

# Xpert® MRSA NxG

**REF** GXMRSA-NXG-10  
GXMRSA-NXG-120

For Information Only -- Not a Controlled Copy

## Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid<sup>®</sup>, the Cepheid logo, GeneXpert<sup>®</sup> and Xpert<sup>®</sup> are trademarks of Cepheid.

ESwab<sup>™</sup> is a trademark of Copan Diagnostics, Inc.

Windows<sup>®</sup> is a trademark of Microsoft Corporation.

The purchase of this product includes a limited, non-transferable license under U.S. Patent No. 7,449,289 and its international counterparts owned by GeneOhm Sciences Canada, Inc (a subsidiary of Becton, Dickinson and Company), to use such product for human IVD use with a GeneXpert<sup>®</sup> instrument. No right under said patents is conveyed, expressly, by implication, or by estoppel, to use this product for any other purpose.

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<sup>®</sup>, o logotipo da Cepheid, GeneXpert<sup>®</sup> e Xpert<sup>®</sup> são marcas comerciais da Cepheid.

ESwab<sup>™</sup> é uma marca comercial da Copan Diagnostics, Inc.

Windows<sup>®</sup> é uma marca comercial da Microsoft Corporation.

A compra deste produto inclui uma licença limitada e não transferível no âmbito da patente dos EUA n.º 7,449,289 e parceiras internacionais, pertencente à GeneOhm Sciences Canada, Inc (uma subsidiária da Becton, Dickinson and Company), para utilizar este produto no diagnóstico in vitro (IVD) de material humano com um instrumento GeneXpert<sup>®</sup>. Nenhum direito é atribuído, expressamente, por implicação ou preclusão, no âmbito desta patente, para a utilização deste produto com qualquer outra finalidade.

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

USA

Phone: +1 408 541 4191

Fax: +1 408 541 4192

# Xpert<sup>®</sup> MRSA NxG

Rx only

Para utilização em diagnóstico *in vitro*

## 1 Nome proprietário

Xpert<sup>®</sup> MRSA NxG

## 2 Nome comum ou usual

Teste Xpert MRSA NxG

## 3 Utilização prevista

O teste Xpert MRSA NxG, realizado no sistema do instrumento GeneXpert<sup>®</sup>, é um teste qualitativo para diagnóstico *in vitro* que se destina à detecção de ADN de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) diretamente a partir de zaragatoas nasais em pacientes em risco de colonização nasal. O teste utiliza a reação em cadeia da polimerase (PCR) automática em tempo real para a amplificação de alvos de ADN de MRSA específicos e sondas de hibridação fluorogénicas específicas para os alvos, para a detecção em tempo real do ADN amplificado. O teste Xpert MRSA NxG destina-se a ajudar na prevenção e no controlo de infeções por MRSA em unidades de saúde. O teste Xpert MRSA NxG não se destina ao diagnóstico, à orientação ou à monitorização do tratamento de infeções por MRSA nem ao fornecimento de resultados da suscetibilidade à meticilina. Um resultado negativo não exclui a colonização nasal por MRSA. São necessárias culturas concomitantes para colheita de organismos para tipagem epidemiológica ou testes de suscetibilidade suplementares.

## 4 Resumo e explicação

O *Staphylococcus aureus* (SA) é um agente patogénico humano bem documentado que provoca infeções comunitárias ou associadas a cuidados de saúde. É um importante agente patogénico associado a cuidados de saúde, que pode ser responsável por diversas doenças incluindo bacteriemia, pneumonia, osteomielite, endocardite aguda, síndrome de choque tóxico, intoxicação alimentar, miocardite, síndrome da pele escaldada, carbúnculo, furúnculos e abscessos.<sup>1</sup>

No início da década de 1950, a aquisição e a propagação de plasmídeos codificadores de beta-lactamase prejudicou a eficácia da penicilina no tratamento de infeções por *S. aureus* (SA). Em 1959, foi introduzida a meticilina, uma penicilina semissintética. No entanto, por volta de 1960, foram identificadas estirpes de SA resistentes à meticilina (MRSA). Sabe-se agora que a resistência é conferida quando o SA adquire um complexo de gene *mec* que contém o gene *mecA* ou *mecC* denominado cassette cromossómica estafilocócica (SCC). O MRSA causa infeções em unidades de saúde e na comunidade, resultando em morbidade e mortalidade significativas. Foi descrita uma mortalidade atribuível de 33% para a bacteriemia por MRSA. Em diversos estabelecimentos de saúde foram desenvolvidas e implementadas estratégias e políticas de controlo para limitar a propagação destas infeções. O controlo do MRSA é um dos principais objetivos da maioria dos programas de prevenção de infeções em hospitais.<sup>1-5</sup> Atualmente, o método padrão para detetar o MRSA é a cultura, que pode exigir vários dias para se chegar a um resultado definitivo. Um estudo realizado em pacientes dos hospitais Veterans Administration nos EUA demonstrou um impacto significativo na redução das infeções por MRSA associadas aos cuidados de saúde através da utilização do rastreio universal dos pacientes para colonização nasal por MRSA quando são internatos, como parte de um conjunto de medidas de controlo de infeções.<sup>6</sup>

## 5 Princípio do procedimento

O teste Xpert MRSA NxG é realizado em sistemas de instrumento GeneXpert. O sistema de instrumentos GeneXpert automatiza e integra a preparação de amostras, a extração e amplificação de ácidos nucleicos e a detecção da sequência-alvo em amostras simples ou complexas, utilizando ensaios de PCR em tempo real. Os sistemas são constituídos por um instrumento, um computador e software pré-carregado para execução de testes e visualização dos resultados. Os sistemas requerem a utilização de cartuchos descartáveis, de utilização única, que contêm os reagentes de PCR e onde decorre esse processo. Dado que os cartuchos são independentes, é minimizada a contaminação cruzada entre amostras. Para uma descrição completa dos sistemas, consulte o *Manual do utilizador do Sistema GeneXpert Dx (GeneXpert Dx System Operator Manual)* ou o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Infinity (GeneXpert Infinity System Operator Manual)*.

O teste Xpert MRSA NxG inclui reagentes para a detecção de MRSA. Também estão incluídos no cartucho um controlo de processamento da amostra (Sample Processing Control, SPC) e um controlo de verificação da sonda (Probe Check Control, PCC). O SPC está presente para controlar o processamento adequado da amostra e para monitorizar a presença de inibidores na reação de PCR. O PCC verifica a reidratação dos reagentes, o enchimento do tubo de PCR no cartucho, a integridade da sonda e a estabilidade do corante.

Os iniciadores e as sondas do teste Xpert MRSA NxG detetam sequências exclusivas de resistência à metilina/oxacilina (genes *mecA* e *mecC*) e *SCCmec*, que é inserida no cromossoma do SA no local *attB*.

Uma função de conclusão antecipada do ensaio fornece resultados positivos se o ADN-alvo atingir um limiar predeterminado antes de terem sido concluídos os 40 ciclos completos da PCR. Quando os níveis de MRSA (*mecA/mecC* e *SCCmec*) forem suficientemente altos para gerarem Ct (limiares de ciclo) muito precoces, não será visualizada a curva de amplificação do SPC e os respetivos resultados não serão comunicados.

## 6 Reagentes e instrumentos

### 6.1 Materiais fornecidos



O kit de teste Xpert MRSA NxG (GXMRSA-NXG-10 ou GXMRSA-NXG-120) contém reagentes suficientes para processar 10 ou 120 amostras, respetivamente. Os kits contêm o seguinte:

Cartuchos Xpert MRSA NxG com tubos de reação integrados	10 por kit	120 por kit
• Esfera 1, Esfera 2 e Esfera 3 (liofilizadas)	1 de cada por cartucho	1 de cada por cartucho
• Reagente 1	3,0 ml por cartucho	3,0 ml por cartucho
• Reagente 2 (hidróxido de sódio)	3,5 ml por cartucho	3,5 ml por cartucho
<b>Reagente de eluição Xpert MRSA NxG</b> (tiocianato de guanidínio)	<b>10 x 2,0 ml por frasco</b>	<b>120 x 2,0 ml por frasco</b>
<b>CD</b>	<b>1 por kit</b>	<b>1 por kit</b>
• Ficheiros de definição do ensaio (Assay Definition Files, ADF)		
• Instruções para importar ADF para o software		
• Instruções de utilização (folheto informativo)		

**Nota** As Fichas de Dados de Segurança (FDS) estão disponíveis em [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) ou [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com) no separador **ASSISTÊNCIA (SUPPORT)**.

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

### 6.2 Conservação e manuseamento



• Conserve os cartuchos e os reagentes do teste Xpert MRSA NxG entre 2 °C e 28 °C.

• 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.

• O reagente de eluição é um líquido incolor. Não utilize o reagente de eluição se este ficar descorado.

### 6.3 Materiais necessários mas não fornecidos

• Sistema GeneXpert Dx ou sistemas GeneXpert Infinity (o número de catálogo varia consoante a configuração): Instrumento GeneXpert, computador com o software exclusivo GeneXpert versão 4.3 ou posterior, leitor de código de barras e manual do utilizador.

• Impressora: Caso necessite de uma impressora, contacte a assistência técnica da Cepheid para tratar da aquisição de uma impressora recomendada.

• Agitador de vórtice.

• Zaragoas para colheita de amostras, tais como as zaragoas fornecidas no dispositivo de colheita de amostras da Cepheid (zaragatoa dupla em rayon em meio de Stuart líquido, referência 900-0370) ou sistemas Copan de colheita e transporte de zaragatoa dupla em rayon (139C LQ STUART) ou sistema de colheita e transporte de zaragatoa de eluição (ESwab) em meio de Amies líquido (Copan 480C, Copan 480CE ou kit de colheita BD ESwab, referência n.º 220245).

• Pipeta para transferência de uma amostra ESwab, como Poly-Pipets de 300 µl descartáveis, pipeta de transferência de volume exato estéril (referência n.º 300-8533) ou equivalente.

• Pipetas de transferência estéreis, descartáveis para transferência do reagente de eluição Xpert MRSA NxG.

• Gaze estéril.

#### 6.4 Materiais disponíveis mas não fornecidos


- Controlo negativo NATtrol MRSA, número de catálogo NATMSSE-6MC da ZeptoMetrix Corporation (*Staphylococcus epidermidis* suscetível à metilina inativado)
- Controlo positivo NATtrol MRSA, número de catálogo NATMRSA-6MC da ZeptoMetrix Corporation (*Staphylococcus aureus* resistente à metilina inativado)

### 7 Advertências e precauções



- Para utilização em diagnóstico *in vitro*.
- Para utilização apenas com receita médica.
- Trate todas as amostras biológicas, incluindo os cartuchos e reagentes 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)<sup>7</sup> dos EUA e no Clinical and Laboratory Standards Institute.<sup>8</sup>
- Siga os procedimentos de segurança da sua instituição para trabalhar com produtos químicos e manusear amostras biológicas.
- Não substitua os reagentes do teste Xpert MRSA NxG por outros reagentes.
- Não abra a tampa do cartucho do teste Xpert MRSA NxG até estar pronto para adicionar a amostra.
- Não utilize um cartucho que tiver caído depois de o ter retirado da embalagem.
- Não agitar o cartucho. Agitar ou deixar cair o cartucho após a abertura da respetiva tampa pode produzir resultados inválidos.
- Não coloque o rótulo de ID da amostra na tampa do cartucho nem no rótulo do código de barras.
- Cada cartucho do teste Xpert MRSA NxG de utilização única é utilizado para processar um teste. Não reutilize cartuchos gastos.
- Não utilize um cartucho que tenha um tubo de reação danificado.
- Usar batas limpas e luvas. Troque de luvas entre o processamento de cada amostra.
- Na eventualidade da contaminação da área de trabalho ou do equipamento com amostras ou controlos, limpe bem a área contaminada com uma solução de lixívia de cloro doméstica com diluição 1:10 e depois repita a limpeza da área de trabalho com etanol a 70%. Seque as superfícies de trabalho com um pano até secarem completamente antes de prosseguir.
- 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).
- Resultados fiáveis dependem da colheita, transporte, conservação e processamento adequados. Podem ocorrer resultados de teste incorretos devido a incorreções na colheita, no manuseamento ou na conservação da amostra, erro técnico, troca de amostras ou por o número de organismos na amostra ser inferior ao limite de deteção do teste. Para se evitarem resultados erróneos, é necessária uma conformidade cuidadosa com as instruções do folheto informativo e o Manual do Utilizador do Sistema GeneXpert.
- A execução do teste Xpert MRSA NxG fora dos intervalos de tempo e temperatura recomendados pode produzir resultados erróneos ou inválidos. Os ensaios não executados dentro dos intervalos especificados devem ser repetidos.

## 8 Perigos químicos<sup>9,10</sup>

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

## 9 Colheita, transporte e conservação de amostras

### 9.1 Colheita de amostras

Siga as linhas de orientação da sua instituição relativas à colheita de amostras de zaragatoa nasal utilizando um dispositivo de colheita e transporte recomendado (consulte a Secção 6.3, Materiais necessários mas não fornecidos) e/ou siga as instruções abaixo:

- Quando utilizar as zaragatoas em rayon duplas, mantenha ambas as zaragatoas sempre fixas à tampa vermelha. Segurando a tampa da zaragatoa com ambas as zaragatoas fixas, faça a colheita de cada uma das narinas de cada vez. Coloque as amostras de zaragatoa dupla no tubo de transporte contendo o meio de Stuart líquido.  
ou
- Quando utilizar a ESwab, colha a amostra nasal recolhendo amostra das duas narinas, uma de cada vez, com a mesma zaragatoa. Coloque a zaragatoa no tubo de transporte contendo o meio de transporte de Amies líquido.

## 9.2 Transporte e conservação de amostras

Manter condições adequadas de transporte e conservação da amostra de zaragatoa antes da utilização para assegurar a integridade da amostra. Não foi avaliada a estabilidade da amostra Tabela 1 com o teste Xpert MRSA NxG noutras condições de transporte e conservação além das recomendadas a seguir.

Tabela 1. Condições de transporte e conservação de amostras

Dispositivo de colheita de amostras	Temperatura de transporte e conservação de amostras (°C)	Tempo de conservação de amostras
Rayon (dupla da Cepheid) ou ESwab	15 °C-30 °C	Até 24 horas
	2 °C-8 °C	Até 7 dias

+15 °C  
+30 °C

+2 °C  
+8 °C

## 10 Procedimento

### 10.1 Preparação do cartucho

#### Importante

**Coloque o cartucho no instrumento GeneXpert no prazo de 30 minutos após a adição do reagente de eluição ao cartucho.**

1. Retire um cartucho e um frasco de reagente de eluição do kit de teste Xpert MRSA NxG.
2. Para adicionar a amostra ao cartucho:  
No caso das zaragatoas duplas, retire-as do recipiente de transporte. Utilize apenas uma das zaragatoas para o teste do ensaio. A segunda zaragatoa pode ser usada para repetir o teste e deve ser conservada de acordo com a Tabela 1.
  - Insira a zaragatoa no frasco contendo o reagente de eluição e parta a zaragatoa na marca gravada na haste da zaragatoa; prossiga para o Passo 3.

#### Nota

Envolva a haste da zaragatoa e a abertura do frasco do reagente de eluição com gaze estéril (não fornecida) quando partir a zaragatoa para minimizar o risco de contaminação.

No caso da ESwab, misture o meio de transporte de Amies líquido contendo a amostra em zaragatoa no agitador de vórtice a alta velocidade, durante 5 segundos, para libertar a amostra da ponta da zaragatoa e dispersá-la uniformemente no meio de transporte líquido.

- Utilizando a pipeta de transferência de volume exato (não fornecida), transfira 300 µl da amostra líquida para o frasco do reagente de eluição e prossiga para o Passo 3.
3. Feche a tampa do frasco do reagente de eluição e agite no agitador de vórtice à velocidade máxima durante 10 segundos.
  4. Abra a tampa do cartucho. Utilizando uma pipeta de transferência (não fornecida), transfira todo o conteúdo do reagente de eluição para a câmara da amostra do cartucho do teste Xpert MRSA NxG. Consulte a Figura 1.
  5. Feche a tampa do cartucho e inicie o teste.

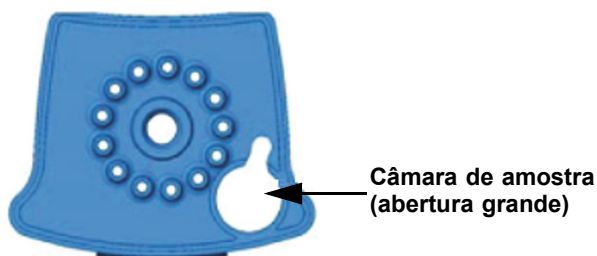


Figura 1. Cartucho do teste Xpert MRSA NxG (vista de cima)

## 10.2 Iniciar o teste

### Importante

Antes de iniciar o teste, certifique-se de que o ficheiro de definição do teste Xpert MRSA NxG 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)* ou o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Infinity (GeneXpert Infinity 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. O fluxo de trabalho predefinido é descrito abaixo.

1. Ligue o sistema do instrumento GeneXpert:
  - Se estiver a utilizar o instrumento GeneXpert Dx, comece por ligar o instrumento e, de seguida, o computador. O software GeneXpert iniciará automaticamente ou pode ser necessário clicar duas vezes no ícone de atalho do software GeneXpert Dx no ambiente de trabalho do Windows®.
  - ou
  - Caso utilize o instrumento GeneXpert Infinity, ligue a alimentação do instrumento. O software Xpertise iniciará automaticamente ou pode ser necessário clicar duas vezes no ícone de atalho do software Xpertise no ambiente de trabalho do Windows.
2. Inicie sessão no software do sistema do instrumento GeneXpert utilizando o seu nome de utilizador e palavra-passe.
3. Na janela do sistema GeneXpert, clique em **Criar teste (Create Test)** (GeneXpert Dx) ou clique em **Encomendas (Orders)** e em **Encomendar teste (Order Test)** (Infinity).
4. Leia a ID do paciente (Patient ID) (opcional). Se digitar a ID do paciente (Patient ID), assegure-se de que digita a ID do paciente (Patient ID) correta. A ID do paciente (Patient ID) é associada aos resultados do teste e é mostrada na janela Ver resultados (View Results).
5. Leia ou introduza a ID da amostra (Sample ID). Se digitar a ID da amostra (Sample ID), assegure-se de que digita a ID da amostra (Sample ID) correta. A ID da amostra (Sample ID) é associada aos resultados do teste e é mostrada na janela Ver resultados (View Results). Aparece a caixa de diálogo Ler código de barras do cartucho (Scan Cartridge Barcode).
6. Realize a leitura do código de barras do cartucho do teste Xpert MRSA NxG. 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).

### Nota

Se o código de barras no cartucho do Xpert MRSA NxG não for lido, configure um novo teste, seguindo o procedimento de repetição do teste na Secção 15, Procedimento de repetição do teste.

7. Clique em **Iniciar teste (Start Test)** (GeneXpert Dx) ou **Enviar (Submit)** (Infinity). Introduza a sua palavra-passe se lhe for solicitada.
8. Para o sistema GeneXpert Infinity: coloque o cartucho no tapete rolante. O cartucho será automaticamente carregado, o teste será executado e o cartucho usado será colocado no recipiente para resíduos.

ou

Para o instrumento GeneXpert Dx:

- A. Abra a porta do módulo do instrumento com a luz verde a piscar e carregue o cartucho.
- B. Feche a porta. O teste inicia-se e a luz verde para de piscar. Quando o teste termina, a luz apaga-se.
- C. Espere até que o sistema destranque o fecho da porta antes de abrir a porta do módulo e retirar o cartucho.
- D. Elimine os cartuchos usados no recipiente apropriado para resíduos de amostras, de acordo com as práticas padrão da sua instituição.

## 11 Visualização e impressão de resultados

Esta secção discrimina os passos básicos para a visualização e a impressão dos resultados. Para obter instruções detalhadas adicionais sobre a visualização e a impressão dos resultados, consulte o *Manual do utilizador do Sistema GeneXpert Dx (GeneXpert Dx System Operator Manual)* ou o *Manual do utilizador do sistema GeneXpert Infinity (GeneXpert Infinity System Operator Manual)*.

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



## 12 Controlo de qualidade

### Controlos de qualidade integrados

#### CONTROL

Cada teste inclui um controlo de processamento da amostra e um controlo de verificação da sonda.

- **Controlo de processamento da amostra (Sample Processing Control, SPC)** — assegura que a amostra foi processada corretamente. O SPC verifica se ocorreu a lise da bactéria caso os organismos estejam presentes e verifica se o processamento da amostra é adequado. Adicionalmente, este controlo deteta a inibição do ensaio de PCR em tempo real associada à amostra, assegura que as condições da PCR (temperatura e tempo) são adequadas para a reação de amplificação e que os reagentes de PCR estão funcionais. 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 (Probe Check Control, PCC)** — antes do início da reação de PCR, o sistema GeneXpert 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** — os controlos externos descritos na Secção 6.4 estão disponíveis, mas não são fornecidos e podem ser utilizados em conformidade com as organizações de acreditação locais, estaduais e federais, consoante aplicável.

Para executar um controlo utilizando o teste Xpert MRSA NxG, execute os seguintes passos:

1. Agite o NATrol num agitador de vórtice durante 5 a 10 segundos.
2. Pipete 100 µl de controlo NATrol em 2 ml de reagente de eluição.
3. Agite o reagente de eluição o agitador de vórtice durante 5 a 10 segundos.
4. Utilize uma pipeta de transferência (não fornecida) para transferir todo o conteúdo do frasco do reagente de eluição para a câmara de amostra do cartucho.
5. Feche a tampa do cartucho e inicie o teste seguindo as instruções na Secção 10.2, Iniciar o teste.

## 13 Interpretação dos resultados

Os resultados são interpretados pelo sistema GeneXpert 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 2. São apresentados exemplos de resultados do teste Xpert MRSA NxG na Figura 2, Figura 3, Figura 4, Figura 5 e Figura 6.

**Tabela 2. Resultados e interpretação do teste Xpert MRSA NxG**

Resultado	Interpretação
<b>MRSA DETECTADO (MRSA DETECTED)</b> Consulte a Figura 2.	Detetado ADN do MRSA. <ul style="list-style-type: none"> <li>• MRSA DETECTADO (MRSA DETECTED): os alvos de MRSA, <i>mec</i> (<i>mecA/mecC</i>) e <i>SCCmec</i> têm um limiar de ciclo (Ct) dentro do intervalo válido.</li> <li>• SPC — NA (não aplicável); o sinal de SPC não faz parte do algoritmo de interpretação dos resultados se o MRSA for detetado, porque o sinal de SPC pode ser suprimido devido a competição com <i>mec</i> (<i>mecA/mecC</i>) e <i>SCCmec</i>.</li> <li>• Verificação da sonda — APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.</li> </ul>

Tabela 2. Resultados e interpretação do teste Xpert MRSA NxG (Continuação)

Resultado	Interpretação
<b>MRSA NÃO DETECTADO (MRSA NOT DETECTED)</b> Consulte a Figura 3. Consulte a Figura 4. Consulte a Figura 5.	ADN do MRSA não detetado <ul style="list-style-type: none"> <li>MRSA NÃO DETECTADO (MRSA NOT DETECTED): Cenários               <ul style="list-style-type: none"> <li>O ADN-alvo para o SCC<i>mec</i> não é detetado e o ADN-alvo para a <i>mec</i> (<i>mecA/mecC</i>) não é detetado — Figura 3</li> <li>O ADN-alvo para o SCC<i>mec</i> não é detetado e o ADN-alvo para a <i>mec</i> (<i>mecA/mecC</i>) é detetado — Figura 4</li> <li>O ADN-alvo para o SCC<i>mec</i> é detetado e o ADN-alvo para a <i>mec</i> (<i>mecA/mecC</i>) não é detetado — Figura 5</li> </ul> </li> <li>SPC: APROVADO (PASS); o SPC tem um Ct dentro do intervalo válido e ambos os ADN-alvo do <i>mec</i> (<i>mecA/mecC</i>) e SCC<i>mec</i> não são detetados. Ou, se o <i>mec</i> (<i>mecA/mecC</i>) ou a SCC<i>mec</i> apresentarem um valor de Ct válido, o resultado do SPC é ignorado.</li> <li>Verificação da sonda — APROVADO (PASS); todos os resultados de verificação da sonda são aprovados.</li> </ul>
<b>INVÁLIDO (INVALID)</b> Consulte a Figura 6.	Não é possível determinar a presença ou ausência de ADN-alvo do MRSA ( <i>mecA/mecC</i> ou SCC <i>mec</i> ). Utilize as instruções na Secção 15, Procedimento de repetição do teste, para repetir o teste. <ul style="list-style-type: none"> <li>O ADN-alvo para a SCC<i>mec</i> não é detetado e o ADN-alvo para a <i>mec</i> (<i>mecA/mecC</i>) não é detetado.</li> <li>SPC: FALHOU (FAIL); o Ct do SPC não está dentro do intervalo válido.</li> <li>PCC: APROVADO (PASS); todos os resultados da verificação da sonda são aprovados.</li> </ul>
<b>ERRO (ERROR)</b>	Não é possível determinar a presença ou ausência de ADN-alvo do MRSA ( <i>mecA/mecC</i> ou SCC <i>mec</i> ). Utilize as instruções na Secção 15, Procedimento de repetição do teste, para repetir o teste. <ul style="list-style-type: none"> <li><i>mec</i> (<i>mecA/mecC</i>): SEM RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>SCC<i>mec</i>: SEM RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>SPC: SEM RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>PCC: FALHOU (FAIL)*; um ou mais resultados da verificação da sonda falharam.</li> </ul> * Se a verificação da sonda foi aprovada, o erro foi causado pela falha de um dos componentes do sistema.
<b>SEM RESULTADO (NO RESULT)</b>	Não é possível determinar a presença ou ausência de ADN-alvo do MRSA ( <i>mecA/mecC</i> ou SCC <i>mec</i> ). Siga as instruções da Secção 15, Procedimento de repetição do teste. <b>SEM RESULTADO (NO RESULT)</b> indica uma recolha de dados insuficiente. Por exemplo, o operador parou um teste que estava a decorrer ou ocorreu uma falha de energia elétrica. <ul style="list-style-type: none"> <li><i>mec</i> (<i>mecA/mecC</i>): SEM RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>SCC<i>mec</i>: SEM RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>SPC: SEM RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>PCC: N/A (não aplicável). Um erro causado devido ao limite de pressão máxima ter excedido o intervalo aceitável termina a execução antes da verificação da sonda.</li> </ul>

**Nota**

Os ecrãs mostrados nesta secção (Figura 2, Figura 3, Figura 4, Figura 5 e Figura 6) são provenientes de um instrumento GeneXpert Dx a executar software GeneXpert Dx.

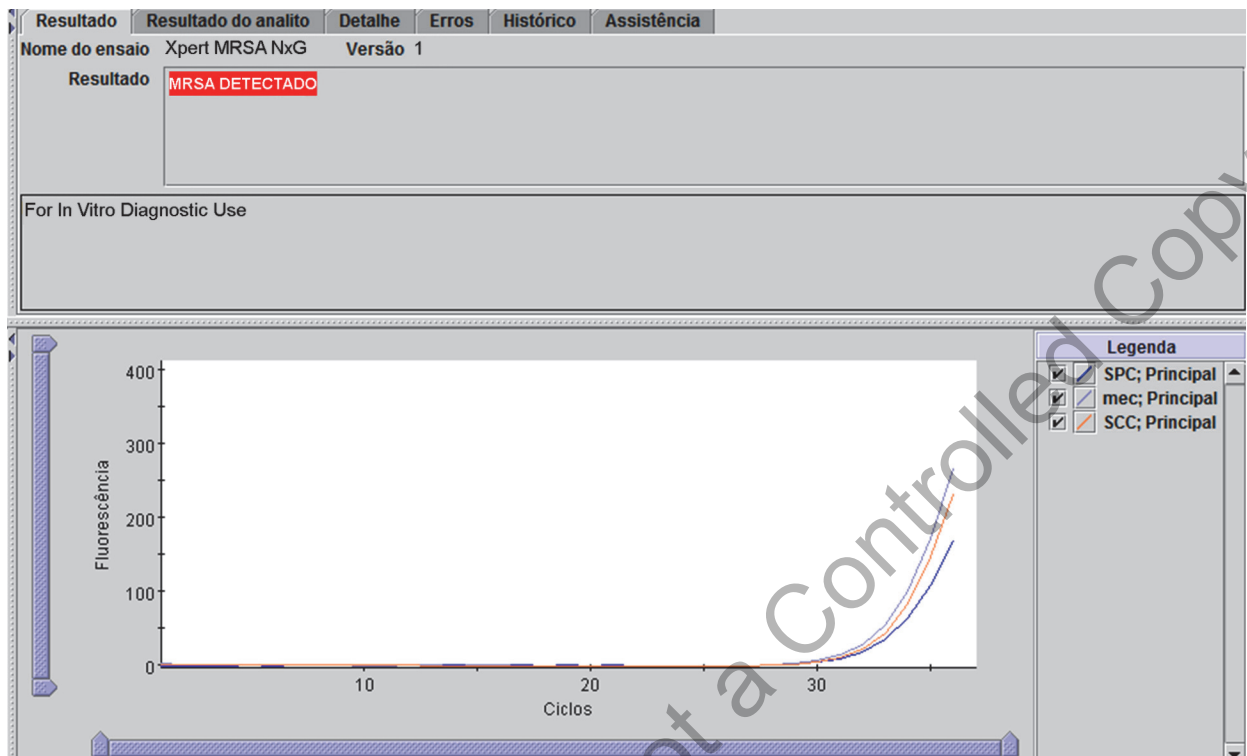


Figura 2. Exemplo de um resultado MRSA DETETADO (MRSA DETECTED)

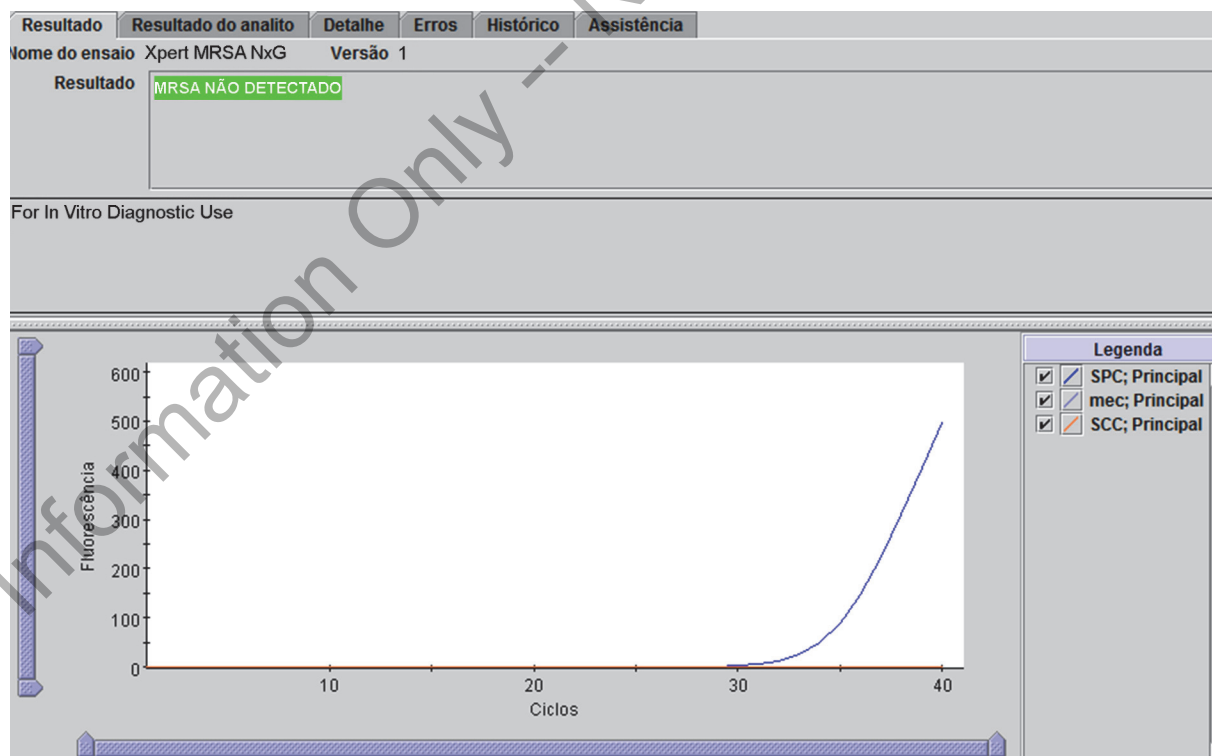


Figura 3. Exemplo de um resultado MRSA NÃO DETETADO (MRSA NOT DETECTED)

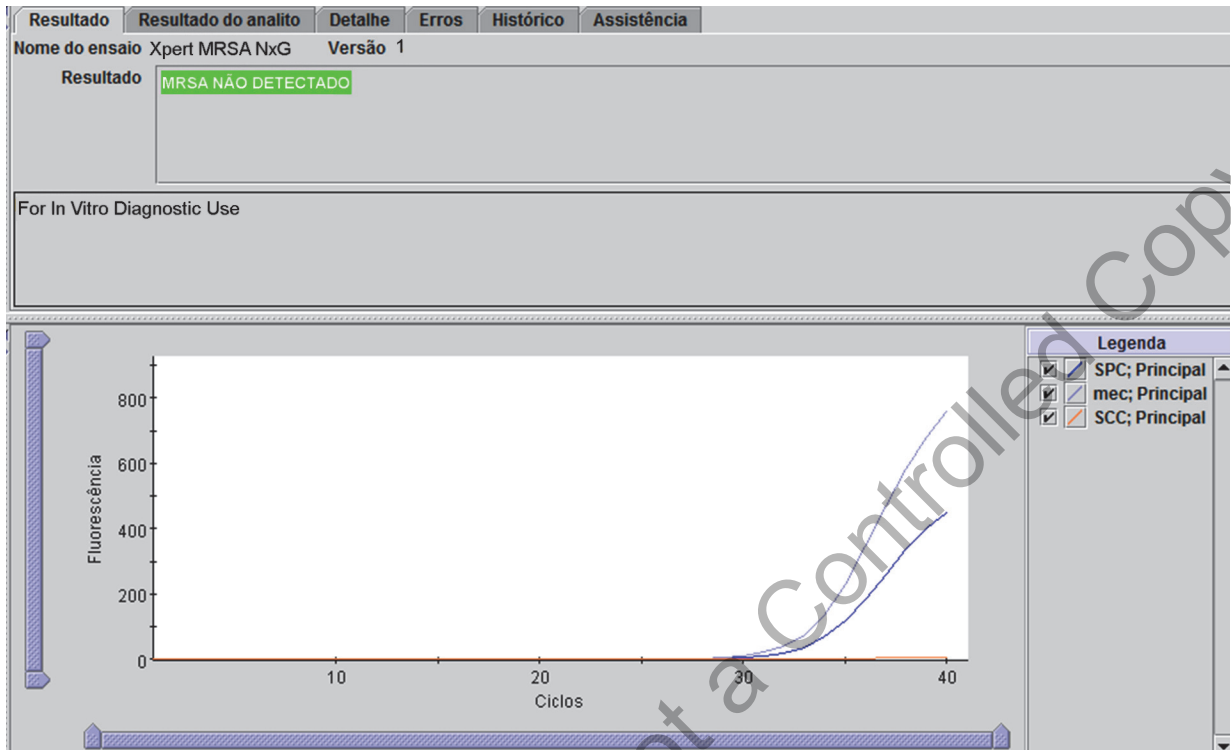


Figura 4. Exemplo de um resultado MRSA NÃO DETETADO (MRSA NOT DETECTED)

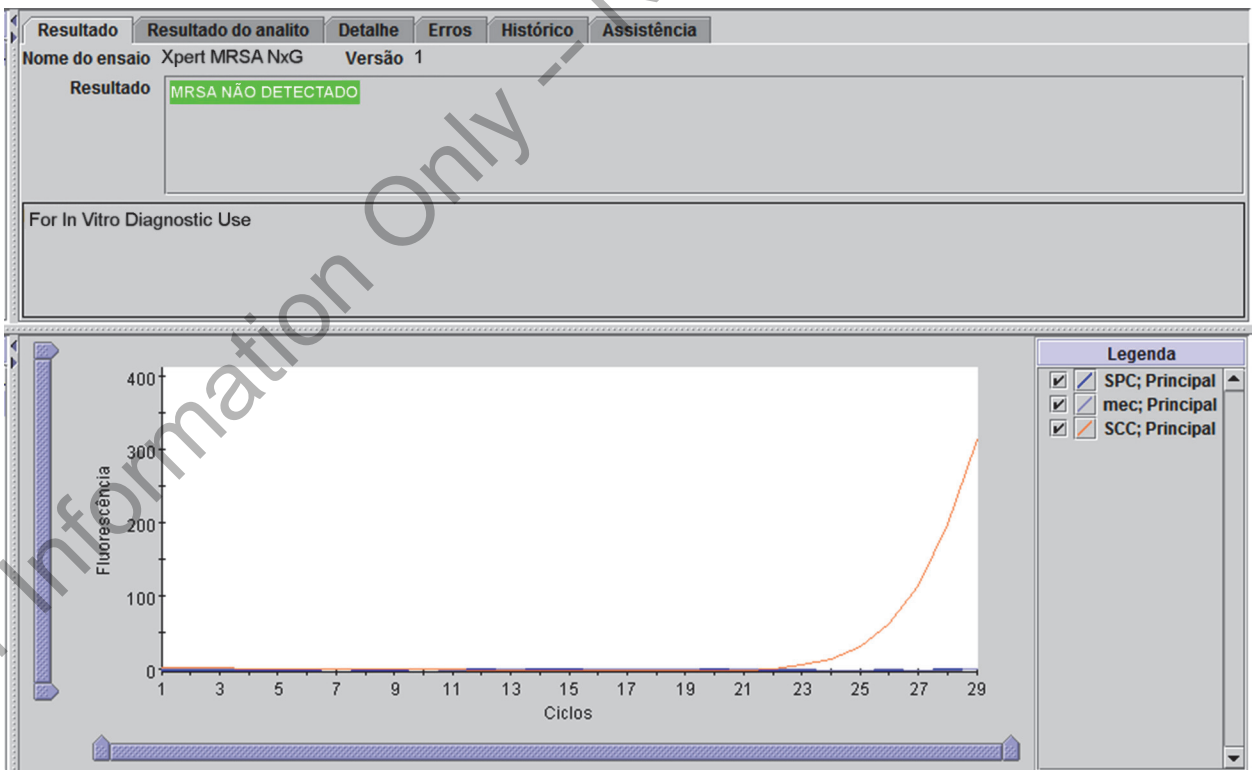


Figura 5. Exemplo de um resultado MRSA NÃO DETETADO (MRSA NOT DETECTED)

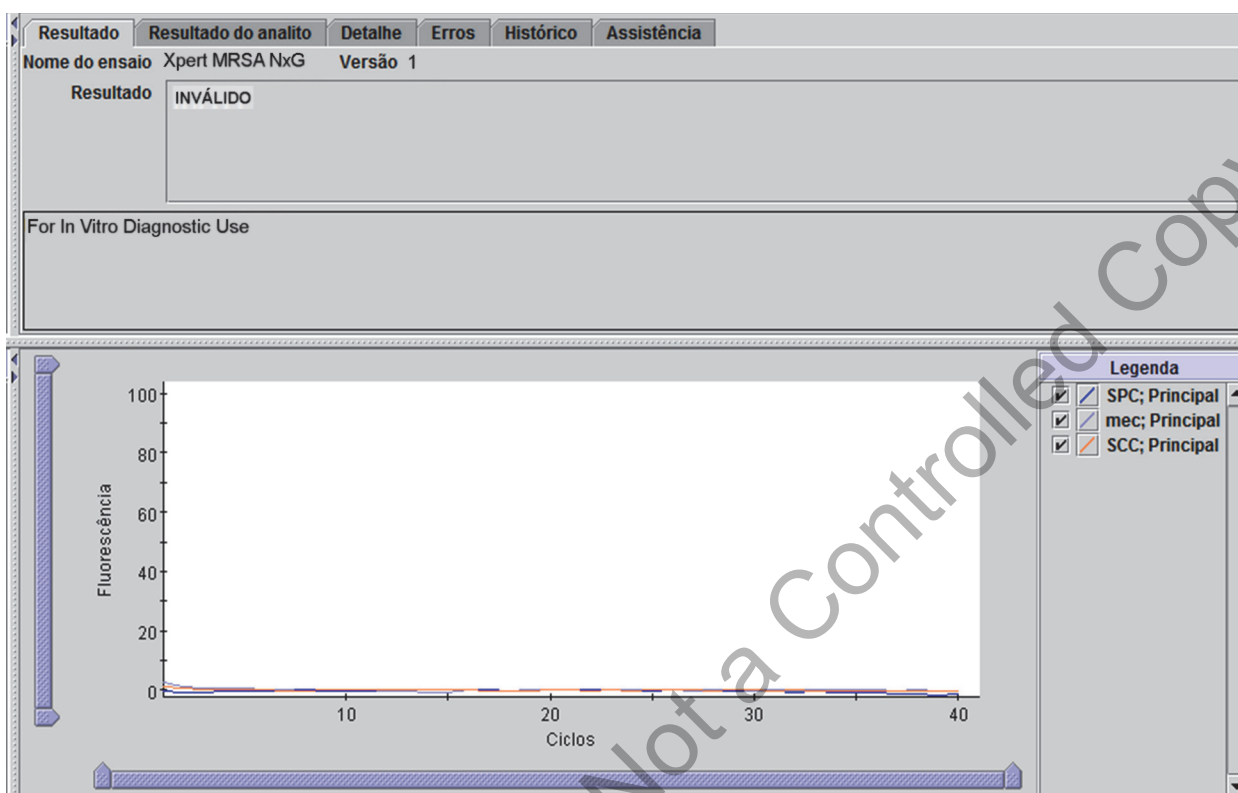


Figura 6. Exemplo de um resultado INVÁLIDO (INVALID)

#### 14 Motivos para repetir o teste

A amostra deve ser novamente testada se algum dos seguintes resultados for obtido com o primeiro teste. Repita o teste de acordo com as instruções na Secção 15, Procedimento de repetição do teste.

- Um resultado **INVÁLIDO (INVALID)** indica que o controlo SPC falhou. A amostra não foi processada adequadamente ou a PCR foi inibida.
- Um resultado **ERRO (ERROR)** indica que o controlo de verificação da sonda pode ter falhado ou que os limites máximos de pressão foram excedidos.
- **SEM RESULTADO (NO RESULT)** indica que os dados colhidos foram insuficientes. Por exemplo, o utilizador parou um teste que estava em curso ou a alimentação elétrica falhou.
- Se o desempenho do controlo externo não for o esperado, repita o teste de controlo externo e/ou contacte a assistência técnica da Cepheid.

## 15 Procedimento de repetição do teste

Repita o teste utilizando um novo cartucho (não reutilize o cartucho) e um novo frasco de reagente de eluição.

1. Retire o cartucho e o reagente de eluição do kit de teste Xpert MRSA NxG.
2. No caso das zaragoatoas duplas, retire a zaragoatoa restante do recipiente de transporte.
  - Insira a zaragoatoa no frasco contendo o reagente de eluição e parta a zaragoatoa na marca gravada; prossiga para o Passo 4.

### Nota

Envolva a haste da zaragoatoa e a abertura do frasco do reagente de eluição com gaze estéril (não fornecida) quando partir a zaragoatoa para minimizar o risco de contaminação.

3. No caso da ESwab, misture o meio de transporte de Amies líquido restante contendo a amostra em zaragoatoa no agitador de vórtice a alta velocidade, durante 5 segundos, para dispersar a amostra uniformemente no meio de transporte líquido.
  - Utilizando uma pipeta de transferência (não fornecida), transfira 300 µl da amostra líquida para o frasco do reagente de eluição e prossiga para Passo 4.
4. Feche a tampa do frasco do reagente de eluição e agite no agitador de vórtice a alta velocidade durante 10 segundos.
5. Abra a tampa do cartucho. Utilizando uma pipeta de transferência (não fornecida), transfira todo o conteúdo do reagente de eluição para a câmara da amostra do cartucho do teste Xpert MRSA NxG. Consulte a Figura 1.
6. Feche a tampa do cartucho e inicie o teste.

## 16 Limitações

- O seguimento cuidadoso das instruções deste folheto informativo e dos folhetos informativos dos dispositivos de colheita de amostra da Cepheid (dispositivo de colheita de amostras da Cepheid, sistemas Copan de colheita e transporte de zaragoatoa dupla em rayon, sistema de colheita e transporte de zaragoatoa de eluição em meio de Amies [ESwab]) é necessário para se evitarem resultados erróneos.
- O desempenho do teste Xpert MRSA não foi avaliado em pacientes com idade inferior a dois anos.
- O teste Xpert MRSA NxG não se destina ao diagnóstico, à orientação nem à monitorização do tratamento de infeções por MRSA nem a determinar a suscetibilidade à metilicina.
- Tal com muitos testes de diagnóstico, os resultados do teste Xpert MRSA NxG deverão ser interpretados juntamente com outros dados laboratoriais e clínicos de que o médico disponha e deverão ser utilizados como adjuvantes nos esforços de controlo de infeções nosocomiais para identificação de pacientes que necessitem de precauções reforçadas. Os resultados não deverão ser utilizados para orientar ou monitorizar o tratamento de infeções por MRSA.
- Um resultado positivo do teste não indica necessariamente a presença de organismos viáveis. Presume-se, no entanto, a presença de MRSA.
- Um resultado de teste negativo não exclui a possibilidade de colonização nasal porque os resultados de teste podem ser afetados por colheita de amostras inadequada, erro técnico, confusão entre amostras ou devido ao número de organismos na amostra ser inferior ao limite de deteção do teste.
- São necessárias culturas concomitantes para recuperação de organismos para tipagem epidemiológica ou testes de suscetibilidade suplementares.
- O teste Xpert MRSA NxG fornece resultados qualitativos. Não pode ser estabelecida nenhuma correlação entre a magnitude do valor de Ct e o número de células numa amostra infetada.
- Mutações ou polimorfismos de nucleótidos nas regiões de ligação do iniciador (primer) ou da sonda poderão afetar a deteção de variantes de MRSA novas ou desconhecidas, originando um resultado falso negativo.
- Um resultado positivo do teste Xpert MRSA NxG não indica necessariamente a falha da intervenção de erradicação, uma vez que pode persistir ADN não-viável. Um resultado de teste negativo que se siga a um resultado de teste previamente positivo pode ou não indicar o sucesso da erradicação.
- Como a deteção de MRSA depende da quantidade de ADN presente na amostra, os resultados fidedignos dependem da correta colheita, manuseamento e conservação da amostra.
- O teste Xpert MRSA NxG pode gerar um resultado falso positivo para MRSA (**MRSA DETECTADO [MRSA DETECTED]**) ao testar uma amostra nasal com infeção mista que contenha *Staphylococcus* coagulase-negativo resistente à metilicina e SA de cassete vazia.
- O teste Xpert MRSA NxG poderá gerar um resultado falso positivo para MRSA (**MRSA NÃO DETECTADO [MRSA NOT DETECTED]**) em caso de co-colonização com *Staphylococcus aureus* (MRSA) resistente à metilicina e *Staphylococcus aureus* (SA) de cassete vazia. Isto pode ocorrer nos casos raros em que o título de um organismo SA de cassete vazia é substancialmente mais elevada do que do organismo MRSA.
- Pode observar-se interferência no ensaio na presença de Nasonex (≥ 50% v/v), Flonase (≥ 50% v/v) e Beconase (≥ 40% v/v).

## 17 Valores esperados

A prevalência global de MRSA pelo teste Xpert MRSA NxG, observada em amostras de zaragatoa nasal colhidas em dois estudos clínicos do teste Xpert MRSA NxG separados em que foram utilizadas zaragatoas em Rayon e ESwab, é apresentada na Tabela 3.

**Tabela 3. Prevalência global de MRSA observada em testes clínicos**

Dispositivo de colheita de amostras	Prevalência global de MRSA observada por teste Xpert MRSA NxG por dispositivo de colheita
Dispositivo de colheita de amostras da Cepheid (zaragatoa em Rayon)	12,8% (141/1103)
Sistema de colheita e transporte de zaragatoa de eluição (ESwab) em meio de Amies líquido	12,9% (109/846)

## 18 Características do desempenho

### 18.1 Desempenho clínico

As características do desempenho do teste Xpert MRSA NxG foram determinadas em dois estudos de investigação prospetivos multicêntricos separados que utilizaram amostras nasais colhidas de indivíduos em risco de colonização nasal por *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA). No primeiro estudo, oito centros de investigação nos EUA e fora dos EUA testaram o teste Xpert MRSA NxG com zaragatoas nasais colhidas com o dispositivo de colheita de amostras da Cepheid (zaragatoa em Rayon). No segundo estudo, seis centros de investigação nos EUA testaram o teste Xpert MRSA NxG com zaragatoas nasais colhidas utilizando o sistema de colheita e transporte de zaragatoa de eluição (ESwab) em meio de Amies líquido. Nos estudos e nas análises não foram incluídas mais de uma amostra por indivíduo.

Os resultados do teste Xpert MRSA NxG foram comparados com a cultura de referência e os resultados da suscetibilidade.

O método de referência comparativo consistiu numa cultura direta em meio cromogénico seletivo para MRSA e em cultura enriquecida. O enriquecimento da amostra foi realizado em meio líquido de tripticase de soja (TSB) com 6,5% de cloreto de sódio, seguido por subcultura de TSB em NaCl a 6,5% em ágar sangue (BA) e meio cromogénico seletivo para MRSA. A identificação de colónias presumíveis de *S. aureus* de BA e de colónias de MRSA a partir de placas de meio cromogénico foi confirmada através de coloração Gram, catalase e teste da coagulase. O MRSA foi confirmado por testes de suscetibilidade com um disco de cefoxitina (30 µg). O resultado do método de referência foi considerado positivo para MRSA se a presença de MRSA tenha sido confirmada na cultura direta ou na cultura enriquecida.

### Resultados obtidos com o teste Xpert MRSA NxG em comparação com o método de referência utilizando a zaragatoa em rayon

Foi testado um total de 1103 amostras de zaragatoa em Rayon elegíveis pelo teste Xpert MRSA NxG e pelo método de referência. Relativamente ao método de referência, o teste Xpert MRSA NxG demonstrou uma sensibilidade e uma especificidade de 91,0% e 96,9%, respetivamente (Tabela 4). Para a população testada, o valor preditivo positivo (VPP) para MRSA foi de 78,7% e o valor preditivo negativo (VPN) foi de 98,9%.

**Tabela 4. Teste Xpert MRSA NxG com zaragatoa em rayon vs. método de referência**

Xpert MRSA NxG	Método de referência			Total
	MRSA	Positivo	Negativo	
Positivo		111	30 <sup>a</sup>	141
Negativo		11 <sup>b</sup>	951	962
Total		122	981	1103
		Sensibilidade:	91,0% (IC de 95%: 84,6-94,9)	
		Especificidade:	96,9% (IC de 95%: 95,7-97,8)	
		VPP:	78,7% (IC de 95%: 71,3-84,7)	
		VPN:	98,9% (IC de 95%: 98,0-99,4)	

- a. 30/30 amostras com resultados falsos positivos no Xpert MRSA NxG foram também negativas em cultura de MRSA, após repetição da subcultura do meio líquido de enriquecimento.
- b. 11/11 amostras com resultados falsos negativos no Xpert MRSA NxG foram positivas em cultura de MRSA, após repetição da subcultura do meio líquido de enriquecimento.

### Resultados obtidos com o Xpert MRSA NxG em comparação com o método de referência utilizando a ESwab

Foi testado um total de 846 amostras de ESwab elegíveis pelo teste Xpert MRSA NxG e pelo método de referência. Relativamente ao método de referência, o teste Xpert MRSA NxG demonstrou uma sensibilidade e uma especificidade de 92,9% e 97,6%, respetivamente (Tabela 5). Para a população testada, o valor preditivo positivo (VPP) para MRSA foi de 83,5% e o valor preditivo negativo (VPN) foi de 99,1%.

**Tabela 5. Teste Xpert MRSA NxG com ESwab vs. Método de referência**

Xpert MRSA NxG	Método de referência			Total
	MRSA	Positivo	Negativo	
Positivo		91	18 <sup>a</sup>	109
Negativo		7 <sup>b</sup>	730	737
Total		98	748	846
		Sensibilidade:	92,9% (IC de 95%: 86,0-96,5)	
		Especificidade:	97,6% (IC de 95%: 96,2-98,5)	
		VPP:	83,5% (IC de 95%: 75,4-89,3)	
		VPN:	99,1% (IC de 95%: 98,1-99,5)	

- a. 17/18 amostras com resultados falsos negativos no Xpert MRSA NxG foram também negativas para MRSA em cultura após repetição da subcultura do meio líquido de enriquecimento.
- b. 6/7 amostras dos resultados de amostras falsos negativos no Xpert MRSA NxG foram positivos para MRSA em cultura após repetição da subcultura do meio líquido de enriquecimento.



### Resultados obtidos com o teste Xpert MRSA NxG em comparação com o método de referência para as zaragoatas em rayon e ESwab combinadas

A Tabela 6 demonstra as análises de sensibilidade e especificidade dos resultados do teste Xpert MRSA NxG com a zaragatoa em Rayon e ESwab combinadas em relação ao método de referência.

Tabela 6. Teste Xpert MRSA NxG com zaragoatas em Rayon e ESwab combinadas vs. Método de referência<sup>a</sup>

Xpert MRSA NxG	Método de referência			
	MRSA	Positivo	Negativo	Total
Positivo		202	48	250
Negativo		18	1681	1699
Total		220	1729	1949
Sensibilidade:		91,8% (IC de 95%: 87,4–94,8)		
Especificidade:		97,2% (IC de 95%: 96,3–97,9)		
VPP:		80,8% (IC de 95%: 75,5–85,2)		
VPN:		98,9% (IC de 95%: 98,3–99,3)		

- a. Utilizando os dados das Tabelas 4 e 5, o teste exato de Fisher (*valor* "p" = 0,81 para a sensibilidade e *valor* "p" = 0,46 para a especificidade) demonstraram que os dados são acumuláveis em vários dispositivos de colheita (zaragatoa em Rayon e ESwab).

## 19 Desempenho analítico

### 19.1 Sensibilidade analítica (limite de detecção)

Foram realizados estudos para determinar a sensibilidade analítica ou o limite de detecção (LoD) do teste Xpert MRSA NxG utilizando dois kits de colheita diferentes (o dispositivo de colheita de amostras Cepheid P/N 900-0370 ou Copan P/N 139CFA, denominado "zaragatoa em rayon" e o kit de colheita ESwab, Copan P/N 480C ou Becton Dickinson P/N 220245, denominado "ESwab"; consulte a Secção 6.3). O LoD é a concentração mais baixa de amostra (reportada em UFC/zaragatoa ou UFC/ml em reagente de eluição) que pode ser distinguida de forma reprodutível de amostras negativas 95% do tempo com 95% de confiança. Este estudo determinou a concentração mais baixa de células de *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina (MRSA) diluídas num meio de matriz nasal simulada, que podem ser detetadas utilizando teste Xpert MRSA NxG. A matriz nasal simulada consistiu em mucina porcina a 5% (p/v) e sangue total humano a 1% (v/v) numa solução salina tamponada com fosfato 1X com 15% de glicerol (v/v).

A sensibilidade analítica do teste Xpert MRSA NxG foi avaliada seguindo as orientações do documento EP17-A2 do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) utilizando dois lotes de reagentes testados em três dias de testes com treze (13) estirpes de MRSA individuais e os dois tipos de zaragatoa (zaragatoa em rayon e ESwab). As 13 estirpes individuais representam os tipos I, II, III, IV, IVa, V, VI, VII, VIII, IX, X e XI da SCCmec. Estas estirpes do estudo do limite de detecção representam as estirpes de MRSA mais comumente adquirida em unidades de saúde (USA100) e a estirpe mais comumente adquirida em comunidades (USA400), tendo a sua caracterização sido feita por eletroforese de gel em campo pulsado (PFGE). Foram também incluídas no estudo estirpes que continham subpopulações heterogêneas em relação ao seu fenótipo de resistência à oxacilina.

O LoD foi estabelecido através de testes de cinco níveis de concentração com dois lotes de reagentes. O LoD e o intervalo de confiança (IC) de 95% foram depois calculados para cada lote com a análise de regressão logística. A análise de regressão logística não depende de uma única concentração, mas utiliza a função logit para incorporar informação de todos os níveis testados no modelo. As estimativas pontuais foram calculadas utilizando um método de estimativas de probabilidade máxima (MLE) dos parâmetros do modelo de regressão logística. O LoD estimado máximo observado por estirpe obtido a partir da análise de regressão logística foi utilizado para estabelecer o LoD pretendido. As estimativas pontuais do LoD e os intervalos de confiança de 95% superiores e inferiores para cada tipo de SCCmec de MRSA testado encontram-se resumidos na Tabela 7 e Tabela 8.

Os resultados deste estudo indicam que o teste Xpert MRSA NxG irá produzir um resultado positivo para MRSA 95% das vezes, com 95% de confiança para uma zaragatoa nasal (Rayon) contendo 302 UFC (Tabela 7).

Tabela 7. Intervalos de confiança de 95% para o LoD analítico — MRSA (zaragatoa em Rayon)

Estirpe de MRSA	ID do PFGE <sup>a</sup>	Estimativa do LoD (Regressão logística) (UFC/zaragatoa)			LoD estimado no reagente de eluição (UFC/ml)
		IC de 95% inferior	Estimativa pontual do LoD	IC de 95% superior	
Tipo I	USA500	72	91	136	46
Tipo II	USA100	127	161	236	81
Tipo III	Desconhecido	50	64	96	32
Tipo IVa	USA400	46	58	84	29
Tipo IV (Fin 7)	Desconhecido	256	302	392	151
Tipo IVa	USA300	143	182	282	91
Tipo V	USA1000	85	102	138	51
Tipo VI	USA800	32	42	64	21
Tipo VII	Desconhecido	95	128	235	64
Tipo VIII	Desconhecido	139	163	233	82
Tipo IX	Desconhecido	142	169	227	85
Tipo X	Desconhecido	86	97	119	49
Tipo XI ( <i>mecC</i> )	Desconhecido	219	266	358	133

a. PFGE = eletroforese de gel em campo pulsado

Os resultados deste estudo indicam que o teste Xpert MRSA NxG irá produzir um resultado positivo para MRSA 95% das vezes, com 95% de confiança para uma zaragatoa nasal (ESwab) contendo 812 UFC (Tabela 8).

Tabela 8. Intervalos de confiança de 95% para o LoD analítico — MRSA (ESwab)

Estirpe de MRSA	ID do PFGE <sup>a</sup>	Estimativa do LoD (Regressão logística) (UFC/zaragatoa)			LoD estimado no reagente de eluição (UFC/ml)
		IC de 95% inferior	Estimativa pontual do LoD	IC de 95% superior	
Tipo I	USA500	285	343	469	45
Tipo II	USA100	184	218	293	28
Tipo III	Desconhecido	215	254	338	33
Tipo IVa	USA400	134	167	245	22
Tipo IV (Fin 7)	Desconhecido	656	812	1145	106
Tipo IVa	USA300	470	563	733	73
Tipo V	USA1000	378	465	671	61
Tipo VI	USA800	71	89	128	12
Tipo VII	Desconhecido	201	245	338	32
Tipo VIII	Desconhecido	520	631	851	82
Tipo IX	Desconhecido	311	377	533	49
Tipo X	Desconhecido	149	166	215	22
Tipo XI ( <i>mecC</i> )	Desconhecido	597	734	998	96

a. PFGE = eletroforese de gel em campo pulsado

## 19.2 Reatividade analítica (Inclusividade)

Foram testadas neste estudo cento e noventa e seis estirpes de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina. As estirpes testadas representam os grupos de Cooper e Feil 1A, 1B e 2, tipos e subtipos de *SCCmec* (I, IA, II, III, IIIA, III-Hg, IV, IVa, IVb, IVc, IVd, V, VI, VII, VIII, IX, X e XI), tipos de sequência (ST), tipos de *spa*, tipos de PFGE e complexos clonais (CC). Foram igualmente incluídas neste estudo estirpes USA100, USA200, USA300, USA400, USA500, USA600, USA700, USA800, USA1000, USA1100, IBERIAN conhecidas, estirpes heterorresistentes e uma nova estirpe *mecC* MRSA<sub>LGA251</sub>. Foi também incluído neste estudo um painel de desafio de 59 estirpes de MRSA bem caracterizadas com uma concentração inibitória mínima (CIM) para a cefoxitina/oxacilina que se estende pelo intervalo dinâmico mensurável. Os valores da CIM da oxacilina para estas 59 estirpes variaram de 0,5 µg/ml a >32 µg/ml.

Todas as 196 estirpes foram corretamente reportadas como **MRSA DETECTADO (MRSA DETECTED)** utilizando o teste Xpert MRSA NxG.

## 19.3 Especificidade analítica (reatividade cruzada)

A especificidade analítica do teste Xpert MRSA NxG foi avaliada através de testes de um painel de cento e cinquenta e dois microrganismos potencialmente causadores de reatividade cruzada: *Staphylococcus aureus* suscetível à meticilina (MSSA), organismos filogeneticamente relacionados com *Staphylococcus aureus* (SA) e membros da microflora nasal comensal (p. ex., outras bactérias, vírus e leveduras) com o potencial para terem reatividade cruzada no teste Xpert MRSA NxG. Os cento e cinquenta e dois organismos testados foram identificados como Gram-positivos (104), Gram-negativos (25), leveduras (3), vírus (17) ou reação Gram indeterminada (3). Destes organismos, oitenta e quatro foram caracterizados da seguinte forma: vinte e três (23) eram *Staphylococcus coagulase* negativos suscetíveis à meticilina (MSCoNS), cinco (5) eram *Staphylococcus coagulase* negativos resistentes à meticilina (MRCoNS), quarenta e sete (47) eram *Staphylococcus aureus* suscetíveis à meticilina (MSSA), incluindo dois (2) MSSA com cassete vazia, e sete (7) eram estirpes de *Staphylococcus aureus* com resistência limite à oxacilina (BORSA). Também foram testadas neste estudo células humanas.

### Avaliação das estirpes BORSA:

Foram testadas sete estirpes bem caracterizadas de *Staphylococcus aureus* com resistência limite à oxacilina (BORSA), incluindo uma estirpe MSSA de “cassete vazia”. O *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina é resistente a todos os fármacos β-lactâmicos (com exceção da ceftazolidina) através da proteína de ligação à penicilina alternativa PBP2a, codificada pelo *mecA* ou *mecC*. As estirpes BORSA não têm o gene *mecA/mecC*, mas exibem uma concentração inibitória mínima (CIM) para a oxacilina  $\geq 2$  µg/ml e  $\leq 8$  µg/ml. A distinção entre MRSA e BORSA tem especial valor para ajudar a implementar as opções de precaução adequadas no controlo e isolamento de pacientes infetados com estirpes de *S. aureus* suscetíveis à meticilina. As estirpes BORSA testadas com o teste Xpert MRSA NxG foram reportadas como **MRSA NÃO DETECTADO (MRSA NOT DETECTED)**.

Todas as amostras potencialmente causadoras de reatividade cruzada foram testadas em triplicado no reagente de eluição contendo matriz nasal simulada na concentração de  $>10^6$  UFC/ml para bactérias e de  $>10^5$  TCID<sub>50</sub>/ml para vírus. As células humanas foram testadas na concentração de  $10^5$  células/ml.

Todos os microrganismos e células humanas foram reportados como **MRSA NÃO DETECTADO (MRSA NOT DETECTED)** pelo teste Xpert MRSA NxG. Para o painel de cento e cinquenta e dois microrganismos e células humanas potencialmente causadores de reação cruzada avaliados no estudo, a sensibilidade analítica do teste Xpert MRSA NxG foi de 100%.

A análise *in silico* indica que o teste Xpert MRSA NxG pode produzir resultados positivos com estirpes de *Staphylococcus argenteus*, uma espécie de *Staphylococcus* recentemente descrita, que se assemelha bastante ao *S. aureus*, que é portadora da cassete *SCCmec* e do gene *mecA* ou *mecC*.<sup>11</sup>

## 19.4 Interferência microbiana

Foi realizado um estudo para avaliar os efeitos inibitórios de microrganismos comensais em amostras de zaragatoa nasal sobre o desempenho do teste Xpert MRSA NxG. Um painel de nove (9) estirpes bacterianas, reportado como estando presente em 10% ou mais das cavidades nasais de indivíduos saudáveis<sup>12,13</sup>, foi avaliado utilizando o teste Xpert MRSA NxG (Tabela 9).

As nove bactérias comensais foram adicionadas à matriz nasal simulada numa concentração de aproximadamente  $1,0 \times 10^6$  UFC/ml em reagente de eluição e testadas na presença de MRSA (reatividade cruzada) ou na ausência de MRSA (interferência). Neste estudo, foram utilizadas duas estirpes de MRSA (Tabela 10) que foram preparadas em aproximadamente 3X LoD e testadas em réplicas de quatro. Nenhum dos microrganismos potencialmente interferentes avaliados no estudo foi considerado como tendo reação cruzada ou interferência com a deteção de qualquer uma das estirpes de MRSA utilizando o teste Xpert MRSA NxG.

Tabela 9. Estirpes de bactérias comensais testadas em relação à interferência microbiana

Estirpe	ID da estirpe
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	15280
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MSSE)	ATCC 35984
<i>Corynebacterium bovis</i>	ATCC 7715
<i>Streptococcus mutans</i>	ATCC 25175
<i>Proteus vulgaris</i>	ATCC 29905
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 9007
<i>Neisseria meningitidis</i>	ATCC 700111
<i>Moraxella catarrhalis</i>	ATCC 43628
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 6303

Tabela 10. Estirpes de MRSA

Alvo	ID da estirpe
MRSA ( <i>mecA</i> )	MRSA Tipo II (NRSA70,N315)
MRSA ( <i>mecC</i> )	MRSA Tipo XI LGA251

### 19.5 Substâncias potencialmente interferentes

Foram avaliadas com o teste Xpert MRSA NxG dezanove substâncias potencialmente interferentes no desempenho do ensaio que podem estar presentes em amostras de zaragatoas nasais. As substâncias potencialmente interferentes incluíram muco, sangue humano, sprays ou gotas nasais, géis nasais, corticosteroides nasais, FluMist, anestésicos ou analgésicos nasais orais e antibióticos, antibacterianos e antivirais nasais. As substâncias, os princípios ativos e as concentrações testadas são indicados na Tabela 11. Todas as substâncias interferentes, com exceção da mucina, foram inicialmente testadas em 50% (v/v) numa matriz nasal simulada para amostras negativas (apenas matriz simulada) e positivas para MRSA. A mucina foi testada a 7% (p/v) em matriz nasal simulada para amostras negativas (apenas matriz simulada) e positivas para MRSA.

Incluíram-se no estudo controlos tamponados (positivos e negativos) sem substâncias interferentes.

As amostras positivas foram testadas por substância interferente com duas estirpes MRSA clínicas, SCC*mec* Tipo II (*mecA*) e SCC*mec* Tipo XI (*mecC*<sub>LGA251</sub>), adicionadas em aproximadamente 3X o LoD analítico em matriz nasal simulada.

Foram avaliadas neste estudo réplicas de oito amostras positivas e negativas com cada substância interferente. Foram testadas amostras negativas na presença da substância potencialmente interferente para determinar o impacto no desempenho do controlo de processamento da amostra (SPC).

O efeito de cada substância potencialmente interferente em amostras positivas e negativas foi avaliado comparando os valores do limiar do ciclo (Ct) alvo gerados na presença da substância potencialmente interferente com os valores Ct dos controlos tamponados em que faltava a substância potencialmente interferente.

As amostras positivas e negativas para 16 substâncias potencialmente interferentes foram corretamente identificadas. Foram observados os efeitos potencialmente inibidores em amostras positivas testadas com Nasonex a 50% (v/v), Flonase a 50% (v/v) e Beconase a 40% (v/v) e a 50% (v/v) devido ao atraso nos valores de Ct; contudo, nenhuma das substâncias reportadas teve resultados de teste falsos negativos. Não foi observada nenhuma interferência em amostras positivas testadas com Nasonex a 40% (v/v), Flonase a 40% (v/v) e Beconase a 30% (v/v). Isto é abordado na Secção 16, Limitações.

Tabela 11. Substâncias nasais potencialmente interferentes testadas

Substância	Ingrediente ativo	Concentração testada
Muco (mucina)	Mucina porcina representando proteínas densamente glicosiladas (muco)	7% (p/v)
Sangue	Sangue (humano)	50% (v/v)
Spray Aneferin descongestionante	Cloridrato de oximetazolina a 0,05%	50% (v/v)
Spray anti-histamínico de azelastina	Cloridrato de azelastina a 0,1%	50% (v/v)
Controlador de sintomas de alergia NasalCrom	5,2 mg de cromoglicato de sódio	50% (v/v)
Spray descongestionante Neo-Syneprine	Cloridrato de fenilefrina a 0,5%	50% (v/v)
Spray nasal hidratante de soro fisiológico	Cloreto de sódio a 0,65%	50% (v/v)
Gel nasal Zicam (alívio de sintomas de alergia das vias respiratórias superiores)	4x, 12x, 30x Luffa operculata 12x, 30x Galphimia glauca 12x, 30x, 200x Histaminum hydrochloricum 12x, 30x, 200x Enxofre	50% (v/v)
Nasonex (medicação para sintomas de alergia nasal, esteroide nasal inalado)	Monoidrato de furoato de mometasona a 0,05%	40% (v/v), 50% (v/v) <sup>a</sup>
Flonase	Propionato de fluticasona a 0,05%	40% (v/v), 50% (v/v) <sup>a</sup>
FluMist	Vacina intranasal viva do vírus influenza	50% (v/v)
Finafta Multioral	Benzocaina a 7,5%	50% (v/v)
TobraDex	Tobramicina a 0,3%, dexametasona a 0,1%	50% (v/v)
Bactroban	Mipurocina a 2%	50% (v/v)
Relenza	Zanamivir 5 mg	50% (v/v)
Beconase® AQ	0,05% ou $3,6 \times 10^{-5}$ g de beclometasona	30% (v/v), 40% (v/v) <sup>a</sup> , 50% (v/v) <sup>a</sup>
Nasacort® AQ	0,06% ou $4,4 \times 10^{-5}$ g de acetono de triamcinolona	50% (v/v)
Rhinocort aqua®	0,06% ou $4,4 \times 10^{-5}$ g de budesonida	50% (v/v)
Spray nasal de flunisolida USP, 0,025%	0,03% ou $1,9 \times 10^{-5}$ g de flunisolida	50% (v/v)

a. Efeito potencialmente inibidor observado para a concentração testada devido ao atraso nos valores de Ct.

### 19.6 Estudo de contaminação por transferência

Foi realizado um estudo para demonstrar que os cartuchos GeneXpert independentes, de utilização única, impedem a contaminação por transferência de amostras negativas testadas no mesmo módulo GeneXpert após amostras positivas para MRSA muito elevadas. O estudo consistiu numa amostra negativa processada no mesmo módulo GeneXpert imediatamente após uma amostra muito positiva. As amostras negativas para MRSA eram compostas por MSSE preparado numa matriz nasal simulada numa concentração  $\geq 1,0 \times 10^7$  UFC/ml em reagente de eluição. As amostras positivas para MRSA eram compostas por MRSA numa matriz nasal simulada numa concentração  $\geq 1 \times 10^7$  UFC/ml em reagente de eluição. O esquema de teste foi repetido 40 vezes entre 2 instrumentos GeneXpert (um módulo por instrumento) para um total de 41 execuções por instrumento (20 amostras positivas altas por instrumento e 21 amostras negativas por instrumento). Todas as 40 amostras positivas foram corretamente reportadas como **MRSA DETECTADO (MRSA DETECTED)**. Todas as 42 amostras negativas foram corretamente reportadas como **MRSA NÃO DETECTADO (MRSA NOT DETECTED)**.

## 20 Reprodutibilidade

Um painel de cinco amostras com concentrações variáveis de MRSA foi testado quatro vezes por dia em seis dias diferentes por dois operadores diferentes, em três locais (5 amostras x 4 vezes/dia x 6 dias x 2 operadores x 3 locais). Foram utilizados três lotes de cartuchos do teste Xpert MRSA NxG, cada um representando dois dias de teste. Realizou-se o teste Xpert MRSA NxG em conformidade com o procedimento do teste Xpert MRSA NxG. Cada uma das 5 amostras foi preparada numa matriz nasal simulada aos níveis de concentração apresentados na Tabela 12. Os resultados são apresentados resumidamente na Tabela 13.

Tabela 12. Painel de reprodutibilidade

Painel de amostras	Nível de concentração
Negat.	Verdadeiro negativo (sem alvo)
PosMod1, MRSA Tipo XI ( <i>mecC</i> )	Moderado positivo (~2-3 x LoD)
PosBaix1, MRSA Tipo XI ( <i>mecC</i> )	LoD (~1 x LoD)
PosMod2, MRSA Tipo II ( <i>mecA</i> )	Moderado positivo (~2-3 x LoD)
PosBaix2, MRSA Tipo II ( <i>mecA</i> )	LoD (~1 x LoD)

Tabela 13. Resumo dos resultados da reprodutibilidade: % de concordância por local/operador do estudo

Amostra	Local 1			Local 2			Local 3			% de concordância total por amostra
	Op. 1	Op. 2	Local	Op. 1	Op. 2	Local	Op. 1	Op. 2	Local	
Negat.	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
PosMod1	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
PosBaix1	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
PosMod2	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
PosBaix2	95,8% (23/24)	100% (24/24)	97,9% (47/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	97,9% (47/48)	98,6% (142/144)

A reprodutibilidade do teste Xpert MRSA NxG também foi avaliada em termos do sinal de fluorescência expresso em valores de Ct para cada alvo detetado. A média, o desvio-padrão (DP) e o coeficiente de variação (CV) entre locais, entre dias, entre lotes, entre operadores e dentro do ensaio para cada membro do painel são apresentados na Tabela 14.

**Tabela 14. Resumo dos dados de reprodutibilidade<sup>a</sup>**

Amostra	Canal de ensaio (analito)	N <sup>b</sup>	Ct médio	Entre locais		Entre dias		Entre lotes		Entre operadores		Dentro do ensaio		Total	
				DP	CV (%) <sup>c</sup>	DP	CV (%) <sup>c</sup>	DP	CV (%) <sup>c</sup>	DP	CV (%) <sup>c</sup>	DP	CV (%) <sup>c</sup>	DP	CV (%) <sup>c</sup>
Negat.	SPC	144	32,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,9	0,3	0,8	0,8	2,3	0,8	2,6
PosMod1	<i>mec</i>	144	29,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,4	0,0	0,0	1,1	3,5	1,1	3,8
	SCC	144	32,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,5	0,0	0,0	1,0	3,0	1,1	3,3
PosBaix1	<i>mec</i>	144	31,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,4	0,0	0,0	1,0	3,2	1,1	3,5
	SCC	144	34,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,5	0,0	0,0	0,9	2,7	1,1	3,1
PosMod2	<i>mec</i>	144	31,2	0,0	0,0	0,3	0,9	0,2	0,5	0,0	0,0	0,9	3,0	1,0	3,1
	SCC	144	32,8	0,0	0,0	0,3	0,8	0,3	1,0	0,0	0,0	0,9	2,7	1,0	3,0
PosBaix2	<i>mec</i>	144	32,7	0,0	0,0	0,4	1,1	0,0	0,0	0,2	0,6	1,0	3,0	1,1	3,2
	SCC	144	34,4	0,0	0,0	0,4	1,1	0,0	0,0	0,1	0,3	1,0	3,0	1,1	3,3

- a. Registaram-se no total 12 resultados indeterminados ao longo do estudo (11 reportados como "Erro" e 1 como "Inválido"). Todos os 12 resultados de teste produziram resultados válidos após a repetição.
- b. Resultados com valores do Ct diferentes de zero em 144.
- c. (%) é a contribuição do componente de variância para o CV global.

## 21 Referências

1. National nosocomial infections surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32:470–485.
2. Chaix C, Durand-Zileski I, Alberti C, Buisson B. 1999. Control of endemic methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Am Medical Assoc.* 282(19):1745–1751.
3. Das I, O'Connell N, Lambert P. 2007. Epidemiology, clinical and laboratory characteristics of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a university hospital in UK. 1: *J Hosp Infect.* 65(2):117–123.
4. Shopsin B, Kreiswirth BN. 2001. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis.* 7(2):323–326.
5. Padmanabhan RA, Fraser TG. 2005. The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community. *Cleveland Clinic J Med.* 72(3):235–241.
6. Jain R, et al. 2011. Veterans Affairs Initiative to Prevent Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *N Engl J Med* 364:1419–1430.
7. Centers for Disease Control and Prevention. 1993. *Biosafety in microbiological and biomedical laboratories* (refer to latest edition). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline.* Document M29 (refer to latest edition).
9. 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).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
11. Argudin et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016 35: 1017-1022.
12. Jousimies-Somer HR, Savolainen S, Ylikoski JS. 1989. Comparison of the nasal bacterial floras in two groups of healthy subjects and in patients with acute maxillary sinusitis. *J Clin Microbiol.* 27(12): 2736-2743.
13. Todar K. <http://textbookofbacteriology.net/normalflora.html>.



## 22 Locais das sedes da Cepheid

Sede corporativa	Sede europeia
Cepheid 904 Caribbean Drive Sunnyvale, CA 94089 EUA	Cepheid Europe SAS Vira Solelh 81470 Maurens-Scopont França
Telefone: +1 408 541 4191	Telefone: +33 563 825 300
Fax: +1 408 541 4192	Fax: +33 563 825 301
www.cepheid.com	www.cepheidinternational.com

## 23 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 Service Tag (etiqueta de serviço) do Computador

Região	Telefone	E-mail
EUA	+1 888 838 3222	techsupport@cepheid.com
Austrália, Nova Zelândia	+1800 130 821 +0800 001 028	techsupportANZ@cepheid.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 Lanca	+91 11 48353010	techsupportindia@cepheid.com
Itália	+39 800 902 567	support@cepheideurope.com
Reino Unido	+44 3303 332 533	support@cepheideurope.com
África do Sul	+27 861 22 76 35	support@cepheideurope.com
Bélgica, Países Baixos e Luxemburgo	+33 563 825 319	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](http://www.cepheid.com) ou [www.cepheidinternational.com](http://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>.

## 24 Tabela de símbolos

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Não reutilize
	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
	Atenção
	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](http://www.cepheid.com)

