Aptima™ Chlamydia trachomatis Assay

Instruções de utilização
Para diagnóstico *in vitro*
Exclusivamente para exportação dos EUA.

Informações gerais 2
Utilização prevista 2
Resumo e explicação do teste 2
Princípios do procedimento 3
Resumo de segurança e desempenho 3
Advertências e precauções 4
Requisitos de conservação e manuseamento de reagentes 8
Colheita e conservação de espécimes 9
Panther System 11
Reagentes e materiais fornecidos 11
Materiais necessários, mas disponíveis separadamente 12
Materiais opcionais 13
Procedimento de teste no Panther System 13
Notas sobre o procedimento 16
Interpretação dos testes - CQ/Resultados do paciente 18
Limitações 21
Resultados do estudo clínico 23
Valores esperados 24
Prevalência 24
Valores preditivos positivos e negativos para taxas de prevalência hipotéticas na América do Norte 25
Distribuição de RLU no Aptima CT Assay no Sistema DTS 26
Desempenho do clínico do Sistema DTS 28
Estudo de espécimes clínicos em esfregaços endocervicais, esfregaços uretrais masculinos, esfregaços vaginais e espécimes de urina 28
Desempenho do clínico do Sistema DTS 28
Distribuição de RLU de controlos Aptima 39
Desempenho clínico do Panther System 40
Estudo clínico 40
Resultados de desempenho 41
Tabelas do estado de infeção por Chlamydia trachomatis 43
Distribuição de RLU dos controlos Aptima Chlamydia trachomatis Assay 45
Estudo de reprodutibilidade 45
Concordância dos espécimes clínicos 46
Desempenho analítico 49
Estudo de concordância do painel clínico misturado 49
Estudo de sensibilidade analítica 49
Especificidade analítica 50
Estudo de equivalência da especificidade analítica 51
Substâncias interferentes 51
Estudo de equivalência de substâncias interferentes 51
Recuperação 51
Estudo de precisão/reprodutibilidade 52
Estudos de transmissão 52
Bibliografia 53
Informações de contacto e histórico de revisões 55

Informações gerais

Utilização prevista

O Aptima™ Chlamydia trachomatis Assay é um teste de sonda de ácidos nucleicos de amplificação do alvo que utiliza a captura do alvo e a tecnologia de amplificação mediada por transcrição (TMA) para a deteção qualitativa *in vitro* de RNA ribossómico (rRNA) de *Chlamydia trachomatis* (CT) para ajudar a diagnosticar doenças urogenitais provocadas por clamídia utilizando o Panther™ System.

O ensaio pode ser utilizado para testar os seguintes espécimes de indivíduos sintomáticos e assintomáticos: espécimes de esfregaços de origem endocervical, vaginal e uretral masculina colhidos pelo médico, espécimes de esfregaços vaginais colhidos pelas pacientes[1] e espécimes de urina de ambos os sexos. Este ensaio destina-se também a ser utilizado na análise de espécimes ginecológicos de pacientes sintomáticas e assintomáticas colhidos em Solução PreservCyt™.

[1]Os espécimes de esfregaços vaginais colhidos pela paciente são uma opção para efetuar um rastreio às mulheres sempre que um exame pélvico não é indicado.

Resumo e explicação do teste

As infeções por *Chlamydia trachomatis* são uma das infeções sexualmente transmissíveis (IST) mais comuns em todo o mundo. Só nos Estados Unidos, em 2021, estima-se que tenham sido reportados aos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 1 644 416 novos casos de infeções por CT (495,5 casos por cada 100 000 habitantes) (5).

As clamídias são bactérias intracelulares imóveis, gram-negativas e estritas. As espécies CT são constituídas por quinze serotipos (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 e L3) que podem provocar doenças nos seres humanos (28). Os serotipos D a K são a principal causa de infeções genitais por clamídia em homens e mulheres (20). A *C. trachomatis* pode causar uretrite não-gonocócica, epididimite, proctite, cervicite, salpingite aguda e doença inflamatória pélvica (3, 12, 22, 23). As infeções por *C. trachomatis* são frequentemente assintomáticas tanto em homens como em mulheres. As crianças que nascem de mães infetadas correm um risco significativamente superior de sofrer de conjuntivite de inclusão e de pneumonia associada a clamídia (1, 9, 21).

A cultura de células já foi considerada o “padrão de referência” para deteção de CT. A cultura é bastante específica, mas publicações demonstraram que os NAAT têm uma sensibilidade clínica superior à das culturas (2, 8, 13, 24). Devido à sua menor sensibilidade clínica e ao desempenho variável entre laboratórios, muitos laboratórios substituíram a cultura por NAAT. As metodologias que utilizam NAAT são agora consideradas o padrão de referência para deteção de CT (4).

A primeira geração de NAAT para CT tem problemas tecnológicos que limitaram o seu desempenho. Esses problemas incluem um processamento de espécimes moroso e a inibição de espécimes, que podem dar origem a resultados falsos negativos (6, 11, 14, 19, 25, 26, 27). O Aptima CT Assay é um NAAT de segunda geração que utiliza tecnologias de captura do alvo, de TMA e de ensaio de proteção da hibridação (HPA) para simplificar o processamento dos espécimes, amplificar o rRNA alvo e detetar o produto da amplificação, respetivamente.

Estudos que compararam o desempenho e a inibição de espécimes de vários sistemas de amplificação demonstraram os benefícios das tecnologias de captura do alvo, TMA e HPA (7, 10).

Princípios do procedimento

Os espécimes são colhidos e transferidos para os respetivos tubos de transporte de espécimes. A solução de transporte desses tubos liberta o rRNA alvo e impede a respetiva degradação durante o armazenamento. Quando o Aptima CT Assay é efetuado no laboratório, a molécula do rRNA alvo é isolada dos espécimes utilizando oligómeros de captura através de uma captura do alvo que utiliza micropartículas magnéticas. O oligómero de captura contém uma sequência complementar a uma região específica da molécula alvo, bem como uma cadeia de resíduos de desoxiadenosina. Durante o passo de hibridação, a região específica da sequência do oligómero de captura liga-se a uma região específica da molécula alvo. O complexo oligómero de captura:alvo é então capturado e retirado da solução reduzindo a temperatura da reação para a temperatura ambiente. Esta redução da temperatura permite que a hibridação ocorra entre a região da desoxiadenosina no oligómero de captura e as moléculas de polidesoxitimidina que estão ligadas de forma covalente às partículas magnéticas. As micropartículas, incluindo a molécula alvo capturada ligada às mesmas, são arrastadas para a secção lateral do tubo de reação por ímanes e o sobrenadante é aspirado. As partículas são lavadas para remover a matriz de espécime residual que possa conter inibidores da reação da amplificação. Concluídos os passos de captura do alvo, os espécimes estão prontos para a amplificação.

Os ensaios de amplificação do alvo baseiam-se na capacidade que os "primers" oligonucleótidos complementares têm de se hibridar especificamente e de permitir a amplificação enzimática das cadeias do ácido nucleico alvo. A reação TMA Hologic® replica uma região específica do rRNA 16S do CT através de intermediários do DNA. Um conjunto exclusivo de “primers” é usado para a molécula alvo. A deteção das sequências do produto da amplificação do rRNA é alcançada com a hibridação do ácido nucleico. Uma sonda de DNA quimioluminescente de cadeia simples, complementar a uma região do produto da amplificação alvo, é marcada com uma molécula de éster de acridina. A sonda de DNA marcada combina com o produto da amplificação para formar híbridos de RNA:DNA estáveis. O reagente de seleção faz a distinção entre a sonda hibridada e a sonda não hibridada, e elimina a geração do sinal da sonda não hibridada. Durante o passo de deteção, a luz emitida pelos híbridos de RNA:DNA marcados é medida como sinais de fotões num luminómetro e indicada em unidades de luz relativas (RLU).

Resumo de segurança e desempenho

O Resumo de segurança e desempenho (SSP, Summary of Safety and Performance) está disponível na base de dados europeia de dispositivos médicos (Eudamed), onde está associado aos identificadores do dispositivo (UDI-DI básico). Para localizar o SSP do Aptima CT Assay, consulte o Identificador único do dispositivo básico (BUDI): 54200455DIAGAPTCTRA.

Advertências e precauções

A. Para efeitos de diagnóstico *in vitro*.

B. Para uso profissional.

C. Para mais advertências, precauções e procedimentos para controlo de contaminação para o sistema Panther/Panther Fusion, consulte o *Panther/Panther Fusion System Operator's Manual* (Manual de instruções do Panther/Panther Fusion™ System).

D. Para reduzir o risco de resultados inválidos, leia atentamente todo o folheto informativo e o *Panther/Panther Fusion System Operator's Manual* (Manual de instruções do Panther/Panther Fusion System) antes de executar o ensaio.

E. Este procedimento só deve ser executado por pessoal com a devida qualificação na utilização do Aptima CT Assay e no manuseamento de materiais potencialmente infeciosos. Se ocorrer um derrame, desinfete imediatamente seguindo os procedimentos adequados do local.

Relacionadas com o laboratório

F. Use somente os artigos de laboratório descartáveis que sejam fornecidos ou especificados.

G. Tome todas as precauções laboratoriais de rotina. Não coma, não beba, nem fume nas áreas de trabalho designadas. Use luvas sem pó descartáveis, proteção ocular e batas de laboratório quando manusear espécimes e reagentes de um kit. Lave bem as mãos depois de manusear os espécimes e os reagentes do kit.

H. **Advertência: Irritante e Corrosivo:** evite o contacto do Auto Detect 2 com a pele, os olhos e as membranas mucosas. Se este fluido entrar em contacto com a pele ou os olhos, lave com água. Se este fluido se derramar, dilua o derramamento com água antes de secar com um pano.

I. As superfícies de trabalho, as pipetas e outro equipamento devem ser regularmente descontaminados com solução de hipoclorito de sódio de 2,5% a 3,5% (0,35 M a 0,5 M).

J. Elimine todos os materiais que tenham estado em contacto com os espécimes e com os reagentes, de acordo com os regulamentos nacionais, internacionais e regionais aplicáveis.

K. Utilize as boas práticas padrão para os laboratórios moleculares, incluindo a monitorização ambiental. Consulte *Notas sobre o procedimento* para saber qual é o Protocolo de monitorização da contaminação do laboratório sugerido para o Panther System.

Relacionadas com os espécimes

L. Este ensaio foi testado utilizando apenas espécimes de esfregaços endocervicais e uretrais masculinos, espécimes citológicos em Solução PreservCyt, espécimes de esfregaços vaginais e espécimes de urina de ambos os sexos. O desempenho com outros espécimes além dos especificados em *Colheita e conservação de espécimes* não foi avaliado.

Os laboratórios podem validar outros dispositivos de colheita (15, 17).

M. As datas de validade listadas nos kits de colheita referem-se ao local de colheita, e não à instalação de testes. As amostras colhidas em qualquer altura antes do prazo de validade do kit de colheita e transportadas e armazenadas de acordo com o folheto informativo são válidas para testes mesmo que o prazo de validade indicado no tubo de colheita tenha passado.

N. A Solução PreservCyt foi validada como meio alternativo de teste com o Aptima CT Assay. Os espécimes citológicos em Solução PreservCyt processados com outros instrumentos além do processador ThinPrep™ não foram avaliados quanto à utilização.

O. Depois de adicionar urina ao tubo de transporte de urina, o nível do líquido deve situar-se entre as duas linhas pretas indicadoras no rótulo do tubo. Se tal não suceder, rejeite o espécime.

P. Mantenha as condições de conservação adequadas durante o transporte de espécimes, para garantir a integridade do espécime. A estabilidade do espécime noutras condições de transporte que não as recomendadas não foi avaliada.

Q. Evite a contaminação cruzada deitando fora os materiais usados sem passá-los por cima de qualquer outro recipiente.

R. Os espécimes podem ser infeciosos. Respeite as precauções universais quando realizar este ensaio. A administração do laboratório deve estabelecer métodos adequados de manuseamento e eliminação. Apenas membros de equipa com a formação adequada no manuseamento de materiais infeciosos devem ter permissão para realizar este procedimento diagnóstico.

S. Evite a contaminação cruzada durante os passos de manuseamento de espécimes. Os espécimes podem conter níveis de organismos extremamente elevados. Certifique-se de que os recipientes de espécimes não entram em contacto uns com os outros e durante o manuseamento de espécimes no laboratório. Mude de luvas se estas entrarem em contacto com o espécime.

T. Se o laboratório receber um tubo de transporte de espécimes de esfregaço sem o esfregaço, com dois esfregaços, com um esfregaço de limpeza ou com um esfregaço não fornecido pela Hologic, o espécime deve ser rejeitado. Antes de rejeitar um tubo de transporte de zaragatoas sem uma zaragatoa, verifique se não é um tubo de transferência de espécimes Aptima®, já que estes tubos não contêm qualquer zaragatoa.

U. Para espécimes citológicos em Solução PreservCyt, faça a colheita de acordo com as instruções do fabricante. Alíquotas posteriormente removidas do frasco de PreservCyt para teste com o Aptima CT Assay devem ser processadas apenas com o Kit de Transferência de espécimes Aptima™.

V. Após a perfuração, o líquido pode vazar das tampas dos tubos de transporte Aptima sob certas condições. Siga as instruções do *Procedimento de teste no Panther System* para evitar esta ocorrência.

Relacionadas com o ensaio

W. Feche e guarde os reagentes nas temperaturas especificadas. O desempenho do ensaio pode ser afetado pela utilização de reagentes conservados de forma incorreta. Consulte as secções Requisitos de conservação e manuseamento de reagentes e Procedimento de teste no Panther System para obter mais informações.

X. Respeite as precauções universais ao manusear os controlos.

Y. Evite a contaminação microbiana e por ribonuclease dos reagentes.

Z. Não utilize um kit ou controlo após a respetiva data de validade.

AA. Não troque, misture ou combine reagentes de ensaio provenientes de kits com números de lote mestre diferentes. Os controlos e fluidos podem ser trocados.

AB. Não combine quaisquer reagentes ou fluidos do ensaio sem instruções específicas para tal. Não adicione reagentes ou fluidos. O Panther System verifica os níveis dos reagentes.

AC. Alguns reagentes deste kit estão marcados com informações sobre perigos.

Nota: *a informação sobre a comunicação de perigos reflete as classificações das Fichas de dados de segurança (SDS) da União Europeia. Para consultar informações de comunicação de perigos específicas da sua região, consulte a respetiva Ficha de dados de segurança na Biblioteca de Fichas de dados de segurança em: www.hologicsds.com.* Para obter mais informações sobre os símbolos, consulte a legenda dos símbolos em https://www.hologic.com/package-inserts.

Informações sobre riscos para a UE
Amplification Reagent *HEPES 25 - 30%* H402 - Nocivo para os organismos aquáticos. H412 - Nocivo para os organismos aquáticos com efeitos duradouros. P273 - Evitar a libertação para o ambiente. P501 - Eliminar o conteúdo/recipiente num centro de eliminação de resíduos aprovado.
Enzyme Reagent *HEPES 1 - 5%* *TRITON X-100 1 - 5%* H412 - Nocivo para os organismos aquáticos com efeitos duradouros. P273 - Evitar a libertação para o ambiente. P501 - Eliminar o conteúdo/recipiente num centro de eliminação de resíduos aprovado.
Probe Reagent *LAURYL SULFATE LITHIUM SALT 35 - 40%* *SUCCINIC ACID 10 - 15%* H412 - Nocivo para os organismos aquáticos com efeitos duradouros. P273 - Evitar a libertação para o ambiente. P501 - Eliminar o conteúdo/recipiente num centro de eliminação de resíduos aprovado.
Enzyme Reconstitution Solution *GLICEROL 20 - 25%* *TRITON X-100 5 - 10%* *HEPES 1 - 5%* H412 - Nocivo para os organismos aquáticos com efeitos duradouros. P273 - Evitar a libertação para o ambiente. P501 - Eliminar o conteúdo/recipiente num centro de eliminação de resíduos aprovado.

Selection Reagent

ÁCIDO BÓRICO 1 - 5%
TRITON X-100 1 - 5%
HIDRÓXIDO DE SÓDIO < 1%

Perigo

H315 - Provoca irritação cutânea.
H360FD - Pode afetar a fertilidade. Pode afetar o nascituro.
P264 - Lavar o rosto, as mãos e toda a pele exposta cuidadosamente após manuseamento.
P280 - Usar luvas de proteção/vestuário de proteção/proteção ocular/proteção facial.
P302 + P352 - SE ENTRAR EM CONTACTO COM A PELE: lavar abundantemente com água e sabão.
P332 + P313 - Em caso de irritação cutânea: consulte um médico.
P362 + P364 - Retirar a roupa contaminada e lavá-la antes de a voltar a usar.
P201 - Pedir instruções específicas antes da utilização.
P202 - Não manuseie o produto antes de ter lido e percebido todas as precauções de segurança.
P308 + P313 - EM CASO DE exposição ou suspeita de exposição: consulte um médico.
P405 - Armazenar em local fechado à chave.
P501 - Eliminar o conteúdo/recipiente num centro de eliminação de resíduos aprovado.

Target Capture Reagent

HEPES 5 - 10%
EDTA 1 - 5%
LITHIUM HYDROXIDE, MONOHYDRATE 1 - 5%

H412 - Nocivo para os organismos aquáticos com efeitos duradouros.
P273 - Evitar a libertação para o ambiente.
P501 - Eliminar o conteúdo/recipiente num centro de eliminação de resíduos aprovado.

Requisitos de conservação e manuseamento de reagentes

A. A tabela seguinte apresenta as condições de conservação e de estabilidade dos reagentes e dos controlos:

Reagente	Conservação fechada	Kit aberto (reconstituído)	
		Conservação	Estabilidade
Reagente de amplificação	2 ºC a 8 ºC		
Reagente enzimático	2 ºC a 8 ºC		
Reagente de sonda	2 ºC a 8 ºC		
Reagente de captura do alvo B	2 ºC a 8 ºC		
Solução de reconstituição da amplificação	2 ºC a 30 ºC	2 ºC a 8 ºC	60 dias
Solução de reconstituição enzimática	2 ºC a 30 ºC	2 ºC a 8 ºC	60 dias
Solução de reconstituição de sonda	2 ºC a 30 ºC	2 ºC a 8 ºC	60 dias
Reagente de seleção	2 ºC a 30 ºC	2 ºC a 30 ºC	
Reagente de captura do alvo	15 ºC a 30 ºC	15 ºC a 30 ºC	60 dias
Controlo positivo, CT/ Controlo negativo GC	2 ºC a 8 ºC		Frasco de utilização única
Controlo positivo, GC/ Controlo negativo CT	2 ºC a 8 ºC		Frasco de utilização única

B. Se o reagente de seleção estiver armazenado num local refrigerado, deixe-o atingir a temperatura ambiente antes de o inserir no Sistema Panther.

C. O reagente de captura do alvo de trabalho (working Target Capture Reagent, wTCR) permanece estável durante 60 dias quando armazenado a uma temperatura entre 15 °C e 30 °C. Não refrigere.

D. Após a reconstituição, o reagente enzimático, o reagente de amplificação e o reagente de sonda permanecem estáveis durante 60 dias quando armazenados a uma temperatura entre 2°C e 8°C.

E. Deite fora quaisquer reagentes reconstituídos e o wTCR não usados após 60 dias ou após o prazo de validade do lote mestre, conforme o que ocorrer primeiro.

F. Evite a contaminação cruzada durante o manuseamento e conservação de reagentes. Tape todos os reagentes reconstituídos com novas tampas de reagente antes de os conservar.

G. Os controlos permanecem estáveis até à data indicada nos frascos.

H. Os reagentes conservados dentro do Panther System permanecem estáveis durante 72 horas.

I. O reagente de sonda e o reagente de sonda reconstituído são fotossensíveis. Mantenha os reagentes protegidos da luz.

J. Com o aquecimento à temperatura ambiente, alguns tubos de controlo podem parecer turvos ou apresentar precipitados. A turvação ou precipitação associada aos controlos não afeta o desempenho dos mesmos. Os controlos podem ser usados quer estejam limpos ou turvos/precipitados. Se quiser utilizar controlos limpos, a solubilização pode ser agilizada incubando-os no limite superior do intervalo de temperatura ambiente (15 °C a 30 °C).

K. Não congele os reagentes.

Colheita e conservação de espécimes

O Aptima CT Assay foi concebido para detetar a presença de CT em esfregaços de origem endocervical, vaginal e uretral masculina colhidos pelo médico; esfregaços vaginais colhidos pela paciente e espécimes de urina de ambos os sexos e espécimes citológicos em Solução PreservCyt. Não se avaliou o desempenho com outros espécimes além dos colhidos com os kits de colheita de espécimes seguintes:

- Kit Multiteste de Colheita de Espécimes de esfregaço Aptima™
- Kit de Colheita de Urina Aptima™ para espécimes de urina masculina e feminina
- Kit Unissexo de Colheita de Espécimes de Esfregaço Aptima™ para espécimes de esfregaço endocervical e da uretra masculina
- Kit de Transferência de espécimes Aptima (para utilização com amostras ginecológicas colhidas em Solução PreservCyt)

A. Instruções de colheita

Consulte o folheto informativo do kit de colheita de espécimes adequado para obter instruções de colheita.

B. Transporte e armazenamento de espécimes antes do teste

1. Espécimes de esfregaço
   a. Após a colheita, transporte e armazene o esfregaço no tubo de transporte de espécimes de esfregaço a uma temperatura entre 2 °C e 30 °C até ser testado. Os espécimes devem ser testados com o Aptima CT Assay num período de 60 dias após a colheita.
   b. Se for necessário um período de armazenamento mais longo, congele os esfregaços no tubo de transporte de espécimes de esfregaço no prazo de 7 dias após a colheita a uma temperatura entre -20 °C e -70 °C para permitir que sejam realizados testes até 12 meses após a colheita.
2. Espécimes de urina
   a. Mantenha o espécime de urina a uma temperatura Entre 2 °C e 30 °C após a colheita e transfira para o Tubo de Transporte de Espécimes de Urina Aptima no espaço de 24 horas após a colheita. Transporte para o laboratório no recipiente de colheita primário ou no tubo de transporte a uma temperatura entre 2 °C e 30 °C. Conserve a uma temperatura entre 2 °C e 30 °C e teste os espécimes de urina processados com o Aptima CT Assay no prazo de 30 dias após a colheita.
   b. Se for necessário um período de armazenamento mais longo, congele os Espécimes de Urina no Tubo de Transporte de espécimes de urina Aptima no prazo de 7 dias após a colheita a uma temperatura entre -20 °C e -70 °C para permitir que sejam realizados testes até 12 meses após a colheita.
3. Espécimes citológicos em solução PreservCyt
   a. Os espécimes citológicos em Solução PreservCyt destinados a serem utilizados em testes de CT devem ser processados para citologia e/ou transferidos para um Tubo de Transferência de Espécimes Aptima num período de 30 dias após a colheita, quando armazenados a uma temperatura situada entre 2 °C e 30 °C.
   b. Se utilizar o procedimento de remoção de alíquotas ThinPrep, consulte as instruções fornecidas no *ThinPrep Processor Operator's Manual* (Manual de instruções do ThinPrep Processor) relativas à remoção de alíquotas. Transfira 1 mL da alíquota retirada para um Tubo de Transferência de Espécimes Aptima, de acordo com as instruções do folheto informativo do Kit de Transferência de Espécimes e da Solução de Transferência de Espécimes Aptima.

c. Se testar os espécimes depois de os processar com o Processador ThinPrep, processe o espécime citológico em Solução PreservCyt de acordo com o *ThinPrep Processor Operator's Manual* (Manual de instruções do processador ThinPrep) e o folheto informativo do Kit de Transferência de Espécimes e da Solução de Transferência de Espécimes Aptima. Transfira 1,0 ml do fluido restante no frasco de Solução PreservCyt para um Tubo de Transferência de Espécimes Aptima, de acordo com as instruções incluídas no folheto informativo do Kit de Transferência de Espécimes e da Solução de Transferência de Espécimes Aptima.

d. Depois de transferir o espécime de citologia em Solução PreservCyt para o Tubo de Transferência de Espécimes Aptima, aquele deve ser testado com o Aptima CT Assay num período de 30 dias, quando armazenado a uma temperatura de 2 °C a 8 °C ou num período de 14 dias, quando armazenado a uma temperatura de 15 °C a 30 °C. Se necessitar de um período de armazenamento mais longo, congele o espécime no prazo de 7 dias após a transferência para o Tubo de Transferência de Espécimes Aptima a uma temperatura de -20 °C a -70 °C para permitir que sejam realizados testes até 12 meses após a transferência.

C. Conservação de espécimes depois dos testes

1. Os espécimes testados devem ser acondicionados num suporte em posição vertical.
2. Os tubos de transporte de espécimes devem ser cobertos com uma película de plástico nova e limpa, com folha de alumínio ou com uma tampa.

Nota: *qualquer condição que resulte na perda ou evaporação do meio durante o transporte, manuseamento ou conservação pode afetar a capacidade de pipetar várias alíquotas.*

3. Se as amostras testadas tiverem de ser congeladas ou expedidas, retire as tampas perfuráveis e coloque novas tampas não perfuráveis nos tubos de transporte de espécimes. Se os espécimes tiverem de ser expedidos para serem testados noutro local, mantenha as temperaturas recomendadas. Antes de destapar as amostras previamente testadas e tapadas, centrifugue os tubos de transporte de espécimes durante 5 minutos a uma Força Centrífuga Relativa (RCF) de 420 para levar todo o líquido para o fundo do tubo. **Evite salpicos e contaminação cruzada.**

Nota: *os espécimes têm de ser transportados de acordo com os regulamentos de transporte nacionais e internacionais em vigor.*

Panther System

Os reagentes do Aptima CT Assay para o Sistema Panther são indicados abaixo. Os símbolos de identificação do reagente também estão indicados junto ao nome do reagente.

Reagentes e materiais fornecidos

Kit do Aptima Chlamydia trachomatis Assay, 100 testes (2 caixas e 1 kit de controlos) (Cód. Ref. 302925)

Caixa refrigerada Aptima Chlamydia trachomatis Assay (Caixa 1 de 2)
(conservar a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C após a receção)

Símbolo	Componente	Quantidade
A	**Reagente de amplificação** *Ácidos nucleicos não infeciosos liofilizados em solução tamponada com < 5% de agente de volume.*	1 frasco
E	**Reagente enzimático** *Transcriptase reversa e RNA polimerase liofilizadas em solução tamponada com HEPES contendo < 10% de reagente de volume.*	1 frasco
P	**Reagente de sonda** *Sondas de DNA quimioluminescentes não infeciosas liofilizadas em solução tamponada com succinato contendo < 5% de detergente.*	1 frasco
TCR-B	**Reagente de captura do alvo B** *Ácidos nucleicos não infeciosos em solução tamponada com < 5% de detergente.*	1 x 0,30 ml

Caixa à temperatura ambiente Aptima Chlamydia trachomatis Assay (Caixa 2 de 2)
(conservar a uma temperatura entre 15 °C e 30 °C após a receção)

Símbolo	Componente	Quantidade
AR	**Solução de reconstituição da amplificação** *Solução aquosa com conservantes.*	1 x 11,9 ml
ER	**Solução de reconstituição enzimática** *Solução tamponada com HEPES com um agente tensioativo e glicerol.*	1 x 6,3 ml
PR	**Solução de reconstituição de sonda** *Solução tamponada com succinato contendo < 5% de detergente.*	1 x 15,2 ml
S	**Reagente de seleção** *Solução tamponada com borato a 600 mM e com surfactante.*	1 x 43,0 ml
TCR	**Reagente de captura do alvo** *Solução salina tamponada com fase sólida e oligómeros de captura.*	1 x 26,0 ml
	Aros de reconstituição	3
	Ficha de Códigos de Barras do Lote Mestre	1 folha

Aptima Controls Kit
(conservar a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C após a receção)

Símbolo	Componente	Quantidade
PCT/NGC	**Controlo positivo, CT / Controlo negativo, GC** *Ácidos nucleicos CT não infeciosos em solução tamponada com < 5% de detergente. Cada amostra de 400 µl contém o rRNA estimado equivalente a 1 unidade formadora de inclusão (IFU) de CT (5 fg/ensaio*).*	5 x 1,7 ml
PGC/NCT	**Controlo positivo, GC / Controlo negativo, CT** *Ácidos nucleicos GC não infeciosos em solução tamponada com < 5% de detergente. Cada amostra de 400 µl contém o rRNA estimado equivalente a 50 células de GC (250 fg/ensaio*).*	5 x 1,7 ml

*Os equivalentes de rRNA foram calculados com base no tamanho do genoma e na relação DNA:RNA por célula estimada de cada organismo.

Materiais necessários, mas disponíveis separadamente

Nota: *os materiais disponibilizados pela Hologic têm a indicação dos códigos de produto, a menos que o contrário seja especificado.*

	Código produto
Panther System	303095
Sistema Panther Fusion	PRD-04172
Panther System, Fluidos e resíduos contínuos (Panther Plus)	PRD-06067
Kit de Fluidos Aptima™ Assay *(Solução de lavagem Aptima, tampão para o fluido de desativação Aptima e reagente de óleo Aptima)*	303014 (1000 testes)
Kit Aptima™ Auto Detect	303013 (1000 testes)
Unidades multitubos (MTUs)	104772-02
Kit de Sacos de Resíduos Panther™	902731
Tampa do recipiente de resíduos Panther™	504405
ou Kit de Execução Panther™ *contém MTUs, sacos de resíduos, tampas de recipientes de resíduos, fluidos de ensaio e reagentes Auto Detect*	303096 (5000 testes)
Pontas, 1000 µL, com filtro, condutoras, deteção de líquido e descartáveis *Nem todos os produtos estão disponíveis em todas as regiões. Contacte o seu representante para obter informações específicas da região.*	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Kit de Transferência de espécimes Aptima *para utilização com espécimes em solução PreservCyt*	301154C
Aptima Specimen Transfer Kit — imprimível *para utilização com espécimes em solução PreservCyt*	PRD-05110
Kit Multiteste de Colheita de Espécimes de esfregaço Aptima™	PRD-03546
Kit Unissexo de Colheita de Espécimes de Esfregaço Aptima™ para espécimes de esfregaço endocervical e da uretra masculina	301041
Kit de Colheita de Espécimes de Urina Aptima™ para espécimes de urina masculinos e femininos	301040

Tubos de Transporte Aptima™ para espécimes de urina para espécimes de urina masculinos e femininos		105575
Lixívia, solução de hipoclorito de sódio de 5% a 8,25% (0,7 M a 1,16 M)		—
Luvas descartáveis		—
Tampas perfuráveis Aptima		105668
Tampas não perfuráveis de substituição		103036A
Tampas de substituição para kits de 100 testes		—
Soluções de reconstituição para os reagentes de amplificação, enzimático e de sonda	*CL0041 (100 tampas)*	
TCR e reagente de seleção	*501604 (100 tampas)*	

Materiais opcionais

	Código produto
Aptima™ Controls Kit	301110
Intensificador de lixívia Hologic® para limpeza *para a limpeza de rotina de superfícies e equipamentos*	302101
Dispositivo de agitação de tubos por oscilação	—

Procedimento de teste no Panther System

Nota: *Consulte o Manual de instruções do Panther/Panther Fusion System para obter mais informações sobre os procedimentos do Panther System.*

A. Preparação da área de trabalho

1. Limpe as superfícies de trabalho onde serão preparados os reagentes. Limpe as superfícies de trabalho com uma solução de hipoclorito de sódio de 2,5% a 3,5% (0,35 M a 0,5 M). Deixe a solução de hipoclorito de sódio entrar em contacto com as superfícies durante pelo menos 1 minuto e depois enxague com água desionizada (DI). Não deixe secar a solução de hipoclorito de sódio. Cubra a superfície da bancada na qual vai preparar os reagentes com uma proteção limpa e absorvente com forro de plástico.
2. Limpe uma superfície de trabalho separada onde serão preparadas as amostras. Utilize o procedimento descrito acima (Passo A.1).
3. Limpe quaisquer pipetas. Utilize o procedimento de limpeza descrito acima (Passo A.1).

B. Reconstituição/preparação dos reagentes de um novo kit

Nota: *A reconstituição dos reagentes deve ser realizada antes de iniciar qualquer trabalho no Panther System.*

1. Antes de testar, o reagente de amplificação, o reagente enzimático e o reagente de sonda têm de ser reconstituídos combinando o conteúdo dos frascos de reagente liofilizado com a solução de reconstituição. Se estiverem refrigeradas, deixe as soluções de reconstituição atingirem a temperatura ambiente antes de utilizá-las.
   a. Deixe os reagentes liofilizados atingirem a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) antes de utilizá-los.
   b. Emparelhe cada solução de reconstituição com o respetivo reagente liofilizado. Antes de inserir o aro de reconstituição, certifique-se de que a solução de reconstituição e o reagente têm símbolos de rótulo correspondentes.

c. Verifique os números do lote na Ficha de Códigos de Barras do Lote Mestre para garantir que estão emparelhados os reagentes adequados. Identifique as tampas dos frascos de solução de reconstituição.

d. Abra o frasco do reagente liofilizado e insira firmemente a extremidade ranhurada do aro de reconstituição na abertura do frasco (Figura 1, Passo 1).

e. Abra a solução de reconstituição correspondente e coloque a tampa numa superfície de trabalho limpa e coberta.

f. Coloque o frasco da solução de reconstituição sobre a bancada e insira com firmeza a outra extremidade do aro de reconstituição na abertura do frasco (Figura 1, Passo 2).

g. Inverta lentamente os frascos preparados. Deixe passar a solução do frasco de plástico para o frasco de vidro (Figura 1, Passo 3).

h. Agite gentilmente a solução no frasco para misturar. Evite formar espuma ao agitar o frasco. (Figura 1, Passo 4).

i. Aguarde até que o reagente liofilizado entre na solução e, em seguida, inverta novamente os frascos preparados, inclinando-os num ângulo de 45° para reduzir ao mínimo a formação de espuma (Figura 1, Passo 5). Deixe passar o líquido todo novamente para o frasco de plástico.

j. Retire o aro de reconstituição e o frasco de vidro (Figura 1, Passo 6).

k. Volte a colocar a tampa do frasco de plástico com a tampa identificada guardada que corresponde ao reagente ou com uma tampa nova. Não troque as tampas. Grave as iniciais do operador e a data de reconstituição na etiqueta. (Figura 1, Passo 7).

l. Descarte o aro de reconstituição e o frasco de vidro (Figura 1, Passo 8).

m. Misture bem cada reagente, invertendo-o suavemente antes de o carregar no Panther System.

Opção: É permitida a mistura adicional dos reagentes de amplificação, enzimático e de sonda colocando os frascos de plástico tapados num agitador de tubos definido para uma velocidade moderada e inclinado durante um mínimo de 5 minutos. Certifique-se de que os reagentes são bem misturados.

Advertência: *Evite formar espuma ao reconstituir os reagentes. A espuma compromete o sensor de nível do Panther System.*

Advertência: *É necessário efetuar uma mistura adequada dos reagentes para obter os resultados esperados do ensaio.*

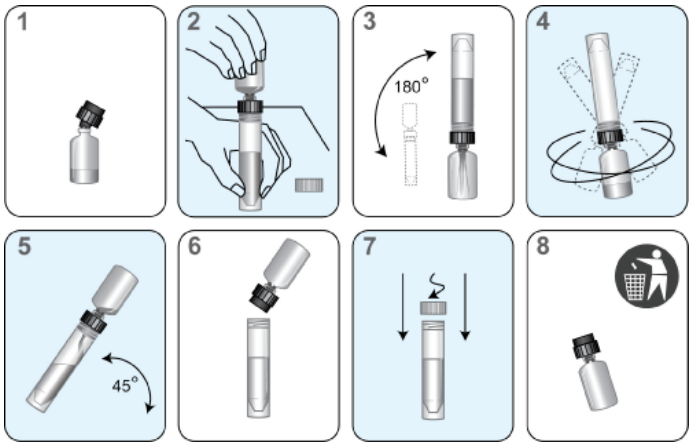

Figura 1. Processo de reconstituição de reagentes

2. Prepare o reagente de captura do alvo de trabalho (wTCR)
   a. Emparelhe os frascos adequados de TCR e TCR-B.
   b. Verifique os números de lote do reagente na Ficha de Códigos de Barras do Lote Mestre para garantir que emparelhou os reagentes adequados do kit.
   c. Abra o frasco de TCR e coloque a tampa numa superfície de trabalho limpa e coberta.
   d. Abra o frasco de TCR-B e deite o conteúdo completo no frasco de TCR. Uma pequena quantidade de líquido poderá permanecer no frasco de TCR-B.
   e. Feche o frasco de TCR e agite suavemente a solução para misturar o conteúdo. Evite formar espuma durante este passo.
   f. Registe as iniciais do operador e a data atual na etiqueta.
   g. Elimine o frasco e a tampa de TCR-B.
3. Prepare o reagente de seleção
   a. Verifique o número de lote no frasco de reagente para se certificar de que corresponde ao número de lote da Ficha de códigos de barras do lote mestre.
   b. Registe as iniciais do operador e a data atual na etiqueta.

Nota: *Misture bem todos os reagentes, invertendo-os suavemente antes de os colocar no sistema. Evite formar espuma durante a inversão dos reagentes.*

C. Preparação de reagentes para reagentes previamente reconstituídos

1. Os reagentes de amplificação, enzimático e de sonda previamente reconstituídos devem atingir a temperatura ambiente (15 ºC a 30 ºC) antes do início do ensaio.

   Opção: Os frascos de plástico tapados dos reagentes de amplificação, enzimático e de sonda reconstituídos podem ser colocados num agitador de tubos definido para uma velocidade moderada e inclinado durante um mínimo de 25 minutos para garantir que os reagentes alcançam a temperatura ambiente e são bem misturados.

2. Se o reagente de sonda reconstituído contiver um precipitado que não regresse à solução à temperatura ambiente, aqueça o frasco tapado a uma temperatura não superior a 62 ºC durante 1 a 2 minutos. Após este passo de aquecimento, o reagente de sonda pode ser utilizado mesmo que contenha resíduos de precipitado. Misture o reagente de sonda por inversão, tendo o cuidado de não induzir a formação de espuma, antes de o carregar para o sistema.
3. Misture bem cada reagente, invertendo-os suavemente antes de os colocar no sistema. Evite formar espuma durante a inversão dos reagentes. Este passo não é necessário se os reagentes forem colocados no sistema diretamente após a mistura no agitador de tubos.
4. Não ateste frascos de reagente. O Panther System reconhece e rejeita os frascos que tenham sido atestados.

Advertência: *É necessário efetuar uma mistura adequada dos reagentes para obter os resultados esperados do ensaio.*

D. Preparação dos controlos

1. Retire os controlos da conservação (2 °C a 8 °C) e deixe os controlos alcançarem a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) antes do processamento.

E. Manuseamento de espécimes

1. Confirme visualmente se cada tubo com espécime cumpre um dos seguintes critérios:

a. Presença de uma única zaragatoa de colheita Aptima cor-de-rosa num tubo de transporte de espécimes de esfregaço multiteste.

b. Um volume final de urina entre as linhas de enchimento pretas dos tubos de transporte de espécimes de urina.

c. Presença de uma única zaragatoa de colheita azul Aptima num tubo de transporte de espécimes de esfregaço unissexo.

d. Ausência de uma zaragatoa no Tubo de Transferência de Espécimes Aptima para espécimes citológicos em solução PreservCyt.

2. Deixe os espécimes alcançarem a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) antes do processamento.

Nota: *antes do teste e/ou para resolver resultados inválidos suspeitos de estarem relacionados com o espécime, os espécimes podem ser agitados em vórtice a alta velocidade durante um mínimo de 3 minutos, seguindo-se uma agitação em vórtice a baixa velocidade durante 1 minuto (para fazer descer o fluido até ao fundo do tubo).*

3. Inspecione os tubos de espécimes antes de colocá-los no suporte:
   a. Se um tubo de espécime tiver bolhas no espaço entre o líquido e a tampa, centrifugue o tubo durante 5 minutos a uma RCF de 420 para eliminar as bolhas.
   b. Se um tubo de espécime tiver um volume inferior ao normalmente observado quando se seguem as instruções de colheita, centrifugue o tubo durante 5 minutos a uma RCF de 420 para garantir que o líquido não está retido na tampa.
   c. Se o nível do líquido num tubo de espécime de urina não se situar entre as duas linhas pretas indicadoras no rótulo, o espécime deve ser rejeitado. Não perfure um tubo demasiado cheio.
   d. Se um tubo de espécime de urina contiver um precipitado, aqueça o espécime a 37 ºC durante até 5 minutos. Se o precipitado não regressar à solução, certifique-se visualmente de que o precipitado não está a impedir a transferência do espécime.

Nota: *se os passos 3a–c não forem cumpridos, poderá resultar numa descarga de líquido a partir da tampa do tubo de espécime.*

Nota: *é possível testar um máximo de 5 alíquotas distintas de cada tubo de espécime. A tentativa de pipetar mais do que 5 alíquotas do tubo com espécime pode dar origem a erros de processamento.*

F. Preparação do sistema

1. Configure o sistema de acordo com as instruções do *Manual de instruções do Panther/Panther Fusion System* e das *Notas sobre o procedimento* para o Panther System.

Nota: *Certifique-se de que são utilizados suportes de reagente e adaptadores de TCR de dimensão adequada.*

2. Carregue as amostras.

Notas sobre o procedimento

A. Controlos

1. Para trabalhar corretamente com o software Aptima Assay para o Panther System, é necessário um par de controlos. Os tubos de controlo positivo, CT / controlo negativo, GC e de controlo positivo, GC / controlo negativo, CT podem ser carregados em qualquer posição do suporte ou em qualquer corredor da zona de amostras do Panther System. A pipetagem de espécimes do paciente começa quando se verificar uma das duas condições seguintes:

a. Um par de controlos está a ser processado pelo sistema.

b. São registados resultados válidos para os controlos no sistema.

2. Depois de os tubos dos controlos serem pipetados e estarem a ser processados para um kit de reagentes específico, os espécimes do paciente podem ser testados com o kit de reagente do ensaio associado até um período máximo de 24 horas **a menos que:**
   a. Os resultados do controlo sejam inválidos.
   b. O respetivo kit de reagente de ensaio seja retirado do sistema.
   c. O respetivo kit de reagente de ensaio tenha ultrapassado os limites de estabilidade.
3. Cada tubo de controlo Aptima só pode ser testado uma única vez. A tentativa de pipetar mais do que uma vez pode dar origem a erros de processamento.

B. Temperatura

A temperatura ambiente definida situa-se entre 15 °C e 30 °C.

C. Pó das luvas

Como em qualquer sistema de reagentes, o excesso de pó em algumas luvas pode causar a contaminação de tubos abertos. Recomenda-se a utilização de luvas sem pó.

D. Protocolo de monitorização da contaminação do laboratório para o Panther System

Existem vários fatores específicos de cada laboratório que podem contribuir para a contaminação, incluindo o volume de testes, o fluxo de trabalho, a prevalência das doenças e diversas outras atividades laboratoriais. Estes fatores devem ser tidos em conta ao estabelecer a frequência de monitorização da contaminação. Devem estabelecer-se intervalos de monitorização da contaminação com base nas práticas e procedimentos de cada laboratório.

Para monitorizar a contaminação do laboratório, pode realizar-se o procedimento seguinte com o Kit Unissexo Aptima de Colheita de Espécimes de Esfregaço Endocervical e da Uretra Masculina ou o Kit Multiteste de Colheita de Espécimes de Esfregaço Aptima:

1. Rotule os tubos de transporte de zaragatoas com os números correspondentes às áreas a testar.
2. Retire a zaragatoa de colheita do espécime (zaragatoa de haste azul com impressão verde, se utilizar o Kit Unissexo Aptima de Colheita de Espécimes de Esfregaço) da embalagem, humedeça-a no meio de transporte de espécimes Aptima™ (STM) e recolha a amostra na área designada com um movimento circular.
3. Insira imediatamente a zaragatoa no tubo de transporte.
4. De forma cuidadosa, quebre a haste da zaragatoa na linha marcada; seja cuidadoso para evitar salpicar o conteúdo.
5. Coloque a tampa do tubo de transporte de zaragatoas e aperte bem.
6. Repita os passos 2 a 5 nas áreas nas quais deseje recolher amostras.
7. Teste as amostras com o Aptima CT Assay no Panther System.
8. Deve realizar-se uma investigação adicional se alguma das amostras der um resultado positivo.

Se os resultados forem positivos ou equívocos para CT, consulte a secção *Interpretação dos testes - CQ/Resultados do paciente*. Para obter mais informações de monitorização da contaminação específicas para o Panther System, contacte o suporte técnico da Hologic.

Interpretação dos testes - CQ/Resultados do paciente

A. Interpretação dos testes

Os resultados do teste do ensaio são interpretados automaticamente pelo software do Panther System utilizando o protocolo Aptima CT Assay. O resultado de um teste pode ser negativo, equívoco ou inválido, conforme determinado pela RLU total no passo de deteção (ver abaixo). O resultado de um teste pode ser inválido devido a valores da RLU fora dos intervalos previstos normais. Comunique o primeiro resultado válido. Os resultados de testes equívocos e inválidos iniciais devem ser novamente testados. Se o resultado for inválido após a repetição do teste, deve ser colhido um novo espécime.

Interpretação dos testes	RLU total (x1000)
Negativo	0* a < 50
Equívoco	50 a < 100
RLU baixo positivo[1, 2]	100 a < 5 000
Positivo[1, 2]	5.000 a < 12.000
Inválido	0* ou > 12 000

*Um resultado de zero (0 x 1000) RLU no relatório da execução representa um valor entre zero e 999 RLU. Os valores de RLU inferiores a 690 no Panther System serão relatados como inválidos.
[1]Consulte a Tabela 3 para obter a distribuição de RLU dos resultados. A magnitude de RLU não indica o nível de organismos no espécime.
[2]No intervalo positivo baixo, os dados sugerem que os resultados positivos devem ser interpretados com cautela, tendo em consideração que a probabilidade de o positivo ser falso pode ser mais elevada do que a de o positivo ser verdadeiro.

B. Resultados e aceitabilidade do controlo de qualidade

O controlo negativo para CT, rotulado com “CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT” e o controlo positivo para CT, rotulado com “CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC” atuam como controlos nos passos de captura do alvo, de amplificação e de deteção do ensaio. De acordo com as diretrizes ou com as exigências de regulamentos regionais ou organizações de acreditação, é possível incluir controlos adicionais para a lise celular e a estabilização do RNA. O controlo negativo para CT, rotulado com “CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT”, contém rRNA de GC não infecioso. Se desejar, podem ser encomendados controlos adicionais em kit. Consulte a *Materiais opcionais*. A preparação correta dos espécimes é confirmada visualmente pela presença de uma única de zaragatoa de colheita Aptima num tubo de transporte de espécimes de esfregaço, por um volume final de urina entre as linhas pretas de enchimento de um tubo de transporte de espécimes de urina ou pela ausência de uma zaragatoa num Tubo de Transferência de Espécimes Aptima, no caso de espécimes de citologia em Solução PreservCyt líquida.

Os controlos positivos devem produzir os seguintes resultados de teste:

Controlo	RLU total (x1000)	Resultado de CT
Controlo positivo, GC/ Controlo negativo, CT	0* e < 50	Negativo
Controlo positivo, CT/ Controlo negativo, GC	≥ 100 e < 12.000	Positivo

*Um resultado de zero (0 x 1000) RLU no relatório da execução representa um valor entre zero e 999 RLU. Os valores de RLU inferiores a 690 no Panther System serão relatados como inválidos.

1. O software do Panther System, utilizando o protocolo ACT Assay, avalia automaticamente os controlos de acordo com os critérios acima e os resultados serão refletidos no relatório de resultados.
2. Cada laboratório deve implementar procedimentos de controlo adequados para satisfazer os requisitos dos regulamentos CLIA.
3. Os controlos negativos podem não ser eficazes na monitorização da contaminação por transferência aleatória. Consulte a secção *Desempenho analítico* para obter os resultados de um estudo analítico de contaminação por transferência de concentração-alvo elevada que se realizou para demonstrar o controlo da contaminação por transferência no Panther System.

C. Controlo de preparação de espécimes (opcional)

O controlo negativo para CT, rotulado com “CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT” e o controlo positivo para CT, rotulado com “CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC”, atuam como controlos nos passos de captura do alvo, de amplificação e de deteção do ensaio e têm de ser incluídos em cada execução do ensaio. Se desejar, os controlos para a lise celular podem ser testados de acordo com os requisitos das organizações de acreditação adequadas ou com os procedimentos de laboratórios individuais. Os espécimes positivos conhecidos podem ser utilizados como controlos, se forem preparados e testados em conjunto com espécimes desconhecidos. Os espécimes usados como controlos de preparação devem ser armazenados, manuseados e testados de acordo com o folheto informativo. Os controlos de preparação de espécimes devem ser interpretados da mesma forma descrita para os espécimes de testes de pacientes. Consulte as secções *Interpretação dos testes - CQ/Resultados do paciente* e *Resultados de teste do paciente*.

D. Resultados de teste do paciente

1. Se os controlos de uma execução não gerarem os resultados esperados, os resultados de testes a espécimes de pacientes na mesma execução não devem ser reportados.
2. Resultados dos espécimes de esfregaços, urina e espécime citológico em Solução PreservCyt. Consulte *Notas* abaixo.
   a. Resultados iniciais

CT Pos*	Positivo para rRNA de CT.
CT Neg	Presumidamente negativo para rRNA de CT.
CT Equiv	A amostra deve ser novamente testada.
Inválido	A amostra deve ser novamente testada.

   b. Resultados do novo teste

CT Pos*	Positivo para rRNA de CT.
CT Neg	Presumidamente negativo para rRNA de CT.
CT Equiv	Indeterminado, é necessário colher um novo espécime.
Inválido	Indeterminado, é necessário colher um novo espécime.

*Os resultados de espécimes RLU baixo positivo são incluídos nesta categoria. Consulte *Interpretação dos testes - CQ/Resultados do paciente* acima.

Notas

- O primeiro resultado válido não equívoco para cada analito é o resultado que deve ser relatado.
- Recomenda-se que os dados de desempenho sejam cuidadosamente ponderados durante a interpretação dos resultado do Aptima CT Assay em indivíduos assintomáticos ou em quaisquer indivíduos de populações de prevalência baixa.
- Um resultado negativo não impede a presença de uma infeção por CT, visto que os resultados dependem da colheita adequada de espécimes, da ausência de inibidores e de rRNA suficiente a detetar. Os resultados do teste podem ser afetados por uma colheita inadequada de espécimes, armazenamento inadequado de espécimes, um erro técnico, uma mistura de espécimes ou por níveis alvo inferiores ao limite de deteção do ensaio.
- Recomenda-se a realização de testes a espécimes endocervicais de pacientes do sexo feminino sobre as quais haja suspeitas clínicas de padecerem de infeções clamidiais ou gonocócicas. Se forem colhidos esfregaços citológicos e endocervicais, o espécime citológico em Solução PreservCyt deve ser colhido antes do espécime do esfregaço endocervical.

Limitações

A. A utilização deste ensaio está limitada a pessoal que tenha recebido formação relativa ao procedimento. O não cumprimento das instruções fornecidas neste folheto informativo pode levar a resultados erróneos.

B. Os efeitos da utilização de um tampão, dos banhos de chuveiro e das variáveis de colheita de espécimes não foram avaliados quanto ao seu impacto na deteção de CT.

C. A presença de muco nos espécimes endocervicais não interfere na deteção de CT pelo Aptima CT Assay. No entanto, para garantir a colheita de células infetadas com CT, devem obter-se amostras das células epiteliais que revestem o endocérvix. Se o muco excessivo não for removido, a amostragem destas células não será garantida.

D. A amostragem de espécimes de urina, esfregaços vaginais e espécimes citológicos em Solução PreservCyt não foi concebida para substituir os exames ao colo do útero e a colheita de espécimes endocervicais para o diagnóstico de infeções urogenitais femininas. As pacientes podem ter cervicite, uretrite, infeções do trato urinário ou infeções vaginais devido a outras causas ou a infeções simultâneas com outros agentes.

E. O Aptima CT Assay não tem por finalidade a avaliação de suspeita de abuso sexual ou outras indicações médico-legais.

F. Resultados fiáveis dependem da colheita adequada de espécimes. Como o sistema de transporte utilizado para este ensaio não permite a avaliação microscópica de adequação do espécime, é necessária formação adequada em técnicas de colheita de espécimes. Consulte o folheto informativo do Kit de Colheita de Espécimes Aptima adequado.

G. O fracasso ou o sucesso terapêutico não podem ser determinados com o Aptima CT Assay pois os ácidos nucleicos podem persistir após uma terapêutica antimicrobiana adequada.

H. Os resultados do Aptima CT Assay devem ser interpretados em conjunto com outros dados clínicos e laboratoriais de que o médico disponha.

I. Um resultado negativo não impede a possível infeção porque os resultados dependem da colheita adequada de espécimes. Os resultados de teste podem ser afetados por colheita inadequada de espécimes, erro técnico, mistura de espécimes ou níveis do alvo abaixo do limite de deteção do ensaio.

J. O Aptima CT Assay fornece resultados qualitativos. Por isso, não se pode fazer uma correlação entre a magnitude de um sinal positivo de ensaio e a quantidade de organismos num espécime.

K. No caso de estudos clínicos de espécimes de esfregaços vaginais, esfregaços endocervicais, esfregaços uretrais masculinos e espécimes de urina, o desempenho da deteção de CT deriva de populações de prevalência elevada. Os resultados positivos em populações de baixa prevalência devem ser interpretados com cautela, tendo a noção de que a probabilidade de o positivo ser falso pode ser mais elevada do que a de o positivo ser verdadeiro.

L. Para os ensaios clínicos de espécimes citológicos em Solução PreservCyt, o desempenho do Aptima CT Assay na deteção de CT é obtido sobretudo de populações de baixa prevalência. Não obstante, resultados positivos em populações de baixa prevalência devem ser interpretados cuidadosamente, levando em consideração que a probabilidade de um falso positivo pode ser mais alta do que a de um positivo verdadeiro.

M. O desempenho do Kit de Transferência de Espécimes Aptima não foi avaliado quanto à análise do mesmo espécime citológico em Solução PreservCyt antes e após o processamento citológico ThinPrep.

N. Os espécimes citológicos em Solução PreservCyt processados com outros instrumentos além do processador ThinPrep não foram avaliados.

O. Os espécimes de esfregaços vaginais colhidos pela paciente são uma opção para efetuar um rastreio de mulheres quando um exame pélvico não for indicado de outro modo.

P. A aplicação a esfregaços vaginais colhidos pela paciente limita-se a enquadramentos clínicos que disponham de apoio/aconselhamento para explicar os procedimentos e as precauções.

Q. O desempenho do Aptima CT Assay não foi avaliado em adolescentes com idade inferior a 14 anos.

R. O desempenho do Sistema Panther não foi determinado a altitudes acima dos 2000 m (6561 pés).

S. Não há evidências de degradação de ácidos nucleicos em Solução PreservCyt. Se um espécime citológico em Solução PreservCyt apresentar um número baixo de material celular de CT, pode ocorrer uma distribuição não homogénea deste material celular. Além disso, quando comparado com amostragem direta com STM, o volume adicional de solução PreservCyt resulta numa maior diluição do material da amostra. Estes fatores podem afetar a capacidade de detetar pequenas quantidades de organismos no material colhido. Se os resultados negativos obtidos com um espécime não corresponderem à impressão clínica, pode ser necessário utilizar um novo espécime.

T. Os clientes devem validar um processo de transferência LIS de forma independente.

Resultados do estudo clínico

O desempenho do Aptima CT Assay foi estabelecido em três investigações clínicas multicêntricas realizadas na América do Norte. A primeira investigação estabeleceu a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos do Aptima CT Assay utilizando espécimes de esfregaços de origem endocervical, vaginal e uretral masculina colhidos pelo médico, esfregaços vaginais colhidos pelas pacientes e espécimes de urina de ambos os sexos. A segunda investigação clínica estabeleceu a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos do ensaio Aptima CT utilizando Solução PreservCyt (componente do sistema ThinPrep™).

As duas investigações clínicas iniciais para estabelecer a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos do Aptima CT Assay foram realizadas utilizando um Sistema DTS™ semiautomatizado. O ensaio foi então migrado para um Sistema Tigris™ DTS totalmente automatizado (sem quaisquer alterações na formulação do ensaio) utilizando estudos de comparabilidade clínica. Por último, foram utilizados estudos de comparabilidade clínica para migrar o Aptima CT Assay do Sistema Tigris DTS para o sistema utilizado atualmente, que é o Sistema Panther. Dados dos estudos iniciais em que eram utilizados os sistemas DTS ou Tigris DTS são aqui apresentados para apoiar o estabelecimento do desempenho do ensaio, embora a utilização atual destes sistemas já não seja suportada pelo fabricante.

Na terceira investigação clínica, o desempenho clínico do Aptima CT Assay foi avaliado em participantes do sexo masculino e do sexo feminino sexualmente ativos com, pelo menos, 14 anos, com ou sem sintomas de IST. Este estudo avaliou espécimes de esfregaço vaginal colhidos pela paciente e espécimes de urina utilizando o Sistema Panther.

Valores esperados

Prevalência

A prevalência de CT nas populações de pacientes depende de fatores de risco como a idade, o sexo, a presença de sintomas, o tipo de clínica e o método de teste. As Tabelas 1a e 1b apresentam um resumo da positividade de CT, por tipo de espécime, conforme determinado pelo Aptima CT Assay no Sistema DTS, provenientes de duas investigações clínicas multicêntricas; os dados são apresentados por centro clínico e no total. A Tabela 1c resume a positividade de CT para o Aptima CT Assay no Sistema Panther conforme determinado por uma investigação clínica multicêntrica adicional.

Tabela 1a: Positividade de CT por centro clínico e total conforme determinado pelos resultados do Aptima CT Assay no sistema DTS

Centro	% (n.º positivos / n.º testados)											
	EM		UM		EF		UF		EVP		EVM	
1	27,0	(68/252)	25,0	(63/252)	16,5	(38/230)	17,0	(39/229)	19,2	(42/219)	19,1	(44/230)
2	27,7	(98/354)	26,6	(94/354)	35,0	(70/200)	26,5	(53/200)	30,8	(61/198)	33,0	(66/200)
3	25,0	(1/4)	25,0	(1/4)	11,4	(13/114)	8,8	(10/113)	10,8	(12/111)	11,5	(13/113)
4	N/D	N/D	N/D	N/D	11,6	(31/267)	8,1	(22/271)	9,3	(25/268)	12,2	(33/270)
5	8,0	(16/200)	8,0	(16/200)	9,0	(18/199)	7,5	(15/199)	8,0	(16/199)	10,1	(20/199)
6	22,7	(69/304)	20,0	(61/305)	14,3	(42/294)	13,2	(39/295)	15,2	(44/290)	16,2	(48/296)
7	5,8	(12/207)	6,3	(13/207)	7,8	(8/102)	9,8	(10/102)	12,7	(13/102)	8,8	(9/102)
8	N/D	N/D	N/D	N/D	8,2	(4/49)	6,1	(3/49)	12,5	(6/48)	7,8	(4/51)
Todas	20,0	(264/1321)	18,8	(248/1322)	15,4	(224/1455)	13,1	(191/1458)	15,3	(219/1435)	16,2	(237/1461)

EM = Esfregaço uretral masculino; **UM** = Urina masculina; **EF** = Esfregaço endocervical feminino; **UF** = Urina feminina; **EVP** = Esfregaço vaginal colhido pela paciente; **EVM** = Esfregaço vaginal colhido pelo médico.

Tabela 1b: Positividade de CT por centro clínico e total conforme determinado pelos resultados do ensaio Aptima CT no sistema DTS utilizando espécimes citológicos em solução PreservCyt

Centro	% (n.º positivos / n.º testados)	
1	17,0	(17/100)
2	3,2	(4/124)
3	7,4	(35/475)
4	4,2	(12/287)
5	5,4	(16/297)
6	5,5	(20/364)
Todas	6,3	(104/1647)

Tabela 1c: Positividade de CT conforme determinado pelos resultados do ensaio Aptima CT no Panther System em esfregaço vaginal colhido pela paciente, amostras de urina feminina e de urina masculina por centro clínico

	% (n.º positivos / n.º testados)		
Centro	**EVP**	**UF**	**UM**
1	36,4 (8/22)	45,5 (10/22)	11,9 (21/177)
2	3,1 (12/385)	2,6 (10/385)	0,8 (3/373)
3	6,5 (5/77)	3,9 (3/77)	3,3 (2/61)
4	20,0 (1/5)	0 (0/5)	0 (0/13)
5	11,2 (29/258)	8,3 (21/253)	7,6 (31/409)
6	10,7 (53/494)	9,5 (46/484)	16,3 (50/307)
7	16,8 (42/250)	16,7 (41/246)	10,2 (23/226)
8	5,5 (6/110)	3,6 (4/111)	6,3 (2/32)
9	2,5 (8/314)	2,3 (6/260)	0,9 (2/221)
10	7,5 (19/253)	6,8 (17/251)	13,2 (12/91)
11	3,1 (3/97)	2,2 (2/92)	0 (0/54)
Todas	8,2 (186/2265)	7,3 (160/2186)	7,4 (146/1964)

UF = urina feminina; **UM** = urina masculina; **EVP** = esfregaço vaginal colhido pela paciente.

Valores preditivos positivos e negativos para taxas de prevalência hipotéticas na América do Norte

Os valores preditivos positivos e negativos estimados (VPP e VPN) para diferentes taxas de prevalência hipotéticas com a utilização do Aptima CT Assay no Sistema DTS são apresentados na Tabela 2a. Estes cálculos baseiam-se em taxas de prevalência hipotéticas e na sensibilidade e na especificidade globais estimadas a partir do estado de infeção do paciente em três investigações clínicas multicêntricas. A sensibilidade e a especificidade globais para o Aptima CT Assay no Sistema DTS foram de 96,7% e 96,8%, respetivamente (Tabela 2a). Os valores reais de VPP e VPN para esfregaços endocervicais, esfregaços vaginais e esfregaços uretrais masculinos colhidos pelo médico, esfregaços vaginais colhidos pelas pacientes e espécimes de urina de ambos os sexos utilizando o Aptima CT Assay no Sistema DTS são indicados na Tabela 6a para cada centro clínico e a nível global. O VPP e o VPN reais para os espécimes citológicos em solução PreservCyt utilizando o Aptima CT Assay no Sistema DTS são apresentados na Tabela 6b.

Tabela 2a: Valores preditivos positivos e negativos para taxas de prevalência hipotéticas no sistema DTS

Prevalência Taxa de prevalência (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
1	96,7	96,8	23,5	100,0
2	96,7	96,8	38,3	99,9
5	96,7	96,8	61,6	99,8
10	96,7	96,8	77,2	99,6
15	96,7	96,8	84,3	99,4
20	96,7	96,8	88,4	99,2
25	96,7	96,8	91,0	98,9
30	96,7	96,8	92,9	98,6

A Tabela 2b mostra o VPP e o VPN estimados do Aptima CT Assay no Sistema Panther em diferentes taxas de prevalência hipotéticas para cada tipo de espécime. Para cada tipo de espécime, o VPP e o VPN são derivados para diferentes taxas de prevalência hipotéticas, utilizando os cálculos de sensibilidade e de especificidade globais do estudo clínico multicêntrico (consulte Tabela 8).

Tabela 2b: Valores preditivos positivos e negativos para taxas de prevalência hipotéticas por tipo de espécime no sistema Panther

Espécime Tipo		Prevalência hipotética						
		1%	2%	5%	10%	15%	20%	25%
EVP	VPP (%)	66,7	80,2	91,2	95,6	97,2	98,0	98,5
	VPN (%)	100	99,9	99,7	99,5	99,1	98,8	98,4
UF	VPP (%)	69,1	81,9	92,1	96,1	97,5	98,2	98,7
	VPN (%)	100	100	99,9	99,8	99,7	99,5	99,4
UM	VPP (%)	78,4	88,0	95,0	97,6	98,4	98,9	99,2
	VPN (%)	100	100	99,9	99,8	99,8	99,7	99,5

UF = urina feminina; **UM** = urina masculina; **VPN** = valor preditivo negativo; **VPP** = valor preditivo positivo; **EVP** = esfregaço vaginal colhido pela paciente.

Distribuição de RLU no Aptima CT Assay no Sistema DTS

A Figura 2 mostra a distribuição de RLU para o Aptima CT Assay para todos os esfregaços de origem endocervical, vaginal e uretral masculina colhidos pelo médico, esfregaços vaginais colhidos pela paciente e espécimes de urina de ambos os sexos. A Tabela 3 resume a distribuição de RLU para os resultados positivos totais e negativos totais, bem como os resultados de positivos falsos e negativos falsos para cada tipo de espécime. Entre certos tipos de espécimes, verifica-se uma tendência para o aumento da proporção de positivos verdadeiros quando os valores de RLU aumentam.

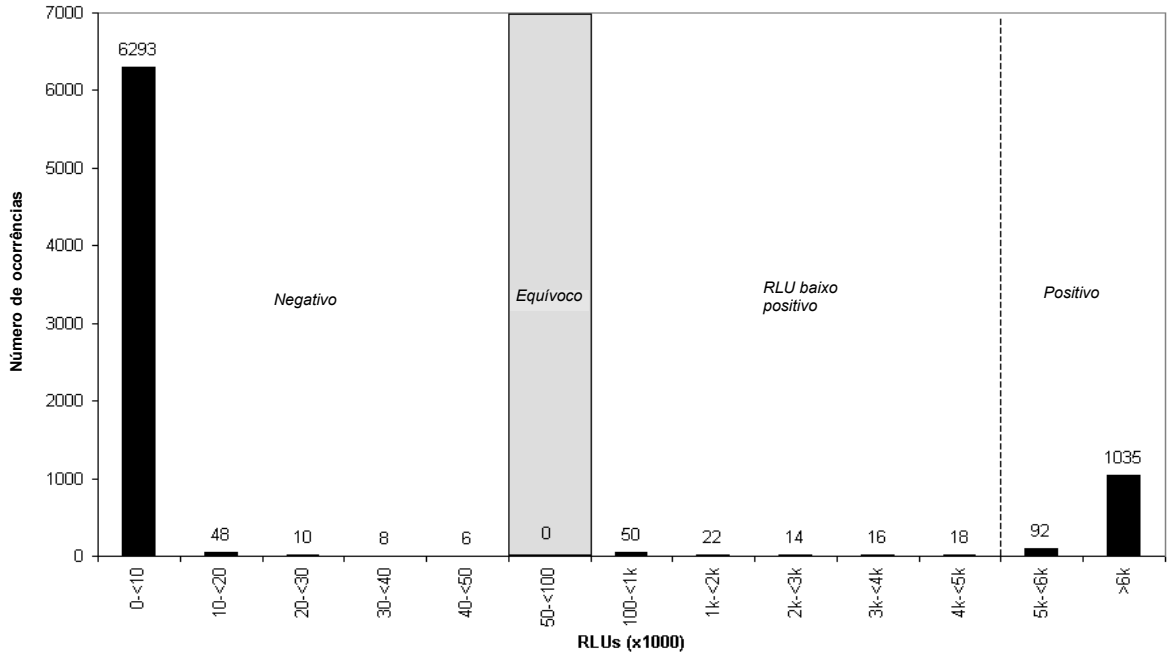

Figura 2. Frequência da distribuição de RLU para o Aptima CT Assay no Sistema DTS

Tabela 3: Distribuição de RLU no Aptima CT Assay no Sistema DTS

	RLU (x 1000)											
	0 < 10	**10 < 20**	**20 < 30**	**30 < 40**	**40 < 50**	**50 < 100**	**100 < 1000**	**1000 < 2000**	**2000 < 3000**	**3000 < 4000**	**4000 < 5000**	**5000 < 6000**	**> 6000**
Total Positivos						0	**50**	**22**	**14**	**16**	**18**	**92**	**1035**
Total de positivos falsos						0	**43**	**17**	**7**	**11**	**10**	**25**	**126**
EVM						0	18	4	1	4	4	6	28
EVP						0	7	5	2	1	2	2	6
EF						0	9	2	3	2	2	5	26
EM						0	3	4	0	1	0	3	32
UF						0	5	2	0	1	0	6	12
UM						0	1	0	1	2	2	3	22
Total de negativos	**6293**	**48**	**10**	**8**	**6**	0							
Total de negativos falsos	**31**	**1**	**0**	**1**	**0**	0							
EVM	4	0	0	1	0	0							
EVP	1	0	0	0	0	0							
EF	3	0	0	0	0	0							
EM	4	1	0	0	0	0							
UF	10	0	0	0	0	0							
UM	9	0	0	0	0	0							

EVM = esfregaço vaginal colhido pelo médico; **EVP** = esfregaço vaginal colhido pela paciente assintomática; **EF** = esfregaço endocervical feminino; **EM** = esfregaço uretral masculino; **UF** = urina feminina; **UM** = urina masculina; **RLU** = unidade de luz relativa. A coluna sombreada indica uma zona equívoca.

Desempenho do clínico do Sistema DTS

Estudo de espécimes clínicos em esfregaços endocervicais, esfregaços uretrais masculinos, esfregaços vaginais e espécimes de urina

Foram colhidos esfregaços endocervicais, esfregaços vaginais e esfregaços uretrais masculinos pelo médico, esfregaços vaginais colhidos pela paciente, assim como espécimes de urina de ambos os sexos colhidos pelos pacientes, a 2787 participantes sintomáticos e assintomáticos do sexo masculino e do sexo feminino utentes de clínicas de DST, OB/GINEC, adolescentes e planeamento familiar de oito locais clínicos geograficamente distintos da América do Norte. Os participantes foram classificados como sintomáticos quando houve relato pelo participante de sintomas como corrimento, disúria e dor pélvica. Os sujeitos foram classificados como assintomáticos caso não tenham relatado quaisquer sintomas. Dos 1392 participantes assintomáticos incluídos no estudo, 2 tinham menos de 16 anos, 237 tinham idades entre 16 e 20, 423 tinham idades entre 21 e 25 e 730 tinham idade superior a 25 anos. Dos 1395 participantes sintomáticos incluídos no estudo, 211 tinham idades entre 16 e 20, 494 tinham idades entre 21 e 25 e 690 tinham idade superior a 25 anos.

Foram colhidos três espécimes de cada um dos 1322 participantes elegíveis do sexo masculino. Foram colhidos cinco espécimes de cada um dos 1465 participantes elegíveis do sexo feminino. No caso dos sujeitos masculinos, foram colhidos aleatoriamente dois esfregaços uretrais seguidos de um espécime de urina. No caso das participantes do sexo feminino, foi colhido um espécime de urina, seguido por um esfregaço vaginal colhido pela paciente, um esfregaço vaginal colhido pelo médico e dois esfregaços endocervicais aleatórios. Foram gerados resultados relativos a CT pelo Aptima CT Assay e pelo Aptima Combo 2 Assay para os dois esfregaços vaginais, um esfregaço endocervical, um esfregaço uretral masculino e uma alíquota de urina masculina e outra feminina. Os restantes esfregaços endocervicais, esfregaços uretrais masculinos e uma alíquota de urina masculina e outra feminina foram testados com outros NAAT disponíveis no mercado. Os espécimes de esfregaço endocervical, esfregaço uretral masculino e urina masculina e feminina testados com o Aptima Combo 2 Assay e com o outro NAAT disponível no mercado foram utilizados como NAAT de referência para determinar o estado de infeção de cada participante. O teste de espécimes foi conduzido no local do registo do paciente ou num local de teste externo.

Todos os cálculos do desempenho se basearam no número total de resultados obtidos no Aptima CT Assay para esfregaços endocervicais, vaginais e uretrais masculinos e espécimes de urina masculina e feminina, em comparação com um algoritmo de estado de infeção do paciente para cada sexo. No algoritmo, a designação de um participante como infetado ou não infetado com CT teve como base os resultados dos esfregaços endocervicais e espécimes de urina obtidos com o Aptima Como 2 Assay disponível no mercado e com o outro NAAT disponível no mercado. Os participantes foram considerados infetados por CT se dois dos quatro espécimes de esfregaço cervical e urina deram resultados positivos com o Aptima Combo 2 Assay e com o outro NAAT de referência (um espécime com teste positivo em cada NAAT). Os pacientes foram considerados não infetados se menos de dois resultados NAAT de referência tiveram resultado positivo.

No total, foram utilizados 8406 resultados do Aptima CT Assay para calcular a sensibilidade e a especificidade. A Tabela 4 apresenta a sensibilidade e a especificidade para CT por sexo, tipo de espécime e estado sintomático. A Tabela 6a mostra os valores da sensibilidade, da especificidade e preditivos do Aptima CT Assay, em comparação com o estado de infeção do paciente para cada centro clínico e no geral. As Tabelas 6b–6f resumem o número de resultados de indivíduos sintomáticos e assintomáticos designados como infetados ou não infetados por CT de acordo com o algoritmo do estado de infeção do paciente.

Dos 2787 participantes incluídos, o estado de infeção por CT era desconhecido em 13. Os pacientes foram designados com um estado de infeção do paciente desconhecido se havia falta de resultados que evitassem determinações conclusivas de estado da infeção. Os resultados destes participantes não foram incluídos em quaisquer cálculos do desempenho. Dos 8452 resultados do Aptima CT Assay obtidos no estudo clínico multicêntrico, verificou-se uma pequena percentagem (8, 0,09%) de espécimes com resultados inicialmente inválidos para CT. Após repetição do teste, não se verificaram resultados equívocos ou inválidos

Tabela 4: Sensibilidade e especificidade do ensaio Aptima CT relativamente ao estado de infeção do paciente, por estado sintomático e a nível geral

Espécime		Estado sintomático	N	PV	PF	NV	NF	Sensibilidade (CI de 95%)		Especificidade (CI de 95%)	
Masculino	Zaragatoa	Sintomático	576	131	23[a]	418	4	97,0	(92,6-99,2)	94,8	(92,3-96,7)
		Assintomático	745	90	20[b]	634	1	98,9	(94,0-100)	96,9	(95,3-98,1)
		Todas	1321	221	43[c]	1052	5	97,8	(94,9-99,3)	96,1	(94,7-97,1)
	Urina	Sintomático	576	127	14[d]	427	8	94,1	(88,7-97,4)	96,8	(94,7-98,3)
		Assintomático	746	90	17[e]	638	1	98,9	(94,0-100)	97,4	(95,9-98,5)
		Todas	1322	217	31[f]	1065	9	96,0	(92,6-98,2)	97,2	(96,0-98,1)
Feminino	Zaragatoa	Sintomático	807	114	28[g]	664	1	99,1	(95,3-100)	96,0	(94,2-97,3)
		Assintomático	636	59	22[h]	553	2	96,7	(88,7-99,6)	96,2	(94,3-97,6)
		Todas	1443	173	50[i]	1217	3	98,3	(95,1-99,6)	96,1	(94,8-97,1)
	Urina	Sintomático	809	107	13[j]	682	7	93,9	(87,8-97,5)	98,1	(96,8-99,0)
		Assintomático	639	58	13[k]	565	3	95,1	(86,3-99,0)	97,8	(96,2-98,8)
		Todas	1448	165	26[l]	1247	10	94,3	(89,7-97,2)	98,0	(97,0-98,7)
Colhido pela paciente	Esfregaço vaginal	Assintomático	629	60	25[m]	543	1	98,4	(91,2-100)	95,6	(93,6-97,1)
Colhido pelo médico	Esfregaço vaginal	Sintomático	811	111	33[n]	663	4	96,5	(91,3-99,0)	95,3	(93,4-96,7)
		Assintomático	638	60	32[o]	545	1	98,4	(91,2-99,0)	94,5	(92,3-96,2)
		Todas	1449	171	65[p]	1208	5	97,2	(93,5-99,1)	94,9	(93,5-96,0)

PV = positivo verdadeiro; **PF** = positivo falso; **NV** = negativo verdadeiro; **NF** = negativo falso; **CI** = intervalo de confiança.
Resultados de CT do ensaio Aptima Combo 2: N.º de resultados positivos / N.º de espécimes testados [a]9/23; [b]14/20; [c]23/43; [d]6/14; [e]6/17; [f]12/31;[g]14/28; [h]11/22; [i]25/50; [j]7/13; [k]5/13; [l]12/26; [m]15/25; [n]17/33; [o]15/32; [p]32/65.

Estudo de espécimes clínicos — Citologia em solução PreservCyt

Foi realizado um estudo clínico multicêntrico prospetivo para avaliar a utilização da Solução PreservCyt (um componente do ThinPrep System) como meio alternativo para espécimes ginecológicos destinados à deteção de CT pelo Aptima CT Assay. No estudo clínico foram avaliadas mil seiscentos e quarenta e sete (1647) pacientes sintomáticas e assintomáticas do sexo feminino que frequentam consultas de obstetrícia/ginecologia, planeamento familiar, saúde pública, da mulher e de IST. Destas 1647 participantes, 1288 eram assintomáticas e 359 eram sintomáticas. As participantes foram incluídas a partir de locais com uma prevalência de CT que variou entre 2,8% e 14,0%.

Foram colhidos dois espécimes por cada participante elegível: um espécime citológico em Solução PreservCyt e um espécime de esfregaço endocervical. Os espécimes citológicos em Solução PreservCyt foram colhidos com a espátula/escova citológica ou com um dispositivo de amostragem cervical semelhante a uma escova. A distribuição dos dispositivos de amostragem cervical é resumida na Tabela 5a por local de colheita do espécime e a nível geral.

Os espécimes citológicos em Solução PreservCyt foram processados de acordo com o *ThinPrep Processor Operator's Manual* (Manual de instruções do processador ThinPrep) e o folheto informativo do Kit de Transferência de Espécimes Aptima. Após o processamento do espécime citológico em Solução PreservCyt com o processador ThinPrep, o espécime foi transferido para o Kit de Transferência de Espécimes Aptima para análise com o Aptima CT Assay.

A sensibilidade e a especificidade do Aptima CT Assay em espécimes citológicos em Solução PreservCyt foram calculadas comparando os resultados com um algoritmo do estado de infeção do paciente. O algoritmo incluiu os resultados do Aptima Combo 2 Assay e do Aptima CT Assay em esfregaços endocervicais. Para estabelecer um estado de infeção do paciente positivo, exigia-se que ambos os NAAT de referência dessem resultados positivos. Pelo menos um NAAT de referência tinha de ser negativo para estabelecer um estado de paciente não infetada. A Tabela 6g apresenta a frequência de resultados do teste para os dois NAAT de referência.

A Tabela 5b mostra as sensibilidades e as especificidades do Aptima CT Assay por estado sintomático e a nível geral. A sensibilidade global foi de 95,6% (86/90). Nos participantes sintomáticos e assintomáticos, as sensibilidades foram de 96,7% (29/30) e 95,0% (57/60), respetivamente. A especificidade global foi de 98,8% (1539/1557). Nos participantes sintomáticos e assintomáticos, as especificidades foram de 98,8% (325/329) e 98,9% (1214/1228), respetivamente.

A Tabela 6b mostra as sensibilidades e as especificidades do Aptima CT Assay por local de colheita dos espécimes e a nível geral. As sensibilidades variaram entre 92,9% e 100%. As especificidades variaram entre 96,5% e 100%.

Tabela 5a: Distribuição do dispositivo de obtenção de amostras cervicais utilizado para espécimes citológicos em solução PreservCyt

Dispositivo de obtenção de amostras cervicais utilizado	Local da colheita clínica						Total
	1	2	3	4	5	6	
Espátula/Escova citológica	0	124	475	287	57	364	1307
Dispositivo de colheita tipo vassoura	100	0	0	0	240	0	340

Tabela 5b: Sensibilidade e especificidade do Aptima CT Assay em relação ao estado de infeção da paciente por estado sintomático e no geral para espécimes citológicos em Solução PreservCyt

Espécime	Resultados da solução PreservCyt no Aptima CT	+/+	+/-	-/+	-/-	Sensibilidade (%) (CI de 95%)	Especificidade (%) (CI de 95%)
Sintomático	Positivo	29	0	1	3	96,7 (29/30) (82,8-99,9)	98,8 (325/329) (96,9-99,7)
	Negativo	1	3	3	319		
	Total	30	3	4	322		
Assintomático	Positivo	57	0	1	13	95,0 (57/60) (86,1-99,0)	98,9 (1214/1228) (98,1-99,4)
	Negativo	3	2	11	1201		
	Total	60	2	12	1214		
Todas	Positivo	86	0	2	16	95,6 (86/90) (89,0-98,8)	98,8 (1539/1557) (98,2-99,3)
	Negativo	4	5	14	1520		
	Total	90	5	16	1536		

CI = intervalo de confiança.
+/+ = Resultado positivo do espécime de esfregaço endocervical no Aptima Combo 2 Assay/Resultado positivo do espécime de esfregaço endocervical no Aptima CT Assay.
+/- = Resultado positivo do espécime de esfregaço endocervical no Aptima Combo 2 Assay/Resultado negativo do espécimes de esfregaço endocervical no Aptima CT Assay.
-/+ = Resultado negativo do espécime de esfregaço endocervical no Aptima Combo 2 Assay/Resultado positivo do espécime de esfregaço endocervical no Aptima CT Assay.
-/- = Resultado negativo do espécime de esfregaço endocervical no Aptima Combo 2 Assay/Resultado negativo do espécimes de esfregaço endocervical no Aptima CT Assay.

Tabela 6a: Sensibilidade, especificidade e valores preditivos do Aptima CT Assay relativamente ao estado de infeção do paciente, por local clínico e a nível geral

Espécime		Centro	N	PV	PF	NV	NF	Prev (%)	Sensibilidade (CI de 95%)		Especificidade (CI de 95%)		VPP (%)	VPN (%)
Masculino	**Zaragatoa**	1	252	54	14	183	1	21,8	98,2	(90,3-100)	92,9	(88,4-96,1)	79,4	99,5
		2	354	83	15	252	4	24,6	95,4	(88,6-98,7)	94,4	(90,9-96,8)	84,7	98,4
		3	4	1	0	3	0	25,0	100	(2,5-100)	100	(29,2-100)	100	100
		4	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
		5	200	12	4	184	0	6,0	100	(73,5-100)	97,9	(94,6-99,4)	75,0	100
		6	304	59	10	235	0	19,4	100	(93,9-100)	95,9	(92,6-98,0)	85,5	100
		7	207	12	0	195	0	5,8	100	(73,5-100)	100	(98,1-100)	100	100
		8	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
		Todas	1321	221	43	1052	5	17,1	97,8	(94,9-99,3)	96,1	(94,7-97,1)	83,7	99,4
	Urina	1	252	54	9	188	1	21,8	98,2	(90,3-100)	95,4	(91,5-97,9)	85,7	99,5
		2	354	85	9	258	2	24,6	97,7	(91,9-99,7)	96,6	(93,7-98,4)	90,4	99,2
		3	4	1	0	3	0	25,0	100	(2,5-100)	100	(29,2-100)	100	100
		4	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
		5	200	12	4	184	0	6,0	100	(73,5-100)	97,9	(94,6-99,4)	75,0	100
		6	305	53	8	238	6	19,3	89,8	(79,2-96,2)	96,7	(93,7-98,6)	86,9	97,5
		7	207	12	1	194	0	5,8	100	(73,5-100)	99,5	(97,2-100)	92,3	100
		8	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
		Todas	1322	217	31	1065	9	17,1	96,0	(92,6-98,2)	97,2	(96,0-98,1)	87,5	99,2

Tabela 6a: Sensibilidade, especificidade e valores preditivos do Aptima CT Assay relativamente ao estado de infeção do paciente, por local clínico e a nível geral (continuação)

Espécime		Centro	N	PV	PF	NV	NF	Prev (%)	Sensibilidade (CI de 95%)		Especificidade (CI de 95%)		VPP (%)	VPN (%)
Feminino	Zaragatoa	1	228	36	2	190	0	15,8	100	(90,3-100)	99,0	(96,3-99,9)	94,7	100
		2	198	52	18	128	0	26,3	100	(93,2-100)	87,7	(81,2-92,5)	74,3	100
		3	114	9	4	101	0	7,9	100	(66,4-100)	96,2	(90,5-99,0)	69,2	100
		4	260	19	11	229	1	7,7	95,0	(75,1-99,9)	95,4	(91,9-97,7)	63,3	99,6
		5	199	13	5	181	0	6,5	100	(75,3-100)	97,3	(93,8-99,1)	72,2	100
		6	294	33	9	252	0	11,2	100	(89,4-100)	96,6	(93,6-98,4)	78,6	100
		7	102	8	0	92	2	9,8	80,0	(44,4-97,5)	100	(96,1-100)	100	97,9
		8	48	3	1	44	0	6,3	100	(29,2-100)	97,8	(88,2-99,9)	75,0	100
		Todas	1443	173	50	1217	3	12,2	98,3	(95,1-99,6)	96,1	(94,8-97,1)	77,6	99,8
	Urina	1	227	34	5	187	1	15,4	97,1	(85,1-99,9)	97,4	(94,0-99,1)	87,2	99,5
		2	198	51	2	144	1	26,3	98,1	(89,7-100)	98,6	(95,1-99,8)	96,2	99,3
		3	113	9	1	103	0	8,0	100	(66,4-100)	99,0	(94,8-100)	90,0	100
		4	265	18	4	241	2	7,5	90,0	(68,3-98,8)	98,4	(95,9-99,6)	81,8	99,2
		5	199	11	4	182	2	6,5	84,6	(54,6-98,1)	97,8	(94,6-99,4)	73,3	98,9
		6	295	29	10	252	4	11,2	87,9	(71,8-96,6)	96,2	(93,1-98,2)	74,4	98,4
		7	102	10	0	92	0	9,8	100	(69,2-100)	100	(96,1-100)	100	100
		8	49	3	0	46	0	6,1	100	(29,2-100)	100	(92,3-100)	100	100
		Todas	1448	165	26	1247	10	12,1	94,3	(89,7-97,2)	98,0	(97,0-98,7)	86,4	99,2
Colhido pela paciente	Esfregaço vaginal	1	70	14	4	52	0	20,0	100	(76,8-100)	92,9	(82,7-98,0)	77,8	100
		2	46	13	4	29	0	28,3	100	(75,3-100)	87,9	(71,8-96,6)	76,5	100
		3	45	4	2	39	0	8,9	100	(39,8-100)	95,1	(83,5-99,4)	66,7	100
		4	152	6	3	142	1	4,6	85,7	(42,1-99,6)	97,9	(94,1-99,6)	66,7	99,3
		5	130	7	3	120	0	5,4	100	(59,0-100)	97,6	(93,0-99,5)	70,0	100
		6	75	8	5	62	0	10,7	100	(63,1-100)	92,5	(83,4-97,5)	61,5	100
		7	68	5	2	61	0	7,4	100	(47,8-100)	96,8	(89,0-99,6)	71,4	100
		8	43	3	2	38	0	7,0	100	(29,2-100)	95,0	(83,1-99,4)	60,0	100
		Todas	629	60	25	543	1	9,7	98,4	(91,2-100)	95,6	(93,6-97,1)	70,6	99,8
Colhido pelo médico	Esfregaço vaginal	1	228	36	8	184	0	15,8	100	(90,3-100)	95,8	(92,0-98,2)	81,8	100
		2	198	50	16	130	2	26,3	96,2	(86,8-99,5)	89,0	(82,8-93,6)	75,8	98,5
		3	113	9	4	100	0	8,0	100	(66,4-100)	96,2	(90,4-98,9)	69,2	100
		4	263	18	14	229	2	7,6	90,0	(68,3-98,8)	94,2	(90,5-96,8)	56,3	99,1
		5	199	13	7	179	0	6,5	100	(75,3-100)	96,2	(92,4-98,5)	65,0	100
		6	296	33	15	248	0	11,1	100	(89,4-100)	94,3	(90,8-96,8)	68,8	100
		7	102	9	0	92	1	9,8	90,0	(55,5-99,7)	100	(96,1-100)	100	98,9
		8	50	3	1	46	0	6,0	100	(29,2-100)	97,9	(88,7-99,9)	75,0	100
		Todas	1449	171	65	1208	5	12,1	97,2	(93,5-99,1)	94,9	(93,5-96,0)	72,5	99,6

PV = positivo verdadeiro; **PF** = positivo falso; **NV** = negativo verdadeiro; **NF** = negativo falso; **Prev** = prevalência; **VPP** = valor preditivo positivo; **VPN** = valor preditivo negativo; **N/A** = Espécime não obtido ou não disponível para teste.

Tabela 6b: Sensibilidade, especificidade e valores preditivos do Aptima CT Assay em relação ao estado de infeção da paciente por centro clínico e no geral para espécimes citológicos em solução PreservCyt

Centro	Solução PreservCyt no Aptima CT Resultado	+/+	+/-	-/+	-/-	Prev (%)	Sensibilidade (%) (CI de 95%)	Especificidade (%) (CI de 95%)	VPP (%)	VPN (%)
1	Positivo	14	0	1	2	14,0	100 (14/14) (76,8-100)	96,5 (83/86) (90,1-99,3)	82,4	100
	Negativo	0	0	0	83					
	Total	14	0	1	85					
2	Positivo	4	0	0	0	3,2	100 (4/4) (39,8-100)	100 (120/120) (97,0-100)	100	100
	Negativo	0	0	2	118					
	Total	4	0	2	118					
3	Positivo	29	0	0	6	6,5	93,5 (29/31) (78,6-99,2)	98,6 (438/444) (97,1-99,5)	82,9	99,5
	Negativo	2	0	2	436					
	Total	31	0	2	442					
4	Positivo	8	0	0	4	2,8	100 (8/8) (63,1-100)	98,6 (275/279) (96,4-99,6)	66,7	100
	Negativo	0	3	1	271					
	Total	8	3	1	275					
5	Positivo	13	0	0	3	4,7	92,9 (13/14) (66,1-99,8)	98,9 (280/283) (96,9-99,8)	81,3	99,6
	Negativo	1	1	4	275					
	Total	14	1	4	278					
6	Positivo	18	0	1	1	5,2	94,7 (18/19) (74,0-99,9)	99,4 (343/345) (97,9-99,9)	90,0	99,7
	Negativo	1	1	5	337					
	Total	19	1	6	338					
Todas	Positivo	86	0	2	16	5,5	95,6 (86/90) (89,0-98,8)	98,8 (1539/1557) (98,2-99,3)	82,7	99,7
	Negativo	4	5	14	1520					
	Total	90	5	16	1536					

CI = intervalo de confiança; Prev = prevalência; **VPP** = valor preditivo positivo; **VPN** = valor preditivo negativo.
+/+ = Resultado positivo do espécime de esfregaço endocervical no Aptima Combo 2 Assay/Resultado positivo do espécime de esfregaço endocervical no Aptima CT Assay.
+/- = Resultado positivo do espécime de esfregaço endocervical no Aptima Combo 2 Assay/Resultado negativo do espécimes de esfregaço endocervical no Aptima CT Assay.
-/+ = Resultado negativo do espécime de esfregaço endocervical no Aptima Combo 2 Assay/Resultado positivo do espécime de esfregaço endocervical no Aptima CT Assay.
-/- = Resultado negativo do espécime de esfregaço endocervical no Aptima Combo 2 Assay/Resultado negativo do espécimes de esfregaço endocervical no Aptima CT Assay.

Tabela 6c: Resultados de esfregaços uretrais masculinos e de espécimes de urina de participantes infetados ou não-infetados com C. trachomatis de acordo com o estado de infeção do paciente

Estado de infeção do paciente	NAAT 1 (Aptima Combo 2 Assay)		NAAT 2		Ensaio Aptima CT		Estado sintomático		Total
	EM	UM	EM	UM	EM	UM	Sintomático	Assintomático	
Infetado	+	+	+	+	+	+	96	68	164
Infetado	+	+	+	+	+	-	5	1	6
Infetado	+	+	+	-	+	+	11	7	18
Infetado	+	+	-	+	+	+	13	11	24
Infetado	+	+	-	+	+	-	1	0	1
Infetado	+	+	-	+	-	+	1	0	1
Infetado	+	-	+	+	+	+	2	0	2
Infetado	+	-	+	+	+	-	1	0	1
Infetado	+	-	+	-	+	-	1	0	1
Infetado	-	+	+	+	+	+	1	0	1
Infetado	-	+	-	+	+	+	0	2	2
Infetado	-	+	-	+	-	+	3	1	4
Infetado	-	+	=	+	+	+	0	1	1
Não infetado	+	+	-	-	+	+	4	4	8
Não infetado	+	+	-	-	-	+	1	0	1
Não infetado	+	-	-	-	+	+	1	4	5
Não infetado	+	-	-	-	+	-	4	6	10
Não infetado	+	-	-	-	-	+	1	0	1
Não infetado	+	-	-	-	-	-	3	0	3
Não infetado	-	+	-	-	+	+	1	0	1
Não infetado	-	+	-	-	-	+	0	2	2
Não infetado	-	+	-	-	-	-	1	0	1
Não infetado	-	-	+	+	+	+	1	0	1
Não infetado	-	-	-	+	-	-	2	2	4
Não infetado	-	-	-	-	+	+	1	1	2
Não infetado	-	-	-	-	+	-	11	5	16
Não infetado	-	-	-	-	-	+	4	4	8
Não infetado	-	-	-	-	-	-	403	618	1021
Não infetado	-	-	-	N/D	-	+	0	2	2
Não infetado	-	-	-	N/D	-	-	1	2	3
Não infetado	-	-	-	=	-	-	0	4	4
Não infetado	-	-	=	-	-	-	2	0	2
Não infetado	N/D	-	-	-	N/D	-	0	1	1
Total							576	746	1322

N/A = Espécime não obtido ou não disponível para teste. O sinal de igual (**=**) representa um resultado equívoco ou indeterminado na repetição do teste.

EM = esfregaço uretral masculino; **UM** = urina masculina.

Tabela 6d: Resultados de esfregaços endocervicais femininos e de espécimes de urina de participantes infetadas ou não-infetadas com C. trachomatis de acordo com o estado de infeção da paciente

Estado de infeção do paciente	NAAT 1 (Aptima Combo 2 Assay)		NAAT 2		Ensaio Aptima CT		Estado sintomático		Total
	EF	UF	EF	UF	EF	UF	Sintomático	Assintomático	
Infetado	+	+	+	+	+	+	80	43	123
Infetado	+	+	+	+	+	-	1	1	2
Infetado	+	+	+	-	+	+	10	5	15
Infetado	+	+	+	=	+	+	1	0	1
Infetado	+	+	-	+	+	+	9	3	12
Infetado	+	-	+	+	+	+	3	1	4
Infetado	+	-	+	+	+	-	2	2	4
Infetado	+	-	+	-	+	+	2	0	2
Infetado	+	-	+	-	+	-	4	0	4
Infetado	+	-	+	-	+	N/D	1	0	1
Infetado	-	+	+	+	+	+	0	1	1
Infetado	-	+	-	+	+	+	1	3	4
Infetado	-	+	-	+	-	+	1	2	3
Não infetado	+	+	-	-	+	+	1	2	3
Não infetado	+	+	-	N/D	+	+	1	0	1
Não infetado	+	-	-	-	+	+	0	2	2
Não infetado	+	-	-	-	+	-	12	7	19
Não infetado	+	-	-	-	-	-	0	1	1
Não infetado	-	+	-	-	+	+	1	0	1
Não infetado	-	+	-	-	-	+	4	3	7
Não infetado	-	+	-	-	-	-	0	1	1
Não infetado	-	-	+	-	-	-	1	1	2
Não infetado	-	-	-	+	-	-	1	2	3
Não infetado	-	-	-	-	+	+	0	2	2
Não infetado	-	-	-	-	+	-	11	9	20
Não infetado	-	-	-	-	-	+	5	4	9
Não infetado	-	-	-	-	-	-	636	526	1162
Não infetado	-	-	-	-	-	N/D	1	0	1
Não infetado	-	-	-	N/D	-	-	2	3	5
Não infetado	-	-	-	=	-	-	12	10	22
Não infetado	-	-	=	-	-	-	1	1	2
Não infetado	-	N/D	-	-	-	N/D	1	1	2
Não infetado	N/D	-	-	-	N/D	-	5	4	9
Não infetado	=	-	-	-	+	+	1	0	1
Não infetado	=	-	-	-	+	-	1	0	1
Total							812	640	1452

N/A = Espécime não obtido ou não disponível para teste. O sinal de igual (**=**) representa um resultado equívoco ou indeterminado na repetição do teste.

EF = esfregaço endocervical feminino; **UF** = urina feminina.

Tabela 6e: Resultados de esfregaços vaginais colhidos por pacientes assintomáticas de participantes infetadas ou não-infetadas com C. trachomatis de acordo com o estado de infeção da paciente

Estado de infeção do paciente	NAAT 1 (Aptima Combo 2 Assay)		NAAT 2		Ensaio Aptima CT	Total
	EF	UF	EF	UF	EVP	
Infetado	+	+	+	+	+	44
Infetado	+	+	+	-	+	5
Infetado	+	+	-	+	+	3
Infetado	+	-	+	+	+	3
Infetado	-	+	+	+	+	1
Infetado	-	+	-	+	+	4
Infetado	-	+	-	+	-	1
Não infetado	+	+	-	-	+	2
Não infetado	+	-	-	-	+	4
Não infetado	+	-	-	-	+	1
Não infetado	+	-	-	-	-	2
Não infetado	+	-	-	-	-	3
Não infetado	-	+	-	-	+	2
Não infetado	-	+	-	-	-	2
Não infetado	-	-	+	-	-	1
Não infetado	-	-	-	+	-	2
Não infetado	-	-	-	-	+	5
Não infetado	-	-	-	-	+	10
Não infetado	-	-	-	-	-	15
Não infetado	-	-	-	-	-	500
Não infetado	-	-	-	-	-	1
Não infetado	-	-	-	-	N/D	1
Não infetado	-	-	-	-	N/D	9
Não infetado	-	-	-	N/D	-	2
Não infetado	-	-	-	N/D	N/D	1
Não infetado	-	-	-	=	-	1
Não infetado	-	-	-	=	-	8
Não infetado	-	-	-	=	-	1
Não infetado	-	-	=	-	-	1
Não infetado	-	N/D	-	-	-	1
Não infetado	N/D	-	-	-	+	1
Não infetado	N/D	-	-	-	-	3
Total						640

N/A = Espécime não obtido ou não disponível para teste. O sinal de igual (**=**) representa um resultado equívoco ou indeterminado na repetição do teste.

EF = esfregaço endocervical feminino; **UF** = urina feminina; **EVP** = esfregaço vaginal colhido por paciente assintomática.

Tabela 6f: Resultados de esfregaços vaginais colhidos pelo médico de participantes infetadas ou não-infetadas com C. trachomatis de acordo com o estado de infeção da paciente

Estado de infeção do paciente	NAAT 1 (Aptima Combo 2 Assay)		NAAT 2		Aptima CT Assay	Estado sintomático		Total
	EF	UF	EF	UF	EVM	Sintomático	Assintomático	
Infetado	+	+	+	+	+	76	44	120
Infetado	+	+	+	+	-	2	0	2
Infetado	+	+	+	+	+	2	0	2
Infetado	+	+	+	+	+	1	0	1
Infetado	+	+	+	-	+	8	5	13
Infetado	+	+	+	-	-	1	0	1
Infetado	+	+	+	-	+	1	0	1
Infetado	+	+	+	=	+	1	0	1
Infetado	+	+	-	+	+	9	3	12
Infetado	+	-	+	+	+	5	3	8
Infetado	+	-	+	-	+	7	0	7
Infetado	-	+	+	+	+	0	1	1
Infetado	-	+	-	+	+	1	4	5
Infetado	-	+	-	+	-	1	0	1
Infetado	-	+	-	+	-	0	1	1
Não infetado	+	+	-	-	+	1	2	3
Não infetado	+	+	-	N/D	+	1	0	1
Não infetado	+	-	-	-	+	3	4	7
Não infetado	+	-	-	-	-	0	1	1
Não infetado	+	-	-	-	+	2	2	4
Não infetado	+	-	-	-	-	5	3	8
Não infetado	+	-	-	-	+	1	0	1
Não infetado	+	-	-	-	-	1	0	1
Não infetado	-	+	-	-	+	5	2	7
Não infetado	-	+	-	-	-	0	2	2
Não infetado	-	-	+	-	-	1	1	2
Não infetado	-	-	-	+	-	1	2	3
Não infetado	-	-	-	-	+	4	5	9
Não infetado	-	-	-	-	-	6	10	16
Não infetado	-	-	-	-	+	16	15	31
Não infetado	-	-	-	-	-	614	500	1114
Não infetado	-	-	-	-	N/D	0	1	1
Não infetado	-	-	-	-	+	0	1	1
Não infetado	-	-	-	-	-	13	9	22
Não infetado	-	-	-	N/D	-	2	2	4
Não infetado	-	-	-	N/D	-	0	1	1
Não infetado	-	-	-	=	+	0	1	1
Não infetado	-	-	-	=	-	12	8	20
Não infetado	-	-	-	=	N/D	0	1	1
Não infetado	-	-	=	-	-	1	1	2
Não infetado	-	N/D	-	-	-	0	1	1

Tabela 6f: Resultados de esfregaços vaginais colhidos pelo médico de participantes infetadas ou não-infetadas com C. trachomatis de acordo com o estado de infeção da paciente (continuação)

Estado de infeção do paciente	NAAT 1 (Aptima Combo 2 Assay)		NAAT 2		Aptima CT Assay	Estado sintomático		Total
	EF	UF	EF	UF	EVM	Sintomático	Assintomático	
Não infetado	-	N/D	-	-	N/D	1	0	1
Não infetado	N/D	-	-	-	-	0	1	1
Não infetado	N/D	-	-	-	-	5	3	8
Não infetado	=	-	-	-	-	2	0	2
Total						812	640	1452

N/A = Espécime não obtido ou não disponível para teste. O sinal de igual (**=**) representa um resultado equívoco ou indeterminado na repetição do teste.
EF = esfregaço endocervical feminino; **UF** = urina feminina; **EVM** = esfregaço vaginal colhido pelo médico.

Tabela 6g: Estudo clínico da Solução PreservCyt (Resultados do estado de infeção da paciente a partir de espécimes de esfregaço endocervical)

Estado de infeção do paciente	Esfregaço endocervical		Estado sintomático	
	Aptima Combo 2 Assay	Ensaio Aptima CT	Sintomático	Assintomático
Infetado	Positivo	Positivo	30	60
Não infetado	Negativo	Negativo	322	1214
Não infetado	Negativo	Positivo	4	12
Não infetado	Positivo	Negativo	3	2
Total			359	1288

Distribuição de RLU de controlos Aptima

A distribuição de RLU para o controlo positivo Aptima, GC / controlo negativo, CT e o controlo positivo Aptima, CT / controlo negativo, GC de todos os testes do Aptima CT Assay executados durante os estudos clínicos dos espécimes é apresentada na Tabela 7.

Tabela 7: Distribuição de RLU dos controlos Aptima durante os estudos de espécimes clínicos que incluíram esfregaços endocervicais, vaginais e uretrais masculinos, espécimes de urina masculina e feminina e espécimes citológicos em Solução PreservCyt

Controlo	Estatísticas	RLU (x1000)	
		Estudo clínico de esfregaço e espécimes de urina	Estudo clínico de espécimes citológicos em solução PreservCyt
Controlo positivo, GC / Controlo negativo, CT	N	198	209
	S/CO	0,89	1,22
	DP	2,94	2,63
	Máxima	26	36
	Percentil 75	1	1
	Mediana	0	1
	Percentil 25	0	1
Controlo positivo, CT / Controlo negativo, GC	N	198	209
	S/CO	7007	6593
	DP	776	709
	Máxima	8884	10383
	Percentil 75	7440	7025
	Mediana	7066	6661
	Percentil 25	6621	6205
	Mínima	988	4419

DP = desvio padrão; **CV%** = coeficiente de variação percentual; **RLU** = unidade de luz relativa.

Nota: esta análise baseou-se no valor da RLU indicado pelo software. O valor da RLU indicado é o valor total da RLU medida, dividido por 1000, com a supressão dos dígitos situados após o ponto decimal.

Desempenho clínico do Panther System

Estudo clínico

Foi realizado um estudo clínico multicêntrico e prospetivo para estabelecer as características de desempenho clínico do Aptima CT Assay no Sistema Panther. Os espécimes foram colhidos em 4,413 mulheres e homens sintomáticos e assintomáticos registados em 11 centros clínicos dos EUA, geográfica e etnicamente diversos, incluindo clínicas de obstetrícia e ginecologia, de planeamento familiar e de IST. Os sujeitos foram classificados como sintomáticos se tiverem relatado a existência de sintomas. Os sujeitos foram classificados como assintomáticos caso não tenham relatado quaisquer sintomas. Cento e sessenta e seis (166) participantes registados não foram avaliáveis (28 foram retirados e 138 não tinham, pelo menos, um espécime com um resultado válido não excluído do Aptima CT Assay e um estado de infeção conclusivo). Dos 4,247 participantes avaliáveis, 2,283 eram mulheres e 1,964 eram homens. A idade média dos participantes do estudo avaliáveis foi de 34,5 anos (intervalo = 14 a 84 anos). Foram relatados sintomas em 45,7% (1,939/4,247) dos participantes avaliáveis.

Foram colhidos até 5 espécimes de cada participante do sexo feminino (4 esfregaços vaginais colhidos pela paciente, 1 da primeira urina da manhã) e 1 espécime da primeira urina da manhã de cada participante do sexo masculino. Todos os espécimes foram colhidos pelo participante nos centros clínicos.

Os espécimes foram testados com o Aptima CT Assay no Sistema Panther. Os espécimes com resultados iniciais equívoco ou inválidos no Aptima CT Assay ou que apresentaram erros de processamento no instrumento foram testadas novamente, caso o volume permitisse; os resultados de repetição do teste válidos foram incluídos nas análises de desempenho. Os esfregaços vaginais colhidos pela paciente e os espécimes de urina de ambos os sexos foram testados com até 3 NAAT aprovados pela FDA para estabelecer o estado de infeção do paciente específico do espécime como se segue:

- O estado de infeção do paciente da urina masculina foi derivado de espécimes de urina masculina
- O estado de infeção do paciente da urina feminina foi derivado de espécimes de urina feminina
- O estado de infeção do paciente dos esfregaços vaginais foi derivado de espécimes de esfregaço vaginal e de urina feminina

O desempenho do Aptima CT Assay foi estimado em relação ao estado de infeção do paciente específico do espécime para cada um dos tipos de espécimes.

Dos espécimes colhidos, 6,592 foram processados em execuções do Aptima CT Assay válidas, incluindo 213 (3,2%) que tiveram de ser repetidas devido a resultados inválidos. Globalmente, 6,561 (99,5%) apresentaram resultados finais válidos e 31 (0,5%) apresentaram resultados finais inválidos e foram excluídos das análises. Um total de 6,415 espécimes de 4,247 participantes avaliáveis foram incluídos nas análises de comparação dos resultados do Aptima CT Assay com o estado de infeção do paciente: 2,265 esfregaços vaginais colhidos pela paciente, 2,186 espécimes de urina feminina e 1,964 espécimes de urina masculina.

Resultados de desempenho

As características de desempenho do Aptima CT Assay foram estimadas para cada tipo de espécime. A Tabela 8 mostra a sensibilidade, a especificidade, o VPP e o VPN do Aptima CT Assay no Sistema Panther, bem como a prevalência de *C. trachomatis* (com base no estado de infeção do paciente específico do espécime) em cada tipo de espécime por estado dos sintomas e no geral.

Tabela 8: Características de desempenho do ensaio Aptima CT por estado dos sintomas

Espécime Tipo	Estado Estado	N	PV	FP[1]	NV	NF[2]	Prev %	Sensibilidade (CI de 95%)[3]	Especificidade (CI de 95%)[3]	VPP % (CI de 95%)[4]	VPN % (CI de 95%)[4]
EVP	Todas	2265	176	10	2070	9	8,2	95,1 (91,0-97,4)	99,5 (99,1-99,7)	94,6 (91,0-97,6)	99,6 (99,3-99,8)
	Sint	1102	89	6[a]	1001	6[a]	8,6	93,7 (86,9-97,1)	99,4 (98,7-99,7)	93,7 (88,4-98,0)	99,4 (98,9-99,8)
	Assint	1163	87	4[b]	1069	3[b]	7,7	96,7 (90,7-98,9)	99,6 (99,0-99,9)	95,6 (91,0-99,0)	99,7 (99,3-100)
UF	Todas	2186	151	9	2023	3	7,0	98,1 (94,4-99,3)	99,6 (99,2-99,8)	94,4 (90,7-97,6)	99,9 (99,7-100)
	Sint	1050	74	7[c]	968	1[c]	7,1	98,7 (92,8-99,8)	99,3 (98,5-99,7)	91,4 (84,8-96,7)	99,9 (99,7-100)
	Assint	1136	77	2[d]	1055	2[d]	7,0	97,5 (91,2-99,3)	99,8 (99,3-99,9)	97,5 (93,6-100)	99,8 (99,5-100)
UM	Todas	1964	141	5	1816	2	7,3	98,6 (95,0-99,6)	99,7 (99,4-99,9)	96,6 (93,4-99,3)	99,9 (99,7-100)
	Sint	828	85	4[e]	738	1[e]	10,4	98,8 (93,7-99,8)	99,5 (98,6-99,8)	95,5 (90,8-99,0)	99,9 (99,6-100)
	Assint	1136	56	1[f]	1078	1[f]	5,0	98,2 (90,7-99,7)	99,9 (99,5-100)	98,2 (94,0-100)	99,9 (99,7-100)

Assint = assintomático, **CI** = intervalo de confiança; **NF** = negativo falso; **PF** = positivo falso; **UF** = urina feminina; **UM** = urina masculina; **Prev** = prevalência; **EVP** = esfregaço vaginal colhido pela paciente; **Sint** = sintomático; **NV** = negativo verdadeiro; **PV** = positivo verdadeiro; **VPP** = valor preditivo positivo; **VPN** = valor preditivo negativo.

[1]Os espécimes do mesmo tipo, exceto outra indicação, também foram testados por um ensaio NAAT *C. trachomatis* alternativo com os seguintes resultados (n.º de resultados positivos / n.º de amostras testadas): [a]1/6, [b]1/4, [c]2/7, [d]0/2, [e]0/4, [f]0/1.

[2]Os espécimes do mesmo tipo, exceto outra indicação, também foram testados por um ensaio NAAT *C. trachomatis* alternativo com os seguintes resultados (n.º de resultados negativos / n.º de amostras testadas): [a]1/6, [b]1/3, [c]1/1, [d]2/2, [e]1/1, [f]0/1.

[3]Pontuação IC.

[4]CI percentil obtido utilizando o método de nova amostragem de Bootstrap com 2000 iterações.

A Tabela 9 mostra a sensibilidade, a especificidade, o VPP e o VPN do Aptima CT Assay no Sistema Panther, bem como a prevalência de *C. trachomatis* (com base no estado de infeção do paciente específico do espécime) em cada tipo de espécime por centro de colheita. Tal como previsto, a prevalência variou nos diversos centros de colheita.

Tabela 9: Características de desempenho do ensaio Aptima CT por centro de colheita

Tipo de espécime	Centro	N	PV	PF	NV	NF	Prev %	Sensibilidade % (CI de 95%)[1]	Especificidade % (CI de 95%)[1]	VPP % (CI de 95%)[2]	VPN % (CI de 95%)[2]
EVP	**1**	22	8	0	13	1	40,9	88,9 (56,5-98,0)	100 (77,2-100)	100 (NC)	92,9 (78,6-100)
	2	385	12	0	373	0	3,1	100 (75,8-100)	100 (99,0-100)	100 (NC)	100 (NC)
	3	77	5	0	72	0	6,5	100 (56,6-100)	100 (94,9-100)	100 (NC)	100 (NC)
	4	5	1	0	4	0	20,0	100 (20,7-100)	100 (51,0-100)	100 (NC)	100 (NC)
	5	258	26	3	229	0	10,1	100 (87,1-100)	98,7 (96,3-99,6)	89,7 (77,4-100)	100 (NC)
	6	494	50	3	439	2	10,5	96,2 (87,0-98,9)	99,3 (98,0-99,8)	94,3 (87,5-100)	99,5 (98,8-100)
	7	250	42	0	206	2	17,6	95,5 (84,9-98,7)	100 (98,2-100)	100 (NC)	99,0 (97,5-100)
	8	110	5	1	104	0	4,5	100 (56,6-100)	99,0 (94,8-99,8)	83,3 (50,0-100)	100 (NC)
	9	314	8	0	304	2	3,2	80,0 (49,0-94,3)	100 (98,8-100)	100 (NC)	99,3 (98,4-100)
	10	253	17	2	232	2	7,5	89,5 (68,6-97,1)	99,1 (96,9-99,8)	89,5 (72,5-100)	99,1 (97,8-100)
	11	97	2	1	94	0	2,1	100 (34,2-100)	98,9 (94,3-99,8)	66,7 (0,0-100)	100 (NC)
UF	**1**	22	9	1	12	0	40,9	100 (70,1-100)	92,3 (66,7-98,6)	90,0 (66,7-100)	100 (NC)
	2	385	9	1	375	0	2,3	100 (70,1-100)	99,7 (98,5-100)	90,0 (66,7-100)	100 (NC)
	3	77	3	0	74	0	3,9	100 (43,9-100)	100 (95,1-100)	100 (NC)	100 (NC)
	4	5	0	0	5	0	0,0	NC	100 (56,6-100)	NC	100 (NC)
	5	253	19	2	231	1	7,9	95,0 (76,4-99,1)	99,1 (96,9-99,8)	90,5 (76,5-100)	99,6 (98,7-100)
	6	484	44	2	436	2	9,5	95,7 (85,5-98,8)	99,5 (98,4-99,9)	95,7 (88,9-100)	99,5 (98,8-100)
	7	246	40	1	205	0	16,3	100 (91,2-100)	99,5 (97,3-99,9)	97,6 (91,9-100)	100 (NC)
	8	111	4	0	107	0	3,6	100 (51,0-100)	100 (96,5-100)	100 (NC)	100 (NC)
	9	260	6	0	254	0	2,3	100 (61,0-100)	100 (98,5-100)	100 (NC)	100 (NC)
	10	251	15	2	234	0	6,0	100 (79,6-100)	99,2 (97,0-99,8)	88,2 (70,3-100)	100 (NC)
	11	92	2	0	90	0	2,2	100 (34,2-100)	100 (95,9-100)	100 (NC)	100 (NC)
UM	**1**	177	20	1	156	0	11,3	100 (83,9-100)	99,4 (96,5-99,9)	95,2 (83,3-100)	100 (NC)
	2	373	3	0	370	0	0,8	100 (43,9-100)	100 (99,0-100)	100 (NC)	100 (NC)
	3	61	2	0	59	0	3,3	100 (34,2-100)	100 (93,9-100)	100 (NC)	100 (NC)
	4	13	0	0	13	0	0,0	NC	100 (77,2-100)	NC	100 (NC)
	5	409	30	1	378	0	7,3	100 (88,6-100)	99,7 (98,5-100)	96,8 (88,9-100)	100 (NC)
	6	307	48	2	255	2	16,3	96,0 (86,5-98,9)	99,2 (97,2-99,8)	96,0 (89,7-100)	99,2 (98,0-100)
	7	226	23	0	203	0	10,2	100 (85,7-100)	100 (98,1-100)	100 (NC)	100 (NC)
	8	32	2	0	30	0	6,3	100 (34,2-100)	100 (88,6-100)	100 (NC)	100 (NC)
	9	221	1	1	219	0	0,5	100 (20,7-100)	99,5 (97,5-99,9)	50,0 (0,0-100)	100 (NC)
	10	91	12	0	79	0	13,2	100 (75,8-100)	100 (95,4-100)	100 (NC)	100 (NC)
	11	54	0	0	54	0	0,0	NC	100 (93,4-100)	NC	100 (NC)

CI = intervalo de confiança; **NF** = negativo falso; **PF** = positivo falso; **UF** = urina feminina; **UM** = urina masculina; **NC** = não calculável; **Prev** = prevalência; **EVP** = esfregaço vaginal colhido pela paciente; **NV** = negativo verdadeiro; **PV** = positivo verdadeiro; **VPP** = valor preditivo positivo; **VPN** = valor preditivo negativo.

[1] Pontuação IC.

[2] CI percentil obtido utilizando o método de nova amostragem de Bootstrap com 2000 iterações. Para alguns centros de colheita, a estatística não é calculável em algumas amostras de Bootstrap devido a um denominador de zero; o CI percentil é calculado utilizando as amostras de Bootstrap nas quais a estatística pode ser calculada. Se em todas as amostras de Bootstrap a estatística não for calculável, ou se o valor da estatística for constante em todas as amostras de Bootstrap nas quais é possível calcular a estatística, o CI percentil de Bootstrap de 95% é definido para NC.

Tabelas do estado de infeção por *Chlamydia trachomatis*

A frequência dos resultados de testes de NAAT de referência e de testes experimentais no Sistema Panther é resumida na Tabela 10a e na Tabela 10b.

Tabela 10a: Estado de infeção por C. trachomatis para espécimes de urina feminina e masculina

Tipo de espécime	Estado de infeção do paciente	NAAT 1	NAAT 2	NAAT 3	Ensaio ACT	Estado sintomático	
						Sintomático	Assintomático
UF	Infetado	+	+	N/D	+	66	75
	Infetado	+	+	N/D	-	1	0
	Infetado	+	SR	+	+	2	0
	Infetado	-	+	+	+	4	2
	Infetado	-	+	+	-	0	1
	Infetado	SR	+	+	+	2	0
	Infetado	SR	+	+	-	0	1
	Não infetado	+	-	-	-	1	1
	Não infetado	-	+	-	+	3	1
	Não infetado	-	+	-	-	3	1
	Não infetado	-	-	N/D	+	4	1
	Não infetado	-	-	N/D	-	929	1023
	Não infetado	-	SR	-	-	0	1
	Não infetado	SR	-	-	-	35	29
UM	Infetado	+	+	N/D	+	83	55
	Infetado	+	+	N/D	-	0	1
	Infetado	+	-	+	+	1	0
	Infetado	-	+	+	+	0	1
	Infetado	-	+	+	-	1	0
	Infetado	SR	+	+	+	1	0
	Não infetado	-	+	-	+	0	1
	Não infetado	-	+	-	-	3	1
	Não infetado	-	-	N/D	+	4	0
	Não infetado	-	-	N/D	-	702	1046
	Não infetado	-	SR	-	-	2	0
	Não infetado	SR	-	-	-	31	31

Ensaio ACT = Aptima Chlamydia trachomatis Assay; **UF** = urina feminina; **UM** = urina masculina; **N/A** = não aplicável; **SR** = sem resultado.

Tabela 10b: Estado de infeção por C. trachomatis para espécimes de esfregaços vaginais colhidos pela paciente

Estado de infeção do paciente	NAAT 1		NAAT 2		Ensaio ACT	Estado sintomático	
	EVP	UF	EVP	UF		Sintomático	Assintomático
Infetado	+	+	+	+	+	60	72
Infetado	+	+	+	+	-	2	2
Infetado	+	+	+	-	+	3	1
Infetado	+	+	+	SR	+	2	0
Infetado	+	-	+	+	+	10	5
Infetado	+	-	+	+	-	1	0
Infetado	+	-	+	-	+	9	6
Infetado	+	SR	+	+	+	0	1
Infetado	+	SR	+	+	-	1	0
Infetado	+	SR	+	-	-	1	0
Infetado	-	+	+	+	+	4	1
Infetado	-	+	-	+	+	1	0
Infetado	-	+	-	+	-	1	1
Infetado	SR	+	+	+	+	0	1
Não infetado	+	-	-	-	+	3	0
Não infetado	+	-	-	-	-	2	6
Não infetado	-	-	+	+	-	0	1
Não infetado	-	-	+	-	+	0	1
Não infetado	-	-	+	-	-	1	1
Não infetado	-	-	-	+	-	2	0
Não infetado	-	-	-	-	+	3	3
Não infetado	-	-	-	-	-	904	996
Não infetado	-	-	SR	-	-	13	10
Não infetado	-	-	SR	SR	-	0	1
Não infetado	-	SR	-	-	-	35	25
Não infetado	SR	-	-	-	-	3	5
Não infetado	SR	SR	-	-	-	41	24

Ensaio ACT = Aptima Chlamydia trachomatis Assay; **UF** = urina feminina; **SR** = sem resultado; **EVP** = esfregaço vaginal colhido pela paciente.

Distribuição de RLU dos controlos Aptima Chlamydia trachomatis Assay

A distribuição dos valores da RLU para os controlos do Aptima CT Assay é apresentada na Tabela 11 de todas as execuções válidas no Sistema Panther efetuadas durante o estudo clínico.

Tabela 11: Distribuição de RLU dos controlos negativo e positivo do Aptima CT Assay

Controlo	Estatísticas	RLU total (x1000)
Controlo positivo, CT / Controlo negativo, GC	N	160
	Mínima	3162
	Mediana	6816,5
	Máxima	8818
	CV %	7,83
Controlo positivo, GC/Controlo negativo, CT	N	160
	Mínima	0
	Mediana	2,0
	Máxima	30
	CV %	137,49

CV% = coeficiente de variação percentual; **RLU** = unidade de luz relativa.

Nota: esta análise baseou-se no valor da RLU indicado pelo software. O valor da RLU indicado é o valor total da RLU medida, dividido por 1000, com a supressão dos dígitos situados após o ponto decimal.

Estudo de reprodutibilidade

A reprodutibilidade do Aptima CT Assay foi avaliada no Sistema Panther em dois laboratórios externos dos Estados Unidos e na Hologic. Fizeram-se testes com dois lotes de reagentes do ensaio e um total de seis operadores (dois em cada centro). Em cada centro, o teste foi realizado ao longo de, pelo menos, seis dias.

O membro do painel negativo consistiu apenas em STM. Os membros do painel positivos para CT foram criados adicionando STM às células positivas para CT diluídas em STM para alcançar as concentrações alvo adequadas (positivo muito baixo, positivo baixo ou positivo). As concentrações finais de *Chlamydia trachomatis* variaram entre 0,25 IFU/mL e 25 IFU/mL.

A concordância com os resultados esperados foi de 100% para todos os membros do painel.

A Tabela 12 mostra a variabilidade do sinal dos resultados de RLU do ensaio para cada membro do painel entre centros, entre operadores, entre lotes, entre execuções, dentro das execuções e globais (Total). Só foram incluídas nas análises as amostras com resultados válidos.

Tabela 12: Dados do estudo de reprodutibilidade: variabilidade do sinal por membro do painel

Membro do painel	Conc. alvo (IFU/ml)	N	S/CO RLU (x1000)	Entre centros		Entre operadores		Entre lotes		Entre execuções		Dentro das execuções		Total	
				DP	CV(%)	DP	CV(%)	DP	CV(%)	DP	CV(%)	DP	CV(%)	DP	CV(%)
Negativo	0	107[1]	1,5	0,8	49,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	4,9	1,5	101,1	1,7	112,8
Positivo muito baixo	0,25	108	7339,0	272,0	3,7	0,0	0,0	80,0	1,1	98,2	1,3	142,0	1,9	331,9	4,5
Positivo baixo	2,5	108	7387,6	307,8	4,2	0,0	0,0	97,9	1,3	139,9	1,9	114,0	1,5	370,0	5,0
Positivo médio	25	107[1]	7424,4	285,6	3,8	39,6	0,5	136,9	1,8	91,3	1,2	138,7	1,9	359,8	4,8

CV = coeficiente de variação; **RLU** = unidade de luz relativa; **DP** = desvio padrão.

Notas: o valor da RLU indicado pelo software é o valor total da RLU medida, dividido por 1000, com a supressão dos dígitos situados após o ponto decimal. a variabilidade derivada de alguns fatores pode ser numericamente negativa. Nesses casos, o DP e o CV são mostrados como 0,0.

[1] Um resultado inválido foi excluído da análise.

Concordância dos espécimes clínicos

O ensaio Aptima CT foi lançado pela primeira vez nos sistemas DTS semiautomatizados e no Sistema Tigris DTS. Em 2010, as indicações alargaram-se à utilização do Aptima CT Assay no Sistema Panther. O Sistema Panther é uma plataforma de instrumentos mais pequena, que é uma alternativa ao Sistema Tigris DTS. Os sistemas destinam-se ambos a automatizar totalmente os testes de ácidos nucleicos amplificados de ensaios de diagnóstico. Os testes de desempenho do ensaio selecionados concluídos nos Sistemas DTS semiautomatizados e no Sistema Tigris DTS foram aproveitados para apoiar o desempenho do ensaio no sistema Panther.

A sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos do Aptima CT Assay foram estabelecidos utilizando o Sistema DTS. A concordância entre os resultados do Aptima CT Assay gerados no Sistema Tigris DTS totalmente automatizado e nos Sistemas DTS semiautomatizados foi avaliada testando espécimes de esfregaço endocervical, esfregaço da uretra masculina, urina feminina e masculina, esfregaço vaginal e espécimes citológicos em Solução PreservCyt. Todos os espécimes clínicos foram testados individualmente com o Aptima CT Assay no Sistema Tigris DTS e nos Sistemas DTS na Hologic. A ordem dos testes não foi aleatória. Os espécimes identificados para inclusão foram testados no Sistema Tigris DTS e, depois, nos sistemas DTS.

Estudo de concordância de espécimes clínicos — Espécimes de esfregaços endocervicais, esfregaços uretrais masculinos, urina feminina e masculina, esfregaços vaginais e espécimes citológicos em solução PreservCyt

Participantes do sexo feminino e masculino, utentes de clínicas de IST, planeamento familiar e obstetrícia/ginecologia de oito locais geograficamente distintos, com prevalência baixa a elevada de CT, contribuíram com esfregaços endocervicais, esfregaços uretrais masculinos, urina feminina e masculina, esfregaços vaginais e espécimes citológicos em Solução PreservCyt. Os espécimes foram transferidos diretamente para a Hologic para a realização de testes, ao passo que os espécimes citológicos em Solução PreservCyt foram processados em dois laboratórios de citopatologia antes de serem transferidos. Na Hologic, os esfregaços endocervicais, os esfregaços uretrais masculinos e os espécimes de urina feminina e masculina foram primeiro analisados com o Aptima Combo 2 Assay no Sistema Tigris DTS e os espécimes de esfregaços vaginais e citológicos em Solução PreservCyt foram analisados com o Aptima Combo 2 Assay nos Sistemas DTS. Os espécimes com resultados finais inválidos ou equívocos não foram selecionados no estudo de concordância de espécimes clínicos em Aptima CT.

Duzentos e cinco esfregaços femininos (87 endocervicais e 118 vaginais), 120 esfregaços uretrais masculinos, 98 espécimes de urina feminina, 115 de urina masculina e 116 espécimes citológicos em Solução PreservCyt com resultados positivos e negativos para CT no Aptima Combo 2 Assay foram selecionados para análises de comparação entre o Sistema Tigris DTS e os Sistemas DTS para o Aptima CT Assay. Os espécimes com resultados iniciais inválidos ou equívocos foram novamente testados com o mesmo sistema que tinha gerado o resultado. Um espécime de urina feminina apresentou um resultado inicial equívoco nos sistemas DTS; quando o teste foi repetido, o resultado final foi válido. Um espécime de urina masculina apresentou um resultado inicial inválido no Sistema Tigris DTS; quando o teste foi repetido, o resultado final foi válido. Um espécime de urina feminina apresentou um resultado inicial equívoco no Sistema Tigris DTS; este espécime voltou a ser testado, mas como o espécime tinha ultrapassado o prazo de validade, o resultado final foi equívoco.

A Tabela 13 mostra as concordâncias positivas, negativas e globais para todos os resultados emparelhados para cada tipo de espécime por estado sintomático. Os espécimes são relativamente desequilibrados quanto ao estado sintomático e assintomático, mas as concordâncias gerais para os participantes sintomáticos foram de 98,5% (131/133) para os esfregaços femininos (esfregaços endocervicais e vaginais combinados), 100% (60/60) para os esfregaços uretrais masculinos, 98,2% (55/56) para os espécimes de urina feminina, 100% (60/60) para os espécimes de urina masculina e 100% (81/81) para os espécimes citológicos em Solução PreservCyt. Relativamente aos participantes assintomáticos, as concordâncias gerais foram de 100% para 72 esfregaços femininos, 60 esfregaços uretrais masculinos, 42 espécimes de urina feminina, 55 espécimes de urina masculina e 35 espécimes citológicos em Solução PreservCyt, respetivamente. Quanto a "Todos" os participantes (sintomáticos e assintomáticos combinados), a concordância geral foi de 99,0% (203/205) para os esfregaços femininos (esfregaços endocervicais e vaginais combinados), 100% (120/120) para os esfregaços uretrais masculinos, 99,0% (97/98) para os espécimes de urina feminina, 100% (115/115) para os espécimes de urina masculina e 100% (116/116) para os espécimes citológicos em Solução PreservCyt. Devido ao número relativamente mais baixo de espécimes de participantes assintomáticos, estes resultados podem não ser generalizáveis ao teste com o Aptima CT Assay no Sistema Tigris DTS com espécimes de participantes assintomáticos.

Consulte as Tabelas 3 e 5b para obter as estimativas da sensibilidade e da especificidade do Aptima CT Assay quando testado nos sistemas DTS. Dado os resultados para a concordância, é de esperar que a sensibilidade e a especificidade do Aptima CT Assay, utilizando o Sistema Tigris DTS, sejam semelhantes.

Tabela 13: Estudo de concordância de espécimes clínicos: Concordância positiva, negativa e geral por estado sintomático

Sintoma	Espécime	Sexo	n	DTS+ Tigris+	DTS+ Tigris-	DTS- Tigris+	DTS- Tigris-	% de concordância positiva (CI de 95%)	% de concordância negativa (CI de 95%)	% de concordância geral (CI de 95%)
Sint.	Zaragatoa	Feminino*	133	63	1	1	68	98,4 (91,6-100)	98,6 (92,2-100)	98,5 (94,7-99,8)
		Masculino	60	42	0	0	18	100 (91,6-100)	100 (81,5-100)	100 (94,0-100)
	Urina	Feminino	56	33	0	1[1]	22	100 (89,4-100)	95,7 (78,1-99,9)	98,2 (90,4-100)
		Masculino	60	41	0	0	19	100 (91,4-100)	100 (82,4-100)	100 (94,0-100)
	PreservCyt Solução	Feminino	81	39	0	0	42	100 (91,0-100)	100 (91,6-100)	100 (95,5-100)
Assint.	Zaragatoa	Feminino*	72	41	0	0	31	100 (91,4-100)	100 (88,8-100)	100 (95,0-100)
		Masculino	60	23	0	0	37	100 (85,2-100)	100 (90,5-100)	100 (94,0-100)
	Urina	Feminino	42	23	0	0	19	100 (85,2-100)	100 (82,4-100)	100 (91,6-100)
		Masculino	55	20	0	0	35	100 (83,2-100)	100 (90,0-100)	100 (93,5-100)
	PreservCyt Solução	Feminino	35	25	0	0	10	100 (86,3-100)	100 (69,2-100)	100 (90,0-100)
Todos	Zaragatoa	Feminino*	205	104	1	1	99	99,0 (94,8-100)	99,0 (94,6-100)	99,0 (96,5-99,9)
		Masculino	120	65	0	0	55	100 (94,5-100)	100 (93,5-100)	100 (97,0-100)
	Urina	Feminino	98	56	0	1[1]	41	100 (93,6-100)	97,6 (87,4-99,9)	99,0 (94,4-100)
		Masculino	115	61	0	0	54	100 (94,1-100)	100 (93,4-100)	100 (96,8-100)
	PreservCyt Solução	Feminino	116	64	0	0	52	100 (94,4-100)	100 (93,2-100)	100 (96,9-100)

Sint = sintomático; **Assint** = assintomático; **CI** = intervalo de confiança.

"+" indica um resultado positivo, "-" um resultado negativo.

*Amostras de esfregaço endocervical e vaginal combinadas.

[1]O espécime tece um resultado equívoco final no sistema Tigris DTS.

Desempenho analítico

Estudo de concordância do painel clínico misturado

Espécimes de urina negativos individuais foram misturados com serotipo G de CT para criar um painel de 120 positivos para CT. Os membros do painel positivos para CT foram misturados com organismos a 0,25 IFU/mL, 2,5 IFU/mL ou 25 IFU/mL (0,5 fg/ensaio, 5 fg/ensaio ou 50 fg/ensaio). Além disso, foram colhidos 120 espécimes de urina negativos para CT. Os painéis positivos e negativos foram testados em três sistemas Panther e em três sistemas Tigris DTS. A concordância percentual positiva entre o Sistema Panther e o Sistema Tigris DTS foi de 100%, com um intervalo de confiança inferior de 95% de 98,9 para CT. A percentagem de concordância negativa entre o Sistema Panther e os sistemas Tigris DTS foi de 100% com um intervalo de confiança de 95% inferior de 98,9. Os resultados do estudo são apresentados na Tabela 14.

Tabela 14: Estudo de concordância do painel clínico enriquecido: Concordância com os resultados esperados para CT

Membro do painel	Concentração		Réplicas	Tigris % Conc	Panther % Conc
	IFU/ml	fg/ensaio			
Positivo muito baixo	0,25	0,5	120	100	100
Positivo baixo	2,5	5	120	100	100
Positivo médio	25	50	120	100	100
Negativo	0	0	360	100	100

Percentagem de concordância geral positiva entre o Tigris e o Panther (CI de 95%): 100% (98,9–100).
Percentagem de concordância geral negativa entre o Tigris e o Panther (CI de 95%): 100% (98,9–100).

Estudo de sensibilidade analítica

A sensibilidade analítica da *C. trachomatis* (limite de deteção) foi determinada através da comparação direta de diluições de organismos de CT em culturas celulares e no Aptima CT Assay. A sensibilidade analítica declarada para o ensaio é de uma unidade formadora de inclusão (Inclusion-Forming Unit, IFU) por ensaio (7,25 IFU/esfregaço, 5 IFU/ml de urina e 9,75 IFU/ml de esfregaço citológico em Solução PreservCyt) para os 15 serotipos de CT (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 e L3). No entanto, as diluições inferiores a uma IFU/ensaio de todos os serotipos apresentaram resultados positivos.

A sensibilidade analítica do Aptima CT Assay foi testada utilizando três matrizes de amostras representativas. Estas foram urina processada com meio de transporte de urina (Urine Transport Medium, UTM), esfregaço citológico em Solução PreservCyt diluído com STM, e STM. Misturou-se rRNA de CT a grupos destas três matrizes nas seguintes concentrações: 0,5 fg/ensaio, 5 fg/ensaio ou 50 fg/ensaio (equivalentes de rRNA de 0,25 IFU/ml, 2,5 IFU/ml ou 25 IFU/ml). Os equivalentes de rRNA foram calculados com base no tamanho do genoma e na relação DNA:RNA por célula estimada de cada organismo. Estes painéis foram testados em três sistemas Panther utilizando dois lotes de reagentes em réplicas de 96. Foi calculada a concordância positiva com o resultado esperado. A concordância com os resultados esperados foi de 100% (CI de 95% 96,2–100%) para todos os painéis de urina, 100% (CI de 95% 96,1–100%) para todos os painéis de Solução Citológica PreservCyt e de 100% (CI de 95% 96,0–100%) para todos os painéis de STM. A sensibilidade analítica para o ensaio é de 2,5 IFU/ml.

Especificidade analítica

No total, foram avaliados 154 isolados de cultura utilizando o Aptima CT Assay. Estas culturas isoladas incluíram 86 organismos que podem ser isolados do trato urogenital e 68 organismos adicionais que representam uma secção transversal filogenética de organismos. Os organismos testados incluíram bactérias, fungos, leveduras, parasitas e vírus. Todos os organismos exceto *C. psittaci, C. pneumoniae, U. urealyticum* e os vírus foram testados a 1,0 x 10^6 células/ensaio em KOVA-Trol® media/UTM e 60 organismos foram testados em STM. Os organismos Chlamydia e Neisseria foram testados em meios de solução PreservCyt. Testou-se *C. psittaci* VR601 a 8,0 x 10^4 células/ensaio e *C. psittaci* VR125 a 1,0 x 10^5 células/ensaio. Testou-se *C. pneumoniae* a 4 x 10^3 células/ensaio e *U. urealyticum* a 6,7 x 10^6 células/ensaio. Os vírus foram testados da seguinte forma: (a) vírus herpes simplex I: 2,5 x 10^4 $TCID_{50}$/ensaio, (b) vírus herpes simplex II: 6,0 x 10^4 $TCID_{50}$/ensaio, (c) vírus do papiloma humano 16: 2,9 x 10^6 cópias de DNA/ensaio e (d) citomegalovírus: 4,8 x 10^5 células/ensaio. A lista dos organismos testados é indicada na Tabela 15.

Tabela 15: Especificidade analítica

Organismo	Organismo	Organismo
Achromobacter xerosis	*Escherichia coli*	*Neisseria mucosa (3)*
Acinetobacter calcoaceticus	*Flavobacterium meningosepticum*	*Neisseria sicca (3)*
Acinetobacter lwoffi	*Fusobacterium nucleatum*	*Neisseria subflava (14)*
Actinomyces israelii	*Gardnerella vaginalis*	*Neisseria perflava*
Actinomyces pyogenes	*Gemella haemolysans*	*Neisseria polysaccharea*
Aerococcus viridans	*Haemophilus ducreyi*	*Paracoccus denitrificans*
Aeromonas hydrophila	*Haemophilus influenzae*	*Peptostreptococcus anaerobius*
Agrobacterium radiobacter	Vírus herpes simplex I	*Peptostreptococcus productus*
Alcaligenes faecalis	Vírus herpes simplex II	*Plesiomonas shigelloides*
Bacillus subtilis	Vírus do papiloma humano 16	*Propionibacterium acnes*
Bacteriodes fragilis	*Kingella dentrificans*	*Proteus mirabilis*
Bacteriodes ureolyticus	*Kingella kingae*	*Proteus vulgaris*
Bifidobacterium adolescentis	*Klebsiella oxytoca*	*Providencia stuartii*
Bifidobacterium brevi	*Klebsiella pneumoniae*	*Pseudomonas aeruginosa*
Branhamella catarrhalis	*Lactobacillus acidophilus*	*Pseudomonas fluorescens*
Brevibacterium linens	*Lactobacillus brevis*	*Pseudomonas putida*
Campylobacter jejuni	*Lactobacillus jensonii*	*Rahnella aquatilis*
Candida albicans	*Lactobacillus lactis*	*Rhodospirillum rubrum*
Candida glabrata	*Legionella pneumophila (2)*	*Saccharomyces cerevisiae*
Candida parapsilosis	*Leuconostoc paramensenteroides*	*Salmonella minnesota*
Candida tropicalis	*Listeria monocytogenes*	*Salmonella typhimurium*
Chlamydia pneumoniae	*Micrococcus luteus*	*Serratia marcescens*
Chlamydia psittaci (2)	*Moraxella lacunata*	*Staphylococcus saprophyticus*
Chromobacterium violaceum	*Moraxella osloensis*	*Staphylococcus aureus*
Citrobacter freundii	*Morganella morganii*	*Staphylococcus epidermidis*
Clostridium perfringens	*Mycobacterium smegmatis*	*Streptococcus agalactiae*
Corynebacterium genitalium	*Mycoplasma genitalium*	*Streptococcus bovis*
Corynebacterium xerosis	*Mycoplasma hominis*	*Streptococcus mitis*
Cryptococcus neoformans	*N. meningitidis* Serogrupo A	*Streptococcus mutans*
Citomegalovírus	*N. meningitidis* Serogrupo B	*Streptococcus pneumoniae*
Deinococcus radiodurans	*N. meningitidis* Serogrupo C (4)	*Streptococcus pyogenes*
Derxia gummosa	*N. meningitidis* Serogrupo D	*Streptococcus salivarius*
Eikenella corrodens	*N. meningitidis* Serogrupo Y	*Streptococcus sanguis*
Enterobacter aerogenes	*N. meningitidis* Serogrupo W135	*Streptomyces griseinus*
Enterobacter cloacae	*Neisseria cinerea (4)*	*Trichomonas vaginalis*
Entercoccus avium	*Neisseria dentrificans*	*Ureaplasma urealyticum*
Entercoccus faecalis	*Neisseria elongata (3)*	*Vibrio parahaemolyticus*
Entercoccus faecium	*Neisseria flava*	*Yersinia enterocolitica*
Erwinia herbicola	*Neisseria flavescens (2)*	
Erysipelothrix rhusiopathiae	*Neisseria lactamica (9)*	

(n) = o número de estirpes testadas. Todos os organismos testados produziram um resultado negativo no Aptima CT Assay.

Estudo de equivalência da especificidade analítica

Num ensaio de amplificação de ácidos nucleicos, a especificidade analítica relativa a organismos individuais é, em grande medida, determinada pela química do ensaio (por exemplo, as sequências oligonucleótidas) mais do que pela plataforma. Dado que os reagentes para o Aptima CT Assay são idênticos entre o Sistema Panther, o Sistema Tigris DTS e os sistemas DTS, foram concebidas experiências de especificidade analítica no Sistema Panther dedicadas aos isolados de culturas mais complicados. Estes organismos incluíram aqueles conhecidos por efetuarem reação cruzada em outros ensaios de amplificação. Foram selecionados vinte e cinco (25) isolados de culturas do painel de organismos da Tabela 15. Todos os organismos testados produziram resultados negativos.

Substâncias interferentes

As seguintes substâncias interferentes foram adicionadas individualmente a espécimes de esfregaços, espécimes citológicos em Solução PreservCyt e/ou espécimes de urina: 10% de sangue, gel contracetivo, espermicida, hidratante, anestésico hemorroidal, óleo corporal, pó, creme antifúngico, lubrificantes vaginais, spray feminino e leucócitos (1 x 10^6 células/ml). Foram introduzidas em espécimes de urina as seguintes substâncias interferentes: 30% de sangue, analitos de urina, proteínas, glucose, cetonas, bilirrubina, nitrato, urobilinogénio, pH 4 (acídico), pH 9 (alcalino), leucócitos (1 x 10^6 células/ml), resíduos celulares, vitaminas, minerais, acetaminofeno, aspirina e ibuprofeno. Todos foram testados quanto a uma potencial interferência no ensaio na ausência e na presença de CT a um equivalente de rRNA estimado em 1 célula/ensaio (5 fg/ensaio). Os equivalentes rRNA foram calculados com base no tamanho do genoma e a taxa estimada média/célula DNA:RNA de cada organismo. Nenhuma interferência foi observada com nenhuma das substâncias testadas. Não foram observados inibidores da amplificação no Aptima CT Assay.

Estudo de equivalência de substâncias interferentes

Sangue comummente encontrado em espécimes urogenitais pode interferir em alguns ensaios de amplificação. Foi utilizando sangue total para estabelecer o grau de interferência do sangue no Sistema Panther relativamente a este potencial interferente. Adicionou-se sangue fresco a grupos clínicos de espécimes de esfregaços vaginais, espécimes citológicos em Solução PreservCyt pós-processados ou espécimes de urina, que depois foram testados para detetar uma potencial interferência com o ensaio na presença e na ausência do alvo de CT. Foi utilizado como concentração alvo o equivalente em rRNA estimado de uma (1) IFU de CT/ensaio (5 fg/ensaio), pois isto representa a sensibilidade analítica do ensaio. Os espécimes foram testados no Sistema Panther. Todas as amostras com ácido nucleico do alvo foram positivas quando testadas a uma concentração de sangue de 10% (v/v) em espécimes de esfregaços ou em espécimes citológicos em Solução PreservCyt, ou de 30% (v/v) em espécimes de urina. Todas as amostras que não continham alvo foram corretamente identificadas como negativas. Estes resultados são idênticos aos demonstrados para o Sistema Tigris DTS quando misturados com quantidades de sangue semelhantes. O sangue adicionado aos espécimes de esfregaço, em Solução PreservCyt e de urina a concentrações muito superiores às que serão de esperar numa colheita normal de espécimes não interferiu com os resultados no Sistema Panther.

Recuperação

Adicionou-se *Escherichia coli, Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bacteroides ureolyticus* e *Staphylococcus epidermidis* (1 x 10^8 células/ensaio) a amostras contendo rRNA equivalente a aproximadamente uma IFU de CT (5 fg). Estas adições não interferiram na amplificação e deteção de rRNA de CT pelo Aptima CT Assay.

Estudo de precisão/reprodutibilidade

A precisão do Aptima CT Assay foi avaliada entre três sistemas Panther e dois lotes de kits de Aptima CT Assay durante um período de 24 dias. Os painéis foram efetuados misturando rRNA de CT em STM nas concentrações indicadas na Tabela 16. Os operadores realizaram dois testes por dia, analisando cada membro do painel em duplicado por teste. Foi calculada a concordância com o resultado esperado e a precisão foi estimada de acordo com as Orientações EP5-A2 do NCCLS (17). O número total de réplicas de cada painel foi de 93–96. A Tabela 16 apresenta os dados de precisão de RLU em termos de média, desvio padrão, coeficiente de variação (CV), concordância percentual com os resultados esperados e cálculos de variabilidade entre instrumentos, entre lotes, entre testes e intrateste.

Tabela 16: Precisão do Panther para o ensaio Aptima CT

Matriz	CT (IFU/ml)	N*	RLU Média (x1000)	% Conc	Entre instrumentos		Entre lotes		Entre execuções		Intraexecução		Total	
					DP (x1000)	CV (%)	DP (x1000)	CV (%)	DP (x1000)	CV (%)	DP (x1000)	CV (%)	DP (x1000)	CV (%)
STM	0	96	2	100	0,38	21,3	0,64	35,8	0	0	1,86	104,6	2	112,3
	0,25	93	7390	100	221,74	3	264,35	3,6	0	0	180,07	2,4	389,2	5,3
	2,5	96	7478	100	224,45	3	249,88	3,3	53,1	0,7	164,57	2,2	377,8	5,1
	25	96	7482	100	222,23	3	233,36	3,1	46,47	0,6	180,29	2,4	372,2	5
Urina	0	95	2	100	0,23	12,7	0,38	20,7	0,52	28,5	1,3	71	1,5	81,9
	0,25	96	6978	100	276,94	4	330,57	4,7	66,36	1	264,73	3,8	510,4	7,3
	2,5	95	7291	100	121,2	1,7	154,63	2,1	73,51	1	148,13	2	256,8	3,5
	25	95	7349	100	121,57	1,7	181,34	2,5	66,87	0,9	162,45	2,2	280,2	3,8
Solução PreservCyt	0	96	7	97,9	3,36	46,1	0,29	4	0	0	20,52	281,4	20,8	285,3
	0,25	96	6996	100	225,16	3,2	209,86	3	0	0	164,87	2,4	349,2	5
	2,5	95	7079	100	246,89	3,5	172,55	2,4	0	0	151,67	2,1	337,2	4,8
	25	96	7050	100	262,52	3,7	167,79	2,4	0	0	192,5	2,7	366,2	5,2

RLU = unidade de luz relativa; **% Conc** = % concordância; **CV%** = coeficiente de variação percentual; **DP** = desvio padrão.

Nota: a variabilidade de alguns fatores pode ser numericamente negativa, o que pode ocorrer se a variabilidade devido a esses fatores for muito pequena. Quando tal ocorre, DP=0 e CV=0%.

*Número total de réplicas de cada painel = 96. Em execuções selecionadas, não se voltou a testar as réplicas individuais inválidas.

Estudos de transmissão

Para estabelecer que o Sistema Panther minimiza o risco de resultados positivos falsos causados por contaminação por transmissão, foi feito um estudo analítico de múltiplos testes utilizando painéis misturados em três sistemas Panther. A transmissão foi avaliada utilizando aproximadamente 20% de amostras de CT de título elevado dispersas entre amostras negativas. Os testes incluíram agregados de amostras fortemente positivas com agregados de amostras negativas, assim como positivos fortes únicos dispersos segundo um padrão específico pelo teste. As amostras de título elevado foram preparadas utilizando rRNA de CT misturado em STM de forma a obter uma concentração final de 5×10^5 fg rRNA/reação (equivalente em rRNA de $2,5 \times 10^5$ IFU/mL). As análises foram realizadas utilizando 5 testes em três sistemas Panther, num total de 2,933 amostras negativas. A taxa de contaminação por transferência global foi de 0%, com um intervalo de confiança de 95% de 0–0,1%. No total, 7 amostras negativas foram declaradas inválidas nos testes de transmissão em amostras com título elevado e excluídas dos cálculos.

Bibliografia

1. **Beem, M. O., and E. M. Saxon**. 1977. Respiratory tract colonization and a distinctive pneumonia syndrome in infants infected with *Chlamydia trachomatis*. NEJM **296**:306-310.
2. **Buimer, M., G. J. J. Van Doornum, S. Ching, P. G. H. Peerbooms, P. K. Plier, D. Ram, and H. H. Lee**. 1996. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by Ligase chain reaction-based assays with clinical specimens from various sites: implications for diagnostic testing and screening. J. Clin. Microbiol. **34**:2395-2400.
3. **Cates, Jr., W., and J. N. Wasserheit**. 1991. Genital chlamydia infections: epidemiology and reproductive sequelae. Am. J. Obstet. Gynecol. **164**:1771-1781.
4. **Centers for Disease Control and Prevention.** Sexually Transmitted Disease Surveillance 2020. Última revisão em 12 de abril de 2022. Consultado em 7 de dezembro de 2022. https://www.cdc.gov/std/statistics/2020/overview.htm.
5. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2021. National Overview of STDs, https://www.cdc.gov/std/statistics/2021/overview.htm Accessed November 14, 2023.
6. **Chernesky, M. A., D. Jang, J. Sellors, K. Luinstra, S. Chong, S. Castriciano, and J. B. Mahony**. 1996. Urinary inhibitors of polymerase chain reaction and Ligase chain reaction and testing of multiple specimens may contribute to lower assay sensitivities for diagnosing *Chlamydia trachomatis* infected women. Mol. Cell. Probes. **11**:243-249.
7. **Chong, S., D. Jang, X. Song, J. Mahony, A. Petrich, P. Barriga, and M. Chernesky.** 2003. Specimen processing and concentration of *Chlamydia trachomatis* added can influence false-negative rates in the LCx assay but not in the APTIMA Combo 2 Assay when testing for inhibitors. J. Clin. Microbiol. **41**:778-782.
8. **Crotchfelt, K. A., B. Pare, C. Gaydos, and T. C. Quinn.** 1998. Detection of *Chlamydia trachomatis* by the Hologic AMPLIFIED Chlamydia Trachomatis assay (AMP CT) in urine specimens from men and women and endocervical specimens from women. J. Clin. Microbiol. **36**:391-394.
9. **Frommell, G. T., R. Rothenberg, S. Wang, and K. McIntosh**. 1979. Chlamydial infection of mothers and their infants. Journal of Pediatrics **95**:28-32.
10. **Gaydos, C. A., T.C. Quinn, D. Willis, A. Weissfeld, E. W. Hook, D. H. Martin, D. V. Ferraro, and J. Schachter.** 2003. Performance of the APTIMA Combo 2 Assay for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in female urine and endocervical swab specimens. J. Clin. Microbiol. **41**:304-309.
11. **Goessens, W. H. F., J. W. Mouton, W. I. Van Der Meijden, S. Deelen, T. H. Van Rijsoort-Vos, N. L. Toom, H. Verbrugh, and R. P. Verkooyen.** 1997. Comparison of three commercially available amplification assays, AMP CT, LCx, and COBAS AMPLICOR, for detection of *Chlamydia trachomatis* in first-void urine. J. Clin. Microbiol. **35**:2628-2633.
12. **Holmes, K. K., H. H. Handsfield, S. P. Wang, B. B. Wentworth, M. Turck, J. B. Anderson, and E. R. Alexander**. 1975. Etiology of nongonococcal urethritis. NEJM **292**:1199-1205.
13. **Jaschek, G., C. A. Gaydos, L. E. Welsh, and T. C. Quinn.** 1993. Direct detection of *Chlamydia trachomatis* in urine specimens from symptomatic and asymptomatic men by using a rapid polymerase chain reaction assay. J. Clin. Microbiol. **31**:1209-1212.
14. **Mahony, J., S. Chong, D. Jang, K. Luinstra, M. Faught, D. Dalby, J. Sellors, and M. Chernesky**. 1998. Urine specimens from pregnant and nonpregnant women inhibitory to amplification of *Chlamydia trachomatis* nucleic acid by PCR, Ligase chain reaction, and transcription-mediated amplification: identification of urinary substances associated with inhibition and removal of inhibitory activity. J. Clin. Microbiol. **36**:3122-3126.
15. **McCurdy, Brenda W.** 1997. Cumitech Guide on Verification and Validation of Procedures in the Microbiology Laboratory. February, 1997, American Society for Microbiology. ASM Press.
16. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 1999. NCCLS EP5-A: Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices; Approved Guideline (Vol. 19, No. 2).
17. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 2002. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance: Approved Guideline for additional Guidance on Appropriate Internal Quality Control Testing Practices.
18. **National Committee for Clinical Laboratory Standards**. 2004. NCCLS EP5-A2: Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline (2nd edition, Vol. 24, No. 25).
19. **Peterson E. M., V. Darrow, J. Blanding, S. Aarnaes, and L. M. de La Maza.** 1997. Reproducibility problems with the AMPLICOR PCR *Chlamydia trachomatis* test, J. Clin. Microbiol. **35**:957-959.
20. **Schachter, J.** 1985. Chlamydiae (Psittacosis-Lymphogranuloma Venereum-Trachoma group), p. 856-862. *In* E. H. Lennette, et al. (ed.), Manual of Clinical Microbiology, 4th ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
21. **Schachter, J., and M. Grossman.** 1981. Chlamydial infections. Ann. Rev. Med. **32**:45-61.
22. **Schachter, J.** 1978. Medical progress: Chlamydial infections (third of three parts). NEJM **298**:540-549.
23. **Schachter, J., E. C. Hill, E. B. King, V. R. Coleman, P. Jones, and K. F. Meyer.** 1975. Chlamydial infection in women with cervical dysplasia. Am. J. Obstet. Gynecol. **123**:753-757.
24. **Stary, A., E. Schuh, M. Kerschbaumer, B. Gotz, and H. Lee**. 1998. Performance of transcription-mediated amplification and Ligase chain reaction assays for detection of chlamydial infection in urogenital samples obtained by invasive and noninvasive methods. J. Clin. Microbiol. **36**:2666-2670.
25. **Toye, B., W. Woods, M. Bobrowska, and K. Ramotar.** 1998. Inhibition of PCR in genital and urine specimens submitted for *Chlamydia trachomatis* testing. J. Clin. Microbiol. **36**:2356-2358.

26. **Verkooyen, R. P., A. Luijendijk, W. M. Huisman, W. H. F. Goessens, J. A. J. W. Kluytmans, J. H. Rijsoort-Vos, and H. A. Verbrugh.** 1996. Detection of PCR inhibitors in cervical specimens by using the AMPLICOR *Chlamydia trachomatis a*ssay. J. Clin. Microbiol. **34**:3072-3074.

27. **Vincelette, J., J. Schirm, M. Bogard, A. Bourgault, D. Luijt, A. Bianchi, P. C. Van Voorst Vader, A. Butcher, and M. Rosenstraus.** 1999. Multicenter evaluation of the fully automated COBAS AMPLICOR PCR test for detection of *Chlamydia trachomatis* in urogenital specimens. J. Clin. Microbiol. **3**:74-80.

28. **Yuan, Y., Y-X. Zhang, N. G. Watkins, and H. D. Caldwell.** 1989. Nucleotide and deduced amino acid sequences for the four variable domains of the major outer membrane proteins of the 15 *Chlamydia trachomatis* serovars. Infect. Immun. **57**:1040-1049.

Informações de contacto e histórico de revisões

Hologic, Inc.
10210 Genetic Center Drive
San Diego, CA 92121 USA

IVD

CE 2797

EC REP
Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Australian Sponsor
Hologic (Australia & New Zealand) Pty Ltd.
Macquarie Park NSW 2113

Para obter o endereço de e-mail e o número de telefone da assistência técnica e do apoio ao cliente específicos de cada país, visite www.hologic.com/support.

Os incidentes graves relacionados com o dispositivo na União Europeia devem ser comunicados ao fabricante e à autoridade competente do Estado-Membro em que o utilizador e/ou o paciente se encontram estabelecidos.

Hologic, Aptima, Aptima Combo 2, DTS, PreservCyt, Panther, Panther Fusion, ThinPrep e Tigris são marcas comerciais e/ou marcas registadas da Hologic, Inc. e/ou das respetivas subsidiárias nos Estados Unidos e/ou noutros países.

KOVA-TROL é uma marca comercial da Hycor Biomedical, Inc.

Quaisquer outras marcas comerciais que possam aparecer neste folheto informativo pertencem aos respetivos proprietários.

Este produto pode estar abrangido por uma ou mais patentes nos Estados Unidos, as quais estão identificadas em: www.hologic.com/patents.

© 2024-2026 Hologic, Inc. Todos os direitos reservados.

AW-29039-601 Rev. 007
2026-03

Histórico de Revisões	Data	Descrição
AW-29039-601 Rev. 004	Abril de 2024	• Criação das Instruções de utilização para o Aptima CT Assay AW-29039-001 Rev. 005 (fora dos EUA) utilizando as Instruções de utilização para o Aptima CT Assay AW-29039-001 Rev. 004. A Rev. 005, não a Rev. 003 ou a Rev. 004, irá substituir a 502184PT Rev. 010. A AW-29039-601 Rev. 004 está em consonância com a AW-29039-001 Rev. 005 (fora dos EUA). • Corrigido um erro administrativo na Tabela 6g.
AW-29039-601 Rev. 005	Setembro de 2024	• Criação das Instruções de utilização para o Aptima CT Assay, em conformidade com o IVDR, AW-29039-001 Rev. 006 (fora dos EUA) utilizando as Instruções de utilização para o Aptima CT Assay em conformidade com o IVDR AW-29039-001 Rev. 005. A Rev. 006, não a Rev. 005, a Rev. 004 ou a Rev. 003, irá substituir a 502184PT Rev. 010. A AW-29039-601 Rev. 005 está em consonância com a AW-29039-001 Rev. 006 (fora dos EUA). • Corrigida a secção Ficha de dados de segurança para estas Instruções de utilização. • Corrigido um erro administrativo na Tabela 3.

Histórico de Revisões	Data	Descrição
AW-29039-601 Rev. 007	Março de 2026	• Revisão das Instruções de utilização para o Aptima CT Assay AW-29039-001 Rev. 006 (fora dos EUA) para a Rev. 007. A AW-29039-601 irá passar da Rev. 005 para a Rev. 007, para ficar em consonância com o número de revisão das atuais Instruções de utilização em inglês. • Aumento do número de alíquotas distintas que podem ser testadas a partir de cada tubo de espécime no Panther System de 4 para 5 alíquotas. • Listagem de um kit de teste ambiental adicional e aceitável para a monitorização da contaminação do laboratório. • Remoção da secção Estudos de estabilidade dos espécimes. Consultar a secção Colheita e conservação de espécimes para esclarecimento das condições de conservação. • Adição de uma nota a indicar que qualquer condição que resulte na perda ou evaporação do meio durante o transporte, manuseamento ou conservação pode afetar a capacidade de pipetar várias alíquotas. • Esclarecimento da redação ao longo do documento, como, entre outros, uma nota relativa à agitação dos espécimes em vórtice. • Atualização da formatação, dos estilos de página e das marcas comerciais, e implementação de edições administrativas de rotina.