

Agosto de 2018

# Manual do *careHPV*<sup>®</sup>

## Test Kit



96 (n° de ref. 614015)

**IVD**

Para detecção de 14 genótipos de papilomavírus humano (human papillomavirus, HPV) de alto risco por hibridização de ácidos nucleicos

Para ser usado com:

- Sistema *careHPV* Test
- *careBrush*
- *careHPV* Collection Medium

**CE**

**REF**

614015



QIAGEN GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, ALEMANHA

Rev. 7

**MAT**

1119794BR

---

## QIAGEN Sample and Assay Technologies

A QIAGEN é a principal fornecedora de tecnologias inovadoras de amostra e ensaio, permitindo o isolamento e a detecção de conteúdos de qualquer amostra biológica. Nossos avançados serviços e produtos de alta qualidade garantem o sucesso, desde a amostra até o resultado.

A QIAGEN é referência em:

- Purificação de DNA, RNA e proteínas
- Ensaios de ácidos nucleicos e proteínas
- Pesquisa em microRNA e RNAi
- Automação de tecnologias de amostra e ensaio

A nossa missão é possibilitar que você alcance sucesso notável e progressos. Para obter mais informações, acesse **[www.qiagen.com](http://www.qiagen.com)**.

# Conteúdo

Uso previsto .....	5
Resumo e explicação .....	6
Princípio do procedimento .....	8
Materiais fornecidos .....	9
Materiais necessários, mas não fornecidos .....	10
Avisos e precauções .....	11
Avisos .....	11
Declarações de segurança e risco para componentes .....	12
Precauções .....	14
Armazenamento e manuseio dos reagentes .....	16
Armazenamento e manuseio de espécimes .....	16
Procedimento .....	17
Preparação de espécimes .....	18
Inicialização do sistema <i>careHPV Test</i> .....	19
Preparação de reagentes .....	19
Protocolo 1: Preparação da microplaca e incubação de 30 minutos .....	21
Protocolo 2: Adição de Reagente 2 e incubação de 15 minutos .....	23
Protocolo 3: Adição de Reagente 3 e incubação de 30 minutos .....	24
Protocolo 4: Adição de Reagente 4 e incubação .....	26
Protocolo 5: Adição de Reagente 5 e lavagem da microplaca .....	28
Protocolo 6: Adição de Reagente 6 e incubação .....	30

---

Interpretação dos resultados .....	31
Controle de qualidade .....	33
Limitações.....	34
Características de desempenho .....	36
Desempenho clínico do uso de <i>careHPV</i> Test na triagem de câncer cervical e lesões pré-cancerosas.....	36
Desempenho da autocoleta .....	39
Condições dos testes de desempenho analítico.....	39
Sensibilidade analítica.....	39
Reatividade cruzada.....	40
Substâncias interferentes .....	42
Repetibilidade.....	43
Reprodutibilidade.....	45
Referências .....	48
Símbolos .....	53
Informações de contato .....	54
Apêndice: Folha de registro de dados do teste.....	55
Informações sobre pedidos.....	56

# Uso previsto

A tecnologia do *careHPV Test* é um ensaio de hibridização de ácido nucleico in vitro com amplificação de sinal usando quimioluminescência de microplacas para a detecção qualitativa de 14 tipos de DNA de HPV de alto risco em espécimes cervicais e/ou vaginais. Os tipos de HPV detectados pelo teste são os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68 de HPV de alto risco.

O uso deste teste é indicado como um teste de triagem primário em mulheres com 30 ou mais anos para detectar infecção por HPV de alto risco, que é um fator de risco para o desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical de alto grau (NIC 2/3+).

Este teste destina-se apenas ao uso profissional por equipes de laboratório treinadas e validadas. Leia as instruções de uso com atenção antes de usar o teste.

O *careHPV Test* não se destina a mulheres com menos de 30 anos ou que estejam grávidas.

O uso deste teste não foi avaliado para o controle de mulheres:

- com anormalidades citológicas ou histológicas prévias
- que tenham sido submetidas a histerectomia
- que estejam na menopausa
- que sejam HIV+ com fatores de risco adicionais
- que sejam imunocomprometidas
- tenham sido expostas a dietilestilbestrol
- que possuam histórico de doenças sexualmente transmissíveis

## Resumo e explicação

A presença de certos tipos de HPV no trato genital feminino está associada a várias doenças, incluindo condiloma, papulose bowenoide, neoplasia intraepitelial cervical, vaginal e vulvar e câncer (1, 2). Estão identificados mais de 100 tipos de HPV, os quais são geralmente classificados como de alto ou baixo risco, dependendo da associação identificada ou não ao câncer e sua lesão precursora, neoplasia intraepitelial cervical de alto grau (NIC 2/3+). É geralmente aceito que tais vírus sejam predominantemente transmitidos por via sexual e que os tipos de HPV de alto risco sejam um importante e reconhecido fator de risco para o desenvolvimento de câncer cervical (2–6). A infecção do colo do útero com tipos de HPV de alto risco pode estar associada a alterações citológicas e histológicas detectadas por triagem de Papanicolaou, colposcopia ou biópsia.

Os vírus do papiloma humano são compostos de uma partícula viral icosaédrica (vírion) contendo uma molécula de DNA circular de cadeia dupla com 8.000 pares de bases rodeada por um capsídeo. Após infecção das células epiteliais, o DNA viral se estabelece por toda a espessura do epitélio, porém vírions intactos são encontrados apenas nas camadas superiores do tecido. Assim, o DNA viral pode ser encontrado tanto em vírions ou como sequências episomais ou integradas de HPV, dependendo do tipo e grau da lesão.

Historicamente, os tipos 16 e 18 de HPV têm sido considerados tipos associados ao câncer de alto risco (2, 7, 8) e os tipos 31, 33 e 35 do HPV demonstraram ter uma associação intermediária com o câncer (2, 9). Essa associação intermediária se deve ao fato de esses tipos serem frequentemente mais detectados na NIC 2/3+ do que em cânceres. Portanto, os cânceres associados à presença desses tipos são menos comuns que os cânceres associados aos tipos de HPV 16 e 18 de alto risco (2, 10). Esses 5 tipos de HPV combinados representam cerca de 80% dos cânceres cervicais (2, 11, 12). Outros tipos de HPV de alto e médio risco, incluindo os tipos 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68, foram identificados como os principais tipos de HPV detectáveis nos demais cânceres (2, 12–18). O tipo 66 de HPV foi classificado

---

como um provável tipo de alto risco (19) e, devido à maior especificidade do *careHPV Test*, o tipo 66 foi adicionado à mistura de sonda.

O risco absoluto de desenvolvimento de uma possível anormalidade citológica após uma infecção por HPV com os tipos detectados pelo *careHPV Test* não foi adequadamente descrito e é sabido que varia em função das populações (6).

Embora a literatura científica atual sugira que a infecção persistente com HPV de alto risco seja o principal fator de risco para o desenvolvimento de neoplasia cervical de alto grau e câncer (2, 4, 5, 8, 20–26), a aparente persistência pode representar uma infecção contínua com um tipo único de HPV, vários tipos de HPV, ou reinfecção. No entanto, mulheres com repetidos resultados negativos no Papanicolaou e HPV de alto risco parecem ter menor risco de ter ou desenvolver lesões pré-cancerosas cervicais (5, 20, 27, 28).

## Princípio do procedimento

O *careHPV* Test usa a mesma tecnologia Hybrid Capture® 2 desenvolvida para o *digene*® HC2 High-Risk HPV DNA Test (HC2 Test) da QIAGEN. O *careHPV* Test é um ensaio de hibridização de ácido nucleico com amplificação de sinal que usa detecção quimioluminescente por microplaca. Quando há espécimes contendo DNA de HPV de alto risco, o DNA de HPV hibridiza com o RNA complementar da mistura de sonda. O suporte sólido de micropartículas magnéticas exhibe anticorpos híbridos anti-DNA-RNA que capturam os híbridos de DNA-RNA, permitindo a separação e remoção de material não específico não ligado. Em seguida, são adicionados anticorpos anti-híbridos ligados à fosfatase alcalina para ligar e detectar os híbridos capturados. Uma lavagem adicional remove o conjugado de fosfatase alcalina não ligada, deixando a fosfatase alcalina que está ligada em proporção à quantidade de DNA de HPV hibridizado. Por fim, adiciona-se um substrato quimioluminescente que é hidrolisado pela fosfatase alcalina ligada para produzir luz em proporção direta à quantidade de fosfatase alcalina presente, que se correlaciona com a quantidade de DNA de HPV hibridizado presente.

O sinal produzido pelo substrato hidrolisado é medido para dar um resultado em unidades de luz relativa (ULR) quantificadas por um luminômetro. Um valor de ULR igual ou superior ao valor de  ~~corte (cut-off, CO)~~ indica que o espécime contém quantidade suficiente de DNA de HPV de alto risco para ser considerado clinicamente positivo. Um valor de ULR abaixo do CO indica que o espécime contém DNA de HPV de alto risco insuficiente ou inexistente e é considerado clinicamente negativo.

# Materiais fornecidos

## Conteúdo do kit

<i>care</i> HPV Test Kit		(96)
Nº de referência		614015
Número de testes*		96
Microplaca de ensaio	PLATE	1
Calibrador negativo	CAL -	0,5 ml
Calibrador positivo	CAL +	0,5 ml
Reagente 1 (adesivo de tampa roxo)	REAG 1	3 ml
Corante indicador	INDIC	0,3 ml
Produtos biológicos estabilizados (4)		
Reagente 2 (adesivo de tampa amarelo)	REAG 2	1
Reagente 3 (adesivo de tampa marrom)	REAG 3	1
Reagente 4 (adesivo de tampa vermelho)	REAG 4	1
Reagente 6 (adesivo de tampa verde)	REAG 6	1
Diluentes de reconstituição (4)		
Dilute de reagente 2 (adesivo de tampa amarelo)	REAG 2 DIL	4,5 ml
Dilute de reagente 3 (adesivo de tampa marrom)	REAG 3 DIL	3 ml
Dilute de reagente 4 (adesivo de tampa vermelho)	REAG 4 DIL	5 ml
Dilute de reagente 6 (adesivo de tampa verde)	REAG 6 DIL	5 ml
Reagente 5 (adesivo de tampa azul)	REAG 5	250 ml
Bocal de reagente 5	REAG 5 NOZZLE	1

\* Observe que os calibradores necessários para a verificação da calibração do ensaio devem ser incluídos com cada execução do teste. Para obter mais informações, consulte "Controle de qualidade" na página 33.

## Materiais necessários, mas não fornecidos

Ao trabalhar com substâncias químicas, sempre use um jaleco adequado, luvas descartáveis e óculos de proteção. Para obter mais informações, consulte as fichas de dados de segurança (Safety Data Sheets, SDSs) apropriadas disponibilizadas pelo fornecedor do produto.

- Sistema *careHPV* Test (n° de ref. 9001772), incluindo:
  - *careHPV* Test Controller
  - *careHPV* Test Luminometer
  - *careHPV* Test Shaker
  - *careHPV* Test Magnetic Plate Holder
- Rack de tubos de espécime de espuma para tubos com 15 mm ou 16 mm de diâmetro
- Pipeta de volume fixo de 50 µl\*
- Pipeta de repetição com capacidade de distribuir 20 µl, 25 µl e 40 µl†
- Pontas de pipeta de repetição apropriadas para distribuição de 20 µl, 25 µl e 40 µl
- Pontas descartáveis para pipetas com barreira contra aerossóis extralongas de 200 µl
- Vedantes de placa
- Luvas sem pó de talco
- Toalhetes de papel
- Microplaca de poliestireno de fundo redondo branco com 96 poços, não tratada (Corning® Costar®, produto #3789A)

\* Certifique-se de que os instrumentos tenham sido verificados e calibrados de acordo com as recomendações do fabricante.

---

# Avisos e precauções

## Avisos

Para uso em diagnóstico in vitro.

Ao trabalhar com substâncias químicas, sempre use um jaleco adequado, luvas descartáveis e óculos de proteção. Para obter mais informações, consulte as folhas de dados de segurança (Safety Data Sheets, SDSs) aplicáveis. Elas estão disponíveis online em formato PDF (conveniente e compacto) em [www.qiagen.com/safety](http://www.qiagen.com/safety), onde é possível encontrar, visualizar e imprimir a SDS para cada kit da QIAGEN® e para cada componente do kit.

Manuseie todos os espécimes do ensaio e os materiais descartados como se fossem capazes de transmitir agentes infecciosos. Os espécimes clínicos devem ser manuseados no nível de biossegurança (BioSafety Level, BSL) 2, conforme recomendado para qualquer espécime de soro ou sangue humano potencialmente infeccioso (29, 30).

Limpe e desinfete todos os derramamentos de espécimes usando um desinfetante adequado, de acordo com os regulamentos nacionais e locais. Consulte também o capítulo sobre desinfecção e esterilização no Manual de Biossegurança em Laboratório da Organização Mundial da Saúde (31).

Descontamine e elimine todos os espécimes, reagentes e outros materiais potencialmente contaminados de acordo com os regulamentos nacionais e locais.

## Declarações de segurança e risco para componentes

As seguintes advertências de perigo e precaução se aplicam aos componentes do *careHPV* Test Kit, na forma seca ou reconstituída.

### Calibrador negativo

Contém: 1% de nonilfenol etoxilado. Aviso! Causa irritação leve da pele. Use luvas de proteção/vestuário de proteção/proteção ocular/proteção facial.

### Calibrador positivo

Contém: 1% de nonilfenol etoxilado. Aviso! Causa irritação leve da pele. Use luvas de proteção/vestuário de proteção/proteção ocular/proteção facial.

### Reagente 1



Contém: hidróxido de sódio. Perigo! Pode ser corrosivo em metais. Causa queimaduras graves na pele e lesões oculares. Use luvas de proteção/vestuário de proteção/proteção ocular/proteção facial. **EM CASO DE CONTATO COM OS OLHOS:** Enxágue cuidadosamente com água por vários minutos. Remova lentes de contato, se presentes e fáceis de remover. Continue enxaguando. Entre em contato imediatamente com um CENTRO DE CONTROLE DE INTOXICAÇÕES E ENVENENAMENTOS ou um médico.

## Reagente 2



Contém: 2,2 M de ácido etanossulfônico 2-[bis(2-hidroxietil)amino]; 2,6% de ácido poliacrílico; 0,7 M de hidróxido de sódio. Perigo! Causa queimaduras graves na pele e lesões oculares. Pode provocar irritação das vias respiratórias. Elimine o conteúdo/recipiente em um local de eliminação de resíduos aprovado. Use luvas de proteção/vestuário de proteção/proteção ocular/proteção facial. EM CASO DE CONTATO COM OS OLHOS: Enxágue cuidadosamente com água por vários minutos. Remova lentes de contato, se presentes e fáceis de remover. Continue enxaguando. Entre em contato imediatamente com um CENTRO DE CONTROLE DE INTOXICAÇÕES E ENVENENAMENTOS ou um médico.

## Reagente 3

Contém: 0,4% de nonilfenol etoxilado; 0,04% de azida de sódio. Aviso! Pode ser nocivo se ingerido. Causa irritação leve da pele. Nocivo para a vida aquática, com efeitos duradouros. Use luvas de proteção/vestuário de proteção/proteção ocular/proteção facial.

## Reagente 4

Contém: 0,04% de azida de sódio. Aviso! Pode ser nocivo se ingerido. Use luvas de proteção/vestuário de proteção/proteção ocular/proteção facial.

## Reagente 6

Contém: 0,1 M de 2-amino-2-metil-1-propanol. Aviso! Causa irritação leve da pele. Use luvas de proteção/vestuário de proteção/proteção ocular/proteção facial.

### Precauções

O usuário deve sempre seguir as seguintes precauções ao realizar o *careHPV Test*:

- Os componentes deste kit de teste foram testados como uma unidade e não devem ser trocados por componentes de outras fontes ou de kits de teste diferentes.
- Os ácidos nucleicos são muito sensíveis à degradação de nuclease ambiental. As nucleases estão presentes na pele humana e em superfícies ou materiais manuseados por humanos. Limpe e cubra as superfícies de trabalho com toalhas descartáveis; os técnicos devem usar luvas sem pó de talco ao realizar todas as etapas do teste.
- Evite a contaminação da microplaca de ensaio e do Reagente 6 (adesivo de tampa verde) com fosfatase alcalina exógena. As substâncias que podem conter fosfatase alcalina incluem Reagente 4 (adesivo de tampa vermelho), bactérias, saliva, cabelo e óleos da pele. É especialmente importante cobrir a microplaca após a adição de Reagente 5 e durante a incubação com o Reagente 6, pois a fosfatase alcalina exógena pode reagir com o Reagente 6, produzindo resultados falso-positivos.
- Os Reagentes 1, 2, 3, 4 e 6 devem ser preparados antes do início do teste e utilizados no prazo de 8 horas após a preparação, se armazenados entre 15 °C e 30 °C. Os reagentes preparados podem ser armazenados por 30 dias entre 2 °C e 8 °C para uma segunda execução do teste. Uma nova placa, como observado especificamente na seção "Materiais necessários, mas não fornecidos", deve ser usada para uma segunda execução. O não cumprimento das recomendações acima pode causar um resultado inválido. Se o ensaio for invalidado, o teste deve ser repetido usando um novo kit.

- 
- Os volumes de reagentes indicados devem ser distribuídos corretamente. Não fazer isso pode resultar em resultados de teste incorretos. A ocorrência das mudanças de cor indicadas ajudará a confirmar que os volumes corretos tenham sido distribuídos.
  - Ao usar a pipeta de repetição, o usuário deve primeiramente dispensar várias vezes em um reservatório de resíduos para eliminar quaisquer bolhas de ar da ponta da pipeta e garantir uma entrega precisa.
  - A Folha de registro de dados do teste (consulte "Apêndice: Folha de registro de dados do teste" na página 55) indica as localizações dos poços de microplaca necessários para o calibrador negativo (poços de microplaca A1, B1, C1), o calibrador positivo (poços de microplaca D1, E1, F1) e para os espécimes clínicos (poços de microplaca G1 e todos os poços de microplaca subsequentes).
  - Ao realizar o *careHPV Test*, consulte os manuais do usuário adequados do sistema *careHPV Test* para obter instruções sobre o instrumento e para solução de problemas.

## Armazenamento e manuseio dos reagentes

Após a recepção, armazene o *careHPV* Test Kit entre 4 °C e 25 °C. Não use o *careHPV* Test Kit após a data de validade indicada no rótulo.

Armazene os reagentes preparados entre 15 °C e 30 °C por não mais de 8 horas ou até 30 dias quando armazenados entre 2 °C e 8 °C. Descarte o kit e todos os reagentes preparados que não forem usados em testes no prazo de 8 horas, quando armazenados entre 15 °C e 30 °C, ou após 30 dias, quando armazenados entre 2 °C e 8 °C.

Uma nova placa, como observado especificamente na seção "Materiais necessários, mas não fornecidos", deve ser usada para uma segunda execução do teste com os reagentes do kit. Consulte esta seção para obter informações sobre pedidos.

## Armazenamento e manuseio de espécimes

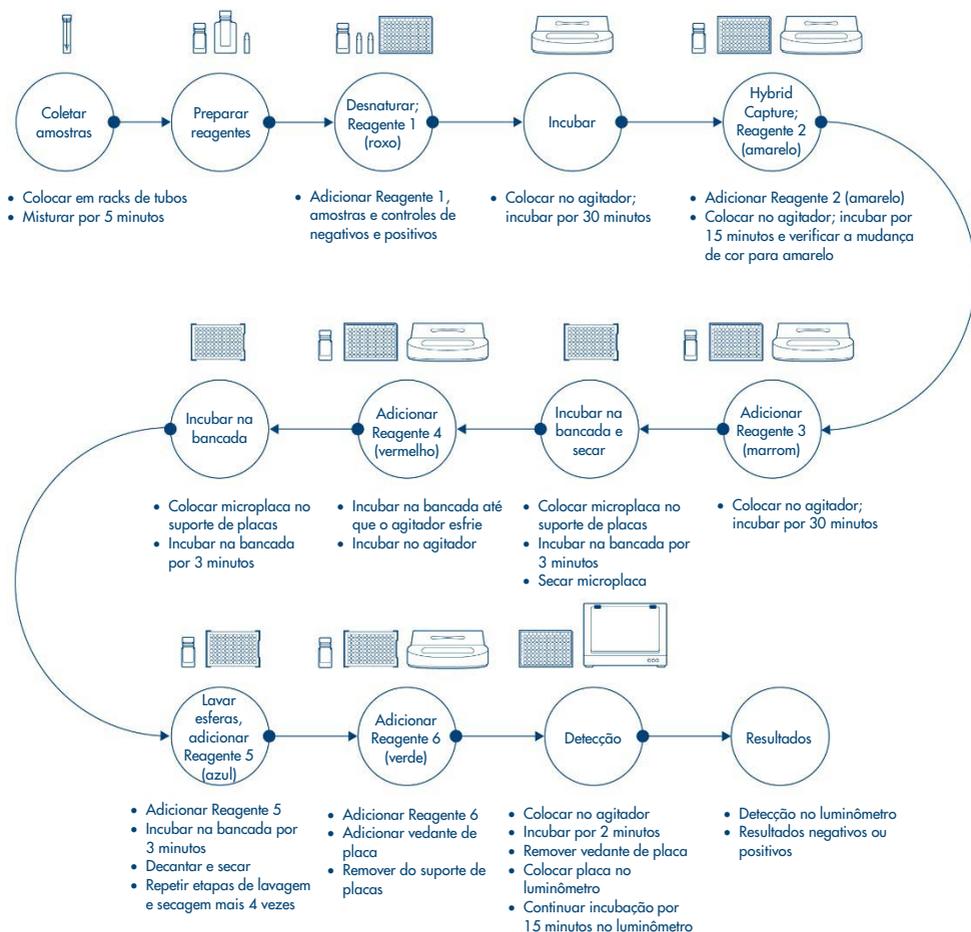
Use apenas espécimes coletados no *careHPV* Collection Medium com uma *careBrush*. Consulte as *Instructions For Use* (Instruções de uso) da *careBrush* para obter mais detalhes sobre a coleta.

Consulte as respectivas instruções de uso da *careBrush* para obter informações adicionais sobre a coleta de espécime em relação à coleta por médico especialista ou autocoleta.

Armazene os espécimes clínicos em *careHPV* Collection Medium a uma temperatura entre 15 °C e 30 °C durante 14 dias ou entre 2 °C e 8 °C durante 35 dias.

# Procedimento

## Fluxo de trabalho do sistema careHPV Test



## Preparação de espécimes

1. Registre as seguintes informações na Folha de registro de dados do teste (consulte "Apêndice: Folha de registro de dados do teste" na página 55):

- Local do teste
- Data do teste
- ID do operador
- Temperatura ambiente
- Número de lote do *careHPV* Test Kit

2. Coloque os tubos de espécimes clínicos no(s) rack(s) de tubos de espécime de espuma.

Na Folha de registro de dados do teste, complete o mapa da placa registrando as localizações dos poços de microplacas aplicáveis, as IDs de todos os espécimes a serem testados (poço de microplaca G1 e todos os poços de microplaca subsequentes).

**Nota:** Os calibradores não são colocados no rack de tubos do espécime.

3. Verifique se as tampas dos tubos de espécime estão bem fechadas.

4. Misture os espécimes da seguinte forma:

Inverta a 180 graus o rack de tubos de espécime e agite uma vez com força, rapidamente, na posição invertida.

Retorne imediatamente o rack para a posição direita e agite com força uma vez, rapidamente, na posição direita.

Repita esta etapa da mistura seguidamente por 5 minutos.

## Inicialização do sistema *careHPV Test*

Após receber energia, o sistema *careHPV Test* leva aproximadamente 15 segundos para exibir a tela "Startup" (Inicialização).

1. Toque no ícone "*careHPV*" no *careHPV Test Controller* para iniciar o *careHPV Test*.  
O *careHPV Test Controller* exibe as 7 etapas do *careHPV Test* que serão realizadas.
2. Registre o número de corrida da microplaca na Folha de registro de dados do teste.
3. Esquente o *careHPV Test Shaker* até a temperatura necessária para a realização do teste.  
O sistema *careHPV Test* requer aproximadamente 13 a 15 minutos para atingir a temperatura necessária.

## Preparação de reagentes

Reconstitua os reagentes do *careHPV Test* conforme descrito abaixo. Use os reagentes preparados no prazo de 8 horas após a preparação, quando armazenados entre 15 °C e 30 °C, ou até 30 dias quando armazenados entre 2 °C e 8 °C. Não fazer isso pode levar a um ensaio inválido.

Pontos importantes antes de começar

- O corante indicador não apresenta um número no frasco; está emparelhado com o Reagente 1.
- Os recipientes dos produtos biológicos estabilizados e dos diluentes são codificados por cores para facilitar o uso.
- Devido à pequena quantidade de material no frasco, os produtos biológicos estabilizados do Reagente 4 talvez não sejam visíveis.

**Nota:** Não troque as tampas dos frascos de diluente e de produtos biológicos estabilizados depois que os reagentes forem reconstituídos

○ que fazer antes de começar

- Para reduzir possíveis erros, alinhe os produtos biológicos estabilizados pela ordem dos frascos de diluente que possuem os mesmos números.
- Antes de abrir os frascos de produtos biológicos estabilizados, bata-os na bancada.

1. Adicione 1 gota de corante indicador no frasco de Reagente 1 (adesivo de tampa roxo). Recoloque a tampa do frasco de Reagente 1 e inverta 10 vezes para misturar bem o reagente. A cor do reagente muda de transparente para roxa.

2. Adicione o conteúdo do frasco de diluente de Reagente 2 (adesivo de tampa amarelo) ao frasco de Reagente 2 (adesivo de tampa amarelo). Recoloque a tampa do frasco de Reagente 2 e inverta 10 vezes para misturar bem o reagente.

**Nota:** Misture delicadamente para evitar a formação de espuma.

3. Adicione o conteúdo do frasco de diluente de Reagente 3 (adesivo de tampa marrom) ao frasco de Reagente 3 (adesivo de tampa marrom). Recoloque a tampa do frasco de Reagente 3 e inverta 10 vezes para ressuspender bem o reagente.

4. Adicione o conteúdo do frasco de diluente de Reagente 4 (adesivo de tampa vermelho) ao frasco de Reagente 4 (adesivo de tampa vermelho). Recoloque a tampa do frasco de Reagente 4 e inverta 10 vezes para ressuspender bem o reagente.

**Nota:** O conteúdo do frasco de Reagente 4 pode não ser visível.

5. Adicione o conteúdo do frasco de diluente de Reagente 6 (adesivo de tampa verde) ao frasco de Reagente 6 (adesivo de tampa verde). Recoloque a tampa do frasco de Reagente 6 e inverta 10 vezes para ressuspender bem o reagente.

**Nota:** O Reagente 6 é sensível à luz. O Reagente 6 está em um frasco de cor marrom para protegê-lo da luz solar direta.

6. Remova a tampa do frasco de Reagente 5 (adesivo de tampa azul).

7. Recorte a embalagem do bocal de Reagente 5.

8. Retire o bocal de Reagente 5 da embalagem e coloque no frasco de Reagente 5.

Não coloque o bocal de Reagente 5 na bancada; retire-o diretamente do saco vedado e coloque no frasco.

## Protocolo 1: Preparação da microplaca e incubação de 30 minutos

○ que fazer antes de começar

- Limpe e cubra a superfície de trabalho com toalhas descartáveis e use luvas sem pó de talco ao realizar todas as etapas do teste.
  - Preencha a Folha de registro de dados do teste ("Apêndice: Folha de registro de dados do teste" na página 55) registrando as IDs dos calibradores a serem pipetados nas localizações de poço de microplaca aplicáveis; observe o posicionamento necessário do calibrador negativo (poços de microplaca A1, B1, C1) e do calibrador positivo (poços de microplaca D1, E1, F1).
  - Confirme que o local e data do teste, a ID do operador, a temperatura ambiente, o número de lote do *careHPV* Test Kit, o número de corrida da microplaca e as localizações de poço de microplaca de todas as IDs de espécimes clínicos a serem pipetados foram registrados conforme descrito em "Preparação de espécimes" na página 18.
1. Usando a pipeta de repetição e uma nova ponta, adicione 25 µl de Reagente 1 (adesivo de tampa roxo) a cada poço de microplaca.
  2. Usando a pipeta de volume fixo de 50 µl e uma nova ponta limpa para cada calibrador ou espécime, adicione, da seguinte maneira, os volumes indicados aos poços de microplaca especificados:
    - Distribua 50 µl de calibrador negativo nos poços de microplaca A1, B1 e C1.
    - Distribua 50 µl de calibrador positivo nos poços de microplaca D1, E1 e F1.
    - De acordo com a Folha de registro de dados do teste, distribua 50 µl de cada espécime no fundo dos poços de microplaca restantes, começando com o poço de microplaca G1. Registre todos os espécimes que apresentam cores escuras na Folha de registro de dados do teste.

---

**Importante:** Podem ocorrer resultados de teste falso-positivos devido à contaminação do *careHPV* Test com híbridos inespecíficos de RNA-DNA endógenos aos espécimes cervicais. É importante que, durante a transferência do espécime para o poço de microplaca, o espécime seja colocado diretamente no fundo do poço, sem que a ponta da pipeta toque nas laterais do poço de microplaca.

**Importante:** Espécimes contendo sangue ou outros materiais biológicos com cores escuras podem não afetar os resultados do teste, mas podem não apresentar a alteração de cor adequada após a adição de Reagente 2. Registre amostras com cores escuras na Folha de registro de dados do teste.

3. Aplique um novo vedante de placa e cubra bem a microplaca de acordo com o seguinte procedimento:
  - a. Remova o papel do vedante de placa.
  - b. Coloque o vedante de placa sobre a microplaca, certificando-se de cobrir todos os poços da microplaca.
  - c. Pressione o vedante de placa sobre a microplaca e rasgue a aba em cada extremidade do vedante de placa.
4. Confirme se o *careHPV* Test Shaker está na temperatura adequada para iniciar o teste.
5. Quando solicitado, abra a tampa do *careHPV* Test Shaker e coloque a microplaca dentro dele com o poço de microplaca A1 orientado para o canto superior esquerdo. Feche a tampa.
6. Toque no ícone "1" no *careHPV* Test Controller para iniciar a incubação de 30 minutos.
7. Prossiga para "Protocolo 2: Adição de Reagente 2 e incubação de 15 minutos", começando na página 23.

---

## Protocolo 2: Adição de Reagente 2 e incubação de 15 minutos

1. Quando solicitado pelo *careHPV Test Controller*, remova a microplaca do *careHPV Test Shaker* e coloque a microplaca na bancada.
2. Remova cuidadosamente o vedante de placa para evitar respingos e contaminação cruzada entre os poços de microplaca; descarte o vedante de placa.
3. Reinsira imediatamente a microplaca no *careHPV Test Shaker*.
4. Agite o frasco de Reagente 2 (adesivo de tampa amarelo) para misturar e, usando a pipeta de repetição e uma nova ponta, adicione 40 µl de Reagente 2 a cada poço de microplaca.
5. Aplique um novo vedante de placa e cubra bem a microplaca, conforme descrito anteriormente na página 22, enquanto a microplaca estiver no *careHPV Test Shaker*.
6. Feche a tampa do *careHPV Test Shaker*.
7. Toque no ícone "2" no *careHPV Test Controller* para iniciar a incubação de 15 minutos.
8. Prossiga para "Protocolo 3: Adição de Reagente 3 e incubação de 30 minutos", começando na página 24.

## Protocolo 3: Adição de Reagente 3 e incubação de 30 minutos

1. Quando solicitado pelo *careHPV Test Controller*, remova a microplaca do *careHPV Test Shaker* e coloque a microplaca na bancada. Deixe a tampa do *careHPV Test Shaker* aberta.

2. Verifique se a cor de cada amostra mudou de roxo para amarelo. Anote atentamente na Folha de registro de dados do teste quaisquer amostras que não tenham mudado de cor.

**Nota:** Os espécimes contendo sangue ou outros materiais biológicos podem não apresentar a alteração de cor adequada; estes espécimes foram registrados como sendo de cor escura na Folha de registro de dados do teste no Protocolo 1. Essa cor escura não afetará os resultados do teste e o usuário deve prosseguir com o teste desses espécimes.

Quaisquer poços de microplaca que não tenham sido anotados como espécimes escuros, mas que não ficaram amarelos, produzirão resultados inválidos e deverão ser eliminados da interpretação dos resultados. Repita o teste para esses espécimes. Anote os espécimes a serem testados novamente e registre-os na Folha de registro de dados do teste.

3. Remova cuidadosamente e descarte o vedante de placa.

4. Reinsira imediatamente a microplaca no *careHPV Test Shaker*. Agite o frasco de Reagente 3 (adesivo de tampa marrom) para misturar e, usando a pipeta de repetição e uma nova ponta, adicione 20 µl de Reagente 3 a cada poço de microplaca.

5. Aplique um novo vedante de placa e cubra bem a microplaca, conforme descrito anteriormente na página 22. Feche a tampa do *careHPV Test Shaker*.

6. Toque no ícone "3" no *careHPV Test Controller* para iniciar a incubação de 30 minutos.

7. Quando solicitado pelo *careHPV Test Controller*, remova a microplaca do *careHPV Test Shaker*. Deixe a tampa do *careHPV Test Shaker* aberta.

Mantenha a microplaca estável e na horizontal para evitar respingos entre os poços de microplaca.

8. Fixe cuidadosamente a microplaca no *careHPV Test Magnetic Plate Holder*.

9. Deixe o *careHPV Test Magnetic Plate Holder* com a microplaca na bancada. Remova cuidadosamente e descarte o vedante de placa.

---

10. Toque no ícone "3" no *careHPV* Test Controller para iniciar a incubação de 3 minutos.

**Nota:** Esta incubação ocorre na bancada e o *careHPV* Test Controller faz a contagem regressiva do tempo de incubação.

11. Prossiga para "Protocolo 4: Adição de Reagente 4 e incubação", começando na página 26.

## Protocolo 4: Adição de Reagente 4 e incubação

**Importante:** Verifique se a incubação de 3 minutos do Protocolo 3 foi concluída antes de iniciar este procedimento.

1. Decante e seque a microplaca da seguinte maneira:
  - a. Segure firmemente a parte inferior do *careHPV Test Magnetic Plate Holder* e as laterais da microplaca com uma mão (microplaca voltada para cima).
  - b. Inverta (180 graus) o *careHPV Test Magnetic Plate Holder* sobre um coletor de resíduos e decante uma vez o líquido da microplaca com força.
  - c. Enquanto segura o *careHPV Test Magnetic Plate Holder* nessa posição invertida (microplaca voltada para baixo), coloque-o sobre uma toalha de papel absorvente limpa e seque a microplaca.
  - d. Recoloque o *careHPV Test Magnetic Plate Holder* na bancada com a microplaca voltada para cima.
2. Agite o frasco de Reagente 4 (adesivo de tampa vermelho) para misturar. Usando a pipeta de repetição e uma nova ponta, adicione 40 µl a cada poço de microplaca.  
A microplaca permanece no *careHPV Test Magnetic Plate Holder*.
3. Aplique um novo vedante de placa e cubra bem a microplaca, conforme descrito anteriormente na página 22.
4. Remova cuidadosamente a microplaca do *careHPV Test Magnetic Plate Holder* para evitar respingos e coloque a microplaca na bancada.
5. Toque no ícone "4" no *careHPV Test Controller* para iniciar o cronômetro da incubação na bancada.  
**Nota:** Esta incubação começa com a microplaca na bancada para permitir que o *careHPV Test Shaker* esfrie. A tampa do agitador *careHPV* deve permanecer aberta para resfriar. O restante da incubação ocorre com a microplaca no *careHPV Test Shaker*.
6. Quando solicitado pelo *careHPV Test Controller*, coloque a microplaca no *careHPV Test Shaker* e feche a tampa para o restante da incubação.

- 
7. Quando solicitado pelo *careHPV Test Controller*, remova a microplaca do *careHPV Test Shaker* e fixe a microplaca no *careHPV Test Magnetic Plate Holder*.
  8. Remova cuidadosamente e descarte o vedante de placa.
  9. Toque no ícone "4" no *careHPV Test Controller* para iniciar a incubação de 3 minutos.  
**Nota:** Esta incubação ocorre na bancada.
  10. Prosiga para "Protocolo 5: Adição de Reagente 5 e lavagem da microplaca", começando na página 28.

## Protocolo 5: Adição de Reagente 5 e lavagem da microplaca

### Pontos importantes antes de começar

- Para evitar bolhas e contaminação cruzada durante a lavagem, verta as bolhas de Reagente 5 para um reservatório de resíduos e, em seguida, passe diretamente a encher a microplaca sem interromper o fluxo de Reagente 5.
  - Ao lavar a microplaca, encha cada poço de microplaca até o topo sem transbordar.
1. Quando solicitado pelo *careHPV Test Controller*, decante e seque a microplaca, como descrito anteriormente na página 26.
  2. Recoloque o *careHPV Test Magnetic Plate Holder* na bancada com a microplaca voltada para cima.
  3. Lave a microplaca enchendo cuidadosamente cada poço de microplaca com Reagente 5 (adesivo de tampa azul).
  4. Toque no ícone "5" no *careHPV Test Controller* para iniciar a incubação de 3 minutos.

#### Notas:

- O ícone "5" terá um halo azul intermitente até que o ícone "5" seja tocado para iniciar a incubação de 3 minutos. O *careHPV Test Controller* faz a contagem regressiva até a conclusão da incubação.
  - Ao tocar no ícone "5", uma gotícula azul com um número preto dentro aparece no visor do *careHPV Test Controller*.
5. No final da incubação, decante e limpe a microplaca, conforme descrito anteriormente na página 26.  
**Nota:** O ícone "5" mostrará um halo azul intermitente no final da incubação.
  6. O *careHPV Test Controller* repetirá a solicitação por 4 vezes. Sempre que o *careHPV Test Controller* o solicitar, repita a lavagem da microplaca (passos 3 a 5 desse protocolo) até um total de 5 lavagens.

---

**Nota:** Tocar no ícone "5" inicia a incubação de 3 minutos; certifique-se de adicionar Reagente 5 aos poços de microplaca antes de tocar no ícone "5".

7. Deixe a microplaca no *careHPV Test Magnetic Plate Holder*.
8. Prossiga para "Protocolo 6: Adição de Reagente 6 e incubação", começando na página 30.

## Protocolo 6: Adição de Reagente 6 e incubação

1. Quando solicitado pelo *careHPV Test Controller*, agite o frasco de Reagente 6 (adesivo de tampa verde) para misturar e, usando a pipeta de repetição e uma nova ponta, adicione 40 µl de Reagente 6 a cada poço de microplaca.
2. Aplique um novo vedante de placa e cubra bem a microplaca, conforme descrito anteriormente na página 22.
3. Remova cuidadosamente a microplaca do *careHPV Test Magnetic Plate Holder*; coloque a microplaca coberta no *careHPV Test Shaker* e feche a tampa.
4. Toque no ícone "6" no *careHPV Test Controller* para iniciar a incubação de 15 minutos.
5. Quando solicitado pelo *careHPV Test Controller* (após 2 minutos), remova a microplaca do *careHPV Test Shaker*.
6. Remova cuidadosamente e descarte o vedante de placa.
7. Quando solicitado, abra a tampa do *careHPV Test Luminometer* e levante a tampa da microplaca.
8. Coloque a microplaca no *careHPV Test Luminometer* com o poço de microplaca A1 orientado para o canto superior direito. Feche a tampa da microplaca.
9. Feche a tampa do *careHPV Test Luminometer* para finalizar a incubação.

### Notas:

- A incubação continuará com o tempo de incubação em contagem regressiva e exibindo um ícone "6" ativo.
  - No final da incubação, o sistema *careHPV Test* prossegue imediatamente para o Protocolo 7 do teste sem intervenção do usuário. O *careHPV Test Luminometer* inicia a medição da microplaca. A tela exibirá um ícone "7" ativo durante a medição da microplaca.
  - A medição da microplaca demora aproximadamente 3 minutos. Após a medição da microplaca, será exibida a tela "Results" (Resultados).
10. Prosiga para "Interpretação dos resultados" na página 31.

# Interpretação dos resultados

Os resultados dos espécimes são interpretados automaticamente pelo sistema *careHPV Test*. Os espécimes com uma relação ULR/CO ( $ULR/CO \geq 1,0$ ) são considerados positivos e os espécimes com uma  $ULR/CO < 1,0$  são considerados negativos ou não detectados. Os resultados são exibidos graficamente na tela do *careHPV Test Controller*.

Quando o *careHPV Test Controller* exibir a tela "Results" (Resultados) com os resultados dos testes, transcreva o resultado mostrado para cada poço de microplaca na Folha de registro de dados do teste.

Os resultados do teste são indicados da seguinte forma:

- Poços de microplaca **verdes** indicam espécimes com um resultado de teste negativo (ou seja, DNA de HPV de alto risco não detectado).  
**Nota:** Poços de microplaca **verdes** também indicam resultados aceitáveis para os calibradores de negativos e positivos.
- Poços de microplaca **amarelos** (exibindo um "+") indicam espécimes com um resultado de teste positivo (ou seja, DNA de HPV de alto risco detectado).
- Poços de microplaca **cinzas** com um grande círculo vermelho com uma barra no meio da placa indicam um ensaio inválido (por exemplo, devido a falhas de calibradores).

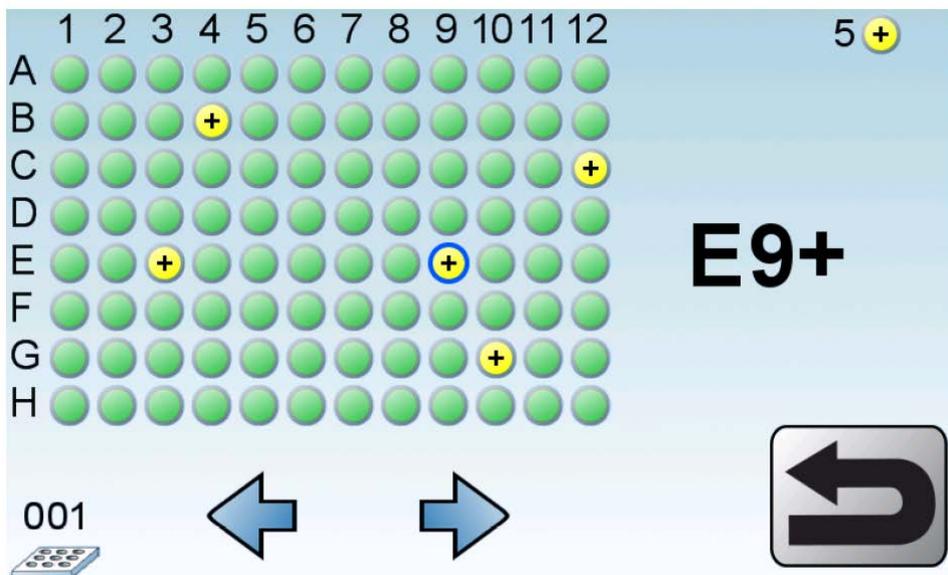


Figura 1. Exemplo de resultados de amostra exibidos no careHPV Test Controller.

# Controle de qualidade

Em conformidade com o Sistema de Gestão de Qualidade da QIAGEN certificado pela ISO, cada lote do *careHPV Test Kit* é testado com relação a especificações predeterminadas para garantir a qualidade consistente do produto. Foram estabelecidos intervalos aceitáveis apenas para o sistema *careHPV Test*.

O *careHPV Test Controller* realiza a verificação da calibração do ensaio para garantir que os reagentes e os materiais de calibrador fornecidos estejam funcionando adequadamente, permitindo a determinação precisa do resultado do teste. A verificação da calibração do ensaio consiste no seguinte:

- O calibrador negativo é testado três vezes com cada teste. A média do calibrador negativo ( $NC\bar{x}$ ) deve ser  $\geq 10$  e  $\leq 750$  ULR e o coeficiente de variação (CV) resultante deve ser  $\leq 25\%$  para que o ensaio seja válido.
- O calibrador positivo é testado três vezes com cada teste. O CV resultante deve ser  $\leq 25\%$  para que o ensaio seja válido.
- A média do calibrador positivo ( $PC\bar{x}$ ) e os resultados  $NC\bar{x}$  são usados para calcular a relação  $PC\bar{x}/NC\bar{x}$ . A relação deve ser  $\geq 2,0$  e  $\leq 15,0$  para que o ensaio seja válido.

O sistema *careHPV Test* concluirá o cálculo dos 3 padrões de controle de qualidade acima. Quando os padrões acima são atendidos, os resultados do teste são válidos e o *careHPV Test Controller* exibe a tela "Results" (Resultados). Quando os padrões acima não são atendidos, os resultados do teste são inválidos e o *careHPV Test Controller* exibe a tela "Invalid" (Inválidos).

## Limitações

- Consulte o manual do usuário do sistema *careHPV Test* para conhecer outras limitações específicas ao uso desse sistema.
- A detecção do HPV usando o *careHPV Test* não diferencia tipos ou infecções de HPV com mais de um tipo e não avalia a persistência de qualquer um dos tipos.
- A sensibilidade analítica para o HPV 45 e o HPV 52 é menor em comparação a outros genótipos testados no *careHPV Test*.
- A infecção por HPV não é um indicador de alterações citológicas ou NIC 2/3+ subjacente, nem implica que se desenvolva NIC 2/3+ ou câncer. A maioria das mulheres infectadas com um ou mais tipos de HPV de alto risco não desenvolve NIC 2/3+ ou câncer.
- O *careHPV Test* não detecta tipos de HPV de baixo risco (6, 11, 42, 43, 44 e muitos outros tipos de baixo risco).
- Existe uma ligeira hibridização cruzada entre os tipos 6 e 42 de HPV (tipos de HPV de baixo risco) e o *careHPV Test*. Espécimes com níveis elevados ( $\geq 2$  ng/ml) de DNA de HPV 6 ou HPV 42 podem ser positivos.
- Foi reportado na literatura que uma complexa mistura de sondas, semelhante à usada neste teste, pode causar resultados falso-positivos devido à hibridização cruzada com os tipos de HPV 11, 53, 54, 55, MM4, MM7, MM8 ou MM9 (32). Embora vários desses tipos de HPV sejam raros ou novos, nem sempre encontrados em doenças de alto grau, espécimes que contêm níveis elevados desses tipos de DNA de HPV podem ser incorretamente reportados como positivos com o *careHPV Test* (10, 33).
- A possível ocorrer reatividade cruzada entre o *careHPV Test* e o plasmídeo pBR322. Foi reportada a presença de sequências homólogas de pBR322 em espécimes genitais humanos e podem ocorrer resultados falso-positivos na presença de níveis elevados de plasmídeos bacterianos.

- 
- Um resultado negativo não exclui a possibilidade de infecção por HPV. Pode existir infecção por HPV abaixo do limite de detecção do teste ou ocorrer um resultado de teste falso-negativo devido a erro de amostragem durante a coleta de espécimes.
  - Um resultado negativo de HPV de alto risco não exclui a possibilidade de futuras anormalidades citológicas, NIC 2/3+ subjacente ou câncer. Uma pequena proporção de lesões de alto grau ocorre em mulheres negativas para HPV de alto risco com as tecnologias existentes (6).
  - Se houver creme antifúngico no momento em que um espécime é coletado para o teste de HPV, é provável que se obtenha um resultado falso-positivo.
  - Se existirem elevadas concentrações de sangue, gel contraceptivo ou ducha vaginal no momento em que um espécime é coletado para o teste de HPV, é provável que se obtenha um resultado falso-negativo caso o espécime contenha uma concentração de DNA de HPV próxima ao CO.

# Características de desempenho

## Desempenho clínico do uso de *careHPV* Test na triagem de câncer cervical e lesões pré-cancerosas

Um estudo clínico multicêntrico usando o *careHPV* Test foi realizado no Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences (CICAMS), no Sun Yat-Sen University Cancer Center e no Drum Tower Hospital de Nanjing, China. Os espécimes cervicais foram coletados usando a *careBrush* e o *careHPV* Collection Medium de mulheres (30–59 anos) dentro de uma população de triagem geral e de clínicas ambulatoriais. 1279 mulheres no total foram incluídas neste estudo, representando uma distribuição relativamente igual entre os 3 hospitais; 1241 participantes completaram o estudo. Os três locais de estudo coletaram espécimes de aproximadamente 147 pacientes diagnosticadas com câncer cervical ou lesões pré-cancerosas (NIC 2/3+), 162 pacientes com lesões benignas (inflamação/neoplasia intraepitelial cervical leve, NIC 1) e 932 casos de controle normal.

Também foi realizada coloração com ácido acético para exame visual (visual examination with acetic acid, VIA). Foi realizada citologia em meio líquido em cada hospital e os resultados foram registrados usando a classificação de Bethesda. Foram realizados o *careHPV* Test, o HC2 Test e testes de PCR para cada espécime de paciente. Todos os testes do *careHPV* foram realizados em temperatura ambiente (15–30 °C)\*. Os resultados dos testes foram comparados ao status patológico de cada paciente. O status patológico foi baseado nos resultados da avaliação histológica. As mulheres com um resultado positivo para HC2 Test ou VIA foram remetidas para colposcopia e biópsia. Os resultados do teste foram comparados ao status patológico para avaliar a sensibilidade clínica do teste, a especificidade clínica e os valores preditivos negativos e positivos para a detecção de neoplasia cervical de alto grau (consulte a Tabela 1 abaixo).

\* Dados clínicos adicionais sobre testes *careHPV* realizados em Hyderabad, Índia, demonstram um desempenho válido do ensaio em temperaturas de até 36,6 °C com uma umidade relativa máxima de 75% para temperaturas de até 31 °C, diminuindo linearmente para 27% a 36,6 °C.

**Tabela 1. Características de desempenho do careHPV Test em uma população de triagem geral**

careHPV Test	Diagnóstico patológico		Total
	Positivo (NIC 2/3+)	Negativo (< NIC 2)	
Positivo	129	160	289
Negativo	18	934	952
<b>Total</b>	<b>147</b>	<b>1094</b>	<b>1241</b>

Em que:

- Sensibilidade  $[TP/(TP+FN)] = 87,76\%$  (129/147); IC de 95% = 81,69–92,34%
- Especificidade  $[TN/(TN+FP)] = 85,37\%$  (934/1094); IC de 95% = 83,19–87,38%
- Valor preditivo positivo = 44,64% (129/289)
- Valor preditivo negativo = 98,11% (934/952)

A prevalência de infecção por HPV em uma população pode afetar o preditivo positivo, já que os valores diminuem ao testar populações com baixa prevalência ou indivíduos sem risco de infecção.

A taxa de positividade do careHPV Test e do HC2 Test foi de 23,29% (289/1241) e 25,06% (311/1241), respectivamente. O HC2 Test e o careHPV Test detectam os mesmos 13 tipos de HPV, sendo que o careHPV Test ainda detecta o HPV tipo 66. Não é esperado que essa diferença resulte em perfis de desempenho significativamente diferentes para os dois testes.

A concordância entre o careHPV Test e o HC2 Test foi de 93,71%, como mostra a Tabela 2 abaixo.

**Tabela 2. Comparação do careHPV Test com o digene HC2 High-Risk HPV DNA Test**

<b>careHPV Test</b>	<b>digene HC2 High-Risk HPV DNA Test</b>		<b>Total</b>
	<b>Positivo</b>	<b>Negativo</b>	
Positivo	261	28	289
Negativo	50	902	952
<b>Total</b>	<b>311</b>	<b>930</b>	<b>1241</b>

Kappa = 0,829 (P < 0,0001)

Taxa consistente = 1163/1241 = 93,71% (IC de 95% = 92,26%–94,97%)

A concordância entre o careHPV Test versus a detecção de HPV baseada em PCR foi de 90,89%, como mostra a Tabela 3 abaixo. O ácido nucleico de HPV foi amplificado usando um kit de detecção fluorescente baseado em PCR (Ganglong Biotechnology [Shenzhen] Co., Ltd).

**Tabela 3. Comparação do careHPV Test versus detecção de HPV baseada em PCR**

<b>careHPV Test</b>	<b>Detecção de HPV baseada em PCR</b>		<b>Total</b>
	<b>Positivo</b>	<b>Negativo</b>	
Positivo	263	26	289
Negativo	87	865	952
<b>Total</b>	<b>359</b>	<b>891</b>	<b>1241</b>

Kappa = 0,763 (P < 0,0001)

Taxa consistente = 1128/1241 = 90,89% (IC de 95% = 89,20%–92,40%)

## Desempenho da autocoleta

Na literatura mencionada em nossa análise de desempenho do *careHPV Test* com espécimes vaginais autocoletados, foram englobadas mais de 27.000 mulheres entre as idades de 25 a 60 anos. As coortes do estudo incluíram mulheres da China (34, 35), Índia (36), Nicarágua (36) e Uganda (36). Os modelos dos estudos variaram ligeiramente, mas, em geral, as mulheres com resultado positivo foram submetidas a exames de colposcopia posteriores e os resultados foram registrados em termos de sensibilidade e especificidade versus o método comparativo.

Nos estudos que compararam espécimes autocoletados versus espécimes coletados por médicos, os resultados indicaram sensibilidade reduzida, mas semelhante, para NIC2+ (34–36), 70–83% para autocoletados versus 82–96% para coletados por médicos. Os resultados de especificidade foram semelhantes para NIC2+ em ambos os métodos (34–36), 87–91% para espécimes autocoletados versus 83–92% para coletados por médicos.

## Condições dos testes de desempenho analítico

Estudos sobre sensibilidade analítica, reatividade cruzada e substâncias interferentes foram realizados à temperatura ambiente (15 a 30 °C) em um ambiente de laboratório controlado. Testes analíticos adicionais foram realizados em uma câmara ambiental, mostrando um desempenho válido do teste entre 15 a 40 °C e 15 a 75% de umidade relativa (sem condensação); umidade relativa máxima de 75% para temperaturas de até 31 °C, diminuindo linearmente para 50% de umidade relativa a 40 °C.

## Sensibilidade analítica

Para demonstrar a sensibilidade analítica do *careHPV Test*, um painel de alvos de DNA do plasmídeo HPV foi testado para verificar se cada um dos 14 tipos de HPV de alto risco foi detectado com uma razão  $PC\bar{x}/NC\bar{x} \geq 2,0$ . Cada um dos 14 tipos de DNA de HPV foi preparado a uma concentração alvo de HPV de 1,0 pg/ml (5000 cópias/ensaio) em calibrador negativo. A concentração preparada replica a concentração plasmídica alvo do calibrador positivo.

Cada tipo de HPV foi testado em réplicas de 8. O sinal médio, o CV e a relação sinal/ruído para cada tipo de HPV foram calculados. Os resultados são exibidos na Tabela 4, abaixo.

**Tabela 4. Resumo da sensibilidade analítica do careHPV Test para cada tipo de DNA de HPV a 1 pg/ml**

Tipo de HPV	Sinal médio (ULR)	Coefficiente de variação	Relação sinal-ruído
16	672	15%	5,3
18	611	14%	4,9
31	623	12%	4,9
33	564	8%	4,5
35	678	10%	5,4
39	611	7%	4,4
45	321	9%	2,5
51	676	12%	5,4
52	370	8%	2,7
56	739	10%	5,3
58	558	10%	4,4
59	686	8%	5,4
66	636	12%	4,6
68	534	11%	3,8

## Reatividade cruzada

### Reatividade cruzada com microrganismos

Estudos indicam que o careHPV Test não reage de maneira cruzada com os seguintes microrganismos (consulte a Tabela 5 abaixo) nas seguintes concentrações:

- *C. trachomatis* ( $3,5e2-2,0e3$  UFC/ml)
- *T. vaginalis* ( $8e5$  células/ml)
- Patógenos listados na Tabela 5 abaixo ( $1.5e4-9.8e9$  UFC/ml)

**Tabela 5. Patógenos com potencial reatividade cruzada**

<b>Patógeno</b>	<b>Patógeno</b>
<i>Acinetobacter</i> sp.	<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Neisseria lactamica</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Neisseria sicca</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Enterococcus faecalis</i> ( <i>Streptococcus</i> )	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Escherichia coli</i> (HB101)*	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Treponema phagedenis</i>
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Mobiluncus curtisii</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Mobiluncus mulieris</i>	

\* Tanto a cepa de *E. coli* usada para cultura de plasmídeos (HB101) como um isolado clínico de *E. coli* foram testados.

## Reatividade cruzada com DNA viral ou plasmídeo

Os seguintes tipos de DNA foram testados quanto à reatividade cruzada nas seguintes concentrações:

- Herpes simplex II (1e6 PFU/ml)
- pBR322 (4 ng/ml)

○ Herpes simplex II não demonstrou reatividade cruzada.

---

O plasmídeo pBR322 demonstrou reatividade cruzada no careHPV Test, o que não é inesperado. O pBR322 é usado como o vetor para o plasmídeo HPV e é difícil remover todo o DNA do vetor pBR322 ao isolar a inserção do HPV. A presença de sequências homólogas de pBR322 foi reportada em espécimes genitais humanos, e resultados falso-positivos podem ocorrer na presença de níveis elevados de DNA pBR322.

### Reatividade cruzada com DNA genômico humano

Estudos indicam que o careHPV Test não reage de maneira cruzada com o DNA genômico humano a 250 ng/ml.

### Reatividade cruzada determinada pelo método BLAST

Foram concluídas análises de sequência (método BLAST) para os seguintes, para garantir que não houvesse sequências com reatividade cruzada sobrepostas:

- HIV, HBV, EBV, CMV
- Adenovírus 2
- *Neisseria meningitides*

### Substâncias interferentes

O efeito das substâncias que podem ser encontradas em espécimes cervicais (sangue total, ducha vaginal, creme antifúngico, gel contraceptivo e lubrificante vaginal) foi avaliado no careHPV Test. As substâncias foram adicionadas em 2 quantidades diferentes (50 µl e 100 µl) ao calibrador negativo, ao calibrador positivo e 5 pg/ml de HPV 16 no calibrador negativo. O calibrador negativo, o calibrador positivo e 5 pg/ml de HPV 16 no calibrador negativo também foram testados sem as substâncias.

Foram observados resultados falso-positivos com o creme antifúngico em ambas as concentrações, mas nenhum resultado falso-positivo foi observado com qualquer uma das outras substâncias em qualquer concentração testada.

---

Um resultado falso-negativo pode ser reportado em um espécime clínico com uma concentração de DNA de HPV próxima à de CO (1 pg/ml) se níveis elevados de sangue, gel contraceptivo ou ducha vaginal estiverem presentes no momento em que um espécime é coletado.

## Repetibilidade

Um estudo de repetibilidade foi realizado para determinar a precisão do *careHPV* Test entre laboratórios, instrumentos, lotes de kits do teste e operadores; usando um painel de precisão de alvos de HPV artificiais, diferentes níveis de espécimes clínicos positivos para HPV agrupados e espécimes clínicos negativos para HPV agrupados.

O painel era composto por 28 amostras de HPV artificiais em uma matriz de amostras clínicas negativa, 4 níveis de amostras clínicas agrupadas e 1 agrupamento de amostras clínicas negativas. As 28 amostras de HPV artificiais consistiam cada uma em 14 amostras de DNA plasmídico, representando os genótipos detectados pelo *careHPV* Test. As amostras clínicas do painel consistiam em: 1 amostra clínica negativa para HPV agrupada, 1 amostra clínica positiva para HPV agrupada a 2X o ~~ponto de corte~~, 1 amostra clínica positiva para HPV agrupada a 1,5X o ~~ponto de corte~~, 1 amostra clínica agrupada com níveis de sinal aproximadamente entre C20 e C95 e 1 amostra clínica agrupada com nível de sinal aproximadamente entre C5 e C20.

Foram utilizados no estudo 3 lotes de kits do *careHPV* Test, 1 lote de membros do painel e 2 sistemas *careHPV*. As amostras foram testadas em 12 dias, com 3 corridas por dia, 2 repetições por corrida e 1 corrida para cada lote de kit do teste por dia. Cada sistema *careHPV* foi testado em cada dia; no entanto, um dos sistemas foi testado duas vezes por dia e isso alternou ao longo do estudo. 2 operadores executaram as corridas do *careHPV* Test durante todo o estudo. Os resultados são exibidos na Tabela 6.

**Tabela 6. Resumo da proporção de resultados positivos com o intervalo de confiança de 95% exato bilateral correspondente a cada amostra**

Variáveis de agrupamento		Proporção		Limite de confiança de 95% bilateral	
Amostra	Nível de amostra	Fração	Porcentagem	Inferior	Superior
CTS1	2xCO	72/72	100,00%	95,01%	100,00%
	C <sub>95</sub>	72/72	100,00%	95,01%	100,00%
CTS2	2xCO	72/72	100,00%	95,01%	100,00%
	C <sub>95</sub>	72/72	100,00%	95,01%	100,00%
CTS3	2xCO	72/72	100,00%	95,01%	100,00%
	C <sub>95</sub>	72/72	100,00%	95,01%	100,00%
CTS4	2xCO	72/72	100,00%	95,01%	100,00%
	C <sub>95</sub>	72/72	100,00%	95,01%	100,00%
CTS5	2xCO	72/72	100,00%	95,01%	100,00%
	C <sub>95</sub>	72/72	100,00%	95,01%	100,00%
CTS6	2xCO	72/72	100,00%	95,01%	100,00%
	C <sub>95</sub>	72/72	100,00%	95,01%	100,00%
CTS7	2xCO	72/72	100,00%	95,01%	100,00%
	C <sub>95</sub>	71/72	100,00%	92,50%	99,96%
CTS8	2xCO	72/72	100,00%	95,01%	100,00%
	C <sub>95</sub>	72/72	100,00%	95,01%	100,00%
CTS9	2xCO	72/72	100,00%	95,01%	100,00%
	C <sub>95</sub>	69/72	95,83%	88,30%	99,13%
CTS10	2xCO	72/72	100,00%	95,01%	100,00%
	C <sub>95</sub>	72/72	100,00%	95,01%	100,00%
CTS11	2xCO	72/72	100,00%	95,01%	100,00%
	C <sub>95</sub>	70/72	97,22%	90,32%	99,66%
CTS12	2xCO	72/72	100,00%	95,01%	100,00%
	C <sub>95</sub>	71/72	98,61%	92,50%	99,96%
CTS13	2xCO	72/72	100,00%	95,01%	100,00%
	C <sub>95</sub>	70/72	97,22%	90,32%	99,66%
CTS14	2xCO	72/72	100,00%	95,01%	100,00%
	C <sub>95</sub>	72/72	100,00%	95,01%	100,00%
CLS1	2xCO	72/72	100,00%	95,01%	100,00%
CSL2	1.5xCO	72/72	100,00%	95,01%	100,00%
CSL3	C <sub>95</sub>	70/72	97,22%	90,32%	99,66%
CSL4	C <sub>5</sub> – C <sub>20</sub>	1/72	1,39%	0,04%	7,50%
CSL5	Negativo	1/72	1,39%	0,04%	7,50%

CO = Cut-off. Esses dados indicam que o careHPV Test pode ser repetido com 3 lotes de kits de teste, 2 operadores e 2 sistemas de instrumento.

## Reprodutibilidade

Um estudo de reprodutibilidade multicêntrico foi realizado para determinar a reprodutibilidade entre dias, entre locais e global do *careHPV* Test usando um painel de alvos de HPV artificiais, diferentes níveis de espécimes clínicos positivos para HPV agrupados e espécimes clínicos negativos para HPV agrupados.

Dois laboratórios externos, um na Escócia e outro em El Salvador, além de um laboratório interno nos Estados Unidos, realizaram os testes com o mesmo lote de kits do *careHPV* Test em 5 ou 6 dias diferentes. Todos os locais usaram um painel de precisão idêntico, consistindo em 28 amostras artificiais de HPV, 4 níveis de amostras clínicas agrupadas e 2 agrupamentos de amostras clínicas negativas. As 28 amostras artificiais de HPV consistiam cada uma em 14 amostras de DNA plasmídico em uma matriz de amostras clínicas negativa, representando os genótipos detectados pelo *careHPV* Test, e elas foram formuladas diluindo os DNAs nos níveis de  ~~corte~~ clínicos respectivos C95 e 2X. As amostras clínicas do painel de precisão consistiam em: 1 amostra clínica negativa para HPV agrupada, 1 amostra clínica positiva para HPV agrupada a 2X ~~ponto de corte~~, 1 amostra clínica positiva para HPV agrupada a 1,5X ~~ponto de corte~~, 1 amostra clínica agrupada com níveis de sinal aproximadamente entre C20 e C95 e 1 amostra clínica agrupada com nível de sinal aproximadamente entre C5 e C20.

Todos os membros do painel foram testados cada dia por três vezes em 2 corridas separadas. Um operador diferente executou cada corrida diária. Os resultados são exibidos na Tabela 7.

Tabela 7. Proporção de resultados positivos com o intervalo de confiança de 95% exato bilateral correspondente a cada amostra

Tipo de amostra	Amostra	Fração	Porcentagem	Intervalo de confiança de 95% bilateral para o nível de positividade observado (N=102)	Intervalo de confiança de 95% bilateral para o nível de positividade esperado (N=102)
Clínica	1.5XCO	102/102	100,00%	96,45%, 100,00%	94,66%, 99,98%
	2XCO	102/102	100,00%	96,45%, 100,00%	96,45%, 100,00%
	c5-c20	0/102	0,00%	0,00%, 3,55%	1,61%, 28,65%
	c95	98/98*	100,00%	96,31%, 100,00%	88,93%, 98,39%
	neg	2/102	1,96%	0,24%, 6,90%	0,00%, 3,55%
Artificial	neg	1/98*	1,02%	0,03%, 5,55%	0,00%, 3,55%
	dna16_2XCO	97/97*	100,00%	96,27%, 100,00%	96,45%, 100,00%
	dna16_c95	101/102	99,02%	94,66%, 99,98%	88,93%, 98,39%
	dna18_2XCO	102/102	100,00%	96,45%, 100,00%	96,45%, 100,00%
	dna18_c95	98/100*	98,00%	92,96%, 99,76%	88,93%, 98,39%
	dna31_2XCO	102/102	100,00%	96,45%, 100,00%	96,45%, 100,00%
	dna31_c95	98/102	96,08%	90,26%, 98,92%	88,93%, 98,39%
	dna33_2XCO	102/102	100,00%	96,45%, 100,00%	96,45%, 100,00%
	dna33_c95	99/102	97,06%	91,64%, 99,39%	88,93%, 98,39%
	dna35_2XCO	102/102	100,00%	96,45%, 100,00%	96,45%, 100,00%
	dna35_c95	100/101*	99,01%	94,61%, 99,97%	88,93%, 98,39%
	dna39_2XCO	102/102	100,00%	96,45%, 100,00%	96,45%, 100,00%
	dna39_c95	96/102	94,12%	87,64%, 97,81%	88,93%, 98,39%
	dna45_2XCO	102/102	100,00%	96,45%, 100,00%	96,45%, 100,00%
	dna45_c95	90/101*	89,11%	81,35%, 94,44%	88,93%, 98,39%
	dna51_2XCO	102/102	100,00%	96,45%, 100,00%	96,45%, 100,00%
	dna51_c95	101/102	99,02%	94,66%, 99,98%	88,93%, 98,39%
	dna52_2XCO	101/101*	100,00%	96,45%, 100,00%	96,45%, 100,00%
	dna52_c95	98/102	96,08%	90,26%, 98,92%	88,93%, 98,39%

<b>Tipo de amostra</b>	<b>Amostra</b>	<b>Fração</b>	<b>Porcentagem</b>	<b>Intervalo de confiança de 95% bilateral para o nível de positividade observado (N=102)</b>	<b>Intervalo de confiança de 95% bilateral para o nível de positividade esperado (N=102)</b>
	<b>dna56_2XCO</b>	102/102	100,00%	96,45%, 100,00%	96,45%, 100,00%
	<b>dna56_c95</b>	95/101*	94,06%	87,52%, 97,79%	88,93%, 98,39%
	<b>dna58_2XCO</b>	102/102	100,00%	96,45%, 100,00%	96,45%, 100,00%
	<b>dna58_c95</b>	99/102	97,06%	91,64%, 99,39%	88,93%, 98,39%
	<b>dna59_2XCO</b>	102/102	100,00%	96,45%, 100,00%	96,45%, 100,00%
	<b>dna59_c95</b>	100/102	98,04%	93,10%, 99,76%	88,93%, 98,39%
	<b>dna66_2XCO</b>	102/102	100,00%	96,45%, 100,00%	96,45%, 100,00%
	<b>dna66_c95</b>	93/102	91,18%	83,91%, 95,89%	88,93%, 98,39%
	<b>dna68_2XCO</b>	99/100*	99,00%	94,55%, 99,97%	96,45%, 100,00%
	<b>dna68_c95</b>	102/102	100,00%	96,45%, 100,00%	88,93%, 98,39%

CO = [Cut-off](#). Os dados globais são uma combinação de todas as corridas em todos os locais

\* Valores aberrantes excluídos da análise de dados

Esses dados indicam que o *careHPV* Test é reproduzível em 3 locais de 3 países

---

# Referências

## Referências citadas

1. Jenson, A.B., Kurman, R.J., and Lancaster, W.D. (1984) Human papillomaviruses. In: Belshe RB, editor. *Textbook of Human Virology*. Littleton, MA: PSG-Wright, p 951–68.
2. Bosch, F.X., Lorincz, A., Muñoz, N., Meijer, C.J.L.M., and Shah, K.V. (2002) The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin. Pathol.* **55**, 244.
3. Gaarenstroom, K.N. et al. (1994) Human papillomavirus DNA and genotypes: prognostic factors for progression of cervical intraepithelial neoplasia. *Int. J. Gynecol. Cancer* **4**, 73.
4. Schlecht, N.F. et al. (2001) Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* **286**, 3106.
5. Nobbenhuis, M.A.E. et al. (1999) Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* **354**, 20.
6. Castle, P.E. et al. (2002) Absolute risk of a subsequent abnormal Pap among oncogenic human papillomavirus DNA-positive, cytologically negative women. *Cancer* **95**, 2145.
7. Muñoz, N., Bosch, F.X., Shah, K.V., and Meheus, A. (1992) *The Epidemiology of Human Papillomavirus and Cervical Cancer*. Lyon: International Agency for Research on Cancer.

8. Remmink, A.J. et al. (1995) The presence of persistent high-risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months. *Int. J. Cancer* **61**, 306.
9. Lorincz, A.T., Quinn, A.P., Lancaster, W.D., and Temple, G.F. (1987) A new type of papillomavirus associated with cancer of the uterine cervix. *Virology* **159**, 187.
10. Meyer, T. et al. (1998) Association of rare human papillomavirus types with genital premalignant and malignant lesions. *J. Infect. Dis.* **178**, 252.
11. Lorincz, A.T., Reid, R., Jenson, A.B., Greenberg, M.D., Lancaster, W., and Kurman, R.J. (1992) Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet. Gynecol.* **79**, 328.
12. Bosch, F.X. et al. (1995) International Biologic Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J. Natl. Cancer Inst.* **87**, 796.
13. Shimoda, K., Lorincz, A.T., Temple, G.F., and Lancaster, W.D. (1988) Human papillomavirus type 52: a new virus associated with cervical neoplasia. *J. Gen. Virol.* **69**, 2925.
14. Volpers, C. and Streeck, R.E. (1991) Genome organization and nucleotide sequence of human papillomavirus type 39. *Virology* **181**, 419.
15. Matsukura, T. and Sugase, M. (1990) Molecular cloning of a novel human papillomavirus (type 58) from an invasive cervical carcinoma. *Virology* **177**, 833.
16. Rho, J., Roy-Burman, A., Kim, H., de Villiers, E.-M., Matsukura, and T., Choe, J. (1994) Nucleotide sequence and phylogenetic classification of human papillomavirus type 59. *Virology* **203**, 158.

17. Longuet, M., Beaudenon, S., and Orth, G. (1996) Two novel genital human papillomavirus (HPV) types, HPV68 and HPV70, related to the potentially oncogenic HPV39. *J. Clin. Microbiol.* **34**, 738.
18. Stewart, A.-C.M., Gravitt, P.E., Cheng, S., and Wheeler, C.M. (1995) Generation of entire human papillomavirus genomes by long PCR: frequency of errors produced during amplification. *Genome Res.* **5**, 79.
19. Munoz, N. et al. (2004) Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int. J. Cancer* **111**, 278.
20. Ho, G.Y.F., Bierman, R., Beardsley, L., Chang, C.J., and Burk, R.D. (1998) Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N. Engl. J. Med.* **338**, 423
21. Ylitalo, N. et al. (2000) A prospective study showing long-term infection with human papillomavirus 16 before the development of cervical carcinoma in situ. *Cancer Res.* **60**, 6027.
22. Wallin, K.-L. et al. (1999) Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* **341**, 1633.
23. van der Graaf, Y., Moliijn, A., Doornewaard, H., Quint, W., van Doorn, L.-J., and van den Tweel, J. (2002) Human papillomavirus and the long-term risk of cervical neoplasia. *Am. J. Epidemiol.* **156**, 158.
24. Petry, K.U., Bohmer, G., Iftner, T., Davies, P., Brummer, O., and Kuhnle, H. (2002) Factors associated with an increased risk of prevalent and incident grade III cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer among women with Papanicolaou tests classified as grades I or II cervical intraepithelial neoplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **186**, 28.

25. Hopman, E.H., Rozendaal, L., Voorhorst, F.J., Walboomers, J.M.M., Kenemans, P., and Helmerhorst, T.H.J.M. (2000) High risk human papillomavirus in women with normal cervical cytology prior to the development of abnormal cytology and colposcopy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* **107**, 600.
26. Woodman, C.B.J. et al. (2001) Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* **357**, 1831.
27. Zielinski, G.D. et al. (2001) High-risk HPV testing in women with borderline and mild dyskaryosis: long-term follow-up data and clinical relevance. *J. Pathol.* 195, 300.
28. Rozendaal, L. et al. (1996) PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytomorphologically normal cervical smears. *Int. J. Cancer* **68**, 766.
29. Richmond, J.Y. (1993). *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 3rd ed. Washington, DC: US Government Printing Office, p 183.
30. Clinical and Laboratory Standards Institute. (2014) *Clinical and Laboratory Standards Institute Approved Guideline M29-A4, Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections*. Wayne, PA: CLSI.
31. World Health Organization (2004) *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed., Malta: World Health Organization.
32. Vernon, S.D., Unger, E.R., and Williams, D. (2000) Comparison of human papillomavirus detection and typing by cycle sequencing, line blotting, and Hybrid Capture. *J. Clin. Microbiol.* **38**, 651.

- 
33. Castle, P.E. et al. (2002) Restricted cross-reactivity of Hybrid Capture 2 with non-oncogenic human papillomavirus types. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **11**, 1394.
  34. Qiao, Y.L. et al. (2008) A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. *Lancet Oncol.* **9**, 926.
  35. Zhao, F.H. et al. (2013) An evaluation of novel, lower-cost molecular screening tests for human papillomavirus in rural china. *Cancer Prev. Res.* **6**, 938.
  36. Jeronimo, J. et al. (2014) A multicountry evaluation of careHPV testing, visual inspection with acetic acid, and Papanicolaou testing for the detection of cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* **24**, 576.

# Símbolos

Os seguintes símbolos podem aparecer na embalagem e nos rótulos:

Símbolo	Definição do símbolo
	Contém o suficiente para <N> testes
	Data de validade
<b>IVD</b>	Dispositivo médico de diagnóstico in vitro
<b>REF</b>	Número de referência
<b>LOT</b>	Número de lote
<b>MAT</b>	Número de material
<b>NaOH</b>	Hidróxido de sódio
<b>GTIN</b>	Número global de item comercial

	Limites de temperatura
	Fabricante
	Consulte as instruções de uso

## Informações de contato

Para obter assistência técnica e mais informações, consulte o nosso Centro de suporte técnico em [www.qiagen.com/Support](http://www.qiagen.com/Support) ou contate um dos Departamentos da Assistência técnica ou distribuidores locais da QIAGEN (veja o verso do manual ou visite-nos em [www.qiagen.com](http://www.qiagen.com)).

# Apêndice: Folha de registro de dados do teste

Local do teste: \_\_\_\_\_ Data do teste: \_\_\_\_\_

ID do operador: \_\_\_\_\_ Temperatura ambiente: \_\_\_\_\_ °C  
 Número de lote do careHPV Test Kit: \_\_\_\_\_ Número de corrida da microplaca: \_\_\_\_\_

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	NC											
B	NC											
C	NC											
D	PC											
E	PC											
F	PC											
G												
H												

## Informações sobre pedidos

<b>Produto</b>	<b>Conteúdo</b>	<b>Nº ref.</b>
Sistema <i>careHPV</i> Test	Isso inclui os seguintes itens: <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>careHPV</i> Test Controller</li><li>• <i>careHPV</i> Test Luminometer</li><li>• <i>careHPV</i> Test Shaker</li><li>• <i>careHPV</i> Test Magnetic Plate Holder</li></ul>	9001772
<i>careHPV</i> Test Luminometer	Instrumento de detecção quimioluminescente de microplacas para uso com o sistema <i>careHPV</i> Test	9002140
<i>careHPV</i> Test Controller	Dispositivo de tela de toque com software de aplicativo para uso com o sistema <i>careHPV</i> Test	9002142
<i>careBrush</i>	Pacote com 50 dispositivos de coleta de escova cervical com abertura fácil	619024
<i>careHPV</i> Collection Medium	Pacote de 50 tubos, cada um contendo 1 ml de <i>careHPV</i> Collection Medium	619025
<i>careHPV</i> Test Magnetic Plate Holder	Suporte de placas magnéticas para o <i>careHPV</i> Test	9019960
Vedantes de placa	100 vedantes de placa	5070-1010

Para obter informações de licenciamento atualizadas e isenções de responsabilidade específicas do produto, consulte o manual do usuário ou o manual do kit QIAGEN correspondente. Os manuais do usuário e os manuais de kits QIAGEN estão disponíveis em [www.qiagen.com](http://www.qiagen.com) ou podem ser solicitados à Assistência Técnica da QIAGEN ou ao seu distribuidor local.

Histórico de revisões do documento	
Rev. 7 08/2018	<p>Atualização dos materiais necessários, mas não fornecidos para esclarecimento de instruções e substituição de produtos que não estão mais disponíveis.</p> <p>Remoção do número do lote.</p> <p>Atualização das declarações de segurança e risco para identificação de compostos que causam potencial irritação.</p> <p>Atualização da coleta de espécimes para inclusão de informações específicas sobre dispositivos de coleta.</p> <p>Melhoria da descrição do rótulo, para corresponder aos adesivos das tampas nos frascos de reagentes. Informações adicionadas sobre como registrar amostras de cor escura.</p> <p>Novo estilo de marca, informações de contato atualizadas para direcionar os clientes ao site.</p> <p>Pontas de pipeta extralongas excluídas (5075-1011) das informações sobre pedidos.</p> <p>Atualização da seção de materiais necessários, mas não incluídos: racks de tubos de espécimes de espuma trocados por um novo produto, atualização do tamanho da pipeta de volume fixo, pipeta de repetição e pontas de pipeta de repetição.</p>

**Marcas comerciais:** QIAGEN®, Sample to Insight®, digene®, careBrush®, careHPV®, Hybrid Capture® (QIAGEN Group); VWR® (VWR International LLC).

CARE é uma marca comercial registrada da COOPERATIVE FOR ASSISTANCE AND RELIEF EVERYWHERE, INC. ("CARE"). CARE e os membros e afiliados da CARE International não são afiliados à QIAGEN e não patrocinam, promovem, apoiam, participam ou controlam o desenvolvimento, a fabricação, o uso ou a venda de qualquer produto QIAGEN.

Os nomes registrados, marcas registradas, etc. utilizados neste documento, mesmo quando não marcados especificamente como tais, não devem ser considerados como não protegidos pela lei.

#### **Acordo de licença limitada**

A utilização deste produto implica a aceitação por parte de qualquer comprador ou usuário do careHPV Test Kit dos termos seguintes:

1. O careHPV Test poderá ser usado exclusivamente de acordo com o Manual do careHPV Test e apenas com os componentes contidos no Kit. A QIAGEN não concede qualquer licença ao abrigo da sua propriedade intelectual nem incorpora os componentes deste careHPV Test Kit com nenhum componente não incluído neste careHPV Test Kit, exceto conforme descrito no Manual do careHPV Test e nos protocolos adicionais disponíveis em [www.qiagen.com](http://www.qiagen.com).
2. Com exceção de licenças expressamente declaradas, a QIAGEN não fornece qualquer garantia de que este careHPV Test e/ou os seus usos não infringem os direitos de terceiros.
3. O careHPV Test Kit e seus componentes estão licenciados para uso único e não podem ser reutilizados, reconstruídos ou revendidos.
4. A QIAGEN renuncia especificamente a quaisquer outras licenças, expressas ou implícitas, à exceção das expressamente indicadas.
5. O comprador e o usuário do careHPV Test concordam em não realizar nem permitir que outra pessoa realize qualquer etapa que possa levar a ou facilitar qualquer um dos atos proibidos acima. A QIAGEN pode impor as proibições do presente Contrato de Licenciamento Limitado em qualquer tribunal e deverá recuperar todas as custas de tribunal e de investigação em que incorra, incluindo honorários de advogados, em qualquer processo destinado a fazer cumprir o presente Contrato de Licenciamento Limitado ou qualquer um dos seus direitos de propriedade intelectual relativos ao careHPV Test Kit e/ou aos seus componentes.

Para obter os termos de licença atualizados, visite [www.qiagen.com](http://www.qiagen.com).

© 2015-2019 QIAGEN, todos os direitos reservados.





