

Xpert[®] GBS

REF GXGBS-100N-10

For Information Only - Not a Controlled Copy

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®] and Xpert[®] are trademarks of Cepheid.

KWIK-STIK[™] is a trademark of Microbiologics, Inc.

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 2018-2023. All rights reserved.

Declarações relativas a marcas registadas, patentes e copyright

Cepheid[®], o logótipo da Cepheid, GeneXpert[®] e Xpert[®] são marcas comerciais da Cepheid.

KWIK-STIK[™] é uma marca comercial da Microbiologics, Inc.

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 2018-2023. Todos os direitos reservados.



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*

1 Nome proprietário

Xpert[®]GBS

2 Nome comum ou usual

Ensaio Xpert GBS

3 Utilização prevista

O Xpert GBS da Cepheid realizado no sistema GeneXpert[®] Dx é um teste de diagnóstico *in vitro* qualitativo concebido para detetar o ADN de estreptococos do Grupo B (GBS) em amostras colhidas por zaragatoa vaginal/retal, utilizando a reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real, totalmente automatizada com deteção fluorogénica do ADN amplificado. O ensaio Xpert GBS está indicado para a rápida identificação da colonização por GBS antes do parto e durante o parto.

- A utilização do Xpert GBS para o rastreio durante o parto não deve excluir a utilização de outras estratégias (p. ex., testes antes do parto). Os resultados do Xpert GBS durante o parto são úteis para identificar candidatas à profilaxia com antibióticos durante o parto nas situações em que a administração de antibióticos intravenosos não é adiada devido à espera dos resultados.
- O ensaio Xpert GBS não fornece resultados de suscetibilidade. São necessários isolados de cultura para realizar testes de suscetibilidade, conforme recomendado para mulheres alérgicas à penicilina.

4 Resumo e explicação

A infeção pela bactéria GBS está associada a doenças graves em recém-nascidos de mulheres que apresentam colonização por este micro-organismo. A transmissão da GBS ocorre de mulheres com colonização de GBS para o seu recém-nascido antes do nascimento (antes do parto) ou durante o nascimento (durante o parto). Nos EUA, a infeção por GBS é a principal causa de morte em recém-nascidos que desenvolvem sépsis, pneumonia ou meningite.^{1,2,3}

Atualmente, o padrão de cuidados para a prevenção da doença neonatal por GBS é o rastreio de mulheres grávidas às 35–37 semanas de gestação para determinar o seu estado de colonização por GBS.² A maioria dos testes de GBS antes do parto é realizada por cultura e demora tipicamente dois a três dias até à finalização dos resultados. Este período de tempo pode ser adequado para a obtenção de resultados de cultura de GBS antes do parto para a maioria das mulheres; contudo, algumas mulheres podem não ter os resultados de GBS disponíveis no momento de início do trabalho de parto. O Xpert GBS desenvolvido pela Cepheid para a deteção de GBS diretamente a partir de amostras obtidas por zaragatoas vaginais/retais demora cerca de 50 minutos ou menos depois de o teste ser iniciado.

Quando o estado de GBS não for conhecido no momento do trabalho de parto, a abordagem baseada nos riscos é menos eficaz na identificação das mães colonizadas do que o rastreio antes do parto, e os testes de suscetibilidade para mulheres alérgicas à penicilina não são possíveis. No caso de mulheres que não tenham tido cuidados pré-natais, que possam ter um parto pré-termo ou mulheres cujos resultados de testes GBS são desconhecidos no momento do parto, o teste durante o parto pode fornecer atempadamente resultados que permitam administrar antibióticos antes do parto, se necessário. Os testes de Xpert GBS podem ser realizados 24 horas por dia, 7 dias por semana, de forma cómoda. O potencial impacto do teste durante o parto consiste na diminuição da utilização de antibióticos desnecessários em mulheres nas quais, de outra forma, a profilaxia não estaria indicada, enquanto permite o tratamento adequado de mulheres com colonização por GBS com a resultante diminuição do risco de sépsis ou meningite neonatal.⁵ O teste de GBS eficaz durante o parto para mulheres grávidas que entram em trabalho de parto e durante o próprio parto sem saberem o seu estado de GBS requer a colheita imediata de amostras e a capacidade de fornecer resultados suficientemente rápidos para iniciar a profilaxia com antibiótico durante o período de tempo recomendado antes do parto.

5 Princípio do procedimento

O sistema GeneXpert Dx automatiza e integra a lise de amostras, a purificação e a amplificação de ácidos nucleicos e a detecção da sequência-alvo em amostras complexas utilizando reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa (RT-PCR) em tempo real. O sistema consiste num instrumento, computador pessoal e software pré-carregado para realizar testes nas amostras colhidas e ver os resultados. O sistema requer a utilização de cartuchos GeneXpert descartáveis, de utilização única, que contêm os reagentes de PCR e onde decorre o processo de PCR. Dado que os cartuchos são independentes, as preocupações relacionadas com a contaminação cruzada entre amostras são minimizadas. Para uma descrição completa do sistema, consulte o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Dx (GeneXpert Dx System Operator Manual)*.

O ensaio Xpert GBS inclui reagentes para a detecção simultânea do ADN-alvo do GBS, bem como um controlo de processamento da amostra (SPC — Sample Processing Control) para monitorizar as condições de processamento e um controlo interno (IC — internal control) para monitorizar as condições de PCR e a ausência de inibição da reação. A funcionalidade de verificação da sonda verifica a reidratação dos reagentes, o enchimento do tubo de PCR no cartucho, a integridade da sonda e a estabilidade do corante. Os iniciadores GBS e a sonda detetam um alvo na região 3' do ADN adjacente ao gene *cfb* do *S. agalactiae*.

Após a colheita e o transporte de uma amostra de zaratogoa para a área de testes do GeneXpert, a zaratogoa é inserida dentro do cartucho Xpert GBS. O sistema GeneXpert Dx efetua a preparação da amostra, eluindo o material da amostra existente na zaratogoa, misturando o reagente de amostra com o SPC (*Bacillus globigii* sob a forma de esfera dentro do cartucho) e um reagente de tratamento, capturando o material celular num filtro, lisando as células e eluindo o ADN. Em seguida, a solução de ADN é misturada com reagentes de PCR liofilizados e transferida para o tubo de reação integrado para PCR em tempo real e detecção. Os resultados são interpolados pelo sistema GeneXpert Dx através da medição de sinais fluorescentes e algoritmos de cálculo integrados. Os resultados podem ser visualizados e impressos. O procedimento de teste demora aproximadamente 50 minutos ou menos.

6 Reagentes

6.1 Materiais fornecidos



O kit Xpert GBS (GXGBS-100N-10) contém reagentes suficientes para processar 10 amostras de pacientes ou de controlo de qualidade.

O kit contém o seguinte:

Cartuchos do ensaio Xpert GBS com tubos de reação integrados	10
• Esfera 1, Esfera 2 e Esfera 3 (lioofilizadas)	1 de cada por cartucho
• Reagente 1	3,0 ml por cartucho
• Reagente 2 (hidróxido de sódio)	3,0 ml por cartucho
CD	1 por kit
• Ficheiro de definição do ensaio (ADF — Assay Definition file)	
• Instruções para importar o ADF para o software GX	
• 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.

7 Conservação e manuseamento



• Conserve o kit Xpert GBS entre 2 °C e 28 °C.



• Não utilize reagentes ou cartuchos que tenham ultrapassado o prazo de validade.

8 Materiais necessários mas não fornecidos

- Sistema GeneXpert Dx (o número de catálogo varia consoante a configuração): instrumento GeneXpert, computador, lápis ótico para leitura de códigos 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.
- Dispositivo de colheita de amostras da Cepheid (referência 900-0370)
- Pipeta de transferência estéril, descartável (apenas para repetição do teste)

9 Materiais disponíveis mas não fornecidos

- KWIK-STIK™ (Microbiologics, n.º de cat. 8164: um de cada de controlo positivo de nível baixo, controlo positivo de nível moderado, controlo positivo de nível alto de espécie de estreptococos (Grupo B) e *L. acidophilus* como controlo negativo)

10 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 universais. 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 para trabalhar com produtos químicos e manusear amostras biológicas.
- O ensaio Xpert GBS não fornece resultados de suscetibilidade. São necessários isolados de cultura para realizar testes de suscetibilidade, conforme recomendado para mulheres alérgicas à penicilina.
- Não abra a tampa do cartucho Xpert GBS, exceto ao adicionar a amostra.
- Não carregue um cartucho que tenha caído ou sido agitado depois de ter adicionado a amostra.
- Não abra os cartuchos usados, exceto para os voltar a testar e apenas para remover a amostra eluída da câmara de amostra com uma pipeta.



- Cada cartucho Xpert GBS de utilização única 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).



- Conserve o kit Xpert GBS entre 2 °C e 28 °C.

11 Colheita, transporte e conservação de amostras




Para obter uma amostra adequada, siga fielmente as instruções desta secção.

Utilizando o dispositivo de colheita da Cepheid, colha as amostras de acordo com as recomendações do CDC.² Deverá utilizar o seguinte procedimento:

1. Limpe quantidades excessivas de secreção ou corrimento.
2. Retire ambas as zaragatoas marcadas do recipiente de transporte.
3. Insira cuidadosamente ambas as zaragatoas marcadas na vagina da paciente. Colha secreções da mucosa do terço inferior da vagina. Rode a zaragatoa três vezes para garantir a uniformidade da amostra em ambas as zaragatoas.
4. Utilizando as mesmas zaragatoas marcadas, insira cuidadosamente ambas as zaragatoas aproximadamente 2,5 cm para além do esfíncter anal e rode-as suavemente para obter amostras das criptas anais.
5. Coloque ambas as zaragatoas marcadas no recipiente de transporte.
6. Se as amostras forem processadas no prazo de 24 horas, conserve-as à temperatura ambiente. Se forem testadas após 24 horas, refrigere-as até ao momento de realização do teste. As amostras conservadas entre 2 °C e 8 °C mantêm-se estáveis por um período máximo de seis dias.

12 Perigos químicos^{10,11}

- 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.
 - **Conservação/Eliminação**
 - Eliminar o conteúdo e/ou recipiente de acordo com a regulamentação local, regional, nacional e/ou internacional.

13 Procedimento

13.1 Preparação do cartucho

Importante Inicie o teste dentro de 15 minutos após a adição da amostra ao cartucho.

Nota É necessária apenas uma amostra. A segunda zaragatoa é extra e pode ser utilizada para testes de suscetibilidade. São necessários isolados de cultura para realizar testes de suscetibilidade, conforme recomendado para mulheres alérgicas à penicilina. Não adicione as 2 zaragatoas a um cartucho.

Para adicionar a amostra ao cartucho (Xpert GBS):

1. Remova o cartucho da embalagem.
2. Abra a tampa do cartucho.
3. Remova as zaragatoas marcadas do recipiente. Esfregue suavemente as duas zaragatoas uma na outra, com um movimento rotativo, para distribuir uma quantidade igual de amostra em cada uma.
4. Insira uma das zaragatoas na câmara de amostra no cartucho Xpert GBS. Ver Figura 1.
 - Não insira ambas as zaragatoas no cartucho.
 - Volte a colocar a segunda zaragatoa no tubo de colheita/para transporte, para testes de suscetibilidade a antimicrobianos posterior pelo laboratório de microbiologia para deteção de pacientes positivas para estreptococos do Grupo B (GBS). São necessários isolados de cultura para realizar testes de suscetibilidade, conforme recomendado para mulheres alérgicas à penicilina.

5. Eleve a zaragatoa de modo a que o entalhe fique centrado na ranhura.
6. Quebre a zaragatoa, dobrando a haste para a direita.
7. Fechar a tampa do cartucho.

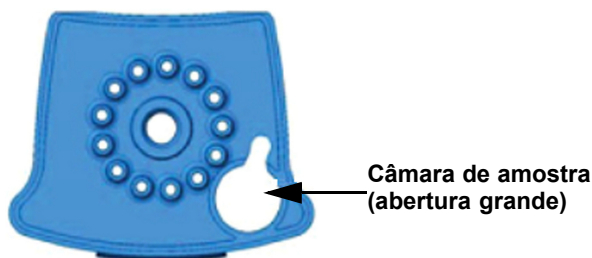


Figura 1. Cartucho Xpert GBS (vista de cima)

13.2 Iniciar o teste

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)*.

1. Ligue o instrumento GeneXpert Dx e em seguida ligue o computador; o software GeneXpert iniciar-se-á automaticamente.
2. Inicie sessão no software do sistema GeneXpert Dx utilizando o seu nome de utilizador e senha.
3. 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).
4. Realize a leitura do código de barras do cartucho Xpert GBS. 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 do lote de reagente (Reagent Lot ID), N/S do cartucho (Cartridge SN) e Prazo de validade (Expiration Date).
5. 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.
6. Faça clique em **Iniciar teste (Start Test)**. Introduza a sua palavra-passe na caixa de diálogo que aparece.
7. Abra a porta do módulo do instrumento com a luz verde a piscar e carregue o cartucho.
8. Feche a porta. O teste começa e a luz verde para de piscar. Quando o teste termina, a luz verde desliga-se.
9. Espere até que o sistema destranque o fecho da porta antes de abrir a porta do módulo e retirar o cartucho.

Nota

Se for absolutamente necessário, o eluato da amostra pode ser recuperado da câmara de amostra do cartucho com uma pipeta de transferência. Este eluato pode ser utilizado como reserva da segunda zaragatoa emparelhada colhida da paciente para teste de suscetibilidade pelo laboratório de microbiologia. A cultura do reagente 1 Xpert GBS não foi validada. Os laboratórios têm de validar os seus próprios procedimentos de cultura ou utilizar a segunda zaragatoa colhida para realizar a identificação baseada em culturas e os testes de suscetibilidade.

10. Elimine os cartuchos usados nos recipientes para resíduos de amostras apropriados, de acordo com as práticas padrão da sua instituição. Ver Secção 10, Advertências e precauções.

14 Visualização e impressão de resultados

Para obter instruções detalhadas sobre como visualizar e imprimir os resultados, consulte o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Dx*.

15 Controlo de qualidade

CONTROL

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

- **Controlo de processamento da amostra (SPC – Sample Processing Control)** — assegura que a amostra foi corretamente processada. O SPC é um *B. globigii* sob a forma de uma esfera liofilizada que está incluída em cada cartucho. O SPC monitoriza os processos de lise e eluição. O SPC deve ter um resultado aprovado — gerar um limiar de ciclo (Ct) válido numa amostra negativa — e pode não amplificar numa amostra positiva alta. O SPC é aprovado se preencher os critérios de aceitação atribuídos.
- **Controlo interno (IC)** — verifica os reagentes da PCR funcionais e a ausência de inibição que preveniriam a amplificação da PCR. O IC deve ser aprovado — gerar um Ct válido numa amostra negativa — e pode não amplificar numa amostra positiva alta. O IC é aprovado se preencher os critérios de aceitação atribuídos.
- **Controlo de verificação da sonda (PCC)** — 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** — pode ser usado o KWIK-STIK™ (Microbiologics, n.º de catálogo 8164) 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:
 1. Rasgue a bolsa pelo entalhe e retire o KWIK-STIK.
 2. Aperte o fundo da ampola na tampa para libertar o fluido hidratante.
 3. 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.
 4. Para facilitar a dissolução da microesfera de células liofilizadas, esmague a microesfera e aperte suavemente a câmara inferior.
 5. Desmonte o KWIK-STIK para libertar a zaragatoa e coloque-a na câmara de amostra do cartucho Xpert GBS.
 6. A zaragatoa KWIK-STIK está agora pronta para o teste Xpert GBS.

O controlo positivo de nível baixo tem aproximadamente 620 UFC/zaragatoa (~36 Ct) de GBS e o controlo negativo tem aproximadamente 17 000 UFC/zaragatoa de *Lactobacillus acidophilus* (0 Ct ou >42 Ct).

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 apresentados na Tabela 1. São fornecidos exemplos de resultados do ensaio Xpert GBS na Figura 2, Figura 3 e Figura 4.

Tabela 1. Resultados e interpretação do GBS

Resultado	Interpretação
POSITIVO (POSITIVE) Ver Figura 2.	É detetado o ácido nucleico alvo do GBS — presumível colonização por GBS <ul style="list-style-type: none"> • SPC — NA (não aplicável) • IC — NA (não aplicável) • Verificação da sonda — APROVADO (PASS) A segunda zaragatoa emparelhada da paciente existente no tubo de colheita/para transporte pode ser utilizada para testes de suscetibilidade a antimicrobianos. Se necessário, o cartucho usado pode ser enviado para o laboratório de microbiologia para testes de suscetibilidade de reserva.
NEGATIVO (NEGATIVE) Ver Figura 3.	O ácido nucleico alvo do GBS não foi detetado — presumível não colonização por GBS. <ul style="list-style-type: none"> • GBS — NEG • SPC — APROVADO (PASS) • IC — APROVADO (PASS) • Verificação da sonda — APROVADO (PASS)

Tabela 1. Resultados e interpretação do GBS (continuação)

Resultado	Interpretação
INVÁLIDO (INVALID) Ver Figura 4.	Não é possível determinar a presença ou ausência do GBS. O IC e/ou o SPC não cumprem os critérios de aceitação ou formaram-se bolhas no tubo de reação. <ul style="list-style-type: none"> • GBS — INVÁLIDO (INVALID) • SPC — FALHOU (FAIL)* • IC — FALHOU (FAIL)* • Verificação da sonda — APROVADO (PASS) *O SPC e/ou o IC falhou.
ERRO (ERROR)	Não é possível determinar a presença ou ausência do GBS. Um componente do sistema falhou, a pressão excedeu o limite máximo ou a verificação da sonda falhou. <ul style="list-style-type: none"> • GBS — SEM RESULTADO (NO RESULT) • SPC — SEM RESULTADO (NO RESULT) • IC — SEM RESULTADO (NO RESULT) • Verificação da sonda — FALHOU (FAIL)* * Se a verificação da sonda foi aprovada, o erro é causado pela falha de um dos componentes do sistema.
SEM RESULTADO (NO RESULT)	Não é possível determinar a presença ou ausência do GBS. O operador parou um teste, ocorreu falha da energia elétrica durante o teste ou foram detetados problemas no cartucho. <ul style="list-style-type: none"> • GBS — SEM RESULTADO (NO RESULT) • SPC — SEM RESULTADO (NO RESULT) • IC — SEM RESULTADO (NO RESULT) • Probe Check — NA (não aplicável)

Nota

Se obter um resultado **INVÁLIDO (INVALID)**, **ERRO (ERROR)** ou **SEM RESULTADO (NO RESULT)**, os testes podem ser repetidos ou iniciados métodos alternativos.

- Em caso de um resultado de **ERRO (ERROR)** (abortado por pressão máxima ou falha de verificação da sonda), repita imediatamente o teste, analise a segunda zaragatoa ou inicie métodos alternativos. Os resultados de **ERRO (ERROR)** podem ocorrer nos primeiros 30 minutos do teste.
- Quando realizar o teste durante o parto, a repetição do teste pode não ser praticável e dependerá das práticas e políticas de cada instituição. A coordenação entre os médicos e o laboratório de teste é importante para não atrasar a administração de antibióticos enquanto os resultados estão pendentes.

A Figura 2 mostra a janela Ver resultados (View Results) do sistema GeneXpert Dx. Clique no separador **Erros (Errors)** para visualizar as descrições do erro.

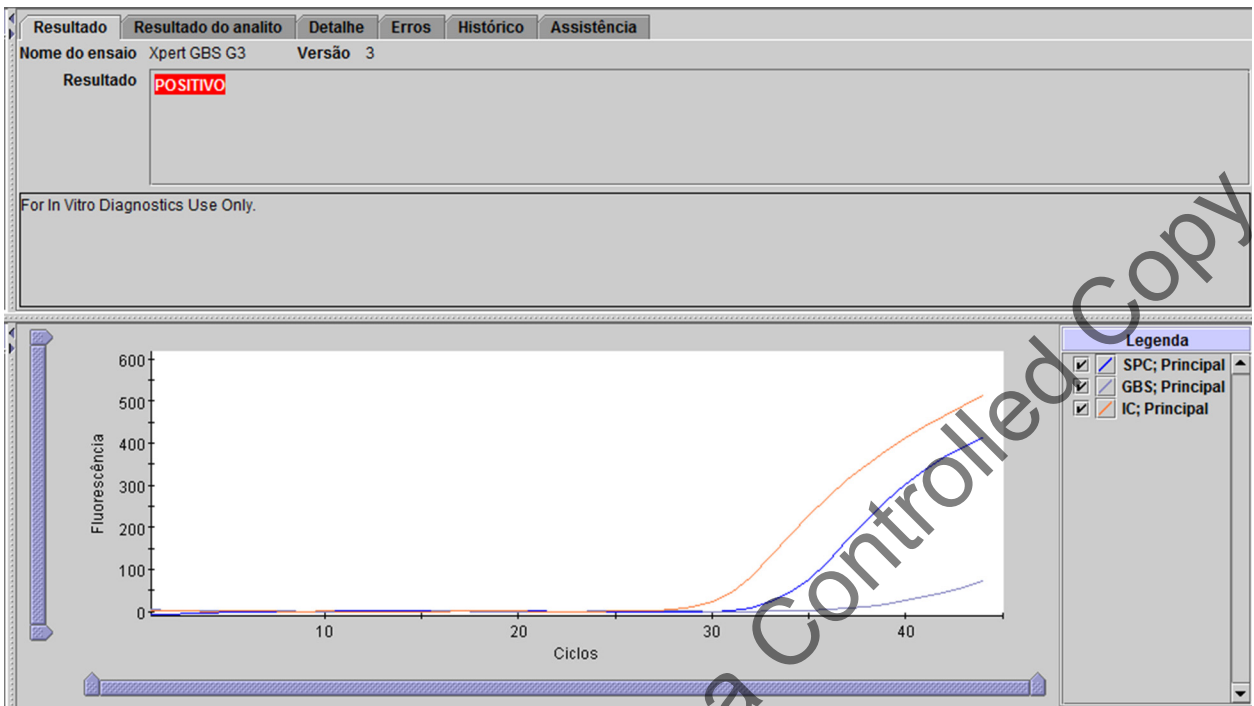


Figura 2. Sistema GeneXpert Dx — janela Ver resultados mostrando um resultado positivo

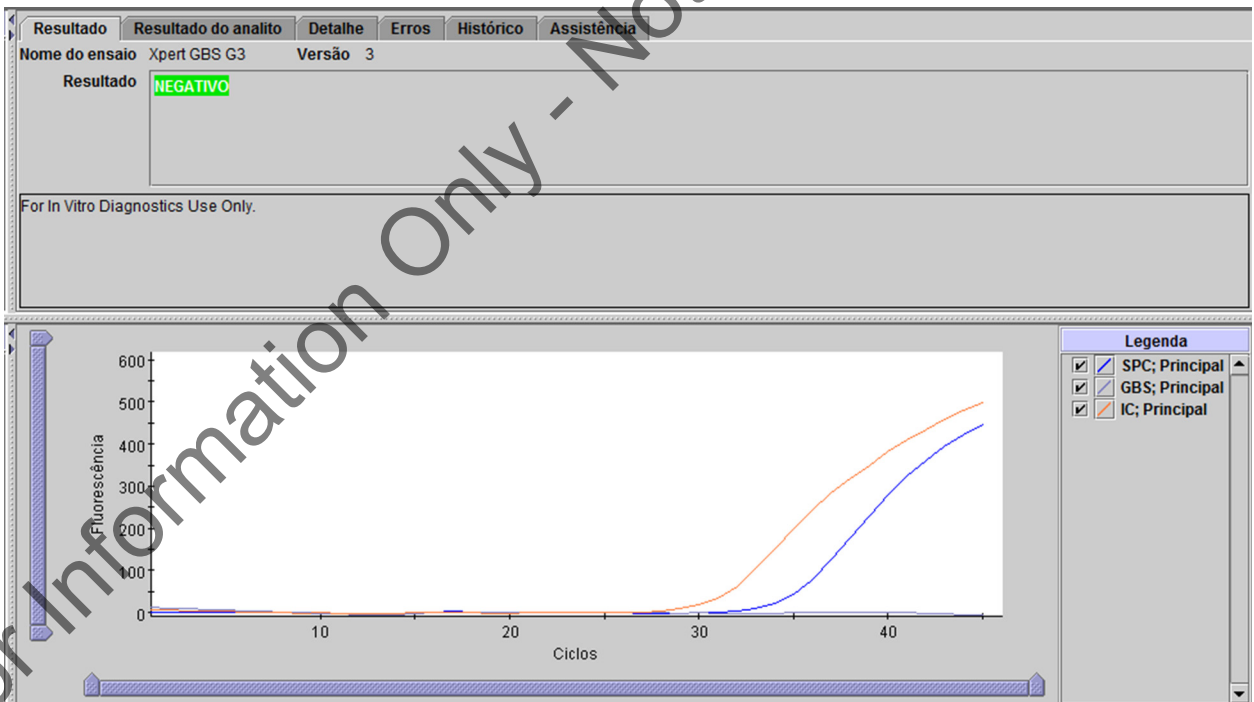


Figura 3. Sistema GeneXpert Dx — janela Ver resultados mostrando um resultado negativo

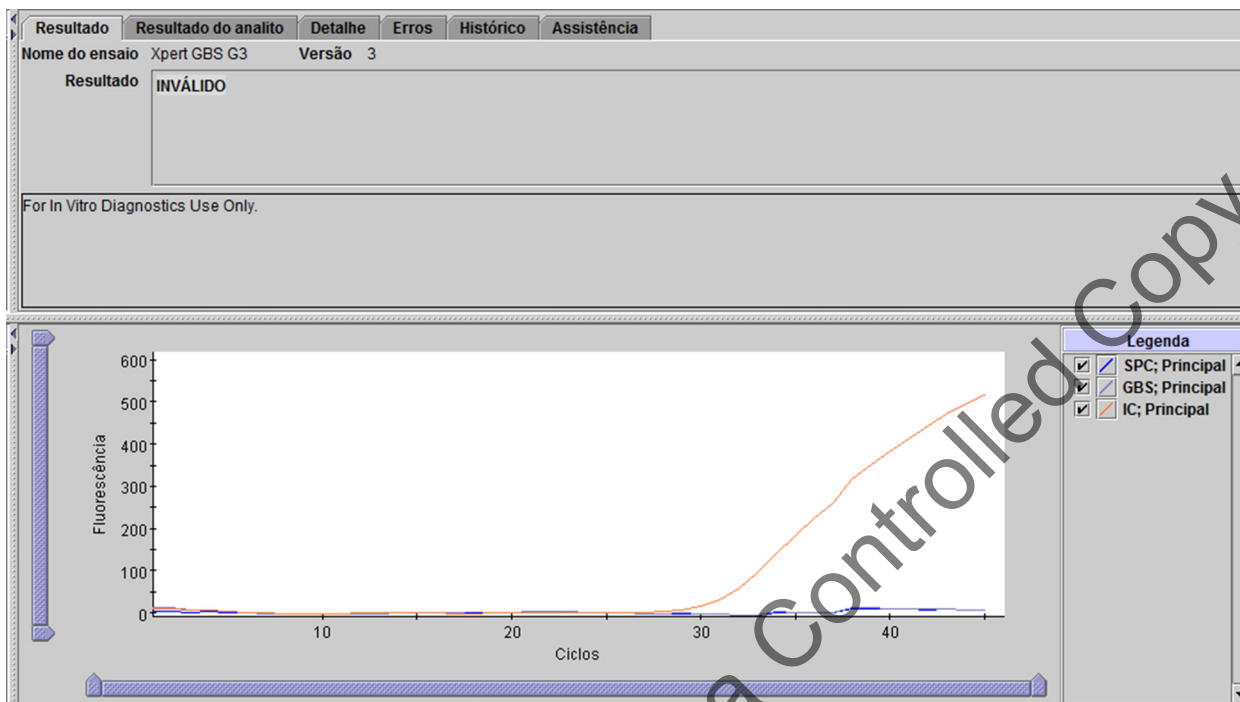


Figura 4. Sistema GeneXpert Dx — janela Ver resultados mostrando um resultado inválido

17 Motivos para repetir o ensaio

Repita o teste ou inicie procedimentos alternativos se ocorrer um dos seguintes resultados de teste:

- **ERRO (ERROR)** — o teste foi abortado porque um componente do sistema falhou, o limite máximo de pressão foi alcançado ou a verificação da sonda falhou.
- **INVÁLIDO (INVALID)** — o SPC e/ou o IC falhou quando o GBS é negativo. Um resultado inválido também pode ser causado por bolhas de ar no tubo de reação.
- **SEM RESULTADO (NO RESULT)** — o operador parou o teste, ocorreu uma falha da energia elétrica ou foram detetados problemas no cartucho.

Se existir líquido na câmara de amostra do cartucho, utilize uma pipeta de transferência para transferir todo o líquido para a câmara de amostra de um novo cartucho e, em seguida, volte a executar o teste. Se não houver líquido, utilize uma pinça estéril para transferir a zaragatoa para um novo cartucho e, em seguida, volte a executar o teste. Em alternativa, prepare um novo cartucho utilizando a segunda zaragatoa e, em seguida, volte a executar o teste.

18 Limitações

- O desempenho do ensaio Xpert GBS foi estabelecido com o sistema GeneXpert Dx da Cepheid com amostras vaginais/retais de pacientes, colhidas antes e durante o parto com o dispositivo de colheita da Cepheid (referência 900-0370). Este produto só pode ser utilizado com o sistema GeneXpert Dx. Não se recomenda a utilização de outro sistema de colheita e transporte de amostras não indicado na secção Secção 8, Materiais necessários mas não fornecidos. A utilização do ensaio Xpert GBS de outras fontes clínicas não foi avaliada e as características de desempenho deste teste são desconhecidas para outros tipos de amostra.
- Podem obter-se resultados de teste erróneos devido a colheita de amostras inadequada, a erro técnico, a mistura confusão entre amostras ou ao número de organismos na amostra não ser detetado pelo teste. É necessária uma cuidadosa conformidade com as instruções neste folheto informativo e com o documento de instruções do *Protocolo de colheita de amostras vaginais/retais* para evitar resultados erróneos. A passagem da zaragatoa na zona inferior da vagina e no reto aumenta substancialmente a colheita por comparação com a colheita no colo do útero ou na vagina sem colheita de amostra no reto com zaragatoa.
- Como a detecção de estreptococos do Grupo B depende do número de organismos presentes na amostra, os resultados fidedignos dependem da colheita, manuseamento e conservação corretos da amostra. Recomenda-se o teste na gestação às 35–37 semanas para melhorar a sensibilidade e a especificidade da detecção de mulheres que continuam com colonização bacteriana no momento do parto.

- A formação do pessoal que utiliza o sistema GeneXpert Dx é importante para assegurar resultados exatos e atempados.
- Voltar a executar o ensaio Xpert GBS quando os resultados são **INVÁLIDO (INVALID)**, **ERRO (ERROR)** e **SEM RESULTADO (NO RESULT)** dependerá das práticas e políticas de cada instalação. Deverão estar disponíveis procedimentos alternativos (por ex., cultura, conforme recomendado com meio líquido de enriquecimento seletivo durante 18 a 24 h). São necessários isolados de cultura para realizar testes de suscetibilidade, conforme recomendado para mulheres alérgicas à penicilina. Para cultura, as restantes amostras de zaragatoa deverão ser colocadas em sistemas de transporte adequados e a cultura deverá ser efetuada dentro de 4 dias. A cultura do reagente 1 Xpert GBS não foi validada. Os laboratórios têm de validar os seus próprios procedimentos de cultura ou utilizar a segunda zaragatoa colhida para realizar a identificação baseada em culturas e os testes de sensibilidade.
- Um resultado de teste positivo não indica necessariamente a presença de organismo viável. Presume-se, no entanto, a presença de estreptococos do Grupo B.
- Os testes durante o parto com o ensaio Xpert GBS devem ser utilizados como auxiliares de outros métodos disponíveis e não para substituir testes antes do parto (às 35–37 semanas de gestação). O teste não se destina a diferenciar entre portadores de estreptococos do Grupo B e indivíduos com infeção estreptocócica.
- Os resultados dos testes poderão ser também afetados por terapia antibiótica concomitante. Por conseguinte, o sucesso ou insucesso terapêutico não pode ser avaliado com este teste porque o ADN pode persistir após a terapia antimicrobiana.
- Recomenda-se o seguimento das boas práticas de laboratório e a troca de luvas entre o manuseamento de amostras de pacientes diferentes para evitar a contaminação de amostras ou de reagentes.
- Mutações ou polimorfismos nas regiões de ligação do iniciador (primer) ou da sonda podem afetar a deteção de variantes novas ou desconhecidas e podem originar um resultado falso negativo.
- Um resultado negativo não exclui a possibilidade de colonização por GBS. Podem ocorrer resultados falsos negativos quando a concentração de GBS na amostra estiver abaixo do limite de deteção (LOD).

19 Valores esperados

Aproximadamente 10%–30% das mulheres grávidas apresentam colonização por GBS na vagina e no reto. A colonização por GBS pode ser transitória, crónica ou intermitente. O rastreio de GBS através de cultura de amostras da vagina e do reto numa fase tardia da gestação durante os cuidados pré-natais pode detetar mulheres com probabilidade de colonização por GBS no momento do parto.^{2,3} Em vários estudos, foram descritas sensibilidades de 87% (IC de 83%–92%) e de 69% (IC de 57%–79%) e especificidades de 96% (IC de 95%–98%) e de 92% (IC de 89%–94%) para culturas pré-natais tardias, para identificação do estado de colonização no parto.⁸ Durante as avaliações clínicas do ensaio Xpert GBS, 25,4% (201 de 791) mulheres foram colonizadas com GBS, detetadas por métodos de cultura.

20 Características do desempenho

20.1 Desempenho clínico

As características do desempenho do ensaio Xpert GBS foram determinadas num estudo de investigação multicêntrico prospetivo realizado em seis instituições com serviço de maternidade nos EUA. Cada instituição tinha um programa de rastreio baseado em cultura ou em teste de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT). Os testes foram realizados em laboratórios clínicos afiliados de cada instituição, bem como na área de trabalho de parto e parto. Foram incluídos no estudo participantes durante o parto e antes do parto. Para serem incluídas na parte do estudo “durante o parto”, as mulheres tiveram de dar o seu consentimento informado escrito, estar em trabalho de parto e não ter nenhuma contraindicação para exames vaginais (por exemplo, hemorragia). Para serem incluídas na parte do estudo “antes do parto”, as mulheres tiveram de dar o seu consentimento informado escrito, estar nas 35-37 semanas de gestação e não ter nenhuma contraindicação para exames vaginais (por exemplo, hemorragia). Não houve evidências de placenta prévia, nenhuma indicação urgente para prosseguir para parto e não foram utilizados antibióticos na semana antes do internamento em todas as participantes.

Foram colhidas amostras vaginais/retais de cada uma das 794 participantes elegíveis utilizando dois conjuntos de zaragatoas marcadas (dispositivos de colheita da Cepheid). Uma das zaragatoas do primeiro conjunto foi utilizada para cultura. O segundo conjunto de zaragatoas marcadas foi dividido: uma zaragatoa foi utilizada no ensaio Xpert GBS no sistema GeneXpert Dx e a outra foi utilizada no 2.º ensaio NAAT. O 2.º ensaio NAAT tem como alvo uma sequência no gene *cfb* e foi previamente autorizado pela FDA. Os resultados deste teste não foram utilizados nas estimativas do desempenho. Após a utilização nestes testes, cada uma destas zaragatoas foi também colocada em meio líquido de cultura LIM, incubadas, repicadas para placa de ágar de sangue e observadas em relação ao GBS.

Cada instituição utilizou a técnica de cultura recomendada nas orientações do CDC de 2002²: cultura microbiológica em meio líquido seletivo (meio líquido LIM, que é meio líquido Todd-Hewitt suplementado com 15 µg/ml de ácido nalidíxico e 10 µg/ml de colistina), seguido por incubação de 18–24 h e repicagem para placa de ágar de sangue. A identificação específica de colónias sugestivas de GBS foi efetuada com testes de aglutinação em lâmina.

20.2 Resultados totais

As características do desempenho do ensaio Xpert GBS foram determinadas a partir da avaliação de testes laboratoriais realizados em amostras de 794 pacientes da maternidade: 373 antes do parto e 421 durante o parto. Três mulheres não tiveram resultados em cultura e foram excluídas das análises (0 foram positivas no Xpert GBS e 3 foram negativas no Xpert GBS), deixando 791 resultados de cultura que puderam ser avaliados. Em todas as participantes foram realizadas culturas (conforme descrito anteriormente) e na maioria também foi realizado um 2.º ensaio NAAT para GBS. O 2.º ensaio NAAT tem como alvo uma sequência no gene *cfb* e foi previamente autorizado pela FDA; os resultados deste teste não foram utilizados em estimativas do desempenho. Dos 791 casos, o ensaio Xpert GBS teve 726 resultados reportáveis na primeira tentativa (91,8%). Verificaram-se 65 resultados não reportáveis (ou seja, inválidos, erro ou sem resultado), tendo 55 destes casos sido resolvidos após repetição do teste. Em geral, 201 mulheres tiveram culturas positivas para GBS, quer a partir da única zaragatoa utilizada para cultura ou a partir das zaragatoas eluídas do Xpert GBS e do 2.º teste NAAT. Inicialmente, o ensaio Xpert GBS obteve 168 resultados positivos (168/201, 83,6%). Após a repetição do teste, os resultados positivos aumentaram para 178/201 ou 88,6%. 590 mulheres tiveram culturas negativa, tendo com o teste Xpert GBS sido inicialmente negativas 520 (88,1%) e 561 após a repetição do teste (95,1%).

A Tabela 2 mostra os testes no Xpert GBS baseados nos resultados de culturas para GBS positivos e negativos de 791 participantes (3 participantes com culturas com crescimento excessivo ou que, de outro modo, não foi possível interpretar). As estimativas da sensibilidade, da especificidade e dos valores negativo e positivo mostradas baseiam-se nos resultados após o teste de repetição. Após o teste de repetição, continuaram por resolver 10 casos (n = 781).

Tabela 2. Resultados do Xpert GBS e desempenho estimado por categoria de paciente

Categoria de paciente	Resultados	N total ¹	Pacientes com cultura positiva ¹	Pacientes com cultura negativa ¹	Sensibilidade após teste de repetição [95% de confiança]	Especificidade após teste de repetição [95% de confiança]	VPP ⁷ após teste de repetição [95% de confiança]	VPN ⁸ após teste de repetição [95% de confiança]
Todas as pacientes	Xpert GBS pos	197 (186)	178 (168)	19 (18)	88,6% [83,3%-92,6%]	96,7% [94,9%-98,0%]	90,4% [85,4%-94,1%]	96,1% [94,2%-97,5%]
	Xpert GBS neg	584 (540)	23 (20)	561 (520)				
	Sem resultado ²	10 (65)	0 (13)	10 (52)				
	Total	791 ³	201 ⁴	590				
Antes do parto	Xpert GBS pos	92 (88)	87 (83)	5 (5)	85,3% [76,9%-91,5%]	98,1% [95,6%-99,4%]	94,6% [87,8%-98,2%]	94,5% [94,1%-96,9%]
	Xpert GBS neg	274 (253)	15 (13)	259 (240)				
	Sem resultado ²	7 (32)	0 (6)	7 (26)				
	Total	373	102	271				
Durante o parto	Xpert GBS pos	105 (98)	91 (85)	14 (13)	91,9% [84,7%-96,5%]	95,6% [92,7%-97,6%]	86,7% [78,6%-92,5%]	97,4% [95,0%-98,9%]
	Xpert GBS neg	310 (287)	8 (7)	302 (280)				
	Sem resultado ²	3 (33)	0 (7)	3 (26)				
	Total	418	99	319				
ROM ⁵	Xpert GBS pos	27 (24)	21 (19)	6 (5)	91,3% [72,0%-98,9%]	94,3% [88,1%-97,9%]	77,8% [57,7%-91,4%]	98,0% [93,1%-99,8%]
	Xpert GBS neg	102 (92)	2 (2)	100 (90)				
	Sem resultado ²	0 (13)	0 (2)	0 (11)				
	Total	129	23	106				
Sem ROM ⁶	Xpert GBS pos	78 (74)	70 (66)	8 (8)	92,1% [83,6%-97,1%]	96,2% (92,6%-98,3%)	89,7% (80,8%-95,5%)	97,1% (93,8%-98,9%)
	Xpert GBS neg	208 (195)	6 (5)	202 (190)				
	Sem resultado ²	3 (20)	0 (5)	3 (15)				
	Total	289	76	213				

¹ Todos os resultados do Xpert GBS são mostrados após o teste de repetição. Os resultados de teste iniciais são mostrados entre parêntesis.

² “Sem resultados” de um teste Xpert GBS pode dever-se a um teste inválido, a um erro do sistema ou a sem resultado quando a presença ou a ausência de ADN do GBS não pôde ser apresentada em relatório.

³ Três mulheres durante o parto sem resultados em cultura foram excluídas das análises.

⁴ A prevalência global da colonização por GBS, conforme determinado por cultura, é de 25,3%.

⁵ Subconjunto de mulheres nas quais a colheita de amostras durante o parto foi feita após a rotura das membranas (ROM — rotura das membranas).

⁶ Subconjunto de mulheres nas quais a colheita de amostras durante o parto foi feita antes da rotura das membranas (ROM). Não se esperavam diferenças biológicas entre as amostras colhidas durante o parto e as colhidas antes do parto.

⁷ Valor preditivo positivo.

⁸ Valor preditivo negativo.

Tabela 3. Desempenho do Xpert GBS e 2.º teste NAAT¹ em relação à cultura

Categoria	Xpert GBS						2.º NAAT ¹					
	Sensibili- dade	IC inferior	IC superior	Especifi- cidade	IC inferior	IC superior	Sensibili- dade	IC inferior	IC superior	Especifi- cidade	IC inferior	IC superior
Global	88,6% (178/201)	83,3%	92,6%	96,7% (561/580)	94,9%	98,0%	77,9% (155/199)	71,5%	83,5%	96,3% (567/589)	94,4%	97,8%
Antes do parto	85,3% (87/102)	76,9%	91,5%	98,1% (259/264)	95,6%	99,4%	74,5% (76/102)	64,9%	82,6%	97,0% (263/271)	94,3%	98,7%
Durante o parto	91,9% (91/99)	84,7%	96,4%	95,6% (302/316)	92,7%	97,6%	81,4% (79/97)	72,3%	88,6%	95,6% (304/318)	92,7%	97,6%
ROM²	91,3% (21/23)	72,0%	98,9%	94,3% (100/106)	88,1%	97,9%	90,9% (20/22)	70,8%	98,9%	95,2% (100/105)	89,2%	98,4%
Sem ROM³	92,1% (70/76)	83,6%	97,0%	96,2% (202/210)	92,6%	98,3%	78,7% (59/75)	67,7%	87,3%	95,8% (204/213)	92,1%	98,0%

¹ O 2.º teste NAAT tem por alvo uma sequência no gene *cfb* e foi previamente autorizado pela FDA.

² Subconjunto de mulheres nas quais a colheita de amostras durante o parto foi feita após a rotura das membranas (ROM).

³ Subconjunto de mulheres nas quais a colheita de amostras durante o parto foi feita antes da rotura das membranas (ROM).

A tabela seguinte mostra uma comparação direta dos 2 testes de PCR, Xpert GBS e 2.º teste NAAT:

Tabela 4. Comparação direta dos dois testes de PCR

	Cultura pos			Cultura neg			Cultura ND			Total de Xpert GBS
	2.º NAAT pos	2.º NAAT neg	Não resolvido	2.º NAAT pos	2.º NAAT neg	Não resolvido	2.º NAAT pos	2.º NAAT neg	Não resolvido	
Xpert GBS pos	149	27	2	10	9	0	0	0	0	197
Xpert GBS neg	6	17	0	11	549	1	0	3	0	587
Inválido/Erro/ Sem resultado	0	0	0	1	9	0	0	0	0	10
Total do 2.º NAAT	165	44	2	22	567	1	0	3	0	794

A Tabela 5 mostra o número de pacientes testadas em cada um dos seis laboratórios clínicos participantes na avaliação e o desempenho estimado do teste Xpert GBS (em comparação com resultados de cultura).

Tabela 5. Comparação entre locais

Local do teste clínico	Pacientes antes do parto	Pacientes durante o parto	Total de pacientes	Cultura positiva	Prevalência	Xpert GBS com "Sem resultados"		Sensibilidade			Especificidade		
						Inicial-mente	Repetição	Estimativa	95% inferior	95% superior	Estimativa	95% inferior	95% superior
1	0	51	51	11	21,6%	4	1	72,7%	39,0%	94,0%	92,3%	79,1%	98,4%
2	113	5	118	31	26,3%	12	2	90,3%	74,2%	98,0%	97,6%	91,8%	99,7%
3	94	0	94	17	18,1%	9	1	76,5%	50,1%	93,2%	100,0%	95,3%	100,0%
4	64	175	239	75	31,4%	13	2	85,3%	75,3%	92,4%	96,3%	92,1%	98,6%
5	22	152	174	38	21,8%	16	1	97,4%	86,2%	99,9%	94,8%	89,6%	97,9%
6	80	35	115	29	25,2%	11	3	96,6%	82,2%	99,9%	98,8%	93,5%	100,0%
Total	373	418	791	201	25,4%	65	10	88,6%	83,3%	92,6%	96,7%	94,9%	98,0%

Nota No local 6 desapareceram 3 resultados de cultura em placa de ágar de sangue de amostras colhidas durante o parto

21 Tempo de retorno da análise

O tempo de retorno para as 390 participantes incluídas neste ensaio clínico, com amostras colhidas durante o parto, é descrito abaixo. O tempo de retorno médio desde o momento inicial do Xpert GBS até à apresentação dos resultados foi de 1,84 horas (todas as 390 participantes). O tempo de retorno médio para as 360 participantes com resultados válidos na primeira tentativa foi de 1,76 horas. O tempo de retorno médio para as 30 participantes com resultados válidos na segunda tentativa foi de 2,74 horas. O tempo de retorno médio para as 360 amostras com resultados válidos na primeira tentativa foi de 1,47 horas e de 2,44 horas para as 30 participantes que tiveram resultados válidos na segunda tentativa.

Tabela 6. Tempo de retorno desde o início do ensaio até à apresentação de resultados do GBS referentes a 390 participantes cujas amostras foram colhidas durante o parto

	Global	Resultado na primeira tentativa	Resultado na segunda tentativa
Média (horas)	1,84	1,76	2,74
Mediana (horas)	1,48	1,47	2,44

22 Especificidade analítica

Foi testado ADN genómico purificado, obtido no mercado, de 101 estirpes representativas de 28 estreptococos, 73 outras espécies incluindo estirpes filogeneticamente relacionadas com *S. agalactiae* e outra microflora (bactéria e leveduras) frequentemente encontradas na flora vaginal, e também ADN humano. Foram testadas réplicas de três na reação 1,5 ng/25 µl ($\sim 2 \times 10^5$ equivalentes de cópias de genoma por reação). Nenhum dos 28 isolados de estreptococos (não GBS) teve resultado positivo. Das restantes 73 estirpes, quatro (*Enterococcus gallinarum*, *Staphylococcus simulans*, *Micrococcus luteus* e *Propionibacterium acnes*) tiveram um resultado positivo fraco em uma de seis réplicas.

23 Sensibilidade analítica

A sensibilidade analítica ou limite de deteção (LOD) foi determinada utilizando 11 estirpes de *S. agalactiae*. Foram identificados nove serótipos de GBS distintos (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII e VIII). A maioria dos casos da sépsis neonatal causados por GBS foi atribuída a 1 de 4 serótipos: Ia, Ib, II ou III. O GBS tipo V surgiu como uma importante causa de infeção por GBS nos EUA, tendo as estirpes de tipos VI e VIII se tornado prevalentes em mulheres japonesas.⁹ As culturas quantificadas foram testadas em quatro réplicas. A Tabela 7 mostra a concentração mais baixa de cada subtipo num resultado positivo para todas as quatro réplicas.

Tabela 7. Limite de deteção obtido para cada serótipo testado

Serótipo	UFC/zaragatoa
ATCC 12973 (II)	250
Ia/c	250
Ib/c	250
II	250
III	250
IV	250
IVc	250
V	250
VI	250
VII	250
VIII	250

24 Reprodutibilidade

Foi testado um painel de amostras com concentrações variáveis de GBS e *Lactobacillus acidophilus* (negativo) em triplicado em 10 dias diferentes em cada um dos três locais (4 amostras \times 3 \times 10 dias \times 3 locais). Foi utilizado um lote de kit Xpert GBS em cada um dos 3 locais de teste, de acordo com o procedimento Xpert GBS.

Tabela 8. Resumo dos resultados de reprodutibilidade

UFC da amostra/ zaragatoa	Local 1	Local 2	Local 3	Resultados esperados (intervalo de Ct) ¹	Concordância total	% concordância total
GBS negativo L. acidophilus 1,7 × 10⁴ UFC/ zaragatoa	30/30	30/30	30/30	Negativo (0 ou > 42)	90/90	100%
GBS baixo 6,2 × 10² UFC/ zaragatoa	30/30	30/30	30/30	Positivo (31 a 41)	90/90	100%
GBS moderado 8,3 × 10³ UFC/ zaragatoa	30/30	30/30	30/30	Positivo (27 a 37)	90/90	100%
GBS alto 1,3 × 10⁶ UFC/ zaragatoa	30/30	30/30	30/30	Positivo (19 a 29)	90/90	100%
Concordância total	120/120	120/120	120/120		360/360	100%
% de concordância	100%	100%	100%		100%	100%

¹Intervalo esperado de valores Ct; todos os valores se situaram dentro dos valores esperados.

25 Referências

- Schrag et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. NEJM. 2002; 247(4): 233-239.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. MMWR 2002; 51 (No. RR-11): 1-26.
- Schuchat A. Epidemiology of Group B Streptococcal Disease in the United States: Shifting Paradigms. Clin Micro Rev. 1998; 11(3): 497-513.
- Davis et al. Multicenter Study of a Rapid Molecular-Based Assay for the Diagnosis of Group B Streptococcus Colonization in Pregnant Women. C. Infectious Disease. 2004; 30: 1129-35.
- Puopolo et al. Early-Onset Group B Streptococcal Disease in the Era of Maternal Screening. Pediatrics. 2005; 115:1240-1246.
- 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.
- 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).
- Yancey MK, Schuchat A, Brown LK, Ventura VL, Markenson GR. The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. Obstet Gynecol 1996; 88: 811-15.
- Paoletti, Lawrence C., Ph.D. Research Interests. Accessed 07/19/2006. < <http://www.channing.harvard.edu/paoletti.htm>>.
- 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) No 1907/2007).
- 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) No 1907/2007).
- Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

26 Locais das sedes da Cepheid

Sede corporativa	Sede europeia
Cepheid 904 Caribbean Drive Sunnyvale, CA 94089 USA	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 do software e, caso se aplique, número da 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 dos outros escritórios da Cepheid estão disponíveis no nosso sítio Web 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
	Marca CE – Conformidade Europeia
	Limites de temperatura
	Riscos biológicos
	Atenção
	Representante autorizado na Comunidade Europeia
	Mandatário na Suíça
	Importador



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089-1189
EUA
Tel.: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
França
Tel.: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301



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



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



For Information Only - Not a Controlled Copy

For Information Only - Not a Controlled Copy