

DIGOXIN

REF 33710

Finalidade do teste O teste Access Digoxin é um imunoensaio quimioluminescente com partículas paramagnéticas para a determinação quantitativa dos níveis de digoxina no soro humano utilizando os Sistemas de Imunoensaio Access.

Resumo e explicação do teste A digoxina é um potente glicosídeo cardíaco extraído das folhas da *Digitalis lanta*. Este glicosídeo é um medicamento largamente prescrito no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, da fibrilação auricular, do flutter auricular, da taquicardia supraventricular e de outros distúrbios cardíacos. O tratamento com a digoxina proporciona um aumento da contractilidade cardíaca, uma diminuição da velocidade de condução e uma redução da frequência cardíaca.^{1,2,3}

A aplicação terapêutica da digoxina é restrita. Os efeitos buscados tornam-se exagerados com uma administração excessiva de digoxina, o que pode causar condições difíceis de se distinguir dos sintomas cardíacos originais. Associada à aplicação terapêutica que vai de restrita à tóxica, há também uma variabilidade considerável na resposta do paciente à mesma dose. Em diferentes pacientes, doses idênticas de digoxina resultam em níveis séricos diferentes, sobretudo por causa da variação na sensibilidade miocárdica, absorção, tipo de dieta e eliminação do medicamento de cada indivíduo. A variabilidade na biodisponibilidade das diferentes formulações do medicamento e das diversas interações com outros fármacos, especialmente aqueles que afectam o equilíbrio electrolítico, tais como os diuréticos, também afectam as respostas individuais dos pacientes. A medição duma amostra de soro colhida 6–8 horas após a administração de digoxina permite calibrar os níveis deste glicosídeo no soro e nos tecidos. A monitorização dos níveis de digoxina pode ajudar os médicos a regular a sua dosagem.^{1,2,3}

Princípios do teste O teste Access Digoxin é um ensaio imunoenzimático competitivo. Uma amostra é adicionada a um recipiente de reacção contendo anticorpo antidigoxina, conjugado digoxina-fosfatase alcalina e partículas paramagnéticas revestidas com anticorpo de captura de cabra anti-coelho. A digoxina contida na amostra compete com o conjugado digoxina-fosfatase alcalina pelos locais de ligação numa quantidade limitada de anticorpo específico antidigoxina. Os complexos antigénio-anticorpo resultantes ligam-se ao anticorpo de captura na fase sólida. 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 inversamente proporcional à concentração de digoxina 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 Digoxin**

Nº Cat. 33710: 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 aparelho.
- Estável até ao vencimento do prazo de validade marcado na etiqueta quando armazenado a 2–10°C.

- Estável a 2–10°C por 14 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-coelho suspensa em solução salina tamponada TRIS, com surfactante, matriz de albumina sérica bovina (BSA), < 0,1% de azida sódica e 0,0125% de Cosmocil** CQ.
R1b:	Conjugado digoxina-fosfatase alcalina (bovina) em solução salina tamponada TRIS, com surfactante, matriz de BSA, < 0,1% de azida sódica e 0,0125% de Cosmocil CQ.
R1c:	Anticorpo de coelho antidigoxina em solução salina tamponada TRIS, com surfactante, matriz de BSA, IgG de coelho, < 0,1% de azida sódica e 0,0125% de Cosmocil CQ.

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.⁴
- A Folha dos Dados de Segurança do Material (MSDS) está disponível a pedido.

Colheita e preparação da amostra

1. Soro é a amostra aconselhada. Para obter concentrações estáveis de digoxina sérica, as amostras de sangue devem ser colhidas 6-8 horas após a dose diária ou imediatamente antes da dose seguinte programada.
2. Seguir as recomendações abaixo para manusear, analisar e armazenar amostras de sangue:⁵
 - 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 48 horas, ou no caso de amostras a serem expedidas, congelar a -20°C ou a temperatura mais baixa.
 - As amostras podem ser descongeladas somente uma vez.
3. 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.

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.

Materiais fornecidos

R1 Kits de reagentes Access Digoxin

Materiais necessários mas não fornecidos

1. Calibradores: Access Digoxin Calibrators
Fornecido em zero e aproximadamente 0,5; 1,0; 2,0; 4,0 e 6,0 ng/mL (0,6; 1,3; 2,6; 5,1 e 7,7 nmol/L).
Nº Cat. 33715
 2. Materiais do Controle 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 aparelho. Não inverter embalagens abertas (perfuradas).
 3. Usar cinquenta e cinco (55) 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 ng/mL. Para mudar essas unidades de medida para o Sistema Internacional de Unidades (unidades do SI), nmol/L, consultar os respectivos manuais de sistema e/ou o sistema de Ajuda. Para converter as concentrações manualmente para o Sistema Internacional, multiplicar ng/mL pelo factor de multiplicação 1,281.
-

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 Digoxin, 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.⁶ Utilizar materiais de controlo de qualidade disponíveis no mercado que cubram pelo menos dois 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 0,20–6,0 ng/mL [0,3–7,7 nmol/L]).
 - 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., < 0,20 ng/mL [$< 0,3$ nmol/L]).
 - Se uma amostra contém uma quantidade maior que o valor estabelecido do calibrador mais alto Access Digoxin Calibrator (S5), registar os resultados como maiores que aquele valor (por ex., > 6,0 ng/mL [$> 7,7$ nmol/L]). Alternativamente, diluir um volume de amostra com um volume de calibrador Access Digoxin Calibrator S0 (zero), também disponível como Access Digoxin Calibrator S0 N° Cat. 33716. Consultar os respectivos manuais de sistema e/ou o sistema de Ajuda para as instruções sobre a introdução duma 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.^{7,8}

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 Digoxin 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. Os metabolitos da digoxina, os glicosídeos cardíacos e alguns medicamentos sintéticos de tipo esteróide podem interferir na análise da digoxina devido à reactividade cruzada com o anticorpo específico da digoxina.⁹ Além disso, Valdes refere que a presença do Factor Imunoreactivo endógeno do Tipo da Digoxina (DLIF) em algumas amostras pode interferir na amostra por causa da reactividade cruzada com o anticorpo específico da digoxina.¹⁰ Níveis de digoxina aparentemente tóxicos podem ocorrer em doentes submetidos a tratamento tanto com digoxina como com diuréticos, por causa dos desequilíbrios electrolíticos, não por reactividade cruzada do ensaio.²
-

Valores esperados

1. Na relação entre as concentrações séricas de digoxina e a dosagem administrada, existem consideráveis variações entre os indivíduos. Além disso, a aplicação terapêutica é restrita e

- varia de indivíduo a indivíduo. Outros factores tais como a idade, as condições gerais, o estado cardiovascular e a função renal também influenciam a dose terapêutica apropriada.²
- Os níveis terapêuticos estáveis para os adultos vão de 1 a 2 ng/mL (1,3–2,6 nmol/L). Níveis de digoxina no soro acima de 2 ng/mL (2,6 nmol/L) geralmente produzem sintomas de toxicidade, mas não em todos os indivíduos.²
 - Para as crianças, podem-se obter níveis terapêuticos adequados com concentrações séricas de digoxina de 1,1–1,7 ng/mL (1,4–2,2 nmol/L).²
 - Embora recém-nascidos e crianças pequenas possam tolerar níveis mais altos de digoxina, a experiência demonstra que concentrações maiores que 2 ng/mL (2,6 nmol/L) produzem pouco ou nenhum efeito terapêutico adicional.²
 - Cada laboratório deve estabelecer os seus próprios intervalos de referência para garantir uma representação adequada de populações específicas.

Características específicas de desempenho

Comparação de métodos

Uma comparação de 297 valores obtidos com o ensaio Access Digoxin do sistema de imunoensaio Access e com um sistema de imunoensaio disponível no mercado forneceu os seguintes dados estatísticos:

n	Intervalo de observações (ng/mL)	Intercepção (ng/mL)	Inclinação	Coefficiente de correlação (r)
297	0,34–4,46	0,033	0,998	0,978

Recuperação da diluição (linearidade)

Diluições múltiplas de duas amostras contendo vários níveis de digoxina com o calibrador Access Digoxin Calibrator S0 (zero) forneceram os seguintes dados:

Amostra 1	Concentração esperada (ng/mL)	Concentração determinada (ng/mL)	Recuperação (%)
Pura	N/A	1,86	N/A
1/1,4	1,33	1,30	97,7
1/1,8	1,03	1,10	106,8
1/2,3	0,81	0,85	104,9
1/3,5	0,53	0,57	107,5
Recuperação média em%			104,2

Amostra 2	Concentração esperada (ng/mL)	Concentração determinada (ng/mL)	Recuperação (%)
Pura	N/A	1,99	N/A
1/1,4	1,42	1,43	100,7
1/1,8	1,11	1,11	100,0
1/2,4	0,83	0,88	106,0
1/3,6	0,55	0,58	105,5
Recuperação média em%			103,1

Provas de recuperação

A adição de quatro níveis diferentes de digoxina a duas amostras de doentes com baixos valores de digoxina forneceram os seguintes dados:

Amostra 1	Concentração esperada (ng/mL)	Concentração determinada (ng/mL)	Recuperação (%)
Pura	N/A	0,89	N/A
Baixo	1,42	1,53	107,7
Médio	1,81	2,03	112,2
Médio-Alto	2,52	2,77	109,9
Alto	3,12	3,30	105,8
Recuperação média em%			108,9

Amostra 2	Concentração esperada (ng/mL)	Concentração determinada (ng/mL)	Recuperação (%)
Pura	N/A	0,93	N/A
Baixo	1,45	1,44	99,3
Médio	1,83	1,96	107,1
Médio-Alto	2,55	2,77	108,6
Alto	3,15	3,40	107,9
Recuperação média em%			05,7

Imprecisão

Este ensaio apresenta uma imprecisão total de menos de 10% em todo o intervalo de análise. Um estudo realizado utilizando material de controlo com base em soro humano disponível no mercado incluindo um total de 1-2 testes por dia, 3 replicados por teste, no decorrer de 15 dias, forneceu os seguintes dados, examinados através da análise de variância (ANOVA):^{11,12}

Amostra	Média geral (n=89) (ng/mL)	Intra-execução (%CV)	Imprecisão total (%CV)
Baixo	0,67	5,7	7,5
Médio	1,90	3,6	5,2
Alto	2,97	3,2	4,0

Especificidade analítica / Interferências

Amostras contendo até a 10 mg/dL (171 µmol/L) de bilirrubina, amostras lipémicas contendo o equivalente a 1800 mg/dL (20,32 mmol/L) de triglicéridos e amostras hemolisadas contendo até a 1000 mg/dL (10 g/L) de hemoglobina não afectam a concentração do digoxina testada. Além disso, 3 g/dL (30 g/L) de albumina humana adicionada à albumina endógena contida na amostra não afectam a concentração de digoxina testada.

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

Substância	Analito adicionado (ng/mL)	Reatividade cruzada (%)
Digoxina	1	103
Digitoxina	10	2,902
Digitoxigenina	10	1,926
Ouabaína	1000	0,0202
Prednisona	1000	0,0008
Espironolactona	1000	0,0053
Digoxigenina	1,0	68,38
Aldosterona	100	0,0290
Cortisol	1000	0,0001
Furosemida	1000	0,0001
Progesterona	1000	0,0023
Testosterona	1000	0,0007

Sensibilidade analítica

O nível mínimo detectável de digoxina distinguível de zero (calibrador Access Digoxin Calibrator S0) com 95% de confiança é 0,20 ng/mL (0,3 nmol/L). Este valor é determinado através do processamento duma curva de calibração completa de seis pontos, controlos e 10 replicados do calibrador zero em testes múltiplos. O valor de sensibilidade analítica é interpolado a partir da curva no ponto que representa dois desvios padrão do sinal médio medido no calibrador zero.

DIGOXIN CALIBRATORS

REF 33715

Finalidade do produto Os calibradores Access Digoxin Calibrators são utilizados para calibrar o ensaio Access Digoxin para a determinação quantitativa dos níveis de digoxina no soro humano 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.

Padronização A substância a ser medida (analito) nos calibradores Access Digoxin Calibrators tem como referência material de referência para a Digoxina da Farmacopeia Americana (USP). O processo de padronização baseia-se na norma prEN 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 entre os métodos.

Informações sobre o produto Access Digoxin Calibrators
Nº Cat. 33715: S0-S5, 4,0 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 na etiqueta quando armazenado a 2-10°C.
- Uma possível degradação pode ser indicada por valores de controlo fora do intervalo de variação.
- Consultar o cartão de calibração ou as etiquetas dos recipientes para as concentrações exactas.

S0:	Soro humano, < 0,1% de azida sódica e 0,025% de Cosmocil** CQ. Contém 0,0 ng/mL (nmol/L) de digoxina.
S1, S2, S3, S4, S5:	Digoxina em soro humano em níveis de aproximadamente 0,5; 1,0; 2,0; 4,0 e 6,0 ng/mL (0,6; 1,3; 2,6; 5,1 e 7,7 nmol/L), respectivamente, com < 0,1% de azida sódica e 0,025% de Cosmocil CQ.
Cartão de calibração:	1

Avisos e precauções

- Para utilização em diagnóstico *in vitro*.
- O material de origem humana utilizado na preparação do reagente foi testado e considerado não reactivo ao antigénio de superfície da Hepatite B (HBs Ag), aos anticorpos do vírus da

Hepatite C (HCV) e aos anticorpos do vírus da Imunodeficiência humana (HIV-1 e HIV-2). Dado que nenhum método de ensaio conhecido pode oferecer a segurança completa da ausência de agentes infecciosos, manusear os reagentes e as amostras dos doentes como potencialmente infecciosos.¹³

- Cada pool de soro/plasma usado na preparação deste produto foi testado e considerado negativo para a presença de fibrinogénio.
 - 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.⁴
 - 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 Digoxin Calibrators são fornecidos em seis níveis - zero e aproximadamente 0,5; 1,0; 2,0; 4,0 e 6,0 ng/mL – preparados gravimetricamente a partir de cristais de digoxina e soro humano. 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 Moe G and Farah A. Digitalis and allied cardiac glycosides. In The Pharmacological Basis of Therapeutics. 1975; 653. Edited by Goodman L and Gilman A. New York: MacMillan Publishing Co. Inc.
- 2 Cardiac Drugs. In American hospital formulary service 1989; 742-753. Edited by McEvoy, GK.
- 3 Lanoxin. Physicians desk reference: 791. 1991. New Jersey: Medical Economics Co.
- 4 Manual Guide – Safety Management, No. CDC-22, Decontamination of Laboratory Sink Drains to Remove Azide Salts. April 30, 1976. Atlanta GA: Centers for Disease Control.
- 5 Approved Standard – Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture – H3-A4. 1998. National Committee for Clinical Laboratory Standards, 4th edition.
- 6 Cembrowski GS, Carey RN. Laboratory quality management: QC & QA. ASCP Press, Chicago, IL, 1989.
- 7 Kricka, L. Interferences in immunoassays – still a threat. Clin Chem 2000; 46: 1037.
- 8 Bjerner J, et al. Immunometric assay interference: incidence and prevention. Clin Chem 2002; 48: 613–621.
- 9 Zeegers, JJW, et al. The radio-immunoassay of plasma digoxin. Clinica Chimica Acta, 1973; 44, 109-117.
- 10 Valdes, R Jr. Endogenous digoxin-like immunoreactive factors: impact on digoxin measurements and potential physiological implications. Clinical Chemistry, 1985; 31,9: 1525.
- 11 Approved Guideline – Evaluation of precision performance of clinical chemistry devices, EP5-A. 1999. National Committee for Clinical Laboratory Standards.
- 12 Krouwer, JS, Rabinowitz, R. How to improve estimates of imprecision. Clinical Chemistry, 1984; 30: 290-292.
- 13 HHS Publication No 93-8395, 3rd ed., May 1993. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Washington, DC: U.S. Government Printing Office.

Access, SYNCHRON LX, UniCel 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.



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

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

Impresso nos Estados Unidos da América
Fabricado nos Estados Unidos da América
Revisado em Julho 2004

EC REP

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

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

