

cobas[®] HPV

**Teste qualitativo de ácidos nucleicos
para utilização com os sistemas cobas[®] 5800/6800/8800**

Para diagnóstico *in vitro*

cobas[®] HPV

P/N: 09040544190

cobas[®] HPV Positive Control Kit

P/N: 09040552190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 09051953190

Índice

Utilização prevista	5
Resumo e explicação do teste	6
Fundamentos	6
Fundamentos dos testes HPV	6
Explicação do teste	7
Reagentes e materiais	8
Reagentes e controlos do cobas® HPV	8
Reagentes cobas® omni para preparação da amostra	9
Requisitos de manuseamento e armazenamento de reagentes	10
Materiais adicionais necessários para os sistemas cobas® 5800/6800/8800	11
Equipamentos e software necessários	12
Materiais adicionais necessários para a colheita de amostras para o cobas® HPV	13
Materiais adicionais para preparação de amostras	14
Precauções e requisitos de manuseamento	15
Advertências e precauções	15
Manuseamento de reagentes	15
Boas práticas de laboratório	16
Colheita, transporte e armazenamento de amostras	16
Colheita de amostras	16
Transporte de amostras	17
Armazenamento de amostras	17
Instruções de utilização	18
Suspensão de amostras colhidas pela própria mulher	18
Roche Cell Collection Medium ou Solução PreservCyt®	20
Sistema cobas® 5800	20
Sistemas cobas® 5800/6800/8800	20
Amostras em fluido conservante SurePath™	21
Sistemas cobas® 5800/6800/8800	21

Notas do procedimento	22
Execução do cobas ® HPV no sistema cobas ® 5800	22
Execução do cobas ® HPV nos sistemas cobas ® 6800/8800	25
Resultados	27
Controlo de qualidade e validade dos resultados no sistema cobas ® 5800 e nos sistemas cobas ® 6800/8800 com versão 2.0 do software ou superior	27
Controlo de qualidade e validade dos resultados em sistemas cobas ® 6800/8800 com a versão 1.4 do software.....	27
Interpretação de resultados no sistema cobas ® 5800 e nos sistemas cobas ® 6800/8800 com versão 2.0 ou superior do software	28
Interpretação de resultados nos sistemas cobas ® 6800/8800 com versão 1.4 de software ou superior	29
Interpretação de resultados para sistemas cobas ® 5800/6800/8800.....	31
Limitações do procedimento.....	32
Desempenho clínico com amostras clínicas.....	34
Concordância entre o cobas ® HPV em SurePath™ e em PreservCyt® e o comparador múltiplo	35
Avaliação do desempenho não clínico	36
Equivalência dos sistemas/comparação dos sistemas.....	36
Características principais do desempenho.....	36
Limite de deteção (LoD)	36
Inclusividade	37
Precisão	37
Especificidade analítica/reatividade cruzada	41
Interferência	42
Contaminação cruzada	43
Falha global do sistema	43
Correlação de métodos	44
Comparação do desempenho do teste com Roche Cell Collection Medium e Solução PreservCyt®	45
Correlação de resultados de amostras colhidas pela própria mulher utilizando a zaragatoa FLOQSwab® 552C.80 e amostras colhidas clinicamente	46

Correlação de resultados de amostras colhidas pela própria mulher utilizando a escova Evalyn® Brush e amostras colhidas clinicamente.....	47
--	----

Informações adicionais 48

Características principais do ensaio.....	48
Símbolos	49
Apoio técnico.....	50
Fabricante e importador.....	50
Marcas comerciais e patentes	50
Direitos de autor.....	50
Bibliografia.....	51
Revisão do documento	53

Utilização prevista

O **cobas**® HPV para utilização nos sistemas **cobas**® 5800/6800/8800 (**cobas**® HPV), é um teste *in vitro*, qualitativo e automatizado, para a deteção do ADN do vírus do papiloma humano (HPV) em amostras de pacientes. O teste utiliza amplificação do ADN alvo através da Reação de Polimerização em Cadeia (PCR) e hibridização de ácidos nucleicos para a deteção de 14 tipos de HPV de alto risco (HR) numa única análise. O teste identifica especificamente os tipos HPV16 e HPV18, enquanto deteta simultaneamente os outros tipos de alto risco (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68) a níveis de infeção clinicamente relevantes. As amostras estão limitadas a células cervicais colhidas em Roche Cell Collection Medium (Roche Molecular Systems, Inc.), em Solução PreservCyt® (Hologic Corp.) e em Fluido Conservante SurePath™ (BD Diagnostics-TriPath).

As indicações para a utilização do **cobas**® HPV são as seguintes:

- A. O **cobas**® HPV está indicado para ser utilizado no rastreio de pacientes com resultados de citologia cervical de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), para determinar a necessidade de recomendar colposcopia.
- B. O **cobas**® HPV está indicado para ser utilizado no rastreio de pacientes com resultados de citologia cervical de ASC-US, para avaliar a presença ou ausência dos genótipos 16 e 18 de alto risco (HR) do HPV.
- C. O **cobas**® HPV está indicado para ser utilizado em conjunto com a citologia cervical, para avaliar a presença ou ausência de tipos de HPV de HR.
- D. O **cobas**® HPV está indicado para ser utilizado em conjunto com a citologia cervical, para avaliar a presença ou ausência dos genótipos 16 e 18 do HPV.
- E. O **cobas**® HPV está indicado para ser utilizado como um teste de rastreio primário de primeira linha, para identificar mulheres com um risco aumentado de contrair cancro cervical ou a presença de doença de alto grau.
- F. O **cobas**® HPV está indicado para ser utilizado como um teste de rastreio primário de primeira linha, para avaliar a presença ou ausência dos genótipos 16 e 18 do HPV.

O teste **cobas**® HPV também pode ser usado com amostras vaginais colhidas pela própria mulher, conforme instrução de prestadores de cuidados de saúde, em Roche Cell Collection Medium ou Solução PreservCyt®.

Os resultados do **cobas**® HPV, juntamente com a avaliação do médico relativamente ao histórico de citologia, outros fatores de risco e diretrizes profissionais, podem ser utilizados para orientar a gestão do doente. Os resultados do **cobas**® HPV não se destinam a impedir que mulheres prossigam com colposcopia.

Resumo e explicação do teste

Fundamentos

A infecção persistente pelo vírus do papiloma humano (HPV) é a principal causa do cancro cervical e da neoplasia intraepitelial cervical (CIN), precursora do mesmo.¹⁻³ A presença do HPV tem estado implicada em mais de 99% dos cancros cervicais, em todo o mundo.³ O HPV é um vírus pequeno, não envelopado, de ADN de cadeia dupla, com um genoma de aproximadamente 8000 nucleótidos. Existem mais de 140 diferentes genótipos de HPV^{4,5} e aproximadamente 40 diferentes tipos que podem infectar a mucosa anogenital dos seres humanos.^{6,7} No entanto, apenas um subconjunto de 14 genótipos de HPV revelou ser a causa da maioria dos casos de cancro cervical e lesões cervicais pré-cancerosas.^{3,8-13} Neste documento “HPV” indica “HPV de alto risco”, salvo indicação em contrário.

Em países desenvolvidos com programas de rastreio de cancro cervical, a citologia (teste de Papanicolaou) tem sido utilizada desde a década de 60, como o principal instrumento para a deteção dos precursores do cancro cervical. Embora tenha reduzido drasticamente a incidência e a mortalidade por cancro cervical nesses países, a citologia é cara, exige vários testes a curtos intervalos, e a interpretação por citopatologistas altamente classificados tem reprodutibilidade limitada e uma sensibilidade relativamente pequena para a deteção de situações de pré-cancro. A descoberta do HPV persistente como o único agente causador de cancro cervical, gerou interesse na utilização do HPV testes como um instrumento de rastreio do cancro cervical, e estudos subsequentes demonstraram que testes com base no HPV eram mais sensíveis do que a citologia para a deteção do pré-cancro.¹⁴ Em 2001, diretrizes profissionais recomendaram pela primeira vez a utilização de testes de HPV como suplemento da citologia em mulheres com ≥ 21 anos, e em 2012 a utilização conjunta da citologia com testes HPV foi designada como o método preferido de rastreio de cancro cervical em mulheres com ≥ 30 anos.¹⁵ Mais recentemente, em 2014, o cobas® 4800 HPV Test recebeu aprovação da FDA para ser usado como teste de primeira linha em rastreio primário e, em 2015, 2 sociedades profissionais emitiram um guia provisório de suporte do rastreio recomendando a utilização do teste HPV em primeira linha, como uma opção de rastreio de mulheres com ≥ 25 anos.¹⁶

Fundamentos dos testes HPV

A maioria dos casos de cancro cervical e morte pode ser evitada pela deteção precoce de alterações pré-cancerosas no colo do útero. Os testes de citologia de Papanicolaou têm sido fundamentais nos programas de rastreio do cancro cervical há mais de 50 anos e contribuíram para a diminuição de 70% nas taxas cancro cervical nos países desenvolvidos.¹⁵ O HPV é agora reconhecido como uma única causa necessária para o cancro do colo do útero e está presente em 99,7% dos casos de cancro cervical.³ 13 genótipos do HPV estão classificados como carcinógenos ou de alto risco (HR) devido à sua associação com o cancro cervical: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68; e um genótipo adicional (66) está classificado como provavelmente carcinógeno.¹⁷ Por conseguinte, testes que detetam infecção por estes genótipos do HPV de alto risco (HR) estão agora a ser cada vez mais utilizados em programas de rastreio do cancro cervical. O “2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests” (Diretrizes consensuais de 2006 para a gestão de mulheres com testes de rastreio de cancro cervical anómalos)¹⁸ descreve a utilidade de utilizar uma combinação de citologia cervical, testes de infeção por HPV de alto risco (HR) e testes HPV específicos do tipo, para mulheres que são sujeitas a rastreios de cancro cervical. Nestas diretrizes, a programação de investigações adicionais (por ex., colposcopia) e o intervalo de tempo para a repetição do rastreio depende do resultado destes testes. Estas diretrizes foram recentemente revistas e recomendam agora a combinação da citologia com testes HPV de HR (testes combinados) como o método preferido de rastreio, com a adição da opção de testes específicos dos genótipos 16/18 do HPV.¹⁵ Os testes HPV proporcionam um método mais sensível de rastreio do cancro cervical do que a citologia¹⁹ e o seu valor médico foi claramente demonstrado como um suplemento da citologia, da triagem da citologia de ASC-US e como um teste de primeira linha.

Explicação do teste

O **cobas**® HPV é um teste qualitativo por PCR em tempo real^{20,21} que deteta 14 genótipos de alto risco do HPV.

O **cobas**® HPV utiliza primers para definir uma sequência de aproximadamente 200 nucleótidos dentro da região polimórfica de L1 do genoma do HPV. Um grupo de primers do HPV presente na Mistura Principal foi concebido para amplificar o ADN de 14 tipos de alto risco do HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68).^{3,9-13,22} Este teste utiliza ADN da β -globina como um controlo interno para monitorizar toda a preparação de amostras e o processo de amplificação por PCR, portanto um par de primers adicional visa o gene β -globina humano (amplicon de 330 pares de base). Sondas oligonucleotídicas fluorescentes ligam-se a regiões polimórficas dentro da sequência definida por esses primers. Adicionalmente, o teste utiliza um controlo positivo de título baixo e um controlo negativo.

O **cobas**® HPV baseia-se na preparação da amostra totalmente automática (extração e purificação dos ácidos nucleicos) seguida de amplificação por PCR²³ e deteção. O sistema **cobas**® 5800 é concebido como um equipamento integrado. Os sistemas **cobas**® 6800/8800 são constituídos por um módulo de abastecimento de amostras, módulo de transferência, módulo(s) de processamento e módulo analítico, todos integrados como um único equipamento. A gestão automática de dados é executada pelo software dos sistemas **cobas**® 5800 ou **cobas**® 6800/8800, que atribui resultados de teste a todos os testes, na forma de positivos, negativos ou inválidos. Os resultados podem ser revistos diretamente no ecrã do sistema e podem ser exportados e impressos como um relatório.

Os ácidos nucleicos (ADN) de amostras de paciente e de controlos externos são extraídos em simultâneo. Em resumo, são libertados ácidos nucleicos ao adicionar proteinase e reagente de lise à amostra. Os ácidos nucleicos libertados ligam-se à superfície de sílica das partículas de vidro magnéticas adicionadas. As substâncias não ligadas e impurezas, tais como proteínas desnaturadas, detritos celulares e potenciais inibidores da PCR, são removidas com os posteriores passos de lavagem, e os ácidos nucleicos purificados são eluídos das partículas de vidro magnéticas, com tampão de eluição, a elevada temperatura.

É utilizada uma enzima polimerase do ADN termoestável para a amplificação por PCR. O HPV e as sequências da β -globina são amplificados simultaneamente utilizando um perfil universal de amplificação por PCR com passos de temperatura e número de ciclos predefinidos. A mistura principal inclui trifosfato de desoxiuridina (dUTP), em vez de trifosfato de desoxitimidina (dTTP), que é incorporado no ADN acabado de sintetizar (amplicon). Quaisquer amplicons contaminantes de corridas de PCR anteriores são eliminados durante o primeiro ciclo térmico pela enzima AmpErase, que é incluída na mistura principal da PCR.²⁴ No entanto, os amplicons acabados de formar não são eliminados, uma vez que a enzima AmpErase fica inativa quando exposta a temperaturas acima dos 55 °C.

A mistura principal do **cobas**® HPV contém sondas de deteção específicas para 12 sequências alvo de HPV de alto risco, 1 sonda de deteção específica para a sequência alvo do HPV16, 1 sonda de deteção específica para a sequência alvo do HPV18 e 1 para a β -globina. Os sinais amplificados de 12 tipos de HPV de alto risco (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68) são detetados utilizando o mesmo corante fluorescente, enquanto que os sinais do HPV16, do HPV18 e da β -globina são detetados cada um com o seu próprio corante fluorescente específico. Quando não ligado à sequência alvo, o sinal fluorescente das sondas intactas é suprimido pelo corante supressor. Durante o passo de amplificação por PCR, a hibridização das sondas com o ADN alvo específico, em cadeia simples resulta na sua clivagem pela atividade exonuclease 5' a 3' da polimerase do ADN, originando a separação dos corantes de sinalização e de supressão e a geração de um sinal fluorescente. Em cada ciclo da PCR, são geradas quantidades crescentes de sondas clivadas e o sinal cumulativo do corante reporter aumenta concomitantemente. A deteção e a discriminação em tempo real dos produtos da PCR são conseguidas medindo a fluorescência dos corantes sinalizadores libertados respetivamente para os alvos de HPV e para a β -globina.

Reagentes e materiais

Reagentes e controlos do cobas® HPV

Tabela 1 cobas® HPV

Conservar entre 2 e 8 °C Cassete de 480 testes (P/N 09040544190)		
Componentes do kit	Ingredientes dos reagentes	Quantidade por kit 480 testes
Solução de proteinase (PASE)	Tampão Tris, < 0,05% de EDTA, cloreto de cálcio, acetato de cálcio, 8% de proteinase EUH210: Ficha de segurança fornecida a pedido. EUH208: Contém subtilisina do <i>Bacillus subtilis</i> . Pode desencadear uma reação alérgica.	38 ml
Frasco vazio (EV)	N/A	1
Tampão de Eluição (EB)	Tampão Tris, 0,2% de 4-hidroxibenzoato de metilo	38 ml
Reagente 1 da Mistura Principal (MMX-R1)	Acetato de manganês, hidróxido de potássio, < 0,1% de azida de sódio	14,5 ml
Reagente Master Mix 2 de HPV (HPV MMX-R2)	Tampão de tricina, acetato de potássio, EDTA, glicerol, < 18% de sulfóxido de dimetilo, < 0,12% de dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,1% de Tween 20, < 0,1% de azida de sódio, < 0,1% de polimerase do ADN Z05, < 0,10% de enzima AmpErase (uracil-N-glicosilase) (de origem microbiana), < 0,1% de primers do HPV a jusante e a montante, < 0,01% de primers da β-globina a jusante e a montante, < 0,01% de sondas de oligonucleótido marcadas com fluorescência específicas do HPV e da β-globina, < 0,01% de aptâmero oligonucleotídico	17,5 ml

Tabela 2 cobas® HPV Positive Control Kit


Conservar entre 2 e 8 °C (P/N 09040552190)		
Componentes do kit	Ingredientes dos reagentes	Quantidade por kit
Controlo Positivo do HPV (HPV (+) C)	Tampão Tris, < 0,05% de EDTA, < 0,1% de azida de sódio, < 0,01% de ADN de plasmídeo não infeccioso (de origem microbiana) contendo sequências do HPV16, HPV18 e HPV39, < 0,01% de ADN de plasmídeo não infeccioso (de origem microbiana) contendo sequências da β-globina, < 0,002% de ARN de Poli rA (sintético)	16 ml (16 × 1 ml)

Tabela 3 cobas® Buffer Negative Control Kit

Conservar entre 2 e 8 °C (P/N 09051953190)		
Componentes do kit	Ingredientes dos reagentes	Quantidade por kit
cobas® Buffer Negative Control (BUF (-) C)	Tampão Tris, < 0,1% de azida de sódio, EDTA, < 0,002% de ARN de Poli rA (sintético)	16 ml (16 × 1 ml)

Reagentes cobas® omni para preparação da amostra

Tabela 4 Reagentes cobas® omni para preparação da amostra*

Reagentes	Ingredientes dos reagentes	Quantidade por kit	Símbolo e advertência de segurança**
cobas® omni MGP Reagent (MGP) Conservar entre 2 e 8 °C (P/N 06997546190)	Partículas de vidro magnéticas, Tampão Tris, 0,1% de 4-hidroxibenzoato de metilo, < 0,1% de azida de sódio	480 testes	Não aplicável
cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Conservar entre 2 e 8 °C (P/N 06997511190)	Tampão Tris, 0,1% de 4-hidroxibenzoato de metilo, < 0,1% de azida de sódio	4 × 875 ml	Não aplicável
cobas® omni Lysis Reagent (LYS) Conservar entre 2 e 8 °C (P/N 06997538190)	42,56% (p/p) de tiocianato de guanidina***, 5% (p/v) de polidocanol***, 2% (p/v) de ditiotreitól***, citrato de sódio dihidratado	4 × 875 ml	 <p>PERIGO</p> <p>H302 + H332: Nocivo por ingestão e por inalação. H314: Provoca queimaduras na pele e lesões oculares graves. H411: Tóxico para os organismos aquáticos com efeitos duradouros. EUH032: Em contacto com ácidos liberta gases muito tóxicos. P273: Evitar a libertação para o ambiente. P280: Usar luvas de proteção/vestuário de proteção/proteção ocular/proteção facial/proteção auditiva. P303 + P361 + P353: SE ENTRAR EM CONTACTO COM A PELE (ou o cabelo): retirar imediatamente toda a roupa contaminada. Enxaguar a pele com água. P304 + P340 + P310: EM CASO DE INALAÇÃO: retirar a pessoa para uma zona ao ar livre e mantê-la numa posição que não dificulte a respiração. Contacte imediatamente um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS/médico. P305 + P351 + P338 + P310: 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. Contacte imediatamente um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS/médico. P391: Recolher o produto derramado. 593-84-0 Tiocianato de guanidina 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutano-2,3-diol</p>
cobas® omni Wash Reagent (WASH) Conservar entre 15 e 30 °C (P/N 06997503190)	Citrato de sódio dihidratado, 0,1% de 4-hidroxibenzoato de metilo	4,2 l	Não aplicável

* Estes reagentes não estão incluídos no kit cobas® HPV. Consulte a lista dos materiais adicionais necessários (Tabela 8 e Tabela 9).

** A rotulagem relativa à segurança de produtos baseia-se essencialmente na diretiva GHS da UE

*** Substância perigosa

Requisitos de manuseamento e armazenamento de reagentes

Os reagentes devem ser armazenados e manuseados conforme especificado na Tabela 5, Tabela 6 e Tabela 7.

Quando os reagentes não estiverem no sistema cobas® 5800 ou nos sistemas cobas® 6800/8800, armazene-os à temperatura correspondente especificada na Tabela 5.

Tabela 5 Armazenamento de reagentes (quando o reagente não se encontra no sistema)

Reagente	Temperatura de armazenamento
cobas® HPV	2 a 8 °C
cobas® HPV Positive Control Kit	2 a 8 °C
cobas® Buffer Negative Control Kit	2 a 8 °C
cobas® omni Lysis Reagent	2 a 8 °C
cobas® omni MGP Reagent	2 a 8 °C
cobas® omni Specimen Diluent	2 a 8 °C
cobas® omni Wash Reagent	15 a 30 °C

Requisitos de manuseamento de reagentes para o sistema cobas® 5800 e os sistemas cobas® 6800/8800

Os reagentes carregados no sistema cobas® 5800 ou nos sistemas cobas® 6800/8800 são armazenados a temperaturas adequadas e as respetivas datas de validade são controladas pelo sistema. O sistema permite que sejam usados reagentes apenas se todas as condições de manuseamento indicadas na Tabela 6, Tabela 7 e Tabela 8 forem satisfeitas. O sistema impede automaticamente a utilização de reagentes expirados. A restante estabilidade do kit aberto e do número de kits usa informações para reagentes específicos para o ensaio está acessível através da interface de utilizador do sistema.

Tabela 6 Condições de manuseamento do reagente monitorizadas e exigidas pelo sistema cobas® 5800

Reagente	Estabilidade do kit aberto	Número de utilizações do kit	Estabilidade a bordo do equipamento
cobas® HPV	90 dias desde a primeira utilização	40	36 dias desde o carregamento
cobas® HPV Positive Control Kit	frasco de utilização única	16	36 dias desde o carregamento
cobas® Buffer Negative Control Kit	frasco de utilização única	16	36 dias desde o carregamento

Tabela 7 Condições de manuseamento de reagentes exigidas pelos sistemas cobas® 6800/8800

Reagente	Estabilidade do kit aberto	Número de utilizações do kit	Estabilidade a bordo do equipamento (a bordo do equipamento fora do frigorífico)
cobas® HPV	90 dias desde a primeira utilização	20	20 horas desde o carregamento
cobas® HPV Positive Control Kit	frasco de utilização única	16	10 horas desde o carregamento
cobas® Buffer Negative Control Kit	frasco de utilização única	16	10 horas desde o carregamento

Tabela 8 mostra a estabilidade do kit aberto dos reagentes **cobas® omni**. Antes de cada corrida, o sistema verifica a estabilidade do kit aberto e garante volume de enchimento suficiente. Por isso, estes reagentes não têm número de utilizações do kit nem estabilidade a bordo atribuída.

Tabela 8 Condição de manuseamento do reagente **cobas® omni** exigida pelos sistemas **cobas® 5800/6800/8800**

Reagente	Estabilidade do kit aberto
cobas® omni Lysis Reagent	30 dias desde o carregamento
cobas® omni MGP Reagent	30 dias desde a primeira utilização
cobas® omni Specimen Diluent	30 dias desde o carregamento
cobas® omni Wash Reagent	30 dias desde o carregamento

Materiais adicionais necessários para os sistemas **cobas® 5800/6800/8800**

Tabela 9 Material para utilização nos sistemas **cobas® 5800/6800/8800**

Material	P/N
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190

Tabela 10 Consumíveis para utilização no sistema **cobas® 5800***

Material
cobas® omni Processing Plate
cobas® omni Amplification Plate
Ponta CORE TIPS com filtro, 1 ml
cobas® omni Liquid Waste Container
Saco de resíduos sólidos ou saco de resíduos sólidos com inserto

*Para números de peças, consulte a Assistência ao utilizador dos sistemas **cobas® 5800**

Tabela 11 Consumíveis para utilização nos sistemas **cobas®** 6800/8800

Material
cobas® omni Processing Plate 24
cobas® omni Liquid Waste Plate 24
cobas® omni Amplification Plate 24
Ponta CORE TIPS com filtro, 1 ml
Ponta CORE TIPS com filtro, 300 µl
cobas® omni Liquid Waste Container
Saco de resíduos sólidos e reservatório de resíduos sólidos ou saco de resíduos sólidos com inserto e gaveta de kit
Suporte S de tubos de 16 posições, completo
Suporte R de racks de 5 posições, completo
Suporte do recipiente de Collection Medium (suporte C de CMC)

* Para números de peças, consulte a Assistência ao utilizador para os sistemas **cobas®** 6800/8800

Equipamentos e software necessários

O software **cobas®** 5800, o software dos sistemas **cobas®** 6800/8800 e o pacote de análise **cobas®** HPV (ASAP) para os sistemas **cobas®** 5800/6800/8800 devem ser instalados no equipamento.

Para os sistemas **cobas®** 5800 e **cobas®** 6800/8800 com a versão 2.0 de software ou superior, o software x800 Data Manager e o PC (ou servidor) serão fornecidos com o sistema.

Para os sistemas **cobas®** 6800/8800 com a versão 1.4 do software, o servidor Instrument Gateway (IG) será fornecido com o sistema.

Tabela 12 Equipamentos

Equipamento	P/N
Sistema cobas® 5800	08707464001
Sistema cobas® 6800	05524245001 e 09575154001
Sistema cobas® 8800	05412722001 e 09575146001
Módulo de abastecimento de amostras para sistemas cobas® 6800/8800	06301037001 e 09936882001

Consulte a Assistência ao utilizador para informações adicionais acerca do sistema **cobas®** 5800 ou dos sistemas **cobas®** 6800/8800.

Materiais adicionais necessários para a colheita de amostras para o cobas® HPV

Tabela 13 Kits de colheita de amostras para utilização com o cobas® HPV

Kit de colheita	P/N
Roche Cell Collection Medium (250 frascos)	07994745190
ThinPrep Pap Test Physician's Kit (500 frascos e dispositivos de colheita tipo vassoura)	Hologic 70136-001
ThinPrep Pap Test Physician's Kit (500 frascos e dispositivos de colheita tipo escova citológica/espátula)	Hologic 70136-002
SurePath™ GYN Preservative Vial Kit (kit de frascos de conservante)	Becton, Dickinson 490522, 490527
BD SurePath™ Collection Vial Kit (kit de frascos de colheita) (500 frascos)	Becton, Dickinson 491253
BD SurePath™ Collection Vial Kit (kit de frascos de colheita) (25 frascos)	Becton, Dickinson 491324
Escova para colheita cervical – 20 sacos, 25 escovas cada (500/caixa)	08399832190
Escova para colheita cervical – esterilizada e embalada individualmente (100/caixa)	08779040190
Rovers® Cervex-Brush® Combi (500/caixa)	VWR 89171-022
Cytobrush Plus GT – 25 sacos, 100 escovas cada (2500/caixa)	Medscand C0105
Cytobrush Plus GT – 2 sacos, 500 escovas cada (1000/caixa)	Medscand C0121
Cytobrush Plus GT – 10 sacos, 10 escovas cada (100/caixa)	Medscand C0104
Cytobrush Plus GT Sterile – 1 escova por bolsa (40/caixa)	Medscand C0112
Cytobrush Plus GT Scored – 25 sacos, 100 escovas cada (2500/caixa)	Medscand C0305
Pap-Perfect Plastic Spatulas (espátulas) (500/caixa)	Medscand 11080
Copan FLOQSwabs® para autocolheita vaginal (552C.80)	09032932190
e	e
Instruções de suspensão de amostras para Copan FLOQSwabs® para autocolheita vaginal (552C.80)	09652671001
Escova Rovers Evalyn®	09032959190
e	e
Instruções de suspensão de amostra para a escova Rovers Evalyn® Brush	09907238001

Para mais informações sobre os tubos de amostra primários e secundários aceites nos equipamentos, consulte a Assistência ao utilizador e/ou o Guia do Utilizador do sistema cobas® 5800 ou dos sistemas cobas® 6800/8800.

Nota: contacte o representante local da Roche para uma lista detalhada de racks de amostras, racks para pontas obstruídas e suportes de racks aceites nos equipamentos.

Materiais adicionais para preparação de amostras

Tabela 14 Materiais de preparação de amostras utilizados com o teste **cobas® HPV**

Material	P/N
cobas® Sample Prep Buffer (CSPB)*	06526985190
cobas® Secondary Tube Kit	07958048190
cobas® Replacement Cap Kit (para cobas® Secondary Tubes)	07958056190
Tampas de substituição do Roche Cell Collection Medium (soltas, 250/saco)	08037230190 (opcional)
Tampas de substituição, de 42 mm, para frascos (8 suportes de 48/caixa)	07682247001 (opcional)
Etiquetas de código de barras resistentes ao calor	RACO Industries, RAC-225075-9501
Misturador de agitação forte – vortex (tubo único)	Qualquer fornecedor
Termómetro -20 a 150 °C	VWR 89095-600 ou equivalente
Bloco de aquecimento digital 120 V	VWR 75838-294 ou equivalente
Módulo de bloco de aquecimento com 12 orifícios de 16 mm	VWR 13259-162 ou equivalente
MPA RACK 16 MM LIGHT GREEN 7001-7050 ^{a, b, c}	03143449001
RD5 RACK – rack RD padrão 0001-0050 LR ^{a, b, c}	11902997001

* Um frasco aberto de **cobas®** Sample Prep Buffer (CSPB) poderá ser armazenado à temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) durante um máximo de 21 dias e até 4 utilizações separadas de tratamento pré-analítico de amostras em SurePath™.

^a São necessárias racks RD5 ou MPA em combinação com o suporte de racks de 5 posições no sistema **cobas®** 5800.

^b A rack MPA de 16 mm ou o suporte de tubos de 16 posições são as racks de preferência para utilização com amostras colhidas em **cobas®** Secondary Tubes.

^c As racks MPA ou RD5 identificadas são materiais de exemplo e números de referência. Contacte o representante local da Roche para uma lista detalhada de racks de amostras e suportes de racks aceites nos equipamentos.

Precauções e requisitos de manuseamento

Advertências e precauções

À semelhança do que sucede com qualquer procedimento de teste, boas práticas de laboratório são essenciais para um desempenho adequado deste ensaio. Em virtude da elevada sensibilidade deste teste, deverão ser tomadas as devidas precauções para manter os reagentes e as misturas de amplificação livres de contaminação.

- Apenas para diagnóstico *in vitro*.
- Amostras vaginais colhidas pela própria mulher têm de ser suspensas em Roche Cell Collection Medium ou Solução PreservCyt® depois de a amostra ter sido colhida.
- Podem ocorrer resultados negativos falsos ou inválidos com amostras colhidas pela própria mulher, se as amostras não forem suspensas em meio após a colheita.
- Todas as amostras de pacientes devem ser manuseadas como se estivessem infetadas, utilizando boas práticas de laboratório, conforme descrito em Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories²⁵ e no Documento M29-A4 do CLSI.²⁶ Este procedimento só deve ser efetuado por pessoal com experiência no manuseamento de material com risco biológico e na utilização do **cobas® HPV** e do sistema **cobas® 5800** ou dos sistemas **cobas® 6800/8800**.
- Todos os materiais de origem humana devem ser considerados potencialmente infecciosos e devem ser manipulados com as precauções universais. Se ocorrer derrame, desinfete imediatamente com uma solução preparada de fresco de hipoclorito de potássio ou de sódio a 0,5% em água destilada ou desionizada ou siga os procedimentos apropriados do laboratório.
- Não congele quaisquer amostras armazenadas em tubos primários ou secundários.
- Para garantir o desempenho estabelecido do teste, utilize apenas os materiais consumíveis fornecidos ou especificados.
- Estão disponíveis Folhas de Dados de Segurança (FDS) que podem ser solicitadas ao representante local da Roche.
- Para garantir que o teste é executado corretamente, siga rigorosamente os procedimentos e diretrizes fornecidos. Qualquer desvio dos procedimentos e diretrizes poderá afetar o desempenho estabelecido do teste.
- Poderão ocorrer resultados falsos positivos se, durante o manuseamento e processamento das amostras, o carryover de amostras não for controlado adequadamente.
- Informe as autoridades competentes locais e o fabricante sobre quaisquer incidentes graves que possam ocorrer ao utilizar este ensaio.

Manuseamento de reagentes

- Para evitar carryover de amostras, reagentes ou controlos, manipule todos os reagentes, controlos e amostras de acordo com as boas práticas de laboratório.
- Inspeccione visualmente todas as cassetes de reagente, diluentes, reagente de lise e reagente de lavagem, antes dos mesmos serem utilizados, para se certificar de que não existem quaisquer sinais de fugas. Se existir algum indício de fuga, não utilize esse material para testes.
- O **cobas® omni** Lysis Reagent contém tiocianato de guanidina, um produto químico potencialmente perigoso. Evite o contacto dos reagentes com a pele, os olhos ou com membranas mucosas. Em caso de contacto, lave imediatamente a zona afetada com água abundante para evitar queimaduras.

- Não permita que **cobas® omni** Lysis Reagent, que contém tiocianato de guanidina, entre em contacto com solução de hipoclorito de potássio ou de sódio. Esta mistura pode produzir um gás altamente tóxico.
- Os kits de controlo depois de usados contêm frascos perfurados com reagente residual; deve-se ter o máximo cuidado para evitar derrames e o contacto.
- O **cobas® HPV**, o **cobas® HPV Positive Control Kit**, o **cobas® Negative Control Kit**, o **cobas® omni MGP Reagent** e o **cobas® omni Specimen Diluent** contêm azida de sódio como conservante. Evite o contacto dos reagentes com a pele, os olhos ou com membranas mucosas. Em caso de contacto, lave imediatamente a zona afetada com água abundante para evitar queimaduras. No caso de derrame destes reagentes, dilua com água antes de passar com um pano para secar. A azida de sódio pode reagir com tubagens de chumbo e de cobre, produzindo azidas metálicas altamente explosivas. Se eliminar soluções que contêm azida de sódio através dos lavatórios do laboratório, verta nos canos uma grande quantidade de água fria para impedir a acumulação de azidas.
- Elimine todos os materiais que tenham entrado em contacto com amostras e reagentes, de acordo com regulamentações nacionais, estaduais e locais.

Boas práticas de laboratório

- Não efetue pipetagem com a boca.
- Não coma, não beba nem fume nas áreas de trabalho.
- Use luvas de laboratório, bata de laboratório e proteção ocular quando manusear amostras e reagentes. Evite contaminar as luvas quando manusear amostras e controlos. Para evitar contaminação, as luvas têm de ser trocadas entre o manuseamento de amostras e do kit **cobas® HPV**, do **cobas® HPV Positive Control Kit**, do **cobas® Buffer Negative Control Kit**, e dos reagentes **cobas® omni**.
- Lave muito bem as mãos depois de manusear amostras e reagentes, e depois de retirar as luvas.
- Limpe e desinfecte cuidadosamente todas as superfícies de trabalho do laboratório com uma solução preparada de fresco de hipoclorito de potássio ou de sódio a 0,5% em água desionizada ou destilada. Em seguida esfregue a superfície com um pano com etanol a 70%.
- Se ocorrerem derrames no equipamento **cobas® 5800** ou nos equipamentos **cobas® 6800/8800**, siga as instruções da Assistência ao utilizador do sistema **cobas® 5800** ou dos sistemas **cobas® 6800/8800** para limpar e descontaminar a superfície do(s) equipamento(s) de forma adequada.

Colheita, transporte e armazenamento de amostras

Nota: manuseie todas as amostras e controlos tendo em conta a possibilidade de transmitirem agentes infecciosos.

Colheita de amostras

As amostras cervicais colhidas em Roche Cell Collection Medium, em Solução PreservCyt® e em Fluido Conservante SurePath™ foram validadas para utilização com o **cobas® HPV**.

Amostras vaginais colhidas com *FLOQSwabs® para autocolheita vaginal* e suspensas em Roche Cell Collection Medium e Solução PreservCyt® foram validadas para utilização com o teste **cobas® HPV**.

Foram validadas para utilização com o teste **cobas® HPV**, amostras vaginais colhidas com a escova Evalyn® Brush e suspensas em Roche Cell Collection Medium e em Solução PreservCyt®.

Siga as instruções do fabricante para a colheita de amostras.

Transporte de amostras

As amostras colhidas em Roche Cell Collection Medium, em Solução PreservCyt® ou em Fluido Conservante SurePath™ podem ser transportadas entre 2 e 30 °C. O transporte de amostras de HPV deve obedecer às regulamentações nacionais, federais, estaduais e locais relativas ao transporte de agentes etiológicos.²⁷

Armazenamento de amostras

As amostras colhidas em Roche Cell Collection Medium e em Solução PreservCyt® podem ser armazenadas a temperaturas entre 2 e 30 °C durante um máximo de 3 meses após a data da colheita antes da execução do cobas® HPV. Consulte a rotulagem do Roche Cell Collection Medium para obter informações sobre os requisitos de armazenamento de meios de colheita. Consulte a rotulagem da Solução PreservCyt® para obter informações sobre os requisitos de armazenamento de meios de colheita. As amostras em Roche Cell Collection Medium e em PreservCyt® não devem ser congeladas.

As ligações cruzadas induzidas pela matriz do Fluido Conservante SurePath™ são invertidas através de tratamento com cobas® Sample Prep Buffer (CSPB), antes dos testes HPV. O tratamento pré-analítico é um passo obrigatório para todas as amostras cervicais colhidas em SurePath™ antes dos testes com o cobas® HPV. As amostras em SurePath™ não devem ser congeladas.

Frascos primários de amostras cervicais colhidas em Fluido Conservante SurePath™ podem ser armazenadas a temperaturas entre 2 e 8 °C durante um máximo de 3 meses ou durante um máximo de 6 semanas a temperaturas entre 15 e 30 °C após a data da colheita. Se desejado, as amostras em SurePath™ podem ser misturadas com cobas® Sample Prep Buffer num tubo secundário e armazenadas a temperaturas entre 2 e 30 °C durante um máximo de 6 semanas, antes de efetuar o passo de aquecimento descrito na secção “Amostras em fluido conservante SurePath™”. Alternativamente, as amostras em SurePath™ podem ser armazenadas a temperaturas entre 2 e 30 °C durante um máximo de 6 semanas depois de serem pré-tratadas [conforme descrito na secção “Amostras em fluido conservante SurePath™”] e antes dos testes HPV.

Tabela 15 apresenta um resumo das condições de armazenamento de amostras aceitáveis antes de testes com o cobas® HPV.

Tabela 15 Resumo das condições de armazenamento de amostras aceitáveis antes de testes com o cobas® HPV

Tipo de amostra		2 a 8 °C	15 a 30 °C
Roche Cell Collection Medium e PreservCyt®		3 meses	3 meses
SurePath™*	Armazenamento de amostra em frasco primário antes de tratamento pré-analítico	3 meses	6 semanas
	<i>ou</i>		
	Armazenamento de amostra misturada com CSPB antes do passo de aquecimento	6 semanas	6 semanas
	<i>ou</i>		
	Armazenamento de amostra tratada	6 semanas	6 semanas

* Um frasco aberto de cobas® Sample Prep Buffer (CSPB) poderá ser armazenado à temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) durante um máximo de 21 dias e até 4 utilizações separadas de tratamento pré-analítico de amostras em SurePath™.

Instruções de utilização

Suspensão de amostras colhidas pela própria mulher

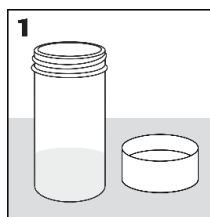
Instruções de suspensão de amostras para Copan FLOQSwabs® para autocolheita vaginal (552C.80)

Instruções de manuseamento de amostras auto-colhidas utilizando zaragatoas Copan FLOQSwabs® de auto-coleta de amostras vaginais (552C.80) para testes com o cobas® 4800 HPV Test ou o cobas® HPV.

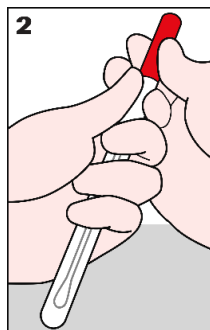
A amostra auto-colhida deve ser colocada num meio líquido depois da colheita da amostra.

- Antes de iniciar a suspensão da amostra, leia integralmente as instruções.
- Para a colheita de amostra, siga as instruções de utilização do fabricante do dispositivo de colheita.
- Uma vez colhida a amostra, continue com as seguintes instruções para preservar a amostra:

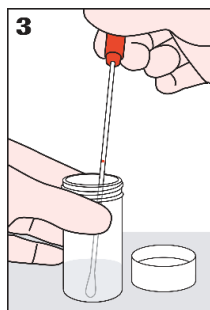
Manuseie com cuidado a amostra colhida.



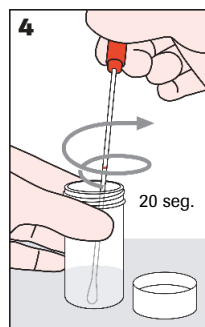
1. Retire **cuidadosamente** a tampa do frasco que contém o meio líquido e coloque-o numa superfície plana e estável.



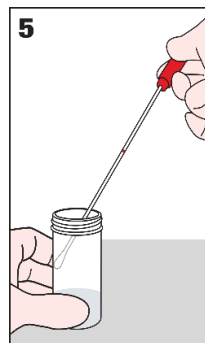
2. Puxe **lentamente** para fora a tampa da FLOQSwab para retirar a zaragatoa do tubo. **Ao retirar a FLOQSwab, tente tocar o mínimo possível nas paredes do tubo.**



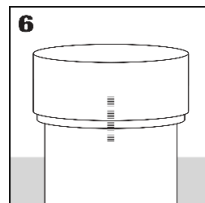
3. **Segure** o frasco com uma mão e, em seguida, com a outra mão, coloque a ponta da FLOQSwab no frasco até que a **ponta da FLOQSwab esteja totalmente imersa no meio e a tocar no fundo** do frasco.



4. Enquanto segura o frasco, **gire a FLOQSwab ao longo da parede interna do frasco durante 20 segundos, assegurando-se de que a zaragatoa se mantém imersa** no meio. Tenha cuidado para não salpicar.



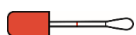
5. Puxe cuidadosamente a FLOQSwab para cima ao longo da parede interna do frasco até que a ponta deixe de estar imersa no meio. **Pressione a ponta contra a parede interna do frasco para drenar o fluido** da zaragatoa. Coloque a FLOQSwab no tubo e deite-o fora.



6. Coloque novamente a tampa do frasco e, para evitar fugas, aperte até que **que a linha na tampa e a linha no frasco se encontrem ou se sobreponham ligeiramente**. Armazene na vertical.

7. A amostra pode agora ser processada com o cobas® 4800 HPV Test ou o cobas® HPV.

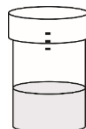
Glossário



FLOQSwab/zaragatoa: o dispositivo de auto-coleta utilizado para colher amostras.



Tubo: um recipiente protetor dentro do qual o dispositivo de auto-colheita terá sido fornecido e que pode ser utilizado para armazenar temporariamente o dispositivo de colheita depois da amostra ter sido colhida.



Frasco: um recipiente que contém 20 ml de solução transparente. A amostra colhida terá de ser transferida para este recipiente que será depois enviado para o laboratório para processamento.

Médio: é o nome que se dá ao líquido que se encontra no frasco.

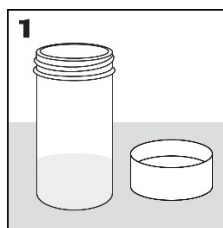
Instruções de suspensão de amostra para a escova Rovers Evalyn® Brush

Instruções de manuseamento de amostra colhida pelo próprio paciente utilizando a escova Rovers Evalyn® Brush para testes com o cobas® 4800 HPV Test ou o cobas® HPV.

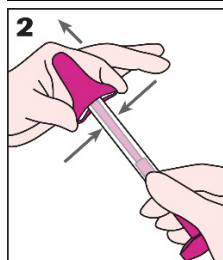
A amostra auto-colhida deve ser colocada num meio líquido depois da colheita da amostra.

- Antes de iniciar a suspensão da amostra, leia integralmente as instruções.
- Para a colheita de amostra, siga as instruções de utilização do fabricante do dispositivo de colheita.
- Uma vez colhida a amostra, continue com as seguintes instruções para preservar a amostra:

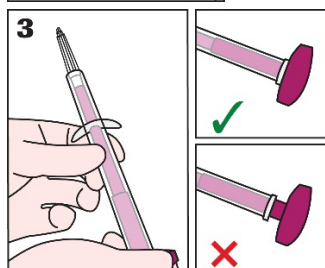
Manuseie com cuidado a amostra colhida.



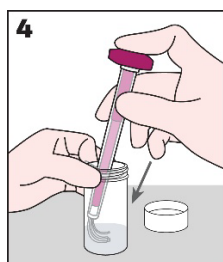
1. Retire **cuidadosamente** a tampa do frasco que contém o meio líquido e coloque-o numa superfície plana e estável.



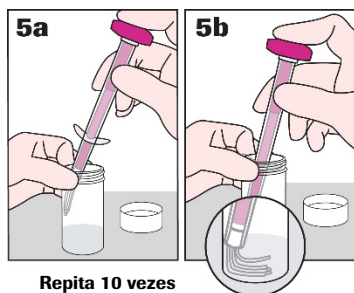
2. Retire a tampa cor-de-rosa da escova Evalyn **tendo cuidado para não tocar na extremidade exposta**.



3. Pressione o êmbolo rosa para baixo até dar um estalido que significa que está na posição correta para expor a escova branca. **Tome precauções para evitar que a escova exposta toque em qualquer coisa** (por ex., dedos, superfícies).



4. Segure o frasco com uma mão e, com a outra mão, coloque a escova branca no frasco de forma que as **cerdas fiquem totalmente imersas no meio e as abas tenham passado a abertura do frasco**.

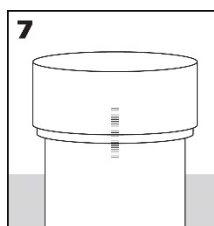


Repita 10 vezes

5. Continuando a segurar no frasco, mergulhe vigorosamente a escova, **atirando a escova branca contra a parede inferior e interior do frasco 10 vezes para maximizar a libertação da amostra**. Tenha cuidado para não salpicar.



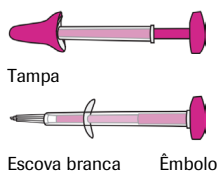
6. Retire a escova branca puxando cuidadosamente a escova ao longo da parede interna do frasco primário, até que a escova deixe de estar submersa no meio. **Mantenha a escova pressionada contra a parede interna do frasco para drenar o fluido todo** da escova. Coloque a escova Evalyn de novo dentro da embalagem e elimine-a.



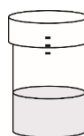
7. Coloque novamente a tampa do frasco e, para evitar fugas, aperte até que **que a linha na tampa e a linha no frasco se encontrem ou se sobreponham ligeiramente**. Armazene na vertical.

8. A amostra pode agora ser processada com o cobas® 4800 HPV Test ou o cobas® HPV.

Glossário



Escova Evalyn: o dispositivo de auto colheita utilizado para colher amostras.



Frasco: um recipiente que contém 20 ml de solução transparente. A amostra colhida terá de ser transferida para este recipiente que será depois enviado para o laboratório para processamento.

Médio: é o nome que se dá ao líquido que se encontra no frasco.

Roche Cell Collection Medium ou Solução PreservCyt®

Sistema cobas® 5800

- O sistema **cobas® 5800** pode processar amostras em Roche Cell Collection Medium e em Solução PreservCyt® diretamente a partir dos respetivos reservatórios primários com um código de barras adequado ou a partir de um **cobas® Secondary Tube** com código de barras adequado (consulte a secção do sistema **cobas® 5800/6800/8800** a seguir para instruções sobre a constituição opcional de alíquotas para o sistema **cobas® 5800**).
 1. Utilizando as mãos com luvas limpas, **misture com agitação forte** cada frasco primário com tampa durante **10 segundos**, imediatamente antes de fazer o carregamento.
 2. Retire a tampa do frasco primário e coloque-o num suporte de meios de colheita de células.
- Para carregamento do frasco primário, o volume mínimo necessário nos reservatórios primários é de 3,0 ml.

Sistemas cobas® 5800/6800/8800

- Amostras em Roche Cell Collection Medium ou em Solução PreservCyt® devem ser aliquotadas e colocadas em **cobas® Secondary Tubes** conforme se segue, para processamento no sistema **cobas® 5800** ou nos sistemas **cobas® 6800/8800**:
 1. Prepare um **cobas® Secondary Tube** de 13 ml com código de barras para cada amostra em Roche Cell Collection Medium ou em PreservCyt® a testar.
 2. Usando luvas, **misture com agitação forte** cada frasco primário de amostra em Roche Cell Collection Medium ou em PreservCyt® durante **10 segundos** imediatamente antes de fazer a transferência.
 3. Retire a tampa de um frasco primário e transfira pelo menos **1,0 ml**, até um máximo de **4,0 ml**, para o tubo secundário com código de barras preparado no passo 1. *Proceda sempre com cuidado quando transferir amostras de tubos primários para tubos secundários. Utilize sempre uma nova ponta de pipeta para cada amostra.* Transfira o tubo para uma rack (ou coloque a tampa no **cobas® Secondary Tube** se os testes só forem executados noutra altura mais tarde).
 4. Tape novamente o frasco primário com uma tampa de substituição antes de passar para a amostra seguinte. Armazene o frasco primário na vertical.
 5. Carregue as racks de tubos secundários sem tampas no sistema **cobas® 5800** ou nos sistemas **cobas® 6800/8800** para testes de HPV.

Amostras em fluido conservante SurePath™

Sistemas cobas® 5800/6800/8800

- Amostras em SurePath™ devem ser sujeitas ao tratamento pré-analítico descrito a seguir, antes de testes com o cobas® HPV.
 1. Prepare um cobas® Secondary Tube de 13 ml com código de barras* para cada amostra em SurePath™ a testar, e faça alíquotas de **0,5 ml** de cobas® Sample Prep Buffer (CSPB) e coloque-as em cada tubo secundário.
 2. Utilizando as mãos com luvas limpas, misture com agitação forte cada frasco primário de amostra em SurePath™ durante **10 segundos**, imediatamente antes de fazer a transferência.
 3. Retire a tampa de um frasco primário e transfira **0,5 ml** de amostra em SurePath™ para o cobas® Secondary Tube com código de barras preparado no passo 1. *Proceda sempre com cuidado quando transferir amostras de tubos primários para tubos secundários. Utilize sempre uma nova ponta de pipeta para cada amostra.*
 4. Coloque a tampa no tubo secundário e tape novamente o frasco primário com uma tampa de substituição antes de passar para a amostra seguinte. Armazene o frasco primário na vertical.
 5. Misture com agitação forte o tubo secundário durante **1 segundo**.
 6. Transfira os tubos para a unidade de aquecimento regulada para **95 °C** e incube durante **20 minutos**.
 7. Retire os tubos, coloque-os numa rack de colheita e deixe arrefecer à temperatura ambiente durante **10 minutos**. *Tenha cuidado ao manusear tubos secundários, pois poderão estar quentes.*
 8. Misture com agitação forte o tubo secundário durante **5 segundos**.
 9. Retire as tampas dos tubos, elimine as tampas, transfira para racks e processe no sistema cobas® 5800 ou nos sistemas cobas® 6800/8800 para testes de HPV.
 10. As amostras em SurePath™ tratadas com cobas® Sample Prep Buffer podem ser armazenadas para futuros testes de HPV, se necessário. Depois de seguir o procedimento supra até ao passo 7, armazene os tubos com amostras em SurePath™ tratadas com cobas® Sample Prep Buffer a uma temperatura entre 2 e 30 °C durante um máximo de 6 semanas antes dos testes de HPV.

* São necessárias etiquetas de código de barras resistentes ao calor para os tubos utilizados no passo de aquecimento para inverter as ligações cruzadas induzidas pela matriz.

Para as referências dos produtos recomendados, consulte a secção “Materiais adicionais para preparação de amostras”.

Notas do procedimento

- Não utilize reagentes do **cobas**® HPV, do **cobas**® HPV Positive Control Kit, do **cobas**® Buffer Negative Control Kit ou do **cobas**® **omni** depois de expirados os respectivos prazos de validade.
- Não reutilize consumíveis. Os consumíveis são para uma única utilização.
- Certifique-se de que as etiquetas de código de barras nos tubos de amostra estão visíveis através das aberturas laterais das racks de amostras. Para as especificações corretas dos códigos de barras e informações adicionais sobre o carregamento de tubos de amostra, consulte a Assistência ao utilizador do sistema **cobas**® 5800 ou dos sistemas **cobas**® 6800/8800.
- Para a manutenção adequada do equipamento, consulte a Assistência ao utilizador do sistema **cobas**® 5800 ou dos sistemas **cobas**® 6800/8800.

Execução do **cobas**® HPV no sistema **cobas**® 5800

O teste **cobas**® HPV pode ser executado no **cobas**® 5800 com um volume mínimo necessário de 3,0 ml de amostra em Roche Cell Collection Medium e em PreservCyt® do frasco primário. Alíquotas de amostras em Roche Cell Collection Medium e PreservCyt® em **cobas**® Secondary Tubes podem ser executadas com um volume mínimo necessário de 1,0 ml. Amostras em SurePath™ que tenham sido sujeitas ao procedimento pré-analítico num **cobas**® Secondary Tube terão um volume de 1,0 ml. O procedimento pré-analítico para amostras em SurePath™ está descrito na secção “Amostras em fluido conservante SurePath™”. A operação do equipamento está descrita detalhadamente na Assistência ao utilizador do sistema **cobas**® 5800. Figura 1 resume o procedimento.

- Amostras em Roche Cell Collection Medium e em PreservCyt® podem ser executadas a partir de frascos primários. Misture com agitação forte cada amostra durante 10 segundos imediatamente antes do carregamento.
Nota: ao carregar e descarregar o suporte do recipiente de Collection Medium, faça-o com movimentos lentos e estáveis (segurando os frascos primários) para evitar derrame de amostras.
- Opcionalmente, as amostras podem ser alíquotadas e colocadas em **cobas**® Secondary Tubes de 13 ml com código de barras para processamento no sistema **cobas**® 5800. Para manusear amostras, utilize pipetas com pontas com barreira para aerossóis ou de deslocamento positivo.
- Uma corrida individual pode ter qualquer combinação de amostras (em Roche Cell Collection Medium, em Solução PreservCyt® e/ou em Fluido Conservante SurePath™) e tubos de amostra (primários ou secundários) e cada amostra pode ser testada com o pacote de análise HPV High Risk (HPV-HR) ou com o pacote de análise HPV High Risk Plus Genotyping (HPV-GT).
- As amostras devem ser processadas, depois de selecionar no interface de utilizador (IU) do **cobas**® HPV, a opção correta de cada tipo de amostra, conforme descrito na Tabela 16.
- São necessárias etiquetas de código de barras resistentes ao calor para os tubos utilizados para amostras colhidas em Fluido Conservante SurePath™.
- Os pedidos de teste podem ser anotados utilizando o software do equipamento. Para instruções de anotação, consulte a Assistência ao utilizador do sistema **cobas**® 5800.

Tabela 16 Seleção de tipo de amostra para o teste **cobas® HPV** no sistema **cobas® 5800**

Amostra	Meio de colheita	Recipiente suportado		Processar como tipo de amostra
		Frasco primário	Tubo secundário	
Amostra cervical	Roche Cell Collection Medium	Sim	Sim	Roche Cell Collection Medium
Amostra cervical	PreservCyt® Solution (ThinPrep)	Sim	Sim	PreservCyt®
Amostra cervical	SurePath™ Preservative Fluid	Não	Sim	SurePath™
Amostra vaginal colhida pela própria mulher	Roche Cell Collection Medium	Sim	Sim	Self, vaginal – RCCM/PC
Amostra vaginal colhida pela própria mulher	PreservCyt® Solution (ThinPrep)	Sim	Sim	Self, vaginal – RCCM/PC

Figura 1 Procedimento do teste cobas® HPV no sistema cobas® 5800

1	Iniciar sessão no sistema
2	<p>Reabastecer reagentes e consumíveis conforme solicitado pelo sistema</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Carregar a(s) cassete(s) de reagente específica(s) do teste ● Carregar mini racks de controlo ● Carregar pontas de processamento ● Carregar pontas de eluição ● Carregar placas de processamento ● Carregar placas de amplificação ● Carregar placas de resíduos líquidos ● Colocar reagente MGP ● Reabastecer diluente de amostras ● Reabastecer reagente de lise ● Reabastecer reagente de lavagem
3	<p>Colocar amostras no sistema</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Para cada frasco de amostra em Roche Cell Collection Medium ou em Solução PreservCyt®: <ul style="list-style-type: none"> ○ Misture com agitação forte o frasco primário durante 10 segundos, imediatamente antes de carregar na rack de amostras <li style="text-align: center;">ou ○ Processe num cobas® Secondary Tube de seguinte maneira: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Misture com agitação forte o frasco primário durante 10 segundos ▪ Faça uma alíquota com um mínimo de 1 ml de amostra em Roche Cell Collection Medium ou em PreservCyt® e coloque-a num cobas® Secondary Tube de 13 ml ▪ Transfira o tubo para uma rack de amostras ● Para cada frasco primário de amostra em SurePath™: <ul style="list-style-type: none"> ○ Faça uma alíquota de 0,5 ml de CSPB coloque-a num cobas® Secondary Tube de 13 ml ○ Misture com agitação forte o frasco de amostra em SurePath™ durante 10 segundos ○ Faça uma alíquota de 0,5 ml de amostra em SurePath™ e coloque-a num tubo secundário preparado que contenha 0,5 ml de CSPB e tape firmemente o tubo com a tampa ○ Misture com agitação forte cada tubo durante 1 segundo ○ Transfira os tubos para a unidade de aquecimento regulada para 95 °C e incube durante 20 minutos ○ Retire os tubos, coloque-os numa rack de colheita e deixe arrefecer à temperatura ambiente durante 10 minutos ○ Misture com agitação forte cada tubo durante 5 segundos ○ Retire a tampa ao tubo e coloque-o na rack ● Carregar racks de amostras no sistema <p>Confirmar que as amostras foram aceites no sistema O sistema prepara automaticamente Pedir testes</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Selecione “Roche Cell Collection Medium” para pedir amostras em Roche Cell Collection Medium ● Selecionar “PreservCyt®” para pedir amostras em Solução PreservCyt® ● Selecione “SurePath™” para pedir amostras em Fluido Conservante SurePath™ que tenham sido sujeitas ao procedimento pré-analítico ● Selecione “Pela própria, vaginal - RCCM/PC” para pedir amostras vaginais colhidas pela própria mulher <p>Escolher o nome do teste</p>
4	Inicie a corrida premindo o botão de iniciar processamento na interface de utilizador; todas as corridas subsequentes iniciarão automaticamente se não forem adiadas manualmente
5	Rever e exportar os resultados
6	<p>Remover os tubos de amostra. Se necessário, colocar a tampa nos tubos de amostra que cumprem os requisitos mínimos de volume, para utilização futura.</p> <p>Limpar o equipamento</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Descarregar mini racks de controlo vazias ● Descarregar a(s) cassete(s) de reagente específica(s) do teste ● Esvaziar gaveta de placas de amplificação já utilizadas ● Esvaziar o reservatório de resíduos líquidos <p>Esvaziar o reservatório de resíduos sólidos</p>

Execução do cobas® HPV nos sistemas cobas® 6800/8800

O cobas® HPV pode ser executado com um volume mínimo de amostra de 1,0 ml para amostras em Roche Cell Collection Medium e em Solução PreservCyt®, assim como para amostras em SurePath™ que tenham sido sujeitas ao procedimento pré-analítico. O procedimento pré-analítico está descrito na página seguinte. A operação do equipamento está descrita detalhadamente no Guia do Utilizador dos sistemas cobas® 6800/8800. Figura 2 resume o procedimento.

- É necessário fazer alíquotas a partir de amostras e colocá-las em cobas® Secondary Tubes de 13 ml com códigos de barras, para processamento nos sistemas cobas® 6800/8800. Para manusear amostras, utilize pipetas com pontas com barreira para aerossóis ou de deslocamento positivo.
- Uma única corrida pode ter qualquer combinação de amostras (em Roche Cell Collection Medium, em Solução PreservCyt® e/ou em Fluido Conservante SurePath™) e cada amostra pode ser testada com o pacote de análise HPV High Risk (HPV-HR) ou com o HPV High Risk Plus Genotyping (HPV-GT).
- As amostras devem ser processadas, depois de selecionar no interface de utilizador (IU) do cobas® HPV, a opção correta de cada tipo de amostra, conforme descrito na Tabela 17.
- São necessárias etiquetas de código de barras resistentes ao calor para os tubos utilizados para amostras colhidas em Fluido Conservante SurePath™.
- Os pedidos de teste podem ser anotados utilizando o software do equipamento. Para instruções de anotação, consulte o Guia do Utilizador dos sistemas cobas® 6800/8800.

Tabela 17 Seleção do tipo de amostra na interface de utilizador do cobas® HPV

Amostra	Meio de colheita	Processar como tipo de amostra
Amostra cervical	Roche Cell Collection Medium	Roche Cell Collection Medium (em SW2.0) RCCM (em SW1.4)
Amostra cervical	Solução PreservCyt® (ThinPrep)	PreservCyt®
Amostra cervical	Fluido Conservante SurePath™	SurePath™
Amostra vaginal colhida pela própria mulher	Roche Cell Collection Medium	Self, vaginal – RCCM/PC
Amostra vaginal colhida pela própria mulher	Solução PreservCyt® (ThinPrep)	Self, vaginal – RCCM/PC

Figura 2 Procedimento do teste cobas® HPV nos sistemas cobas® 6800/8800

1	<p>Iniciar sessão no sistema</p> <p>Prima “Iniciar” para preparar o sistema</p> <p>Pedir testes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selecione “RCCM” para pedir amostras em Roche Cell Collection Medium • Selecionar “PreservCyt” para pedir amostras em Solução PreservCyt® • Selecione “SurePath” para pedir amostras em Fluido Conservante SurePath™ que tenham sido sujeitas ao procedimento pré-analítico • Selecione “Pela própria, vaginal - RCCM/PC” para pedir amostras vaginais colhidas pela própria mulher
2	<p>Reabastecer reagentes e consumíveis conforme solicitado pelo sistema</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carregar a cassete de reagente específica do teste • Carregar cassetes de controlo • Carregar pontas de pipetagem • Carregar placas de processamento • Colocar reagente MGP • Carregar placas de amplificação • Reabastecer diluente de amostras • Reabastecer reagente de lise • Reabastecer reagente de lavagem
3	<p>Colocar amostras no sistema</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para cada frasco primário de amostra em Roche Cell Collection Medium ou em PreservCyt®: <ul style="list-style-type: none"> ○ Misture com agitação forte durante 10 segundos ○ Faça uma alíquota com um mínimo de 1 ml de amostra em Roche Cell Collection Medium ou em PreservCyt® e coloque-a num cobas® Secondary Tube de 13 ml ○ Colocar o tubo na rack • Para cada frasco primário de amostra em SurePath™: <ul style="list-style-type: none"> ○ Faça uma alíquota de 0,5 ml de CSPB coloque-a num cobas® Secondary Tube de 13 ml ○ Misture com agitação forte o frasco de amostra em SurePath™ durante 10 segundos ○ Faça uma alíquota de 0,5 ml de amostra em SurePath™ e coloque-a num tubo secundário preparado que contenha 0,5 ml de CSPB e tape firmemente o tubo com a tampa ○ Misture com agitação forte cada tubo durante 1 segundo ○ Transfira os tubos para a unidade de aquecimento regulada para 95 °C e incube durante 20 minutos ○ Retire os tubos, coloque-os numa rack de colheita e deixe arrefecer à temperatura ambiente durante 10 minutos ○ Misture com agitação forte cada tubo durante 5 segundos ○ Retire a tampa ao tubo e coloque-o na rack • Colocar a rack de amostras e as racks para pontas obstruídas no módulo de abastecimento de amostras • Confirmar que as amostras foram aceites no módulo de transferência
4	Inicie a corrida
5	Rever e exportar os resultados
6	<p>Remover os tubos de amostra. Se necessário, colocar a tampa nos tubos de amostra que cumprem os requisitos mínimos de volume, para utilização futura. Limpar o equipamento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descarregar cassetes de controlo vazias • Esvaziar gaveta de placas de amplificação já utilizadas • Esvaziar o reservatório de resíduos líquidos • Esvaziar o reservatório de resíduos sólidos

Resultados

O **cobas**® HPV deteta e discrimina automaticamente 14 genótipos de alto risco do HPV (HPV-HR) e/ou 12 genótipos de alto risco com tipagem individual do HPV 16 e do HPV 18, simultaneamente (HPV-GT).

Controlo de qualidade e validade dos resultados no sistema **cobas**® 5800 e nos sistemas **cobas**® 6800/8800 com versão 2.0 do software ou superior

- Pelo menos de 72 em 72 horas, ou com cada lote de kit novo, tem de ser processado um **cobas**® Buffer Negative Control [(-) Ctrl] e um **cobas**® HPV Positive Control [HPV (+) C]. Os controlos positivo e/ou negativo podem ser programados mais frequentemente com base nos regulamentos locais e/ou nos procedimentos do laboratório.
- Os resultados dos controlos estão indicados na aplicação “Controlos”.
- No relatório e/ou no software, verifique se há sinalizadores para garantir a validade dos resultados de teste correspondentes (consulte a Assistência ao utilizador do gestor de dados x800 para uma “Lista de códigos do sinalizador”).
- Os controlos são válidos, se não aparecer nenhum sinalizador para nenhum dos controlos.
- Os controlos estão assinalados com um “Válido” na coluna “Resultado do controlo”, se os respetivos alvos do controlo forem considerados válidos. Os controlos estão assinalados com um “Inválido” na coluna “Resultado do controlo”, se os respetivos alvos do controlo forem considerados inválidos.
- Os controlos assinalados com um “Inválido” apresentam um alarme na coluna “Sinalizadores”. Na vista de detalhes, são apresentadas mais informações sobre o motivo pelo qual o controlo é indicado como inválido, incluindo informações sobre o sinalizador.
- Se um dos controlos for inválido, é necessário repetir todos os controlos e todas as amostras associadas ao teste. A validação de resultados é efetuada automaticamente pelo software do equipamento com base nos resultados do controlo.

NOTA: o sistema **cobas**® 5800 e os sistemas **cobas**® 6800/8800 são fornecidos com a versão 2.0 do software com a predefinição de executar um conjunto de controlos (positivo e negativo) com cada corrida, mas pode ser configurado para uma programação menos frequente para até cada 72 horas com base nos regulamentos locais e/ou nos procedimentos do laboratório. Para mais informações, contacte o seu técnico de assistência Roche ou o serviço de apoio ao cliente da Roche.

Controlo de qualidade e validade dos resultados em sistemas **cobas**® 6800/8800 com a versão 1.4 do software


- Com cada batch, independentemente do tipo de resultado solicitado (HPV-HR ou HPV-GT), são processados um **cobas**® Buffer Negative Control [(-) Ctrl] e um **cobas**® HPV Positive Control [HPV (+) C].
- No relatório e/ou no software, verifique os sinalizadores e os respetivos resultados associados para se certificar da validade do batch.
- Todos os sinalizadores são descritos na Assistência ao utilizador dos sistemas **cobas**® 6800/8800.
- O batch é válido se não aparecer nenhum alarme para nenhum dos controlos. Se o batch for inválido, repita os testes de todo o batch.

A validação de resultados é efetuada automaticamente pelo software dos sistemas **cobas**® 6800/8800 com base nos resultados do controlo.

Interpretação de resultados no sistema cobas® 5800 e nos sistemas cobas® 6800/8800 com versão 2.0 ou superior do software


Os resultados das amostras estão indicados na aplicação “Resultados” do software. Os exemplos de visualização são apresentados na Figura 3 e na Figura 4.

Figura 3 Exemplo de apresentação de resultados do cobas® HPV para o pedido de resultados de HPV-HR no sistema cobas® 5800 e nos sistemas cobas® 6800/8800 com versão 2.0 de software ou superior

ID da amostra	Teste	Resultados de controlo	Sinalizador	Estado	Resultado	Data/hora de criação
PC_HPVRinv_01	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Invalid	
PC_HPVRneg_01	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Negative	
RCCM_HPVRpos_01	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Positive (Ct 36.52)	
SP_HPVRneg_01	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Negative	
SP_HPVRpos_01	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Positive (Ct 35.44)	
SC_RCCM_HPVRpos_02	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Positive (Ct 34.61)	
SC_PC_HPVRpos_02	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Negative	

Nota: a figura aplica-se a todos os tipos de amostra. A descrição geral do resultado mostra um símbolo de alarme no caso de resultados inválidos. As descrições de alarme detalhadas estão disponíveis nos detalhes do resultado.

Figura 4 Exemplo de apresentação de resultados do cobas® HPV para o pedido de resultados de HPV-GT no sistema cobas® 5800 e nos sistemas cobas® 6800/8800 com versão 2.0 de software ou superior

ID da amostra	Teste	Resultados de controlo	Sinalizador	Estado	Resultado	Data/hora de criação
RCCM_HPVGtneg_03	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Negative HPV 16 Negative HPV 18 Negative	
RCCM_HPVGtpos_05	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Positive (Ct 33.43) HPV 16 Negative HPV 18 Positive (Ct 32.54)	
SP_HPVGtpos_03	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Negative HPV 16 Positive (Ct 35.21) HPV 18 Negative	
SP_HPVGtneg_04	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Negative HPV 16 Negative HPV 18 Negative	
PC_HPVGtinv_01	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Invalid HPV 16 Invalid HPV 18 Invalid	
SC_RCCM_HPVGtneg_02	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Negative HPV 16 Negative HPV 18 Negative	
SC_PC_HPVGtpos_01	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Negative HPV 16 Negative HPV 18 Positive (Ct 33.63)	

Nota: a figura aplica-se a todos os tipos de amostra. A descrição geral do resultado mostra um símbolo de alarme no caso de resultados inválidos. As descrições de alarme detalhadas estão disponíveis nos detalhes do resultado.

Verifique todas as amostras individuais relativamente a sinalizadores nos software e/ou no relatório. A interpretação do resultado deverá ser como se segue:

- As amostras associadas a controlos válidos são apresentadas como “Válido” na coluna “Resultado de controlo”.
- As amostras associadas a um batch de controlo falhado são indicados como “Inválido” na coluna “Resultado de controlo”.
- Se os controlos associados a um resultado da amostra forem inválidos, será adicionado um sinalizador específico ao resultado da amostra como se segue:
- Q05D: falha de validação de resultado, devido a um controlo positivo inválido

- Q06D: falha de validação de resultado, devido a um controlo negativo inválido
- Os valores na coluna “Resultados” para o resultado do alvo de amostra individual deve ser interpretado como indicado na Tabela 18 e Tabela 19.
- Se um ou mais alvos de amostra estiverem marcados com “Inválido”, o software indica um sinalizador na coluna “Sinalizadores”. Na vista de detalhes, são apresentadas mais informações sobre o motivo pelo qual o(s) alvos de amostra é(são) mostrado(s) como inválido, incluindo informações sobre o alarme.
- Para os pedidos de resultados HPV-GT, são possíveis resultados inválidos para uma ou mais combinações de alvos, que são comunicados especificamente para cada alvo. Consulte, no parágrafo abaixo, as instruções de repetição de teste relativas a cada tipo de amostra.
- Os resultados deste teste só deverão ser interpretados em conjunto com a informação disponível da avaliação clínica do paciente e do histórico do paciente.
- Para resultados alvo inválidos de amostras em Roche Cell Collection Medium ou em PreservCyt®, a amostra original deverá ser novamente testada no máximo duas vezes para se obterem resultados válidos. Se os resultados ainda forem inválidos, deverá ser obtida uma nova amostra. Para resultados alvo inválidos de amostras em SurePath™, a amostra original deve ser novamente testada se ainda houver volume suficiente. Se os resultados ainda forem inválidos, deverá ser obtida uma nova amostra.

Interpretação de resultados nos sistemas cobas® 6800/8800 com versão 1.4 de software ou superior

Exemplos de apresentação de resultados para cobas® HPV para sistemas cobas® 6800/8800 com versão 1.4 de software ou superior são mostrados na Figura 5 e na Figura 6.

Figura 5 Exemplo de apresentação de resultados do cobas® HPV para o pedido de resultados de HPV-HR para sistemas cobas® 6800/8800 com versão de software 1.4 ou superior

Teste	ID da amostra	Válido	Sinalizadores	Tipo de amostra	Resultado global	Alvo 1	Alvo 2	Alvo 3
HPV-HR	C161420284084194727902	Yes		HPV (+) C	Valid	Valid		
HPV-HR	C161420284090428825772	Yes		(-) Ctrl	Valid	Valid		
HPV-HR	PC_HPVRinv_01	NA	Y40T	PreservCyt®	NA	Invalid		
HPV-HR	PC_HPVRneg_01	NA		PreservCyt®	NA	HR HPV Negative		
HPV-HR	RCCM_HPVRneg_02	NA		RCCM	NA	HR HPV Negative		
HPV-HR	RCCM_HPVRneg_03	NA		RCCM	NA	HR HPV Negative		
HPV-HR	RCCM_HPVRpos_01	NA		RCCM	NA	HR HPV Positive		
HPV-HR	SC_RCCM_HPVRpos_01	NA		Self, vaginal – RCCM/PC	NA	HR HPV Positive		
HPV-HR	SC_PC_HPVRpos_01	NA		Self, vaginal – RCCM/PC	NA	HR HPV Positive		
HPV-HR	SP_HPVRinv_01	NA	Y40T	Surepath™	NA	Invalid		
HPV-HR	SP_HPVRneg_01	NA		Surepath™	NA	HR HPV Negative		

Nota: as colunas Alvo 2 e Alvo 3 estão reservadas, respetivamente, a resultados de HPV16 e HPV18 com pedido de HPV-GT.

Figura 6 Exemplo de apresentação de resultados do **cobas® HPV** para o pedido de resultados de HPV-GT nos sistemas **cobas® 6800/8800** com versão 1.4 de software ou superior

Teste	ID da amostra	Válido	Sinalizadores	Tipo de amostra	Resultado global	Alvo 1	Alvo 2	Alvo 3
HPV-GT	RCCM_HPVGTPos_02	NA		RCCM	NA	Other HR HPV Negative	HPV 16 Negative	HPV 18 Positive
HPV-GT	RCCM_HPVGTPos_01	NA		RCCM	NA	Other HR HPV Negative	HPV 16 Positive	HPV 18 Positive
HPV-GT	RCCM_HPVGTPos_04	NA		RCCM	NA	Other HR HPV Positive	HPV 16 Negative	HPV 18 Positive
HPV-GT	SC_RCCM_HPVGTPos_03	NA		Self, vaginal – RCCM/PC	NA	Other HR HPV Positive	HPV 16 Negative	HPV 18 Negative
HPV-GT	SC_PC_HPVGTPos_05	NA		Self, vaginal – RCCM/PC	NA	Other HR HPV Positive	HPV 16 Positive	HPV 18 Negative
HPV-GT	SP_HPVGTPos_06	NA		Surepath™	NA	Other HR HPV Positive	HPV 16 Positive	HPV 18 Positive
HPV-GT	SP_HPVGTPos_02	NA		Surepath™	NA	Other HR HPV Negative	HPV 16 Negative	HPV 18 Positive
HPV-GT	PC_HPVGTPos_01	NA		PreservCyt®	NA	Other HR HPV Negative	HPV 16 Negative	HPV 18 Negative
HPV-GT	PC_HPVGTPos_06	NA	C02H1	PreservCyt®	NA	Invalid	HPV 16 Positive	HPV 18 Positive
HPV-GT	PC_HPVGTPos_03	NA	C02H1	PreservCyt®	NA	Invalid	HPV 16 Positive	Invalid
HPV-GT	C161420284090390657451	Yes		HPV (+) C	Valid	Valid	Valid	Valid
HPV-GT	C161420284090419645071	Yes		(-) Ctrl	Valid	Valid	Valid	Valid

Para um batch válido, verifique todas as amostras individuais relativamente a sinalizadores nos sistemas **cobas® 6800/8800** com versão 1.4 de software e/ou no relatório. A interpretação do resultado deverá ser como se segue:

- Um batch válido pode incluir resultados de amostra válidos e inválidos.
- As colunas “Válido” e “Resultado geral” não são aplicáveis (NA) a resultados de amostras do **cobas® HPV** e estão assinaladas com “NA”. Os valores indicados nestas colunas **não** têm impacto na validade dos resultados indicados nas colunas de resultados alvo individuais.
- Os resultados do alvo indicados para cada amostra são válidos salvo se indicados como “Invalid” na coluna de resultado do alvo individual.
- Para os pedidos de resultados HPV-GT, são possíveis resultados inválidos para uma ou mais combinações de alvos, que são comunicados especificamente para cada alvo. Consulte, no parágrafo abaixo, as instruções de repetição de teste relativas a cada tipo de amostra.
- Para resultados alvo inválidos de amostras em Roche Cell Collection Medium ou em PreservCyt®, a amostra original deverá ser novamente testada no máximo duas vezes para se obterem resultados válidos. Se os resultados ainda forem inválidos, deverá ser obtida uma nova amostra. Para resultados alvo inválidos de amostras em SurePath™, a amostra original deve ser novamente testada se ainda houver volume suficiente. Se os resultados ainda forem inválidos, deverá ser obtida uma nova amostra.

Interpretação de resultados para sistemas cobas® 5800/6800/8800

São indicados a seguir os resultados e as respectivas interpretações da detecção de apenas HPV de HR (Tabela 18) e de outros HPV de HR, HPV 16 e HPV 18 (Tabela 19).

Tabela 18 Resultados do cobas® HPV e interpretação para o pedido de resultados de HPV-HR

Alvo 1	Alvo 2	Alvo 3	Interpretação
HR HPV Positive	<nenhuma indicação>	<nenhuma indicação>	A amostra é positiva para o ADN de qualquer um dos seguintes tipos de HPV de alto risco, ou qualquer combinação dos mesmos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68.
HR HPV Negative			Não foi detetado ADN dos tipos de HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68 ou está abaixo do limite predefinido.
HR HPV Invalid/Invalid			O resultado é inválido para os tipos de HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68.

Tabela 19 Resultados do cobas® HPV e interpretação para o pedido de resultados de HPV-GT

Alvo 1	Alvo 2	Alvo 3	Interpretação
Other HR HPV Positive	HPV 16 Positive, HPV 16 Negative ou HPV 16 Invalid/Invalid	HPV 18 Positive, HPV 18 Negative ou HPV 18 Invalid/Invalid	A amostra é positiva para o ADN de qualquer um dos seguintes tipos de HPV de alto risco, ou qualquer combinação dos mesmos: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68.
Other HR HPV Negative			Não foi detetado HPV dos tipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68 ou está abaixo do limite predefinido.
Other HR HPV Invalid/Invalid			O resultado é inválido para os tipos de HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68.
Other HR HPV Positive, Other HR HPV Negative ou Other HR HPV Invalid/Invalid	HPV 16 Positive	HPV 18 Positive, HPV 18 Negative ou HPV 18 Invalid/Invalid	A amostra é positiva para ADN do tipo de HPV 16.
	HPV 16 Negative		Não foi detetado ADN do tipo de HPV 16 ou está abaixo do limite predefinido.
	HPV 16 Invalid/Invalid		O resultado do tipo de HPV 16 é inválido.
Other HR HPV Positive, Other HR HPV Negative ou Other HR HPV Invalid/Invalid	HPV 16 Positive, HPV 16 Negative ou HPV 16 Invalid/Invalid	HPV 18 Positive	A amostra é positiva para ADN do tipo de HPV 18.
		HPV 18 Negative	Não foi detetado ADN do tipo de HPV 18 ou está abaixo do limite predefinido.
		HPV 18 Invalid/Invalid	O resultado do tipo de HPV 18 é inválido.

Limitações do procedimento

- O **cobas**® HPV foi avaliado apenas para utilização em combinação com o **cobas**® HPV Positive Control Kit, **cobas**® Buffer Negative Control Kit, **cobas**® **omni** MGP Reagent, **cobas**® **omni** Lysis Reagent, **cobas**® **omni** Specimen Diluent e **cobas**® **omni** Wash Reagent para utilização nos sistemas **cobas**® 5800/6800/8800.
- O **cobas**® HPV foi validado para utilização com amostras cervicais colhidas em Roche Cell Collection Medium, em Solução PreservCyt® e em Fluido Conservante SurePath™. O desempenho do ensaio não foi validado para utilização com outros meios de colheita e/ou tipos de amostras. A utilização de outros meios de colheita e/ou tipos de amostras poderá originar resultados falsos positivos, falsos negativos ou inválidos.
- O **cobas**® HPV foi validado para testes de amostras vaginais colhidas com zaragoas *FLOQSwabs*® para colheita vaginal e com a escova Evalyn Brush®, que são depois suspensas em Roche Cell Collection Medium ou em Solução PreservCyt® após a colheita. O desempenho do ensaio não foi validado para utilização com outros meios de colheita e/ou dispositivos de colheita. A utilização de outros meios de colheita e/ou dispositivos de colheita poderá originar resultados falsos positivos, falsos negativos ou inválidos.
- O **cobas**® HPV foi validado para testar amostras cervicais colhidas em Fluido Conservante SurePath™ tratado com **cobas**® Sample Prep Buffer para inverter as ligações cruzadas induzidas pela matriz do Fluido Conservante SurePath™. Processar amostras em SurePath™ sem seguir o protocolo de pré-tratamento com **cobas**® Sample Prep Buffer ou pré-tratamento com reagentes alternativos, poderá produzir resultados falsos negativos ou inválidos.
- O **cobas**® HPV deteta ADN dos tipos de alto risco 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68. Este teste não deteta ADN de tipos de HPV de baixo risco (por ex., 6, 11, 42, 43, 44), uma vez que não há qualquer utilidade clínica para testar tipos de HPV de baixo risco.¹⁸
- O **cobas**® HPV para a deteção do vírus do papiloma humano dos tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68 não é recomendado para avaliação de suspeita de abuso sexual e outras evidências médico-legais.
- A deteção de HPV de alto risco depende do número de cópias presentes na amostra e pode ser afetada pelos métodos de colheita da amostra, por fatores inerentes ao próprio paciente, pelo estadio da infeção e pela presença de substâncias interferentes.
- A prevalência de infeção por HPV numa população pode afetar o desempenho. Valores preditivos positivos diminuem ao testar populações com baixa prevalência ou indivíduos com nenhum risco de infeção.
- A infeção por HPV não é um indicador de HSIL na citologia ou de CIN de alto grau subjacente, nem implica o desenvolvimento futuro de cancro ou de CIN2-3. A maioria das mulheres infetadas com um ou mais tipos de HPV de alto risco não desenvolve CIN2-3 ou cancro.
- Um resultado negativo para HPV de alto risco não exclui a possibilidade de futura citologia HSIL ou subjacente CIN2-3 ou de cancro.
- A amplificação e deteção da β -globina está incluída no **cobas**® HPV para diferenciar amostras negativas para o HPV das amostras que não apresentam um sinal de HPV devido a massa insuficiente de células na amostra. Todas as amostras negativas para o HPV devem ter um sinal de β -globina válido dentro de um intervalo predefinido para serem identificadas como negativas válidas.
- A obtenção de resultados fiáveis está dependente de procedimentos corretos de colheita, armazenamento e manuseamento da amostra.

- A adição de enzima AmpErase à Mistura Principal do **cobas**® HPV permite a amplificação seletiva do ADN alvo; no entanto, para evitar a contaminação dos reagentes, é necessário observar boas práticas de laboratório e cumprir cuidadosamente os procedimentos especificados nas presentes instruções de utilização.
- A utilização deste produto deve estar limitada a pessoal com formação em técnicas de PCR e na utilização de sistemas **cobas**® 5800 e/ou **cobas**® 6800/8800.
- Devido a diferenças básicas entre tecnologias, recomenda-se que, antes de mudar de uma tecnologia para outra, os utilizadores realizem estudos de correlação de métodos nos seus laboratórios, para qualificar as diferenças tecnológicas. Não se prevê uma concordância de cem por cento entre os resultados, devido às diferenças anteriormente referidas entre tecnologias e a variabilidade normal dos testes.
- Os efeitos de outras potenciais variáveis, tais como corrimento vaginal, uso de tampões, irrigação, etc. e variáveis relativamente à colheita de amostras, não foram avaliados.
- Embora raras, as mutações dentro das regiões altamente conservadas do ADN genómico do vírus do papiloma humano cobertas pelos primers e/ou sondas do **cobas**® HPV podem resultar na não deteção da presença do ADN viral.
- A presença de inibidores da PCR pode causar resultados falsos negativos ou inválidos.
- Produtos que contêm carbómero(s), incluindo lubrificantes vaginais, cremes e geles, poderão interferir com o teste e não deverão ser utilizados antes ou durante a colheita de amostras. Para mais detalhes, consulte os resultados de interferências (Tabela 35).
- Resultados negativos para o HPV não se destinam a impedir que mulheres prossigam com colposcopia.
- Resultados de teste positivos indicam a presença de qualquer um ou vários dos tipos de alto risco, mas como os pacientes podem estar co-infetados com tipos de baixo risco, não é rejeitada a possibilidade da presença de tipos de baixo risco em pacientes com infeções mistas.
- Os resultados deste teste só deverão ser interpretados em conjunto com a informação disponível da avaliação clínica do paciente e do histórico do paciente.

Desempenho clínico com amostras clínicas

Foram testadas, em vários centros, amostras de um grupo da população participante num estudo prospetivo concebido para avaliar o desempenho do cobas® HPV na identificação de doença cervical de alto grau (CIN2, CIN3, cancro cervical ou adenocarcinoma *in situ* [ACIS]). Os participantes do estudo representavam uma população de rastreio geral com avaliação histológica com base num painel de exame patológico central (CPRP). As mulheres elegíveis tinham entre 25 e 65 anos, estavam a submeter-se a rastreio de rotina do cancro cervical, tinham assinado um consentimento bem informado e satisfiziam os critérios de inclusão/exclusão no estudo. Foram colhidas 2 amostras cervicais, a primeira em Fluido Conservante SurePath™ e a segunda em Solução PreservCyt®. Foram efetuados 3 testes para todos os sujeitos para cada tipo de amostra: teste de citologia de Papanicolau, cobas® HPV para utilização nos sistemas cobas® 6800/8800 e teste cobas® 4800 HPV.

Mulheres com \geq citologia de ASC-US em SurePath™ foram convidadas a submeterem-se a colposcopia. Além disso, foram selecionadas para prosseguir com colposcopia, todas as mulheres com um resultado de teste positivo quanto a ADN de HR HPV (positivo pelo teste cobas® 4800 HPV), assim como um subgrupo de mulheres selecionadas aleatoriamente com NILM (negativo para lesões intraepiteliais ou doenças malignas) e negativo quanto a ADN de HR HPV (pelo teste cobas® 4800 HPV). De maneira a evitar influências, tanto os participantes do estudo como os colposcopistas foram impedidos de ver os resultados de citologia e de todos os testes HPV até que a colposcopia tivesse sido concluída. A colposcopia foi realizada em conformidade com um protocolo normalizado pelo qual eram obtidas biopsias de todas as lesões visíveis; era executada curetagem uterina em todos os pacientes nos quais a junção escamocolunar não era visualizada e era obtida uma única biopsia cervical aleatória quando nenhuma lesão estava visível. Todas as biopsias foram examinadas por um painel de exame patológico central (CPRP) constituído por 3 patologistas especialistas, e os resultados discordantes foram adjudicados de acordo com um protocolo predefinido. Para cada tipo de amostra, foi medido o desempenho clínico (sensibilidade e especificidade) do teste cobas® 4800 HPV e do cobas® HPV para utilização nos sistemas cobas® 6800/8800, em comparação com resultados histológicos do CPRP. Foram efetuadas análises para as mulheres com histologia \geq CIN2 pelo CPRP. Foram testadas 995 amostras em PreservCyt® (Tabela 20) e 841 amostras em SurePath™ (Tabela 21) colhidas no estudo clínico com avaliação histológica efetuada. Foram registadas 65 mulheres com diagnóstico histológico \geq CIN2.

Tabela 20 Desempenho do cobas® HPV e do teste cobas® 4800 HPV para a deteção de \geq CIN2 em PreservCyt®

	cobas® HPV		Teste cobas® 4800 HPV	
	Estimativa	IC de 95%	Estimativa	IC de 95%
Sensibilidade	93,8% (61/65)	(85,2%, 97,6%)	93,8% (61/65)	(85,2%, 97,6%)
Especificidade	41,7% (387/929)	(38,5%, 44,9%)	43,3% (403/930)	(40,2%, 46,5%)

IC = intervalo de confiança.

Tabela 21 Desempenho do cobas® HPV e do teste cobas® 4800 HPV para a deteção de \geq CIN2 em SurePath™

	cobas® HPV		Teste cobas® 4800 HPV	
	Estimativa	IC de 95%	Estimativa	IC de 95%
Sensibilidade	93,1% (54/58)	(83,6%, 97,3%)	94,8% (55/58)	(85,9%, 98,2%)
Especificidade	43,4% (340/783)	(40,0%, 46,9%)	33,6% (263/783)	(30,4%, 37,0%)

IC = intervalo de confiança.

Concordância entre o cobas® HPV em SurePath™ e em PreservCyt® e o comparador múltiplo

Foi avaliada a concordância entre os resultados do cobas® HPV e um comparador múltiplo constituído por resultados de ADN do HPV do Qiagen Hybrid Capture 2 (hc2; sonda de genótipos de alto risco) e do teste cobas® 4800 HPV. Um resultado positivo pelo teste cobas® 4800 HPV e também pelo hc2 foi definido como o comparador múltiplo positivo e um resultado negativo pelo teste cobas® 4800 HPV e também pelo hc2 foi definido como o comparador múltiplo negativo; os resultados de amostras com resultados discordantes entre os dois métodos foram considerados inconclusivos e não foram considerados no cálculo da concordância na percentagem de positivos, de negativos e geral. A concordância na percentagem de positivos, de negativos e geral foi calculada para cada tipo de meio em comparação com o comparador múltiplo. A análise final dos dados incluiu resultados do cobas® HPV e do comparador múltiplo, de 2318 amostras em PreservCyt® (Tabela 22) e 1651 amostras em SurePath™ (Tabela 23).

Tabela 22 Concordância entre o cobas® HPV e o comparador múltiplo (hc2 em PreservCyt® e cobas® 4800 HPV em PreservCyt®) para amostras colhidas em PreservCyt®

Resultado do cobas® HPV	Resultado do comparador múltiplo			Total	CPP (IC de 95%)	CPN (IC de 95%)	CPG (IC de 95%)
	Positivo	Negativo	Indeterminado*				
Positivo	195	33	67	295	98,0% (195/199) (94,9%, 99,2%)	98,3% (1966/1999) (97,7%, 98,8%)	98,3% (2161/2198) (97,7%, 98,8%)
Negativo	4	1966	53	2023			
Total	199	1999	120	2318			

IC = intervalo de confiança, CPN = concordância na percentagem de negativos, CPG = concordância na percentagem geral, CPP = concordância na percentagem de positivos.

* hc2 e o teste cobas® 4800 HPV não concordaram.

Foram registados 3 resultados inválidos pelo cobas® HPV.

Tabela 23 Concordância entre o cobas® HPV e o comparador múltiplo (hc2 em PreservCyt® e cobas® 4800 HPV em SurePath™) para amostras colhidas em SurePath™

Resultado do cobas® HPV	Resultado do comparador múltiplo			Total	CPP (IC de 95%)	CPN (IC de 95%)	CPG (IC de 95%)
	Positivo	Negativo	Indeterminado*				
Positivo	141	13	50	204	94,0% (141/150) (89,0%, 96,8%)	99,1% (1376/1389) (98,4%, 99,5%)	98,6% (1517/1539) (97,8%, 99,1%)
Negativo	9	1376	62	1447			
Total	150	1389	112	1651			

IC = intervalo de confiança, CPN = concordância na percentagem de negativos, CPG = concordância na percentagem geral, CPP = concordância na percentagem de positivos.

* hc2 e o teste cobas® 4800 HPV não concordaram.

Avaliação do desempenho não clínico

O desempenho com amostras cervicais colhidas em Roche Cell Collection Medium mostrou ser comparável às amostras cervicais colhidas em Solução PreservCyt®. Os testes de desempenho com amostras cervicais colhidas em Fluido Conservante SurePath™ foram efetuados utilizando tratamento com cobas® Sample Prep Buffer. Todas as concentrações indicadas nos estudos seguintes refletem a amostra em SurePath™ tratada.

Equivalência dos sistemas/comparação dos sistemas

Foi demonstrada a equivalência dos sistemas cobas® 5800, cobas® 6800 e cobas® 8800 através de estudos de desempenho. Os resultados apresentados nas Instruções de utilização, suportam um desempenho equivalente em todos os sistemas.

Características principais do desempenho

Limite de detecção (LoD)

O LoD para o HPV16 e o HPV18 foram avaliados utilizando linhas de células SiHa e HeLa no fundo de amostras de pacientes em pool, negativas para o HPV colhidas em PreservCyt® e em Fluido Conservante SurePath™. As linhas de células foram diluídas para concentrações abaixo, acima e aos níveis esperados do LoD. Foram testadas pelo menos 24 réplicas de cada nível de linhas de células em Solução PreservCyt® e em Fluido Conservante SurePath™, utilizando 3 lotes de reagente com um número igual de corridas executadas nos sistemas cobas® 6800 e cobas® 8800. O LoD foi definido como o nível de células de HPV da amostra que obteve resultados de teste positivos em pelo menos 95% das vezes, com todos os níveis de concentração acima desse apresentando resultados positivos mais de 95% das vezes.

O LoD para SiHa foi de 16 células/ml tanto em PreservCyt® como em SurePath™ e o LoD para HeLa foi de 16 células/ml em PreservCyt® e de 8 células/ml em SurePath™. Tabela 24 até à Tabela 25 contêm resultados do lote de reagentes que produz o LoD mais conservador (o mais elevado) na análise para HPV16 e HPV18 em Solução PreservCyt® e em Fluido Conservante SurePath™, respetivamente.

Painéis de diluição de linhas celulares HPV16 e HPV18 no fundo de uma pool de amostras negativas para o HPV, colhidas em Roche Cell Collection Medium e em Solução PreservCyt®, foram testados lado a lado. O limite de detecção para o cobas® HPV foi comparável.

Tabela 24 Níveis de limite de detecção para HPV16 (SiHa Cell Line) em Solução PreservCyt®

Concentração de SiHa (células/ml)	N.º de Positivos/N.º de Testados	% positivos	Intervalo de confiança de 95%
32	24 / 24	100%	85,8-100%
16	24 / 24	100%	85,8-100%
8	22 / 24	91,7%	73,0-100%

Tabela 25 Níveis de limite de detecção para HPV16 (SiHa Cell Line) em Fluido Conservante SurePath™

Concentração de SiHa (células/ml)	N.º de Positivos/N.º de Testados	% positivos	Intervalo de confiança de 95%
32	24 / 24	100%	85,8-100%
16	23 / 24	95,8%	78,9-100%
8	21 / 24	87,5%	67,6-97,3%

Tabela 26 Níveis de limite de detecção para HPV18 (HeLa Cell Line) em Solução PreservCyt®

Concentração de HeLa (células/ml)	N.º de Positivos/N.º de Testados	% positivos	Intervalo de confiança de 95%
32	24 / 24	100%	85,8-100%
16	24 / 24	100%	85,8-100%
8	22 / 24	91,7%	73,0-100%

Tabela 27 Níveis de limite de detecção para HPV18 (HeLa Cell Line em Fluido Conservante SurePath™)

Concentração de HeLa (células/ml)	N.º de Positivos/N.º de Testados	% positivos	Intervalo de confiança de 95%
16	24 / 24	100%	85,8-100%
8	24 / 24	100%	85,8-100%
4	20 / 24	83,3%	62,6-95,3%

Inclusividade

Foram testados plasmídeos dos genótipos de alto risco 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68 no fundo de amostras de pacientes em pool, negativas para o HPV colhidas em PreservCyt® e em Fluido Conservante SurePath™. Todos os 12 genótipos de alto risco testados foram detetados pelo teste.

Precisão

A precisão interna foi examinada utilizando um painel em que cada membro era composto por linhas de células HPV ou por amostras clínicas positivas para o HPV diluídas numa pool de matriz de amostra cervical negativa colhida em Solução PreservCyt® e uma pool de matriz de amostra cervical negativa colhida em Fluido Conservante SurePath™.

O painel de precisão foi concebido para incluir membros com concentrações muito baixas, baixas e médias de HPV (Negativo alto, < LoD, ~ LoD e > LoD), assim como amostras negativas para o HPV para cada tipo de amostra. Os testes foram efetuados com 3 lotes de reagentes do cobas® HPV em 2 equipamentos. Foi executado o mesmo número de corridas nos sistemas cobas® 6800 e cobas® 8800, durante 12 dias, para um total de 24 corridas para cada membro do painel. A Tabela 28 e a Tabela 29 apresentam uma descrição dos painéis de precisão e as taxas de positividade registadas.

Todos os membros do painel testados registaram as taxas de positividade previstas. A análise do desvio padrão e a percentagem do coeficiente de variação dos valores de Ct dos testes válidos efetuados nos membros do painel positivo produziram intervalos gerais de CV (%) entre 4,32% e 6,34% para Outro HPV de Alto Risco (Tabela 30), 1,09% a 4,61% para HPV16 (Tabela 31) e 1,21% a 3,76% para HPV18 (Tabela 32)

A precisão interna foi também examinada utilizando painéis que foram preparados adicionando linhas de células SiHa e HeLa, no LoD e acima do LoD, ao fundo de amostras de pacientes em pool, negativas para o HPV, colhidas em Roche Cell Collection Medium. Os testes dos painéis preparados em Roche Cell Collection Medium demonstraram uma precisão comparável à precisão com painéis preparados em Solução PreservCyt®.

Tabela 28 Resumo da precisão interna em Solução PreservCyt®

Nível do painel	Taxa de positividade prevista	Fonte do alvo	Concentração de HPV	Canal alvo	N.º de testados	N.º de positivos	Taxa de positividade	IC de 95%	
								LI	LS
Negativo	0%	N/A	N/A	Other HR HPV	72	0	0%	0%	5%
Negativo	0%	N/A		HPV16	72	0	0%	0%	5%
Negativo	0%	N/A		HPV18	72	0	0%	0%	5%
Negativo alto	≤ 5%	Amostra clínica	N/A	Other HR HPV	72	0	0%	0%	5%
Negativo alto	≤ 5%	Amostra clínica		HPV16	72	0	0%	0%	5%
Negativo alto	≤ 5%	Amostra clínica		HPV18	72	5	7%	2%	15%
< 1 × LoD	< 95%	Amostra clínica	N/A	Other HR HPV	72	30	42%	30%	54%
< 1 × LoD	< 95%	Amostra clínica	N/A	HPV16	71	33	47%	35%	59%
< 1 × LoD	< 95%	Amostra clínica	N/A	HPV18	72	49	68%	56%	79%
< 1 × LoD	20-80%	Linha de células SiHa	4,8 células/ml	HPV16	72	44	61%	49%	72%
< 1 × LoD	20-80%	Linha de células HeLa	4,8 células/ml	HPV18	72	49	68%	56%	79%
~ 1 × LoD	≥ 95%	Amostra clínica	N/A	Other HR HPV	72	72	100%	95%	100%
~ 1 × LoD	≥ 95%	Linha de células SiHa	16 células/ml	HPV16	72	72	100%	95%	100%
~ 1 × LoD	≥ 95%	Linha de células HeLa	16 células/ml	HPV18	72	72	100%	95%	100%
> 1 × LoD	≥ 99%	Amostra clínica	N/A	Other HR HPV	72	72	100%	95%	100%
> 1 × LoD	≥ 99%	Linha de células SiHa	48 células/ml	HPV16	72	72	100%	95%	100%
> 1 × LoD	≥ 99%	Linha de células HeLa	48 células/ml	HPV18	72	72	100%	95%	100%

IC = Intervalo de confiança, LI = Limite inferior, LS = Limite superior

Tabela 29 Resumo da precisão interna do laboratório em Fluido Conservante SurePath™

Nível do painel	Taxa de positividade prevista	Fonte do alvo	Concentração de HPV	Canal alvo	N.º de testados	N.º de positivos	Taxa de positividade	IC de 95%	
								LI	LS
Negativo	0%	N/A	N/A	Other HR HPV	72	0	0%	0%	5%
Negativo	0%	N/A		HPV16	72	0	0%	0%	5%
Negativo	0%	N/A		HPV18	72	0	0%	0%	5%
Negativo alto	≤ 5%	Amostra clínica	N/A	Other HR HPV	72	0	0%	0%	5%
Negativo alto	≤ 5%	Amostra clínica		HPV16	72	0	0%	0%	5%
Negativo alto	≤ 5%	Amostra clínica		HPV18	72	0	0%	0%	5%
< 1 × LoD	< 95%	Amostra clínica	N/A	Other HR HPV	72	64	89%	79%	95%
< 1 × LoD	< 95%	Amostra clínica	N/A	HPV16	72	11	15%	8%	26%
< 1 × LoD	< 95%	Amostra clínica	N/A	HPV18	72	36	50%	38%	62%
< 1 × LoD	20-80%	Linha de células SiHa	4,8 células/ml	HPV16	72	55	76%	65%	86%
< 1 × LoD	20-80%	Linha de células HeLa	2,4 células/ml	HPV18	72	47	65%	53%	76%
~ 1 × LoD	≥ 95%	Amostra clínica	N/A	Other HR HPV	72	72	100%	95%	100%
~ 1 × LoD	≥ 95%	Linha de células SiHa	16 células/ml	HPV16	72	72	100%	95%	100%
~ 1 × LoD	≥ 95%	Linha de células HeLa	8 células/ml	HPV18	72	70	97%	90%	100%
> 1 × LoD	≥ 99%	Amostra clínica	N/A	Other HR HPV	72	72	100%	95%	100%
> 1 × LoD	≥ 99%	Linha de células SiHa	48 células/ml	HPV16	72	72	100%	95%	100%
> 1 × LoD	≥ 99%	Linha de células HeLa	24 células/ml	HPV18	72	72	100%	95%	100%

IC = Intervalo de confiança, LI = Limite inferior, LS = Limite superior

Tabela 30 Média geral, desvios padrão e coeficientes de variação (%) para o limiar do ciclo (Ct) – Outro HPV de Alto Risco

Nível	Taxa de positividade	Ct médio	Efeito aleatório															
			Dia		Equipamento		Operador		Lote		Entre corridas		Dentro da corrida		Residual		Total	
			DP	%CV	DP	%CV	DP	%CV	DP	%CV	DP	%CV	DP	%CV	DP	%CV	DP	%CV
Amostras cervicais colhidas em Solução PreservCyt®																		
< LoD	41,7%	33,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0,47	1,43	0	0	1,72	5,18	1,78	5,37
~ LoD	100%	32,4	0	0	0	0	0,49	1,50	0,16	0,51	0	0	0	0	1,94	5,98	2,01	6,19
> LoD	100%	30,7	0	0	0	0	0	0	0,27	0,88	0	0	0	0	1,30	4,23	1,33	4,32
Amostras cervicais colhidas em Fluido Conservante SurePath™																		
< LoD	88,9%	32,7	0	0	0,16	0,50	0	0	0	0	0	0	0	0	2,07	6,32	2,07	6,34
~ LoD	100%	32,1	0,45	1,41	0	0	0,32	1,01	0,75	2,32	0	0	0	0	1,65	5,13	1,89	5,89
> LoD	100%	29,9	0	0	0	0	0	0	0	0	0,31	1,04	0	0	1,82	6,09	1,85	6,18

Tabela 31 Média geral, desvios padrão e coeficientes de variação (%) para o limiar do ciclo (Ct) – HPV16

Nível	Taxa de positividade	Ct médio	Efeito aleatório															
			Dia		Equipamento		Operador		Lote		Entre corridas		Dentro da corrida		Residual		Total	
			DP	%CV	DP	%CV	DP	%CV	DP	%CV	DP	%CV	DP	%CV	DP	%CV	DP	%CV
Amostras cervicais colhidas em Solução PreservCyt®																		
< LoD	46,5%	35,7	0,84	2,34	0,29	0,80	0,85	2,39	0	0	0	0	0	0	1,10	3,07	1,65	4,61
< LoD	61,1%	36,1	0,44	0,67	0	0	0,16	0,45	0,21	0,57	0	0	0	0	0,49	1,36	0,61	1,68
~ LoD	100%	35,0	0	0	0,02	0,06	0,02	0,07	0,38	1,09	0	0	0,16	0,46	0,42	1,20	0,59	1,69
> LoD	100%	34,0	0,03	0,09	0,04	0,12	0	0	0,27	0,78	0	0	0	0	0,25	0,74	0,37	1,09
Amostras cervicais colhidas em Fluido Conservante SurePath™																		
< LoD	15,3%	36,9	0	0	0	0	0,93	2,52	0	0	0	0	0	0	0,96	2,61	1,34	3,63
< LoD	76,4%	37,1	0,27	0,72	0,10	0,28	0	0	0,25	0,67	0	0	0,32	0,87	0,58	1,58	0,77	2,07
~ LoD	100%	36,3	0	0	0,15	0,40	0	0	0,35	0,95	0,12	0,32	0,11	0,29	0,47	1,29	0,62	1,71
> LoD	100%	35,2	0	0	0,07	0,20	0	0	0,35	0,98	0,01	0,04	0	0	0,33	0,94	0,49	1,38

Tabela 32 Média geral, desvios padrão e coeficientes de variação (%) para o limiar do ciclo (Ct) – HPV18

Nível	Taxa de positividade	Ct médio	Efeito aleatório															
			Dia		Equipamento		Operador		Lote		Entre corridas		Dentro da corrida		Residual		Total	
			DP	%CV	DP	%CV	DP	%CV	DP	%CV	DP	%CV	DP	%CV	DP	%CV	DP	%CV
Amostras cervicais colhidas em Solução PreservCyt®																		
< LoD	68,1%	35,9	0	0	0,55	1,52	0	0	0,18	0,51	0,17	0,49	0	0	1,21	3,37	1,35	3,76
< LoD	68,1%	35,3	0,19	0,54	0	0	0,02	0,06	0	0	0	0	0	0	0,97	2,75	0,99	2,80
~ LoD	100%	33,8	0	0	0	0	0	0	0,37	1,11	0	0	0	0	0,73	2,17	0,82	2,44
> LoD	100%	32,2	0	0	0	0	0	0	0,22	0,68	0,03	0,10	0	0	0,33	1,02	0,39	1,23
Amostras cervicais colhidas em Fluido Conservante SurePath™																		
< LoD	50,0%	37,3	0,14	0,36	0	0	0,10	0,27	0,25	0,66	0	0	0	0	0,45	1,21	0,54	1,45
< LoD	65,3%	36,3	0,23	0,65	0	0	0	0	0,27	0,74	0,15	0,42	0,20	0,55	0,54	1,49	0,70	1,92
~ LoD	97,2%	35,7	0	0	0	0	0	0	0,33	0,94	0,07	0,20	0	0	0,56	1,57	0,65	1,84
> LoD	100%	34,4	0	0	0,06	0,19	0,02	0,06	0,20	0,57	0,04	0,13	0	0	0,36	1,04	0,42	1,21

Especificidade analítica/reatividade cruzada

Para avaliar a especificidade analítica, o cobas® HPV foi utilizado para testar um painel de bactérias, fungos e vírus, incluindo os normalmente encontrados no trato urogenital da mulher, assim como vários tipos de vírus do papiloma humano classificados como de risco baixo ou indeterminado. Os organismos indicados na Tabela 33 foram adicionados a pools de amostras cervicais negativas para o HPV colhidas em Solução PreservCyt® e em Fluido Conservante SurePath™, a concentrações de aproximadamente 1×10^6 unidades*/ml para bactérias e de aproximadamente 1×10^5 unidades*/ml para vírus. Foram executados testes com cada organismo potencialmente interferente sozinho, e também com cada organismo misturado com linhas de células SiHa (HPV16) e HeLa (HPV18) a aproximadamente $3 \times$ o LoD. Os resultados indicaram que nenhum desses organismos interferiu com a detecção do ADN do HPV16 e do HPV18 ou produziu um resultado falso positivo na amostra negativa para o HPV.

* Todas as bactérias foram quantificadas em unidades formadoras de colónias (CFU), exceto a *Chlamydomphila psittaci*, que foi quantificada em corpo elementar (EB). Todos os vírus foram quantificados em unidades/ml, conforme determinado pelo TCID₅₀ Endpoint Dilution Assay, exceto o vírus de Epstein Barr, que foi quantificado em cópias/ml. O *Trichomonas vaginalis* foi quantificado em células/ml.

Tabela 33 Microrganismos testados relativamente a especificidade analítica/reatividade cruzada

Adenovírus Tipo 40	Vírus herpes simplex 1	HPV82
<i>Bacteroides caccae</i>	Vírus herpes simplex 2	HPV83
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	HPV6	HPV84
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	HPV11	HPV85
<i>Bifidobacterium breve</i>	HPV26	HPV89
<i>Bifidobacterium longum</i>	HPV30	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Candida albicans</i>	HPV34	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	HPV40	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Chlamydomphila psittaci</i>	HPV42	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Clostridium difficile</i> (serogrupo B)	HPV53	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	HPV54	<i>Peptostreptococcus magnus</i>
<i>Corynebacterium genitalium</i>	HPV55	<i>Proteus mirabilis</i>
Citomegalovírus	HPV61	<i>Proteus penneri</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	HPV62	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	HPV64	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Enterococcus avium</i>	HPV67	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	HPV69	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	HPV70	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	HPV71	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Vírus de Epstein Barr	HPV72	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Escherichia coli</i>	HPV73	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	HPV81	<i>Trichomonas vaginalis</i>

Interferência

Os efeitos de substâncias endógenas e exógenas que podem estar presentes em amostras cervicais foram testados relativamente a possível interferência. Todos os testes de interferência foram executados com cada substância potencialmente interferente sozinha, e também com a substância misturada com linhas de células SiHa (HPV16) e HeLa (HPV18) a aproximadamente 3 × o LoD, em pools de amostras cervicais negativas para o HPV colhidas em Roche Cell Collection Medium, em Solução PreservCyt® e em Fluido Conservante SurePath™.

As substâncias endógenas testadas eram muco cervical, células mononucleares de sangue periférico e sangue total. Os níveis de substâncias endógenas toleradas pelo teste para os tipos de amostras estão indicados na Tabela 34. Os testes de substâncias exógenas incluíam 17 produtos de higiene feminina de venda livre ou sob prescrição que estão indicados na Tabela 35. Dos produtos de higiene feminina de venda livre e sob prescrição testados, o Gel Metronidazole, o Replens™, o Gel vaginal de eliminação de odores RepHresh™ e o Kit de frescura feminina RepHresh™ Clean Balance™ produziram resultados falsos negativos. Estes produtos contêm carbómero(s). Foi observado que produtos que contêm carbómero(s) geram resultados falsos negativos e inválidos. Tabela 35 não pretende ser uma lista completa de produtos que contêm carbómero(s).

Também foi testada a potencial interferência da presença de ácido acético glacial em pools de amostras cervicais negativas para o HPV e positivas para o HPV colhidas em Roche Cell Collection Medium e em Solução PreservCyt®. Foram toleradas pelo teste concentrações de ácido acético glacial até 5% (v/v), inclusive.

Tabela 34 Resumo das concentrações de substâncias endógenas que não interferiram com o desempenho

Substância endógena	Roche Cell Collection Medium	PreservCyt®	SurePath™
Muco	Presença*	Presença*	Presença*
Células mononucleares de sangue periférico (PBMCs em células/ml)	1,00E+06	1,00E+06	1,00E+05
Sangue total (v/v)	10%	10%	10%

* Presença refere-se a uma quantidade de muco cervical geralmente removido do colo do útero antes da colheita.

Tabela 35 Lista de substâncias testadas em relação a interferência em amostras cervicais

Nome do produto	
Creme vaginal Clindamycin Phosphate	Supositórios Norforms®
CVS Tioconazole 1 (Equate™ tioconazole 1)	Creme vaginal Premarin®
Creme anti-prurido Equate™ Vagicaïne	Hidratante vaginal de longa duração Replens™*
Creme Estrace®	Gel Vaginal de Eliminação de Odores RepHresh™*
Gel K-Y® Ultra	Kit de frescura feminina RepHresh™ Clean Balance™*
Gel vaginal Metronidazole*	Gel vaginal de eliminação de odores Summer's Eve®
Creme antifúngico vaginal em embalagem de combinação Monistat® 3	VCF® – Vaginal Contraceptive Foam (Espuma Contracetiva Vaginal)
Creme anti-prurido de tratamento completo Monistat®	Yeast Gard Advanced®
Gyne-Lotrimin® 7	Ácido acético glacial**

* O gel vaginal Metronidazole Replens™, o gel vaginal de eliminação de odores RepHresh™ e o kit de frescura feminina RepHresh™ Clean Balance™ apresentaram interferência a níveis que potencialmente podem estar presentes em amostras clínicas.

** Concentrações de ≤ 5% (v/v) de ácido acético glacial não apresentaram interferência. Os testes de ácido acético glacial (GAA) apenas foram efetuados em amostras cervicais colhidas em Solução PreservCyt®.

Contaminação cruzada

Foram efetuados estudos para avaliar a potencial contaminação cruzada nos sistemas cobas® 6800/8800 ao utilizar o cobas® HPV. Neste estudo de desempenho, a taxa de contaminação cruzada de amostra para amostra do cobas® HPV foi determinada como sendo 0,139% (1/719), alternado amostras altamente positivas representando mais de 95% dos positivos na população de utilização prevista, com amostras negativas no decorrer de várias corridas. A contaminação cruzada de corrida para corrida foi determinada como sendo de 0% (0/470). Os testes foram efetuados utilizando amostras preparadas em Roche Cell Collection Medium, em Solução PreservCyt® e em Fluido Conservante SurePath™.

Falha global do sistema

As amostras testadas no estudo de falha global do sistema eram amostras cervicais clínicas em pool, negativas para o HPV, colhidas em Roche Cell Collection Medium, Solução PreservCyt® e em Fluido Conservante SurePath™. A cada pool de amostras clínicas foram adicionados células SiHa (HPV16) e células HeLa (HPV18) a uma concentração de aproximadamente $3 \times$ o LoD para cada tipo de amostra. Os resultados deste estudo determinaram que a taxa de positividade foi acima de 99% em Roche Cell Collection Medium, Solução PreservCyt® e Fluido Conservante SurePath™.

Correlação de métodos

O desempenho do cobas® HPV foi comparado com o teste cobas® 4800 HPV utilizando amostras cervicais colhidas em Solução PreservCyt® e amostras cervicais colhidas em Fluido Conservante SurePath™. Todas as amostras em SurePath™ foram tratadas com cobas® Sample Prep Buffer de acordo com o método pré-analítico definido para cada teste.

Para esta análise de correlação, foram testadas 6961 amostras cervicais colhidas em Solução PreservCyt® e 5755 amostras cervicais colhidas em Fluido Conservante SurePath™.

Os resultados de correlação e as concordâncias calculadas na percentagem de positivos, na percentagem de negativos e na percentagem geral, juntamente com intervalos de confiança de 95%, são apresentados na Tabela 36 para amostras em PreservCyt® e na Tabela 37 para amostras em SurePath™. Foram registadas 397 amostras discordantes quanto ao HPV de alto risco para os dois tipos de amostra, em combinação; das quais, 212 foram positivas pelo cobas® HPV e 185 foram positivas pelo teste cobas® 4800 HPV.

Tabela 36 Correlação entre o teste cobas® HPV e o teste cobas® 4800 HPV para amostras cervicais colhidas em Solução PreservCyt®

		Teste cobas® 4800 HPV – Resultado de 14 HR		Total
		Positivo	Negativo	
cobas® HPV – Resultado de 14 HR	Positivo	834	146	980
	Negativo	57	5924	5981
Total		891	6070	6961

Resultado (%)		Intervalo de confiança de 95%	
Concordância na percentagem de positivos	93,6%	91,8-95,0%	
Concordância na percentagem de negativos	97,6%	97,2-98,0%	
Concordância na percentagem geral	97,1%	96,7-97,5%	

A concordância na deteção dos HPV16/HPV18 entre o teste cobas® HPV e o teste cobas® 4800 HPV é de (estimativa e intervalo de confiança de 95%): CPP: 99,5% (97,2-99,9%), CPN: 98,6% (98,2-98,8%) e CPG: 98,6% (98,3%-98,8%).

Tabela 37 Correlação entre o cobas® HPV e o teste cobas® 4800 HPV em amostras cervicais colhidas em Fluido Conservante SurePath™

		Teste cobas® 4800 HPV – Resultado de 14 HR		Total
		Positivo	Negativo	
cobas® HPV – Resultado de 14 HR	Positivo	701	66	767
	Negativo	128	4860	4988
Total		829	4926	5755

Resultado (%)		Intervalo de confiança de 95%	
Concordância na percentagem de positivos	84,6%	81,9-86,9%	
Concordância na percentagem de negativos	98,7%	98,3-98,9%	
Concordância na percentagem geral	96,6%	96,1-97,1%	

A concordância na deteção dos HPV16/HPV18 entre o teste cobas® HPV e o teste cobas® 4800 HPV é de (estimativa e intervalo de confiança de 95%): CPP: 97,7% (94,3-99,1%), CPN: 99,0% (98,7-99,3%) e CPG: 99,0% (98,7%-99,2%).

Comparação do desempenho do teste com Roche Cell Collection Medium e Solução PreservCyt®

Foi efetuada uma comparação dos resultados do cobas® HPV para amostras cervicais em Roche Cell Collection Medium e amostras cervicais em Solução PreservCyt®. As amostras cervicais foram colhidas dos mesmos indivíduos, colocadas em Roche Cell Collection Medium ou em Solução PreservCyt®, por ordem aleatória, e testadas. As amostras com resultados positivos para qualquer um dos 14 genótipos do HPV de alto risco detetados pelo teste (HPV-HR) foram consideradas positivas; as amostras com resultados negativos para todos os 14 genótipos do HPV de alto risco detetados pelo teste foram consideradas negativas.

O desempenho do cobas® HPV com Roche Cell Collection Medium e Solução PreservCyt® foi comparado utilizando o teste de duas amostras para proporções. Os intervalos de confiança de 95% para a diferença de proporções (Roche Cell Collection Medium – Solução PreservCyt®) para positivos para HPV e negativos para HPV incluíram “0”, o que confirmou que os resultados de amostras cervicais colhidas em Roche Cell Collection Medium não eram estatisticamente diferentes dos resultados de amostras cervicais colhidas em Solução PreservCyt® (Tabela 38).

Tabela 38 Teste de duas amostras para proporções de amostras cervicais colhidas em Roche Cell Collection Medium e amostras cervicais colhidas em Solução PreservCyt®

Contagem	Positivo para 14 HPV-HR	Negativo para 14 HPV-HR	Total
Percentagem total			
Percentagem de coluna			
Percentagem de fila			
Roche Cell Collection Medium (RCCM)	490 16,57 49,80 33,04	993 33,58 50,33 66,96	1483 50,15
Solução PreservCyt® (PCYT)	494 16,71 50,20 33,51	980 33,14 49,67 66,49	1474 49,85
Total	984 33,28	1973 66,72	2957
Teste de duas amostras para proporções	Diferença de proporção	Limite inferior de confiança de 95%	Limite superior de confiança de 95%
P(Positivo para 14 HPV-HR RCCM)-P(Positivo para 14 HPV-HR PCYT)	-0,00473	-0,03868	0,029224
P(Negativo para 14 HPV-HR RCCM)-P(Negativo para 14 HPV-HR PCYT)	0,004731	-0,02922	0,038676

Correlação de resultados de amostras colhidas pela própria mulher utilizando a zaragatoa FLOQSwab® 552C.80 e amostras colhidas clinicamente

Foi realizada uma comparação dos resultados de amostras vaginais colhidas pela própria mulher e de amostras cervicais colhidas clinicamente usando amostras emparelhadas de 744 mulheres elegíveis pelo rastreo.

Cada mulher colheu primeiro a sua amostra com um FLOQSwab® #552C.80 (Copan, Itália), que foi suspensa em Roche Cell Collection Medium ou Solução PreservCyt® depois da colheita. Uma segunda amostra foi colhida por um profissional de saúde durante a mesma visita, usando o protocolo de cuidados padrão; a amostra colhida clinicamente foi suspensa no mesmo tipo de meio que a amostra colhida pela própria mulher.

A taxa de resultados inválidos para os resultados colhidos pela própria mulher e para os colhidos clinicamente foi de 4,7% e 0,4%, respectivamente. Foi usado um total de 706 resultados emparelhados válidos para uma análise de correlação. As amostras com resultados positivos para qualquer um dos 14 genótipos do HPV de alto risco detetados pelo teste (HPV-HR) foram consideradas positivas; as amostras com resultados negativos para todos os 14 genótipos do HPV de alto risco detetados pelo teste foram consideradas negativas.

Os resultados de correlação e as concordâncias calculadas na percentagem de positivos, na percentagem de negativos e na percentagem geral, juntamente com intervalos de confiança de 95%, são apresentados na Tabela 39.

Tabela 39 Correlação de resultados para amostras vaginais colhidas pela própria mulher usando FLOQSwab® 552C.80 e amostras cervicais colhidas clinicamente

		Amostra cervical colhida clinicamente		Total
		Resultado 14 HR		
Amostra vaginal colhida pela própria mulher usando FLOQSwab® #552C.80 Resultado 14 HR		Positivo	Negativo	
				165
		26	472	498
Total		191	515	706

	Resultado (%)	Intervalo de confiança de 95%
Concordância na percentagem de positivos	86,4%	80,8-90,5%
Concordância na percentagem de negativos	91,7%	88,9-93,7%
Concordância na percentagem geral	90,2%	87,8-92,2%

Correlação de resultados de amostras colhidas pela própria mulher utilizando a escova Evalyn® Brush e amostras colhidas clinicamente

Foi realizada uma comparação dos resultados de amostras vaginais colhidas pela própria mulher e de amostras cervicais colhidas clinicamente usando amostras emparelhadas de 784 mulheres elegíveis pelo rastreo.

Cada mulher colheu primeiro a sua amostra utilizando uma escova Evalyn® Brush (Rovers, Holanda), que foi suspensa em Roche Cell Collection Medium ou em Solução PreservCyt® após a colheita. Uma segunda amostra foi colhida por um profissional de saúde durante a mesma visita, usando o protocolo de cuidados padrão; a amostra colhida clinicamente foi suspensa no mesmo tipo de meio que a amostra colhida pela própria mulher.

A taxa de resultados inválidos para os resultados colhidos pela própria mulher e para os colhidos clinicamente foi de 4,7% e 0,4%, respectivamente. Foi usado um total de 744 resultados emparelhados válidos para uma análise de correlação. As amostras com resultados positivos para qualquer um dos 14 genótipos do HPV de alto risco detetados pelo teste (HPV-HR) foram consideradas positivas; as amostras com resultados negativos para todos os 14 genótipos do HPV de alto risco detetados pelo teste foram consideradas negativas.

Os resultados de correlação e as concordâncias calculadas na percentagem de positivos, na percentagem de negativos e na percentagem geral, juntamente com intervalos de confiança de 95%, são apresentados na Tabela 40.

Tabela 40 Correlação de resultados para amostras vaginais colhidas pela própria mulher utilizando a escova Evalyn® Brush e amostras cervicais colhidas clinicamente

		Amostra cervical colhida clinicamente		Total
		Resultado 14 HR		
		Positivo	Negativo	
Amostra vaginal colhida pela própria mulher utilizando a escova Evalyn® Brush	Resultado 14 HR	204	50	254
	Resultado 14 HR	24	466	490
Total		228	516	744

	Resultado (%)	Intervalo de confiança de 95%
Concordância na percentagem de positivos	89,5%	84,8-92,9%
Concordância na percentagem de negativos	90,3%	87,4-92,6%
Concordância na percentagem geral	90,1%	87,7-92,0%

Informações adicionais

Características principais do ensaio

Tipos de amostras

- Amostra cervical colhida em Roche Cell Collection Medium
- Amostra cervical colhida em Solução PreservCyt®
- Amostra cervical colhida em Fluido Conservante SurePath™
- Amostra vaginal colhida pela própria mulher em Roche Cell Collection Medium
- Amostra vaginal colhida pela própria mulher em Solução PreservCyt®

Quantidade de amostra processada

- São necessários $\geq 1000 \mu\text{l}$ num tubo de amostra para amostras em Roche Cell Collection Medium, e o equipamento processa $400 \mu\text{l}$
- São necessários $\geq 1000 \mu\text{l}$ num tubo de amostra para amostras em PreservCyt®, e o equipamento processa $400 \mu\text{l}$
- São necessários $1000 \mu\text{l}$ num tubo de amostra para amostras em SurePath™ tratadas com **cobas®** Sample Prep Buffer, e o equipamento processa $400 \mu\text{l}$
- No sistema **cobas®** 5800, são necessários $\geq 3000 \mu\text{l}$ em frascos primários para amostras em Roche Cell Collection Medium, e o equipamento processa $400 \mu\text{l}$
- No sistema **cobas®** 5800, são necessários $\geq 3000 \mu\text{l}$ em frascos primários para amostras em PreservCyt®, e o equipamento processa $400 \mu\text{l}$





















































Duração do teste

- $< 3,5$ horas para o primeiro resultado

Símbolos

Os seguintes símbolos são utilizados em etiquetas de produtos de diagnóstico por PCR da Roche.

Tabela 41 Símbolos utilizados em etiquetas de produtos de diagnóstico por PCR da Roche

 Idade ou data de nascimento	 Dispositivo não para testagem junto do paciente	 UI QS por reação PCR, utilize as Unidades Internacionais QS (UI) por reação PCR no cálculo dos resultados.
 Software auxiliar	 Dispositivo não para autotestes	 Número de série
 Intervalo atribuído (cópias/ml)	 Distribuidor <i>(Nota: o país/região aplicável poderá estar indicado por baixo do símbolo.)</i>	 Centro
 Intervalo atribuído (UI/ml)	 Não reutilizar	 Procedimento padrão
 Representante autorizado na Comunidade Europeia	 Mulher	 Esterilizado com óxido de etileno
 Folha de dados de códigos de barras	 Apenas para avaliação do desempenho IVD	 Armazenar no escuro
 Número do lote	 Global Trade Item Number	 Limite de temperatura
 Risco biológico	 Importador	 Ficheiro de definição de teste
 Número de catálogo	 Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>	 Este lado para cima
 Marcação de conformidade CE; este dispositivo está em conformidade com os requisitos aplicáveis para marcação CE de um dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>	 Limite inferior do intervalo atribuído	 Procedimento ultrasensível
 Data da colheita	 Homem	 Identificador único do dispositivo
 Consulte as instruções de utilização	 Fabricante	 Limite superior do intervalo atribuído
 Conteúdo suficiente para <n> testes	 Controlo negativo	 Linha de enchimento da urina
 Conteúdo do kit	 Não esterilizado	 Para os EUA: Atenção: a Lei federal dos Estados Unidos restringe a venda deste dispositivo a um médico ou a pedido deste.
 Controlo	 Nome do paciente	 Prazo de validade
 Data de fabrico	 Número do paciente	
 Dispositivo para testagem junto do paciente	 Abra aqui	
 Dispositivo para autotestes	 Controlo positivo	
	 Cópias QS por reação PCR, utilize as cópias QS por reação PCR no cálculo dos resultados.	

Apoio técnico

Para apoio técnico (assistência) entre em contacto com a sua filial local:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Fabricante e importador

Tabela 42 Fabricante e importador



Roche Molecular Systems, Inc.
1080 US Highway 202 South
Branchburg, NJ 08876, USA
www.roche.com

Fabricado nos EUA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Marcas comerciais e patentes

Consulte <https://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents>

Direitos de autor

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Bibliografia

1. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbio Rev.* 2003;16(1):1-17.
2. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(5):342-350.
3. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12-19.
4. Bernard HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *Journal Clin Virol: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2005;32 Suppl 1:S1-6.
5. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn LJ. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol* 2005;32 Suppl 1(1):S43-51.
6. zur Hausen H. Roots and perspectives of contemporary papillomavirus research. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122(1):3-13.
7. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324(1):17-27.
8. Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J Ntl Cancer Inst* 1999;91(6):506-511.
9. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, et al. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992;79(3):328-337.
10. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(11):796-802.
11. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55(4):244-265.
12. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518-527.
13. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Device and Radiologic Health, Establishing the Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for the Detection or Detection and Differentiation of Human Papillomavirus [Draft Guidance]. 2015.
14. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, et al. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155(10):687-697, W214-685.
15. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012;62(3):147-172.
16. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Obstet Gynecol* 2015;125(2):330-337.

17. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009;10(4):321-322.
18. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(4):346-355.
19. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol* 2011;12(7):663-672.
20. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (NY)*. 1992;10:413-7.
21. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94.
22. Davies P, Kornegay J, Iftner T. Current methods of testing for human papillomavirus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2001;15:677-700.
23. Myers TW, Gelfand DH. Reverse transcription and DNA amplification by a *Thermus thermophilus* DNA polymerase. *Biochemistry*. 1991;30(31):7661-6.
24. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. 1990. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8.
25. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
26. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.
27. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.

Revisão do documento

Informações de revisão do documento	
Doc Rev. 3.0 12/2024	<p>Adicionadas informações sobre a versão 2.0 do software dos sistemas cobas® 6800/8800.</p> <p>Visualização atualizada de resultados de exemplo nos sistemas cobas® 6800/8800 com a versão do software 1.4.</p> <p>P/N de consumíveis removidos, as informações detalhadas sobre consumíveis estão referidas na Assistência ao utilizador dos sistemas cobas® 5800 e cobas® 6800/8800.</p> <p>Rx Only removido da primeira página.</p> <p>Atualizada a página de símbolos harmonizados.</p> <p>Indicação de autoridade competente atualizada.</p> <p>Se tiver quaisquer questões, por favor contacte o representante local da Roche.</p>

O resumo de relatório de segurança e de desempenho pode ser encontrado utilizando o seguinte link:
<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>