

GeneXpert[®]
Powered By CEPHEID INNOVATION

Xpert[®] HPV

REF GXHPV-CE-10

Instruções de utilização

CE **IVD**



Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*

301-2585-PT, Rev. J
2025-11

Declarações relativas a marcas registadas, patentes e copyright

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.

© 2014–2025 Cepheid.

Cepheid®, o logótipo da Cepheid, GeneXpert® e Xpert® são marcas comerciais da Cepheid, registadas nos EUA e outros 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.

© 2014–2025 Cepheid.

Consulte Secção 26 Histórico de revisões para uma descrição das alterações.

Xpert® HPV

Apenas para utilização em diagnóstico *in vitro*.

1 Nome proprietário

Xpert® HPV

2 Nome comum ou usual

Teste Xpert HPV

3 Utilização prevista

O teste Xpert HPV é um teste qualitativo *in vitro* para a deteção da região E6/E7 do genoma do ADN viral proveniente do vírus do papiloma humano (HPV) de alto risco em amostras de pacientes. O teste realiza a amplificação múltipla do ADN-alvo por reação em cadeia da polimerase (PCR — Polymerase Chain Reaction) em tempo real de 14 tipos de HPV de alto risco numa só análise. O Xpert HPV identifica especificamente os tipos HPV 16 e HPV 18/45 em dois canais de deteção distintos e apresenta num resultado agrupado de outros 11 tipos de alto risco (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68). As amostras limitam-se a células cervicais colhidas em solução PreservCyt® (Hologic Corp.). As amostras cervicais colhidas em solução PreservCyt que foram pré-tratadas com Ácido Acético Glacial (AAG) para lisar os eritrócitos em excesso para análise citológica foram também validadas para utilização com o teste Xpert HPV.

Indicações para o teste Xpert HPV:

- O teste Xpert HPV pode ser utilizado com uma amostra de Papanicolau para avaliar a presença ou ausência de tipos de HPV de alto risco. Esta informação, juntamente com a avaliação do médico sobre o historial clínico da paciente, outros fatores de risco e diretrizes profissionais, pode ser utilizada para orientar o tratamento da paciente.
- O teste Xpert HPV pode ser utilizado com uma amostra de Papanicolau para avaliar a presença ou ausência dos genótipos 16 e 18/45 do HPV. Esta informação, juntamente com a avaliação do médico sobre o historial clínico da paciente, outros fatores de risco e diretrizes profissionais, pode ser utilizada para orientar o tratamento da paciente.

4 Resumo e explicação

A infecção persistente pelo HPV de alto risco é a principal causa de cancro do colo do útero e é um precursor da neoplasia intra-epitelial cervical (CIN — cervical intraepithelial neoplasia). A presença de HPV esteve implicada em mais de 99% dos cancros do colo do útero em todo o mundo.¹ O HPV é um pequeno vírus não encapsulado, com ADN de cadeia dupla e um genoma de cerca de 8000 nucleótidos. Existem mais de 150 serotipos diferentes de HPV e aproximadamente 40 serotipos de HPV distintos que podem infetar a mucosa anogenital humana.² Contudo, apenas um subconjunto de cerca de 14 destes serotipos é considerado de alto risco para o desenvolvimento de cancro do colo do útero e respetivas lesões precursoras. Dados recentes sugerem que os protocolos e testes para rastreio de ADN do HPV de alto risco, específicos para os serotipos, devem centrar-se nos serotipos de HPV 16, 18 e 45.³ A nível global, os serotipos de HPV 16, 18 e 45 foram encontrados em 75% de todos os carcinomas das células escamosas, tendo-se determinado que estavam associados a cerca de 80% de todos os cancros invasivos do colo uterino.^{4,5}

Nota Nesta publicação, «HPV» ou «HR HPV» significa «HPV de alto risco», exceto indicação em contrário.

5 Princípio do procedimento

O teste Xpert HPV é um teste automatizado para a deteção qualitativa e a diferenciação do ADN de HPV. O teste é realizado nos sistemas do instrumento GeneXpert da Cepheid.

Os sistemas do instrumento GeneXpert automatizam e integram o processamento das amostras, a lise celular, a purificação, a amplificação de ácidos nucleicos e a deteção da sequência-alvo em amostras simples ou complexas utilizando ensaios de PCR em tempo real. Os sistemas são constituídos por um instrumento, um computador e software pré-instalado para execução de testes e visualização dos resultados. Os sistemas requerem a utilização de cartuchos GeneXpert descartáveis, de utilização única que contêm os reagentes de PCR, que alojam a amostra e onde decorrem os processos de PCR. Dado que os cartuchos são independentes, é minimizada a contaminação cruzada entre amostras. Para obter uma descrição completa dos sistemas, consulte o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Dx* ou o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Infinity*.

O teste Xpert HPV inclui reagentes para a deteção de HPV de alto risco. O teste Xpert HPV foi concebido para ser utilizado com amostras cervicais colhidas em PreservCyt com um dispositivo de escovilhão ou uma combinação de escova/espátula endocervical. Pode também utilizar-se amostras cervicais pré-tratadas com certos métodos que envolvem ácido acético glacial (AAG). As amostras cervicais colhidas em solução PreservCyt foram validadas para a utilização com o teste Xpert HPV. Siga as instruções do fabricante para a colheita de amostras cervicais.

Também estão incluídos no cartucho um controlo de adequação da amostra (SAC – Sample Adequacy Control) e um controlo de verificação da sonda (PCC – Probe Check Control). Os reagentes do SAC detetam a presença de uma única cópia do gene humano e verificam se a amostra contém um número adequado de células humanas para realizar uma avaliação qualitativa do estado em termos de HPV. O PCC verifica a reidratação dos reagentes, o enchiamento do tubo de PCR no cartucho, a integridade da sonda e a estabilidade do corante.

Os canais contêm primers e sondas para a deteção de genótipos específicos ou resultados agrupados, conforme indicado a seguir: “SAC; Primary” para o controlo de adequação da amostra, “HPV 16; Primary” para HPV 16, “HPV 18_45; Primary” para o resultado agrupado de HPV 18/45, “P3; Primary” para o resultado agrupado de qualquer dos tipos de HPV 31, 33, 35, 52, ou 58, “P4; Primary” para o resultado agrupado de qualquer um dos tipos de HPV 51 ou 59, e “P5; Primary” para o resultado agrupado de qualquer dos tipos de HPV 39, 56, 66 ou 68. Para ver um exemplo da legenda de um ensaio, consulte a Figura 5.

6 Reagentes e instrumentos

6.1 Materiais fornecidos

O kit Xpert HPV (GXHPV-CE-10) contém reagentes suficientes para processar 10 amostras de controlo de qualidade e/ou amostras clínicas.

O kit contém o seguinte:

Cartuchos Xpert HPV com tubos de reação integrados	10
● Esferas 1 e 2 (lioofilizadas)	1 de cada por cartucho
● Reagente tampão	2,0 ml por cartucho
Pipetas de transferência (1 ml)	10
CD	1
● Ficheiros de definição do teste (Assay Definition Files, ADF)	
● Instruções para importar o ADF para o software GeneXpert	
● Instruções de Utilização (Folheto Informativo)	

Nota As Fichas de Dados de Segurança (FDS) estão disponíveis em www.cepheid.com ou www.cepheidinternational.com, no separador **SUPPORT (ASSISTÊNCIA TÉCNICA)**.

O estabilizador de proteínas de origem bovina presente nas esferas deste produto foi produzido e fabricado a partir de plasma bovino proveniente exclusivamente dos Estados Unidos. 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.

6.2 Conservação e manuseamento

- Conserve os cartuchos e reagentes do Xpert HPV entre 2 °C e 28 °C.
- Não abra um cartucho até que esteja pronto para testar. Utilize os cartuchos dentro de 30 minutos após a abertura da tampa do cartucho.
- Não utilize reagentes ou cartuchos que tenham ultrapassado o prazo de validade.
- Não utilize um cartucho com fuga.

6.3 Materiais necessários, mas não fornecidos

- Amostras cervicais colhidas em PreservCyt com um dispositivo de escovilhão ou uma combinação de escova/espátula
- GeneXpert Dx System ou GeneXpert Infinity System (o número de catálogo varia consoante a configuração): Instrumento GeneXpert, computador, leitor de código de barras, Manual do Operador.
 - GeneXpert Dx System: Versão de software 4.3 ou superior.
 - GeneXpert Infinity-80 e Infinity-48: Software Xpertise versão 6.1 ou superior.
- Manual do operador do GeneXpert Instrument System apropriado
- Impressora (Caso necessite de uma impressora, contacte o Suporte Técnico da Cepheid para tratar da aquisição de uma impressora recomendada.)

7 Advertências e precauções

7.1 Gerais

- Apenas para utilização em diagnóstico *in vitro*.
- Podem estar presentes microrganismos patogénicos em amostras clínicas, incluindo vírus da hepatite e vírus da imunodeficiência humana (HIV). Trate todas as amostras biológicas, incluindo os cartuchos usados, como sendo capazes de transmitir agentes infeciosos. Dado que é frequentemente impossível saber quais as amostras biológicas que poderão ser infeciosas, todas devem ser tratadas aplicando as precauções padrão. Estão disponíveis orientações para o manuseamento de amostras nos Centers for Disease Control and Prevention (Centros de Controlo e Prevenção de Doenças) dos EUA e no Clinical and Laboratory Standards Institute (Instituto de Normas Clínicas e Laboratoriais).^{6,7}
- Siga os procedimentos de segurança da sua instituição para trabalhar com produtos químicos e manusear amostras biológicas.
- As amostras biológicas, dispositivos de transferência e cartuchos usados devem ser considerados como tendo potencial de transmissão de agentes infeciosos, exigindo 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 nacionais ou regionais 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 diretrizes relativas ao manuseamento e à eliminação de resíduos médicos da OMS (Organização Mundial da Saúde).
- Recomenda-se o seguimento das boas práticas de laboratório e a troca de luvas entre o manuseamento de amostras de pacientes diferentes para evitar a contaminação das amostras.

7.2 Colheita, transporte e conservação de amostras

• Colheita de amostras

As amostras cervicais colhidas em solução PreservCyt foram validadas para utilização com o teste Xpert HPV. Siga as instruções do fabricante para a colheita de amostras cervicais.

• Transporte de amostras

As amostras cervicais colhidas em solução PreservCyt podem ser transportadas entre 2 °C e 30 °C. O transporte de amostras de HPV deve obedecer aos regulamentos nacionais, federais, estaduais e locais para o transporte de agentes etiológicos.⁸

• Conservação de amostras

As amostras cervicais colhidas em solução PreservCyt podem ser armazenadas entre 2 °C e 30 °C durante até seis meses após a data de colheita.

7.3 Ensaio/Reagente

- Não substitua os reagentes do Xpert HPV por outros reagentes.
- Não abra a tampa do cartucho Xpert HPV até estar pronto para adicionar uma amostra durante o teste.
- Não utilize um cartucho que tenha caído depois de o ter retirado da embalagem.
- Não agite o cartucho. Agitar ou deixar cair o cartucho depois da abertura do cartucho pode produzir resultados inválidos.
- Não coloque o rótulo do ID da amostra na tampa do cartucho nem na etiqueta do código de barras.
- Não utilize um cartucho que tenha um tubo de reação danificado.
- Cada cartucho de utilização única do Xpert HPV é usado para processar um único teste. Não reutilize cartuchos processados.
- Use bata e luvas limpas. Troque de luvas entre o processamento de cada amostra.
- Na eventualidade de contaminação da área de trabalho ou do equipamento com amostras ou controlos, limpe bem a área contaminada com uma diluição de lixívia doméstica na proporção de 1:10 e depois com uma solução de etanol a 70% ou de isopropanol a 70%. Antes de prosseguir, seque as superfícies de trabalho até ficarem completamente secas.

8 Perigos químicos^{9,10}

Os componentes não são considerados perigosos ao abrigo das diretivas da UE para a classificação e rotulagem de substâncias ou misturas, nem do Sistema Mundial Harmonizado para a classificação e rotulagem de substâncias ou misturas.

9 Procedimento

Antes de iniciar estes procedimentos, certifique-se de que o instrumento GeneXpert está a executar o software GeneXpert Dx versão 4.3 ou superior, ou o software Xpertise versão 6.1 ou superior.

Importante **Inicie o teste nos 30 minutos seguintes à abertura da tampa do cartucho.**

9.1 Preparação do cartucho

Para adicionar a amostra ao cartucho do Xpert HPV:

1. Obtenha os seguintes itens:
 - Cartucho do Xpert HPV.
 - Pipeta de transferência (fornecida). A linha na pipeta indica um volume de enchimento de 1 ml.
 - Amostra de teste adequadamente colhida e rotulada.
2. Ispécione o cartucho do teste para verificar se existem danos. Não utilize se estiver danificado.
3. Abra a tampa do cartucho.
4. Misture a amostra invertendo suavemente o frasco da amostra 8 a 10 vezes ou agitando brevemente no vórtex, a meia velocidade, durante 5 segundos.
5. Desembrulhe a pipeta de transferência.
6. Abra a tampa do frasco da amostra, comprima o bulbo da pipeta de transferência, introduza a pipeta no frasco e solte o bulbo para encher a pipeta de transferência até à linha de 1 ml. Ver Figura 1. Assegure-se de que a pipeta está cheia e não contém bolhas de ar.

Importante **Evite introduzir muco em excesso no cartucho.**

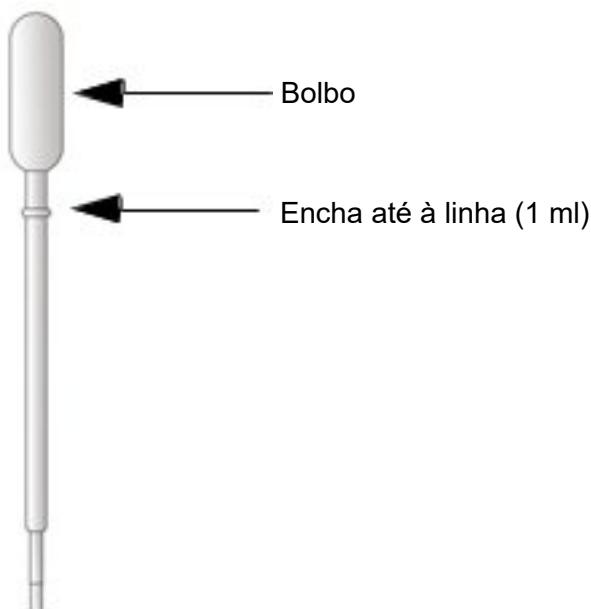


Figura 1. Pipeta de transferência e marca de enchimento

7. Esvazie o conteúdo da pipeta na câmara da amostra do cartucho. Ver Figura 2.



Figura 2. Cartucho Xpert HPV (vista superior)

8. Feche a tampa do cartucho.

9.2 Iniciar o teste

Importante Antes de iniciar o teste, certifique-se de que os ficheiros de definição do ensaio (ADF) para o Xpert HPV foram importados para o software. Esta secção lista os passos básicos para a execução do teste. Para obter instruções detalhadas, consulte o GeneXpert Dx System Operator Manual (Manual do Operador do Sistema GeneXpert Dx) ou o GeneXpert Infinity System Operator Manual (Manual do Operador do Sistema GeneXpert Infinity).

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

Esta secção lista os passos predefinidos para operar o GeneXpert System. Para obter instruções detalhadas, consulte o *GeneXpert Dx System Operator Manual* (Manual do Operador do Sistema GeneXpert Dx) ou o *GeneXpert Infinity System Operator Manual* (Manual do Operador do Sistema GeneXpert Infinity), dependendo do modelo que estiver a utilizar.

1. Ligue o sistema de instrumentos GeneXpert Instrument System:

- Se estiver a utilizar o GeneXpert Dx Instrument, comece por ligar o instrumento e, de seguida, o computador. O software GeneXpert irá iniciar-se automaticamente ou pode ser necessário fazer duplo clique no ícone de atalho do software GeneXpert Dx, no ambiente de trabalho do Windows®.
- ou
- Se estiver a utilizar o instrumento GeneXpert Infinity, ligue o instrumento. O software GeneXpert iniciará automaticamente ou pode ser necessário fazer duplo clique no ícone de atalho do software Xpertise, no ambiente de trabalho do Windows.

2. Inicie sessão no software do GeneXpert Instrument System utilizando o seu nome de utilizador e palavra-passe.

3. Na janela do GeneXpert System, clique em **Create Test** (Criar teste) (GeneXpert Dx) ou clique em **Orders** (Pedidos) e em **Order Test** (Pedir teste) (Infinity). Aparece a janela Create Test (Criar teste). Ver Figura 3.

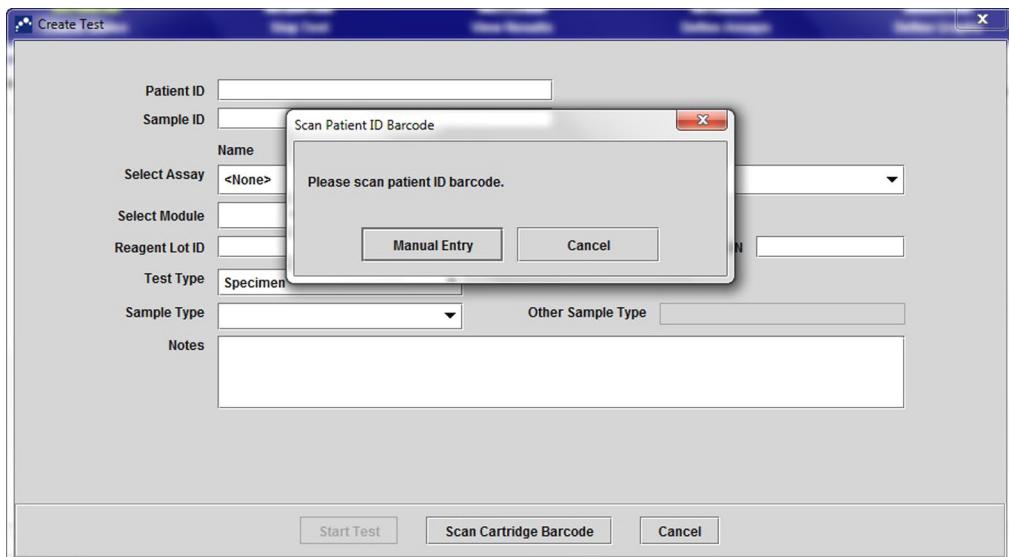


Figura 3. Janela Create Test (Criar teste) do GeneXpert Dx

4. Leia ou introduza a Patient ID (ID do paciente) (opcional). Se introduzir a Patient ID (ID do paciente), certifique-se de que introduz a ID do paciente correta. A ID do paciente está associada aos resultados do teste e aparece na janela View Results (Ver resultados).
5. Leia ou introduza a Sample ID (ID da amostra). Se introduzir a Sample ID (ID da amostra), certifique-se de que introduz a ID da amostra correta. A Sample ID (ID da amostra) é associada aos resultados do teste e é mostrada na janela View Results (Ver resultados) e em todos os relatórios. Aparece a caixa de diálogo Scan Cartridge (Ler cartucho).
6. Leia o código de barras do cartucho Xpert HPV. Aparece a janela Create Test (Criar teste). Utilizando as informações do código de barras, o software preenche automaticamente as caixas para os seguintes campos: Select Assay (Selecionar ensaio), Reagent Lot ID (ID do lote de reagente), Cartridge SN (N/S do cartucho) e Expiration Date (Prazo de validade).

Nota Se o código de barras no cartucho Xpert HPV não for lido, repita o teste com um novo cartucho seguindo o procedimento na Secção 14. Procedimento de repetição do teste.

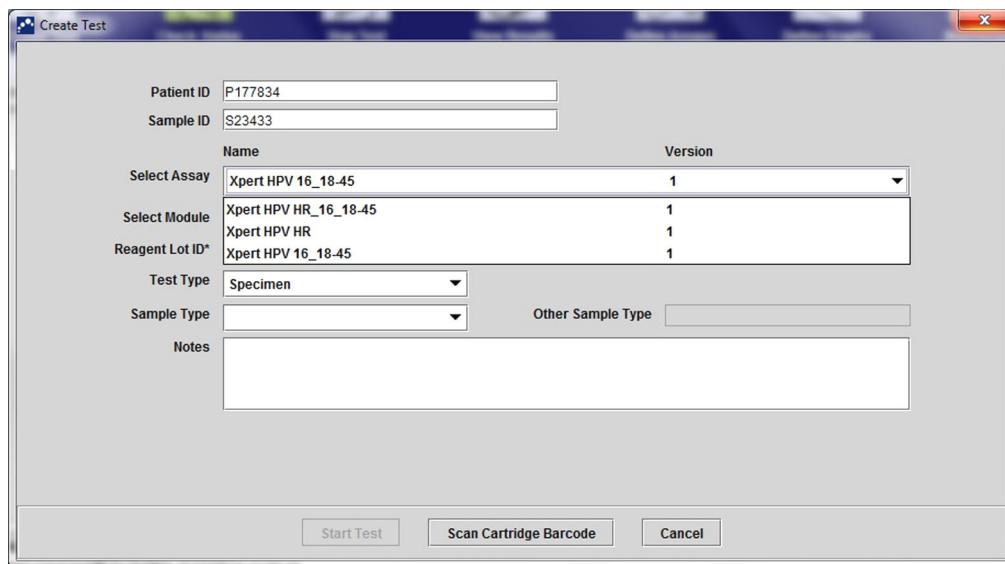


Figura 4. Janela Create Test (Criar teste) do GeneXpert Dx com o menu pendente Select Assay (Selecionar ensaio)

7. No menu pendente **Select Assay** (Selecionar ensaio) (ver Figura 4), selecione o ficheiro de definição do ensaio (ADF) correspondente ao teste de HPV pedido.

O teste Xpert HPV pode ser configurado de modo a predefinir qualquer um dos três ADF, ao critério do laboratório. Os pedidos dos médicos para a determinação reflexa do genótipo de HPV 16 ou HPV 18/45 podem ser solicitados no teste específico para o genótipo de HPV ou, se necessário, analisados como parte de um teste completo de alto risco e genótipo.

- Teste apenas de HPV de alto risco: Selecione **Xpert HPV HR** para obter um resultado global positivo ou negativo para a presença de qualquer um dos 14 tipos de HPV de alto risco detetados. A Figura 5 mostra um exemplo.
- Teste de determinação do genótipo de HPV 16, 18/45: Selecione **Xpert HPV 16_18-45** para obter um resultado positivo ou negativo para:
 - o genótipo de HPV 16, e para
 - o genótipo de HPV 18 ou HPV 45.

Os resultados específicos dos dados de todos os outros serótipos de HPV não são recolhidos nem apresentados. A Figura 6 mostra um exemplo.

- Teste combinado de HPV de alto risco e genótipo de HPV: Selecione **Xpert HPV HR_16_18-45** para obter um resultado positivo ou negativo para o HPV 16, para o HPV 18/45, assim como para a presença de qualquer um dos restantes 11 tipos de alto risco, sob a forma de "Other HR HPV" (Outros HPV de AR). A Figura 7 mostra um exemplo.

Nota Apenas o resultado para o teste selecionado neste passo será recolhido quando o teste for iniciado. Os dados não recolhidos não são recuperáveis.

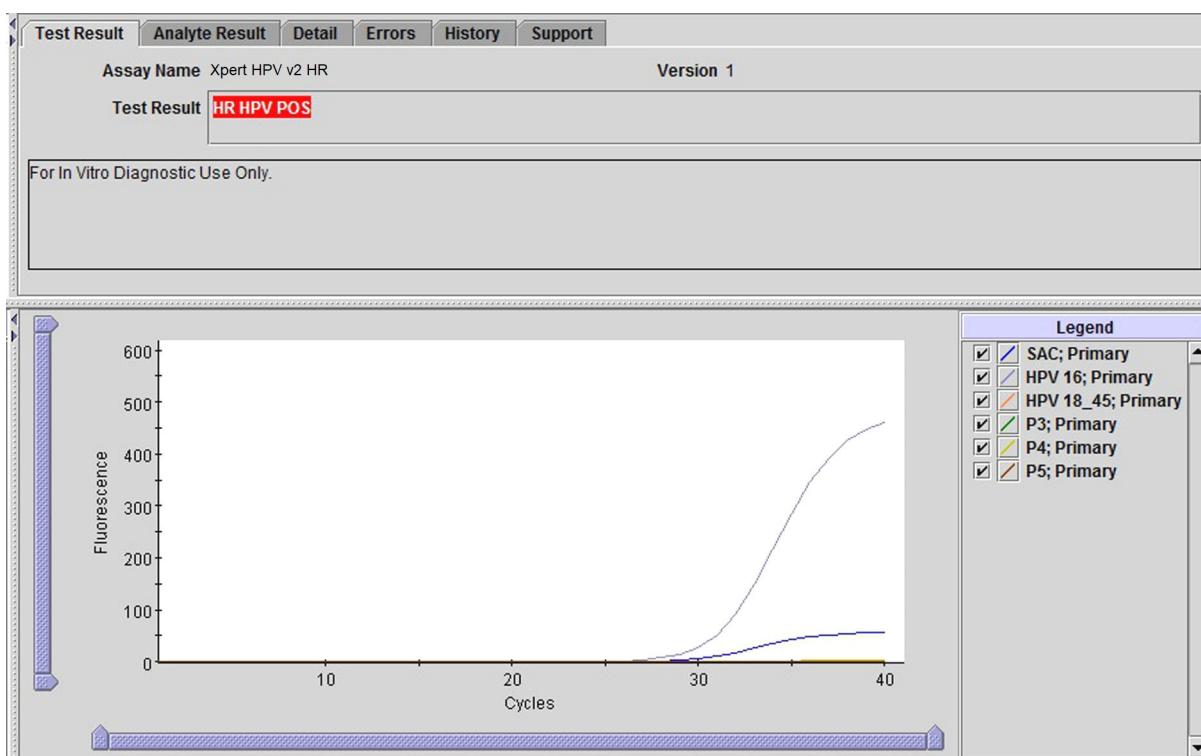


Figura 5. HPV de Alto Risco Positivo

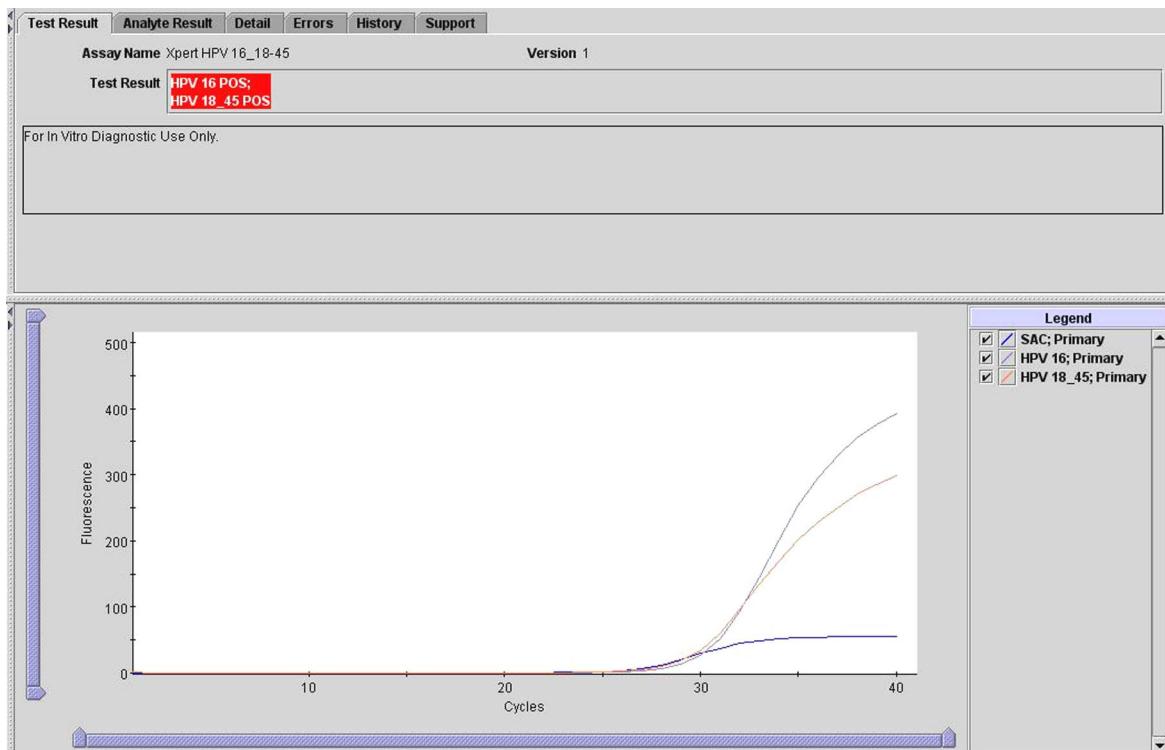


Figura 6. HPV 16_18-45 Positivo

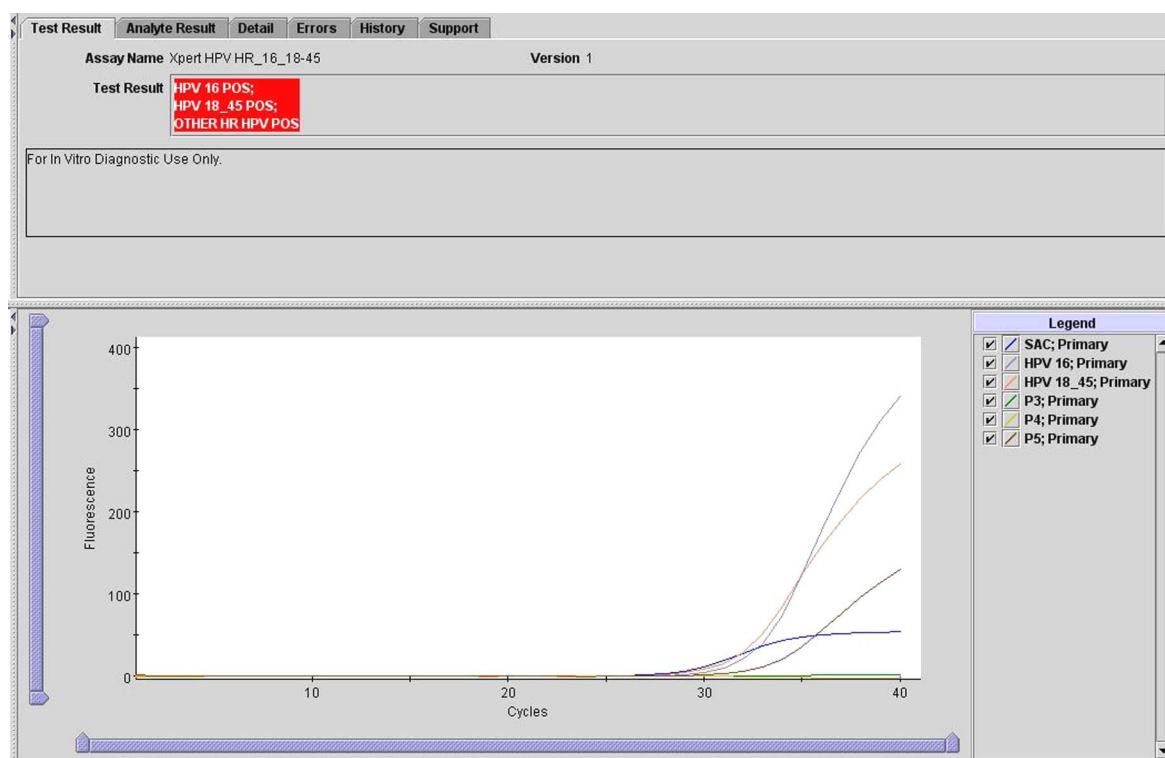


Figura 7. HPV HR_16_18-45 Positivo

8. Clique em **Start Test** (Iniciar teste) (GeneXpert Dx) ou em **Submit** (Enviar) (Infinity). Introduza a sua palavra-passe, se lhe for solicitada.
9. Para o GeneXpert Infinity System, coloque o cartucho na correia transportadora. O cartucho será automaticamente carregado, o teste será executado e o cartucho usado será colocado no recipiente para resíduos.

ou

Para o GeneXpert Dx Instrument:

- a. Abra a porta do módulo do instrumento com a luz verde a piscar e carregue o cartucho.
- b. Feche a porta. O teste começa e a luz verde para de piscar. Quando o teste termina, a luz desliga-se.
- c. Aguarde até o sistema destrancar a porta antes de abrir a porta do módulo e retirar o cartucho.
- d. Os cartuchos usados devem ser eliminados nos recipientes apropriados para resíduos de amostras, de acordo com as práticas padrão da sua instituição.

Nota O tempo para a obtenção de resultados é de aproximadamente 60 minutos.

10 Visualização e impressão de resultados

Para instruções detalhadas sobre a visualização e a impressão dos resultados, consulte o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Dx* ou o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Infinity*.

11 Controlo de qualidade

Cada teste inclui um controlo de verificação da sonda (PCC) e um controlo de adequação da amostra (SAC).

- **Controlo de verificação da sonda (PCC):** Antes do início da reação 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 cumprir os critérios de aceitação validados.
- **Controlo de adequação da amostra (Sample Adequacy Control, SAC):** Os reagentes do SAC detetam a presença de uma única cópia do gene humano presente numa só cópia por célula e monitorizam a presença de ADN humano na amostra.
- **Controlos externos:** Os controlos externos podem ser utilizados de acordo com os organismos de acreditação locais, regionais ou nacionais, conforme aplicável.

12 Interpretação dos Resultados

Os resultados são interpretados pelo GeneXpert Instrument System através da medição de sinais fluorescentes e algoritmos de cálculo integrados, e são apresentados no separador Test Result (Resultado do teste) da janela View Results (Ver resultados). O teste Xpert HPV fornece resultados para os alvos de HPV, de acordo com os resultados e interpretações apresentados na Tabela 1.

Nota Apenas os resultados do teste para o teste selecionado serão recolhidos uma vez que o teste seja iniciado.

Tabela 1. Resultados e interpretações do Xpert HPV

Resultado	Interpretação
HR HPV POS (HPV de AR POS) Ver Figura 9.	O ADN do HPV de alto risco é detetado como positivo. <ul style="list-style-type: none"> ● O ADN do HPV de alto risco alvo tem um Ct (limiar de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) de fluorescência superior ao limite definido. ● SAC: Não aplicável. O SAC é ignorado porque a amplificação do alvo de HPV pode interferir com este controlo. ● PCC: PASS (APROVADO): todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
HPV 16 POS (HPV 16 POS) Ver Figura 11, Figura 13 e Figura 16.	O ADN de HPV 16 é detetado como positivo. <ul style="list-style-type: none"> ● O ADN do HPV 16 alvo tem um Ct dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) de fluorescência superior ao limite definido. ● SAC: Não aplicável. O SAC é ignorado porque a amplificação do alvo de HPV pode interferir com este controlo. ● PCC: PASS (APROVADO): todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
HPV 18_45 POS (HPV 18_45 POS) Ver Figura 14 e Figura 16.	O ADN de HPV 18_45 é detetado como positivo. <ul style="list-style-type: none"> ● O ADN do HPV 18/45 alvo tem um Ct dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) de fluorescência superior ao limite definido. ● SAC: Não aplicável. O SAC é ignorado porque a amplificação do alvo de HPV pode interferir com este controlo. ● PCC: PASS (APROVADO): todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
OTHER HR HPV POS (OUTROS HPV de AR POS) Ver Figura 15 e Figura 16.	O ADN de outros HPV de alto risco é detetado como positivo. <ul style="list-style-type: none"> ● O ADN de outros HPV de alto risco alvo tem um Ct dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) de fluorescência superior ao limite definido. ● SAC: Não aplicável. O SAC é ignorado porque a amplificação do alvo de outros HPV de alto risco pode interferir com este controlo. ● PCC: PASS (APROVADO): todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.

Resultado	Interpretação
HR HPV NEG (HPV de AR NEG) Ver Figura 8.	O ADN de HPV de alto risco é inferior ao limite de deteção. <ul style="list-style-type: none"> • O ADN do HPV de alto risco alvo tem um Ct fora do intervalo válido e/ou um endpoint (ponto final) de fluorescência inferior ao limite definido. • SAC: PASS (APROVADO); a amplificação por PCR do alvo do SAC apresenta um Ct dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) de fluorescência superior ao limite definido. • PCC: PASS (APROVADO); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
HPV 16 NEG (HPV 16 NEG) Ver Figura 10, Figura 12, Figura 14 e Figura 15.	O ADN de HPV 16 é inferior ao limite de deteção. <ul style="list-style-type: none"> • O ADN do HPV 16 alvo tem um Ct fora do intervalo válido e/ou um endpoint (ponto final) de fluorescência inferior ao limite definido. • SAC: PASS (APROVADO); a amplificação por PCR do alvo do SAC apresenta um Ct dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) de fluorescência superior ao limite definido. • PCC: PASS (APROVADO); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
HPV 18_45 NEG (HPV 18_45 NEG) Ver Figura 10, Figura 11, Figura 12, Figura 13 e Figura 15.	O ADN de HPV 18-45 é inferior ao limite de deteção. <ul style="list-style-type: none"> • O ADN do HPV 18/45 alvo tem um Ct fora do intervalo válido e/ou um endpoint (ponto final) de fluorescência inferior ao limite definido. • SAC: PASS (APROVADO); a amplificação por PCR do alvo do SAC apresenta um Ct dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) de fluorescência superior ao limite definido. • PCC: PASS (APROVADO); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
OTHER HR HPV NEG (OUTROS HPV de AR NEG) Ver Figura 12, Figura 13 e Figura 14.	O ADN de outros HPV de alto risco é inferior ao limite de deteção. <ul style="list-style-type: none"> • O ADN de outros HPV de alto risco alvo tem um Ct fora do intervalo válido e/ou um endpoint (ponto final) de fluorescência inferior ao limite definido. • SAC: PASS (APROVADO); a amplificação por PCR do alvo do SAC apresenta um Ct dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) de fluorescência superior ao limite definido. • PCC: PASS (APROVADO); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
INVALID (INVÁLIDO) Consulte a Figura 17.	Não é possível determinar a presença ou ausência de ADN-alvo de HPV. Repita o teste de acordo com as instruções na Secção 14. Procedimento de repetição do teste. <ul style="list-style-type: none"> • SAC: FAIL (FALHOU); o Ct do SAC está fora do intervalo válido e/ou um endpoint (ponto final) de fluorescência é inferior ao limite definido. • PCC: PASS (APROVADO); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
ERROR (ERRO)	Não é possível determinar a presença ou ausência de ADN-alvo de HPV. Repita o teste de acordo com as instruções na Secção 14. Procedimento de repetição do teste. <ul style="list-style-type: none"> • SAC: NO RESULT (SEM RESULTADO) • PCC: FAIL (FALHOU)*; um ou todos os resultados de verificação da sonda falharam. <p>* Se a verificação da sonda tiver sido aprovada, o erro foi causado porque o limite máximo da pressão excedeu o intervalo aceitável ou porque houve falha de um componente do sistema.</p>
NO RESULT (SEM RESULTADO)	Não é possível determinar a presença ou ausência de ADN-alvo de HPV. Repita o teste de acordo com as instruções na Secção 14. Procedimento de repetição do teste. NO RESULT (SEM RESULTADO) indica que foram colhidos dados insuficientes. Por exemplo, o operador parou um teste que estava em curso ou ocorreu uma falha da energia elétrica. <ul style="list-style-type: none"> • HPV: NO RESULT (SEM RESULTADO) • SAC: NO RESULT (SEM RESULTADO) • PCC: NA (não aplicável)

Os ecrãs apresentados nesta secção refletem exemplos utilizando os três ensaios. Figura 8 e a Figura 9 utilizam o **Nota** Xpert HPV HR, a Figura 10 e a Figura 11 utilizam o Xpert HPV 16_18-45, e a Figura 12 à Figura 14 utilizam o Xpert HPV HR_16_18-45 no menu pendente. (Ver Secção 9.2. Iniciar o teste e o menu pendente ilustrado em Figura 4.)

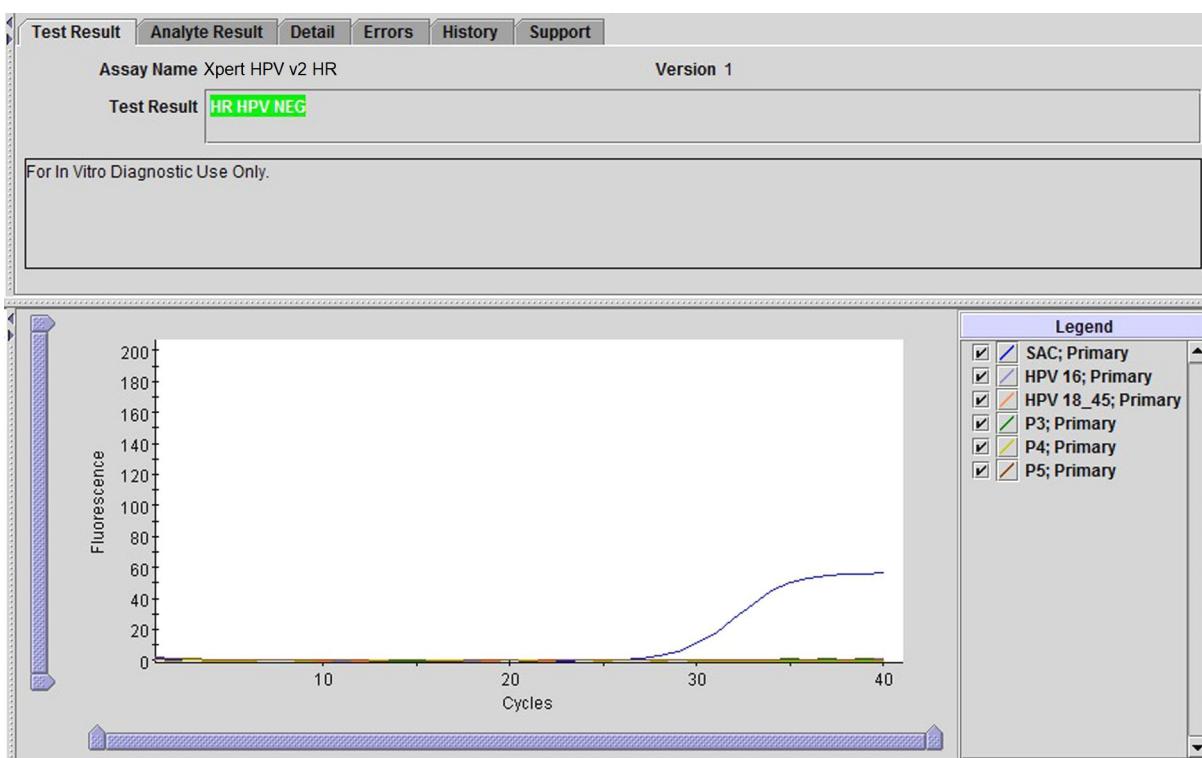


Figura 8. HPV de Alto Risco Negativo (resultado com o Xpert HPV HR)

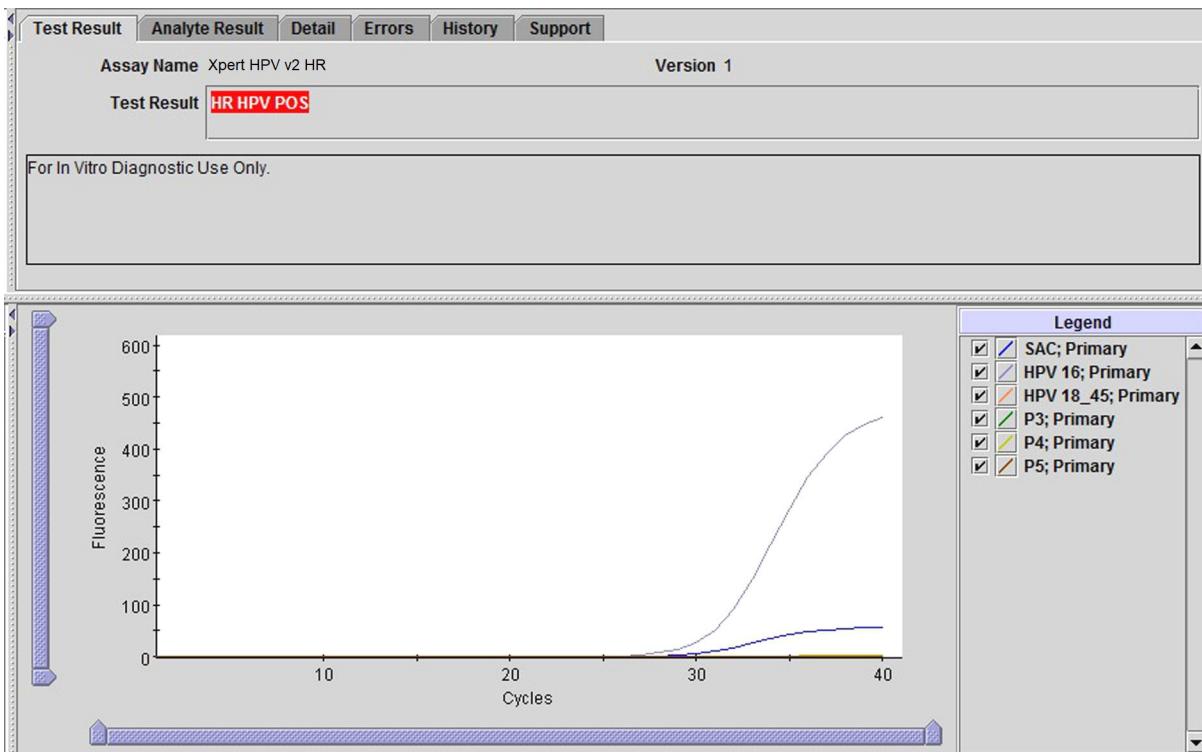


Figura 9. HPV de Alto Risco Positivo (resultado com o Xpert HPV HR)

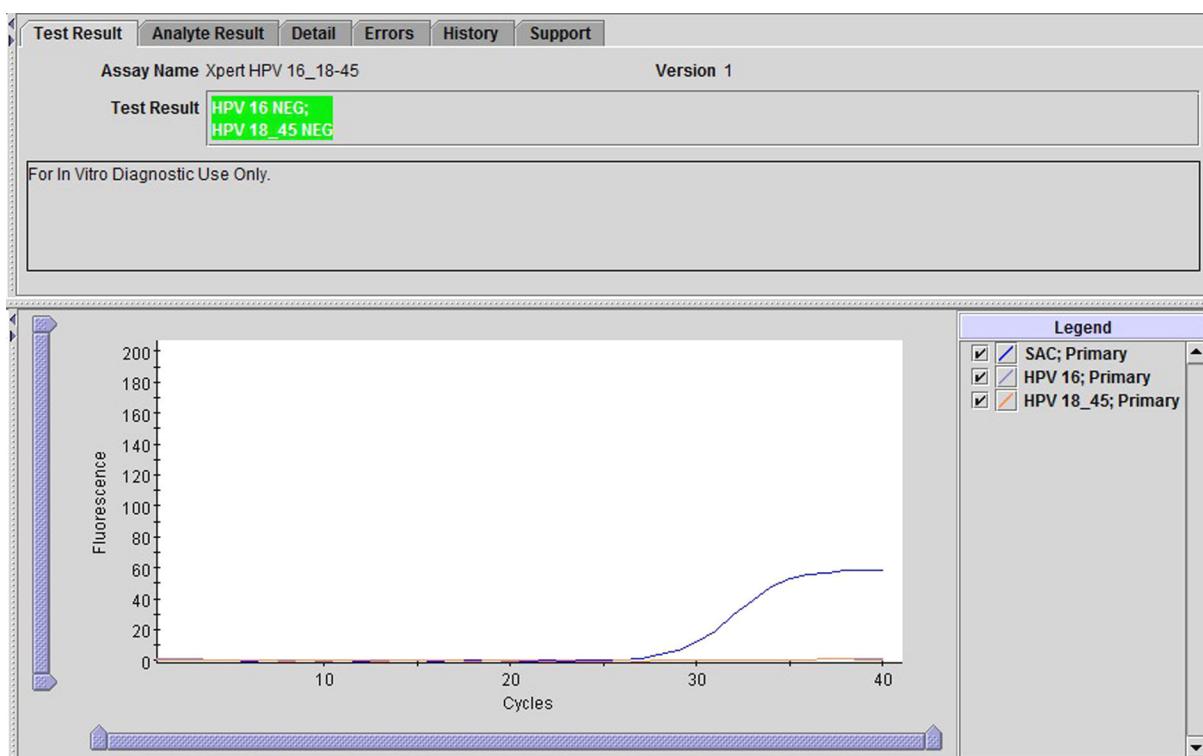


Figura 10. HPV 16 Negativo; HPV 18-45 Negativo (resultado com o Xpert HPV 16_18-45)

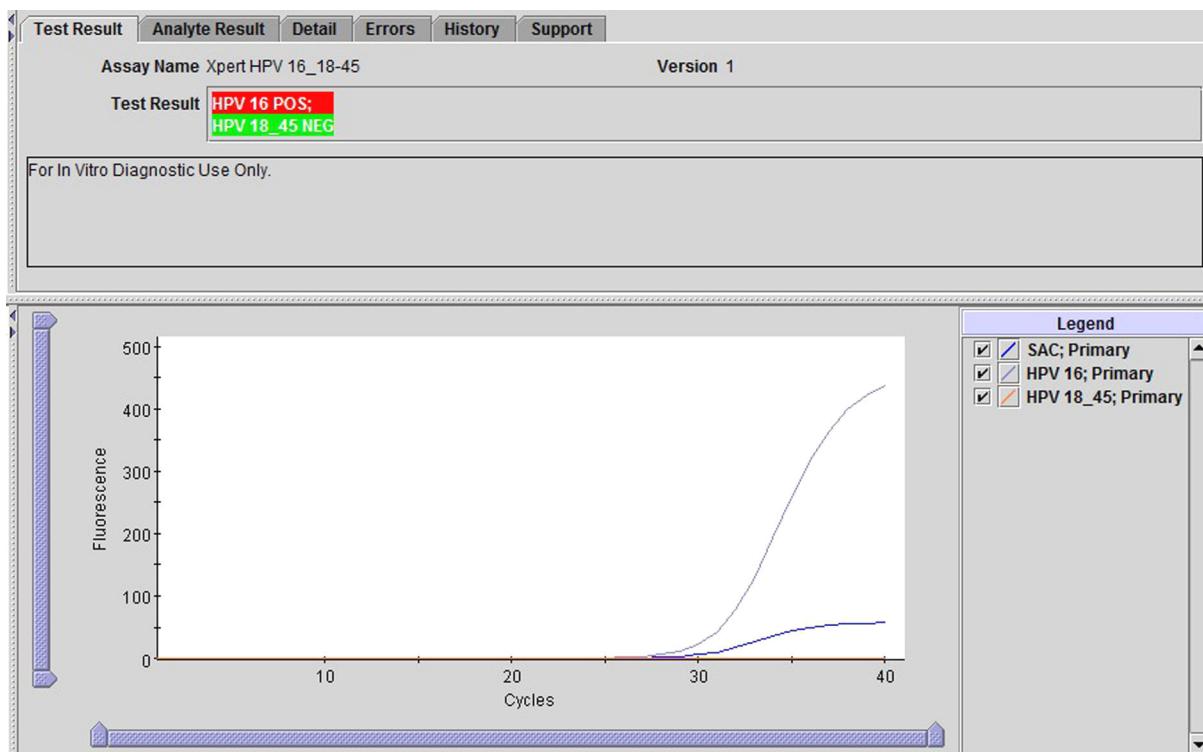


Figura 11. HPV 16 Positivo; HPV 18-45 Negativo (resultado com o Xpert HPV 16_18-45)

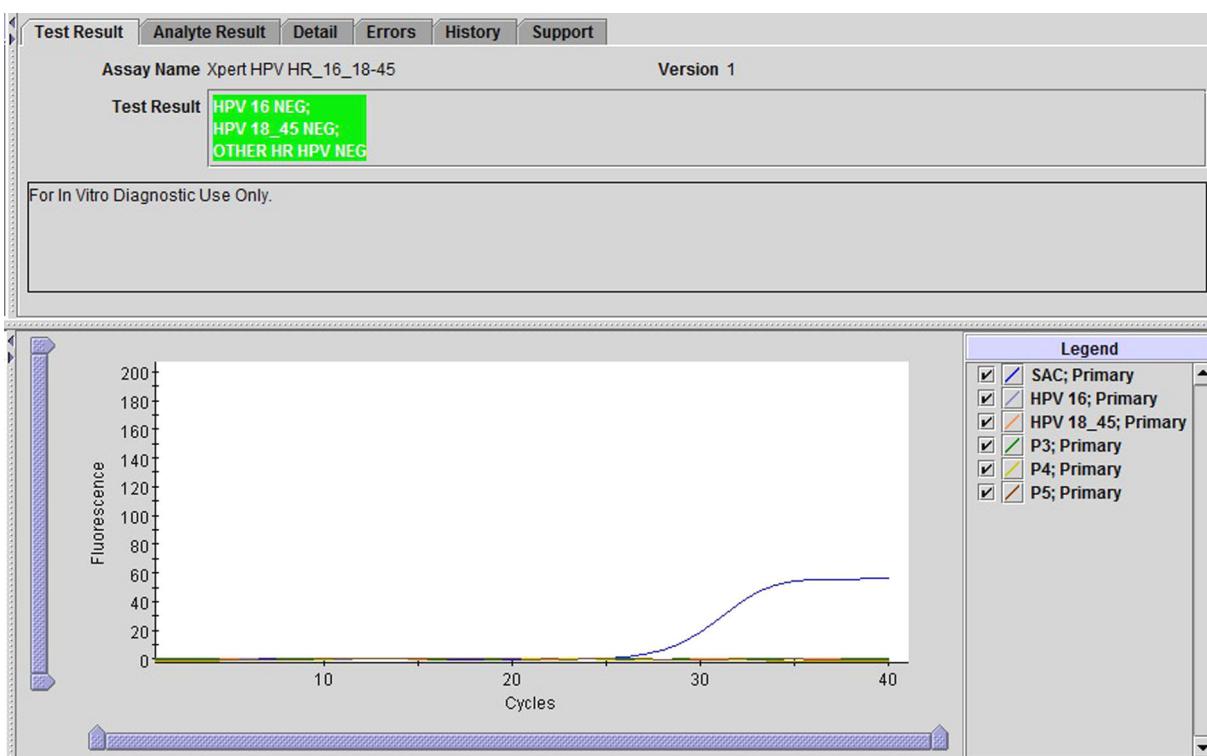


Figura 12. HPV 16 Negativo; HPV 18-45 Negativo; Outros HPV de Alto Risco Negativos (resultado com o Xpert HPV HR_16_18-45)

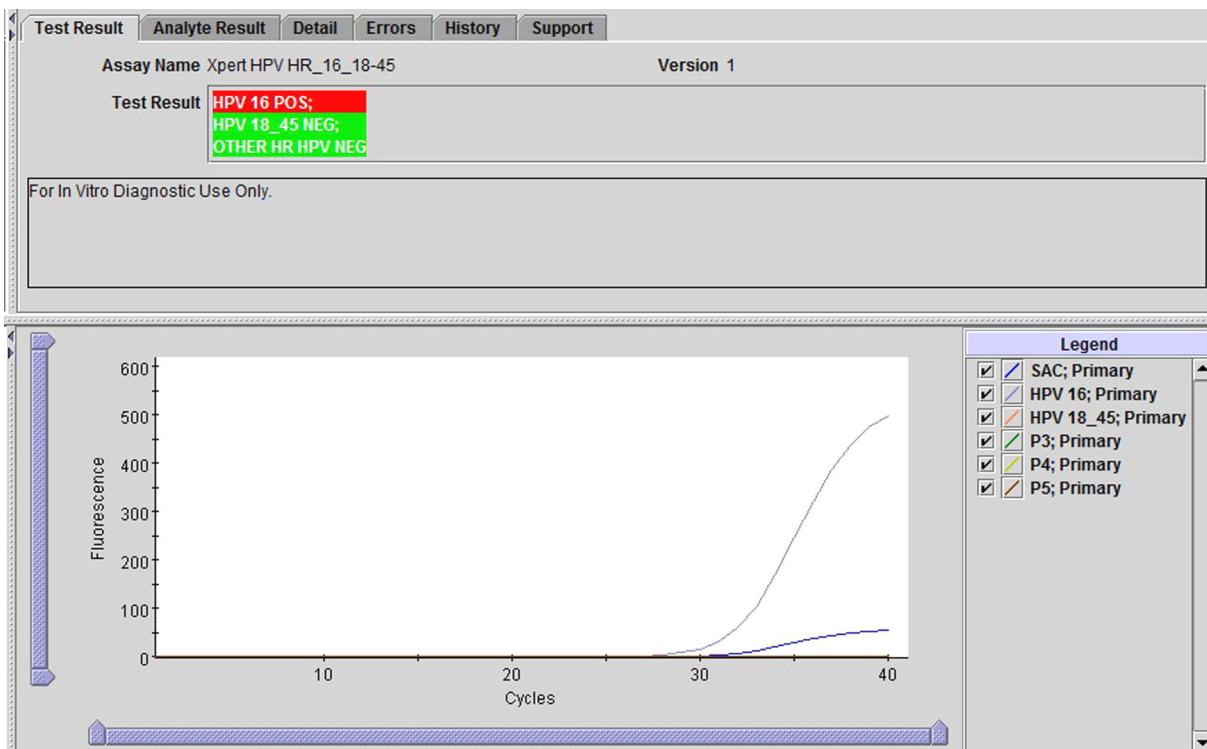


Figura 13. HPV 16 Positivo; HPV 18-45 Negativo; Outros HPV de Alto Risco Negativos (resultado com o Xpert HPV HR_16_18-45)

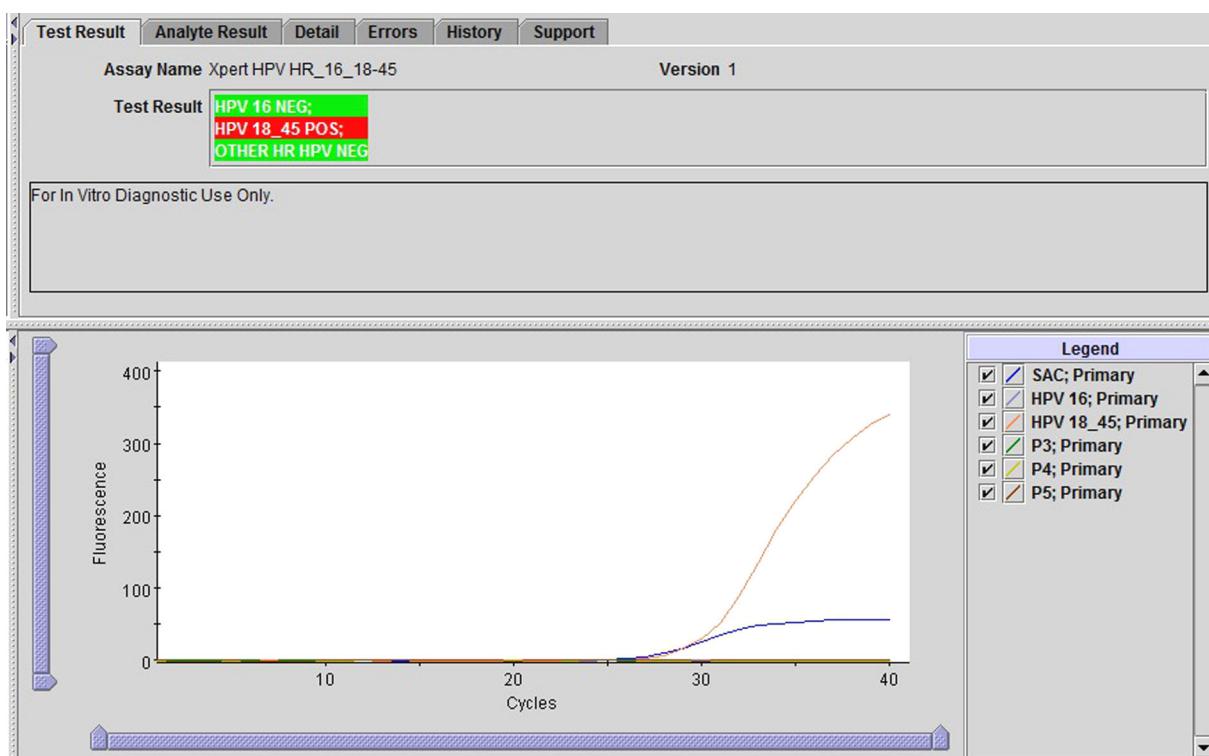


Figura 14. HPV 16 Negativo; HPV 18-45 Positivo; Outros HPV de Alto Risco Negativos (resultado com o Xpert HPV HR_16_18-45)

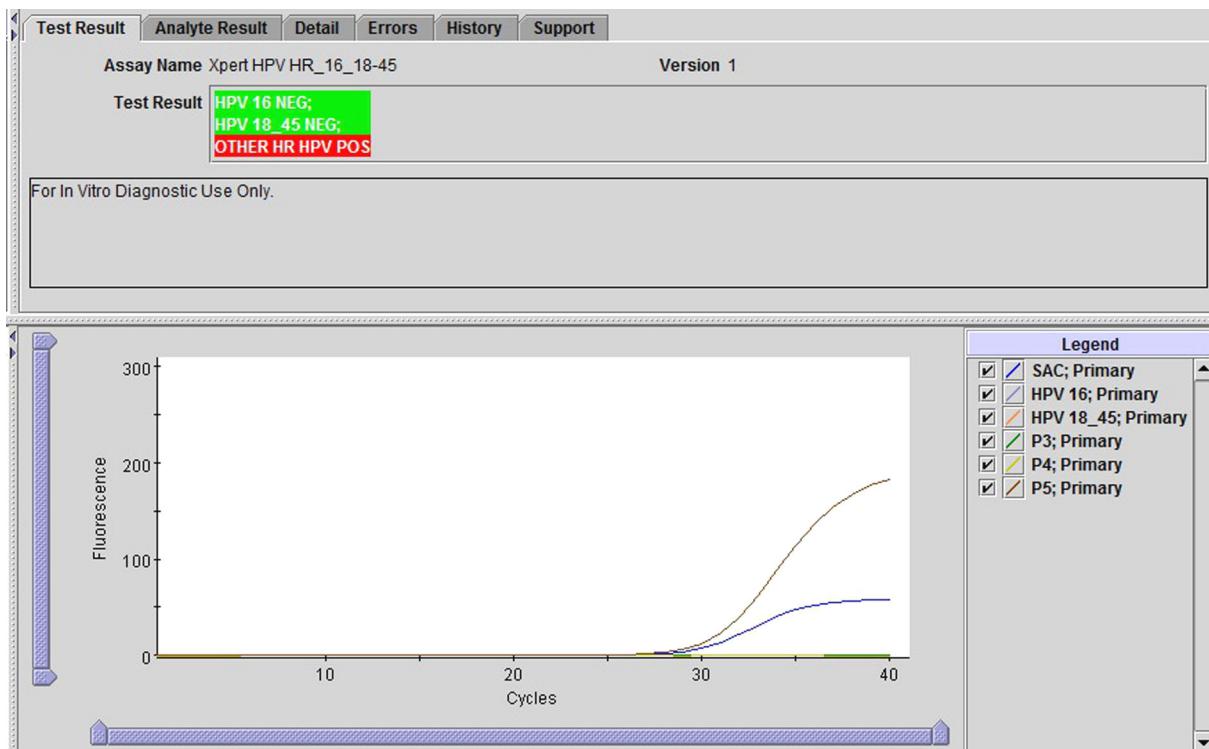


Figura 15. HPV 16 Negativo; HPV 18-45 Negativo; Outros HPV de Alto Risco Positivos (resultado com o Xpert HPV HR_16_18-45)

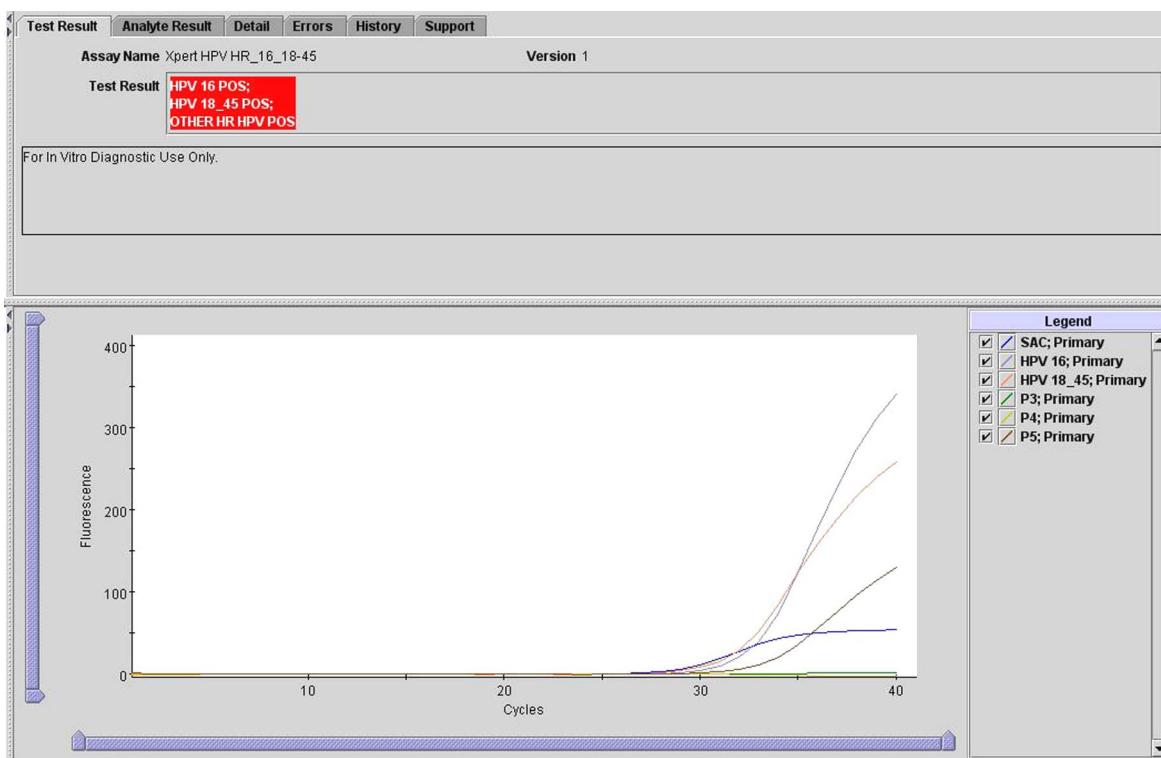


Figura 16. HPV 16 Positivo; HPV 18-45 Positivo; Outros HPV de Alto Risco Positivos (resultado com o Xpert HPV HR_16_18-45)

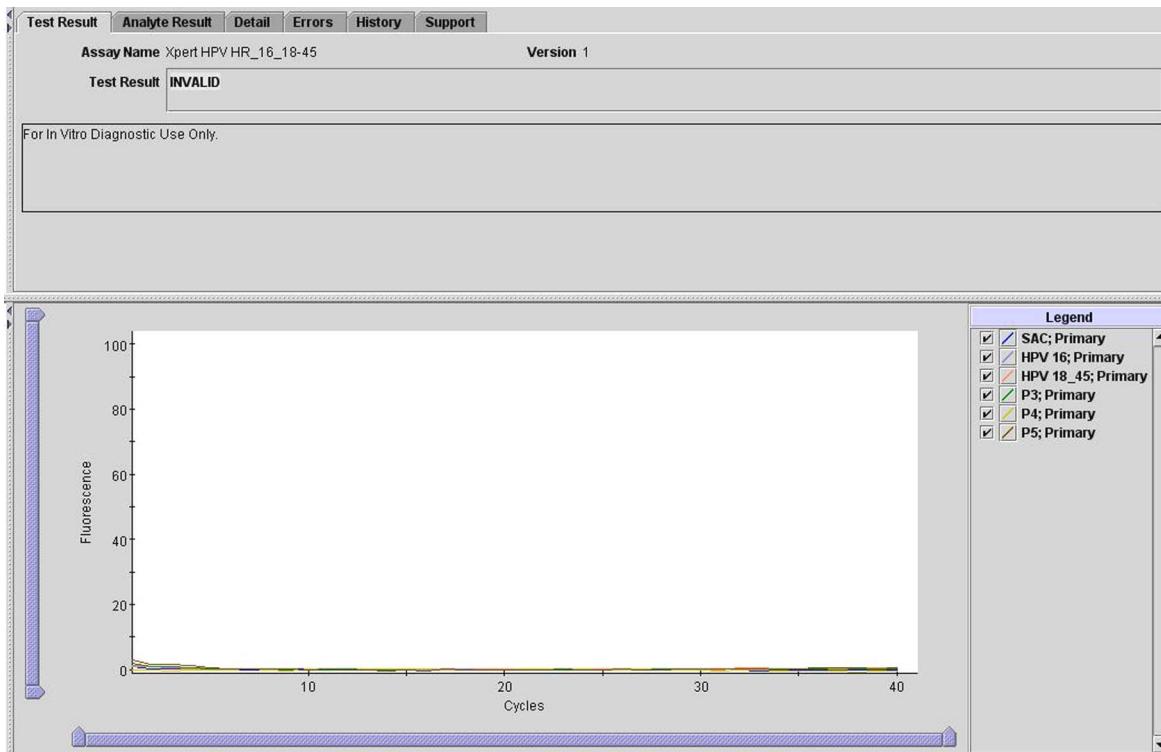


Figura 17. HPV HR_16_18-45 Inválido (resultado com o Xpert HPV HR_16_18-45)

13 Motivos para repetir o teste

Se ocorrer algum dos seguintes resultados de teste, repita o teste de acordo com as instruções na Secção 14. Procedimento de repetição do teste.

- Um resultado **INVALID (INVÁLIDO)** indica que o SAC falhou, a amostra não foi devidamente processada, a PCR foi inibida ou a amostra não era a adequada.
- Um resultado **ERROR (ERRO)** indica que o teste foi abortado, possivelmente porque o tubo de reação não foi devidamente enchedo, foi detetado um problema de integridade da sonda de reagentes, os limites de pressão foram excedidos, uma verificação da sonda falhou ou foi detetado um erro de posicionamento da válvula.
- Um resultado **NO RESULT (SEM RESULTADO)** indica que foram recolhidos dados insuficientes. Por exemplo, o operador parou um teste que estava em curso ou ocorreu uma falha da energia elétrica.

14 Procedimento de repetição do teste

- Repita o teste com um cartucho novo (não reutilize o cartucho). Ver Secção 9. Procedimento.
- Obter a amostra que sobrou.
- Se o volume de amostra restante for insuficiente ou se a repetição do teste continuar a produzir um resultado **INVALID (INVÁLIDO)**, **ERRO (ERRO)** ou **SEM RESULTADO (NO RESULT)**, colha uma amostra nova e repita o teste com um cartucho novo.

15 Limitações

- Dado que a deteção do HPV depende do ADN presente na amostra, a fiabilidade dos resultados depende da colheita, manuseamento e conservação corretos da amostra.
- O teste Xpert HPV só foi validado com amostras cervicais colhidas em solução PreservCyt utilizando um dispositivo de escovilhão ou uma combinação de escova/espátula endocervical.
- Podem obter-se resultados de teste erróneos devido a colheita de amostras inadequada, erro técnico, confusão entre amostras ou porque o número de cópias de ADN de HPV é inferior ao limite de deteção do teste.
- O teste Xpert HPV foi validado utilizando apenas os procedimentos incluídos neste folheto informativo. Qualquer modificação destes procedimentos pode alterar o desempenho do teste.
- Pode observar-se interferência com o ensaio na presença de: sangue total ($\geq 0,25\%$ v/v), células mononucleares de sangue periférico (PBMC) ($\geq 1 \times 10^6$ células/ml), *Candida albicans* ($\geq 1 \times 10^8$ células/ml), creme anti-prurido Vagisil ($\geq 0,25\%$ p/v) ou gel hidratante Vagi Gard ($\geq 0,5\%$ p/v).
- A presença de cremes vaginais espessos ($> 0,25\%$ p/v) na amostra pode originar a interrupção do teste devido à pressão.
- Não foram determinados os efeitos de outras potenciais variáveis como corrimento vaginal, utilização de tampões, duche vaginal e variáveis de colheita de amostras.
- O teste Xpert HPV fornece resultados qualitativos. Não pode ser estabelecida nenhuma correlação entre a magnitude do valor de Ct e o número de células numa amostra infetada.
- O desempenho do teste Xpert HPV não foi avaliado em pacientes com idade inferior a 18 anos.
- O desempenho do teste Xpert HPV não foi avaliado em mulheres que realizaram histerectomia.
- O teste Xpert HPV não foi validado para a utilização com amostras de esfregaço vaginal colhidas com zaragatoa por um médico ou pela paciente.
- O teste Xpert HPV não foi validado com pacientes atualmente em tratamento com agentes antimicrobianos para infecções como clamídia ou gonorreia.
- Como no caso de muitos testes de diagnóstico, os resultados do teste Xpert HPV devem ser interpretados em conjunto com outros dados clínicos e de laboratório ao dispor do médico.
- O desempenho do teste Xpert HPV não foi avaliado em indivíduos vacinados contra o HPV.
- O teste Xpert HPV não foi avaliado em casos de suspeita de abuso sexual.
- A prevalência da infecção por HPV numa população pode afetar o desempenho.
- Amostras que contenham menos de 1 ml de solução PreservCyt são consideradas inadequadas para o teste Xpert HPV.
- O desempenho do teste Xpert HPV não foi avaliado em amostras cervicais pré-processadas para revisão citológica utilizando outros processadores além do ThinPrep 2000 Processor.
- Um resultado negativo no teste Xpert HPV não exclui a possibilidade de anomalias citológicas ou de CIN2, CIN3 ou cancro futuros ou subjacentes.
- O teste Xpert HPV deteta os genes E6/E7 do ADN viral dos serótipos de HPV de alto risco 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68. Este teste não deteta os genes E6/E7 do ADN de serótipos de HPV de baixo risco

(p. ex., 6, 11, 42, 43, 44) dado que não existe utilidade clínica na avaliação da presença de serótipos de HPV de baixo risco no contexto do rastreio do cancro do colo do útero.

- A deteção de ADN de HPV de alto risco depende do número de cópias presentes na amostra e pode ser afetada pelos métodos de colheita das amostras, por fatores relacionados com os pacientes, pela fase da infecção e pela presença de substâncias interferentes.
- A utilização deste produto tem de estar limitada ao pessoal com formação na utilização do teste Xpert HPV.
- Podem ocorrer resultados positivos falsos ou negativos falsos com este teste.
- Mutações ou polimorfismos nas regiões de ligação do iniciador ou da sonda podem afetar a deteção dos serótipos de HPV alvo, originando resultados falsos negativos.

16 Desempenho clínico

As características do desempenho clínico do teste Xpert HPV foram avaliadas num estudo multicêntrico de duas fases (sete centros nos EUA), prospetivo, que incluiu mulheres de todas as idades encaminhadas para avaliação colposcópica com base num ou mais resultados anormais anteriores no teste de Papanicolau, num resultado anormal no teste de Papanicolau combinado com um resultado positivo num teste para HPV de alto risco ou noutra suspeita clínica de cancro do colo do útero. Foram colhidas duas amostras em ThinPrep (Amostra A e Amostra B) de cada participante no momento da colposcopia, de modo a apoiar a análise citológica e um teste de comparação entre o teste Xpert HPV e dois testes de HPV de alto risco aprovados pela FDA. As análises realizadas com estes métodos de comparação foram realizadas segundo os respetivos folhetos informativos para diagnóstico in vitro (IVD) nos EUA. A Amostra A foi processada para análise citológica, seguida de análise pelo teste Xpert HPV. A Amostra B foi reservada para a análise do HPV com os testes comparativos para o HPV e com o teste Xpert HPV. Ambas as amostras foram colhidas mediante uma combinação de escova/espátula endocervical, de acordo com o folheto informativo do ThinPrep. Foram colhidas, pelo menos, duas biopsias por «punch» de cada participante, assim como uma curetagem endocervical (endocervical curettage — ECC) para avaliações colposcópicas insatisfatórias com má visualização da junção escamocolunar. A revisão anatomo-patológica das amostras da biopsia e da curetagem endocervical ECC foi primeiro realizada localmente para fins de controlo convencional dos cuidados e da paciente, sendo depois analisada retrospectivamente, com ocultação, por um painel de três peritos em anatomia patológica para determinar um consenso final quanto ao estado da doença cervical. A Fase I do recrutamento incluiu 144 participantes (intervalo de idades: 20–70 anos) com 31 casos \geq CIN2. Os dados da Fase I foram utilizados para calcular um conjunto de valores de «cutoff» clínicos para o ensaio relativamente aos parâmetros de avaliação da doença \geq CIN2 e \geq CIN3 utilizando uma abordagem que utiliza a curva de característica do receptor operante (receiver operator characteristic — ROC). A Fase II do recrutamento incluiu 564 participantes (intervalo de idades: 18–75 anos) com 111 casos \geq CIN2. Os dados da Fase II foram utilizados para refinar os valores de «cutoff» clínicos relativamente aos parâmetros de avaliação da doença \geq CIN2 e \geq CIN3 utilizando uma curva ROC. Retrospectivamente, realizou-se uma análise de homogeneidade para confirmar a agrupabilidade dos resultados das Fases I e II; os resultados são agrupáveis entre as várias populações e parâmetros das amostras.

A sensibilidade e a especificidade clínicas do teste Xpert HPV, do método de comparação 1 e do método de comparação 2 no conjunto de dados da Fase II, relativamente a um estado patológico \geq CIN2, encontram-se resumidas na Tabela 2.

Tabela 2. Desempenho clínico relativamente a estados patológicos \geq CIN2^a

	Teste Xpert HPV (Amostra A) ^b	Teste Xpert HPV (Amostra B) ^c	Método de comparação 1 ^d	Método de comparação 2 ^e
Sensibilidade	(99/109) 90,8% (83,8% – 95,5%)	(100/110) 90,9% (83,9% – 95,6%)	(103/111) 92,8% (86,3% – 96,8%)	(96/111) 86,5% (78,7% – 92,2%)
Especificidade	(182/429) 42,4% (37,7% – 47,3%)	(194/446) 43,5% (38,8% – 48,2%)	(178/453) 39,3% (34,8% – 44,0%)	(212/451) 47,0% (42,3% – 51,7%)
Valor preditivo positivo	(99/346) 28,6% (23,8% – 33,7%)	(100/352) 28,4% (23,8% – 33,4%)	(103/378) 27,2% (22,8% – 32,0%)	(96/335) 28,7% (23,9% – 33,8%)
Valor preditivo negativo	(182/192) 94,8% (90,6% – 97,5%)	(194/204) 95,1% (91,2% – 97,6%)	(178/186) 95,7% (91,7% – 98,1%)	(212/227) 93,4% (89,3% – 96,3%)

^a As estimativas pontuais são as indicadas. Os intervalos de confiança são IC de 95% obtidos pelo teste exato de Fisher.

^b n = 538. Nove amostras de quantidade não suficiente (QNS) para testes Xpert; 17 amostras indeterminadas após teste inicial e repetição.

^c n = 556. Oito amostras indeterminadas após teste inicial e repetição.

^d n = 564.

^e n = 562. Duas amostras indeterminadas após teste inicial e repetição.

A sensibilidade e a especificidade clínicas do teste Xpert HPV, do método de comparação 1 e do método de comparação 2 no conjunto de dados da Fase II, relativamente a um estado patológico \geq CIN3, encontram-se resumidas na Tabela 3.

Tabela 3. Desempenho clínico relativamente a estados patológicos \geq CIN3^a

	Teste Xpert HPV (Amostra A) ^b	Teste Xpert HPV (Amostra B) ^c	Método de comparação 1 ^d	Método de comparação 2 ^e
Sensibilidade	(68/72) 94,4% (86,4% – 98,5%)	(69/73) 94,5% (86,6% – 98,5%)	(71/74) 95,9% (88,6% – 99,2%)	(64/74) 86,5% (76,5% – 93,3%)
Especificidade	(187/465) 40,2% (35,7% – 44,8%)	(199/482) 41,3% (39,6% – 45,8%)	(182/489) 37,2% (32,9% – 41,7%)	(216/487) 44,4% (39,9% – 48,9%)
Valor preditivo positivo	(68/346) 19,7% (15,6% – 24,2%)	(69/352) 19,6% (15,6% – 24,1%)	(71/378) 18,8% (15,0% – 23,1%)	(64/335) 19,1% (15,0% – 23,7%)
Valor preditivo negativo	(187/191) 97,9% (94,7% – 99,4%)	(199/203) 98,0% (95,0% – 99,5%)	(182/185) 98,4% (95,3% – 99,7%)	(216/226) 95,6% (92,0% – 97,9%)

^a As estimativas pontuais são as indicadas. Os intervalos de confiança são IC de 95% obtidos pelo teste exato de Fisher.

^b n = 537. Nove amostras de QNS para testes Xpert; 17 amostras indeterminadas após teste inicial e repetição; uma amostra não obteve consenso quanto a ser CIN2 ou CIN3.

^c n = 555. Oito amostras indeterminadas após teste inicial e repetição; uma amostra não obteve consenso quanto a ser CIN2 ou CIN3.

^d n = 563. Uma amostra não obteve consenso quanto a ser CIN2 ou CIN3.

^e n = 561. Duas amostras indeterminadas após teste inicial e repetição; uma amostra não obteve consenso quanto a ser CIN2 ou CIN3.

Uma avaliação da concordância analítica no conjunto de dados da Fase II demonstrou uma concordância global entre o teste Xpert HPV e ele próprio (Amostra A vs. Amostra B; n = 533 comparações emparelhadas) de 94,6% (IC 95% 92,3 – 96,3; estatística Kappa 0,88). A concordância global entre o teste Xpert HPV (Amostra B) e o método de comparação 1 (n = 556 comparações emparelhadas) foi de 92,4% (IC 95% 89,9 – 94,5; estatística Kappa 0,83). A concordância global entre o teste Xpert HPV (Amostra B) e o método de comparação 2 (n = 554 comparações emparelhadas) foi de 87,4% (IC 95% 84,3 – 90,0; estatística Kappa 0,73).

O desempenho clínico do teste Xpert HPV para as amostras do teste de Papanicolau A e B, ordenadas por grupo etário das participantes, foi determinado para os estados patológicos \geq CIN2 e \geq CIN3. O desempenho clínico relativamente a doença \geq CIN2 é apresentado na Tabela 4 e o desempenho clínico relativamente a doença \geq CIN3 é apresentado na Tabela 5.

Tabela 4. Desempenho do teste Xpert HPV vs. doença \geq CIN2, por grupo etário

Grupo etário	Pap A		Pap B	
	Sensibilidade (IC de 95%)	Especificidade (IC de 95%)	Sensibilidade (IC de 95%)	Especificidade (IC de 95%)
20-29	95,7% (85,5–99,5)	25,8% (19,1–33,4)	95,7% (85,5–99,5)	32,1% (24,9–39,9)
30-39	91,7% (77,5–98,2)	46,4% (38,3–54,6)	94,6% (81,8–99,3)	44,3% (36,4–52,4)
40-49	88,9% (65,3–98,6)	44,8% (32,6–57,4)	88,9% (65,3–98,6)	45,8% (34,0–58,0)
50-59	71,4% (29,0–96,3)	62,8% (46,7–77,0)	71,4% (29,0–96,3)	64,4% (48,8–78,1)
\geq60	100% (2,5–100)	33,3% (9,9–65,1)	100% (2,5–100)	30,8% (9,1–61,4)

Tabela 5. Desempenho do teste Xpert HPV vs. doença \geq CIN3, por grupo etário

Grupo etário	Pap A		Pap B	
	Sensibilidade (IC de 95%)	Especificidade (IC de 95%)	Sensibilidade (IC de 95%)	Especificidade (IC de 95%)
20-29	96,7% (82,8–99,9)	23,8% (17,7–30,9)	100% (88,4–100)	30,1% (23,4–37,5)
30-39	90,9% (70,8–98,9)	43,1% (35,5–51,0)	91,3% (72,0–98,9)	40,7% (33,3–48,4)
40-49	92,9% (66,1–99,8)	43,7% (31,9–56,0)	92,9% (66,1–99,8)	44,7% (33,3–56,6)
50-59	100% (39,8–100)	62,2% (46,5–76,2)	100% (39,8–100)	63,8% (48,5–77,3)
\geq60	100% (2,5–100)	33,3% (9,9–65,1)	100% (2,5–100)	30,8% (9,1–61,4)

Foi realizado um segundo estudo clínico para avaliar o desempenho do teste Xpert HPV em populações que se assemelham mais às populações alvo dos programas organizados de rastreio do cancro do colo do útero. Tratou-se de um estudo multicêntrico de comparação de métodos, baseado em amostras residuais colhidas em PreservCyt obtidas de mulheres entre os 20 e os 60 anos que participaram em programas de rastreio do cancro do colo do útero organizados no Reino Unido. Com raras exceções, todas as amostras obtidas neste estudo foram colhidas com um dispositivo de escovilhão, tal como indicado no folheto informativo do ThinPrep. Os mesmos dois métodos de comparação foram incluídos neste estudo, tendo o método de comparação 1 sido o principal e o método de comparação 2 o secundário. A dimensão das amostras para o estudo foi calculada para dois grupos etários (mulheres dos 20 aos 29 anos e mulheres dos 30 aos 60 anos), que apoiam a avaliação de concordância (com IC de 95%) e o cálculo de um valor de K (com IC de 95%) relativamente a cada método de comparação.

Neste estudo, as amostras residuais com resultados de avaliação citológica foram divididas em três alíquotas para avaliação com o teste Xpert HPV e com os métodos de comparação 1 e 2. A sequência de recolha de alíquotas para análise com o Xpert HPV e com o método de comparação 1 foi aleatória, de modo que ~50% das primeiras alíquotas fossem utilizadas para a análise do Xpert HPV e 50% das primeiras alíquotas fossem utilizadas para o método de comparação 1. A terceira

alíquota foi sempre reservada para análise com o método de comparação 2. Independentemente da sequência das alíquotas, o frasco de amostra de origem foi misturado antes da colheita de cada alíquota para assegurar a homogeneidade da amostra. A análise com os métodos de comparação realizou-se segundo os respectivos folhetos informativos europeus (CE-IVD) que, em termos de procedimento, eram idênticos aos folhetos informativos dos EUA (US-IVD); a análise dos resultados utiliza os parâmetros de cutoff dos folhetos informativos dos EUA.

Uma análise dos dados do estudo demonstrou uma concordância substancial entre o teste Xpert HPV e o método de comparação 1. Esta concordância é independente da categoria etária das participantes (idades 20–29 e idades 30–60) e do estado da citologia [normal (NILM, Negativa para lesão intraepitelial ou malignidade) e pior do que o normal (pior do que NILM)]. Um resumo da concordância entre o teste Xpert HPV e o método de comparação 1 é apresentado na Tabela 6.

Tabela 6. Concordância entre o teste Xpert HPV e o método de comparação 1

Comparação da concordância	n	Concordância percentual positiva	Concordância percentual negativa	Concordância global percentual	Valor de K
Global^a	3418	90,3% (87,8–92,5%)	97,1% (96,4% – 97,7%)	95,8% (95,1% – 96,5%)	0,87 (0,85–0,89)
Idades 20–29	833	92,7% (89,4 – 95,2%)	94,9% (92,6% – 96,7%)	94,0% (92,2–95,5%)	0,88 (0,84–0,91)
Idades 30–60	2585	87,8% (83,7% – 91,2%)	97,6% (96,9% – 98,2%)	96,4% (95,6% – 97,1%)	0,84 (0,81 – 0,87)
Citologia Normal	2975	85,1% (81,0% – 88,6%)	97,1% (96,8% – 98,0%)	95,8% (95,2–96,6%)	0,81 (0,78–0,85)
Citologia > Normal	443	96,7% (93,9% – 98,4%)	91,0% (85,1% – 95,1%)	94,8% (92,3% – 96,7%)	0,88 (0,83–0,93)

^a As estimativas pontuais são as indicadas. Os intervalos de confiança são IC de 95% obtidos pelo teste exato de Fisher.

Uma análise dos dados do estudo demonstra uma boa concordância entre o teste Xpert HPV e o método de comparação 2. Esta concordância é independente da categoria etária das participantes (idades 20–29 e idades 30–60) e do estado da citologia [normal (NILM) e pior do que o normal (pior do que NILM)]. Um resumo da concordância entre o teste Xpert HPV e o método de comparação 2 é apresentado na Tabela 7.

Tabela 7. Concordância entre o teste Xpert HPV e o método de comparação 2

Comparação da concordância	n	Concordância percentual positiva	Concordância percentual negativa	Concordância global percentual	Valor de K
Global^a	3418	84,5% (81,8–87,3%)	96,5% (95,7% – 97,2%)	94,1% (93,3% – 94,9%)	0,82 (0,79 – 0,84)
Idades 20–29	833	94,2% (91,1 – 96,5%)	93,3% (90,7% – 95,3%)	93,6% (91,8% – 95,2%)	0,87 (0,83 – 0,90)
Idades 30–60	2 585	76,0% (71,2–80,3%)	97,2% (96,5% – 97,9%)	94,2% (93,3% – 95,1%)	0,75 (0,71 – 0,79)
Citologia normal	2975	77,9% (73,3% – 82,2%)	96,6% (95,9% – 97,3%)	94,3% (93,4% – 95,1%)	0,74 (0,70 – 0,78)
Citologia > normal	443	92,5% (89,0% – 95,1%)	93,6% (87,8% – 97,2%)	92,8% (90,0% – 95,0%)	0,83 (0,77–0,89)

^a As estimativas pontuais são as indicadas. Os intervalos de confiança são IC de 95% obtidos pelo teste exato de Fisher.

Como medida adicional da concordância analítica, avaliou-se neste estudo a taxa de positividade para HPV segundo o estado citológico. Em amostras de dimensão semelhante provenientes das amostras avaliadas por cada método, as taxas de positividade para HPV apresentadas pelos três métodos de HPV são semelhantes e estão geralmente em concordância com as taxas de positividade para HPV referenciadas noutras populações com baixa prevalência da patologia (por exemplo, no ALTS Study). A Tabela 8 apresenta as taxas de positividade para HPV medidas por cada método de acordo com o estado citológico.

Tabela 8. Positividade para HPV por método e estado citológico

Categoria (Reino Unido/EUA)	Teste Xpert HPV			Método de comparação 1			Método de comparação 2		
	Total	Pos	% Pos	Total	Pos	% Pos	Total	Pos	% Pos
Normal/NILM	2975	374	12,6	2975	362	12,2	2.975	367	12,3
«Borderline»/ASC-US	215	113	52,6	215	108	50,2	215	120	55,8
Discariose de baixo grau (ligeira)/LSIL ^a	149	116	77,9	149	120	80,5	149	126	84,6
Discariose de alto grau (moderada) / HSIL ^b	28	28	100,0	28	27	96,4	28	28	100,0
Discariose de alto grau (grave) / HSIL	35	35	100,0	35	34	97,1	35	35	100,0
Outro	16	10	62,5	16	10	62,5	16	9	56,3
Total	3418	676	19,9	3.418	661	19,3	3.418	685	20,0

^a Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau.^b Lesão intraepitelial escamosa de alto grau.

Um subconjunto [245/3418 (7,2%)] das amostras incluídas neste estudo foi pré-tratado com ácido acético glacial (AAG) antes da avaliação de HPV com o teste Xpert HPV e com os métodos de comparação. Um centro utilizou uma versão modificada de uma metodologia disponível no mercado [70/1138 (6,2%)]; CytoLyt, Hologic, Crawley, Reino Unido, UE), enquanto outros dois centros recorreram a procedimentos desenvolvidos no laboratório com base no método de Espostis [148/1129 (13,1%) e 22/1151 (1,9%), respetivamente].^{11–13} O teste Xpert HPV demonstra boa concordância com os métodos de comparação, independentemente do estado de pré-tratamento com AAG. Ver Tabela 9 e Tabela 10.

Tabela 9. Concordância entre o teste Xpert HPV e o método de comparação 1 em amostras pré-tratadas com AAG^a

Comparação da concordância	n	Concordância percentual positiva	Concordância percentual negativa	Concordância global percentual	Valor de K
Pré-tratadas com AAG	245	94,3% (86,0 – 98,4%)	96,6% (92,7% – 98,7%)	95,9% (92,6% – 98,0%)	0,90 (0,84 – 0,96)
Não tratadas	3173	89,8% (87,1% – 92,2%)	97,2% (96,5% – 97,8%)	95,8% (95,1% – 96,5%)	0,86 (0,84–0,89)

^a As estimativas pontuais são as indicadas. Os intervalos de confiança são IC de 95% obtidos pelo teste exato de Fisher.**Tabela 10. Concordância entre o teste Xpert HPV e o Método de Comparação 2 em amostras pré-tratadas com GAA^a**

Comparação da concordância	n	Concordância percentual positiva	Concordância percentual negativa	Concordância global percentual	Valor de K
Pré-tratadas com AAG	245	87,3% (72,3 – 94,0%)	94,3% (89,7% – 97,2%)	92,2% (88,2% – 95,3%)	0,81 (0,73–0,89)
Não tratadas	3173	84,4% (81,2 – 87,0%)	96,6% (95,9% – 97,3%)	94,3% (93,4% – 95,0%)	0,82 (0,79 – 0,84)

^a As estimativas pontuais são as indicadas. Os intervalos de confiança são IC de 95% obtidos pelo teste exato de Fisher.

17 Limite de deteção

A sensibilidade analítica ou limite de deteção (LoD) do teste Xpert HPV foi avaliada utilizando:

1. Linhas celulares HPV positivas: HPV 16 (SiHa), HPV 18 (HeLa S3), HPV 45 (MS751) e HPV 68 (ME180) em solução PreservCyt contendo em fundo uma linha celular negativa para HPV (C33A) e
2. plasmídeos de ADN dos 14 serótipos alvo de HPV de alto risco num fundo de ADN genómico feminino humano.

17.1 Linhas celulares positivas para HPV

O limite de deteção (LoD) para HPV 16, HPV 18, HPV 45 e HPV 68 foi calculado analisando réplicas de 20 num mínimo de seis concentrações de cada uma das linhas celulares utilizando um lote de reagente do teste Xpert HPV. Os LoD foram calculados por análises probit. Os alegados LoD foram confirmados analisando pelo menos 20 réplicas diluídas até às concentrações estimadas como LoD utilizando três lotes de reagentes do teste Xpert HPV. Por definição, o LoD alegado corresponde à concentração a que 95% de, pelo menos, 20 réplicas por lote de reagente são positivas (Tabela 11).

17.2 Plasmídeos de ADN de HPV

O limite de deteção (LoD) para 14 plasmídeos de ADN de HPV de alto risco foi confirmado com um mínimo de 60 réplicas entre dois operadores e três lotes de reagentes. Os testes decorreram em dias diferentes. O nível (em cópias por reação PCR) em que a taxa global de verdadeiros positivos é estatisticamente superior a 95%, agrupada em três lotes de reagentes, foi determinado para cada um dos plasmídeos de ADN de HPV (Tabela 12).

Tabela 11. Limite de deteção: Linhas celulares positivas para HPV

Serótipo de HPV	LoD calculado por Probit (células/ml)	IC de 95%	IC de 99,9%	Nível de concentração (células/ml)	Lote de reagente	Pos de 20 rép.	Ct médio (alvo)	DP do Ct (alvo)	Ct médio global (alvo)	DP do Ct global (alvo)	% Pos	% pos. global
16	71	55–87	52–127	122	Lote 1	19	35,6	1,0	35,3	1,2	95	95,0
					Lote 2	19	35,0	1,4			95	
					Lote 3	19	35,4	1,2			95	
18	46	35–56	33–90	53	Lote 1	20	36,0	1,2	35,6	1,1	100	96,7
					Lote 2	19	35,3	0,9			95	
					Lote 3	19	35,6	1,1			95	
45	180	150–211	142–266	173	Lote 1	19	37,0	1,2	37,1	1,1	95	96,7
					Lote 2	20	37,0	1,2			100	
					Lote 3	19	37,4	0,9			95	
68	267	231–304	221–366	366	Lote 1	20	35,9	0,6	36,0	0,6	100	96,7
					Lote 2	19	35,9	0,7			95	
					Lote 3	20	36,2	0,5			100	

Tabela 12. Limite de deteção: Plasmídeos de ADN de HPV

Alvo	Nível de cópias testado	Contagem de amostras	FN	% Pos	IC de 95% unilateral inferior	Grande méd. Ct	DP Ct
HPV 35	15	60	0	100	95,1%	33,9	0,426
HPV 39	20	60	0	100	95,1%	36,5	0,352
HPV 45	10	100	0	100	97,0%	35,6	0,533
HPV 51	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,587
HPV 52	15	60	0	100	95,1%	34,7	0,543

Alvo	Nível de cópias testado	Contagem de amostras	FN	% Pos	IC de 95% unilateral inferior	Grande méd. Ct	DP Ct
HPV 56	15	101	0	100	97,1%	36,6	0,525
HPV 58	20	60	0	100	95,1%	33,7	0,412
HPV 59	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,618
HPV 66	30	60	0	100	95,1%	36,6	0,33
HPV 68	15	100	0	100	97,0%	36,9	0,445
HPV 16	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,559
HPV 18	10	141	1	99,3	96,7%	35,9	0,585
HPV 31	10	100	0	100	97,0%	34,2	0,529
HPV 33	10	100	0	100	97,0%	35,0	0,642

18 Reprodutibilidade e precisão do ensaio

A precisão e a reprodutibilidade do teste Xpert HPV foram avaliadas num estudo multicêntrico de 12 dias, no qual dois operadores em cada um dos três centros testaram um painel de precisão de 16 membros duas vezes ao dia, em ocultação. Este painel era constituído por amostras produzidas (células de cultura contendo diferentes tipos de HPV num fundo de células de cultura que não continham HPV) e por amostras clínicas agrupadas em PreservCyt. Cada instituição utilizou uma configuração diferente do sistema GeneXpert (uma instituição utilizou apenas GX IV, uma instituição utilizou um GX XVI e uma instituição utilizou um Infinity 80). Três lotes do teste Xpert HPV foram utilizados para cada período de quatro dias de testes do estudo. No fim do estudo, cada membro do painel de precisão tinha sido avaliado 144 vezes. Os dados são resumidos por canal de ensaio, representado por 16 para o canal HPV 16, 18/45 para o canal HPV 18 e HPV 45, 31 para o canal HPV 31 e outros serótipos, 51 para o canal HPV 51 e HPV 59, e 39 para o canal HPV 39 e outros serótipos. Consulte Tabela 13 e Tabela 14.

Tabela 13. Precisão e Reprodutibilidade do Xpert HPV: Descrição do painel e concordância positiva^{a,b}

Amostra (alvo e concentração relativa)	Canal de ensaio	Centro 1		Centro 2		Centro 3		Concordância total
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Amostra produzida (HPV 16 negativo elevado)	16	83,3% (20/24)	91,7% (22/24)	87,5% (21/24)	82,6% (19/23)	100% (23/23)	83,3% (20/24)	88,0% (125/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
Amostra produzida (HPV 16 positivo baixo)	16	87,5% (21/24)	95,7% (22/23)	95,8% (23/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	95,1% (135/142)

Amostra (alvo e concentração relativa)	Canal de ensaio	Centro 1		Centro 2		Centro 3		Concordância total
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	18/45	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
Amostra produzida (HPV 16 positivo moderado)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	99,3% (140/141)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
Amostra produzida (HPV 18 negativo elevado)	16	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	18/45	83,3% (20/24)	86,4% (19/22)	79,2% (19/24)	87,5% (21/24)	95,8% (23/24)	91,7% (22/24)	87,3% (124/142)
	31	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
Amostra produzida (HPV 18 positivo baixo)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	91,7% (22/24)	95,8% (23/24)	91,7% (22/24)	100% (24/24)	96,5% (139/144)

Amostra (alvo e concentração relativa)	Canal de ensaio	Centro 1		Centro 2		Centro 3		Concordância total
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Amostra produzida (HPV 18 positivo moderado)	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	16	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	18/45	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	39	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
Amostra produzida (HPV 68 negativo elevado)	16	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	18/45	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	31	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	51	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	39	90,9% (20/22)	95,5% (21/22)	100% (24/24)	91,3% (21/23)	91,7% (22/24)	91,7% (22/24)	93,5% (130/139)
Amostra produzida (HPV 68 positivo baixo)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)

Amostra (alvo e concentração relativa)	Canal de ensaio	Centro 1		Centro 2		Centro 3		Concordância total
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	39	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	100% (23/23)	87,0% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	96,5% (136/141)
Amostra produzida (HPV 68 positivo moderado)	16	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	18/45	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	99,3% (141/142)
Amostra produzida (HPV 16/45/68 positivo baixo)	16	100% (24/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	95,7% (22/23)	100% (24/24)	97,9% (139/142)
	18/45	87,5% (21/24)	95,7% (22/23)	79,2% (19/24)	87,5% (21/24)	95,7% (22/23)	95,8% (23/24)	90,1% (128/142)
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	99,3% (141/142)
	39	91,7% (22/24)	95,7% (22/23)	91,7% (22/24)	91,7% (22/24)	95,7% (22/23)	95,8% (23/24)	93,7% (133/142)
Amostra produzida (Negativa)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)

Amostra (alvo e concentração relativa)	Canal de ensaio	Centro 1		Centro 2		Centro 3		Concordância total
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Amostra clínica agrupada (HPV 16, HPV 31)	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	16	50,0% (12/24)	20,8% (5/24)	33,3% (8/24)	18,2% (4/22)	8,3% (2/24)	20,8% (5/24)	25,4% (36/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	37,5% (9/24)	50,0% (11/22)	20,8% (5/24)	33,3% (8/24)	33,8% (48/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
Amostra clínica agrupada (HPV 18, HPV 39)	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	18/45	16,7% (4/24)	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	25,0% (6/24)	12,5% (3/24)	20,8% (5/24)	22,9% (33/144)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
Amostra clínica agrupada (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	39	4,2% (1/24)	4,2% (1/24)	0% (0/24)	8,3% (2/24)	0% (0/24)	0% (0/24)	2,8% (4/144)
	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	99,3% (142/143)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
	51	25,0% (6/24)	33,3% (8/24)	29,2% (7/24)	34,8% (8/23)	12,5% (3/24)	16,7% (4/24)	25,2% (36/143)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)

Amostra (alvo e concentração relativa)	Canal de ensaio	Centro 1		Centro 2		Centro 3		Concordância total
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Amostra clínica agrupada (HPV 52)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	31	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	33,3% (8/24)	41,7% (10/24)	8,7% (2/23)	30,4% (7/23)	29,6% (42/142)
	51	95,8% (23/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
Amostra clínica agrupada (Negativa)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

^a A concordância para amostras negativas e negativas altas é apresentada como % negativo; a concordância para amostras positivas baixas e moderadas é apresentada como % positivo.

^b O estudo incluiu um total de 34 indeterminados: HPV 16 negat. elevado(2); HPV 16 posit. baixo(2); HPV 18 posit. mod.(3); HPV 18 negat. elevado(3); HPV 18 posit. mod.(3); HPV 68 negat. elevado(5); HPV 68 posit. baixo(3); HPV 68 posit. mod.(2); HPV 16, 45, 68(2); AP [amostra produzida] negativa(4); HPV 16, 31(2); HPV 42, 51, 59 (1); HPV 52(2); CA [clínica agrupada] negativa(2).

Tabela 14. Reprodutibilidade do Xpert HPV: variabilidade do Ct para os membros do painel^a

Amostra(alvo e concentração relativa)	Canal de ensaio (analito específico)	n ^b	Ct médio	Entre Locais		Entre operadores		Entre lotes		Entre dias		Intra Ensaio		Total	
				DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)
Amostra produzida (HPV 16 negativo elevado)	16 (16)	12	38,4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Amostra produzida (HPV 16 positivo baixo)	16 (16)	135	35,4	0	0	0,605	1,7	0,425	1,2	0	0	1,003	2,8	1,246	3,5
Amostra produzida (HPV 16 positivo moderado)	16 (16)	140	34,0	0	0	0,288	0,8	0,211	0,6	0	0	0,972	2,9	1,036	3,0
Amostra produzida (HPV 18 negativo elevado)	18/45 (18)	22	39,2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Amostra produzida (HPV 18 positivo baixo)	18/45 (18)	139	35,9	0	0	0,408	1,1	0,414	1,2	0	0	1,149	3,2	1,287	3,6
Amostra produzida (HPV 18 positivo moderado)	18/45 (18)	140	34,1	0	0	0	0	0,430	1,3	0,170	0,5	1,049	3,1	1,146	3,4
Amostra produzida (HPV 68 negativo elevado)	39 (68)	116	39,5	0	0	0,811	2,1	0,296	0,7	0	0	1,025	2,6	1,340	3,4
Amostra produzida (HPV 68 positivo baixo)	39 (68)	141	36,2	0,055	0,2	0,362	1,0	0,099	0,3	0,265	0,7	0,703	1,9	0,843	2,3
Amostra produzida (HPV 68 positivo moderado)	39 (68)	142	34,7	0	0	0,060	0,2	0,196	0,6	0	0	0,789	2,3	0,815	2,3
Amostra produzida (HPV 16/45/68 positivo baixo)	16 (16)	140	35,4	0,042	0,1	0,497	1,4	0,124	0,4	0	0	1,171	3,3	1,278	3,6
	18/45 (45)	133	37,2	0	0	0	0	0,454	1,2	0	0	1,586	4,3	1,649	4,4
	39 (68)	141	36,4	0,056	0,2	0	0	0	0	0,280	0,8	0,876	2,4	0,922	2,5
Amostra produzida (Negativa)	Negativo (HMBS)	140	28,9	0,126	0,4	0,323	1,1	0,115	0,4	0	0	0,714	2,5	0,802	2,8
Amostra clínica agrupada (HPV 16, HPV 31)	16 (16)	41	37,5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	31 (31)	97	38,2	0	0	0	0	0,356	0,9	0,453	1,2	1,411	3,7	1,524	4,0
Amostra clínica agrupada (HPV 18, HPV 39)	18 (16)	47	39,7	0,643	1,6	0	0	0	0	1,148	2,9	1,388	3,5	1,913	4,8
	39 (39)	61	39,8	0	0	0,741	1,9	0	0	0	0	1,197	3,0	1,408	3,5
Amostra clínica agrupada (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	ND (42)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	51 (51)	92	38,9	0,452	1,2	0	0	0	0	0,088	0,2	1,348	3,5	1,424	3,7
	59 (59)	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Amostra clínica agrupada (HPV 52)	31 (52)	82	38,2	0,307	0,8	0	0	0	0	0	0	2,738	7,2	2,756	7,2
Amostra clínica agrupada (Negativa)	Negativo (HMBS)	142	33,3	0,132	0,4	0	0	0,559	1,7	0	0	0,876	2,6	1,047	3,1

^a NA indica dados contínuos insuficientes para realizar uma análise ANOVA.^b Resultados com valores de Ct diferentes de zero em 144.

19 Especificidade analítica

Testou-se com o teste Xpert HPV um painel de 47 organismos, incluindo bactérias, fungos e vírus habitualmente encontrados no trato urogenital feminino, assim como 12 tipos de vírus do papiloma humano estreitamente relacionados. Todos os microrganismos foram adicionados a células negativas para HPV (C33A) em solução PreservCyt e a células negativas para HPV com adição de células positivas para HPV 16 (SiHa) a três vezes o limite de deteção. Os microrganismos e as concentrações testadas encontram-se listados na Tabela 15. A especificidade analítica foi de 100% e nenhum dos microrganismos interferiu com a deteção do HPV 16.

Tabela 15. Painel de especificidade analítica

Organismo	Concentração testada	Organismo	Concentração testada
<i>Bacteroides fragilis</i>	1×10^8 UFC/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1×10^8 UFC/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1×10^8 UFC/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	3×10^6 UFC/ml
<i>Bifidobacterium breve</i>	1×10^8 UFC/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1×10^6 UFC/ml
<i>Candida albicans</i>	4×10^6 células/ml	Adenovírus	1×10^6 TCID ₅₀ /ml
<i>Candida glabrata</i>	1×10^8 células/ml	Citomegalovírus (CMV)	1×10^7 cópias/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1×10^8 CE ^a /ml	Vírus de Epstein-Barr (EBV)	1×10^7 cópias/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	3×10^7 UFC/ml	Vírus da Hepatite B (VHB)	$3,6 \times 10^6$ UI/ml
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1×10^7 células/ml	Vírus da Hepatite C (VHC)	$7,62 \times 10^2$ UI/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1×10^8 UFC/ml	Vírus da imunodeficiência humana 1 (VIH-1)	1×10^6 cópias/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1×10^8 UFC/ml	Vírus herpes simplex 1 (HSV-1)	1×10^7 cópias/ml
<i>Escherichia coli</i>	1×10^8 UFC/ml	Vírus herpes simplex 2 (HSV-2)	1×10^7 cópias/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	$8,7 \times 10^7$ UFC/ml	Vírus do papiloma humano (HPV) 6	$1,25 \times 10^7$ cópias/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1×10^8 UFC/ml	HPV 11	$1,25 \times 10^7$ cópias/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1×10^7 células/ml	HPV 26	$1,25 \times 10^7$ cópias/ml
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1×10^7 células/ml	HPV 30	$1,25 \times 10^7$ cópias/ml
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1×10^7 células/ml	HPV 34	$1,25 \times 10^7$ cópias/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	3×10^7 UFC/ml	HPV 53	$1,25 \times 10^7$ cópias/ml
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1×10^8 UFC/ml	HPV 67	$1,25 \times 10^7$ cópias/ml
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1×10^8 UFC/ml	HPV 69	$1,25 \times 10^7$ cópias/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	1×10^8 UFC/ml	HPV 70	$1,25 \times 10^7$ cópias/ml
<i>Proteus vulgaris</i>	1×10^8 UFC/ml	HPV 73	$1,25 \times 10^7$ cópias/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1×10^8 UFC/ml	HPV 82	$1,25 \times 10^7$ cópias/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1×10^8 UFC/ml	HPV 85	$1,25 \times 10^7$ cópias/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3×10^6 UFC/ml		

^a Corpos elementares.

20 Substâncias interferentes

As substâncias endógenas e exógenas potencialmente interferentes que podem estar presentes em amostras cervicais foram avaliadas em relação ao desempenho do teste Xpert HPV. As substâncias foram individualmente diluídas em células negativas para HPV com adição de células positivas para HPV 16 (SiHa) a três vezes o limite de deteção. As substâncias e as concentrações testadas encontram-se na Tabela 16. Verificou-se interferência com sangue total (0,25% v/v) na amostra de teste, mas não com qualquer outra das substâncias endógenas nas concentrações testadas indicadas. Não se observou interferência com qualquer das substâncias exógenas nas concentrações de teste indicadas, exceto com o creme anti-prurido Vagisil (0,25% p/v) e com o gel hidratante Vagi Gard (0,5% p/v). Os cremes espessos podem originar a interrupção do teste devido à pressão a concentrações superiores a 0,25% p/v na amostra testada.

Tabela 16. Substâncias potencialmente interferentes

Substância	Concentração
Sangue total	0,25% v/v
Muco	0,15% v/v
Leucócitos (PBMC)	1 x 10 ⁵ células/ml
Creme antiprurido Vagisil	0,25% p/v
Creme vaginal de clotrimazol	0,25% p/v
Creme hemorroidal Preparation H	0,25% p/v
Miconazol 3	0,25% p/v
Monistat 1	0,25% p/v
Creme para herpes labial Zovirax	0,25% p/v
Hidratante Vagisil	10% p/v
Gel hidratante Vagi Gard	0,5% p/v
Lubrificante pessoal KY Jelly	10% p/v
Duche Yeast Gard	10% v/v
Espuma contraceptiva vaginal Delfen	10% p/v
Duche medicamentoso de iodopovidona VH Essentials	10% v/v
Supositórios desodorizantes femininos Norforms	10% p/v

21 Contaminação por transferência (carry-over)

Foi realizado um estudo para demonstrar que os cartuchos GeneXpert independentes, de utilização única, impedem a contaminação por transferência (carry-over) para amostras negativas processadas no mesmo módulo GeneXpert após amostras positivas muito elevadas. O estudo consistiu numa amostra negativa processada no mesmo módulo GeneXpert imediatamente após uma amostra positiva muito alta de HPV 16 (suficientemente elevada para exceder 95% dos resultados obtidos de amostras de pacientes afetadas na população a quem se destina o teste). Este esquema de teste foi repetido 20 vezes em dois módulos GeneXpert, perfazendo um total de 42 processamentos, resultando em 20 amostras positivas e 22 negativas. Todas as 20 amostras positivas foram corretamente indicadas no relatório como positivas para HPV 16 e todas as 22 amostras negativas foram corretamente indicadas como negativas para HPV.

22 Bibliografia

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*.1999; 189(1):12-19.
2. Division of STD Prevention (1999). Prevention of genital HPV infection and sequelae: report of an external consultants' meeting. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. Obtido a 4 de janeiro de 2012.
3. Kjaer SK, van den Brule AJC, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ*.2002; 325(7364): 572-579.
4. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet*. 2010; 11(11): doi:10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
5. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011;128: 927-935. doi:10.1002/ijc.25396.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. (Consultar a edição mais recente.)
7. CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (Consultar a edição mais recente.)
8. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.
9. 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 as Diretivas 67/548/CEE e 1999/45/CE, e que altera o Regulamento (CE) n.º 1907/2006.
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
11. Coleman DV, Chapman, PA. Preparatory techniques. In *Clinical Cytopathology*. London: Butterworths, 1989: 54.
12. Yam LT, Janckila AJ. A simple method of preparing smears from bloody effusions for cytodiagnosis. *Acta Cytol*. 1983; 27(2):114-118.
13. Bahr GF. Some considerations of basic cell chemistry. In *Compendium on Cytopreparative Techniques. Tutorials of Cytology*. 1974; 3rd Edition: 1.

23 Localização 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

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 de software e, caso se aplique, número de Service Tag (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@cepheideurope.com

As informações de contacto de todos os escritórios de 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 <https://www.cepheid.com/en-US/support/order-management.html>.

25 Tabela de símbolos

Símbolo	Significado
REF	Número de catálogo
IVD	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Não utilizar mais de uma vez
LOT	Código do lote
	Consultar as instruções de utilização
	Cuidado
	Fabricante
	País de fabrico
	Conteúdo suficiente para <i>n</i> testes
CONTROL	Controlo
	Prazo de validade
	Marcação CE — Conformidade Europeia
	Limites de temperatura
	Riscos biológicos
	Advertência
CH REP	Mandatário na Suíça
	Importador
Country of Origin: Sweden	País de origem: Suécia
Country of Origin: USA	País de origem: Estados Unidos da América



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden

CH **REP**

Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland

CE **IVD**

26 Historial de revisões

Secção	Descrição da alteração
Resumo e explicação	Removido o conteúdo específico da UKCA.
Materiais fornecidos	Esclarecimento da origem animal do estabilizador de proteínas utilizado no produto.
Ensaio/Reagente	Removido o conteúdo específico da UKCA.
Perigos químicos	Removido o conteúdo específico da UKCA.
Controlo de qualidade	Correção de uma gralha.
Interpretação dos resultados	Correção da nota a seguir à Tabela 1 para fazer referência aos ensaios.
Desempenho clínico	Removido o conteúdo específico do UKCA no texto a seguir à Tabela 5. Atualizadas as Tabelas 6, 7, 8, 9 e 10 para alinhar com o relatório revisto do estudo clínico R082B.
Especificidade analítica	Corrigida a formatação na Tabela 15.
Localização das sedes da Cepheid	Remoção do endereço da sede europeia.
Assistência técnica	Removido o conteúdo específico da UKCA.
Tabela de símbolos	Adição dos símbolos do país de origem: Suécia e Estados Unidos da América. Atualizados os símbolos de acordo com a EN ISO 15223:1-2021.