

GCAL[®] NEPH Calprotectin para o sistemas BN[™] II, Atellica[®] NEPH 630 e BN ProSpec[®] da Siemens Healthineers

SMN 10873737

Para uso no diagnóstico *in vitro* por profissionais de laboratório.

Este documento descreve a utilização geral do produto supramencionado. Consulte as definições específicas do instrumento nas notas de aplicação disponíveis mediante pedido através de marketing@gentian.com.

Finalidade prevista

O GCAL[®] NEPH Immunoassay é um ensaio imunonefelométrico que se destina à determinação quantitativa *in vitro* da calprotectina, uma proteína neutrofílica que é um marcador de inflamação, em amostras humanas de plasma com heparina de lítio e de soro. O GCAL[®] NEPH Immunoassay destina-se à utilização em analisadores clínicos automáticos por utilizadores profissionais de laboratório. Utilizado em conjunto com outros resultados laboratoriais e avaliações clínicas, o GCAL[®] NEPH destina-se a ser utilizado como auxiliar na deteção e avaliação da inflamação e da resposta inflamatória a infeções.

Resumo e explicação do teste

A calprotectina é uma proteína heterodimérica S100A8/A9 com uma massa molecular de 24 kDa, composta por duas proteínas S100A8 e S100A9 de ligação ao Ca²⁺ (também designadas por proteínas 8 e 14 relacionadas à mieloide [MRP8 e MRP14]). A calprotectina é encontrada predominantemente nos neutrófilos onde corresponde a, aproximadamente, 50% do teor proteico do citosol [1, 2]. Os granulócitos neutrófilos são uma das primeiras células a responder a inflamação e infeção bacteriana [3]. A calprotectina é libertada de neutrófilos ativadas e os seus principais efeitos biológicos após essa libertação são o sequestro de iões [3] e a ligação ao recetor *Toll-like 4* (TLR4) e ao recetor de produtos finais da glicação avançada (*Receptor of Advanced Glycation Endproducts*, RAGE) que desencadeiam uma resposta inflamatória [1, 2, 4]. Em poucas horas, a calprotectina aumenta até 100 vezes no sangue (em resposta a bactérias ou endotoxinas [5]) e é considerada um importante marcador da inflamação [1, 2, 5-7].

A calprotectina é um indicador de ativação fagocitária mais sensível do que os parâmetros convencionais de inflamação [4]. Consequentemente, existe uma forte correlação com a inflamação de várias doenças agudas e crónicas, o que torna esta proteína um parâmetro sensível para avaliação da atividade da doença e a resposta ao tratamento em doentes individuais [4].

Padronização do calibrador

Não existe nenhum padrão internacional disponível para a calprotectina. Por conseguinte, a rastreabilidade é estabelecida de acordo com a secção 5.6 da norma ISO 17511 [16] em que o nível de entrada metrológico mais elevado é o procedimento de medição selecionado pelo fabricante. O calibrador é rastreável para uma solução de calprotectina recombinante de elevada pureza, um valor atribuído pela determinação de proteínas totais por UV280 e coeficiente de extinção conhecido. Um calibrador de trabalho do material recombinante puro na matriz do calibrador é utilizado com os procedimentos de medição estabelecidos pelo fabricante para atribuir, através de um protocolo de transferência de valor publicado, o valor aos calibradores do produto [8].

Princípio do ensaio

O GCAL[®] NEPH Immunoassay é um imunensaio nefelométrico melhorado por partículas (*particle-enhanced nephelometric immunoassay*, PENIA). A amostra de plasma com heparina de lítio ou de soro é misturada com as imunopartículas de GCAL[®] NEPH. A

calprotectina da amostra e os anticorpos anticalprotectina da solução de imunopartículas ligam-se para formar agregados que aumentam a turvação da solução. O grau de turvação é proporcional à concentração de calprotectina, o que pode ser quantificado por uma curva de calibração padrão estabelecida.

Componentes do kit de ensaio

Produtos fornecidos	
GCAL [®] NEPH Calprotectin	SMN 10873737 (REF 1701)
<ul style="list-style-type: none"> R1 Supplement (2,0 mL) 3 x R2 Reagent (1,9 mL) 	
Produtos necessários, mas não fornecidos	
GCAL [®] NEPH Calibrator (3 x 0,6 mL)	SMN 10873735 (REF 1712)
GCAL [®] NEPH Controls (2 níveis, cada 3 x 1,1 mL)	SMN 10873736 (REF 1719)
Diluyente N (Siemens Healthineers)	REF OUMT65
Rolhas antievaporação BN II (opcional) (Siemens Healthineers)	REF OVLE21
Sistema BN [™] II, sistema Atellica NEPH [®] 630 ou sistema BN ProSpec [®] (Siemens Healthineers)	

Todos os produtos GCAL[®] NEPH estão prontos a ser utilizados.

Composição

Tampão de reação 1 (R1, 2,0 mL de ingrediente inativo): GCAL[®] NEPH Supplement. A R1 é uma solução salina tamponada MOPS [ácido 3-(N-morfolino)-propanossulfónico] que contém proteínas e conservante ProClin[®] 950.

Tampão de reação 2 (R2, 1,9 mL de ingrediente ativo): GCAL[®] NEPH Reagent. O R2 contém uma fração de imunoglobulina purificada direcionada contra a calprotectina humana, que se liga covalentemente a nanopartículas de látex. A solução é preservada com ProClin[®] 950.

Identificação dos perigos



Pictogramas de perigo (CLP):

GHS07

Palavra-sinal (CLP): Atenção

Contém: 2-metilisotiazol-3(2H)-ona

Advertências de perigo (CLP)

H317 - Pode provocar uma reacção alérgica cutânea.

Recomendações de prudência (CLP)

P280 - Usar protecção ocular, luvas de protecção, vestuário de protecção.

P302+P352 - SE ENTRAR EM CONTACTO COM A PELE: lavar com sabonete e água abundantes.

P305+P351+P338 - SE ENTRAR EM CONTACTO COM OS OLHOS: enxaguar cuidadosamente com água durante vários minutos. Se usar lentes de contacto, retire-as, se tal lhe for possível. Continuar a enxaguar.

P337+P313 - Caso a irritação ocular persista: Consulte um médico.

P333+P313 - Em caso de irritação ou erupção cutânea: Consulte um médico.

P362+P364 - Retirar a roupa contaminada e lavá-la antes de voltar a usar.

Entrar em contacto com o seu distribuidor local para obter a ficha de dados de segurança (SDS) ou Gentian em marketing@gentian.com.

Advertências e precauções

1. Contém substâncias de origem humana ou animal e deve ser considerado como material potencialmente infeccioso. Manusear com cuidado e eliminar de acordo com os regulamentos locais.
2. Os reagentes que contêm MOPS/Tween (R1) e EDTA (R2) podem causar irritação nos olhos, nas vias aéreas e na pele. Manusear com o devido cuidado e não ingerir.
3. O R1 contém proteínas aviárias. Manusear com o devido cuidado para evitar reações alérgicas cutâneas.
4. A exposição pode provocar irritação cutânea e ocular.
5. Evitar o contacto com materiais incompatíveis.
6. Evitar a exposição ao calor e à luz solar direta.

Instruções de manuseamento adicionais

1. Este teste destina-se apenas ao uso *in vitro* e tem de ser manuseado por profissionais de laboratório.
2. Utilizar apenas aplicações de instrumentos validadas e aprovadas.
3. Não utilizar produtos após o fim do prazo de validade.
4. Não misturar reagentes de lotes diferentes nem trocar de tampas de reagentes, controlos, calibradores e lotes.
5. Após a utilização dos reagentes, calibradores e controlos, voltar a fechar cuidadosamente as tampas para evitar a evaporação.

Conservação e estabilidade dos reagentes

Todos os produtos fornecidos no GCAL® NEPH Immunoassay têm de ser conservados a 2 °C-8°C. O prazo de validade está impresso nos rótulos. Verificou-se que a estabilidade em uso dos reagentes GCAL® NEPH foi de pelo menos 7 dias no instrumento BNTM II, e de 5 semanas no instrumento BN ProSpec®, em um estudo realizado no analisador e baseado na diretriz EP25 do CLSI [17].

Colheita e manuseamento de amostras

O material de amostra necessário é plasma com heparina de lítio ou soro. A Gentian recomenda plasma com heparina de lítio e tubos sem gel. Recomenda-se que a análise seja feita em amostras o mais frescas possível. Deve aguardar-se 30 minutos antes do processamento das amostras de soro. Centrifugar a amostra dentro de 2 horas após a colheita de sangue e transferir o plasma ou a fração de soro imediatamente para outro tubo. Não troque tubos com e sem gel. Testes de estabilidade da amostra demonstraram que a calprotectina se manteve estável durante, pelo menos, 48 horas após a centrifugação a 2-8 °C. Misture bem as amostras antes de analisar.

Características de desempenho

Os resultados referem-se à validação do GCAL® NEPH Immunoassay num único BN™ II instrument com 3 lotes de reagentes, salvo indicação em contrário.

Intervalo de medição

O intervalo de medição do GCAL® NEPH Immunoassay encontrado foi de 0,4-10,6 mg/L em amostras de plasma com heparina de lítio e de soro. O intervalo de medição exato é específico do calibrador; consulte a folha de valores analíticos para os valores do calibrador específicos do lote (disponível em www.gentian.com) e as notas de aplicação específicas do instrumento.

Sensibilidade analítica

A sensibilidade analítica do GCAL® NEPH Immunoassay foi testada num estudo que incluiu 4 amostras por concentração testada, baseado na diretriz EP17 do CLSI [18]. O limite de quantificação (LoQ) é definido como a menor quantidade de um analito que pode ser detetada com precisão e para a qual o erro total satisfaz os requisitos de exatidão. O

LoQ do GCAL® NEPH Immunoassay medido foi de 0,42 mg/L em amostras de plasma com heparina de lítio e de soro.

Precisão

A precisão do GCAL® NEPH Immunoassay foi testada num estudo de precisão de 20 dias, baseado na diretriz EP05 do CLSI [21]. Três (3) amostras de soro e 2 amostras de heparina de lítio e 2 controlos foram medidas 40 vezes com 2 réplicas (n = 80). A imprecisão total de 3 lotes situou-se abaixo de 6,4% para todas as amostras e controlos com concentração de calprotectina $\geq 1,0$ mg/L e abaixo de 10,4% para todas as amostras e controlos com concentração de calprotectina $< 1,0$ mg/L. Consulte na tabela os resultados detalhados para um lote representativo.

ID da amostra	Média [mg/L]	Dentro de		Entre	
		CV da execução [%]	CV laboratorial [%]	CV da execução [%]	CV diário [%]
P1	0,94	2,48	5,67	1,44	4,89
P2	7,79	3,76	6,31	0,00	5,07
S1	0,52	4,16	8,29	3,44	6,29
S2	1,79	1,80	4,41	0,72	3,96
S3	17,23	2,65	4,29	1,25	3,13
CL	0,98	2,85	5,61	0,36	4,82
CH	5,03	2,94	3,83	0,00	2,45

Especificidade analítica e limitações

A interferência foi testada num estudo baseado na diretriz EP07 do CLSI [23]. Como os anticorpos no GCAL® NEPH Immunoassay são de origem aviária, não há interferência devido ao fator reumatoide nas amostras [15]. As potenciais substâncias interferentes listadas na tabela abaixo foram adicionadas a uma amostra de plasma com heparina de lítio humano e a uma amostra de soro humano, utilizando um lote. Não foi detetada qualquer diferença clinicamente relevante nas concentrações interferentes testadas.

Potenciais interferentes	Concentração sem interferência
Hemoglobina	8 g/L
Intralipid	10 g/L
Bilirrubina	0,6 mg/L

Linearidade

O intervalo de linearidade do GCAL® NEPH Immunoassay foi determinado como sendo de 0,33-21,4 mg/L em amostras de plasma com heparina de lítio e de 0,37-20,6 mg/L em amostras de soro num estudo de linearidade com 11 amostras, baseado na diretriz EP06 do CLSI [19].

Zona de segurança

Num estudo baseado na diretriz EP34 do CLSI [20], não se observou efeito de excesso de antigénio em amostras abaixo de 104 mg/L para o GCAL® NEPH Immunoassay. Amostras com uma concentração de calprotectina acima do calibrador mais alto e até 104 mg/L devolvem um valor acima do calibrador mais alto e são sinalizadas para repetição da análise com diluição automática.

Variação nos instrumentos

Os resultados obtidos com o GCAL® NEPH Immunoassay no instrumento BN™ II em 2 locais diferentes foram comparados utilizando a regressão de *Passing-Bablok* num estudo baseado na diretriz EP09 do CLSI [22]. Consulte na tabela os resultados para um lote representativo.

n	Intervalo de amostras [mg/L]	Termo	Co-eficiente	IC 95%
		Intersecção	-0,03	[-0,08, 0,03]
119	0,57-20,65	Declive	1,00	[0,97, 1,03]
		R ²	0,97	

Recuperação

A recuperação foi analisada, adicionando uma amostra de analito alto a uma amostra de analito baixo de acordo com *Westgard* [14]. O GCAL® NEPH Immunoassay teve uma recuperação de 104-118%.

Comparação de métodos

Num estudo base da diretriz EP09 do CLSI [22], os resultados obtidos com o GCAL® NEPH Immunoassay no instrumento BN™ II foram comparados com os resultados do Gentian Calprotectin Immunoassay (GCAL®) no instrumento Cobas c501 (Roche). Os resultados de 3 lotes diferentes e de 127 amostras, variando de 0,6-21 mg/L para ambas as amostras de plasma com heparina de lítio e de soro, mostraram uma elevada equivalência com R² a variar de 0,989-0,992 e recuperação entre 95-101%.

Procedimento do ensaio

Preparação dos reagentes

Os reagentes estão prontos a ser utilizados. Misture os reagentes suavemente antes de os colocar nas posições de reagentes atribuídas. Os frascos de reagentes encaixam diretamente no suporte do instrumento.

Estabelecimento da curva de calibração

Consulte as instruções de uso Gentian GCAL® NEPH Calibrator (REF SMN10873735) disponível em www.gentian.com.

Controles de controle de qualidade

Consulte as instruções de uso do Gentian GCAL® NEPH Controls (REF SMN10873736) disponível em www.gentian.com.

Medição das amostras dos doentes

Quando uma curva de calibração válida tiver sido estabelecida e os valores de controlo se situarem no intervalo definido, as amostras de plasma com heparina de lítio ou soro podem ser medidas. Certifique-se de que existe um volume de amostra mínimo nos copos/tubos de amostra e analise as amostras de acordo com as instruções fornecidas no manual do instrumento.

Resultados

Os resultados são calculados automaticamente pelo instrumento para todas as aplicações estabelecidas para o GCAL® NEPH Immunoassay. Os resultados são apresentados em mg/L.

Desempenho clínico

O GCAL® NEPH Immunoassay é desenvolvido com os mesmos anticorpos que o Gentian Calprotectin (GCAL®) Immunoassay, tendo, por conseguinte, o mesmo analito como alvo. O GCAL® NEPH foi desenvolvido para alinhar com os níveis de Gentian Calprotectin (GCAL®) Immunoassay reportados, pelo que os resultados podem ser comparados diretamente. Foi realizada uma comparação pormenorizada dos métodos de GCAL® NEPH e Gentian Calprotectin (GCAL®) Immunoassay, que demonstrou equivalência. Por conseguinte, o desempenho clínico do GCAL® NEPH está diretamente relacionado com os resultados obtidos com o imunoensaio de calprotectina da Gentian.

O desempenho clínico do Gentian Calprotectin (GCAL®) Immunoassay foi avaliado em estudos clínicos [11-12, 25]. Os *cut-offs* específicos e as características do desempenho clínico estão resumidos abaixo. As

especificações clínicas, incluindo o *cut-off* e as características de desempenho estão dependentes do tipo de amostra e da área da doença. Por este motivo, recomenda-se que todos os laboratórios determinem os valores de *cut-off* locais, porque os valores podem variar dependendo do tipo de amostra, da população testada e do ponto de decisão clínica.

[Havelka A, et al. Scientific reports. 2020 \[11\].](#)

Discriminação entre doentes com pneumonia bacteriana e infeções respiratórias virais

Parâmetro	Valor	IC 95%
<i>Cut-off</i> [mg/L]	2,37	
Área ROC	0,775	[0,667, 0,861]
Sensibilidade [%]	60	[44, 75]
Especificidade [%]	79	[63, 90]
LR+	2,9	[1,5, 5,6]
LR-	0,5	[0,3, 0,8]
PPV [%]	84*	
NPV [%]	53*	

Abreviaturas: ROC: curva operacional do recetor, LR+: razão de verosimilhança positiva, LR-: razão de verosimilhança negativa

*Calculado com base na prevalência de infeções bacterianas a partir da amostra do estudo: 64% (71/(71+40))

Discriminação entre doentes com pneumonia por micoplasma e infeções respiratórias virais

Parâmetro	Valor	IC 95%
<i>Cut-off</i> [mg/L]	2,37	
Área ROC	0,883	[0,774, 0,952]
Sensibilidade [%]	91	[71, 99]
Especificidade [%]	77	[67, 93]
LR+	3,9	[2,2, 7,1]
LR-	0,12	[0,03, 0,4]
PPV [%]	70*	
NPV [%]	93*	

Abreviaturas: ROC: curva operacional do recetor, LR+: razão de verosimilhança positiva, LR-: razão de verosimilhança negativa

*Calculado com base na prevalência de infeções por micoplasma a partir da amostra do estudo: 38% (24/(24+40))

O estudo incluiu 279 participantes (144 controlos saudáveis assintomáticos, 71 com infeções bacterianas, 24 com infeções por micoplasma e 40 com infeções virais). Os critérios de inclusão para os doentes no estudo foram febre > 38 °C e sinais e sintomas de infeção respiratória.

Tipo de amostra: plasma com heparina de lítio

Instrumento: Mindray BS380

[de Guadiana Romualdo LG, et al. J Infect. 2020 \[12\].](#)

Previsão da mortalidade em doentes com COVID-19

Parâmetro	Valor	IC 95%
<i>Cut-off</i> [mg/L]	3,9	
Área ROC	0,801	[0,691, 0,894]
Rácio OR não ajustado	13,30	[1,53, 116]

Abreviaturas: ROC: curva operacional do recetor; OR: risco relacional (*odds ratio*)

Este estudo incluiu 66 doentes consecutivos hospitalizados com infeção por SARS-CoV-2 confirmada. Oito (8) dos 66 doentes com COVID-19 faleceram durante o internamento hospitalar e 9 dos 66 doentes com COVID-19 precisaram de ventilação mecânica.

Tipo de amostra: soro

Instrumento: Roche c502

de Guadiana Romualdo LG, et al. *Inflamm. Res.* 2022 [25].

Previsão da necessidade de ventilação mecânica

Parâmetro	Valor	IC de 95%
Valor de <i>cut-off</i> * [mg/L]	2.98	
Área ROC	0.723	[0.652, 0.790]
Sensibilidade [%]	73.7	[60.3, 84.5]
Especificidade [%]	60.4	[54.9, 65.6]
PPV [%]	23.9	[17.8, 30.9]
NPV [%]	93.2	[89.0, 96.1]

Abreviaturas: ROC: receiver operation curve (curva característica do recetor operante)

*Limiar ideal de acordo com o índice de Youden

Excluir a necessidade de ventilação mecânica

Parâmetro	Valor	IC de 95%
Valor de <i>cut-off</i> * [mg/L]	2.23	
Sensibilidade [%]	86.0	[74.2, 93.7]
NPV [%]	94.7	[89.7, 96.4]

Abreviaturas: ROC: receiver operation curve (curva característica do recetor operante)

*Limiar ideal para excluir a necessidade de ventilação mecânica invasiva

Este estudo multicêntrico incluiu 395 doentes consecutivos, internados em hospitais, com infeção por SARS-CoV-2 confirmada. Destes doentes com COVID-19, 57 precisaram de ventilação mecânica invasiva.

Tipo de amostra: Soro

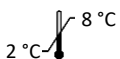
Equipamento: Roche Cobas c702

Limite superior de referência

Os valores de calprotectina esperados numa população adulta normal foram determinados num estudo, seguindo um protocolo baseado na diretriz C28 do CLSI [24] num instrumento Cobas c501 (Roche) e utilizando o Gentian Calprotectin (GCAL®) Immunoassay. O intervalo de referência foi determinado a partir de uma população de participantes manifestamente saudáveis. Foi medido um total de 416 amostras de indivíduos (52% do sexo masculino, 48% do sexo feminino) com idade variável entre os 16 e 80 anos. As amostras utilizadas foram amostras de plasma com heparina de lítio e soro, utilizando tubos com e sem gel (51 de heparina de lítio sem gel, 163 de heparina de lítio com gel, 51 de soro sem gel e 151 de soro com gel). O limite superior de referência foi calculado parametricamente para representar os 97,5% superiores da população. Recomenda-se que cada laboratório determine um limite de referência local porque os valores podem variar dependendo da população testada.

Tipo de amostra	Valor
Plasma Lí-Hep sem gel	< 0,97 mg/L
Plasma Lí-Hep com gel	< 1,69 mg/L
Soro sem gel	< 1,41 mg/L
Soro com gel	< 1,75 mg/L

Legenda dos símbolos



Limites de temperatura



Prazo de validade



Consultar as instruções de utilização



Fabricante



Marcação CE com número do Organismo Notificado



Marcação UKCA



Mandatário na Suíça



Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*



Número de lote



Número de catálogo



Identificador único do dispositivo



Conteúdo



Tampão do ensaio R1



Imunopartículas R2



Atenção



Bjornasveien 5
N-1596 Moss
Noruega
TEL: +47 99 33 99 05
www.gentian.com



Representantes

Entidade responsável no Reino Unido

Emergo Consulting (UK) Limited
c/o Cr360 – UL International
Compass House, Vision Park Histon
Cambridge CB24 9BZ
Reino Unido



MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Suíça

Bibliografia

1. Stríz I, Trebichavský I. *Physiol Res.* 2004;53(3):245-53.
2. Wang S, et al. *Front Immunol.* 2018;9:1298.
3. Teng TS, et al. *J Immunol Res.* 2017;2017:9671604.
4. Zackular JP, et al. *J Biol Chem.* 2015;290(31):18991-8.
5. John B, et al. *Mol Pathol.* 1997;50(3):113-23.
6. Pruenster M, et al. *Pharmacol Ther.* 2016;167:120-31.
7. Foell D, et al. *Clin Chim Acta.* 2004;344(1-2):37-51.
8. Blirup Jensen et al. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(10):1470-1479
9. Sonntag O, Scholer A. *Ann Clin Biochem* 2001;38:376-85.
10. Larsson A, et al. *Poultry Science* 1993;72:1807-18
11. Havelka A, et al. *Scientific reports.* 2020;10(1):4208-.
12. de Guadiana Romualdo LG, et al. *J Infect.* 2020;S0163-4453(20)30543-0.
13. Sonntag O, Scholer A. *Ann Clin Biochem* 2001;38:376-85.

14. Westgard JO. Basic Method Validation, 3rd Edition. 2008; ISBN13: 9781886958258
15. Larsson A, et al. Poultry Science 1993;72:1807-18
16. EN ISO 17511:2021 In vitro diagnostic medical devices — Requirements for establishing metrological traceability of values assigned to calibrators, trueness control materials and human samples. (ISO 17511:2020)
17. CLSI. Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents; Approved Guideline. CLSI document EP25-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
18. CLSI. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP17-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012
19. CLSI. Evaluation of Linearity of Quantitative Procedures. 2nd ed. CLSI guideline EP06. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020
20. CLSI. Establishing and verifying an Extended Measuring Interval Through Specimen Dilution and Spiking. 1st ed. CLSI guideline EP34. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
21. CLSI. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2014
22. CLSI. Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples. 3rd ed. CLSI guideline EP09c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
23. CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry. 3rd ed. CLSI guideline EP07. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2018.
24. CLSI. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document C28-A3c. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2008.
25. Garcia de Guadiana-Romualdo L, et al. Inflamm. Res. 2022;71(1):57-67.

Incidentes graves

Em caso de ocorrência de incidentes graves relacionados com o dispositivo, o fabricante e a autoridade competente devem ser notificados.

Modificação em relação à versão anterior

- Novos dados de desempenho clínico de 2022, referência 25.
- Adição do número do Organismo Notificado à marcação CE
- Adição da marcação UKCA
- Adição do capítulo “Representantes”
- Adição das referências 17-24 de normas do CLSI e da referência 16 da norma ISO
- Adição de 4–6 em Advertências e Precauções.
- Pequenas alterações editoriais e correções em todo o documento.

Data de publicação

2023-03-01