

# RecombiPlasTin 2G - 0020002950 (8 mL) / 0020003050 (20 mL)

## Aplicação Prevista

Este reagente de tromboplastina de elevada sensibilidade, baseado no factor recombinante de tecido humano (RTF) é utilizado na determinação quantitativa do Tempo de Protrombina (TP) no plasma humano citratado nos Sistemas de Coagulação IL, nos Sistemas ELECTRA™ e Fibrinogénio, unicamente nos Sistemas de Coagulação da IL. O produto é utilizado na via extrínseca da coagulação e na monitorização da Terapêutica Anticoagulante Oral (TAO).

## Resumo e Princípio

O reagente de tromboplastina incluído no kit RecombiPlasTin 2G, após reconstituição com o RecombiPlasTin 2G Diluent (RTF Diluent), é uma preparação lipossomal que contém RTF humano relipidado numa mistura de fosfolípidos sintéticos com cloreto de cálcio, tampão e um conservante. O processo melhorado de produção utilizado para este reagente, assegura uma excelente uniformidade lote a lote e um desempenho superior em relação às tromboplastinas derivadas de fontes naturais.<sup>1</sup> Devido a esta elevada sensibilidade, comparável às Preparações Internacionais de referência,<sup>2,3</sup> o RecombiPlasTin 2G é especialmente adequado para a monitorização da TAO.<sup>2,3</sup> O RTF não contém contaminações de factores de coagulação, este reagente de TP demonstra uma elevada sensibilidade para défices nos factores X, VII, V e II, o que o torna particularmente apropriado para a análise de factores da via extrínseca.<sup>3</sup> O reagente RecombiPlasTin 2G é formulado, de modo a ser insensível aos níveis terapêuticos de heparina. No teste TP, a adição da tromboplastina tecidual (reagente RecombiPlasTin 2G) ao plasma do doente, na presença de iões cálcio, inicia a activação da via extrínseca. O resultado final é a conversão do fibrinogénio a fibrina, com a formação de um gel sólido.<sup>2,3</sup> A relação entre a absorvância ou a dispersão da luz com um calibrador, durante o processo de coagulação, permite a quantificação do fibrinogénio (método baseado no TP), mas apenas nos Sistemas de Coagulação da IL.<sup>4</sup>

## Composição

Cada kit **RecombiPlasTin 2G** é composto por:

**RecombiPlasTin 2G (RTF):** recipientes 5 x 8 ou 20 mL do factor recombinante de tecido humano, fosfolípidos sintéticos com estabilizantes, conservantes e tampão.

**RecombiPlasTin 2G Diluent (RTF Diluent):** recipientes 5 x 8 ou 20 mL de uma solução aquosa de cloreto de cálcio (polibrene) e um conservante.

## AVISOS E PRECAUÇÕES:

Nocivo por ingestão (R 22). Evitar o contacto com a pele e os olhos (S 24/25). Não deitar os resíduos no esgoto (S 29). Usar vestuário de protecção adequado (S 36). RecombiPlasTin 2G contém azida de sódio, que pode formar azidas explosivas em contacto com o chumbo e cobre das canalizações. Utilize os métodos de eliminação adequados.

Insira o valor ISI que consta do folheto e estabeleça a média do intervalo normal de TP, em cada novo lote.

Para utilização em diagnóstico in vitro.

## Preparação

- Deixe que cada recipiente de RecombiPlasTin 2G e de RecombiPlasTin 2G Diluent equilibrem à temperatura ambiente (15-25°C), durante pelo menos 15 minutos antes de reconstituir o reagente liofilizado com o diluente.
- Para o RecombiPlasTin 2G (Núm. Cat. 0020002950) pipete exactamente 8 mL de diluente (Núm. Cat. 0020002952) para dentro do recipiente do reagente de 8 mL (Núm. Cat. 0020002951). Para o RecombiPlasTin 2G (Núm. Cat. 0020003050) pipete exactamente 20 mL de diluente (Núm. Cat. 0020003052) para dentro do recipiente de 20 mL (Núm. Cat. 0020003051). **NÃO verta o diluente directamente para dentro do recipiente do liofilizado RecombiPlasTin 2G.**
- Após a reconstituição, recolha a tampa no recipiente do reagente, e rode-o suavemente. Verifique se a reconstituição está completa. Mantenha a temperatura do reagente entre 15-25°C durante 15 a 20 minutos e misture por inversão antes de utilizar.

## Conservação e estabilidade do reagente

Os reagentes selados são estáveis até ao fim do prazo de validade impresso no rótulo, desde que conservados entre 2-8°C.

Estabilidade pós-reconstituição: 10 dias entre 2-8°C, 5 dias entre 15-25°C no frasco original, 10 dias a 15°C na Família ACL TOP, ACL Futura/ACL Advance e ELECTRA Systems, 5 dias a 15°C no ACL ELITE/ELITE PRO/8/9/10000 e 10 horas a 15°C no ACL Classic (100 - 7000) sem agitação.

Para otimizar a estabilidade, devem retirar-se o reagente dos equipamentos e devem conservar-se a 2-8°C no recipiente original bem tapado.

## Método de ensaio

Seguir as instruções da técnica de acordo com o Manual do Operador e/ou com o Manual de Aplicações dos Aparelhos IL e ELECTRA.

## Recolha e preparação de amostras

Adicionar nove partes de sangue extraído recentemente por punção venosa a uma parte de citrato trissódico. Para efectuar a recolha, o manuseamento e a conservação da amostra devem seguir-se as recomendações referidas no CLSI (anteriormente NCCLS) documento H21-A4.<sup>5</sup>

## Reagentes adicionais e plasmas de controlo

Consulte a "Additional reagents and control plasmas" no texto em inglês.

## Controlo de Qualidade

Para realizar um programa completo de Controlo de Qualidade, recomenda-se a utilização dos controlos normais e anormais.<sup>6,7</sup> Os controlos da IL adequados para este programa são o Controlo Normal, o Controlo Anormal Baixo e o Controlo Anormal Alto para a determinação do Tempo de Protrombina e o Controlo Normal, o Controlo Anormal Baixo e o Fibrinogénio Controlo Baixo para o Fibrinogénio. Cada laboratório deve estabelecer a sua própria média e desvio padrão e deve efectuar um programa de controlo de qualidade para monitorizar os seus resultados. Os controlos devem ser analisados uma vez em cada turno de 8 horas, de acordo com a norma vigente no Laboratório. Ver Manual do Operador para mais informações. Consultar a publicação de Westgard e col. para identificar e solucionar situações anormais do Controlo de Qualidade.<sup>8</sup>

## Resultados

Os resultados do doente são expressos nas seguintes unidades:

**TP:** segundo, actividade (%), ratio, INR

**Fibrinogénio** "unicamente nos Sistemas de Coagulação da IL": mg/dL, g/L

Para mais informações consultar o Manual do Operador.

## Limitações/interferências

Os resultados de TP podem ser afectados por muitos fármacos normalmente administrados e devem fazer-se mais estudos para determinar a fonte de resultados anormais inesperados.

Os resultados da análise do Fibrinogénio (um método baseado no TP) pode ser afectado por produtos de degradação (fibrina ou fibrinogénio) no plasma analisado.<sup>4</sup> Não existe interferência nos Sistemas ELECTRA (unicamente TP), Família ACL e ACL Futura/ACL Advance até aos valores abaixo indicados:

	Heparina	Hemoglobina	Triglicéridos	Bilirrubina
TP	1,0 U/mL	500 mg/dL	720 mg/dL	30 mg/dL
FIB	1,0 U/mL	500 mg/dL	675 mg/dL	30 mg/dL

Não existe interferência no Família ACL TOP até aos seguintes valores:

	Heparina	Hemoglobina	Triglicéridos	Bilirrubina
TP	1,0 U/mL	500 mg/dL	1000 mg/dL	30 mg/dL
FIB	1,6 U/mL	500 mg/dL	1000 mg/dL	30 mg/dL

## Valores Esperados

Efectuou-se um estudo de intervalo normal de valores com o reagente RecombiPlasTin 2G.

Ensaio	Sistema	N	Intervalo (unidades)
TP	ELECTRA	130	9,8 - 12,2 (segundos)
TP	Família ACL	130	9,1 - 12,1 (segundos)
TP	ACL Futura/ACL Advance	130	9,9 - 12,9 (segundos)
TP	Família ACL TOP	130	9,4 - 12,5 (segundos)
Fibrinogénio	Família ACL	129	308 - 613 (mg/dL)
Fibrinogénio	ACL Futura/ACL Advance	129	222 - 340 (mg/dL)
Fibrinogénio	Família ACL TOP	129	276 - 471 (mg/dL)

Os intervalos foram calculados, conforme a recomendação do documento CLSI C28-A (documentação oficial dos NIH dos EUA).<sup>9</sup> Estes resultados obtiveram-se com a utilização de um lote específico de reagente. Devido a várias variáveis que podem afectar os tempos de coagulação, cada laboratório deve estabelecer os seus intervalos de valores normais.

## Características técnicas

### Precisão

A precisão foi avaliada, intra e na totalidade (de análise para análise e de dia para dia), ao longo de vários ensaios, com amostras normais e anormais.

ELECTRA	Média (TP segundos)	CV % (Intra-série)	CV % (Total)
Controlo Normal	12,2	1,3	1,9
Controlo Anormal Baixo	21,1	1,2	2,6
Controlo Anormal Alto	31,3	1,3	3,4

Família ACL	Média (TP segundos)	CV % (Intra-série)	CV % (Total)
Controlo Normal	11,7	0,6	1,5
Controlo Anormal Baixo	21,6	1,0	1,9
Controlo Anormal Alto	32,9	1,1	2,6

ACL Futura/Advance	Média (TP segundos)	CV % (Intra-série)	CV % (Total)
Controlo Normal	12,5	1,1	1,9
Controlo Anormal Baixo	23,8	1,6	1,9
Controlo Anormal Alto	36,0	1,8	2,4

## PORTUGUÊS - Revisão do folheto 09/2007



Família ACL TOP	Média (TP segundos)	CV % (Intra-série)	CV % (Total)
Controlo Normal	11,9	0,8	2,2
Controlo Anormal Baixo	22,0	0,8	3,1
Controlo Anormal Alto	34,0	0,9	3,1

Família ACL	Média (Fib mg/dL)	CV % (Intra-série)	CV % (Total)
HPCC I	319	4,2	5,0
Fib Controlo Baixo	149	5,9	6,9

ACL Futura/Advance	Média (Fib mg/dL)	CV % (Intra-série)	CV % (Total)
Controlo Normal	229	3,0	3,1
Fib Controlo Baixo	157	3,7	4,5

Família ACL TOP	Média (Fib mg/dL)	CV % (Intra-série)	CV % (Total)
Controlo Normal	296	1,4	2,4
Fib Controlo Baixo	135	2,9	3,6

## Correlação:

Ensaio	Sistema	declive	intersecção	r	Método de referência
PT	ELECTRA	0,764	3,043	0,979	HemosIL RTF no ELECTRA
PT	ACL Family	0,791	2,786	0,989	HemosIL RTF na família ACL
PT	ACL Futura/ACL Advance	0,808	2,890	0,991	HemosIL RTF no ACL Advance
PT	Família ACL TOP	0,801	2,714	0,992	HemosIL RTF no ACL TOP
Fibrinogen	ACL Family	0,935	6,104	0,987	Fibrinogen (método baseado no TP-Fib) no ACL
Fibrinogen	ACL Futura/ACL Advance	0,971	10,933	0,978	Fibrinogen (método baseado no TP-Fib) no ACL Futura/ACL Advance
Fibrinogen	Família ACL TOP	1,013	-3,630	0,997	Fibrinogen (método baseado no TP-Fib) no ACL TOP

Estes resultados de precisão e de correlação foram obtidos utilizando lotes específicos, de reagente e de controlo.

Uma diferença na atribuição do ISI entre os reagentes do Tempo de protrombina terá impacto nos resultados do declive, quando comparar tempos de coagulação em termos de segundos de PT.

Num estudo clínico realizado no ACL TOP comparando este reagente ao kit HemosIL RecombiPlasTin disponível no mercado, foram avaliadas amostras de 207 doentes (119 normais e 88 anormais, incluindo 61 doentes com Terapêutica Anticoagulante Oral e 27 doentes com várias patologias). Para o fibrinogénio, treze amostras não foram incluídas nos cálculos porque não houve resultados no instrumento de referência, nem no de teste, o que levou ao total de n=194. O declive para segundos TP foi 0.8137, para INR TP foi 1.0838 e para o fibrinogénio foi 0.9805 e a correlação (r) para segundos TP (r) foi 0.9934, para INR TP foi 0.9945 e para o fibrinogénio foi 0.9946.

Num estudo clínico adicional num ACL 10000 comparando este reagente ao kit HemosIL RecombiPlasTin disponível no mercado, foram avaliadas amostras de 88 doentes (20 normais e 68 doentes com Terapêutica Anticoagulante Oral). O declive para segundos TP foi 0.7935, para INR TP foi 0.9446 e para o fibrinogénio foi 0.9431 e a correlação (r) para segundos TP foi 0.9887, para INR TP foi 0.9881 e para o fibrinogénio foi 0.9832.

## Linearidade do Fibrinogénio:

### Sistema

Família ACL, ACL Futura/ACL Advance 80 - 700 mg/dL

Família ACL TOP 60 - 700 mg/dL

Devido a muitas variáveis que podem afectar os resultados, cada laboratório deve estabelecer o seu próprio intervalo de linearidade.

## Certificação da Tromboplastina

Podem obter-se diversos resultados de TP quando as amostras são analisadas com tromboplastinas provenientes de diversas fontes e/ou quando se utilizam diferentes técnicas analíticas (manual, semi ou totalmente automatizadas).<sup>10,11</sup> O ICSH (Comité Internacional para Padronização da Hematologia) e o ICTH (Comité Internacional sobre Trombose e Hemostase) propuseram o ISI (Índice Internacional de Sensibilidade) para calcular o INR (Ratio Internacional Normalizado) e deste modo obter resultados de TP comparáveis em doentes com TAO.<sup>12</sup> Cada lote de reagente RecombiPlasTin 2G é calibrado com o padrão interno, com um ISI certificado de acordo com o padrão de referência internacional (RTF/95), segundo com as recomendações da OMS.<sup>13,14</sup> Os valores de IL referidos nas instruções de uso foram calculados para os Sistemas de Coagulação IL e nos Sistemas ELECTRA. Os resultados do INR, obtêm-se automaticamente quando se insere o valor ISI nos Sistemas de coagulação IL. O INR é calculado com a seguinte fórmula.<sup>15</sup>

$$INR = (TP \text{ do doente} / \text{Média do intervalo normal de TP})^{ISI}$$

Os valores de ISI para este lote são referidos no final do folheto informativo.

## Limite terapêutico

De acordo com as indicações e duração do tratamento com TAO,<sup>16</sup> consulte as directrizes locais, para obter os valores normais.

**Bibliography / Literatur / Bibliografía / Bibliographie / Bibliografia / Bibliografía**

1. Tripodi A, Arbini A, Chantarangkul V, Mannucci PM. Recombinant tissue factor as substitute for conventional thromboplastin in the prothrombin time test. *Thromb. Haemost.* 1992; 67(1): 42-45.
  2. Rizza CR, Walker W. One-stage prothrombin time techniques. In: Bang NU, Beller FK, Deutsch E, Mammen EF, eds. *Thrombosis and bleeding disorders*. New York: Academic Press, 1971.
  3. Quick AJ. *Hemorrhagic Diseases and Thrombosis*. 2<sup>nd</sup> Ed., Philadelphia: Lea and Febiger; 1966.
  4. Rossi E, Mondonico P, Lombardi A, Preda L. Method for the determination of functional (clottable) fibrinogen by the new family of ACL coagulometers. *Thromb. Res.* 1988; 52: 453-468.
  5. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Collection, Transport and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays*, Fourth Edition, CLSI/NCCLS Document H21-A4; Vol. 23 No. 35.
  6. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *One Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test*; Approved Guideline, CLSI/NCCLS Document H47-A; Vol. 16 No.3.
  7. Zucker S, Cathey MH, and West B. Preparation of Quality Control Specimen for Coagulation, *Am. J. Clin. Pathol.* 1970; 53: 924-927.
  8. Westgard JO, and Barry PL. *Cost-Effective Quality Control; Managing the Quality and Productivity of Analytical Process*, AACCPress 1986.
  9. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory*; Approved Guideline, CLSI/NCCLS Document C28-A; Vol. 15 No. 4.
  10. Van Rijn JLML, Schmidt NA, Rutten WPF. Correction of Instrument - and Reagent-Based in Difference in Determination of the International Normalized Ratio (INR) for Monitoring Anticoagulant Therapy. *Clinical Chemistry*. 1989; 35 (5): 840-843.
  11. Ray MJ, Smith IR. The Dependence of the International Sensitivity Index on the Coagulometer used to Perform the Prothrombin Time. *Thromb. Haemost.* 1990; 63 (3): 424-429.
  12. ICSH/ICTH Recommendations for Reporting Prothrombin Time in Oral Anticoagulant Control. *Thromb. Haemost.* 1985; 53 (1): 155-156.
  13. WHO Expert Committee on Biological Standardization. 33rd Report, WHO Technical Report Series 687; p. 81-105, Geneva, WHO, 1983.
  14. Tripodi A, Chantarangkul V, Negri B, Clerici M, Mannucci PM. International Collaborative Study for the Calibration of a Proposed Reference Preparation for Thromboplastin, Human Recombinant, Plain. *Thromb. Haemost.* 1998; 79(2): 439-443.
  15. Poller L, Hirsch J. A simple system for the derivation of International Normalized Ratios for the reporting of prothrombin time results with North American thromboplastin reagents. *Am. J. Clin. Pathol.* 1989; 61: 166-169.
  16. Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 1992;102(4):312S-326S.
- ACL, ACL Futura, ACL TOP and ELECTRA are registered trademarks of Instrumentation Laboratory.  
© 2002 Instrumentation Laboratory

**Symbols used / Verwendete Symbole / Símbolos utilizados / Symboles utilisés / Simboli impiegati / Símbolos utilizados**

<b>IVD</b>	<b>LOT</b>				<b>CONTROL</b>			<b>EC REP</b>
In vitro diagnostic medical device In-vitro Diagnostikum De uso diagnóstico in vitro Dispositif médical de diagnostic in vitro Per uso diagnostico in vitro Dispositivo médico para utilização em diagnóstico in vitro	Batch code Chargen-Bezeichnung Identificación número de lote Désignation du lot Numero del lotto Número de lote	Use by Verwendbar bis Caducidad Utilisable jusqu'à Da utilizzare prima del Data limite de utilização	Temperature limitation Festgelegte Temperatur Temperatura de Almacenamiento Températures limites de conservation Limiti di temperatura Limite de temperatura	Consult instructions for use Beilage beachten Consultar la metódica Lire le mode d'emploi Vedere istruzioni per l'uso Consultar as instruções de utilização	Control Kontrollen Control Contrôle Controllo Controlo	Biological risks Biologisches Risiko Riesgo biológico Risque biologique Rischio biologico Risco biológico	Manufacturer Hergestellt von Fabricado por Fabricant Prodotto da Fabricado por	Authorised representative Bevollmächtigter Representante autorizado Mandataire Rappresentanza autorizzata Representante autorizado