

Ensaio Xpert® MRSA/SA Blood Culture

REF GXM RSA/SA-BC-CE-10

Trademark, Patents and Copyright Statements

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

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

Copyright © 2007-2023 Cepheid.

Declarações relativas a marcas registadas, patentes e copyright

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

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

Copyright © 2007-2023 Cepheid.

Ensaio Xpert® MRSA/SA Blood Culture

Apenas para utilização em diagnóstico *in vitro*

1. Nome proprietário

Ensaio Xpert® MRSA/SA Blood Culture

2. Nome comum ou usual

Ensaio MRSA/SA Blood Culture

3. Utilização prevista

O ensaio Cepheid Xpert MRSA/SA realizado no sistema GeneXpert® Dx é um teste qualitativo para diagnóstico *in vitro* concebido para a deteção rápida e simultânea de *Staphylococcus aureus* (SA) e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) a partir de hemoculturas positivas dos pacientes. O teste utiliza a reação em cadeia da polimerase (PCR) automática em tempo real para detetar o ADN de MRSA/SA. O ensaio Xpert MRSA/SA destina-se a auxiliar a deteção e identificação de MRSA/SA em frascos de hemocultura positiva. O ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture é indicado para utilização em conjunção com outros testes laboratoriais, como a cultura, e com dados clínicos de que o médico disponha como adjuvante na deteção de MRSA/SA a partir de hemoculturas positivas de pacientes. É necessária a subcultura de hemoculturas positivas para recolher organismos para testes de suscetibilidade ou tipagem epidemiológica. O ensaio Cepheid Xpert MRSA/SA Blood Culture não se destina à monitorização do tratamento de infeções por MRSA/SA.

4. Resumo e explicação

O *Staphylococcus aureus* (SA) é um importante agente patogénico nosocomial que provoca diversas doenças, incluindo endocardite, osteomielite, síndrome de choque tóxico, intoxicação alimentar, carbúnculos e furúnculos. No início da década de 1950, a aquisição e propagação de plasmídeos produtores de beta-lactamase prejudicou a eficácia da penicilina no tratamento de infeções por *S. aureus*. Em 1959, foi introduzida a meticilina, uma penicilina sintética. Por volta de 1960, foram identificadas estirpes de *S. aureus* resistentes à meticilina. Determinou-se que isto resultou da aquisição do gene *mecA* pelo *S. aureus*. Atualmente, nos EUA, o MRSA é responsável por aproximadamente 25% das infeções nosocomiais e os relatos de MRSA adquirido em comunidades estão a aumentar, resultando em morbidade e mortalidade significativas. Na tentativa de limitar a disseminação destas infeções, estão a ser desenvolvidas e implementadas estratégias e políticas de controlo em estabelecimentos de saúde. O controlo do MRSA é um dos principais objetivos da maioria dos programas de controlo de infeções em hospitais. Atualmente, o método padrão para detetar MRSA é a cultura, que é um método muito trabalhoso e moroso.^{1,2,3,4,5}

A existência de um método rápido e mais sensível para a deteção de MRSA e SA a partir de frascos de hemocultura positiva vai representar uma vantagem significativa para o tratamento dos pacientes e a utilização de antibióticos apropriados.

5. Princípio do procedimento

O sistema GeneXpert Dx automatiza e integra a purificação de amostras, a amplificação de ácidos nucleicos e a deteção da sequência-alvo em amostras simples ou complexas, utilizando ensaios de PCR e RT-PCR em tempo real. O sistema consiste num instrumento, computador pessoal e software pré-carregado para realizar testes e ver os resultados. O sistema requer a utilização de cartuchos descartáveis, de utilização única, que contêm os reagentes da PCR e onde decorre esse processo. Dado que os cartuchos são independentes, a contaminação cruzada entre amostras é eliminada. Para uma descrição completa do sistema, consulte o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Dx*.

O ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture inclui reagentes para a deteção de MRSA e SA, bem como um controlo de processamento da amostra (Sample Processing Control, SPC) para controlar o processamento adequado das bactérias-alvo e para monitorizar a presença de inibidor(es) na reação PCR. O controlo de verificação da sonda (Probe Check Control, PCC) verifica a reidratação dos reagentes, o enchimento do tubo de PCR no cartucho, a integridade da sonda e a estabilidade do corante.

Os iniciadores e as sondas no ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture detetam sequências exclusivas para a proteína estafilocócica A (*spa*), o gene de resistência à meticilina/oxacilina (*mecA*) e a cassette cromossómica estafilocócica *mec* (*SCCmec*) inserida no local cromossómico *attB* do SA.

6. Reagentes e instrumentos

6.1 Materiais fornecidos



O kit do ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture contém reagentes suficientes para o processamento de 10 amostras ou amostras de controlo de qualidade. O kit contém o seguinte:

Cartuchos do ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture com tubos de reação integrados	10
• Esfera 1, Esfera 2, e Esfera 3 (liofilizadas)	1 por cartucho
• Reagente 1	3,0 ml por cartucho
• Reagente 2 (hidróxido de sódio)	3,0 ml por cartucho
Reagente de eluição para o ensaio Xpert MRSA/SA BC bolsa	10 x 2,0 ml por bolsa
• Reagente de eluição (tiocianato de guanidina)	
Pipetas de transferência descartáveis pequenas	12
CD	1 por kit
• Ficheiro de definição do ensaio (ADF — Assay Definition File)	
• Instruções para importar o ADF para o software GeneXpert	
• Instruções de utilização (folheto informativo)	

Nota

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

Nota

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

6.2 Conservação e manuseamento



- Conserve os cartuchos e reagentes do ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture entre 2 °C e 28 °C.
- Não utilize reagentes ou cartuchos que tenham ultrapassado o prazo de validade.
- Não abra um cartucho até estar pronto para realizar o teste.
- Utilize o cartucho e os reagentes dentro de 30 minutos após a abertura da tampa do cartucho.
- Não utilize nenhum reagente que esteja turvo ou que apresente alteração da cor.

7. Materiais necessários mas não fornecidos

- Sistema GeneXpert Dx (o número de catálogo varia consoante a configuração): Instrumento GeneXpert, computador com software exclusivo GeneXpert versão 4.0 ou superior, lápis ótico para leitura de código de barras e manual do utilizador
- Impressora: Caso necessite de uma impressora, contacte a assistência técnica da Cepheid para tratar da aquisição de uma impressora recomendada.
- Agitador de vórtice
- Pipetas de transferência estéreis, descartáveis

8. Materiais disponíveis mas não fornecidos


KWIK-STIK™ da Microbiologics, n.º de catálogo 0158MRSA e n.º de catálogo 0360MSSA, como controlos positivos, e n.º 0371MSSE (*Staphylococcus epidermidis* sensível à metilina) como controlo negativo.

9. Advertências e precauções



- Trate todas as amostras biológicas, incluindo os cartuchos usados, como sendo capazes de transmitir agentes infecciosos. Dado que é frequentemente impossível saber quais as amostras biológicas que poderão ser infecciosas, todas devem ser tratadas aplicando as precauções padrão. Orientações para o manuseamento de amostras estão disponíveis nos CDC (Centers for Disease Control and Prevention)⁶ dos EUA e no Clinical and Laboratory Standards Institute.⁷
 - Siga os procedimentos de segurança da sua instituição quando trabalhar com químicos e manusear amostras biológicas.
 - O ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture não fornece resultados de testes de suscetibilidade antimicrobiana. É necessário tempo adicional para cultura e para realizar testes de suscetibilidade.
 - Não substitua os reagentes do ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture por outros reagentes.
 - Não abra a tampa do cartucho do ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture, exceto ao adicionar a amostra e os reagentes ou ao repetir um teste.
 - Não utilize um cartucho que tenha caído ou sido agitado depois de ter adicionado a amostra e o reagente.
 - Não utilizar um cartucho que tenha um tubo de reação danificado.
- ⌚
- Cada cartucho de utilização única do ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture é utilizado para processar um teste. Não reutilize cartuchos gastos.
 - Amostras biológicas, dispositivos de transferência e cartuchos usados devem ser considerados como tendo potencial de transmissão de agentes infecciosos que exigem precauções padrão. Siga os procedimentos relativos a resíduos ambientais da sua instituição relativamente à eliminação correta de cartuchos usados e reagentes não usados. Estes materiais podem apresentar características de resíduos químicos perigosos que exigem procedimentos de eliminação nacionais ou regionais específicos. Se as regulamentações nacionais ou regionais não disponibilizarem uma indicação clara sobre a eliminação correta, as amostras biológicas e os cartuchos usados devem ser eliminados de acordo com as diretrizes relativas ao manuseamento e à eliminação de resíduos médicos da OMS (Organização Mundial da Saúde).¹¹
 - Podem ser utilizados os seguintes meios de hemocultura no ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture:
 - Meio BACTEC™ PEDS PLUS™/F
 - Meio BACTEC™ Plus aeróbico/F
 - Meio BACTEC™ Plus anaeróbico/F
 - Meio BACTEC™ padrão anaeróbico/F
 - Meio BACTEC™ padrão/10 aeróbico/F
 - Frascos de cultura BACTEC™ LYTIC/10 anaeróbico/F
 - bioMérieux BacT/ALERT SA padrão aeróbico
 - bioMérieux BacT/ALERT SN padrão anaeróbico
 - VersaTREK REDOX 1® (aeróbico)
 - VersaTREK REDOX 2® (anaeróbico)
 - Meios de hemocultura que contenham carvão ativado não podem ser utilizados com o ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture.
 - Teste com o ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture apenas frascos de hemocultura que sejam positivas para crescimento microbiano.

10. Perigos químicos^{9,10}

- Pictograma de perigo GHS da ONU: 
- Palavra-sinal: ATENÇÃO
- **Advertências de perigo GHS da ONU**
 - Nocivo por ingestão
 - Provoca irritação cutânea
 - Provoca irritação ocular grave
- **Recomendações de prudência GHS da ONU**
 - **Prevenção**
 - Lavar cuidadosamente após manuseamento.
 - Não comer, beber ou fumar durante a utilização deste produto.
 - Evitar a libertação para o ambiente.
 - Usar luvas de proteção/vestuário de proteção/proteção ocular/proteção facial
 - **Resposta**
 - SE ENTRAR EM CONTACTO COM A PELE: lavar com sabonete e água abundantes.
 - Retirar a roupa contaminada e lavá-la antes de a voltar a usar.
 - Tratamento específico, ver informação de primeiros-socorros suplementar.
 - Em caso de irritação cutânea: consulte um médico.
 - SE ENTRAR EM CONTACTO COM OS OLHOS: enxaguar cuidadosamente com água durante vários minutos. Se usar lentes de contacto, retire-as, se tal lhe for possível. Continuar a enxaguar.
 - Caso a irritação ocular persista: consulte um médico
 - EM CASO DE INGESTÃO: caso sinta indisposição, contacte imediatamente um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS ou um médico.
 - Enxaguar a boca.
 - **Armazenamento/Eliminação**
 - Eliminar o conteúdo e/ou recipiente de acordo com a regulamentação local, regional, nacional e/ou internacional

11. Colheita, transporte e conservação de amostras

1. Depois da determinação de positividade, retire os frascos de hemocultura da incubação. Deverá ser realizada uma coloração de Gram na hemocultura positiva seguindo o procedimento laboratorial padrão. Se não puder remover o frasco de hemocultura do instrumento quando este é inicialmente detetado como positivo, remova-o assim que tal for possível.
2. Para frascos de hemoculturas positivas determinadas como cocos Gram-positivos em aglomerados (GPCC) ou cocos Gram-positivos individuais (GPC) por coloração de Gram, remova uma alíquota de 1 ml da amostra de meio líquido bem misturado e rotule com a ID da amostra.

Nota

Os resultados das hemoculturas são críticos para os cuidados prestados ao paciente. Siga as orientações e políticas estabelecidas no seu laboratório/na sua instituição para notificar (por meio verbal, escrito ou eletrónico) os prestadores de cuidados de saúde sobre resultados de hemocultura positiva.

3. Se não realizar o teste com o ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture imediatamente, conserve a alíquota a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C no prazo de 30 minutos após a remoção do frasco de hemocultura. A alíquota de hemocultura positiva deverá ser testada pelo ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture no prazo de 4 horas após a remoção do frasco de hemocultura positiva.

12. Cultura microbiológica

Em relação aos métodos de cultura de MRSA, siga os atuais procedimentos operacionais padrão para laboratório. Para cultura, as restantes amostras de zaragatoa não testadas deverão ser colocadas em sistemas de transporte adequados e a cultura deverá ser efetuada dentro de 4 dias.

13. Procedimento

13.1 Preparação do cartucho

Importante Inicie o teste no período de 15 minutos após a adição do reagente de eluição ao cartucho.

Para adicionar a amostra e o reagente de eluição ao cartucho:

1. Retire o cartucho e o frasco do reagente de eluição do kit.
2. Utilizando a pipeta de transferência pequena, transfira uma gota de hemocultura positiva (50 µl) para o tubo contendo o reagente de eluição.

Nota Utilize gaze estéril no manuseamento da zaragatoa para minimizar o risco de contaminação.

3. Feche a tampa do frasco de eluição e agite no agitador de vórtice na velocidade máxima durante 10 segundos.
4. Abra a tampa do cartucho. Utilizando uma pipeta de transferência estéril, transfira todo o conteúdo do reagente de eluição para a câmara de amostra do cartucho do ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture.
5. Fechar a tampa do cartucho.

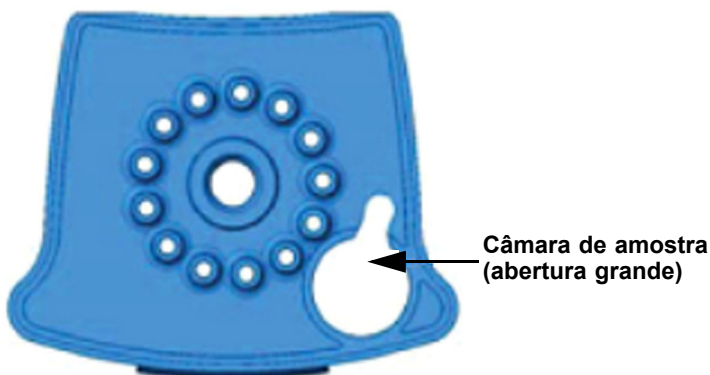


Figura 1. Cartucho do ensaio MRSA/SA Blood Culture (vista de cima)

13.2 Iniciar o teste

Importante Antes de iniciar o teste, certifique-se de que o ficheiro de definição do ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture foi importado para o software.

Esta secção enumera os passos predefinidos para utilizar o sistema do instrumento GeneXpert. Para obter instruções detalhadas, consulte o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Dx*.

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

1. Ligue o instrumento GeneXpert Dx e depois ligue o computador. O software GeneXpert iniciará automaticamente ou pode ser necessário clicar duas vezes no ícone de atalho do software GeneXpert Dx no ambiente de trabalho do Windows®.
2. Inicie sessão no software do sistema GeneXpert Dx utilizando o seu nome de utilizador e palavra-passe.
3. Na janela do sistema GeneXpert Dx, clique em Criar teste (Create Test). A janela Criar teste (Create Test) abre-se.
4. Leia a ID do paciente (Patient ID) (opcional). Se digitar a ID do paciente (Patient ID), assegure-se de que digita a ID do paciente (Patient ID) correta. A ID do paciente (Patient ID) é associada aos resultados do teste e é mostrada na janela Ver resultados (View Results).
5. Leia ou introduza a ID da amostra (Sample ID). Se digitar a ID da amostra (Sample ID), assegure-se de que digita a ID da amostra (Sample ID) correta. A ID da amostra (Sample ID) é associada aos resultados do teste e é visualizada na janela Ver resultados (View Results).

- Realize a leitura do código de barras do cartucho do ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture. Utilizando a informação do código de barras, o software preenche automaticamente as caixas dos seguintes campos: Selecionar ensaio (Select Assay), ID lote de reagente (Reagent Lot ID), N/S do cartucho (Cartridge SN) e Prazo de validade (Expiration Date).

Nota

Se o código de barras no cartucho do ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture não puder ser lido digitalmente, repita o teste com um novo cartucho.

- Faça clique em **Iniciar teste (Start Test)**. Introduza a sua palavra-passe na caixa de diálogo que aparece.
- Abra a porta do módulo do instrumento com a luz verde a piscar e carregue o cartucho.
- Feche a porta. O teste começa e a luz verde para de piscar. Quando o teste termina, a luz verde desliga-se.
- Espere até que o sistema destranque o fecho da porta antes de abrir a porta do módulo e retirar o cartucho.
- Elimine os cartuchos usados num recipiente apropriado para resíduos de amostras, de acordo com as práticas padrão da sua instituição.

14. Visualização e impressão de resultados

Esta secção discrimina os passos básicos para a visualização e a impressão dos resultados. Para obter instruções detalhadas sobre como ver e imprimir os resultados, consulte o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Dx*.

- Clique no ícone **Ver resultados (View Results)** para visualizar os resultados.
- Após a conclusão do teste, clique no botão **Relatório (Report)** da janela Ver resultados (View Results) para visualizar e/ou gerar um relatório em ficheiro PDF.

15. Controlo de qualidade

15.1 Controlos de qualidade integrados

CONTROL

Cada teste inclui um controlo de processamento da amostra (Sample Processing Control, SPC) e um controlo de verificação da sonda (Probe Check Control, PCC).

- Controlo de processamento da amostra (SPC – Sample Processing Control)** — Assegura que a amostra foi corretamente processada. O SPC contém esporos de *Bacillus globigii*, sob a forma de um bolo seco de esporos que está incluído em cada cartucho para verificar o processamento adequado da amostra do ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture. O SPC verifica se ocorreu lise do *Staphylococcus aureus*, se os organismos estão presentes e se o processamento da amostra é adequado. Adicionalmente, este controlo deteta a inibição do ensaio de PCR em tempo real associada à amostra. O SPC deve ser positivo em amostras negativas e pode ser negativo ou positivo em amostras positivas. O SPC é aprovado se preencher os critérios de aceitação validados.
- Controlo de verificação da sonda (PCC – Probe Check Control)** — Antes do início da reação PCR, o sistema GeneXpert Dx mede o sinal de fluorescência das sondas para monitorizar a reidratação da esfera, o enchimento do tubo de reação, a integridade da sonda e a estabilidade do corante. A verificação da sonda é aprovada se corresponder aos critérios de aceitação atribuídos.

15.2 Controlos externos

Podem ser utilizados KWIK-STIK™ (Microbiologics, n.º de catálogo 0158MRSA e n.º de catálogo 0360SA como controlos positivos e n.º 0371MSSE como controlo negativo) para formação, testes de proficiência e CQ externo do sistema GeneXpert Dx. Podem ser utilizados controlos externos de acordo com organizações de acreditação locais, estatais e federais, consoante aplicáveis. Siga o procedimento de controlo externo da Microbiologics descrito abaixo:

- Rasgue a bolsa pelo entalhe e retire o KWIK-STIK.
- Aperte o fundo da ampola na tampa para libertar o fluido hidratante.
- Segure verticalmente e bata levemente com o dedo para facilitar o fluxo de fluido através da haste para o fundo da unidade que contém a microesfera.
- Para facilitar a dissolução da microesfera de células liofilizadas, esmague a microesfera e aperte suavemente a câmara inferior.
- Desmonte o KWIK-STIK para libertar a zaragatoa e insira-a no tubo que contém o reagente de eluição (tampa preta).
- A zaragatoa KWIK-STIK está agora pronta para o teste com o ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture.

16. Interpretação dos resultados

Os resultados são interpolados pelo sistema GeneXpert Dx através da medição de sinais fluorescentes e algoritmos de cálculo integrados, sendo mostrados na janela **Ver resultados (View Results)**. Os resultados possíveis são:

Tabela 1. Resultados e interpretação do ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture

Resultado	Interpretação
MRSA POSITIVO/ SA POSITIVO (MRSA POSITIVE/ SA POSITIVE) Figura 2	Sequências de ADN-alvo de MRSA detetadas/Sequência de ADN-alvo de SA detetada. <ul style="list-style-type: none"> • MRSA POSITIVO (MRSA POSITIVE) — Todos os alvos de MRSA têm um Ct (limiar de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) superior à definição mínima. • SPC — NA (não aplicável); o SPC é ignorado porque a amplificação do MRSA poderá interferir com este controlo. • Verificação da sonda — APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
MRSA NEGATIVO/ SA POSITIVO (MRSA NEGATIVE/ SA POSITIVE)	<ul style="list-style-type: none"> • Sequências de ADN-alvo de MRSA não detetadas/Sequência de ADN-alvo de SA detetada. • SA POSITIVO (SA POSITIVE) — O alvo de SA tem um Ct (limiar de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) superior à definição mínima. • SPC — NA (não aplicável); o SPC é ignorado porque a amplificação do SA poderá interferir com este controlo. • Verificação da sonda — APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados. • Um resultado positivo do teste não indica necessariamente a presença de organismos viáveis. Presume-se, no entanto, a presença de SA.
MRSA NEGATIVO/ SA NEGATIVO (MRSA NEGATIVE/ SA NEGATIVE) Figura 3	<ul style="list-style-type: none"> • A sequência de ADN-alvo do <i>Staphylococcus aureus</i> não foi detetada. O SPC preenche os critérios de aceitação. • NEGATIVO (NEGATIVE) — O ADN-alvo de <i>Staphylococcus aureus</i> não foi detetado. • SPC — APROVADO (PASS); o SPC tem um Ct (limiar de ciclo) dentro do intervalo válido e um endpoint (ponto final) superior à definição mínima. • Verificação da sonda — APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
INVÁLIDO (INVALID) Figura 4	<ul style="list-style-type: none"> • A presença ou ausência de sequências-alvo de MRSA/SA não pode ser determinada; repita o teste com uma amostra nova. O SPC não cumpre os critérios de aceitação, a amostra não foi processada adequadamente ou a PCR foi inibida. • INVÁLIDO (INVALID) — A presença ou ausência de ADN de <i>Staphylococcus aureus</i> não pode ser determinada. • SPC — FALHOU (FAIL) — O resultado alvo do SPC é negativo e o Ct (limiar de ciclo) do SPC não está dentro do intervalo válido e o endpoint (ponto final) é inferior à definição mínima. • Verificação da sonda — APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.

Tabela 1. Resultados e interpretação do ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture (continuação)

Resultado	Interpretação
ERRO (ERROR)	<ul style="list-style-type: none"> A presença ou ausência de MRSA/SA não pode ser determinada; repita o teste com uma amostra nova. O controlo de verificação da sonda falhou, provavelmente devido a um tubo de reação que não foi enchido adequadamente, a um problema de integridade da sonda ou porque os limites de pressão máxima foram excedidos. MRSA — SEM RESULTADO (NO RESULT) SA — SEM RESULTADO (NO RESULT) SPC — SEM RESULTADO (NO RESULT) Verificação da sonda — FALHOU (FAIL)*; um ou mais dos resultados de verificação da sonda falharam. *Se a verificação da sonda foi aprovada, o erro é causado pela falha de um dos componentes do sistema.
SEM RESULTADO (NO RESULT)	<ul style="list-style-type: none"> A presença ou ausência de sequências de ADN-alvo de MRSA/SA não pode ser determinada; repita o teste de acordo com as instruções da secção abaixo. Não foram recolhidos dados suficientes para produzir um resultado de teste. Isto pode ocorrer, por exemplo, se o operador parou um teste que estava em curso. MRSA — SEM RESULTADO (NO RESULT) SA — SEM RESULTADO (NO RESULT) SPC — SEM RESULTADO (NO RESULT) Verificação da sonda — NA (não aplicável)

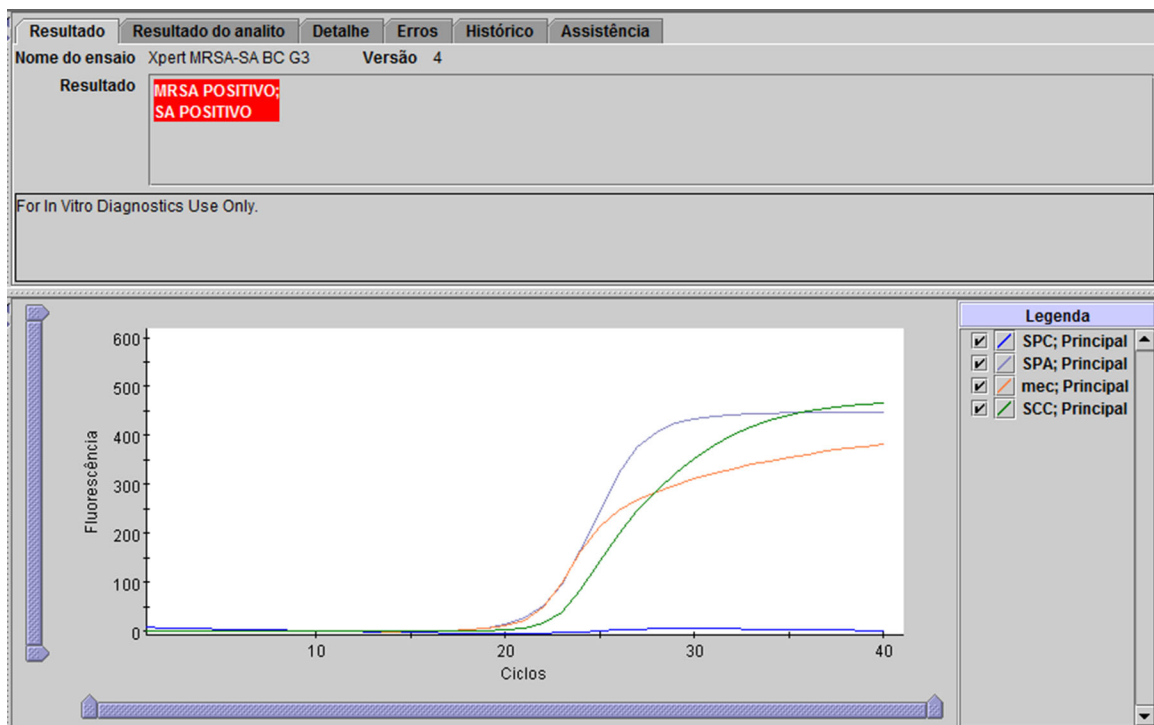


Figura 2. Exemplo de um resultado positivo para MRSA

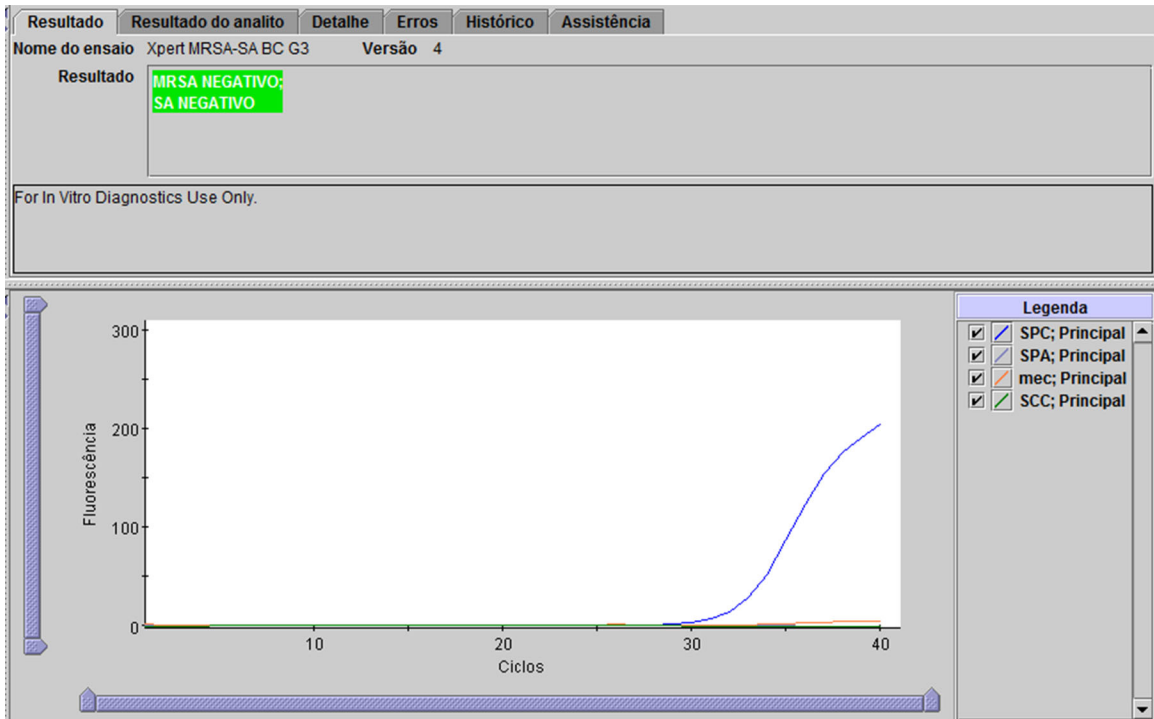


Figura 3. Exemplo de um resultado negativo

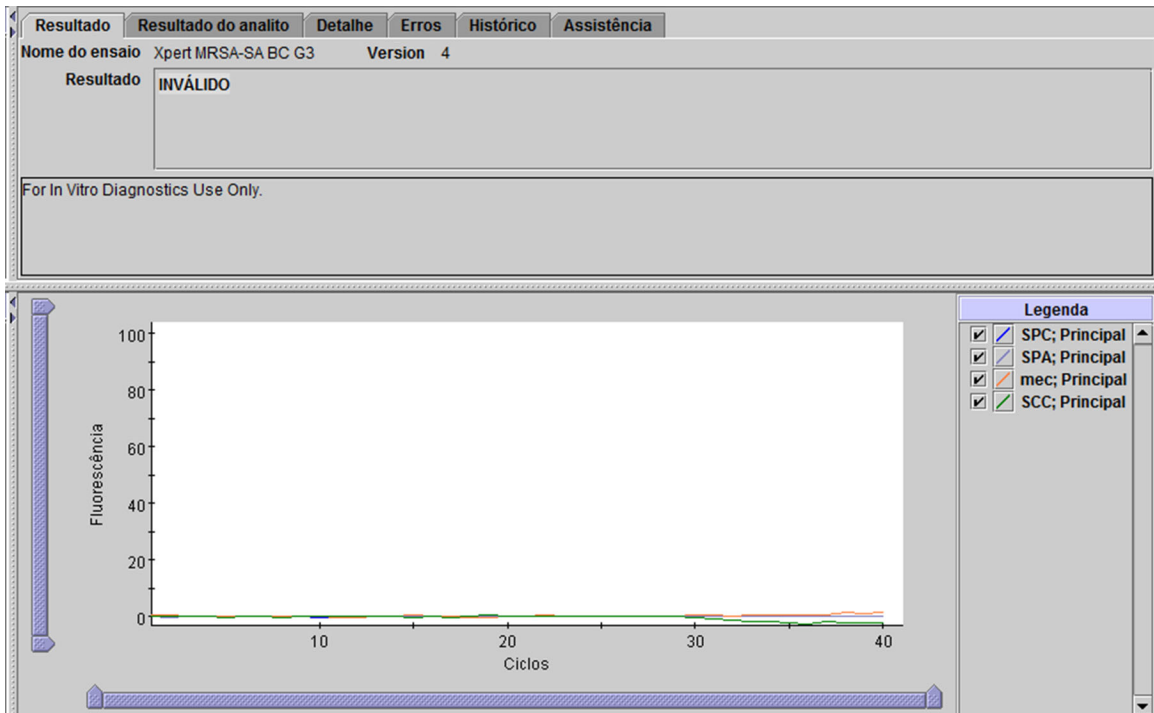


Figura 4. Exemplo de um resultado inválido

17. Motivos para repetir o ensaio

17.1 Motivo para repetir o teste

Se ocorrer algum dos resultados de teste referidos abaixo, repita o teste utilizando um novo cartucho (não reutilize o cartucho). Realize o procedimento de repetição do teste dentro de 3 horas da obtenção do resultado indeterminado.

- Um resultado **INVÁLIDO (INVALID)** indica que o controlo SPC falhou. A amostra não foi processada adequadamente ou a PCR foi inibida.
- Um resultado **ERRO (ERROR)** indica que o controlo de verificação da sonda falhou e que o ensaio foi abortado, possivelmente devido ao tubo de reação não ter sido adequadamente enchido, à deteção de um problema de integridade da sonda de reagente ou a terem sido excedidos os limites de pressão máxima.
- **SEM RESULTADO (NO RESULT)** indica que os dados colhidos foram insuficientes. Por exemplo, o utilizador parou um teste que estava a decorrer. Para realizar a repetição do teste:
 - Transfira o restante conteúdo da câmara de amostra do cartucho para um novo reagente de eluição.
 - Coloque no agitador de vórtice e adicione a totalidade do conteúdo do reagente de eluição à câmara de amostra do novo cartucho do ensaio MRSA/SA Blood Culture.
 - Feche a tampa e inicie o novo teste.

17.2 Procedimento de repetição do teste

Se o desempenho do CQ externo não for o esperado, repita o teste de controlo externo e/ou contacte a Cepheid para assistência. Para realizar a repetição do teste:

Se a repetição do teste se realizar dentro de 3 horas da obtenção de um resultado indeterminado*:

1. Transfira os restantes conteúdos da câmara de amostra para um novo reagente de eluição utilizando uma pipeta de transferência descartável.
2. Coloque no agitador de vórtice e adicione todo o conteúdo do reagente de eluição à câmara de amostra do novo cartucho do ensaio MRSA/SA Blood Culture.
3. Feche a tampa e inicie o novo teste.

* Se a repetição do teste não puder ser realizada dentro de 3 horas, utilize uma amostra nova.

18. Limitações

- O desempenho do ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture foi validado utilizando apenas os procedimentos detalhados neste folheto informativo. Qualquer modificação destes procedimentos pode alterar o desempenho do teste. Os resultados do ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture deverão ser interpretados em conjunção com outros dados laboratoriais e clínicos de que o médico disponha.
- Meios de hemocultura que contenham carvão ativado não podem ser utilizados com o ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture.
- O ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture poderá gerar resultados falsos negativos para MRSA ao testar *S. aureus* com resistência limite à oxacilina (BORSA). O mecanismo de resistência à oxacilina em estirpes BORSA deve-se a uma maior produção de B-lactamases, não ao gene *mecA*. As estirpes BORSA com CIM de oxacilina entre 4 µg/ml e 8 µg/ml são consideradas como tendo resistência limite, mas seriam indicadas como negativas para MRSA pelo ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture. As estirpes BORSA são raras nos EUA.
- O ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture pode gerar resultados falsos negativos para MRSA ao testar *S. aureus* modificado (MOD-SA). O mecanismo de resistência à oxacilina em estirpes MOD-SA deve-se a alterações na afinidade das proteínas de ligação à penicilina para a oxacilina, não ao gene *mecA*. Os MOD-SA com CIM de oxacilina entre 4 µg/ml e 8 µg/ml são considerados com resistência limite, mas seriam indicados como negativos para MRSA pelo ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture. As estirpes MOD-SA são raras nos EUA. Resultados de teste incorretos podem ser originados por uma incorreta colheita de amostras, incumprimento dos procedimentos recomendados para colheita, manuseamento e conservação de amostras, erro técnico, troca de amostras ou porque o número de organismos na amostra é demasiado baixo para ser detetado pelo teste. Para se evitarem resultados incorretos, é necessária uma cuidadosa conformidade com as instruções deste folheto.
- Dado que a deteção de MRSA e SA depende do número de organismos presentes na amostra, resultados fiáveis dependem da colheita, manuseamento e conservação de amostras adequados.
- Um resultado positivo do teste não indica necessariamente a presença de organismos viáveis. Presume-se, no entanto, a presença de MRSA ou SA.
- Os testes com o ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture deverão ser utilizados como adjuvantes a outros métodos disponíveis.

- Mutações ou polimorfismos nas regiões de ligação do iniciador (primer) ou da sonda poderão afetar a detecção de variantes de MRSA novas ou desconhecidas, originando um resultado falso negativo.
- Numa cultura mista contendo MRSA e SA, o LoD do MRSA é variável quando estão presentes concentrações extremamente elevadas de SA. Foi observada interferência do SA numa razão MRSA:SA de 1:1x10⁶.
- O teste Xpert MRSA/SA Blood Culture poderá gerar um resultado falso positivo para MRSA ao testar uma amostra contendo tanto staphylococcus resistente à meticilina coagulase-negativo (Methicillin-Resistant Coagulase-Negative Staphylococcus, MRCNS) como *staphylococcus aureus*, suscetível à meticilina.
- Tal como com todos os testes para diagnóstico *in vitro* baseados em PCR, podem ser detetados níveis extremamente baixos do alvo inferiores ao LoD do ensaio, mas os resultados podem não ser reprodutíveis.
- O resultado do ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture pode por vezes ser **INVÁLIDO (INVALID)**, devido a uma falha do controlo SPC, **ERRO (ERROR)** ou **SEM RESULTADO (NO RESULT)**, sendo necessária a repetição do teste, o que poderá originar um atraso na obtenção de resultados finais.
- Devido ao fator de diluição associado ao procedimento de repetição de teste, é possível que as amostras positivas para MRSA ou SA muito próximas do, ou equivalentes ao, limite de detecção (LoD) do ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture possam originar um resultado falso negativo na repetição do teste.

19. Substâncias interferentes

Foi realizado um estudo para avaliar os efeitos potencialmente inibidores, se existentes, de substância(s) encontrada(s) em amostras de hemocultura positiva utilizando o ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture. As substâncias potencialmente inibidoras podem incluir, entre outras, sangue e componentes do meio de hemocultura. As substâncias foram testadas não diluídas em réplicas de três com células de MRSA adicionadas perto do limite de detecção (~2,5 x LoD) e superior a este (~10 x LoD).

- Em comparação com os controlos tampão, não foram observados quaisquer efeitos inibitórios na presença de meio líquido de digerido de caseína de soja aeróbico/anaeróbico padrão BACTECT™ (Becton Dickinson) contendo o anticoagulante SPS ou meios aeróbicos/anaeróbicos “PLUS” contendo resinas de permuta iónica ou não iónicas adsorventes para remover antimicrobianos.
- Em comparação com os controlos tampão, não foram observados quaisquer efeitos inibitórios na presença de meio líquido de tripticase de soja aeróbico/anaeróbico padrão BacT/ALERT® (bioMérieux) contendo o anticoagulante SPS.
- Em comparação com os controlos tampão, não foram observados quaisquer efeitos inibitórios na presença de sangue total.

20. Características do desempenho

20.1 Desempenho clínico

As características do desempenho do ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture foram determinadas num estudo multicêntrico de investigação prospetiva em cinco instituições (4 nos Estados Unidos e 1 na União Europeia), comparando o ensaio MRSA/SA Blood Culture no sistema GeneXpert (ensaio Xpert MRSA/SA) com cultura. Os sujeitos incluíram indivíduos cujas hemoculturas foram positivas para crescimento. O estudo incluiu amostras provenientes de nove tipos diferentes de frascos de hemocultura proveniente de pacientes adultos e um frasco de hemocultura proveniente de pacientes pediátricos. Foram excluídos frascos de hemocultura contendo carvão.

Foi testada uma alíquota de cada frasco de hemocultura utilizando o ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture e o método de cultura. Os métodos de cultura variaram consoante o centro, mas a suscetibilidade a oxacilina/meticilina foi determinada em todos os centros através do teste de difusão em disco utilizando um disco de 30 µg de cefoxitina e cutoff de 21 mm/22 mm.

O desempenho do ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture foi calculado em relação aos resultados da cultura.

20.2 Resultados totais

Foi testado um total de 406 amostras para MRSA e SA com o ensaio Xpert e cultura: 212 amostras nos EUA e 194 amostras na UE.

O ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture identificou 98,3% das amostras positivas para MRSA e 99,4% das amostras negativas para MRSA em relação ao método de cultura. Para as amostras testadas, o valor preditivo positivo para MRSA foi de 96,6% e o valor preditivo negativo para MRSA foi de 99,7%.

O ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture identificou 100% das amostras positivas para SA e 98,6% das amostras negativas para SA em relação ao método de cultura. Para as amostras testadas, o valor preditivo positivo para SA foi de 96,7% e o valor preditivo negativo para SA foi de 100%.

Tabela 2. MRSA — centros EUA e UE combinados

		Cultura				
		+	-			
Ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture	+	57	2	59	Sens.	98,3%
	-	1 ^a	346	347	Esp.	99,4%
		58	348	406		

^a A única amostra falsa negativa obtida no teste com o ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture foi posteriormente analisada através do teste com aglutinação em látex PBP2a (Oxiod, RU) utilizando métodos laboratoriais padrão. Os resultados do teste acima mencionado demonstraram que este isolado produziu penicilinase em excesso, tendo sido incorretamente identificada como MRSA por cultura.

Tabela 3. SA — centros EUA e UE combinados

		Cultura				
		+	-			
Ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture	+	120	4	124	Sens.	100%
	-	0	282	282	Esp.	98,6%
		120	286	406		

21. Desempenho analítico

21.1 Especificidade analítica

Foram testadas 98 culturas da American Type Culture Collection (ATCC) e 7 estirpes da Network on Antimicrobial Resistance in *Staphylococcus aureus* (NARSA) representando espécies filogeneticamente relacionadas com o *Staphylococcus aureus* ou aquelas potencialmente encontradas no ambiente hospitalar, 29 estirpes de estafilococos sensíveis à meticilina e coagulase-negativos e 9 estirpes de estafilococos resistentes à meticilina e coagulase-negativos, utilizando o ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture. Os organismos testados representavam 74 espécies Gram-positivas, 28 Gram-negativas, 3 leveduras, 95 aeróbicas e 10 anaeróbicas. Duas ou mais réplicas de cada isolado foram testadas entre 1,7 e 3,2 unidades McFarland. Nas condições deste estudo, todos os isolados foram indicados como negativos para MRSA e negativos para SA; nenhum dos isolados foi detetado pelo ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture. Foram incluídos no estudo controlos positivos e negativos. A especificidade era de 100%.

21.2 Ubiquidade analítica (inclusividade)

A ubiquidade analítica (inclusividade) do ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture foi determinada utilizando 25 estirpes de *Staphylococcus aureus*, fornecidas pelo Dr. Fred C. Tenover dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Estas amostras foram indicadas como sendo representativas de estirpes de MRSA e MSSA atualmente encontradas na comunidade dos cuidados de saúde. Todas as estirpes foram testadas em triplicado utilizando 100 µl de suspensão de células em fase estacionária diluída 10 milhões de vezes. O painel consiste em estirpes de MRSA representantes dos tipos II, IV, IVa, IVb e IVc de SCC_{mec}, para além de diversos tipos desconhecidos. Os dados fornecidos pelo CDC indicam que estas estirpes, quando caracterizadas por eletroforese de gel em campo pulsado (PFGE), representam inúmeros tipos USA, incluindo USA100, a estirpe adquirida em hospital mais comum, e USA300 e USA400, as estirpes adquiridas na comunidade mais comuns.⁸

Tal como mostrado na Tabela 4, todas as estirpes de MRSA foram corretamente indicadas como positivas para MRSA e positivas para SA utilizando o ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture. Adicionalmente, cada estirpe de MSSA foi corretamente indicada como negativa para MRSA e positiva para SA. Depois de comunicados ao CDC, os resultados do CHROMagar e do ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture revelaram que o ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture não identificou corretamente a amostra 95:99. A amostra 95:99 estava incorretamente rotulada pelo CDC. A amostra 95:99 foi corretamente indicada como negativa para MRSA e negativa para SA pelo ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture. As unidades formadoras de colónias por ensaio foram determinadas por contagem de placas em duplicado.

Tabela 4. Ubiquidade analítica do ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture

ID do laboratório	Remetente	Fonte	Tipo de PFGE	Tipo SCC _{mec}	Resultado de MRSA no CHROMagar	Resultado do ensaio Xpert MRSA/SA BC	Ct do SPC	Ct do spa	Ct do mecA	Ct do SCC	UFC por ensaio
94:1013	VT	Lesão cutânea	USA1000	IV	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	34,7	30,7	31	32,6	152
95:99 ^a	CT	Sangue	USA500	IV	-	MRSA NEGATIVO; SA NEGATIVO (MRSA NEGATIVE; SA NEGATIVE)	34,1	0	0	0	37
96:308	NM	Fezes	USA900	MSSA	-	MRSA NEGATIVO; SA POSITIVO (MRSA NEGATIVE; SA POSITIVE)	34	29,4	0	0	201
96:281	NC	Sangue	USA200	II	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	33,4	33,6	34	35,3	101
148-99	NY	Sangue	USA600	II	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	34,3	33,2	33,1	35,2	43
182-99	MN	Desconhecido	USA400	IVa	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	43,7	26,7	27,1	28,7	417
18626	OH	Sangue	USA100	II	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	34,8	30,7	31	32,7	138
0:50	TN	Fezes	USA600	tipo não identificado	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	33,6	31,2	31,4	33,2	115
0-25-4	MS	Nasal	USA700	IVa	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	35,5	29,1	29,3	30,9	178
0-25-37	MS	Pele/tecido mole	USA300	IVa	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	34,7	32,3	32,7	34,2	94
1-1-81	WA	Nasal	USA400	tipo não identificado	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	34,3	33	33,7	35,5	106

Tabela 4. Ubiquidade analítica do ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture (continuação)

ID do laboratório	Remetente	Fonte	Tipo de PFGE	Tipo SCC _{mec}	Resultado de MRSA no CHROMagar	Resultado do ensaio Xpert MRSA/SA BC	Ct do SPC	Ct do spa	Ct do mecA	Ct do SCC	UFC por ensaio
1-1-493	WA	Ferida	USA800	IV	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	33,7	31,5	31,7	33,4	113
N7129	NHANES	Nasal	USA900	MSSA	-	MRSA NEGATIVO; SA POSITIVO (MRSA NEGATIVE; SA POSITIVE)	34,3	29,9	0	0	84
107-03	NV	Sangue	USA200	tipo não identificado	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	34	33	33,3	34,9	99
GA201	GA-ABC	Desconhecido	USA100	II	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	33,6	32,3	32,4	34	95
GA217	GA-ABC	Desconhecido	USA300	IVb	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	33,6	30,8	31,2	33	121
GA229	GA-ABC	Desconhecido	USA500	IV	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	37,8	31,7	31,9	33,3	81
7031	AK	Abcesso	USA1100	IVa	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	34,2	30,8	31,5	32,9	73
102-04	CA	Nasal	USA1200	MSSA	-	MRSA NEGATIVO; SA POSITIVO (MRSA NEGATIVE; SA POSITIVE)	33,9	29,4	0	0	110
8-03	WI	Desconhecido	USA700	tipo não identificado	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	33,3	29	29,2	30,9	202
510-04	Uruguai	Abcesso	USA1100	IVc	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	34,6	31,5	32	33,8	143
27-05	HI	Ferida	USA800	IVc	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	40,7	27,8	28,1	29,8	373

Tabela 4. Ubiquidade analítica do ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture (continuação)

ID do laboratório	Remetente	Fonte	Tipo de PFGE	Tipo SCC _{mec}	Resultado de MRSA no CHROMagar	Resultado do ensaio Xpert MRSA/SA BC	Ct do SPC	Ct do spa	Ct do mecA	Ct do SCC	UFC por ensaio
CA46	CA	Sangue	USA1000	IV	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	33,4	32,6	33,7	35,8	81
398-05	HI	Ferida	USA1000	IVb	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	33,6	32,8	33,4	35,9	59
N4151	NHANES	Nasal	USA800	IVb	+	MRSA POSITIVO; SA POSITIVO (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)	34	30,7	31,2	32,9	101

^a Amostra 95:99: Depois de comunicados ao CDC, os resultados do CHROMagar e do ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture revelaram que o ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture identificou corretamente a amostra 95:99. A amostra 95:99 estava incorretamente rotulada pelo CDC. A amostra 95:99 foi corretamente indicada como negativa para MRSA e negativa para SA pelo ensaio Xpert MRSA/SA Blood Culture. Os valores de Ct representam a média de três réplicas. As informações apresentadas nas colunas a cinzento foram fornecidas pelo Dr. Fred C. Tenover do CDC à Cepheid.

21.3 Sensibilidade analítica

Foram realizados estudos adicionais para determinar o intervalo de confiança de 95% para o limite de detecção analítico (LoD) deste ensaio. O limite de detecção é definido como o menor número de unidades formadoras de colónias (UFC) por amostra que pode ser distinguido com reprodutibilidade das amostras negativas com 95% de confiança. É definido um ciclo válido máximo de 36,0 para a análise dos dados de MRSA e SA. Qualquer resultado de spa, mecA ou SCC com um valor de Ct superior a 36,0 é indicado como negativo. Para o MRSA (células do tipo II), foram avaliadas réplicas de 20 em sete concentrações (0, 50, 75, 100, 125, 150 e 200 UFC/amostra). Para o SA, foram avaliadas réplicas de 20 em seis concentrações (0, 20, 25, 40, 50 e 60 UFC/amostra).

Nas condições do estudo e utilizando uma definição de Ct válida máxima de 36,0, os resultados indicam que a estimativa do ponto LoD para o SA é de 48,0 UFC/amostra, com um intervalo de confiança de 95% compreendido entre 42,4 UFC e 57,2 UFC. A estimativa e os intervalos de confiança foram determinados usando uma regressão logística com dados (número de positivos por número de testes para cada nível) obtidos a seis níveis (0, 20, 25, 40, 50 e 60 UFC/amostra). É de realçar que o LoD analítico para SA será indicado de forma conservadora como 58 UFC/amostra de 50 µl.

A estimativa do ponto LoD para MRSA é de 109,4 UFC/amostra, com um intervalo de confiança de 95% compreendido entre 98,8 UFC e 128,2 UFC. A estimativa e os intervalos de confiança foram determinados usando uma regressão logística com dados (número de positivos por número de testes para cada nível) obtidos a sete níveis (0, 50, 75, 100, 125, 150 e 200 UFC/amostra). É de realçar que o LoD analítico para MRSA será indicado de forma conservadora como 130 UFC/amostra de 50 µl.

Os intervalos de confiança foram determinados utilizando estimativas de probabilidade máxima nos parâmetros do modelo logístico, utilizando a matriz de variância-covariância para amostras grandes.

22. Referências

1. Mainous AG, Hueston WJ, Everett, CJ, Vanessa A. Diaz VA. Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Resistant *S aureus* in the United States, 2001-2002. *An Family Medicine*. 2006; 4(2): 132-137.
2. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32: 470-85.
3. Chaix C, Durand-Zileski I, Alberti C, Buisson B. Control of Endemic Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. *JAMA* 1999; 282(19): 1745-51.
4. Shopsin B, Kreiswirth BN. Molecular Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerging Infectious Diseases* 2001; 7(2) 323-6.
5. Salgado CD et al. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Meta-analysis of Prevalence and Risk Factors. *CID* 2003; 36: 131.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
8. McDougal L, Steward C, Killgore G, Chaitram J, McAllister S, Tenover F. Pulsed-Field Gel Electrophoresis Typing of Oxacillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates from the United States: Establishing a national Database. *J Clin Micro* 2003; 41(11): 5113-20.
9. REGULATION (EO) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing. List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/EC (amending Regulations (EO) No 1907/2007)
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R, pt. 1910, subpt. Z).
11. World Health Organization. Safe management of wastes from health-care activities. 2nd Edition. WHO, 2014. Accessed April 20, 2018 at http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/wastemanag/en/.

23. Locais das sedes da Cepheid

Sede corporativa	Sede europeia
Cepheid 904 Caribbean Drive Sunnyvale, CA 94089 EUA	Cepheid Europe SAS Vira Solelh 81470 Maurens-Scopont França
Telefone: +1 408.541.4191	Telefone: +33 563 825 300
Fax: +1 408.541.4192	Fax: +33 563 825 301
www.cepheid.com	www.cepheidinternational.com/

24. Assistência Técnica

Antes de contactar a Cepheid Technical Support, reúna as seguintes informações:

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

Informações de contacto

Estados Unidos da América

Telefone: + 1 888 838 3222

E-mail: techsupport@cepheid.com

França















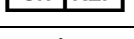

Telefone: + 33 563 825 319

E-mail: support@cepheideurope.com

As informações de contacto para outros escritórios da assistência técnica da Cepheid estão disponíveis no nosso website: www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

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

25. Tabela de símbolos

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Não reutilizar
	Código do lote
	Marca CE – Conformidade Europeia
	Consulte as instruções de utilização
	Cuidado
	Fabricante
	País de fabrico
	Contém suficiente para <n> testes
	Controlo
	Prazo de validade
	Limites de temperatura
	Riscos biológicos
	Mandatário na Suíça
	Importador



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Suécia

Produto da Suécia



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



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



