

Xpert® *C. difficile*

REF GXCDIFFICILE-10

REF GXCDIFFICILE-120

For Information Only - Not A Controlled Copy

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid®, the Cepheid logo, GeneXpert® and Xpert® are trademarks of Cepheid. Windows® is a trademark of Microsoft Corporation.

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 THIS PACKAGE INSERT. 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 © Cepheid 2019. All rights reserved.

Declarações relativas a marcas registadas, patentes e copyright

Cepheid®, o logótipo da Cepheid, GeneXpert® e Xpert® são marcas registadas da Cepheid. Windows® é uma marca comercial da Microsoft Corporation.

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 ESTE FOLHETO INFORMATIVO. 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 © Cepheid 2019. Todos os direitos reservados.



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
EUA
www.cephheid.com

Xpert[®] C. difficile

Apenas para utilização em diagnóstico *in vitro*.



1 Nome proprietário

Xpert[®] C. difficile

2 Nome comum ou usual

Ensaio Xpert C. difficile

3 Utilização prevista

O ensaio Xpert C. difficile da Cepheid, efetuado no sistema GeneXpert[®] Dx da Cepheid, é um teste de diagnóstico *in vitro* qualitativo, concebido para a rápida deteção de sequências do gene da toxina B a partir de amostras fecais não formadas (líquidas ou moles) colhidas de doentes com suspeita de infeção por *Clostridium difficile* (CDI). O teste utiliza a reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real automatizada para detetar sequências do gene da toxina associadas ao C. difficile produtor de toxinas. O ensaio Xpert C. difficile destina-se a ajudar no diagnóstico de CDI. Apenas é necessária cultura concomitante se for necessária tipagem ou colheita de organismos suplementares.

4 Resumo e explicação

O *Clostridium difficile* (C. difficile) é um bacilo Gram-positivo, anaeróbio, formador de esporos que foi associado a doença, pela primeira vez, em 1978.¹ A infeção por *Clostridium difficile* (CDI) varia desde diarreia até colite pseudomembranosa potencialmente fatal.² A flora bacteriana cólica madura de um adulto saudável é geralmente resistente à colonização por C. difficile.³ Contudo, se a flora cólica normal estiver alterada, há perda de resistência à colonização. O fator de risco mais comum é a exposição a antibióticos.⁴ O fator de virulência primário do C. difficile é a citotoxina B.⁵ Os genes que codificam a toxina A (*tcdA*; a enterotoxina) e a toxina B (*tcdB*) fazem parte do locus de patogenicidade (PaLoc).^{6,7} A maioria das estirpes patogénicas é positiva para a toxina A e para a toxina B (A+B+), embora variantes de isolados negativos para a toxina A e positivos para a toxina B (A-B+) tenham sido reconhecidas como patogénicas.⁸ Algumas estirpes de C. difficile também produzem uma ADP-ribosiltransferase específica da actina, denominada CDT ou toxina binária. O locus da toxina binária contém dois genes (*cdtA* e *cdtB*) e está localizado fora do PaLoc.⁹⁻¹¹

Nos últimos anos têm ocorrido surtos de CDI causados por estirpes “hipervirulentas” e resistentes às fluoroquinolonas pertencentes ao ribotipo 027 por PCR, ao tipo NAP1 por PFGE (eletroforese em campo pulsado) e ao tipo BI por REA (análise por endonucleases de restrição).^{8,12} Estas estirpes apresentam aumento da produção de toxinas, o que está a ser atribuído a deleções no gene regulador *tcdC* e pensa-se que produzem mais esporos, resultando numa melhoria da persistência no ambiente.^{13,14}

O diagnóstico do C. difficile tem-se baseado, tradicionalmente, na deteção das toxinas A ou B. Tanto o procedimento de cultura laborioso, seguido pelos testes de citotoxicidade celular dos isolados, como o ensaio de citotoxicidade celular em amostras fecais ainda são considerados o “padrão ouro” devido à sua elevada especificidade.^{15,16} Foram desenvolvidos vários imunoenaios enzimáticos rápidos para a deteção das toxinas A e B. Contudo, estes testes têm uma sensibilidade e especificidade reduzidas comparativamente ao ensaio de citotoxicidade celular. Recentemente, desenvolveram-se métodos de PCR para a deteção da toxina A e/ou toxina B com elevada sensibilidade e especificidade quando comparados com os ensaios de citotoxicidade celular e os imunoenaios.¹⁷

5 Princípio do procedimento

O sistema GeneXpert Dx automatiza e integra a purificação de amostras, a amplificação de ácidos nucleicos e a detecção 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. Como os cartuchos são autónomos, a contaminação cruzada entre amostras é eliminada. Para uma descrição completa do sistema, consulte o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Dx (GeneXpert Dx System Operator Manual)*.

O ensaio Xpert C. difficile inclui reagentes para a detecção de C. difficile toxigénico, bem como um controlo de processamento da amostra (Sample Processing Control, SPC). O SPC está presente para controlar o processamento adequado das bactérias-alvo e para monitorizar a presença de inibidores 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.

O ensaio Xpert C. difficile da Cepheid é um teste de diagnóstico *in vitro* rápido, automatizado, concebido para a detecção qualitativa de *Clostridium difficile* produtor de toxinas diretamente a partir de amostras fecais não formadas (líquidas ou moles) de doentes com suspeita de infeção por *Clostridium difficile* (CDI). O ensaio deteta o gene da toxina B (*tcdB*). O ensaio é realizado no sistema Cepheid GeneXpert Dx.

6 Reagentes e instrumentos

6.1 Materiais fornecidos



O kit do Xpert C. difficile (GXCDIFFICILE-10) contém reagentes suficientes para o processamento de 10 amostras ou amostras de controlo de qualidade. O kit do Xpert C. difficile (GXCDIFFICILE-120) contém reagentes suficientes para o processamento de 120 amostras ou amostras de controlo de qualidade.

O kit contém o seguinte:

Ensaio Xpert C. difficile Cartuchos com tubos de reação integrados

	10	120
• Esfera 1, Esfera 2 e Esfera 3 (liofilizadas)	1 de cada por cartucho	1 de cada por cartucho
• Reagente 1 (hidróxido de sódio)	3,0 ml por cartucho	3,0 ml por cartucho
• Reagente 2	3,0 ml por cartucho	3,0 ml por cartucho
• Bolsa de reagente do Xpert C. difficile	1	1
• Reagente de amostra (tiocianato de guanidina)	10 x 2,0 ml por frasco	120 x 2,0 ml por frasco
• CD	1 por kit	1 por kit
• Ficheiros de definição do ensaio (ADF — assay definition files)		
• Instruções para importar o ADF para o software GeneXpert		
• Instruções de utilização (folheto informativo)		

Nota Estão disponíveis fichas de dados de segurança (FDS) para todos os reagentes fornecidos neste ensaio mediante pedido através da assistência técnica da Cepheid, e estão disponíveis nos websites da Cepheid (www.cephheid.com e www.cephheidinternational.com).

Nota A soroalbumina 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.

7 Materiais necessários mas não fornecidos

- Sistema GeneXpert Dx (o número de catálogo varia consoante a configuração): instrumento GeneXpert, computador com software exclusivo, leitor de códigos de barras de mão e manual do utilizador
- Impressora: caso necessite de uma impressora, contacte o seu Representante de Vendas da Cepheid para tratar da aquisição de uma impressora recomendada.
- Agitador de vórtice.
- Zaragatoa seca para transferência da amostra, tal como a zaragatoa existente no dispositivo de colheita de amostras da Cepheid (número de catálogo da Cepheid: 900-0370), zaragatoa de utilização única descartável da Cepheid (número de catálogo da Cepheid: SDPS-120) ou no sistema duplo de zaragatoa e transporte da Copan (139CFM LQ STUART)
- Pipetas de transferência descartáveis.

8 Materiais disponíveis mas não fornecidos

KWIK-STIKs™ da MicroBioLogics, n.º de catálogo 0329 (*C. difficile* toxigénico) como controlo positivo e n.º de catálogo 0527 (*C. difficile* não toxigénico) e n.º de catálogo 0331 (*C. sordelli*) como controlos negativos.

Adicionalmente, podem ser obtidas estirpes para estudos de validação juntos da ATCC e dos Centers for Disease Control and Prevention dos EUA, na divisão de promoção da qualidade dos cuidados de saúde.

9 Advertências e precauções

9.1 Gerais



- 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)¹⁹ dos EUA e no Clinical and Laboratory Standards Institute.²⁰
- Siga os procedimentos de segurança da sua instituição quando trabalhar com químicos e manusear amostras biológicas.
- Não foram estabelecidas as características do desempenho para doentes com menos de 2 anos de idade.
- O ensaio Xpert *C. difficile* não fornece resultados de suscetibilidade. É necessária uma alíquota de amostra separada e tempo adicional para fazer cultura e realizar testes de suscetibilidade.
- Não substitua os reagentes do ensaio Xpert *C. difficile* por outros reagentes.
- Não abra a tampa do cartucho do ensaio Xpert *C. difficile*, 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 os reagentes.
- Não utilizar um cartucho que tenha um tubo de reação danificado.
- Cada cartucho do ensaio Xpert *C. difficile* de utilização única é utilizado para processar um teste. Não reutilize cartuchos gastos.
- As amostras biológicas, os dispositivos de transferência e os cartuchos usados devem ser considerados como sendo capazes de transmitir agentes infecciosos, exigindo precauções padrão. Siga os procedimentos relativos a resíduos ambientais da sua instituição relativamente à eliminação correta de cartuchos usados e reagentes não usados. Estes materiais podem apresentar características de resíduos químicos perigosos que exigem procedimentos de eliminação nacionais ou regionais específicos. Se as regulamentações nacionais ou regionais não disponibilizarem uma indicação clara sobre a eliminação correta, as amostras biológicas e os cartuchos usados devem ser eliminados de acordo com as diretrizes relativas ao manuseamento e à eliminação de resíduos médicos da OMS (Organização Mundial da Saúde).
- Conserve o kit do ensaio Xpert *C. difficile* entre 2 °C e 28 °C.

9.2 Conservação e manuseamento




- Conserve os Ensaio Xpert *C. difficile* cartuchos a 2–28 °C até ao prazo de validade fornecido no rótulo da embalagem.
- Não utilize reagentes ou cartuchos que tenham ultrapassado o prazo de validade.
- Não abra a tampa do cartucho até estar pronto para realizar o teste.
- Não abra a tampa do cartucho até estar pronto para realizar o teste.

9.3 Colheita e transporte das amostras

1. Faça a colheita da amostra fecal não formada para um recipiente limpo. Siga as orientações da sua instituição para a colheita de amostras para testes de *C. difficile*.
2. Etiquete com a ID da amostra e envie para o laboratório.
3. Conserve a amostra entre 2 °C e 8 °C. A amostra permanece estável durante até 5 dias quando armazenada entre 2 °C e 8 °C. Como alternativa, as amostras podem ser armazenadas à temperatura ambiente (20 °C a 30 °C) durante até 24 horas.

10 Perigos químicos^{21,22}

- 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**
 - **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 Procedimento

11.1 Preparação do cartucho

Importante Iniciar o teste dentro de 30 minutos após a adição da amostra ao cartucho.

Para adicionar a amostra ao cartucho:

1. Retire o cartucho e o reagente da embalagem.
2. Coloque brevemente uma zaragatoa na amostra fecal não formada. A zaragatoa não precisa de ficar completamente saturada.
3. Insira a zaragatoa no frasco contendo o reagente da amostra.

Nota Utilize gaze estéril para minimizar os riscos de contaminação.

4. Segure na zaragatoa pela haste perto do bordo do frasco, levante a zaragatoa a alguns milímetros do fundo do tubo e empurre a haste contra o bordo do frasco para a quebrar. Certifique-se de que a zaragatoa é suficientemente curta para permitir que a tampa fique bem apertada.
5. Feche a tampa e coloque no agitador de vórtice na velocidade máxima durante 10 segundos.
6. Abra a tampa do cartucho. Utilizando uma pipeta de transferência limpa (não fornecida), transfira todo o conteúdo do reagente da amostra para a câmara da amostra do cartucho do ensaio Xpert C. difficile (Figura 1).
7. Feche a tampa do cartucho.

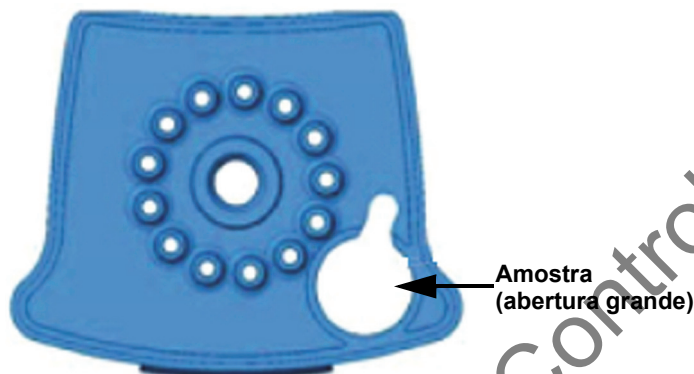


Figura 1. Cartucho do Xpert C. difficile (vista de cima)

11.2 Iniciar o teste

Importante Antes de iniciar o teste, certifique-se de que o ficheiro de definição do ensaio Xpert C. difficile foi importado para o software. Esta secção discrimina os passos básicos para executar o teste. Para obter instruções detalhadas, consulte o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Dx (GeneXpert Dx System Operator Manual)*.

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 computador e depois ligue o instrumento GeneXpert Dx.
2. No ambiente de trabalho do Windows®, faça duplo clique no ícone de atalho GeneXpert Dx.
3. Inicie sessão no software do sistema GeneXpert Dx utilizando o seu nome de utilizador e senha.
4. Na janela do sistema GeneXpert Dx, clique em **Criar teste (Create Test)**. Aparece a caixa de diálogo Ler código de barras do cartucho (Scan Cartridge Barcode).
5. Realize a leitura do código de barras do cartucho do ensaio Xpert C. difficile. Aparece a janela Criar teste (Create Test). 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).
6. Na caixa ID da amostra (Sample ID), leia ou digite a ID da amostra. Assegure-se de que introduz a ID da amostra correta. A ID da amostra é associada aos resultados do teste e é mostrada na janela Ver resultados (View Results) e em todos os relatórios.
7. Faça clique em **Iniciar teste (Start Test)**. Introduza a sua palavra-passe na caixa de diálogo que aparece.
8. Abra a porta do módulo do instrumento com a luz verde a piscar e carregue o cartucho.
9. Feche a porta. O teste começa e a luz verde para de piscar. Quando o teste termina, a luz verde desliga-se.
10. Espere até que o sistema destranque o fecho da porta antes de abrir a porta do módulo e retirar o cartucho.
11. Elimine os cartuchos usados num recipiente apropriado para resíduos de amostras, de acordo com as práticas padrão da sua instituição.

12 Visualização e impressão de resultados

Para obter instruções detalhadas sobre como ver e imprimir os resultados, consulte o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Dx (GeneXpert Dx System Operator Manual)*

13 Controlo de qualidade

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 das bactérias da amostra. O SPC verifica se ocorreu lise das bactérias de *C. difficile* e que ocorreram esporos, se os organismos estão presentes e se o processamento da amostra é adequado. Adicionalmente, este controlo deteta a inibição associada à amostra do ensaio de PCR em tempo real. 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.
- **Controlos externos (External Controls)** — podem ser utilizados controlos externos de acordo com organizações de acreditação locais, nacionais e europeias, consoante aplicável.

14 Interpretação dos resultados

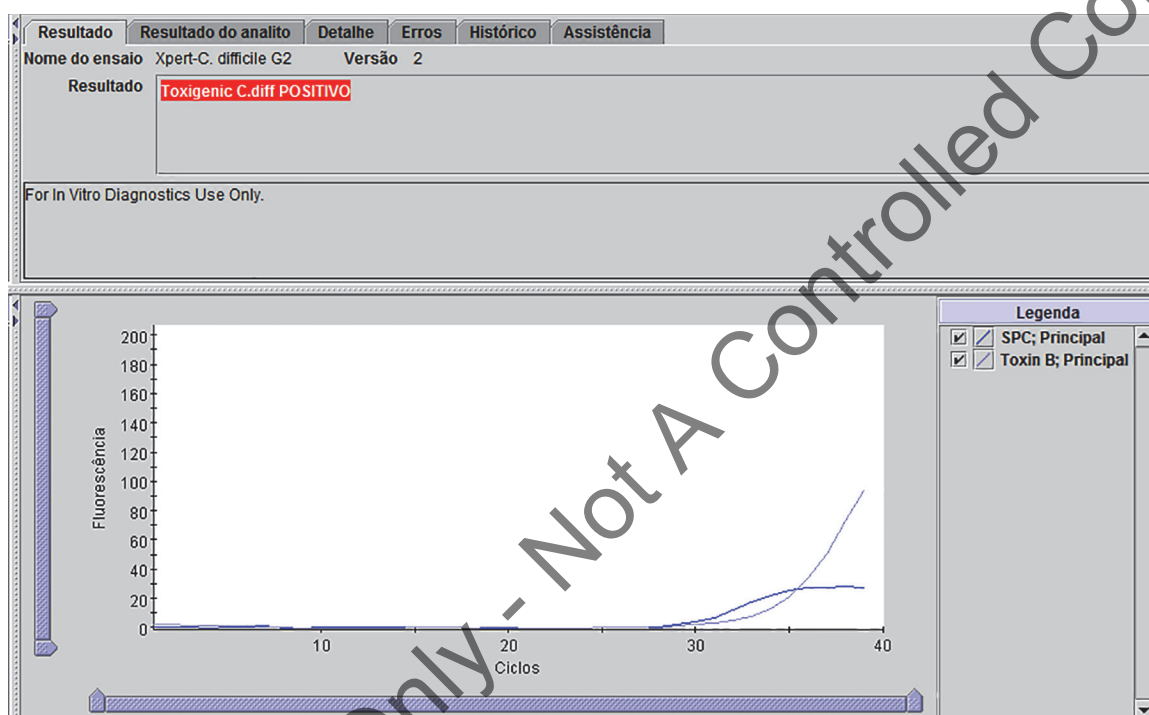
Os resultados são interpolados pelo sistema GeneXpert Dx através da medição de sinais fluorescentes e algoritmos de cálculo integrados, sendo mostrados na janela Ver resultados (View Results). Os resultados possíveis são:

Tabela 1. Interpretações e ensaios Xpert C. difficile

Resultado	Interpretação
Toxigenic C.diff POSITIVO (Toxigenic C. difficile POSITIVE) (Figura 2)	<p>São detetadas sequências de ADN-alvo de <i>C. difficile</i> produtor de toxina.</p> <ul style="list-style-type: none"> • O(s) alvo(s) do <i>C. difficile</i> produtor de toxina têm Cts dentro do intervalo válido e um ponto final superior à definição mínima. • SPC - NA (não aplicável), o SPC é ignorado, dado que a amplificação do alvo do <i>C. difficile</i> poderá competir com este controlo • Verificação da sonda - APROVADO (Probe Check - PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
Toxigenic C.diff NEGATIVO (Toxigenic C. difficile NEGATIVE) (Figura 3)	<p>Não são detetadas sequências de ADN-alvo do <i>C. difficile</i>.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alvos do <i>C. difficile</i> produtor de toxinas não detetados. • SPC - APROVADO (PASS); o SPC tem um Ct dentro do intervalo válido e um ponto final superior à definição mínima. • Verificação da sonda - APROVADO (Probe Check - PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
INVÁLIDO (INVALID) (Figura 4)	<p>A presença ou ausência de ADN-alvo de <i>C. difficile</i> não pode ser determinada. Repita o teste de acordo com as instruções na secção do procedimento de repetição de teste abaixo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC - FALHOU (FAIL); o resultado do alvo do SPC é negativo, o Ct do SPC não está dentro do intervalo válido e o ponto final é inferior à definição mínima. • Verificação da sonda - APROVADO (Probe Check - PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.
ERRO (ERROR)	<p>A presença ou ausência de <i>C. difficile</i> não pode ser determinada. Repita o teste de acordo com as instruções da secção abaixo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alvos de <i>C. difficile</i> produtor de toxinas - SEM RESULTADO (NO RESULT) • Verificação da sonda - FALHOU (Probe Check - FAIL)*; um ou mais dos resultados de verificação da sonda falharam. <p>*Se a verificação da sonda foi aprovada, o erro foi causado porque o limite de pressão máxima excedeu o intervalo aceitável.</p>

Tabela 1. Interpretações e ensaios Xpert C. difficile (Continuação)

Resultado	Interpretação
SEM RESULTADO (NO RESULT)	<p>A presença ou ausência de <i>C. difficile</i> não pode ser determinada. Repita o teste de acordo com as instruções da secção abaixo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alvos de <i>C. difficile</i> produtor de toxinas - SEM RESULTADO (NO RESULT) • Verificação da sonda - NA (não aplicável) [Probe Check - NA (not applicable)]

Figura 2. Exemplo de um resultado POSITIVO para *C. difficile* toxigénico

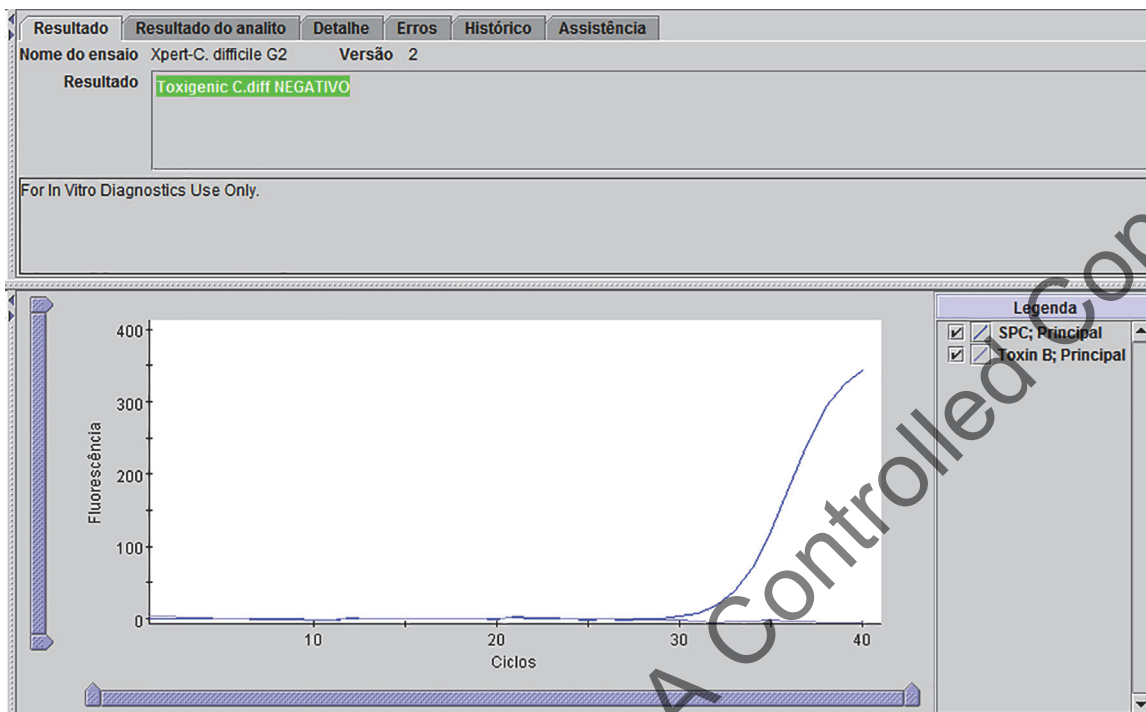


Figura 3. Exemplo de um resultado NEGATIVO para *C. difficile* toxigénico

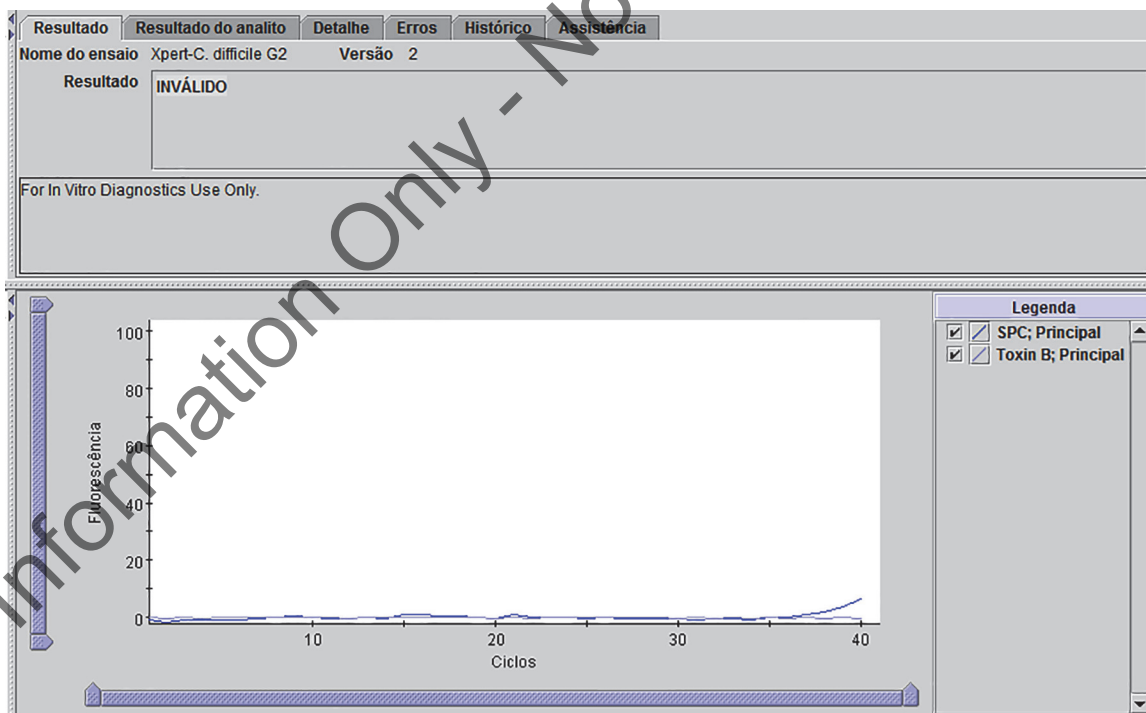


Figura 4. Exemplo de um resultado INVÁLIDO

15 Motivos para repetir o ensaio

Se algum dos resultados de teste mencionados abaixo ocorrer, repita o teste de acordo com as instruções na secção de procedimentos de repetição de teste abaixo. Um resultado **INVÁLIDO (INVALID)** indica que o 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. Algumas das causas possíveis são: o tubo de reação não foi adequadamente enchido, foi detetado um problema de integridade da sonda de reagente ou os limites de pressão máxima foram excedidos.

SEM RESULTADO (NO RESULT) indica que os dados colhidos foram insuficientes. Por exemplo, o utilizador parou um teste que estava a decorrer.

15.1 Procedimento de repetição do teste

Para uma repetição de teste dentro de 3 horas da obtenção de um resultado indeterminado, utilize um novo cartucho (não reutilize o cartucho) e novos reagentes.

1. Transfira o conteúdo restante da câmara de amostra para um novo frasco de reagente de amostra utilizando uma pipeta de transferência descartável.
2. Coloque no agitador de vórtice e adicione todo o conteúdo do reagente de amostra à câmara de amostra do novo cartucho do ensaio Xpert *C. difficile*.
3. Feche a tampa e inicie o novo teste.

Para uma repetição de teste 3 horas após a obtenção de um resultado indeterminado, repita o teste com uma nova amostra de zaragatoa.

16 Limitações

- Este teste deteta mas não diferencia a estirpe NAP1 (ribotipo 027) de outras estirpes toxigénicas de *C. difficile*.
 - Este teste tem como alvo o gene *tcdB* para a produção de toxina B. Este teste não deteta estirpes de *C. difficile* que não tenham o gene *tcdB*.
 - Resultados positivos obtidos com doentes pediátricos imunocomprometidos podem ser sinal de que são portadores assintomáticos de *C. difficile*.
 - A deteção de ácido nucleico de *C. difficile* nas fezes confirma a presença destes organismos em doentes com diarreia, mas pode não indicar que os *C. difficile* são os agentes etiológicos da diarreia.
 - O desempenho do ensaio Xpert *C. difficile* 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 *C. difficile* deverão ser interpretados em conjunção com outros dados laboratoriais e clínicos de que o médico disponha.
 - 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.
 - Devido ao fator de diluição associado ao procedimento de repetição do teste, é possível que as amostras positivas para *C. difficile* muito próximas ou em cima do limite de deteção (LoD) do ensaio Xpert *C. difficile* possam originar um resultado falso negativo na repetição do teste.
 - Foi observada inibição do ensaio Xpert *C. difficile* na presença das seguintes substâncias: pasta de óxido de zinco e creme Vagisil®.
- Podem ocorrer resultados falsos negativos quando o organismo infetante tiver mutações genómicas, inserções, deleções ou rearranjos ou quando o teste é realizado muito cedo no curso da doença.

17 Valores esperados

Foi incluído no estudo clínico do ensaio Xpert *C. difficile* um total de 2296 amostras fecais não formadas de sete centros dos EUA e do Canadá. O número e a percentagem de casos positivos de *C. difficile* toxigénico por cultura, calculados por grupo etário e género, são apresentados na Tabela 2 e Tabela 3, respetivamente.

Tabela 2. Prevalência observada de *C. difficile* toxigénico por grupo etário^a

Grupo etário	N	Prevalência de <i>C. difficile</i> toxigénico
2-5	16	25,0% (4/16)
6-21	105	10,5% (11/105)
22-59	898	12,9% (116/898)
>60	1277	16,2% (207/1277)

a Prevalência baseada na cultura de referência.

Tabela 3. Prevalência observada de *C. difficile* toxigénico por sexo^a

Sexo	N	Prevalência de <i>C. difficile</i> toxigénico
Masculino	1074	13,8% (148/1074)
Feminino	1222	15,5% (190/1222)

a Prevalência baseada na cultura de referência

18 Características do desempenho

18.1 Desempenho clínico

As características do desempenho do ensaio Xpert *C. difficile* foram determinadas num estudo de investigação multicêntrico, prospetivo em sete instituições dos EUA e do Canadá, comparando o ensaio Xpert *C. difficile* com a cultura de referência seguida por testes de citotoxicidade celular nos isolados.

Os sujeitos incluíram indivíduos cujos cuidados habituais exigiam testes *C. difficile*. Foi obtida uma porção de cada amostra fecal não formada restante para testar com o ensaio Xpert *C. difficile*. A restante amostra excedente foi enviada para um laboratório central para cultura de referência e testes da citotoxina B nos isolados. Cada amostra fecal foi inoculada em placa de ágar direta pré-reduzida de cicloserina-cefoxitina-frutose (CCFA-D) e caldo de cicloserina-cefoxitina-manitol com taurocolato lisozima cisteína (CCMB-TAL). Após 24 horas, foi realizada subcultura do CCMB-TAL numa segunda placa de CCFA-E (CCFA enriquecido). Este método de cultura enriquecida direta é designado doravante como “cultura de referência”.

Se o *C. difficile* era isolado da placa CCFA-D e o isolado era positivo no ensaio de citotoxicidade celular, a amostra era classificada como “positiva para *C. difficile* toxigénico” e não era feita análise suplementar da placa CCFA-E. Se o *C. difficile* não era isolado da placa CCFA-D ou se o isolado era negativo no ensaio de citotoxicidade celular, era feita análise suplementar da placa CCFA-E.

Se a placa CCFA-E era positiva para *C. difficile* e o isolado era positivo no ensaio de citotoxicidade celular, a amostra era classificada como “positiva para *C. difficile* toxigénico”. A amostra era classificada como “negativa” se a CCFA-E era negativa para *C. difficile* ou se o isolado apresentava um resultado negativo no ensaio de citotoxicidade celular.

O desempenho do ensaio Xpert *C. difficile* foi calculado em relação aos resultados da cultura direta e da cultura de referência.

19 Resultados totais

Um total de 2296 amostras foi testado pelo ensaio Xpert C. difficile e por cultura.

19.1 Desempenho versus cultura direta

Em relação à cultura direta, o ensaio Xpert C. difficile demonstrou ter uma sensibilidade e especificidade para C. difficile toxigénico de 98,79% e 90,82%, respetivamente (Tabela 4).

Tabela 4. Desempenho do ensaio Xpert C. difficile vs. cultura direta

		Cultura direta		
		C. diff	NEGAT. (NEG)	Total
Xpert C. difficile	Toxina B+	245 (240)	188 (183)	433 (423)
	NEGAT. (NEG)	3 (3)	1860 (1795)	1863 (1798)
	Total	248 (243)	2048 (1978)	2296 (2221)
		Sensibilidade:	98,79%	
		Especificidade:	90,82%	
		Exatidão:	91,68%	
		VPP ^a	56,58%	
		VPN ^b	99,83%	
		Prevalência:	10,80%	

a Valor preditivo positivo

b Valor preditivo negativo

() resultados do Xpert C. difficile na primeira tentativa

19.2 Desempenho versus cultura de referência

A cultura de referência (enriquecida) é um método mais sensível para deteção de C. difficile em doentes sintomáticos; por exemplo, melhora a deteção de um baixo número de organismos em amostras devido a tratamento antibiótico anterior e potencial perda de viabilidade devido ao transporte das amostras.

Em relação à cultura de referência, o ensaio Xpert C. difficile demonstrou ter uma sensibilidade e especificidade para C. difficile toxigénico de 93,49% e 94,02%, respetivamente (Tabela 5).

Tabela 5. Desempenho do ensaio Xpert C. difficile vs. cultura de referência

		Cultura de referência		
		C. diff	NEGAT. (NEG)	Total
Xpert C. difficile	Toxina B+	316 (310)	117 (113)	433 (423)
	NEGAT. (NEG)	22 (22)	1841 (1776)	1863 (1798)
	Total	338 (332)	1958 (1889)	2296 (2221)
		Sensibilidade:	93,49%	
		Especificidade:	94,02%	
		Exatidão:	93,95%	
		VPP ^a	72,98%	
		VPN ^b	98,82%	
		Prevalência:	14,72%	

a Valor preditivo positivo

b Valor preditivo negativo

() resultados do Xpert C. difficile na primeira tentativa

20 Utilização de antibióticos

Entre os 2296 casos incluídos no conjunto de dados principal, foi comunicada utilização de antibióticos nos 2 meses anteriores à colheita da amostra em 1633 casos, tendo a não utilização de antibióticos sido confirmada em 570; para 93 casos desconhecia-se se tinha ocorrido utilização ou não de antibióticos. A utilização de antibióticos não provocou nenhuma diferença estatisticamente significativa no desempenho do ensaio.

21 Especificidade analítica

Foram recolhidas, quantificadas e testadas cinquenta e cinco (55) estirpes utilizando o ensaio Xpert *C. difficile*. As estirpes foram obtidas através da American Type Culture Collection (ATCC), da Coleção de Culturas da Universidade de Gotemburgo (CCUG), da Coleção Alemã de Micro-organismos e Culturas Celulares (DSMZ), dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dos EUA, do Instituto de Saúde Pública (Maribor, Eslovénia) e do Instituto Sueco para Controlo de Doenças Infecciosas (SMI).

Das espécies testadas, foram incluídas dez (10) estirpes de *C. difficile* não toxigénico e onze (11) espécies de *Clostridium* não *C. difficile*. Os organismos testados foram identificados como sendo Gram-positivo (37) ou Gram-negativo (18). Os organismos foram ainda classificados como aeróbios (24), anaeróbios (29) ou microaerófilos (2).

Cada estirpe foi testada em triplicado em concentrações que variaram entre $1,1 \times 10^8$ e $2,2 \times 10^{10}$ UFC/zaragatoa. Incluíram-se no estudo controlos positivos e negativos. Nas condições do estudo, todos os isolados foram classificados como **Toxigenic C.diff NEGATIVO (Toxigenic C. difficile NEGATIVE)**. A especificidade analítica foi de 100%.

22 Sensibilidade analítica

Realizaram-se estudos para determinar os intervalos de confiança de 95% para o limite de deteção (LoD) analítico de *C. difficile* diluído numa matriz fecal de origem humana que pode ser detetado pelo ensaio Xpert *C. difficile*. A matriz fecal consistiu em fezes humanas líquidas (negativas para *C. difficile* no ensaio Xpert *C. difficile*) diluídas em PBS com 15% de glicerol. O LoD é definido como o número mais baixo de unidades formadoras de colónias (UFC) por zaragatoa que pode ser distinguido com reprodutibilidade de amostras negativas com 95% de confiança.

Réplicas de 20 foram avaliadas em cada concentração de *C. difficile* testada (UFC/zaragatoa) para 7 estirpes diferentes de *C. difficile* representando os toxinotipos 0 (duas estirpes), III (duas estirpes), IV, V e VIII (uma de cada estirpe).

A estimativa e os intervalos de confiança foram determinados utilizando regressão logística com dados (número de resultados positivos por número de réplicas em cada nível) ao longo da gama de UFC testadas. 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. As estimativas do ponto LoD e dos intervalos de confiança de 95% superiores e inferiores para cada toxinotipo de *C. difficile* testado são apresentadas resumidamente na Tabela 6.

Tabela 6. Intervalos de confiança de 95% para o LoD analítico - *C. difficile*

ID da estirpe	Toxinotipo	LoD 95% (UFC/zaragatoa)	IC de 95% inferior	IC de 95% superior
VPI 10463 (CCUG19126)	0	255	190	632
90556 -M6S (ATCC9689)	0	460	419	587
LUMC-1 (027/NAP1/BI) ^a	III	23	19	31
LUMC-5 (027/NAP1/BI) ^a	III	75	45	176
LUMC-7	V	45	34	104
LUMC-6	VIII	60	50	74
9101	XII	41	34	49

^a Por ribotipagem por PCR/eletroforese em gel em campo pulsado/análise por endonucleases de restrição

Os resultados deste estudo indicam que o ensaio Xpert *C. difficile* produzirá um resultado positivo para *C. difficile* 95% das vezes com 95% de confiança para uma amostra fecal contendo 460 UFC.

Para além da determinação do LoD, foram testadas com o ensaio Xpert *C. difficile* dezoito estirpes de *C. difficile* representando 12 variantes de toxinotipos, incluindo quatro isolados 027/NAP1/BI do toxinotipo III. As estirpes de *C. difficile* foram selecionadas para representar, em geral, a maioria dos toxinotipos de *C. difficile* encontrados na prática. Foram preparadas culturas de stock através da suspensão do crescimento bacteriano de placas de ágar em tampão PBS contendo 15% de glicerol. A concentração de cada stock foi ajustada para 1,4 a 5,9 unidades McFarland. Todas as estirpes foram diluídas seriadamente para cerca de 900 UFC/zaragatoa e testadas em triplicado.

Nas condições deste estudo, o ensaio Xpert *C. difficile* identificou corretamente todos os 18 toxinotipos testados como sendo **Toxigenic C.diff POSITIVO (Toxigenic C. diff POSITIVE)**. Também estiveram incluídos no painel 8 toxinotipos indicados como positivos para produção de toxina binária (CDT). Todos apresentaram resultado positivo para CDT utilizando o ensaio Xpert *C. difficile*. Todos os quatro isolados 027/NAP1/BI representando o toxinotipo III foram corretamente identificados como sendo **Toxigenic C.diff POSITIVO (Toxigenic C. diff POSITIVE)**.

23 Substâncias que interferem

Foram testadas quanto a interferência com o ensaio Xpert *C. difficile* vinte e uma (21) substâncias biológicas e químicas ocasionalmente usadas ou encontradas em amostras fecais. As substâncias potencialmente interferentes incluem, entre outras, o creme Vagisil e a pasta de óxido de zinco. As 19 substâncias listadas na Tabela 7 não mostraram qualquer interferência detetável com o ensaio Xpert *C. difficile*.

Tabela 7. Substâncias testadas e que não mostraram interferência com o ensaio

Substância	Substância
Sangue total Hospital universitário Karolinska	K-Y Jelly/Gelée® McNeil-PPC
Mucina (porcina) Sigma	Vaselina Unilever
Kaopectate® Chattem	Dulcolax® Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals
Imodium® McNeil-PPC	Preparation H em toalhetes individuais Wyeth Consumer Healthcare
Pepto-Bismol® Procter & Gamble	Vaginal Contraceptive Film (VCF) Apothecus Pharmaceutical
Preparation H® Wyeth Consumer Healthcare	Vancomicina Fluka
Fleet® CB Fleet Company	Metronidazol Actavis
Gorduras fecais Hospital universitário Karolinska	Anusol® Plus TM Warner-Lambert Company
Monistat® McNeil-PPC	E-Z-HD™ Sulfato de bário de elevada densidade para suspensão E-Z-EM Canada
Creme de hidrocortisona Longs Drugs	

24 Reprodutibilidade

Foi testado um painel de 7 amostras com concentrações variáveis de *C. difficile* toxigénico e *C. difficile*, 027/NAP1/BI, em 10 dias diferentes, por dois operadores diferentes, em cada um dos três locais (7 amostras x 2 operadores/dia x 10 dias x 3 locais). Foi utilizado um lote do ensaio Xpert *C. difficile* em cada um dos 3 locais de teste. Os ensaios Xpert *C. difficile* foram realizados de acordo com o procedimento do ensaio Xpert *C. difficile*. Os resultados são apresentados resumidamente nas Tabela 8 e Tabela 9.

Tabela 8. Sumário dos resultados da reprodutibilidade (todos)

ID da amostra	% de concordância ^a			% de concordância total por amostra
	Local 1	Local 2	Local 3	
Negativo	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
<i>C. difficile</i> toxigénico negativo elevado	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
<i>C. difficile</i> toxigénico positivo baixo	100% (20/20)	85% (17/20)	85% (17/20)	90,0% (54/60)
<i>C. difficile</i> toxigénico positivo moderado	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
027/NAP1/BI negativo elevado	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
027/NAP1/BI positivo baixo	100% (20/20)	95% (19/20)	95% (19/20)	96,7% (58/60)
027/NAP1/BI positivo moderado	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
% de concordância total por local	100% (140/140)	97,1% (136/140)	97,1% (136/140)	98,1% (412/420)

a Para amostras negativas e negativas elevadas, a % de concordância = (n.º de resultados negativos/total de amostras executadas); para amostras positivas baixas e moderadas, a % de concordância = (n.º de resultados positivos/total de amostras executadas).

Tabela 9. Sumário de resultados do valor Ct por nível de amostra e sonda

SPC			
Nível	Méd.	Desv. pad.	CV
C. diff toxigénico neg. elevado	32,17	0,59	1,83%
C. diff toxigénico pos. baixo	32,14	0,53	1,66%
C. diff toxigénico pos. moderado	31,98	0,47	1,47%
027/NAP1/BI neg. elevado	32,11	0,65	2,03%
027/NAP1/BI pos. baixo	31,93	0,72	2,26%
027/NAP1/BI pos. moderado	31,96	0,61	1,90%
Negat.	32,26	0,72	2,22%
tcdB			
Nível	Méd.	Desv. pad.	CV
C. diff toxigénico neg. elevado	39,59	0,70	1,77%
C. diff toxigénico pos. baixo	35,88	0,81	2,24%
C. diff toxigénico pos. moderado	32,17	0,45	1,39%
027/NAP1/BI neg. elevado	39,11	0,98	2,50%
027/NAP1/BI pos. baixo	35,49	0,58	1,65%
027/NAP1/BI pos. moderado	32,10	0,63	1,97%

Foi testado um painel adicional de 6 amostras, três negativas e três negativas elevadas para *C. difficile* toxigénico, em 5 dias diferentes, por dois operadores diferentes, em cada um dos três locais (6 amostras x 2 operadores/dia x 5 dias x 3 locais). As amostras negativas elevadas foram preparadas numa concentração inferior ao LoD, esperando-se obter um resultado negativo 20% a 80% das vezes. Foi utilizado um lote do ensaio Xpert *C. difficile* em cada um dos 3 locais de teste. Os ensaios Xpert *C. difficile* foram realizados de acordo com o procedimento do ensaio Xpert *C. difficile*. Os resultados são apresentados resumidamente na Tabela 10.

Tabela 10. Sumário dos resultados adicionais da reprodutibilidade das amostras

ID da amostra	% de concordância ^a			% de concordância total por amostra
	Local 1	Local 2	Local 3	
Negativo	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (90/90)
<i>C. difficile</i> toxigénico negativo elevado ^b	60,0% (18/30)	60,0% (18/30)	53,3% (16/30)	57,8% (52/90)

^a (n.º de resultados negativos/total de amostras negativas elevadas processadas)

^b 20% a 80% de concordância esperada para uma amostra negativa elevada

25 Referências

1. Larson HE, Price AB, Honour P, Borriello SP. *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis, Lancet 1978; 1:1063-1066.
2. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002; 31:334-339
3. Borriello SP. The influence of the normal flora on *Clostridium difficile* colonization of the gut. Ann Med 1990;22:61-7
4. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. J Hosp Infect 1998; 40:1-15.
5. Kelly CP, Pothoulakis C, Lamont JT. *Clostridium difficile* colitis. N Engl J Med 1994; 330:257-262.
6. Braun VT, Hundsberger P, Leukel M, Sauerborn and C. von Eichel-Striber. Definition of the single integration site of the pathogenicity locus of *Clostridium difficile*. 1996; Gene 181:29-38.
7. Hammond GA, Johnson JL. The toxigenic element of *Clostridium difficile* strain VPI 10463. Microb Pathog. 1995;19:203-213.
8. Sambol SPM, Merrigan D, Lyerly DN, Gerding, Johnson S. Toxin gene analysis of a variant strain of *Clostridium difficile* that causes human clinical disease. Infect. Immun 2000;68:5480-5487.
9. Goncalves C, Decre D, Barbut F, Burghoffer B, Petit JC. Prevalence and characterization of a binary toxin (actin-specific ADP-ribosyl-transferase) from *Clostridium difficile*. J Clin Microbiol 2004;42:1933-9
10. Stubbs S, Rupnik M, Gibert M, Brazier J, Duerden B, Popoff M. Production of actin-specific ADP-ribosyltransferase (binary toxin) by strains of *Clostridium difficile*. FEMS Microbiol Lett 2000;186:307-12.
11. Popoff MR, Rubin EJ, Gill DM, Boquet P. Action-specific ADP-ribotransferase produced by a *Clostridium difficile* strain. Infect Immun 1998;56:2299-306.
12. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P. ESCMID Study Group for *Clostridium difficile*; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect. 2006; Oct;12 Suppl 6:2-18. Review.
13. Curry SR, Marsh JW, Muto CA, O'Leary MM, Pasculle AW, Harrison LH. *tedC* genotypes associated with severe *TedC*: truncation in an epidemic clone and other strains of *Clostridium difficile*, J Clin Microbiol. 2007 Jan;45(1):215-21. Epub 2006 Oct.
14. Erratum in: J Clin Microbiol. 2007 Jun;45(6):2103.
15. MacCannell DR, Louie TJ, Gregson DB, Laverdiere M, Labbe AC, Laing F, Henwick S. Molecular analysis of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 isolates from Eastern and Western Canada, J Clin Microbiol. 2006 Jun;44(6):2147-52.
16. Wilkins TD, Lyerly DM. *Clostridium difficile* testing: after 20 years, still challenging. Clin Microbiol. 2003 Feb;41(2):531-4. Review.
17. Delmee M. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* disease. Clin Microbiol Infect. 2001 Aug;7(8):411-6. Review.
18. Poutanen SM, Simor AE. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. CMAJ. 2004 Jul 6;171(1):51-8. Review.
19. 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.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition)
21. REGULATION (EC) 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 1999/45/EC (amending Regulation (EC)).
22. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

26 Assistência

Para obter assistência, contacte a Cepheid recorrendo a uma das seguintes formas de contacto. Não se esqueça de indicar o número de série do instrumento e a ID do lote de reagentes quando telefonar ou enviar um e-mail.

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/

27 Assistência Técnica

Antes de contactar a Assistência Técnica da Cepheid, reúna as seguintes informações:















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

Região	Telefone	E-mail
EUA	+ 1 888 838 3222	techsupport@cepheid.com
Austrália e Nova Zelândia	+ 1800 130 821 + 0800 001 028	techsupportANZ@cepheid.com
Bélgica, Países Baixos e Luxemburgo	+ 33 563 825 319	support@cepheideurope.com
Brasil e América Latina	+ 55 11 3524 8373	latamsupport@cepheid.com
China	+ 86 021 5406 5387	techsupportchina@cepheid.com
França	+ 33 563 825 319	support@cepheideurope.com
Alemanha	+ 49 69 710 480 480	support@cepheideurope.com
Índia, Bangladeche, Butão, Nepal e Sri Lanka	+ 91 11 48353010	techsupportindia@cepheid.com
Itália	+ 39 800 902 567	support@cepheideurope.com
Portugal	+ 351 800 913 174	support@cepheideurope.com
Espanha	+ 34 919 90 67 62	support@cepheideurope.com
África do Sul	+ 27 861 22 76 35	support@cepheideurope.com
Reino Unido	+ 44 3303 332 533	support@cepheideurope.com
Outros países da Europa, do Médio Oriente e de África	+ 33 563 825 319 + 971 4 253 3218	support@cepheideurope.com
Outros países não indicados acima	+ 1 408 400 8495	techsupport@cepheid.com

As informações de contacto para outros escritórios da Cepheid estão disponíveis no nosso website em www.cepheid.com ou www.cepheidinternational.com no separador **ASSISTÊNCIA (SUPPORT)**. Selecione a opção **Contacte-nos (Contact Us)**.

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

28 Tabela de símbolos

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Não reutilizar
	Código do lote
	Consulte as instruções de utilização
	Cuidado
	Fabricante
	País de fabrico
	Conteúdo suficiente para <n> testes
	Controlo
	Prazo de validade
	Limites de temperatura
	Riscos biológicos
	Para utilização apenas com receita médica



Cepheid
 904 Caribbean Drive
 Sunnyvale, CA 94089
 EUA
 Telefone: +1 408 541 4191
 Fax: +1 408 541 4192
www.cepheid.com

