

EPO

REF A16364

Finalidade prevista O teste Access EPO é um imunoensaio quimioluminescente com partículas paramagnéticas para a determinação quantitativa dos níveis de eritropoietina no soro e no plasma humanos (heparina) utilizando os Sistemas de Imunoensaio Access. Este teste serve como um coadjuvante no diagnóstico de anemias e policitemias. Desde quando se começou a administrar a eritropoietina recombinante como um agente biológico para aumentar a massa dos eritrócitos, o teste da eritropoietina também pode ser utilizado como coadjuvante na previsão da resposta ao tratamento de anemias com a eritropoietina recombinante.

Resumo e explicação do teste A eritropoietina, uma glicoproteína (~30 400 Daltons) produzida principalmente pelos rins, é o factor mais importante na regulação da produção de eritrócitos (eritropoiese) nos mamíferos. A produção renal de EPO varia consoante a disponibilidade de oxigénio. Em condições de hipoxia, o nível de EPO na circulação aumenta, aumentando, por conseguinte, a produção de eritrócitos.

A sobreexpressão de EPO pode estar associada a certas condições fisiopatológicas.^{1,2} Uma superprodução de eritrócitos (RBC) provoca a policitemia.³ A policitemia primária ou policitemia vera⁴ é causada por um crescimento independente de precursores eritrocíticos provenientes de células-tronco alteradas da medula óssea; na maior parte dos casos, uma diminuição dos níveis de EPO é encontrada no soro de doentes afectados por essa doença.³ Ao contrário, vários tipos de policitemia secundária estão associados à produção de níveis elevados de EPO.³ A superprodução de EPO pode ser uma reacção de adaptação associada a condições que provocam a hipoxia nos tecidos, tais como a vida em altitudes elevadas, doença pulmonar obstrutiva crónica, cardiopatia cianótica, apneia do sono, hemoglobinopatia de alta afinidade pelo oxigénio, fumo ou hipoxia renal localizada.^{1,2} Em outros casos, níveis elevados de EPO são o resultado da produção de células neoplásicas. Casos de aumento na produção de EPO e de eritrocitose foram observados em doentes com carcinoma renal,⁵ rim policístico,⁶ tumor de Wilms,⁷ hepatoma,⁵ carcinoma do fígado,⁸ hemangioblastoma do cerebelo,^{5,9,10} tumor das glândulas supra-renais,^{5,11} e leiomioma.¹²

Uma produção insuficiente de EPO é encontrada em associação com certas formas de anemia, dentre as quais a anemia por insuficiência renal,¹³ doenças renais em estágio final,^{1,2,14} anemia da prematuridade,² anemia por hipotiroidismo² e anemia por desnutrição.² As anemias por doenças crónicas (anemias of chronic disease - ACD)¹⁵ (infecções crónicas,¹ doenças autoimunes,¹ artrite reumatóide,¹⁶ SIDA,¹⁷ tumores malignos¹⁸) caracterizam-se por uma resposta fraca à EPO dos precursores eritróides.¹⁵ Os níveis de EPO nos doentes com ACD aumentam em menor medida do que nos doentes igualmente anémicos, mas não acometidos por ACD.¹⁹ Muitas dessas condições estão associadas à geração de IL-1 e TNF- α , factores que demonstraram ser inibidores da actividade da EPO.^{1,20} Outras formas de anemia são provocadas por causas independentes da EPO, embora os indivíduos afectados apresentem níveis elevados de EPO. Estas formas incluem a anemia aplástica, a anemia por deficiência de ferro, a talassemia, a anemia megaloblástica, a aplasia eritróide pura e a síndrome mielodisplásica.²

A EPO humana recombinante (rhEPO) é utilizada para estimular a produção de eritrócitos, principalmente nos casos de insuficiência renal crónica e de anemia causada por quimioterapia ou pelo medicamento zidovudina usado no tratamento da SIDA.²¹ A resposta do paciente à terapêutica com rhEPO na anemia por cancro é de aproximadamente 50%.²² A terapêutica com EPO humana recombinante não é recomendada para doentes com cancro submetidos à

quimioterapia que apresentam níveis de EPO sérica endógena acima de 200 mIU/mL.²¹ Todavia, diversos pesquisadores observaram que os níveis basais de EPO acima de 500 mIU/mL em doentes com cancro submetidos a quimioterapia prevêm uma falta de reacção à terapêutica com EPO.²² Os doentes afectados por HIV tratados com zidovudina podem não reagir à terapêutica com rhEPO se apresentarem níveis de EPO sérica endógena acima de 500 mIU/mL.^{21,23} Além disso, foi registado um algoritmo utilizando um valor de cutoff de EPO sérica de 100 mIU/mL juntamente com medições de hemoglobinas após duas semanas de terapêutica com rhEPO para prever a resposta à rhEPO.²² O teste Access EPO reconhece quer a EPO endógena, quer a EPO recombinante.

Princípios do teste

O teste Access EPO é um ensaio imunoenzimático de local duplo (“sandwich”). Uma amostra é adicionada a um recipiente de reacção contendo partículas paramagnéticas revestidas com anticorpo monoclonal de rato anti-EPO, reagente de paragem e conjugado fosfatase alcalina. Após a incubação num recipiente de reacção, os materiais ligados à fase sólida são retidos num campo magnético enquanto os materiais não ligados são removidos por lavagem. De seguida, o substrato quimioluminescente, Lumi-Phos* 530, é adicionado ao recipiente e a luz gerada pela reacção é medida com um luminómetro. A produção de luz é directamente proporcional à concentração de EPO na amostra. A quantidade de analito presente na amostra é determinada a partir duma curva de calibração multiponto armazenada no sistema.

Informações sobre o produto

Kit de reagentes Access EPO

Nº Cat. A16364: 100 determinações, 2 embalagens, 50 testes/embalagem

- Fornecido pronto para utilizar.
- Armazenar em posição vertical e refrigerar a 2–10°C.
- Manter refrigerado a 2–10°C por no mínimo duas horas antes de usar no equipamento.
- Estável até ao vencimento do prazo de validade marcado no rótulo quando armazenado a 2–10°C.
- Estável a 2–10°C por 28 dias após utilização inicial.
- Uma possível degradação pode ser indicada pela ruptura da camada de elastómero da embalagem ou por valores de controlo fora do intervalo de variação.
- Abrir a embalagem de reagente caso tenha sofrido prejuízos (p.ex. ruptura da camada elastomérica).
- Todos os anti-soros são policlonais, excepto quando indicado em contrário.

R1a:	Partículas paramagnéticas revestidas com IgG de cabra anti-rato - anticorpos monoclonais de rato anti-EPO humana recombinante, BSA, 0,1% de azida sódica e 0,17% de ProClin** 300.
R1b:	Conjugado anticorpo de frango anti- EPO murina recombinante - fosfatase alcalina (bovina), BSA, 0,1% de azida sódica e 0,17% de ProClin 300.
R1c:	Solução salina tamponada TRIS contendo BSA, proteínas (de frango, bovinas, murinas), < 0,1% de azida sódica e 0,17% de ProClin 300.

Avisos e precauções

- Para utilização em diagnóstico *in vitro*.
- As amostras dos doentes e os produtos hemoderivados podem ser analisados rotineiramente com riscos mínimos utilizando o procedimento descrito. Contudo, deve manusear estes produtos como potencialmente infecciosos de acordo com as precauções gerais e os métodos adequados de laboratórios clínicos, independentemente da origem, tratamento ou certificação anterior. Usar um desinfectante apropriado para a descontaminação. Armazenar e eliminar estes materiais e os respectivos contentores segundo o regulamento e as normas locais.
- A azida sódica pode reagir com as canalizações de chumbo ou cobre formando azidas metálicas altamente explosivas. Portanto, deixar fluir água em abundância nos tubos

durante a eliminação de líquidos para prevenir a acumulação de azidas.²⁴

- Xi. Irritante: ProClin 300 0,17%.



R 43: Pode provocar sensibilização por contacto com a pele.

S 28-37: Após contacto com a pele, lavar imediatamente com água e sabão em abundância. Usar luvas apropriadas.

- Xn. Nocivo: NaN₃ 0,1%.



R 22: Nocivo por ingestão.

S 28: Após contacto com pele, lavar imediatamente com água em abundância.

- A Folha dos Dados de Segurança do Material (MSDS) está disponível a pedido.
-

Colheita e preparação da amostra

1. Soro e plasma (heparina) são as amostras aconselhadas.
 2. Seguir as recomendações abaixo para manipular, analisar e armazenar amostras de sangue:²⁵
 - Colher todas as amostras de sangue tomando as precauções habituais para a colheita venosa.
 - Deixar as amostras de soro coagularem completamente antes da centrifugação.
 - Manter as provetas sempre fechadas.
 - Dentro de duas horas após a centrifugação, transferir no mínimo 500 µL de amostra isenta de células para uma proveta de armazenamento. Tapar imediatamente a proveta com a rolha, apertando bem.
 - Armazenar as amostras hermeticamente fechadas à temperatura ambiente (a 15–30°C) durante o máximo de oito horas.
 - Se o ensaio não estiver pronto dentro de oito horas, refrigerar as amostra a 2–8°C.
 - Se o ensaio não estiver pronto dentro de 24 horas, ou no caso de amostras a serem expedidas, congelar a -20°C ou a temperatura mais baixa.
 3. Não armazenar em provetas de vidro.
 4. Seguir as instruções abaixo para preparar as amostras:
 - Certificar-se de que a fibrina e a matéria celular residuais tenham sido removidas antes da análise.
 - Para a centrifugação, seguir as instruções do fabricante das provetas de colheita de sangue.
 5. Cada laboratório deve determinar a aceitabilidade das próprias provetas de colheita de sangue e dos produtos de separação do soro. Estes produtos podem variar entre fabricantes diferentes e, às vezes, de um lote para o outro.
 6. As amostras podem ser descongeladas no máximo 3 vezes.
 7. Na literatura, foram relatadas variações diurnas de eritropoietina.^{26,27,28} Portanto, é recomendável fazer a colheita das amostras sempre no mesmo horário, de preferência entre as 7:30 da manhã e o meio-dia.²⁷
-

Materiais fornecidos

- R1 Kits de reagentes Access EPO
-

Materiais necessários mas não fornecidos

1. Calibradores: Access EPO Calibrators
Fornecido em zero e aproximadamente 5, 25, 125, 375 e 750 mIU/mL.
Nº Cat. A16365
2. Materiais do Controlo de Qualidade (QC): material de controlo disponível no mercado.
3. Substrato: Access Substrate
Nº Cat. 81906

4. Tampão de lavagem: Access Wash Buffer
Nº Cat. 81907 (Access, Access 2, SYNCHRON LX®i)
Nº Cat. 8547197 (UniCel® DxI)
-

Comentários sobre o procedimento

1. Consultar os respectivos manuais de sistema e/ou o sistema de Ajuda para uma descrição específica da instalação, inicialização, princípios de funcionamento, características de desempenho do sistema, instruções de funcionamento, procedimentos de calibração, limitações operacionais e precauções, riscos, manutenção e solução de problemas.
 2. Misturar o conteúdo das embalagens novas (vedadas) de reagentes invertendo delicadamente a embalagem várias vezes antes de carregá-la no equipamento. Não inverter embalagens abertas (perfuradas).
 3. Usar oitenta e cinco (85) µL de amostra para cada determinação além dos volumes mortos do recipiente da amostra e do sistema. Consultar os respectivos manuais de sistema e/ou o sistema de Ajuda para o volume mínimo de amostra necessário.
 4. A unidade de medida padrão do sistema para indicar os resultados das amostras é mIU/mL.
-

Procedimento

Consultar os respectivos manuais de sistema e/ou o sistema de Ajuda para obter informações sobre a gestão das amostras, a configuração dos testes, a solicitação de testes e a visualização dos resultados dos testes.

Detalhes de calibração

Para todos os testes, é necessário ter uma curva de calibração activa. Para o ensaio Access EPO, a calibração é necessária a cada 28 dias. Consultar os respectivos manuais de sistema e/ou o sistema de Ajuda para obter informações sobre os métodos de calibração, a configuração de calibradores, a introdução de solicitações de testes dos calibradores e a visualização de dados de calibração.

Controlo de qualidade

Os materiais de controlo de qualidade simulam as características das amostras dos doentes e são fundamentais para a monitorização do desempenho do sistema de análises imunoquímicas. Dado que as amostras podem ser analisadas a qualquer momento utilizando um formato de “acesso aleatório” em vez dum formato “por lote”, é aconselhável utilizar os materiais de controlo de qualidade a cada 24 horas.²⁹ Utilizar materiais de controlo de qualidade disponíveis no mercado que cubram pelo menos três níveis de analito. Seguir as instruções do fabricante para a reconstituição e o armazenamento. Cada laboratório deve estabelecer os seus próprios valores médios e limites aceitáveis para garantir um desempenho adequado dos testes. Os resultados do controlo de qualidade que não estiverem dentro dos limites aceitáveis, podem indicar resultados de testes não válidos. Examinar todos os resultados dos testes obtidos desde o último ponto de teste de controlo de qualidade aceitável para este analito. Consultar os respectivos manuais de sistema e/ou o sistema de Ajuda para informações sobre como visualizar os resultados do controlo de qualidade.

Resultados

Os resultados dos testes dos doentes são determinados automaticamente pelo software do sistema utilizando um modelo matemático de curva logística de quatro parâmetros ponderada (4PLC). A quantidade de analito na amostra é determinada a partir da produção de luz medida através dos dados de calibração armazenados no sistema. Os resultados dos testes dos doentes podem ser visualizados através do ecrã apropriado. Consultar os respectivos manuais de sistema e/ou o sistema de Ajuda para as instruções completas sobre como visualizar os resultados das amostras.

Limitações do procedimento

1. As amostras podem ser medidas com exactidão dentro do intervalo de análise compreendido entre o limite mínimo de detecção e o valor mais alto do calibrador (aproximadamente 0,6–750 mIU/mL).
 - Se uma amostra contém uma quantidade menor que o limite mínimo de detecção para o ensaio, registar os resultados como menores que aquele valor (por ex., < 0,6 mIU/mL).

- Se uma amostra contém uma quantidade maior que o valor estabelecido do calibrador mais alto Access EPO Calibrator (S5), registar os resultados como maiores que aquele valor (por ex., > 750 mIU/mL). Alternativamente, diluir um volume de amostra com 5 ou 10 volumes de calibrador Access EPO Calibrator S0 (zero). Consultar os respectivos manuais de sistema e/ou o sistema de Ajuda para as instruções sobre a introdução de uma diluição de amostra numa solicitação de teste. O sistema mostra os resultados adaptados à diluição.
2. Nos ensaios que utilizam anticorpos, existe a possibilidade de interferência dos anticorpos heterófilos contidos na amostra do doente. Os doentes que estão regularmente em contacto com animais ou que tenham sido submetidos a imunoterapia ou a técnicas de diagnóstico que utilizam imunoglobulinas ou fragmentos de imunoglobulinas podem produzir anticorpos, por ex. HAMA, que interferem com os imunoensaios. Para além disso, outros anticorpos heterófilos, tais como os anticorpos humanos anti-cabra, podem estar presentes nas amostras dos doentes.^{30,31}
Tais anticorpos interferentes podem produzir resultados errados. Os resultados de doentes suspeitos de ter estes anticorpos devem ser avaliados com cuidado.
 3. Os resultados do Access EPO devem ser interpretados baseando-se no quadro clínico geral do doente, incluindo: os sintomas, a anamnese clínica, os dados de outros testes e outras informações apropriadas.
 4. O ensaio Access EPO não apresenta algum efeito “gancho” (hook) até a 30 000 mIU/mL.
 5. Dado que os resultados obtidos com diferentes testes EPO disponíveis no comércio podem diferir de maneira significativa entre si, é recomendado realizar testes em série no mesmo doente sempre com o mesmo teste EPO. Além disso, recomenda-se que todos os resultados publicados sejam claramente identificados quanto ao sistema de ensaio EPO utilizado.³²
 6. Níveis de EPO mais baixos do que o esperado foram observados nos casos de anemia associada com as seguintes condições: artrite reumatóide, síndrome da imunodeficiência adquirida, cancro e colite ulcerativa,³³ anemia falciforme e nos recém-nascidos prematuros.³⁴
 7. Após um transplante de medula óssea allogenico, a insuficiente resposta à eritropoietina pode atrasar o restabelecimento da eritropoietina.³³
 8. Os doentes afectados por hipergamaglobulinemia associada a mieloma múltiplo ou à doença de Waldenstrom apresentam uma produção insuficiente de eritropoietina em relação à concentração de hemoglobina. Isto foi relacionado ao aumento da viscosidade do plasma.³³
 9. Os níveis de EPO de pessoas com eritrocitose que vivem em altitudes elevadas podem cair rapidamente para as concentrações normais com o retorno a altitudes mais baixas.³⁵

Valores esperados

1. Cada laboratório deve estabelecer os seus próprios intervalos de referência para garantir uma representação adequada de populações específicas.
2. Foram colhidas amostras de soro e plasma (heparina) de 122 indivíduos aparentemente saudáveis da área de Minneapolis/St Paul, Minnesota. Estas amostras foram, depois, analisadas com o teste Access EPO. O intervalo esperado fornecido abaixo baseou-se numa análise não paramétrica a 95% de amostras normais.

n	Intervalo de observações (mIU/mL)	Intervalo esperado (mIU/mL)
122	1,48–31,88	2,59–18,50

Os resultados do teste EPO para doentes com patologias diferentes da anemia devem ser interpretados com cautela. Em doentes com eritrocitose causada por hipoxia não compensada, verificam-se níveis elevados de EPO sérica imunoreactiva; em doentes com hipoxia compensada, o nível de EPO imunoreactiva está geralmente dentro da norma e em doentes com policitemia vera, a EPO sérica imunoreactiva é normal ou baixa. Portanto, enquanto um nível elevado de EPO sérica sugere que a eritrocitose seja um fenómeno secundário e um nível baixo de EPO indica a possibilidade de eritropoiese autónoma, um nível normal de EPO sérica não exclui nem a hipoxia nem a produção autónoma de EPO como a causa de eritrocitose.³⁶

Características específicas de desempenho

Comparação de métodos

Uma comparação de 103 valores obtidos com o ensaio Access EPO do sistema de imunoensaio Access e com um kit de ensaio imunoenzimático disponível no mercado forneceu os seguintes dados estatísticos:

n	Intervalo de observações (mIU/mL)	Intercepção (mIU/mL)	Inclinação	Coefficiente de correlação (r)
103	3,36–181,61	-1,360	1,051	0,988

Recuperação da diluição (linearidade)

As diluições em série de duas amostras contendo diversos níveis de EPO natural ou recombinante adicionada e diluída com o calibrador Access EPO Calibrator S0 (zero) forneceram os seguintes dados:

Amostra 1	Concentração esperada (mIU/mL)	Concentração determinada (mIU/mL)	Recuperação (%)
Pura	557,2	557,2	-
1:2	278,6	261,1	94
1:4	139,3	130,0	93
1:8	69,7	64,1	92
1:16	34,9	30,8	88
1:32	17,5	14,7	84
1:64	8,7	6,9	78
1:128	4,4	3,2	73
Recuperação média em%			86

Amostra 2	Concentração esperada (mIU/mL)	Concentração determinada (mIU/mL)	Recuperação (%)
Pura	522,1	522,1	-
1:2	261,0	252,2	97
1:4	130,5	115,2	88
1:8	65,3	59,3	91
1:16	32,6	29,7	91
1:32	16,3	15,4	94
1:64	8,2	8,1	100
1:128	4,1	4,1	100
Recuperação média em%			94

Provas de recuperação

A adição de três níveis diferentes de EPO natural ou recombinante a três amostras de doentes com baixos valores de EPO forneceu os seguintes dados:

Amostra 1	Concentração esperada (mIU/mL)	Concentração determinada (mIU/mL)	Recuperação (%)
Pura	N/A	4,5	-
Baixo	91,2	88,4	97
Médio	208,8	196,0	94
Alto	516,6	479,0	93
Recuperação média em%			95

Amostra 2	Concentração esperada (mIU/mL)	Concentração determinada (mIU/mL)	Recuperação (%)
Pura	N/A	5,4	-
Baixo	9,8	11,2	115
Médio	211,2	239,0	113
Alto	613,9	711,6	116
Recuperação média em%			115

Amostra 3	Concentração esperada (mIU/mL)	Concentração determinada (mIU/mL)	Recuperação (%)
Pura	N/A	4,3	-
Baixo	91,2	96,0	105
Médio	208,8	216,3	104
Alto	516,6	506,7	98
Recuperação média em%			102

Imprecisão

Este ensaio apresenta um $CV \leq 10\%$ com concentrações de EPO > 3 mIU/mL.

Um estudo realizado utilizando materiais de controlo com base em soro humano e pools de soros com e sem adição, incluindo um total de 20 ensaios, 2 replicados por ensaio, durante 10 dias, forneceu os seguintes dados, analisados mediante a análise de variância (ANOVA).³⁷

Amostra	Média (n=40) (mIU/mL)	Intra-execução (DP)	Intra-execução (%CV)	DP total	Imprecisão total (%CV)
1	9,5	0,39	4,1	0,42	4,5
2	18,9	0,86	4,6	1,00	5,3
3	83,1	7,24	8,7	7,24	8,7
4	239,9	5,58	2,3	7,71	3,2
5	473,8	16,06	3,4	25,76	5,4
QC1	9,6	0,30	3,2	0,44	4,6
QC2	38,9	1,03	2,7	1,35	3,5
QC3	123,7	3,64	2,9	5,50	4,4

Especificidade analítica/Interferências

Amostras contendo até a 500 mg/dL de hemoglobina, 40 mg/dL de bilirrubina, 3000 mg/dL de triglicéridos, 3500 mg/dL de proteína (albumina sérica humana), 8000 unidades/dL de heparina, 20 mg/dL de acetaminofeno, 50 mg/dL de ácido acetil-salicílico, 40 mg/dL de ibuprofeno e diluições 1:20 de multivitamínico não afectam a concentração de EPO testada.

A tabela seguinte descreve a reactividade cruzada do ensaio com substâncias com estrutura semelhante a do EPO.

Substância	Analito adicionado	Reatividade cruzada (em peso %)
Receptor da EPO (rhEPO sR)	50 ng/mL	< -0,079
α -2-Macroglobulina	400 mg/dL	< 0,001
Transferrina (saturada de ferro)	200 mg/dL	< 0,001
Transferrina (não saturada)	200 mg/dL	< 0,001
rhEPO Trombopoietina	50 ng/mL	< 0,002
α -1-glicoproteína ácida	80 mg/dL	< 0,001
α -1-Antitripsina	200 mg/dL	< 0,001
Globulinas Alfa e Beta	5 g/dL	< 0,001
Globulinas Gama	5 g/dL	< 0,001

Sensibilidade analítica

O nível mínimo detectável de EPO distinguível de zero (calibrador Access EPO Calibrator S0) com 95% de confiança é $\leq 0,6$ mIU/mL. Este valor é determinado através do processamento duma curva de calibração completa de seis pontos, controlos e dez replicados do calibrador zero em testes múltiplos. O valor de sensibilidade analítica é calculado a partir da curva no ponto que representa dois desvios padrão do sinal do calibrador zero.

EPO CALIBRATORS

REF A16365

Finalidade prevista Os calibradores Access EPO Calibrators são utilizados para calibrar o ensaio Access EPO para a determinação quantitativa dos níveis de EPO no soro e no plasma humanos (heparina) utilizando os Sistemas de Imunoensaio Access.

Resumo e explicação do produto A calibração dum ensaio quantitativo é o processo pelo qual as amostras com concentrações conhecidas de analito (por ex., calibradores de ensaio) são testadas como amostras de doentes a fim de medir a sua resposta. A relação matemática entre as respostas medidas e as concentrações conhecidas de analito define a curva de calibração. Esta relação matemática, ou curva de calibração, é utilizada para converter as medições URL (Unidade Relativa de Luz) de amostras de doentes em concentrações quantitativas específicas de analito.

Rastreabilidade A substância a ser medida (analito) nos calibradores Access EPO Calibrators tem como referência a Segunda Preparação de Referência Internacional da OMS (67/343), uma forma de eritropoietina humana derivada da urina. O processo de rastreabilidade baseia-se na norma EN ISO 17511.

Os valores atribuídos foram estabelecidos usando amostras representativas deste lote de calibrador e são específicos para as metodologias de ensaio dos reagentes Access. Os valores atribuídos por outras metodologias podem ser diferentes. Tais diferenças, se presentes, podem ser causadas por desvios sistemáticos entre os métodos.

Informações sobre o produto

Calibradores Access EPO Calibrators

Nº Cat. A16365: S0, 10,0 mL/recipiente; S1-S5, 2,5 mL/recipiente

- Fornecidos prontos para utilizar.
- Armazenar em posição vertical e refrigerar a 2-10°C.
- Misturar o conteúdo invertendo delicadamente antes da utilização. Evitar a formação de bolhas.
- Estável até ao vencimento do prazo de validade marcado no rótulo quando armazenado a 2-10°C.
- O recipiente permanece estável a 2-10°C por 90 dias depois da abertura.
- Uma possível degradação pode ser indicada por valores de controlo fora do intervalo de variação.
- Consultar o cartão de calibração ou os rótulos dos recipientes para as concentrações exactas.

S0:	Matriz tamponada BSA, < 0,1% de azida sódica e 0,15% de ProClin** 300.
S1, S2, S3, S4, S5:	EPO humana recombinante, matriz tamponada BSA, < 0,1% de azida sódica e 0,1% de sódio-Omadine***.
Cartão de calibração:	1

Avisos e precauções

- Para utilização em diagnóstico *in vitro*.
 - As amostras dos doentes e os produtos hemoderivados podem ser analisados rotineiramente com riscos mínimos utilizando o procedimento descrito. Contudo, deve manusear estes produtos como potencialmente infecciosos de acordo com as precauções gerais e os métodos adequados de laboratórios clínicos, independentemente da origem, tratamento ou certificação anterior. Usar um desinfetante apropriado para a descontaminação. Armazenar e eliminar estes materiais e os respectivos contentores segundo o regulamento e as normas locais.
 - A azida sódica pode reagir com as canalizações de chumbo ou cobre formando azidas metálicas altamente explosivas. Portanto, deixar fluir água em abundância nos tubos durante a eliminação de líquidos para prevenir a acumulação de azidas.²⁴
 - O ProClin 300 pode causar sensibilização cutânea. Evitar entornar ou salpicar este reagente sobre a pele ou as roupas. Em caso de contacto com este reagente, lavar com abundante água e sabão.
 - A Folha dos Dados de Segurança do Material (MSDS) está disponível a pedido.
-

Procedimento

Consultar os respectivos manuais de sistema e/ou o sistema de Ajuda para obter informações sobre os métodos de calibração, a configuração de calibradores, a introdução de solicitações de testes dos calibradores e a visualização de dados de calibração.

Detalhes da calibração

Os calibradores Access EPO Calibrators são fornecidos em # níveis – zero e aproximadamente 5, 25, 125, 375 e 750 mIU/mL. Os dados de calibração do ensaio são válidos por 28 dias.


Os calibradores são analisados em duplicado.

Limitações do procedimento

Se forem notados sinais de contaminação microbiana ou excesso de turvação num reagente, rejeitar o recipiente.

Referências

- 1 Jelkmann W. Erythropoietin: structure, control of production, and function. *Physiol Reviews* 1992; 72: 449–489.
- 2 Goldwasser E, et al. Erythropoietin: the primary regulator of red cell formation. *Handbook of experimental pharmacology*. Sporn, MB and AB Roberts eds., Springer-Verlag, Berlin 1990; 747–770.
- 3 Mossuz P, et al. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis. *Haematologica* 2004; 89: 1194–1198.
- 4 Pearson TC. Evaluation of diagnostic criteria in polycythemia vera. *Semin Hematol* 2001; 38: 21–24.
- 5 Hammond D, Winnick S. Paraneoplastic erythrocytosis and ectopic erythropoietins. *Ann NY Acad Sci* 1974; 230: 219–227.
- 6 Chandra M, et al. Serum immunoreactive erythropoietin levels in patients with polycystic kidney disease as compared with other hemodialysis patients. *Nephron* 1985; 39: 26–29.
- 7 Kenny GM, et al. Erythropoietin levels in Wilms tumor patients. *J Urol* 1970; 104: 758–761.
- 8 Kew MC, et al. Serum erythropoietin concentrations in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1986; 58: 2485–2488.
- 9 Jeffreys RV, et al. Erythropoietin levels in posterior fossa haemangioblastoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 264–266.
- 10 Bohling T, et al. Erythropoietin in capillary hemangioblastoma – an immunohistochemical study. *Acta Neuropathol* 1987; 74: 324–328.
- 11 Waldmann TA, Rosse W. Tumors producing erythropoiesis-stimulating factors. Hemoglobin, its precursors and metabolites. Sundermann, FW and FW Sundermann Jr. Eds, Lippincott, Philadelphia 1964; 276–280.
- 12 Fried W, et al. Leiomyoma and Erythrocytosis: a tumor producing a factor which increases erythropoietin production. Report of case. *Blood* 1968; 31: 813–816.
- 13 Marsden JT, et al. Monitoring erythropoietin therapy for anaemia of chronic renal failure by serum erythropoietin assays. *Ann Clin Biochem* March 1993; 30 (Pt2): 205–206.
- 14 Sherwood JB, Goldwasser E. A radioimmunoassay for erythropoietin. *Blood* 1979; 54: 885–893.
- 15 Means R, Jr, MD. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Current Hematology Reports* 2003; 2: 116–121.
- 16 Baer AN, et al. Blunted erythropoietin response to anaemia in rheumatoid arthritis. *Br J Haematol* 1987; 66: 559–564.
- 17 Spivak JL, et al. Serum immunoreactive erythropoietin in HIV-infected patients. *J Am Med Assoc* 1989; No. 21, 261: 3104–3107.
- 18 Miller CB, et al. Decreased erythropoietin response in patients with anemia of cancer. *New Engl J Med* 1990; 322: 1689–1692.
- 19 Means RT, Sanford BK. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992; 80(7): 1639–1647.
- 20 Jelkmann W, et al. Modulation of the production of erythropoietin by cytokines: in vitro studies and their clinical applications. *Contr Nephrol* 1990; 87: 68–77.
- 21 Procrit Product Insert, June 1994. Amgen Inc., Thousand Oaks, CA; Version 638-10-979-3.
- 22 Ludwig H, et al. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood*, 1994; 84: 1056–1063.
- 23 Henry D, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia associated with human immunodeficiency virus (HIV) infection and zidovudine therapy. *Ann Inter Med* 1992; 117: 739–748.
- 24 DHHS (NIOSH) Publication No. 78-127, August 1976. Current Intelligence Bulletin 13 - Explosive Azide Hazard. Available <http://www.cdc.gov/niosh>.
- 25 Approved Guideline – Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens, H18-A2. 1999. National Committee for Clinical Laboratory Standards.
- 26 Miller ME, et al. Diurnal levels of immunoreactive erythropoietin in normal subjects and subjects with chronic lung disease. *Br J Haematol* 1981; 49: 189–200.
- 27 Wide L, et al. Circadian rhythm of erythropoietin in human serum. *Br J Haematol* 1989; 72: 85–90.
- 28 Cahan C, et al. Diurnal variations in serum erythropoietin levels in healthy subjects and sleep apnea patients. *J Appl Physiol* 1992; 72: 2112–2117.
- 29 Cembrowski GS, Carey RN. Laboratory quality management: QC & QA. ASCP Press, Chicago, IL, 1989.
- 30 Kricka, L. Interferences in immunoassays – still a threat. *Clin Chem* 2000; 46: 1037.
- 31 Bjerner J, et al. Immunometric assay interference: incidence and prevention. *Clin Chem* 2002; 48: 613–621.
- 32 Jelkmann W. Renal erythropoietin: properties and production. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1986; 104: 139–215.
- 33 Cotes MP. Anomalies in circulating erythropoietin levels. *Annals of NY Acad Sci* 1994; 718: 103–110.
- 34 Wintrobe's clinical hematology, ninth edition. Edited by Lee GR, Bithell TC, et al. Lea & Febiger, Philadelphia 1993; pages 93–94.
- 35 Fairbanks V. Q & A. *CAP Today* Nov 1996; page 88.
- 36 Spivak JL. Erythrocytosis. *Hematology: Basic Principles and Practice*. Edited by Hoffman R, Benz J, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE. 1995; Chapter 37: 484–491.
- 37 Approved Guideline – Evaluation of precision performance of clinical chemistry devices, EP5-A. 1999, National Committee for Clinical Laboratory Standards.

Desenvolvido e fabricado em colaboração com ****

Access, SYNCHRON LX, UniCel, DxI e o logotipo Beckman Coulter são marcas registradas da Beckman Coulter, Inc.

*Lumi-Phos é uma marca registrada da Lumigen, Inc.

**ProClin é uma marca registrada da Companhia Rohm e Haas ou de suas subsidiárias e filiais.

***Omadine é uma marca registrada da Olin Corporation.

****R&D Systems e respectivo logotipo são marcas registradas da TECHNE Corporation.



Reagent fabricado por:
Beckman Coulter, Inc.
4300 N. Harbor Blvd.
Fullerton, CA 92835 U.S.A.



Beckman Coulter Ireland Inc.
Mervue Business Park,
Mervue, Galway,
Ireland 353 91 774068



Calibrator fabricado para:
Beckman Coulter, Inc.
4300 N. Harbor Blvd.
Fullerton, CA 92835 U.S.A.

輸入販売元:
ベックマン・コープター株式会社
〒105-0001
東京都港区虎ノ門 3-5-1

生产商: 贝克曼库尔特有限公司,
美国加利福尼亚州富勒顿市, 邮编: 92835,
电话: (001) 714-871-4848

Impresso nos Estados Unidos da América
Fabricado nos Estados Unidos da América
Revisado em Agosto 2005

