

Finalidade:

Meio seletivo para isolamento de bactérias produtoras de β -lactamases de Espectro Estendido (ESBL).

Registro ANVISA:

10097010-167

Apresentação:

540208 - ESBL CROMOGENICO-15mL-PL90X15-10PL

LB 172249
Rev. 08 – 09/2024

1. INTRODUÇÃO

As β -lactamases são enzimas bacterianas que hidrolizam os agentes antimicrobianos beta-lactâmicos. Dentre as betalactamases, destacam-se as betalactamases de espectro estendido (Extended-Spectrum Betalactamase - ESBL) que são capazes de hidrolizar o anel betalactâmico de penicilinas, cefalosporinas de terceira geração (como ceftazidima, cefotaxima e ceftriaxona) e monobactâmicos. A maior parte das ESBL são mutações das beta-lactamases TEM-1, TEM-2 e SHV-1. A produção de ESBL é mediada por plasmídeos conjugáveis ou transposons que facilitam a disseminação da resistência aos β -lactâmicos e também promovendo a co-seleção em relação a outros antibióticos. Conferem ampla resistência aos antimicrobianos que contém o anel betalactâmico em sua estrutura e agem neste anel betalactâmico rompendo-o e inativando assim, o antibiótico. *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* são as espécies bacterianas mais comumente encontradas produzindo ESBL, porém também foram encontradas em diversas outras espécies de **Enterobacteriaceae** e **Pseudomonadaceae**.

As β -lactamases se mostram extremamente adaptáveis. Aparecem em novos hospedeiros, mudam sua expressão para níveis mais altos, alteram sua susceptibilidade aos inibidores e aumentam o leque de seus substratos. As bactérias são capazes de evolução rápida em resposta à pressão seletiva exercida pelo uso generalizado de antibióticos, e assim, as mudanças continuadas observadas nas características das β -lactamases devem ser esperadas.

As **Enterobacteriaceae** produtoras de ESBL são reconhecidas mundialmente como patógenos nosocomiais de grande importância, listadas como uma "ameaça grave" pelos Centros de Controle de Doenças. O trabalho do laboratório de microbiologia é imprescindível na detecção das enterobactérias produtoras de ESBL. A detecção precoce destas bactérias multiresistentes é de suma importância para se instaurar o tratamento adequado e as medidas de isolamento dos pacientes, necessárias para se evitar a disseminação destes patógenos em surtos comunitários e nosocomiais.

A presença de microrganismos multi-resistentes é uma constante na medicina atual. Os riscos associados a surtos ou epidemias estão entre as preocupações de maior criticidade médica, devido ao impacto e alto custo na saúde pública, sendo fortes condutores morbidade e mortalidade principalmente por infecções da corrente sanguínea.

De acordo com a Nota técnica nº1 de 2010 da ANVISA, as medidas para identificação, prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde por microrganismos multiresistentes se baseiam no controle do fenômeno da resistência microbiana tenha aspectos que envolvem ações intersetoriais que não se restringem ao âmbito do sistema de saúde, as medidas de prevenção aqui elencadas são dirigidas à prevenção e contenção de microrganismos multiresistentes no âmbito dos Serviços de Saúde. São considerados, pela comunidade científica internacional, patógenos multiresistentes causadores de infecções/colonizações relacionadas à assistência em saúde: *Enterococcus* spp. resistente aos glicopeptídeos, *Staphylococcus* spp. resistente ou com sensibilidade intermediária a vancomicina, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, e

Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (ertapenem, meropenem ou imipenem).

- Bactérias Multiresistentes ou Multidroga resistente (MDR, do inglês "Multidrug resistant") - *Não sensíveis a pelo menos um antibiótico em três ou mais classes.*

- Bactérias Extremamente resistentes ou Extensivamente resistentes às drogas (XDR, do inglês "Extensive Drug Resistant") - *Apresentam sensibilidade a todos os antibióticos representantes de somente uma ou duas classes.*

- Bactéria Panresistente ou Pandroga resistente (PDR, do inglês "PanDrug Resistant") - *Não sensíveis a todos os antibióticos de todas as classes*

Culturas de vigilância: Medidas de prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde por microrganismos multiresistentes (CCIH) para manter o sistema de vigilância epidemiológica das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) que permita o monitoramento adequado de patógenos multiresistentes, em parceria com o laboratório de microbiologia. E avaliar a necessidade de implantar coleta de culturas de vigilância, de acordo com o perfil epidemiológico da instituição.

Objetivo: Minimizar a transmissão cruzada de microrganismos resistentes através da detecção de indivíduos colonizados e colocação em isolamento de contato

Atribuições do Laboratório de Microbiologia:

Identificação patógenos multiresistentes – Rapidez e qualidade nos exames realizados – Notificação imediata à CCIH

As ESBL possuem grande importância epidemiológica devido a sua rápida disseminação (transmitida via plasmídeo) principalmente em ambiente hospitalar.

Os principais fenotipos encontrados são TEM; SHV; CTX-M; PER; BES; GES; OXA, entre outras. Estas enzimas conferem resistência às penicilinas, cefalosporinas de 1ª, 3ª e 4ª geração e aos monobactams. Sendo inibidos por ácido clavulânico, tazobactam e sulbactam.

PENICILINAS CEFALOSPORINAS MONOBACTAMS CARBAPENEMS

Penicilina G	1ª Geração – Cefazolina	Aztreonam	Imipenem
Oxacilina	2ª Geração – Cefoxitina		Meropenem
Piperacilina	3ª Geração – Cefotaxima, Cefotaxidima		Ertapenem
	4ª Geração – Cefepime		Doripenem

Inibidos por Ácido Clavulânico, Tazobactam, Sulbactam

Tipos: TEM; SHV; CTX-M; PER; BES; GES; OXA, outras.

O CLSI preconiza que os testes de detecção devem ser realizados apenas para fins epidemiológicos, e não para avaliar o perfil de sensibilidade. Para isso os pontos de cortes foram reajustados.

SCREENING PARA PESQUISA DE ESBL:

- Para cepas de *E. coli*, *K. pneumoniae* e *K. oxytoca*:

Antibiótico	Concentração	Resultados
Cefpodoxima	10 µg	≤ 17 mm
Ceftazidima	30 µg	≤ 22 mm
Aztreonam	30 µg	≤ 27 mm
Cefotaxima	30 µg	≤ 27 mm
Ceftriaxona	30 µg	≤ 25 mm

- Para cepas de *P. mirabilis*:

Antibiótico	Concentração	Resultados
Cefpodoxima	10 µg	≤ 22 mm
Ceftazidima	30 µg	≤ 22 mm
Cefotaxima	30 µg	≤ 27 mm

2. COMPOSIÇÃO

Formulação	Concentração/L
Cromopeptona	16,1
Peptona do coração (bovina ou suína)	5,0
Inibidores	1,5
Cefotaxima	2,0
Mistura de substratos cromogênicos	1,3
Ágar base	15,0
Água deionizada	1000mL
pH 7,0 ± 0,2 a 25°C	

A formulação pode ser ajustada e/ou suplementada conforme necessário para cumprir os critérios do desempenho do produto.

3. AMOSTRA

a- Tipos de amostras

- Pode ser utilizado para isolamento utilizando culturas recentes de bactérias.

- Swab de vigilância, coletado em swab Amies ou Stuart com ou sem carvão.

- Culturas de vigilância para pesquisa de ESBL devem sempre incluir amostras de swab retal ou perianal, podendo ser combinados com secreção de orofaringe, endotraqueal, inguinal, sendo que esses últimos não devem ser escolhidos como sítios únicos.

- O laboratório deve estabelecer critérios de coleta, rejeição e conservação das amostras, conforme sua política da qualidade.

- Sempre considerar as necessidades específicas dos microrganismos alvos das análises, microrganismos com necessidades especiais (suplementos específicos ou ambiente

controlados) podem não apresentar crescimento adequado se semeados em meio de cultura que não apresente os requisitos mínimos.

b- Precauções e cuidados especiais

- Produto destinado ao uso diagnóstico *in vitro*;
- Não usar materiais com o prazo de validade expirado, ou que apresentem selo de qualidade rompido ou violado.
- Antes de descartar o material usado, autoclavar a 121°C por 20 minutos. Para acondicionamento do material usado, recomendamos o uso do Detrilab.

4. INFORMAÇÕES GERAIS SOBRE O PRODUTO

a- Princípio

Meio contendo cromógenos específicos para espécies de *Enterobacteriaceae*, inibidores para microbiota contaminante, indutores de resistência e antimicrobianos na concentração do cut-off capaz de isolar espécies de ESBL.

b- Armazenamento e estabilidade

Para fins de transporte, o produto pode permanecer em temperatura ambiente por até 72h. No laboratório as placas devem ser armazenadas em temperatura de 2 a 8°C, condições em que se mantém estáveis até a data de vencimento expressa em rótulo, desde que isento de contaminação de qualquer natureza. O uso de refrigerador tipo frost-free não é recomendado para meios de cultura devido ao efeito desidratante deste tipo de equipamento.

Ao sofrer variações de temperatura todo meio de cultura pode gerar condensação, de pouca a muita, acumulando água na placa. Recomenda-se guardar as placas com os meios de cultura virados para cima e, quando necessário, desprezar a água acumulada e deixar o meio de cultura estabilizar a temperatura antes de sua utilização.

A água acumulada por condensação, ocasionada por alguma variação de temperatura, não influencia no desempenho do produto.

Devido a carga de antibióticos no meio de cultura, recomenda-se manter o produto protegido de incidência direta de luz (natural ou artificial) e evitar grandes variações de temperatura até a utilização.

Considerando que este produto é gelatinoso e sua composição pode apresentar até 80% de água, ao sofrer variações de temperatura (quente-frio ou frio-quente) todo meio de cultura pode gerar condensação, de pouco a muita, acumulando água na placa. Recomenda-se guardar as placas com os meios de cultura virados para cima e, quando necessário, desprezar a água acumulada e deixar o meio de cultura estabilizar a temperatura antes de sua utilização.

Conforme descrito em literatura, o laboratório deve retirar da refrigeração apenas a quantidade de produto que deverá ser utilizada em sua rotina e deixar estabilizar a temperatura, ou secar a água condensada, antes de sua utilização, em temperatura ambiente, podendo utilizar a incubação em estufa (± 37°C) para redução do tempo de secagem ou estabilização. A repetição do processo de refrigeração/estabilização não é recomendada, a constante troca de temperatura pode levar a desidratação do meio, expor o produto a contaminações ou gerar um acúmulo de água excessivo.

A água acumulada por condensação, ocasionada por alguma variação de temperatura, não influencia no desempenho do produto, desde que este não apresente ressecamento ou diminuição de espessura.

Devido a presença de substratos sensíveis, recomenda-se manter o produto protegido de incidência direta de luz (natural ou artificial) e evitar grandes variações de temperatura até a utilização.

c- Precauções e cuidados especiais

- O produto destinado apenas para o uso diagnóstico *in vitro*;
- Uso restrito por profissionais;
- Mesmo se tratando de produto livre de agentes infecciosos, recomenda-se tratar este produto como potencialmente infeccioso, observando o uso de equipamentos de proteção individual e coletivo;
- Não inalar ou ingerir;

- Não utilizar placas com sinais de contaminação, ressecamento ou com alterações de cor ou espessura;
- Não usar materiais com o prazo de validade expirado, ou que apresentem selo de qualidade rompido ou violado;
- Recomenda-se a leitura da diretriz aprovada para "Proteção de Trabalhadores de Laboratório e Infecções Obtidas no Trabalho - CLSI® M29-A" para o manuseio seguro;
- Para acondicionamento e descarte do material usado, autoclavar a 121°C por 20 minutos. Recomendamos o uso dos sacos Detrilab.
- Os procedimentos de manuseio referentes ao processamento e manuseio para o descarte deverá estar de acordo com a RDC 222, DE 28 DE MARÇO DE 2018 que dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde.

5. MATERIAIS E EQUIPAMENTOS NECESSÁRIOS (porém não fornecidos)

- Estufa bacteriológica,
- Bico de Bunsen;
- Alças bacteriológicas.

6. PROCEDIMENTO TÉCNICO

- Retirar o pacote da refrigeração e, em ambiente asséptico, separar as placas a serem usadas, devolvendo o restante ao refrigerador;
- Colocar as placas em estufa bacteriológica entre 35-37°C pelo tempo necessário para adquirirem esta temperatura;
- Usando procedimentos adequados, proceder a inoculação do material diretamente na superfície do meio;
- Ou após enriquecimento seletivo em caldo BHI (por 35-37°C/18-24h);
- Incubar o material em estufa bacteriológica entre 35-37°C/18-24h.
- Após a incubação analisar o desenvolvimento de colônias e analisar as cores conforme descrito a seguir:

Cores das Colônias	Microrganismo
Rósea, magenta, avermelhado	<i>Escherichia coli</i>
Verde escura a azul metálico	Presume-se grupo KESC (<i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp. ou <i>Citrobacter</i> spp.).
Cinza a creme	<i>Pseudomonas</i> spp.
Amarelo a marrom ou verde com halo marrom	<i>Proteus</i> spp., <i>Morganella</i> spp., <i>Providencia</i> spp.
Frequentemente inibido	Fungos e leveduras
Inibição	Cocos Gram-positivos
Inibição	Cepas sensíveis aos β-lactâmicos

- A interpretação das colônias deve sempre levar em consideração as características morfológicas e, quando necessário, as microscópicas.
- Pode ser necessário a incubação por mais 24h, para melhor desenvolvimento das cores das colônias e diferenciação das espécies.
- Caso haja crescimento de qualquer colônia que não corresponda as características descritas, ou para casos em que não ocorra a formação completa da coloração sugerida, proceder com testes identificação e confirmatórios para Bacilos Gram-negativos conforme metodologia seguida pelo laboratório, para descartar a presença de outras cepas com resistência à β-lactâmicos ou a presença de outras variantes de genes produtores de β-lactamases.

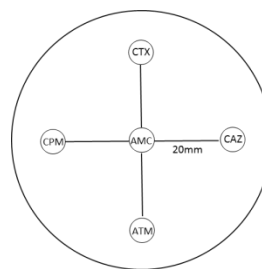
Observação:

Não há obrigatoriedade para a realização de testes para confirmação dos isolados com screening positivo para ESBL. O CLSI indica a realização da confirmação apenas para casos de surtos ou para estudos epidemiológicos, ou por solicitação da CCIH. Para realização dos testes confirmatórios é possível utilizar os métodos citados a seguir.

- Método de Duplo Disco Difusão ou Disco Aproximação:

Testar a cepa frente a dois discos, um contendo a cefalosporina de terceira geração e o outro, disposto a 20mm de distância, contendo o inibidor de beta-lactamase (amoxicilina + ácido clavulânico). O alargamento (ou *zona fantasma*) ou o do halo de inibição da cefalosporina, confirma a produção de ESBL.

Nas figuras abaixo as setas mostram a formação da zona fantasma e alargamento da zona de inibição.



- Método dos Discos Combinados

Testar a cepa frente a dois discos, um contendo a cefalosporina de terceira geração e o outro esse mesmo antimicrobiano mais o inibidor (ácido clavulânico). Após incubação medir halos dos discos com e sem inibidor, o aumento igual ou superior a 5 mm do disco com o inibidor, caracteriza cepa produtora de ESBL.

Discos a serem utilizados:

- Cefotaxima com e sem clavulanato
- Cefotaxima com e sem clavulanato

7. RESULTADOS

Relatório

- Não houve crescimento:

"Ausência de microrganismos sugestivos de ESBL na amostra analisada".

- Havendo crescimento:

"Presença de _____ (citar espécie isolada) sugestiva de ESBL na amostra analisada".

8. LIMITAÇÕES DO MÉTODO

(Riscos Residuais Identificados conforme RDC 830/2023)

- A utilização de antibióticos na formulação pode acarretar foto sensibilidade, recomenda-se proteger o produto da incidência direta da luz.
- Algumas variações de cor, apresentando tonalidades e intensidades diferentes entre si, podem ocorrer, devido a características únicas da cepa analisada.
- A presença de mais de uma variante genética intrínseca a cepa analisada, *E. coli* Lactose negativa, por exemplo, podem interferir na coloração geradas pelos cromógenos. É possível que características únicas ou mutadas da cepa ou do portador possam interferir no desempenho dos cromógenos afetando ou retardando o total desenvolvimento de cor das colônias.
- Inóculos com excesso de carga bacteriana podem interferir na ação dos cromógenos.
- Alguns microrganismos, não ESBL, que possam apresentar resistência à β-lactâmicos ou aos demais inibidores de flora, podem se desenvolver no meio de cultura, porém suas características fenotípicas são facilmente diferenciadas.
- Enterobactérias produtoras de carbapenemase não são inibidas por este meio, por estes genes causarem resistência a todos as cefalosporinas.
- Esta é uma análise qualitativa, o crescimento está condicionado a microrganismos resistentes à β-lactâmicos e não susceptíveis aos inibidores de flora utilizado. A possibilidade de haverem genes diferentes em uma mesma cepa com fenótipo similar pode ocasionar um crescimento reduzido.
- Este meio de cultura pode apresentar precipitados em seu interior, devido a cristalização de inibidores, estes precipitados não interferem no desempenho do meio de cultura ou alteram a capacidade de crescimento de microrganismos.

Os resultados falso-negativos podem ocorrer, com maior frequência, nas seguintes situações:

- Técnica de coleta inadequada
- Incubação em temperatura inadequada
- Uso de antimicrobiano prévio
- Utilização de alça flambada não resfriada

- Tempo de incubação insuficiente
- Infecção crônica (infecção pouco ativa)
- Agentes etiológicos exigentes com relação aos meios de cultura
- Necessidade de meios especiais para o crescimento de um agente infeccioso específico

Os resultados falso-positivos podem ocorrer, com maior frequência, nas seguintes situações:

- Técnica de assepsia inadequada
- Armazenamento ou transporte de amostra inadequado
- Tempo longo entre a coleta e análise
- Tempo excessivo de incubação
- Interpretação equivocada de colônias não patogênicas
- Utilização de material vencido, contaminado ou em condições inadequadas
- Presença de perfis de resistência diferenciados

9. CONTROLE DA QUALIDADE

- *Materiais necessários*

Cepas padrão: ATCC® (*American Type Culture Collection*) ou derivadas).

- *Controle de qualidade recomendado:*

Parâmetro	Resultado esperado
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC® 700603	Crescimento bom – colônias azuis
<i>Escherichia coli</i> ATCC® 25922	Inibição
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC® 29212	Inibição
Meio não inoculado	Meio de coloração ambar claro, ligeiramente opalescente, com pequeníssimos precipitados.

- *Periodicidade*

Testar a cada novo lote recebido ou em periodicidade estabelecida pelo próprio laboratório.

- *Análise dos resultados*

As cepas inoculadas no material devem apresentar características de crescimento esperados. Caso se constate algum problema ou diferença, os resultados de amostras clínicas não devem ser liberados até que as causas tenham sido apuradas devidamente e os problemas constatados sanados.

10. GARANTIA DA QUALIDADE

A Laborclin obedece ao disposto na Lei 8.078/90 - Código de Defesa do Consumidor. Para que o produto apresente seu melhor desempenho, é necessário que:

- O usuário conheça e siga rigorosamente o presente procedimento técnico;
- Os materiais estejam sendo armazenados nas condições indicadas;
- Os equipamentos e demais acessórios necessários estejam em boas condições de uso, manutenção e limpeza.

Antes de ser liberado para venda, cada lote do produto é submetido a testes específicos, que são repetidos periodicamente conforme calendário estabelecido pela empresa até a data de vencimento expressa em rótulo. Os certificados de análise de cada lote podem ser obtidos no site www.laborclin.com.br. Em caso de dúvidas ou quaisquer problemas de origem técnica, entrar em contato com o SAC - Serviço de Assessoria ao Cliente através do telefone 0800-0410027 ou pelo e-mail sac@laborclin.com.br. Quaisquer problemas que inviabilizem uma boa resposta do produto, que tenham ocorrido comprovadamente por falha da Laborclin serão resolvidos sem ônus ao cliente, conforme o disposto em lei.

11. REFERÊNCIAS

1. Aguilera, L.; Trindade, N. Informações sobre Beta-lactamases de espectro estendido, induzidas e outras informações. LAES & HAES, v.39, p. 244-248, 2000.
2. Bauer, A.W., W.M.M. Kirby, J.C. Sherris, and M. Turck. 1966. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. Am. J. Clin. Pathol. 45:493-496.

3. Brooks GF, Butel JS, Ornston LN, Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Microbiologia Médica. Ed. Guanabara Koogan, 20ªed., Rio de Janeiro, 1998.
4. Bush, K and Jacoby, GA. Updated Functional Classification of β -Lactamases. Antimicrob Agents Chemother, V. 54(3), p. 969-976, 2010.
5. Bush, K.; Jacoby, G. A.; Medeiros, A. A A Functional classification scheme for Beta-lactamases and its correlation with molecular structure. Anémicrobial Agents and Chemotherapy, p. 1211-1233, June, 1995.
6. CLSI. Suggested Grouping of US-FDA Approved Antimicrobial Agents That Should Be Considered for Routine Testing and Reporting on Nonfastidious Organisms by Clinical Laboratories. 28ed. CLSI guideline M100-S28. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Institute, 2018.
7. CLSI. Verification of Commercial Microbial Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing Systems. 1ed. CLSI guideline M52. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Institute, 2015.
8. CLSI. Approved standard: M7. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. CLSI, Wayne, PA, USA. Search for latest version at www.clsi.org.
9. Devriese LA, Vancanneyt M, Baele M, Vaneechoutte M, De Graef E, Snauwaert C, Cleenwerck I, Dawyndt P, Swings J, Decostere A, Haesebrouck F. Staphylococcus pseudintermedius sp. Nov., a coagulase-positive species from animals. Int J Syst Evol Microbiol. 2005; 55:1569-73.
10. EUCAST Disk Diffusion Method for Antimicrobial Susceptibility Testing. Search for latest version at <http://www.eucast.org>.
11. Ferone, R., S.R.M. Bushby, J.J. Burchall, W.D. Moore, and D. Smith. 1975. Identification of Harper-Cawston factor as thymidine phosphorylase and removal from media of substances interfering with susceptibility testing to sulfonamides and diaminopyrimidines. Antimicrob. Agents Chemother. 7:91-98.
12. FOCACCIA, R.; VERONESI, R. Tratado de infectologia. São Paulo: Atheneu, 2006.
13. Mahon, Connie, Manuselis, George Jr. Diagnostic Microbiology. Saunders, USA, 1995.
14. Murray, P.R. et al. Manual of Clinical Microbiology. 7th ed, American Society for Microbiology 1999.
15. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA NACIONAL DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE. Manual de procedimentos básicos em microbiologia clínica para o controle da infecção hospitalar. Brasília, 1991.
16. Murray, B.E. et al. Microbiologia médica. Elsevier. 8 ed. 2017.
17. Mueller, J.H., and J. Hinton. 1941. A protein-free medium for primary isolation of the gonococcus and meningococcus. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 48:330-333.
18. NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS ESBL Working Group. Annual meeting, subcommittee on antimicrobial susceptibility testing. [SL s.n.], 2011.
19. Nathisuwan S, Burgess DS, Lewis JS. Extended-spectrum beta-lactamases: epidemiology, detection and treatment. Pharmacotherapy. 21(8): 920-8, 2001.
20. Neumann, M.A., D.F. Sahm, C. Thornsberry, J.E. McGowan, Jr. Cumitech 6A, New developments in antimicrobial agent susceptibility testing: a practical guide. Coordinating ed., J.E. McGowan, Jr. American Society of Microbiology, Washington, D.C.1991.
21. Nota técnica 01/2013 ANVISA. Medidas de prevenção e controle de infecções por bactérias multirresistentes.
22. Pollock, H.M., B.H. Minshew, M.A. Kenny, and F.D. Schoenknecht. 1978. Effect of different lots of Mueller-Hinton Agar on the interpretation of the gentamicin susceptibility of Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob. Agents Chemother.
23. Rice, L.B.; Wiley, S.H.; Papanicolaou, G.A., et al., Outbreak of ceftazidime resistance caused by extended-spectrum β -lactamases at a Massachusetts chronic-care facility. Antimicrob. Agents Chemother. 34: 2193-2199, 1990.
24. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Search for latest version at <http://www.eucast.org>.
25. Thornsberry, C., T.L. Gavan, and E.H. Gerlach. 1977. Cumitech 6, New developments in antimicrobial agent susceptibility testing. Coordinating ed., J.C. Sherris. American Society of Microbiology, Washington, DC.

26. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST. Search for latest version at <http://www.eucast.org>.

27. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST. Version 6.0, 2016. <http://www.eucast.org>.

28. Vincent, J.L.; et al.. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC) study. JAMA, 274: 639-644, 1995.



Laborclin Produtos para Laboratórios Ltda

CNPJ 76.619.113/0001-31

Insc. Estadual 1370012926

Rua Casimiro de Abreu, 521

Pinhais/PR CEP 83.321-210

Telefone 041 36619000

www.laborclin.com.br

Responsável Técnico:

Maire Wakamori – CRF/PR-20176

Serviço de Assessoria ao Cliente

SAC 0800-0410027

sac@laborclin.com.br

ANEXO 1 – LISTA DE SÍMBOLOS UTILIZADOS NOS RÓTULOS

	Código do produto		Número de lote
	Número de série		Fabricante
	Consultar instruções para utilização		Validade
	Temperatura de armazenagem (limite de temperatura)		Produto para saúde para diagnóstico <i>in vitro</i> .
	Não utilizar se a embalagem estiver danificada		Representante autorizado na Comunidade Européia
	Quantidade suficiente para <n> ensaios		Frágil, manusear com cuidado
	Esterilizado utilizando técnicas assépticas de processamento		Esterilização utilizando óxido de etileno
	Esterilização utilizando irradiação		Esterilizado utilizando vapor ou calor seco.
	Risco biológico		Cuidado. Importante consultar instruções de uso.
	Controle		Controle Negativo
	Controle Positivo		Manter seco

	Manter afastado da luz solar e longe do calor		Somente para avaliação de desempenho
	Não utilizar		Não reesterilizar

Fonte: ABNT NBR ISO 15223-1 – Terceira edição (24.08.2022)