dentro da embalagem primária até à data de validade indicada na etiqueta do produto quando armazenadas a temperaturas entre 15–23 °C.
- Não utilizar consumíveis ou reagentes após a data de validade indicada.
- Não utilizar qualquer produto de teste se a embalagem primária ou secundária tiver danos visíveis.
- Uma vez carregada, a NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip pode permanecer a bordo do NeuMoDx System durante 14 dias. O prazo de validade restante de tiras de teste carregadas é controlado pelo software e comunicado ao utilizador em tempo real. O sistema irá solicitar a remoção das tiras de teste que tenham sido utilizadas para além do período permitido.

COLHEITA/TRANSPORTE/ARMAZENAMENTO DE ESPÉCIMES

- A NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip foi testada utilizando espécimes de esfregaço da garganta colhidos por um médico. O desempenho com outros espécimes que não os especificados não foi avaliado.
- Os espécimes de esfregaço colhidos devem ser mantidos à temperatura recomendada no kit de colheita de esfregaços durante o seu transporte.
- Os espécimes de esfregaço devem ser armazenados a temperaturas entre 2 e 8 °C até 2 dias antes do teste e durante um máximo de 8 horas à temperatura ambiente.

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Colheita/Transporte de espécimes

1. Esfregaços da garganta colhidos por um médico devem ser colhidos num meio de transporte Amies líquido.
2. Se os espécimes não forem testados em 8 horas, devem ser armazenados a temperaturas entre 2 e 8 °C até 2 dias antes do teste.

Preparação para teste

1. Aplicar a etiqueta de código de barras de espécime a um tubo de espécime compatível com o NeuMoDx System. O tubo de colheita primário deve ser etiquetado e colocado diretamente no transportador de espécimes. Em alternativa, uma alíquota do meio Amies líquido pode ser transferida para um tubo secundário para processamento no NeuMoDx System.
2. Agitar brevemente o espécime de esfregaço no recipiente principal para obter uma distribuição uniforme.
3. Se estiver a testar o espécime de esfregaço no tubo de colheita de esfregaço primário, colocar o tubo etiquetado com código de barras num transportador de tubos de espécime e garantir que a tampa e o esfregaço são removidos antes de o carregar no NeuMoDx System. NÃO deixe o esfregaço no tubo.
4. Se estiver a ser utilizado um tubo secundário, transferir uma alíquota de $\geq 0,5$ mL do espécime de Amies líquido para um tubo de espécime com código de barras compatível com um transportador de tubos de espécime para 32 tubos da NeuMoDx.

Operação do NeuMoDx System

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

1. Preencher um ou mais NeuMoDx test strip carrier(s) com as NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strips e utilizar o ecrã tátil para carregar os transportadores de tiras de teste no NeuMoDx System.
2. Se tal for solicitado pelo software do NeuMoDx System, adicionar os consumíveis necessários aos transportadores de consumíveis do NeuMoDx System e utilizar o ecrã tátil para carregar o(s) transportador(es) no NeuMoDx System.
3. Se tal for solicitado pelo software do NeuMoDx System, substituir o NeuMoDx Wash Reagent, o NeuMoDx Release Reagent, esvaziar os resíduos de iniciação, o contentor de resíduos de risco biológico (apenas NeuMoDx 288), o recipiente de resíduos de pontas (apenas NeuMoDx 96) ou o recipiente de resíduos de risco biológico (apenas NeuMoDx 96), conforme apropriado.
4. Carregar o(s) tubo(s) de espécime no transportador de tubos de espécime adequado e certificar-se de que as tampas foram removidas de todos os tubos de espécime.
5. Colocar o transportador de tubos de espécime na prateleira do carregador automático e utilizar o ecrã tátil para carregar o transportador no NeuMoDx System. Isto dará início ao processamento do(s) espécime(s) carregado(s) para os testes identificados.

LIMITAÇÕES

- A NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip apenas pode ser utilizada em NeuMoDx Systems.
- O desempenho da NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip foi estabelecido utilizando espécimes de esfregaço da garganta colhidos por um médico.

- A utilização da NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip com outras fontes não foi avaliada e as características de desempenho deste teste são desconhecidas com outros tipos de espécimes.
- Uma vez que a detecção de GAS e GCS/GGS está dependente do número de organismos presentes na amostra, os resultados fiáveis dependem da colheita, do manuseamento e do armazenamento adequados do espécime.
- Podem ocorrer resultados de teste erróneos devido à colheita, ao manuseamento e ao armazenamento inadequados de espécimes, a erros técnicos ou à mistura de amostras. Além disso, podem ocorrer falsos resultados negativos devido ao facto de o número de organismos presente no espécime estar abaixo da sensibilidade analítica do teste.
- Os testes apenas podem ser realizados por pessoal com formação para utilizar o NeuMoDx System.
- Se o controlo de processo de amostra não for amplificado e o resultado do NeuMoDx Strep A/C/G Vantage test for Negative (Negativo), será comunicado um resultado inválido (Indeterminate [Indeterminado] ou Unresolved [Não resolvido]) e o teste deverá ser repetido.
- Um resultado de teste positivo não indica necessariamente a presença de organismos viáveis. Pode, no entanto, indicar a presença de ADN de GAS e/ou GCS/GGS.
- Apesar de não se conhecerem quaisquer estirpes/isolados de GAS sem a região da proteína com domínio de âncora da parede celular do motivo LPXTG ou de GCS/GGS sem a região da proteína de resistência à nisina, a ocorrência dessa estirpe poderá levar a um resultado erróneo utilizando a NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip.
- As mutações nas regiões de ligação de iniciador/sonda podem afetar a detecção, utilizando a NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip.
- Os resultados do NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay devem ser utilizados como complemento às observações clínicas e a outras informações à disposição do médico. O teste não foi concebido para diferenciar entre portadores de ADN de GAS e/ou GCS/GGS e portadores de doença causada por estreptococos.
- Os resultados do teste podem ser afetados pela terapia simultânea de antibióticos, já que o ADN de GAS e GCS/GGS pode continuar a ser detetado após a terapia antimicrobiana.
- São recomendadas boas práticas de laboratório, incluindo a troca de luvas entre o manuseamento de espécimes de pacientes, de forma a evitar a contaminação de espécimes.

RESULTADOS

NeuMoDx Molecular Systems

Os resultados disponíveis podem ser visualizados ou impressos a partir do separador "Results" (Resultados) na janela Results (Resultados) do ecrã tátil do NeuMoDx System. Um resultado de teste é declarado como Positive (Positivo) (POS), Negative (Negativo) (NEG), Indeterminate (Indeterminado) (IND) ou Unresolved (Não resolvido) (UNR) com base no estado de amplificação do alvo e do controlo de processo de amostra (Sample Process Control, SPC1).

Os critérios para uma indicação positiva ou negativa estão especificados no ficheiro de definição de ensaio (Assay Definition File, ADF) do NeuMoDx System Strep A/C/G Vantage Assay conforme instalado nos sistemas pela NeuMoDx Molecular, Inc. Os resultados são comunicados com base no algoritmo de decisão do ADF, resumido na *Tabela 1*, abaixo.

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

RESULTADO	ALVOS GAS E/OU GCS/GGS	CONTROLO DE PROCESSO (SPC1)
POS	Amplified (Amplificado)	N/D
NEG	Not Amplified (Não amplificado)	Amplified (Amplificado)
IND (INDETERMINADO)	Not Amplified (Não amplificado), System Error Detected (Erro do sistema detetado)	
UNR (NÃO RESOLVIDO)	Not Amplified (Não amplificado), No System Error Detected (Nenhum erro do sistema detetado)	

Resultados inválidos

Se um NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay realizado no NeuMoDx System não produzir um resultado válido, será comunicado como Indeterminate (Indeterminado) ou Unresolved (Não resolvido) com base no tipo de erro que ocorreu, devendo o teste ser repetido para se obter um resultado válido.

Caso seja detetado um erro do NeuMoDx System durante o processamento da amostra, será comunicado um resultado Indeterminate (Indeterminado).

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

Controlo de qualidade

Os regulamentos locais geralmente especificam que o laboratório é responsável pelos procedimentos de controlo que monitorizam o rigor e precisão de todo o processo analítico e deve estabelecer o número, tipo e frequência dos materiais de controlo do teste, utilizando especificações verificadas de desempenho para um sistema de teste aprovado e não modificado.

1. Não serão fornecidos materiais de controlo externos (definidos pelo utilizador) pela NeuMoDx Molecular, Inc. Os controlos apropriados devem ser escolhidos e validados pelo laboratório. Os controlos devem cumprir as mesmas especificações de volume mínimo especificadas pelas amostras clínicas. O utilizador pode definir códigos de barras específicos de acordo com o controlo positivo e negativo ou atribuir códigos de barras aleatoriamente.
2. Recomendação: 1 *Streptococcus pyogenes* LYFO DISK™ (Microbiologics® 0508L) e 1 *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* LYFO DISK (Microbiologics® 0602L) reconstituídos segundo as instruções do fabricante, diluídos em 50 mL de Amies líquido, armazenados e utilizados em alíquotas de 0,5 mL. Se estiver a processar controlos, colocar os controlos etiquetados num transportador de tubos de espécime e utilizar o ecrã tátil para carregar o transportador no NeuMoDx System a partir da prateleira do carregador automático. O NeuMoDx System irá reconhecer os códigos de barras (se predefinido pelo utilizador) e iniciar os controlos de processamento, exceto quando não estiverem disponíveis os reagentes ou consumíveis adequados necessários para o teste.
3. Os iniciadores e a sonda específicos para o controlo de processo de amostra 1 (Sample Process Control, SPC1) são incluídos em cada NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip. Este controlo de processo de amostra permite que o NeuMoDx System monitorize a eficácia dos processos de extração de ADN e de amplificação PCR.
4. Um resultado de teste Positivo (Positivo) para uma amostra de controlo negativo indica um problema de contaminação de espécimes. Consultar o *Manual do Operador do NeuMoDx 288 Molecular System ou do NeuMoDx 96 Molecular System* para obter dicas sobre resolução de problemas.
5. A comunicação de um resultado negativo para uma amostra de controlo positivo pode indicar um problema relacionado com reagentes ou com o NeuMoDx System. Consultar o *Manual do Operador do NeuMoDx 288 Molecular System ou do NeuMoDx 96 Molecular System* para obter dicas sobre resolução de problemas.

CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO

Desempenho clínico

As características de desempenho clínico do NeuMoDx Strep Vantage A/C/G Assay foram determinadas utilizando um estudo retrospectivo interno de comparação de métodos, utilizando espécimes residuais de esfregaço da garganta obtidos a partir de duas localizações laboratoriais geograficamente distintas.

Os espécimes residuais de esfregaço da garganta de doentes sintomáticos foram anonimizados e foi-lhes atribuído um número de ID exclusivo pelos laboratórios clínicos, estabelecendo uma lista confidencial que liga a ID do paciente aos espécimes anonimizados para efeitos de estudo. Foi testado um total de 230 espécimes residuais fornecidos por dois laboratórios clínicos. De entre as 230 amostras, 68 amostras foram identificadas como GAS positivas e 47 amostras foram identificadas como GCS/GGS positivas pelos laboratórios clínicos. Um espécime apresentou um resultado positivo para GAS e GCS/GGS, indicando uma coinfeção ou infeção dupla. O estado de teste destas amostras foi ocultado do operador de forma a implementar um "estudo cego único". Os resultados comunicados pelos laboratórios através dos dispositivos moleculares específicos legalmente comercializados e aprovados pela FDA e CE para o teste de padrão de cuidados foram utilizados para realizar a análise de comparação de métodos.

Os resultados do teste NeuMoDx Strep A/C/G Vantage forneceram uma sensibilidade clínica de 100% para o alvo GAS e de 95,9% para o alvo GCS/GGS, ambas comunicadas com um intervalo de confiança (IC) de 95%. A especificidade clínica do estudo foi determinada como sendo de 100% para GAS e GCS/GGS, utilizando novamente um IC de 95%. Os limites inferior e superior do IC de 95% apresentados nas *Tabelas 2A* e *2B* abaixo foram calculados utilizando o método de Wilson com correção de continuidade.

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

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

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

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

Sensibilidade analítica

O limite de detecção (LdD) do NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay foi determinado em esfregaços da garganta clínicos negativos enriquecidos com alvos GAS, GCS e GGS: *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 esfregaço da garganta, com resultado negativo para estreptococos, agrupados em pools, analisados e enriquecidos separadamente com alvos em concentrações de 50 UFC/mL de GAS, 2500 UFC/mL de GCS ou 10 000 UFC/mL de GGS. Cada alvo foi testado em 40 réplicas e foi utilizada a análise da taxa de identificação para confirmar que foi obtida uma taxa de detecção de $\geq 95\%$, permitindo que estas concentrações sejam aceites como o LdD dos alvos fornecidos. Os resultados do estudo do limite de detecção são 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	N.º Positivos	% de positivos	LdD (Taxa de identificação)
GAS	50	40	40	100	50 UFC/mL
GCS	2500	40	40	100	2500 UFC/mL
GGG	10 000	40	40	100	10 000 UFC/mL

O limite de detecção do NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay é indicado como sendo 50 UFC/mL para GAS, 2500 UFC/mL para GCS e 10 000 UFC/mL para GGS.

Deteção de variantes

A sensibilidade analítica do NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay foi adicionalmente confirmada com 11 estirpes diferentes de GAS, 7 estirpes de GCS e 9 estirpes de GGS. O teste foi desempenhado utilizando as estirpes de GAS, de GCS e de GGS listadas abaixo na *Tabela 4*. Alvos nos níveis especificados foram enriquecidos em espécimes clínicos de esfregaço com resultado negativo antes do teste a 2X o LdD relevante, conforme listado acima, para confirmar a deteção de $\geq 95\%$. Estirpes variantes que não cumpriram os requisitos foram testadas novamente a concentrações mais elevadas até ser obtida uma deteção $\geq 95\%$. O nível em que tal foi conseguido para cada estirpe é indicado na *Tabela 4* como o LdD para essa variante.

Tabela 4. Estirpes variantes de GAS, GCS e GGS testadas

	Estirpe	n	Concentração CFU/mL	Positivo (Positivo)	Negativo (Negativo)	Taxa de deteção (%)
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
	M75	20	1500	20	0	100
M49	20	2500	19	1	95	
S. dysgalactiae subsp. equisimilis (Grupo C)	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
	CCUG 28238	5	5000	5	0	100
S. dysgalactiae subsp. equisimilis (Grupo G)	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 em cultura ou ADN de organismos que potencialmente coabitam ou são semelhantes filogeneticamente a GAS ou GCS/GGS foi avaliado quanto à possível reatividade cruzada ao testar 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 elevada concentração. Organismos bacterianos foram enriquecidos em Amies líquido negativo para GAS/GCS/GGS a $6-9 \times 10^6$ CFU/mL e agentes virais a 1×10^6 cópias ADN/mL, exceto onde indicado em contrário. Não foi observada qualquer reatividade cruzada com nenhum dos patogênicos testados neste estudo. A lista dos organismos testados é apresentada na Tabela 5.

Tabela 5. Lista de patogênicos utilizados 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>	

* Adenovírus tipo I foi enriquecido a 1×10^6 TCID50/mL

† *Bordetella pertussis* e Parainfluenza tipo 4b foram enriquecidos a 10 ng/mL

Substâncias interferentes – Organismos comensais

O NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay foi testado quanto à interferência na presença de organismos não alvo (coabitando na faringe posterior), avaliando o desempenho do NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay a níveis baixos de GAS e GCS/GGS no NeuMoDx Molecular System. Neste estudo, foi utilizado o mesmo painel de 45 organismos [Tabela 5] utilizado para avaliar a reatividade cruzada. Os organismos foram agrupados em pools de 3 a 6 em Amies líquido negativo para GAS/GCS/GGS e enriquecidos com alvos de 150 UFC/mL de GAS, 7500 UFC/mL de GCS e 30 000 UFC/mL de GGS.

Nenhuma interferência foi observada com qualquer um dos organismos comensais.

Substâncias interferentes — Substâncias endógenas e exógenas encontradas em espécimes clínicos de esfregaço da garganta

O desempenho do NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay foi avaliado na presença de substâncias potencialmente interferentes que podem estar associadas à recolha de um esfregaço da garganta de um paciente [Tabela 6]. Todos os agentes foram testados em relação a possíveis interferências na ausência ou presença de GAS, GCS e GGS. Amostras de Amies líquido enriquecidas a 3X o LdD foram doseadas com frações endógenas e exógenas dissolvidas ou diluídas em água com grau de biologia molecular às concentrações especificadas utilizando um esfregaço saturado. Nenhuma das substâncias testadas apresentou efeitos adversos na detecção de GAS ou GCS/GGS.

Tabela 6. Agentes endógenos e exógenos interferentes testados em espécimes de esfregaços de Amies líquido

	Substância interferente	Concentração de stock
Exógenas	Altoids™ (hortelã)	10% (p/v)
	Aspirina™	10% (p/v)
	CEPACOL® pastilhas de alívio rápido para a garganta inflamada e tosse	5% (p/v)
	Dimetapp® infantil para constipações e tosse	15% (v/v)
	Chloraseptic® Max, pastilhas para a garganta inflamada	10% (p/v)
	Chloraseptic spray para a garganta inflamada	10% (v/v)
	Cold-EEZE® pastilhas de zinco	15% (p/v)
	Crest® Pro-Health Advanced dentífrico para a proteção das gengivas	4% (p/v)
	Halls™ pastilhas para a garganta (cereja)	15% (p/v)
	Halls pastilhas para a garganta (mentol e eucalipto)	15% (p/v)
	ICE BREAKERS® drageias com sabor a menta (Cool Mint)	10% (p/v)
	LISTERINE® Total Care elixir oral	15% (v/v)
	LISTERINE Ultra-clean elixir oral antisséptico	15% (v/v)
	*Ricola® rebuçados para a garganta de ervas suíças sem açúcar originais	15% (p/v)
	Robitussin® Max Strength DM para tosse noturna	10% (v/v)
	Sucrets® pastilhas para a tosse e garganta inflamada (cereja)	5% (p/v)
	Tic Tac® drageias com sabor a menta	10% (p/v)
Wal-Tussin DM Max xarope para a tosse	10% (v/v)	
Endógenas	Saliva	100%
	Sangue total	10% (v/v)

**Inicialmente, 1 das 3 amostras de GAS testadas a 3X o LdD não foi amplificada na presença de pastilhas para a garganta Ricola, mas obteve um desempenho conforme esperado depois de novamente testada.*

Reprodutibilidade lote a lote

A reprodutibilidade lote a lote do NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay foi verificada por análise retrospectiva dos dados do teste de qualidade de três lotes, em separado, de NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip e NeuMoDx Lysis Buffer 6. Estes dados foram gerados através de testes funcionais dos reagentes no meio de transporte Amies líquido enriquecido com estirpes representativas de GAS e GCS no LdD para esses alvos. Foram processadas um total de 64 réplicas positivas e 16 réplicas negativas por lote de NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip; a avaliação do NeuMoDx Lysis Buffer 6 abrangeu 16 réplicas positivas e 8 réplicas negativas. A variação nos lotes de produção foi analisada através da determinação do valor médio de C_t , do desvio-padrão e do coeficiente de variação (%CV) apresentados na Tabela 7. Valores de desvio padrão $\leq 1,1$ e valores de coeficiente de variação $\leq 3,0$ % para ambos os alvos GAS e GCS demonstraram excelente reprodutibilidade nos lotes dos reagentes principais do NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay.

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

	GAS			GCS			Todos os resultados		
	\bar{C}_t	DP do C_t	% de CV	\bar{C}_t	DP do C_t	% de CV	\bar{C}_t	DP do C_t	% de CV
(Em 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%
Tampão de lise 6	35,71	1,01	2,80%	34,86	0,63	1,80%	34,15	0,67	2,0%

Equivalência de espécimes recém-colhidos versus congelados

Foram realizados testes para demonstrar a equivalência da matriz de espécimes entre espécimes recém-colhidos e congelados de esfregaços da garganta. Espécimes clínicos negativos foram enriquecidos com alvos GAS, GCS e GGS a 3X o LdD do NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay e processados utilizando o NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay. Cada amostra foi, depois, mantida a -80 °C até congelada, descongelada e novamente processada. Os resultados dos espécimes de esfregaço recém-colhidos vs. congelados foram comparados em relação à equivalência através de uma análise de regressão. Os dados demonstraram uma equivalência excelente entre espécimes de esfregaço recém-colhidos e congelados.

Eficácia do controle

A eficácia do controle de processo de amostra incluído na NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip para comunicar qualquer falha nos passos do processo ou inibição que afete o desempenho do NeuMoDx A/C/G Vantage Assay foi avaliada utilizando o NeuMoDx Molecular System. As condições testadas são representativas de falhas críticas nos passos do processo que podem potencialmente ocorrer durante o processamento de amostras e *poderão não ser detetadas* pelos sensores integrados que monitorizam o desempenho do NeuMoDx System. A eficácia do controle foi avaliada simulando a falha de vários passos do fluxo de processo de amostra, de forma a simular potenciais erros do sistema, e enriquecendo espécimes com um inibidor conhecido para observar o efeito de mitigação do inibidor ineficiente na detecção do controle de processo de amostra (consultar a *Tabela 8*). Nos casos em que os erros de processamento não tiveram um efeito adverso no desempenho do controle de processo de amostra (NO WASH (SEM SOLUÇÃO DE LAVAGEM) / NO WASH BLOWOUT (SEM EXPULSÃO DA SOLUÇÃO DE LAVAGEM)), o teste foi repetido com espécimes contendo níveis baixos de GAS e GCS/GGS (perto do LdD) para confirmar que o erro de processo não teve, também, um efeito adverso sobre a detecção do alvo GAS ou GCS/GGS. A *Tabela 8* resume os resultados da eficácia do teste de verificação de 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 de lavagem)	Unresolved (Não resolvido) ou Negative (Negativo)	Negativo*
No Wash Blowout (Sem expulsão da solução de lavagem)	Unresolved (Não resolvido) ou Negative (Negativo)	Negative (Negativo)
No Release Reagent (Sem reagente de libertação)	Indeterminate (Indeterminado)	Indeterminate (Indeterminado)
No PCR Master Mix Reagents (Sem reagentes de mistura principal PCR)	Indeterminate (Indeterminado)	Indeterminate (Indeterminado)

* Em casos raros, amostras de GAS baixo-positivo produziram um resultado False Negative (Falso negativo) quando conjugadas com uma falha do sistema na entrega de Wash Reagent. Tal foi observado a níveis de GAS inferiores a 500 CFU/mL, muito abaixo da concentração média de um espécime clínico de esfregaço positivo e na maioria dos casos pode ser resolvido pela provável repetição dos testes após falsos resultados negativos únicos.

Estabilidade da amostra a bordo para espécimes de esfregaço

Espécimes clínicos de esfregaço com resultado negativo para estreptococos foram enriquecidos com alvos GAS, GCS e GGS a 10-15X o LdD, armazenados a 4 °C durante 48 horas e, em seguida, processados utilizando o NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay juntamente com um número idêntico de espécimes negativos. No final do processamento, todos os tubos de espécimes positivos e negativos foram deixados na mesa de trabalho do sistema à temperatura ambiente durante um total de 8 horas e, em seguida, novamente processados. O resultado esperado em todos os momentos de avaliação de 0 e 8 horas era POSITIVE (POSITIVO) (para o alvo apropriado) para todos os espécimes de esfregaço enriquecidos com alvo GAS, GCS ou GGS e NEGATIVE (NEGATIVO) (para ambos os alvos) nos espécimes de esfregaço que não foram enriquecidos com alvo. Foi observado 100% de concordância com o resultado esperado em ambos os momentos de avaliação, indicando que foi demonstrada uma estabilidade a bordo de 8 horas em testes com a NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip. Os resultados são resumidos na *Tabela 9*, abaixo.

Tabela 9. Resumo dos dados de estabilidade da amostra a bordo

Estabilidade do espécime a bordo	% Positivo, T ₀			% Positivo, 8 hr		
	GAS	GCS/GGS	SPC1	GAS	GGS/GCS	SPC1
GAS [ATCC 700294]	100	0	100	100	0	100
GCS [ATCC 35666]	0	100	100	0	100	100
GGS [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

Reconhecimentos

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 COMERCIAIS

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

SÍMBOLOS

SÍMBOLO	SIGNIFICADO
R only	Sujeito a receita 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
	Data de validade
	Limite de temperatura
	Limitação de humidade
	Não reutilizar
	Contém o suficiente para <n> testes
	Consultar as instruções de utilização
	Cuidado
	Riscos biológicos
CE	Marcação CE



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

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



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



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

Patente: www.neumodx.com/patents