STA® - NeoPTimal

Determinação do tempo de protrombina (TP)

STA® - NeoPTimal ⑤

- Kit contendo:
  – 6 x 5 ml frascos de Reagente 1 (STA® - NeoPTimal ⑤)
  – 6 x 5 ml frascos de Reagente 2 (Solvent)

(REF 01163)

STA® - NeoPTimal ⑩

- Kit contendo:
  – 12 x 10 ml frascos de Reagente 1 (STA® - NeoPTimal ⑩)
  – 12 x 10 ml frascos de Reagente 2 (Solvent)

(REF 01164)

STA® - NeoPTimal ⑳

- Kit contendo:
  – 12 x 20 ml frascos de Reagente 1 (STA® - NeoPTimal ⑳)
  – 12 x 20 ml frascos de Reagente 2 (Solvent)

(REF 01165) IVD CE

Abril 2019 *Português*

1/ FINALIDADE

Os kits STA® - NeoPTimal fornecem reagentes de tromboplastina a partir de extrato de cérebro de coelho para a determinação quantitativa, em plasma humano citratado (3,2 % de citrato de sódio), do tempo de protrombina (TP) em equipamentos das famílias STA-R®, STA Compact® e STA Satellite®. O STA® - NeoPTimal é um teste de rastreio da coagulação destinado a ser utilizado pelos profissionais de laboratório no âmbito da avaliação da via extrinseca da coagulação e da monitorização da **terapia oral de antagonistas da vitamina K utilizando a Relação Internacional Normalizada (INR)**.

2/ RESUMO E EXPLICAÇÃO

O tempo de protrombina consiste num teste de rastreio da coagulação.

- Observa-se (11) um TP prolongado em diversas situações clínicas, como sendo:
  – deficiências em factores II, V, VII, X ou fibrinogénio (3)
  – insuficiência hepática (cirrose, hepatite) (10)
  – administração de antivitaminas K (AVK) (5)
  – coagulação intravascular disseminada (CIVD) (3).
- O TP também é utilizado para o cálculo da INR em doentes que recebem a terapia de antagonistas da vitamina K (4, 14). O valor da INR corresponde ao valor da relação do TP do doente com o do TP padrão elevado à potência do ISI (Índice de Sensibilidade Internacional) da tromboplastina utilizada:

$$INR = \left(\frac{\text{tempo de protrombina do doente}}{\text{tempo de protrombina de controlo}}\right)^{ISI}$$

Para determinar o valor do ISI de uma tromboplastina dada, os tempos de protrombina de plasmas normais e de plasmas de doentes sob AVK são determinados, por um lado, com esta tromboplastina e, por outro lado, com a tromboplastina de referência (2).

3/ PRINCÍPIO DO TESTE

O princípio do tempo de protrombina consiste em comparar, em presença de tromboplastina cálcica, o tempo de coagulação do plasma a estudar com a de um controlo normal utilizado como referência. O teste avalia, como um todo, a atividade do factor II (protrombina), do factor V (proacelerina), do factor VII (proconvertina), do factor X (factor de Stuart) e do factor I (fibrinogénio) da coagulação.

4/ COMPOSIÇÃO

Cada kit de STA® - NeoPTimal contém uma bula com código de barras. Este código de barras contém as seguintes informações: número de lote, referência do kit, referência dos reagentes, prazo de validade, valor do ISI e valores de calibração para os resultados em percentagens.

- **Reagente 1**: STA® - NeoPTimal, tromboplastina liofilizada preparada a partir de extrato de cérebro de coelho. O valor do ISI de STA® - NeoPTimal, correlacionado com um padrão secundário à RBT (rabbit brain thromboplastin) por aparelhos da linha STA®, está indicado na etiqueta incluída neste kit. O valor do ISI para o STA® - NeoPTimal é próximo de 1,0.

  O STA® - NeoPTimal contém um inibidor da heparina, o que permite referenciar um prolongamento do tempo de protrombina a um défice real em factores II, V, VII, X e/ou fibrinogénio (ver o capítulo 11).
- **Reagente 2**: solvente que contém cálcio, 5-ml, 10-ml ou 20-ml por frasco, de acordo com o tamanho da embalagem.

O Reagente 2 contém hexahidrato de sulfato de níquel. Na concentração fornecida (< 0,1 %), este reagente é classificado como sensibilizante.
Atenção
Pode provocar uma reacção alérgica cutânea.
Usar luvas de protecção/vestuário de protecção/protecção ocular/protecção facial.
SE ENTRAR EM CONTACTO COM A PELE: lavar abundantemente com sabonete e água.

O Reagente 2 contém azida sódica (< 1 g/l) como conservante.
Os reagentes que contém azida sódica devem ser eliminados com precaução. Se estas soluções se destinarem a ser eliminadas na canalização, é necessário misturá-las com água corrente em abundância, a fim de evitar a formação de azidas metálicas que, em grande concentração, podem provocar explosões.

Alguns dos reagentes destes kits contêm produtos de origem humana e/ou animal. Sempre que é requerida a utilização de plasma humano na preparação destes reagentes, são utilizados métodos validados para a detecção do antigénio HBs e dos anticorpos anti-HCV, anti-HIV 1 e anti-HIV 2, e o resultado obtido é negativo. No entanto, nenhum método oferece uma garantia total da inexistência de agentes infecciosos. Assim, estes reagentes de origem biológica devem ser manipulados com as precauções habitualmente utilizadas para produtos potencialmente infecciosos.

5/ AVISOS E PRECAUÇÕES

- Os kits devem ser conservados a uma temperatura entre 2-8 °C. Exclusivamente destinado para a utilização de diagnóstico *in vitro*. Estes reagentes só podem ser utilizados por profissionais habilitados para o efeito e devidamente autorizados pelo laboratório.
  Certifique-se de que mistura os frascos do Reagente 1 com os frascos do Reagente 2 do mesmo lote.
  Antes de utilizar, ler atentamente o "Manual de Refêrencia" relativo ao equipamento utilizado.
  Manipular com precaução os reagentes e as amostras dos pacientes. A eliminação de resíduos deverá processar-se de acordo com a regulamentação local em vigor.
- As barras magnéticas utilizadas para homogeneização do reagente não devem dar origem a contaminações. Para evitar que tal aconteça, antes de qualquer transferência da barra magnética para um novo frasco, lavar a barra magnética com água destilada e secá-la, por forma a eliminar qualquer vestígio de humidade. Além disso, efectuar semanalmente uma descontaminação da barra magnética, procedendo da seguinte forma:
  – colocar a barra magnética sob agitação num frasco de STA® - Desorb U (REF 00975) durante 5 minutos;
  – transferi-lo para um frasco de água destilada e deixar sob agitação durante 5 minutos
  – repetir esta última operação com um novo frasco de água destilada
  – secar a barra magnética por forma a eliminar qualquer vestígio de humidade.

6/ COLHEITA E TRATAMENTO DA AMOSTRA

A colheita deve ser realizada em conformidade com as recomendações relativas a exames de hemostase.

- Colher o sangue em solução de citrato trissódico 0,109 M: 1 vol. de citrato para 9 vol. de sangue.
- Centrifugação: 15 minutos a 2000-2500 g.
- Conservação do plasma: 24 horas a 20 ± 5 °C (13).
  Não conservar a 2-8 °C (1).

7/ PREPARAÇÃO E CONSERVAÇÃO DOS REAGENTES

- **Preparação**
  Transvasar o conteúdo de um frasco de Reagente 2 (R2) num frasco de Reagente 1 (R1) incluído no mesmo lote. Deixar o reagente estabilizar durante 30 minutos à temperatura ambiente (18-25 °C). **Em seguida, agite muito vigorosamente, durante 10 segundos, o frasco do Reagente 1 para obter uma suspensão homogénea**. Em seguida, adicione uma barra magnética (REF 27425) ao frasco (STA® - NeoPTimal ⑤, ⑩ ou ⑳), coloque um novo STA® - Reducer (REF 00797 para o STA® - NeoPTimal ⑤ ou REF 00801 para o STA® - NeoPTimal ⑩) e cápsula de plástico operculada (STA® - NeoPTimal ⑤ ou ⑩).
- **Conservação**
  Quando conservados a 2-8 °C na embalagem de origem, os reagentes mantêm-se estáveis até ao prazo de validade indicado na embalagem.
  Após reconstituição, o STA® - NeoPTimal ⑤ mantém-se estável:
  – com barra magnética, STA® - Reducer e cápsula de plástico operculada:
    - 48 horas nas famílias STA-R® e STA Compact®
    - 4 dias na família STA Satellite®.
  – no frasco de origem tapado (retirar o STA® - Reducer): 8 dias a 2-8 °C.

  Após reconstituição, o STA® - NeoPTimal ⑩ mantém-se estável:
  – com barra magnética, STA® - Reducer e cápsula de plástico operculada:
    - 48 horas nas famílias STA-R® e STA Compact®
    - 4 dias na família STA Satellite®.

  Após reconstituição, o STA® - NeoPTimal ⑳ mantém-se estável:
  – com barra magnética:
    - 48 horas nas famílias STA-R® e STA Compact®.

  Não congelar.

NB : Considerando as várias combinações de condições de conservação (a bordo do equipamento e/ou a 2-8 °C), cada laboratório deverá estabelecer o seu próprio prazo de estabilidade de acordo com a sua prática. Este prazo não deverá exceder a estabilidade referida acima, a qual foi determinada sob condições controladas.
No caso de conservação a 2-8 °C, deixar os reagentes estabilizar à temperatura ambiente (18-25 °C) durante 30 minutos antes de utilizar.

8/ REAGENTES E MATERIAL AUXILIARES

- **STA® - Owren-Koller** (REF 00360).
- **STA® - System Control** N + P (REF 00678), **STA® - Coag Control** N + P (REF 00679)**, STA® - Routine QC 2 ml** (REF 00554) ou **STA® - Routine QC** P **PLUS** (REF 00714): controlos normal e anormal.
- Famílias STA-R® ou STA Compact® (STA® - NeoPTimal ⑤, ⑩ ou ⑳).
- Família STA Satellite® (STA® - NeoPTimal ⑤ ou ⑩).
- STA® - mini Reducer (REF 00797) para STA® - NeoPTimal ⑤.
- STA® - maxi Reducer (REF 00801) para STA® - NeoPTimal ⑩.
- Agitador magnético (REF 27425) para STA® - NeoPTimal ⑤, ⑩ ou ⑳.
- Equipamento habitualmente utilizado nos laboratórios de análises clínicas.

9/ MODO DE FUNCIONAMENTO

9.1. Calibração
A pré-calibração TP é idêntica para todos os frascos de um mesmo lote.
Para introduzir os valores de calibração no aparelho, proceder à leitura do código de barras impresso na bula diante do leitor de códigos de barras do aparelho. A calibração será validada para todo o lote, após determinação do TP dos dois níveis de controlo.
A curva de calibração pode ser visualizada no ecrã do aparelho a partir do menu "Calibration" (ver o "Manual de Refêrencia").

9.2. Plasmas a testar
Os plasmas a testar são utilizados em estado puro. São introduzidos no instrumento (ver o "Manual de Refêrencia" relativo ao aparelho utilizado). Seleccionar o(s) teste(s) a efectuar no plasmas dos pacientes.

9.3. Controlos
Os controlos são necessários para verificar a exactidão e a reprodutibilidade dos resultados. Devem ser utilizados dois níveis de controlo diferentes. Preparar estes controlos e transferir para o aparelho as informações contidas nos códigos de barras da bula. Estes controlos são utilizados em estado puro.

9.4. Ensaio
Para a realização do ensaio, consultar o protocolo descrito no "Standardized Operating Procedures" do equipamento.
O instrumento dá início ao ensaio assim que o carregamento das amostras estiver concluído.

10/ RESULTADOS

O tempo de protrombina das amostras testadas é visualizado em tempo real, na unidade escolhida pelo operador (segundos, INR, %, proporção), no ecrã do aparelho (ver o "Manual de Refêrencia"). O resultado deve ser interpretado em função do estado clínico e biológico do doente.

Verificar se os resultados obtidos para os controlos se situam dentro do intervalo indicado na bula incluída no kit. Se o aparelho indicar que os resultados obtidos para os controlos se situam fora dos limites indicados na bula incluída no kit, é necessário verificar se o sistema está a funcionar convenientemente: condições operatórias, reagentes, plasmas a testar, etc. Se necessário, repetir os ensaios.

11/ LIMITAÇÕES DO MÉTODO

- **Colheita**
  Um início mínimo da coagulação (micro-coágulos) dá origem a uma redução importante dos tempos medidos (activação auto-catalítica do conjunto dos factores), enquanto que uma coagulação mais extensa prolonga estes mesmos tempos (consumo dos factores e do fibrinogénio).
- **Anticoagulante**
  Respeitar a relação entre o volume de anticoagulante e o do sangue recolhido. Em caso de variação importante do hematócrito, modificar a quantidade do anticoagulante em função de tal variação.
- **Eparine**
  O método STA® - NeoPTimal não é sensível às seguintes substâncias: heparinas não fraccionadas (até 1,0 UI/ml) e heparinas de baixo peso molecular (até 1,5 UI anti-Xa/ml). Testes efetuados de acordo com a diretiva CLSI EP07-A2 (9).
- **Inibidores da trombina e do fator Xa**
  Estes inibidores presentes na amostra a testar são susceptíveis de provocar um prolongamento do tempo de protrombina desta amostra (6, 8).

12/ INTERVALO DE REFERÊNCIA

Os valores normais variam consoante o laboratório, dependendo dos reagentes, dos instrumentos e da técnica utilizada. Como tal, cada laboratório deve determinar os seus próprios valores esperados com base na técnica e nos instrumentos utilizados.
Se os resultados do TP forem expressos em percentagem de atividade normal, os valores normais esperados devem ser maiores do que 70 % (18). Os valores mais altos do que 100 % não têm qualquer significado patológico.
Por exemplo, 125 plasmas humanos presumidamente normais foram testados com o STA® - NeoPTimal no STA-R®, STA Compact® e STA Satellite®. De acordo com a CLSI EP28-A3c (19) o TP médio definido é de 13,5 ± 1,8 segundos.

13/ TRATAMENTO POR ANTIVITAMINAS K

- As antivitaminas K (AVK) provocam uma redução do nível plasmático dos factores II (protrombina), VII (proconvertina), X (factor Stuart) e IX (factor anti-hemofílico B).
- Para a supervisão dos tratamentos por AVK, consultar as recomendações em vigor.

14/ CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO

Foram utilizadas várias amostras para a repetibilidade e em estudos de precisão intralaboratorial. Os resultados obtidos com o STA® - NeoPTimal da STA-R® são apresentados abaixo. Foram realizados estudos de precisão em conformidade com o documento orientador EP05-A3 (16) da CLSI.

	Repetibilidade		Precisão intra-laboratorial	
Amostra	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 1	Amostra 2
n	80	80	80	80
$\bar{X}$ (s)	15,0	28,0	15,0	28,0
SD (s)	0,12	0,36	0,18	0,56
CV (%)	0,8	1,3	1,2	2,0

15/ COMPARAÇÃO DE MÉTODOS

Um estudo de correlação de 403 amostras foi realizado com o STA® - NeoPTimal e o Thromborel® S da Siemens. Os resultados obtidos foram os seguintes: r = 0,98, tendência = 1,09 e ordenada de origem = -0,01.

BIBLIOGRAFIA

1. GJONNAESS H., FAGERHOL M.K.: "Studies on coagulation and fibrinolysis in pregnancy". Acta Obstet. Gynecol. Scand., **54**, 363-367, 1975.
2. BEESER H.: "Critical evaluation of the so far experience using the WHO model of prothrombin time calibration and outlook for further development". Haemostasis, **18**, suppl., 2, 181-182, 1988.
3. LUSHER J.M.: "Screening and diagnosis of coagulation disorders". Am. J. Obstet. Gynecol., **175**, 778-783, 1996.
4. BCSH: "Guidelines on oral anticoagulation: third edition". Br. J. Haematol., **101**, 374-387, 1998.
5. RILEY R.S., ROWE D., FISHER L.M.: "Clinical utilization of the international normalized ratio (INR)". J. Clin. Lab. Anal., **14**, 101-114, 2000.
6. FENYVESI T., JOERG I., HARENBERG J.: "Influence of Lepirudin, Argatroban, and Melagatran on prothrombin time and additional effect of oral anticoagulation". Clin. Chem., **48**, 1791-1794, 2002.
7. TOBU M., IQBAL O., MESSMORE H.L. *et al.*: "Influence of different anticoagulant agents on fibrinopeptide A generation". Clin. Appl. Thromb. Hemost., **9**, 273-292, 2003.
8. TOBU M., IQBAL O., HOPPENSTEADT D. *et al.*: "Anti-Xa and anti-IIa drugs alter International Normalized Ratio measurements: Potential problems in the monitoring of oral anticoagulants". Clin. Appl. Thromb. Hemost., **10**, 301-309, 2004.
9. CLSI Document EP07-A2: "Interference testing in clinical chemistry; approved guideline". Second Edition, **25**, 27, 2005.
10. TROTTER J.F.: "Coagulation abnormalities in patients who have liver disease". Clin. Liver Dis, **10**, 665-678, 2006.
11. KAMAL A.H., TEFFERI A., PRUTHI R.K.: "How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults". Mayo Clin. Proc., **82**, 864-873, 2007.
12. WEBSTER P.S. *et al.*: "Interaction of daptomycin with two recombinant thromboplastin reagents leads to falsely prolonged patient prothrombin time/International Normalized Ratio results". Blood Coagulation and Fibrinolysis, **19**, 32-32, 2008.
13. CLSI Document H21-A5: "Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline". Fifth Edition, **28**, 5, 2008.
14. HOLBROOK A., SCHULMAN S., WITT D.M., VANDVICK P.O., FISH J., KOVACS M.J., SVENSSON P.J., VEENSTRA D.L., CROWTHER M., GUYATT G.H.: "Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians, evidence-based clinical practice guidelines", **141**, e152S-e184S, Chest 2012.
15. EBY C.: "Novel anticoagulants and laboratory testing". International Journal of Laboratory Hematology, **35**, 262-268, 2013.
16. CLSI Document EP05-A3: "Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods; approved guideline". Third Edition, **34**, 13, 2014.
17. ADCOCK D.M., GOSSELIN R.: "Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in the Laboratory: 2015 Review". Thrombosis Research, **136**, 7-12, 2015.
18. SAMPOL J., ARNOUX D., BOUTIERE B.: "Manuel d'hémostase". Paris: Editions scientifiques et médicales Elsevier, 147-163, 1995.
19. CLSI Document EP28-A3c: "Defining, Establishing, and verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; approved guideline". Third Edition, **30**, 28, 2010.

As mudanças significativas são indicadas por linhas pontilhadas na margem.

DIAGNOSTICA STAGO S.A.S.
3 allée Thérésa
92600 Asnières sur Seine (France)
+33 (0)1 46 88 20 20
webmaster@stago.com

Stago

As informações e/ou imagens contidas neste documento estão protegidas por copyright e outros direitos de propriedade intelectual, © 2019, Diagnostica Stago, todos os direitos reservados. Os logotipos e/ou os nomes dos produtos de Diagnostica Stago são marcas registadas. *Português*