

Xpert[®] Xpress Strep A

REF XPRSTREPA-10

REF XPRSTREPA-120

Instruções de utilização

Complexidade segundo os critérios CLIA: Moderada

IVD

Declarações relativas a marcas registadas, patentes e copyright

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries. All other trademarks are the property of their respective owners.

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

© 2017–2023 Cepheid.

See Section 26, Revision History for a description of changes.

Cepheid[®], o logótipo da Cepheid, GeneXpert[®], e Xpert[®] são marcas comerciais da Cepheid, registadas nos EUA e noutros países. Todas as restantes marcas comerciais pertencem aos respetivos proprietários.

A AQUISIÇÃO DESTE PRODUTO ATRIBUI AO COMPRADOR O DIREITO NÃO TRANSFERÍVEL DE O UTILIZAR DE ACORDO COM ESTAS INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO. NENHUNS OUTROS DIREITOS SÃO ATRIBUÍDOS EXPRESSAMENTE, POR IMPLICAÇÃO OU POR PRECLUSÃO. ALÉM DISSO, NÃO SE CONFEREM NENHUNS DIREITOS DE REVENDA COM A AQUISIÇÃO DESTE PRODUTO.

© 2017–2023 Cepheid.

Consulte a descrição das alterações na Secção 26, Histórico de revisões.

For Information Only - Not a Controlled Copy

Xpert[®] Xpress Strep A

Para utilização em diagnóstico *in vitro*



1 Nome Proprietário

Xpert[®] Xpress Strep A

2 Nome comum ou usual

Xpert Xpress Strep A

3 Utilização prevista

O teste Xpert Xpress Strep A, realizado nos GeneXpert[®] Instrument Systems, é um rápido teste de diagnóstico qualitativo *in vitro* para a detecção de *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* β-hemolítico do Grupo A, Strep A) em amostras de exsudado faríngeo de doentes com sinais e sintomas de faringite. O teste Xpert Xpress Strep A pode ser utilizado como um auxiliar no diagnóstico de faringite estreptocócica do Grupo A. O teste não se destina a monitorizar o tratamento de infeções por *Streptococcus* do Grupo A.

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

4 Resumo e explicação

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

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

5 Princípio do Procedimento

O teste é realizado no GeneXpert Instrument Systems da Cepheid. Com esta plataforma, o operador pode executar o teste, realizando três passos simples: 1) transferir a amostra líquida para o cartucho com uma pipeta de transferência, 2) executar o teste no instrumento GeneXpert e 3) ler os resultados. O GeneXpert automatiza e integra a preparação de amostras, a extração de ácidos nucleicos, a amplificação e a detecção das sequências-alvo em amostras clínicas, utilizando PCR

em tempo real. O sistema é constituído por um instrumento GeneXpert, computador e cartuchos de fluido descartáveis que foram concebidos para realizar completamente a preparação da amostra e a PCR em tempo real. O sistema requer a utilização de cartuchos descartáveis, de utilização única, GeneXpert que contêm os reagentes de PCR, e nos quais decorrem os processos de PCR. Dado que os cartuchos são independentes, o risco de contaminação cruzada entre as amostras é minimizado.

O teste Xpert Xpress Strep A inclui reagentes para a deteção de ADN bacteriano de estreptococos do Grupo A a partir de amostras de exsudado faríngeo obtidas em doentes com sinais e sintomas de faringite. Também estão incluídos no cartucho um controlo de processamento da amostra (Sample Processing Control, SPC) e um controlo de verificação da sonda (Probe Check Control, PCC). O SPC está presente para controlar o processo adequado de amplificação e para monitorizar a presença de inibidores na reação PCR. O PCC verifica a reidratação dos reagentes, o enchimento do tubo de PCR e a presença e a funcionalidade de todos os componentes da reação no cartucho, incluindo sondas e corantes.

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

6 Reagentes e Instrumentos

6.1 Materiais fornecidos

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

Cada kit contém o seguinte:

Xpert Xpress Strep A Cartuchos com tubos de reação integrados	10 por kit	120 por kit
Esfera 1, Esfera 2, Esfera 3 (liofilizadas)	1 de cada por cartucho	1 de cada por cartucho
Reagente de lise (tiocianato de guanidina)	1,5 ml por cartucho	1,5 ml por cartucho
Hidróxido de sódio	1,5 ml por cartucho	1,5 ml por cartucho
Reagente de eluição	2,0 ml por cartucho	2,0 ml por cartucho
Pipetas de transferência descartáveis	12 por kit	144 por kit
Instruções de utilização (folheto informativo) (para utilização apenas com o sistema GeneXpert Xpress)	1 por kit	1 por kit
Guia de consulta rápida (para utilização apenas com o sistema GeneXpert Xpress)	2 por kit	2 por kit
CD	1 por kit	1 por kit

- Ficheiro de Definição do Teste (ADF)
- Instruções para importar o ADF para o software GeneXpert
- Instruções de utilização (folheto informativo)

Complexidade segundo os critérios CLIA:
Moderada

(para utilização apenas com os sistemas GeneXpert Dx e Infinity)

Nota As fichas de dados de segurança (FDS) estão disponíveis em www.cepheid.com ou www.cepheidinternational.com no separador **ASSISTÊNCIA (SUPPORT)**.

Nota A seroalbumina bovina (Bovine Serum Albumin, BSA) presente nas esferas deste produto foi produzida e fabricada a partir de plasma bovino proveniente exclusivamente dos EUA. Os animais não foram alimentados com nenhuma proteína de ruminante ou outra proteína animal e foram aprovados nos testes ante- e post-mortem. Durante o processamento, não houve mistura do material com outros materiais de origem animal.

7 Conservação e manuseamento

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

8 Materiais necessários, mas não fornecidos

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

9 Materiais disponíveis, mas não fornecidos

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

10 Advertências e precauções

10.1 Geral

- Para utilização em diagnóstico *in vitro*.
- Para utilização apenas com receita médica.
- Trate todas as amostras biológicas, incluindo os cartuchos usados, como sendo capazes de transmitir agentes infecciosos. Todas as amostras biológicas devem ser manuseadas usando precauções padrão. Orientações para o manuseamento de amostras estão disponíveis nos Centers for Disease Control and Prevention³ dos EUA e no Clinical and Laboratory Standards Institute.⁴
- Siga os procedimentos de segurança determinados pela sua instituição para trabalhar com químicos e manusear amostras biológicas.

- As características do desempenho deste teste só foram estabelecidas com o tipo de amostra indicado na Secção 3, Utilização prevista. Não se avaliou o desempenho deste teste com outros tipos de amostras.
- Resultados fiáveis dependem da colheita, transporte, conservação e processamento adequados das amostras. Podem ocorrer resultados de teste incorretos devido a incorreções na colheita, no manuseamento ou no armazenamento da amostra, erro técnico, troca de amostras ou por o número de microrganismos na amostra ser inferior ao limite de deteção do teste. Para evitar resultados falsos, é necessário cumprir cuidadosamente as instruções de utilização e o *GeneXpert System Operator Manual*.
- A execução do teste Xpert Xpress Strep A fora dos intervalos de temperatura e tempo recomendados pode produzir resultados erróneos ou inválidos.

10.2 Amostra


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

10.3 Teste/reagente


- Não abra a tampa do cartucho Xpert Xpress Strep A, exceto ao adicionar a amostra.
- Não utilize um cartucho que tenha caído depois de o ter retirado da embalagem.
- Não agite o cartucho. Agitar ou deixar cair o cartucho após a abertura da respetiva tampa pode gerar resultados inválidos.
- Não coloque o rótulo de ID da amostra na tampa do cartucho nem na etiqueta de código de barras do cartucho.
- Não utilize um cartucho que tenha um rótulo de código de barras danificado.
- Não utilize um cartucho que tenha um tubo de reação danificado.
- Recomenda-se que os cartuchos Xpert Xpress Strep A estejam à temperatura ambiente (20 °C – 30 °C) aquando da utilização no teste.
- Cada cartucho de utilização única do Xpert Xpress Strep A é utilizado para processar um teste. Não reutilize cartuchos processados.
- Cada pipeta descartável de utilização única é utilizada para transferir uma amostra. Não reutilize pipetas descartáveis.
- Não utilize um cartucho se este parecer húmido ou se o selo da tampa parecer estar partido.
- Use batas e luvas limpas. Troque de luvas entre o processamento de cada amostra.
- Na eventualidade da contaminação da área de trabalho ou do equipamento com amostras ou controlos, limpe minuciosamente a área contaminada com uma diluição de 1:10 de lixívia de cloro doméstica e depois repita a limpeza da área de trabalho com etanol desnaturado a 70%. Secar as superfícies de trabalho e aguardar até secarem completamente antes de prosseguir.
- As amostras biológicas, dispositivos de transferência e cartuchos usados devem ser considerados como tendo potencial de transmissão de agentes infecciosos que exigem precauções padrão. Siga os procedimentos relativos a resíduos ambientais da sua instituição relativamente à eliminação correta de cartuchos usados e reagentes não usados. Estes materiais podem apresentar características de resíduos químicos perigosos que exigem procedimentos de eliminação específicos. Se as regulamentações nacionais ou regionais não disponibilizarem uma indicação clara sobre a eliminação correta, as amostras biológicas e os cartuchos usados devem ser eliminados de acordo com as linhas de orientação relativas ao manuseamento e eliminação de resíduos médicos da OMS (Organização Mundial da Saúde).

11 Perigos químicos^{5,6}

Hidróxido de sódio

- Palavra-sinal: ATENÇÃO 

Reagente de lise

- Contém tiocianato de guanidínio
- Palavra-sinal: ATENÇÃO 
- **Advertências de perigo GHS da ONU:**
 - Nocivo por ingestão.
 - Provoca irritação cutânea.
 - Provoca irritação ocular grave.
- **Recomendações de prudência GHS da ONU:**
 - **Prevenção**
 - Lavar cuidadosamente após manuseamento.
 - Usar luvas de proteção/vestuário de proteção/proteção ocular/proteção facial.
 - **Resposta**
 - SE ENTRAR EM CONTACTO COM A PELE: Lavar com sabonete e água abundantes.
 - Tratamento específico (ver informações suplementares de primeiros-socorros no presente rótulo).
 - Retirar a roupa contaminada e lavá-la antes de a voltar a usar.
 - Em caso de irritação cutânea: consulte um médico.
 - SE ENTRAR EM CONTACTO COM OS OLHOS: Enxaguar cuidadosamente com água durante vários minutos. Se usar lentes de contacto, retire-as, se tal lhe for possível. Continue a enxaguar.
 - Caso a irritação ocular persista: consulte um médico.

12 Colheita, transporte e conservação de amostras

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

12.1 Procedimento de colheita em zaragatoas

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

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

Nota Para reduzir o potencial de resultados falsos negativos, não colha amostras de exsudado faríngeo imediatamente após os doentes terem utilizado um elixir bucal antisséptico.

12.2 Transporte e armazenamento de amostras

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

Tabela 1. Condições de transporte e conservação de amostras

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

13 Procedimento

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

13.1 Preparação do Cartucho

Para adicionar a amostra ao cartucho GeneXpert:

1. Obtenha os seguintes itens: cartucho Xpert Xpress Strep A, pipeta de transferência de 300 µl (fornecida) e uma amostra de teste corretamente colhida e rotulada.
2. Inspeccione o cartucho do teste para verificar se existem danos. Não utilize se estiver danificado.
3. Misture a amostra do doente agitando vigorosamente o tubo para transporte da amostra durante 5 segundos.
4. Abra o cartucho, levantando a respetiva tampa.
5. Desenrosque a tampa do tubo para transporte da amostra (não remova a tampa). Retire a pipeta de transferência do invólucro abrindo a extremidade próxima do bulbo. Siga os passos abaixo, na Opção 1 ou Opção 2, de acordo com o tipo de pipeta de transferência incluído no kit.

Nota Não coloque a pipeta desprotegida na bancada de trabalho.

Opção 1 da pipeta:

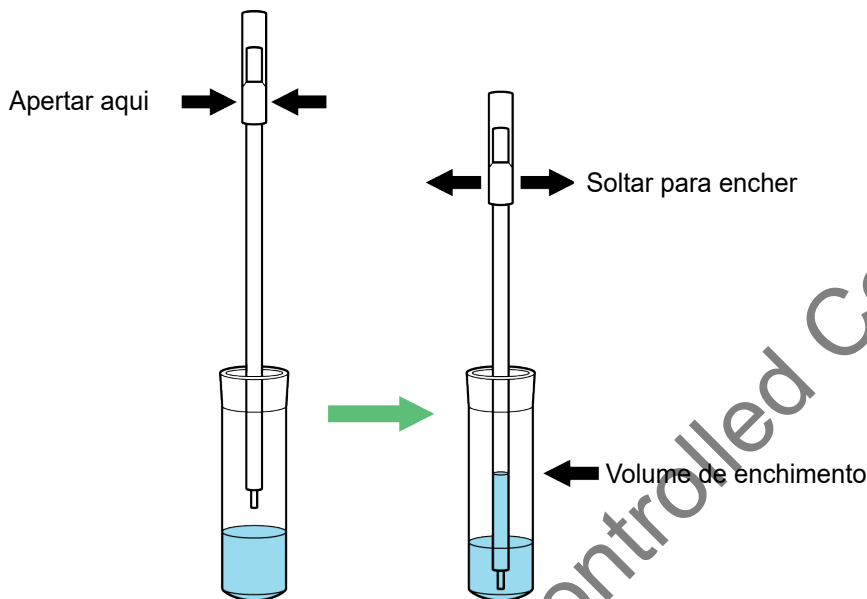


Figura 1. Pipeta de transferência

1. Abra a tampa do tubo para transporte da amostra. Aperte o bolbo da pipeta de transferência **completamente** e coloque a ponta da pipeta no tubo de meio para transporte ESwab contendo a amostra do doente (ver Figura 1).

Nota

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

2. Solte o bolbo da pipeta para encher a pipeta com a amostra do doente. Verifique se a pipeta não contém bolhas.
3. Para transferir a amostra do doente para o cartucho, volte a apertar completamente o bolbo da pipeta de transferência para esvaziar o conteúdo da pipeta para dentro da abertura grande (câmara de amostra) do cartucho, mostrada na Figura 2.



Figura 2. Cartucho (vista de cima)

Nota

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

4. Feche a tampa do cartucho.
5. Elimine a pipeta usada num recipiente apropriado para resíduos de amostras.

Opção 2 da pipeta:

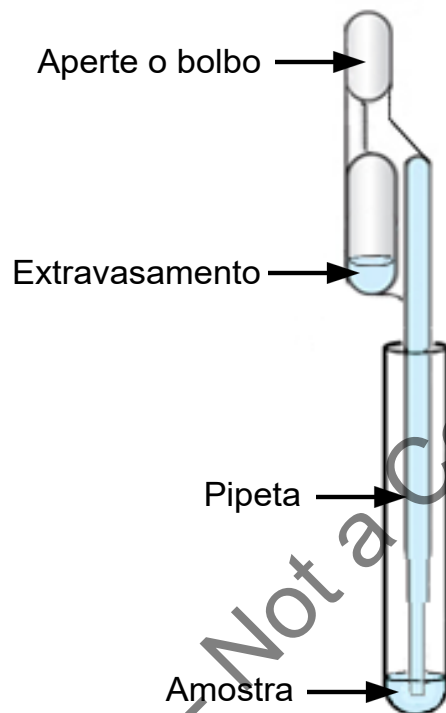


Figura 3. Pipeta de transferência

1. Abra a tampa do tubo para transporte da amostra. Aperte o bolbo da pipeta de transferência **completamente** e coloque a ponta da pipeta no tubo de meio para transporte ESwab contendo a amostra do doente (ver Figura 3).

Nota

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

2. Solte o bolbo da pipeta para encher a pipeta com a amostra do doente. Verifique se a pipeta não contém bolhas.
3. Para transferir a amostra do doente para o cartucho, volte a apertar completamente o bolbo da pipeta de transferência para esvaziar o conteúdo da pipeta para dentro da abertura grande (câmara de amostra) do cartucho, mostrada na Figura 4.
4. Não há problema em deixar um excesso de amostra no reservatório de extravasamento da pipeta (Figura 3).



Figura 4. Cartucho (vista de cima)

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

4. Feche a tampa do cartucho.
5. Elimine a pipeta usada num recipiente apropriado para resíduos de amostras.

13.2 Controlos externos

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

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

1. Agite vigorosamente a amostra NATrol durante 5 segundos.
2. Abra a tampa do cartucho. Utilizando uma pipeta de transferência limpa de 300 µl, transfira 300 µl da amostra NATrol (de uma só vez) para a câmara de amostras com abertura grande do cartucho (Figura 2). Consulte as instruções para a pipeta incluídas no kit.
3. Feche a tampa do cartucho.

13.3 Iniciar o teste

Importante

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

Nota

Os passos a seguir poderão ser diferentes se o administrador do sistema tiver alterado o fluxo de trabalho predefinido do sistema.

1. Ligue o sistema do instrumento GeneXpert:

- GeneXpert Dx:

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

ou

- GeneXpert Infinity System:

Caso utilize o instrumento GeneXpert Infinity, ligue o instrumento, rodando o interruptor de alimentação em sentido horário para a posição LIGAR (ON). Aguarde 2 minutos até o sistema arrancar. Inicie sessão no sistema operativo Windows. No ambiente de trabalho do Windows, faça duplo clique no ícone de atalho do software Xpertise para iniciar o software.

2. Inicie sessão no software do sistema. Aparece o ecrã de início de sessão. Insira o seu nome de utilizador e palavra-passe.
3. Na janela do sistema GeneXpert, clique em **Criar teste (Create Test)** (GeneXpert Dx) ou em **Pedidos (Orders)** seguido por **Pedir teste (Order Test)** (Infinity).
4. Leia ou introduza a ID do doente (Patient ID) (opcional). Se digitar a ID do doente (Patient ID), assegure-se de que digita a ID do doente correta. A ID do doente (Patient ID) é apresentada do lado esquerdo da janela Ver resultados (View Results) e está associada ao resultado do teste.
5. Leia ou introduza a ID da amostra (Sample ID). Se digitar a ID da amostra (Sample ID), assegure-se de que digita a ID da amostra correta. A ID da amostra (Sample ID) é mostrada no lado esquerdo da janela Ver resultados (View Results) e está associada ao resultado do teste.
6. Leia o código de barras do cartucho Xpert Xpress Strep A. Utilizando as informações do código de barras, o software preenche automaticamente as caixas para os seguintes campos: ID do lote de reagente (Reagent Lot ID), N/S do cartucho (Cartridge SN), Prazo de validade (Expiration Date) e Teste selecionado (Selected Assay).

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

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

Para o instrumento GeneXpert Dx:

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

ou

Para o GeneXpert Infinity System:

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

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

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

13.4 Tarefas de gestão e arquivamento de dados

Para obter instruções sobre a realização de tarefas de gestão ou arquivamento de bases de dados, consulte o manual do utilizador apropriado dos sistemas do instrumento GeneXpert, dependendo do modelo do instrumento que estiver a utilizar.

14 Visualização e impressão de resultados

Para obter instruções detalhadas sobre como ver e imprimir os resultados, consulte o manual do utilizador apropriado dos sistemas do instrumento GeneXpert.

15 Controlo de Qualidade

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

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

16 Interpretação dos Resultados

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

Tabela 2. Xpert Xpress Strep A Resultados e interpretações

Resultado	Interpretação
Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED) Ver Figura 5	ADN-alvo de estreptococos A não detetado. <ul style="list-style-type: none"> SPC: APROVADO (PASS); o SPC tem um Ct (limite de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) superior à definição do limiar. PCC: APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
Estreptococos A DETETADO (Strep A DETECTED) Consulte Figura 6 e Figura 7	ADN-alvo de estreptococos A detetado. <ul style="list-style-type: none"> Estreptococos A: o Ct está dentro do intervalo válido. SPC: NA (não aplicável); o sinal de SPC não faz parte do algoritmo de interpretação dos resultados se estreptococos A for detetado porque o sinal de SPC pode ser suprimido devido a competição com os estreptococos A. PCC: APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
INVÁLIDO (INVALID) Ver Figura 8.	Não é possível determinar a presença ou ausência de ADN-alvo. <ul style="list-style-type: none"> Estreptococos A: INVÁLIDO (INVALID) SPC: não preenche os critérios de aceitação. PCC: APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados. Repita o teste de acordo com as instruções na Secção 17.2, Procedimento de repetição do teste abaixo.
ERRO (ERROR) Ver Figura 9.	Não é possível determinar a presença ou ausência de ADN-alvo de estreptococos A. <ul style="list-style-type: none"> Estreptococos A: SEM RESULTADO (NO RESULT) SPC: SEM RESULTADO (NO RESULT) PCC: FALHOU (FAIL)*; um ou todos os resultados de verificação da sonda falharam. *Se a verificação da sonda tiver sido aprovada ou apresentar NA (NA), o erro foi causado porque o limite máximo da pressão excedeu o intervalo aceitável ou porque houve falha de um componente do sistema. Repita o teste de acordo com as instruções na Secção 17.2, Procedimento de repetição do teste abaixo.
SEM RESULTADO (NO RESULT) Ver Figura 10.	Não é possível determinar a presença ou ausência de ADN-alvo de estreptococos A. SEM RESULTADO (NO RESULT) indica que foram recolhidos dados insuficientes. Por exemplo, o teste de integridade do cartucho falhou, o operador parou um teste que estava em curso ou ocorreu falha da energia elétrica. <ul style="list-style-type: none"> Estreptococos A: SEM RESULTADO (NO RESULT) SPC: SEM RESULTADO (NO RESULT) PCC: NA (não aplicável) (NA [not applicable]) * Se a verificação da sonda apresentar NA (NA), o erro foi causado porque o limite máximo da pressão excedeu o intervalo aceitável que termina a execução antes da verificação da sonda. Repita o teste de acordo com as instruções na Secção 17.2, Procedimento de repetição do teste abaixo.

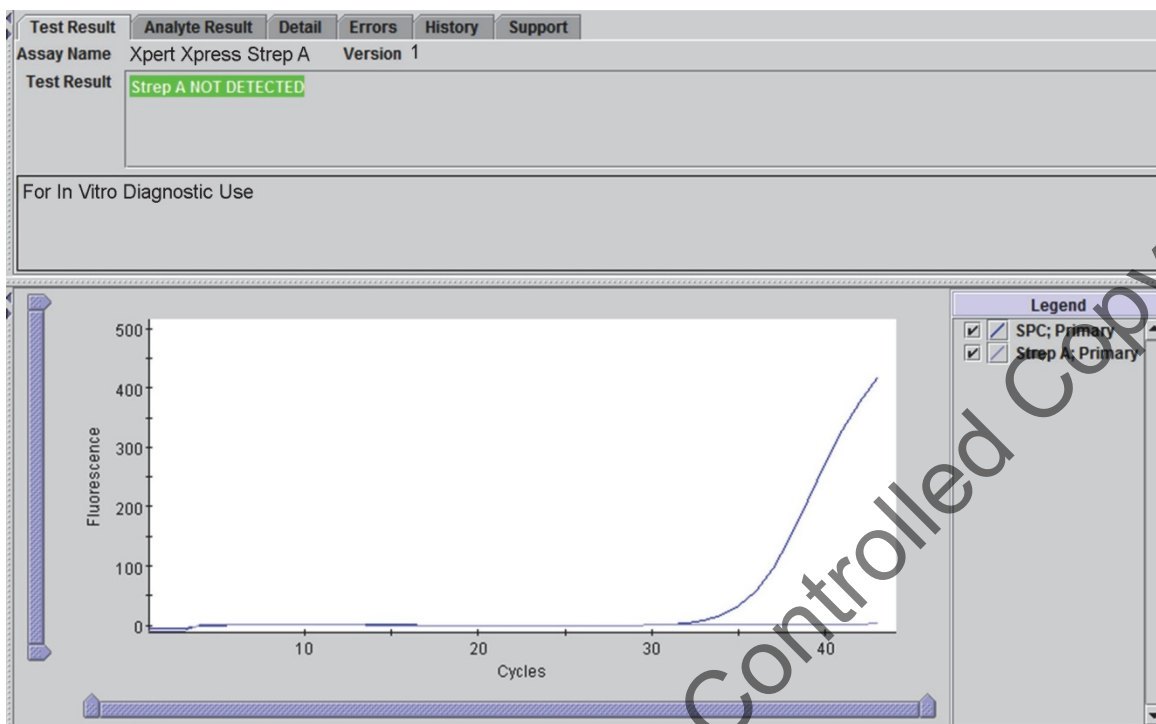


Figura 5. Exemplo de um resultado de teste de Estreptococos A negativo Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)

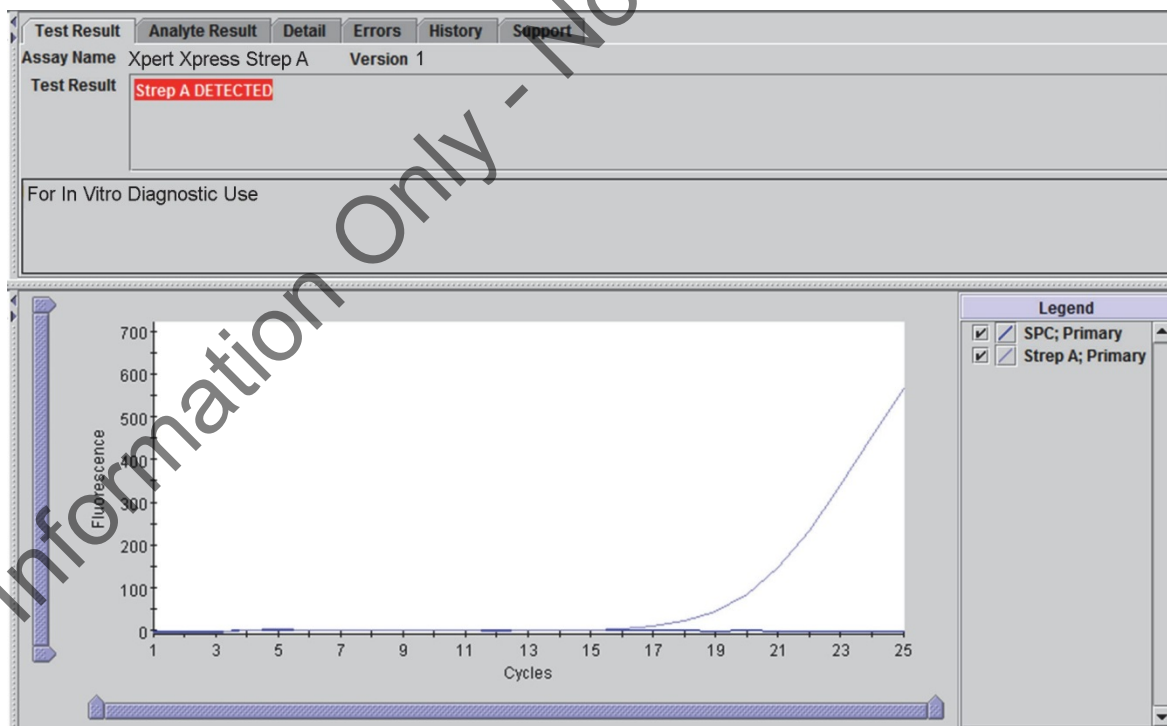


Figura 6. Exemplo de um resultado de teste de Estreptococos A positivo Estreptococos A DETETADO (Strep A DETECTED) (conclusão antecipada do teste)

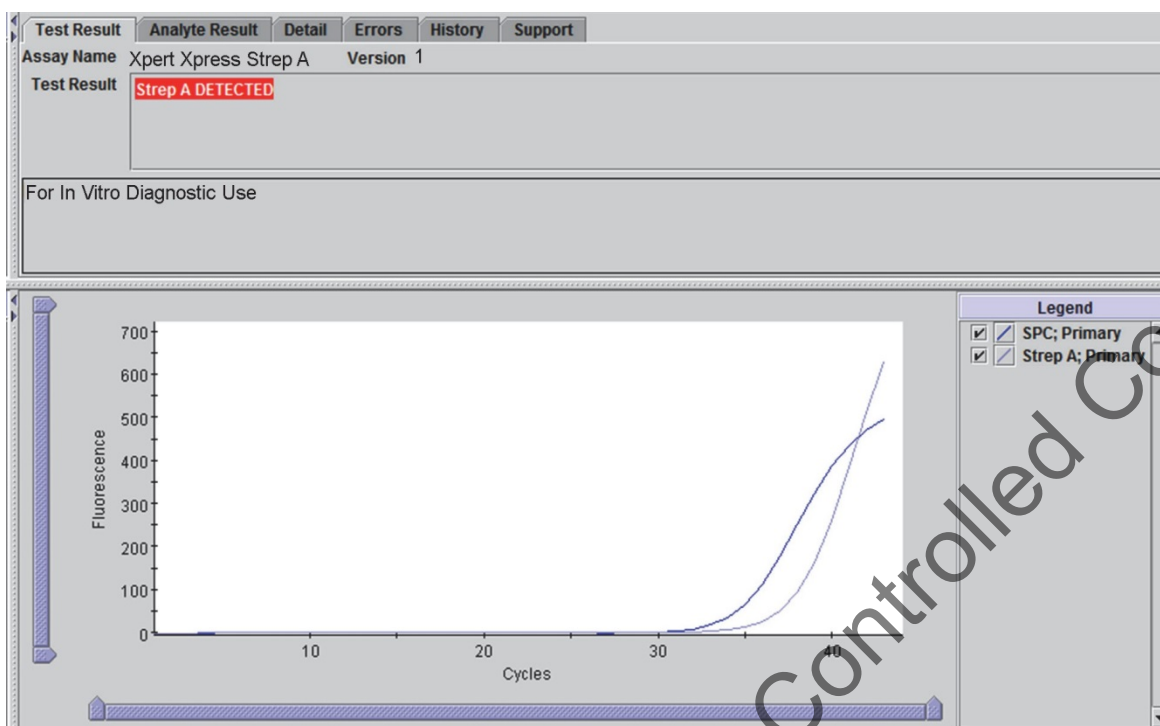


Figura 7. Exemplo de um resultado de teste de estreptococos A positivo Estreptococos A DETETADO (Strep A DETECTED)

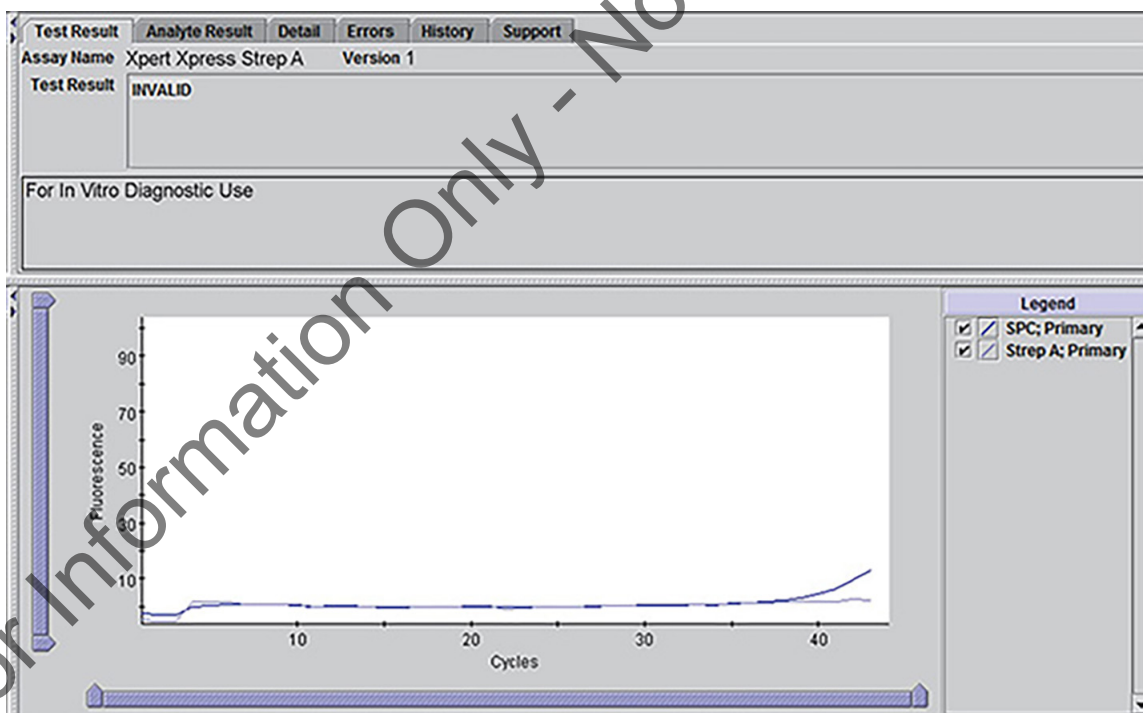


Figura 8. Exemplo de um resultado de teste INVÁLIDO (INVALID)

The screenshot displays the software interface for Xpert Xpress Strep A. At the top, there are navigation tabs: Test Result, Analyte Result, Detail, Errors, History, and Support. Below the tabs, the Assay Name is 'Xpert Xpress Strep A' and the Version is 'Version 1'. The Test Result field shows 'ERROR' in red text. Below this, there is a section labeled 'For In Vitro Diagnostic Use'. The main area of the interface is a large grey rectangle with the text '<No Data Available>' centered in it.

Figura 9. Exemplo de um resultado de teste ERRO (ERROR)

The screenshot displays the software interface for Xpert Xpress Strep A. At the top, there are navigation tabs: Test Result, Analyte Result, Detail, Errors, History, and Support. Below the tabs, the Assay Name is 'Xpert Xpress Strep A' and the Version is 'Version 1'. The Test Result field shows 'NO RESULT' in red text. Below this, there is a section labeled 'For In Vitro Diagnostic Use'. The main area of the interface is a large grey rectangle with the text '<No Data Available>' centered in it.

Figura 10. Exemplo de um resultado de teste SEM RESULTADO (NO RESULT)

17 Repetição de um teste

17.1 Motivos para repetir o teste

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

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

17.2 Procedimento de repetição do teste

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

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

1. Misture a amostra restante do doente agitando vigorosamente o tubo para transporte da amostra durante 5 segundos.
2. Abra o cartucho, levantando a respetiva tampa.
3. Desenrosque a tampa do tubo para transporte da amostra (não remova a tampa). Retire a pipeta de transferência do invólucro abrindo a extremidade próxima do bulbo.
4. Levante a tampa com a zaragatoa fixa do tubo para transporte (não remova completamente a zaragatoa do tubo para transporte). Aperte o bulbo da pipeta de transferência completamente e coloque a ponta da pipeta no tubo de meio para transporte ESwab contendo a amostra do doente (Figura 1).
5. Solte o bulbo da pipeta para encher a pipeta com a amostra do doente.
6. Para transferir a amostra do doente para o cartucho, volte a apertar completamente o bulbo da pipeta de transferência para esvaziar o conteúdo da pipeta para dentro da abertura grande (câmara de amostra) mostrada na Figura 2.
7. Feche a tampa do cartucho.
8. Elimine a pipeta usada num recipiente apropriado para resíduos de amostras.

18 Limitações

- Recomenda-se a realização de testes adicionais de seguimento com o método de cultura caso o resultado do teste Xpert Xpress Strep A seja negativo e os sintomas clínicos persistam, ou em caso de um surto de febre reumática aguda (acute rheumatic fever, ARF).
- O desempenho do teste Xpert Xpress Strep A foi validado utilizando apenas os procedimentos detalhados nestas instruções de utilização. Qualquer modificação destes procedimentos pode alterar o desempenho do teste.
- O seguimento cuidadoso destas instruções de utilização e das instruções de utilização do sistema de colheita e transporte de zaragatoa de eluição em meio Amies líquido (ESwab) Copan é necessário para evitar resultados erróneos.
- O teste Xpert Xpress Strep A foi validado apenas com o kit de colheita de zaragatoa de eluição em meio Amies líquido (ESwab) Copan (Copan 480C, Copan 480CE ou Copan 480CFA).
- Como a deteção de *Streptococcus pyogenes* depende do ADN do organismo presente na amostra, os resultados fidedignos dependem da colheita, manuseamento e conservação corretos da amostra.
- O teste Xpert Xpress Strep A fornece resultados qualitativos e não fornece o valor quantitativo do organismo detetado na amostra.
- Mutações ou polimorfismos de nucleótidos nas regiões de ligação do primer ou da sonda podem afetar a deteção de variantes novas ou desconhecidas de *Streptococcus pyogenes*, originando resultados falsos negativos.
- Um resultado de teste negativo não exclui a possibilidade de infeção, porque o resultado do teste pode ser afetado devido a colheita de amostras inadequada, a erro técnico, a confusão entre amostras ou ao número de organismos na amostra ser inferior ao limite de deteção do teste.

- Tal como acontece com muitos testes de diagnóstico, os resultados negativos do teste Xpert Xpress Strep A não excluem a infeção por estreptococos A e não devem ser utilizados como base única para o tratamento ou outras decisões sobre o tratamento dos doentes. O teste Xpert Xpress Strep A não diferencia entre portadores assintomáticos de estreptococos do Grupo A e indivíduos com infeção estreptocócica. Os resultados do teste Xpert Xpress Strep A devem ser interpretados em conjunto com outros dados laboratoriais e clínicos de que o médico disponha.
- Este teste não foi avaliado para doentes sem sinais e sintomas de faringite.
- Este teste não pode eliminar a possibilidade de faringite causada por outros agentes patogénicos bacterianos ou virais além de estreptococos do Grupo A.
- A reatividade cruzada com organismos para além dos indicados na Tabela de Exclusividade, Tabela 11, poderá originar resultados erróneos.
- O ácido nucleico do analito (ácido nucleico bacteriano) pode persistir in vivo, independentemente da viabilidade do agente patogénico. A deteção do analito-alvo não implica que o agente patogénico correspondente seja infeccioso ou seja o agente causador dos sintomas clínicos.

19 Valores esperados

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

Tabela 3. Número e percentagem de amostras por grupo etário

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

20 Características do Desempenho

20.1 Desempenho Clínico

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

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

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

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

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

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

^a Resultados de PCR alternativo, com sequenciação bidirecional: 21 de 26 foram Strep A Positivo; 4 de 26 foram Strep A Negativo; 1 de 26 amostras não foi testada.

^b No teste inicial, 18/583 amostras (3,1%) produziram resultados indeterminados; 16/18 foram testadas novamente, das quais 12 produziram resultados válidos que foram incluídos na análise de desempenho, obtendo-se uma taxa final de resultados indeterminados de 6/583 (0,9%).

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

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

^a No teste inicial, 9/321 amostras (2,8%) produziram resultados indeterminados; 7/9 foram testadas novamente, das quais 6 produziram resultados válidos que foram incluídos na análise de desempenho, obtendo-se uma taxa final de resultados indeterminados de 3/321 (0,9%).

^b No teste inicial, 9/262 amostras (3,4%) produziram resultados indeterminados; todas as 9 foram testadas novamente, das quais 6 produziram resultados válidos que foram incluídos na análise de desempenho, obtendo-se uma taxa final de resultados indeterminados de 3/262 (1,1%).

^c Resultados de PCR alternativo, com sequenciação bidirecional: 7 de 9 foram Strep A Positivo; 1 de 9 foram Strep A Negativo; 1 de 9 amostras não foi testada.

^d Resultados de PCR alternativo, com sequenciação bidirecional: 14 de 17 foram Strep A Positivo; 3 de 17 foram Strep A Negativo.

20.2 Reprodutibilidade

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

Tabela 6. Painel de reprodutibilidade

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

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

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

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

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

Tabela 8. Resumo dos Dados de Reprodutibilidade

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

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

21 Desempenho Analítico

21.1 Sensibilidade analítica (limite de detecção)

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

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

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

Tabela 9. LoD para Strep A

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

21.2 Reatividade analítica (inclusividade)

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

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

ID da estirpe de estreptococos A	Tipo <i>emm</i>	Estirpe
ATCC 12202	1	NCTC 8370
ATCC 12344	1	T1
ATCC 700294	1	SF370
ATCC 12383	3	D58X
ATCC 12384	3	C203
ATCC 12385	4	J17A4
ATCC 12203	6	NCTC 8709
ATCC 12352	11	T11
ATCC BAA-1065	12	MGAS 2096
ATCC BAA-1315	12	MGAS9429
ATCC 12357	18	J17C
ATCC 10403	22	T22
ATCC 12204	25	A25
ATCC 8135	27	T27
ATCC 12365	38	C107
ATCC 12370	38	C94
ATCC 700497	75	CDC-SS-1147
ATCC 700499	77	CDC-SS-1149
ATCC 700949	89	CDC-SS-1397
ATCC BAA-355	94	NA
ATCC BAA-356	95	NA
ATCC 14289	<i>S. pyogenes</i> com deficiência de proteína M	C203 S
ATCC 49399	Tipo <i>emm</i> não disponível	QC A62
ATCC 51339	Tipo <i>emm</i> não disponível	1805

21.3 Especificidade Analítica (exclusividade)

A especificidade analítica do Xpert Xpress Strep A foi avaliada testando um painel de 70 microrganismos potencialmente causadores de reatividade cruzada, incluindo espécies filogeneticamente relacionadas com *Streptococcus pyogenes* e membros da microflora comensal da garganta (p. ex., outras bactérias, vírus e leveduras). Os 70 organismos testados foram identificados como Gram-positivos (27), Gram-negativos (33) ou reação Gram indeterminada (3), leveduras (1) e vírus (6). Também foram incluídas neste estudo estirpes de estreptococos do Grupo B, estreptococos do Grupo C e estreptococos do Grupo G. Todas as estirpes foram testadas em triplicado em meio para transporte ESwab contendo matriz de exsudado faríngeo simulada a $\geq 10^6$ UFC/ml para bactérias e leveduras e $\geq 10^5$ TCID₅₀/ml para vírus. Todas as três réplicas de todos os 70 organismos foram indicadas como **Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)** pelo Xpert Xpress Strep A (Tabela 11). A especificidade analítica do Xpert Xpress Strep A foi de 100%.

Tabela 11. Especificidade analítica de Xpert Xpress Strep A

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

Microrganismo	Resultados
<i>Escherichia coli</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo A	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Vírus da hepatite B</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Vírus herpes simplex</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Lactococcus lactis</i> subespécie <i>lactis</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Legionella jordanis</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Legionella micdadei</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Legionella pneumophila</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Moraxella catarrhalis</i> (duas estirpes)	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Moraxella lacunata</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Neisseria lactamica</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Neisseria meningitidis</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Neisseria mucosa</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Neisseria sicca</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Neisseria subflava</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)

Microrganismo	Resultados
<i>Peptostreptococcus micros</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Prevotella (Bacteroides) oralis</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Proteus mirabilis</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Proteus vulgaris</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Serratia marcescens</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus anginosus</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus bovis</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus canis</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus constellatus</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus equi</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus intermedius</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus mitis</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus mutans</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus oralis</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)

Microrganismo	Resultados
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus salivarius</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Streptococcus sanguinus</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Treponema denticola</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Veillonella parvula</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Estreptococos A NÃO DETETADO (Strep A NOT DETECTED)

21.4 Contaminação por transferência (carry-over)

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

21.5 Substâncias potencialmente interferentes

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

Não se verificou qualquer interferência de teste na presença das substâncias nas concentrações testadas neste estudo. Todas as amostras positivas e negativas foram corretamente identificadas utilizando o Xpert Xpress Strep A.

Tabela 12. Substâncias potencialmente interferentes testadas

Substância/Classe	Descrição/Substância ativa	Concentração testada
Saliva	100% saliva humana	6,5% (v/v)
Mucina	Ácido siálico ligado, 0,5%–1,5%	2,5% (p/v)
Sangue	Sangue total humano	5,0% (v/v)
Antisséptico	0,092% eucaliptol, 0,042% mentol, 0,060% salicilato de metilo, 0,064% timol	6,5% (v/v) ^a

Substância/Classe	Descrição/Substância ativa	Concentração testada
Medicamento para a tosse	Bromidrato de dextrometorfano USP 10 mg, Guaifenesina USP 200 mg	5 mg/ml
Medicamentos para a constipação e gripe com açúcar	Paracetamol 650 mg, Bromidrato de dextrometorfano 20 mg, Succinato de doxilamina 12,5 mg, Cloridrato de fenilefrina 10 mg	6,5% (v/v)
Medicamentos modificadores de sais	Cloreto de sódio (0,65%)	6,5% (v/v)
Alimentos/bebidas que aumentem a viscosidade salivar	Leite	6,5% (v/v)
Medicamentos modificadores do pH	100% sumo de laranja	6,5% (v/v)
Antiácidos	Hidróxido de alumínio 400 mg (equivalente a gel seco, USP) – antiácido, Hidróxido de magnésio 400 mg – antiácido, Simeticona 40 mg – anti-flatulência	6,5% (v/v)

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

21.6 Interferência microbiana

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

Tabela 13. Organismos comensais testados

Microrganismo		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus intermedius</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus anginosus</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	<i>Streptococcus bovis</i>	<i>Streptococcus oralis</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo A	<i>Streptococcus canis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Streptococcus constellatus</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Neisseria lactamica</i> ^a	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	<i>Streptococcus sanguinus</i>
<i>Peptostreptococcus micros</i>	<i>Streptococcus equi</i>	<i>Treponema denticola</i>
<i>Prevotella (Bacteroides) oralis</i>	<i>Streptococcus gallolyticus</i>	<i>Veillonella parvula</i>

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

22 Referências

1. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Division of Bacterial Diseases. ABCs Report: group A Streptococcus, 2003. 27 de dezembro de 2004. Disponível em: <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/gas03.html>. Consultado em 3 de maio de 2017.
2. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Division of Bacterial Diseases. Scarlet Fever: A Group A Streptococcal Infection. 20 de janeiro de 2015. Disponível em: <http://www.cdc.gov/features/scarletfever/>. Consultado em 22 de outubro de 2015.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (consultar a última edição). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (consultar a última edição).
5. REGULAMENTO (CE) N.º 1272/2008 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO, de 16 de dezembro de 2008, relativo à classificação, rotulagem e embalagem de substâncias e misturas, que altera e revoga a lista de recomendações de prudência, as Diretivas 67/548/CEE e 1999/45/CE, e altera o Regulamento (CE) n.º 1907/2006.
6. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (26 de março de 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

For Information Only - Not a Controlled Copy

23 Locais das sedes da Cepheid

Sede empresarial

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefone: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Sede europeia

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefone: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

24 Assistência técnica

Antes de contactar a assistência técnica da Cepheid, reúna as seguintes informações:

- Nome do produto
- Número de lote
- Número de série do instrumento
- Mensagens de erro (se houver alguma)
- Versão do software e, caso se aplique, número da etiqueta de serviço do computador

Assistência técnica nos Estados Unidos

Telefone: + 1 888 838 3222
E-mail: techsupport@cepheid.com
















Assistência técnica em França

Telefone: + 33 563 825 319
E-mail: support@cepheid europe.com

As informações de contacto de todos os escritórios da assistência técnica da Cepheid estão disponíveis no nosso website: www.cepheid.com/en/support/contact-us.

Termos e Condições da Cepheid podem ser encontrados em www.cepheid.com/en/support/support/order-management.

25 Tabela de símbolos

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



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefone: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com



26 Histórico de revisões

Descrição das Alterações: 301-6574 Rev. E para Rev. F

Finalidade: Para adicionar um novo procedimento de pipeta

Secção	Descrição da alteração
Em todo o documento	“Ensaio” mudou para “teste”, e “folheto informativo” mudou para “instruções de utilização” (Instructions for Use, IFU). Alterações gerais de formatação e pequenas atualizações.
Preparação do Cartucho	Atualização para incluir os passos para dois tipos de pipetas.
Histórico de revisões	Adição de tabela de histórico de revisões.