

| REF | | | SYSTEM |
|-------------|-------------|-----|---|
| 05144671190 | 05144671500 | 100 | cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602 |

Português

Informações do sistema

Para o analisador **cobas e 411**: teste número 820

Para os analisadores **cobas e 601** e **cobas e 602**: ACN (número de código de aplicação) 083

Utilização prevista

Imunoensaio para determinação quantitativa in vitro do factor de crescimento placentário (PIGF) em soro humano.

O ensaio Elecsys PIGF é utilizado em combinação com o ensaio Elecsys sFIt-1 para determinar o rácio sFIt-1/PIGF. O rácio sFIt-1/PIGF destina-se a ser utilizado como auxiliar no diagnóstico da pré-eclâmpsia, em conjunto com outras informações de diagnóstico e clínicas.

Além disso, o rácio sFIt-1/PIGF destina-se a ser utilizado como auxiliar no prognóstico de pré-eclâmpsia a curto prazo (exclusão e inclusão), em grávidas com suspeita de pré-eclâmpsia, em conjunto com outras informações de diagnóstico e clínicas.

Este ensaio destina-se a ser utilizado em conjunto com outros parâmetros para avaliar o risco de pré-eclâmpsia de aparecimento precoce durante o primeiro trimestre de gravidez.

O ensaio de electroquimioluminescência (electrochemiluminescence immunoassay ou "ECLIA") foi concebido para ser utilizado nos analisadores de imunoensaios Elecsys e **cobas e**.

Sumário

A pré-eclâmpsia (PE) é uma complicação grave da gravidez caracterizada por hipertensão e proteinúria após 20 semanas de gestação. A pré-eclâmpsia ocorre em 3-5 % das gravidezes e resulta numa mortalidade e morbilidade materna e fetal ou neonatal substancial. As manifestações clínicas podem ir desde formas ligeiras a formas graves; a pré-eclâmpsia continua a ser uma das principais causas de morbilidade e mortalidade fetal e materna.^{1,2,3,4,5,6}

A pré-eclâmpsia parece ficar a dever-se à libertação de factores angiogénicos da placenta que induz disfunção endotelial. Nas mulheres com pré-eclâmpsia, os níveis séricos de PIGF (factor de crescimento placentário) e de sFIt-1 (tirosina quinase-1 solúvel semelhante a fms, também conhecida como receptor-1 do VEGF solúvel) encontram-se alterados. Além disso, os níveis circulantes de PIGF e sFIt-1 permitem diferenciar a gravidez normal da pré-eclâmpsia mesmo antes de ocorrerem sintomas clínicos. Na gravidez normal, o factor pró-angiogénico PIGF aumenta durante os dois primeiros trimestres e diminui à medida que a gravidez evolui até ao seu termo. Em contrapartida, os níveis do factor anti-angiogénico sFIt-1 mantêm-se estáveis durante a fase inicial e intermédia da gestação e aumentam de forma constante até ao termo da gravidez. Nas mulheres que desenvolvem pré-eclâmpsia, verificou-se que os níveis de sFIt-1 são mais altos e os níveis de PIGF mais baixos do que na gravidez normal.^{7,8,9,10}

Verificou-se que o rácio sFIt-1/PIGF é um melhor preditor de pré-eclâmpsia que qualquer um dos valores isoladamente. O rácio sFIt-1/PIGF parece ser um instrumento fiável de diferenciação entre diferentes tipos de perturbações de hipertensão relacionadas com a gravidez. Além disso, o rácio sFIt-1/PIGF tem uma relevância potencial como parâmetro de prognóstico na PE e pode ser útil para prever a pré-eclâmpsia e os resultados adversos materno-fetais relacionados, e a estratificação e a gestão do risco.^{5,11,12,13,14,15,16,17,18,19}

Nas doentes com sinais e sintomas de pré-eclâmpsia, o rácio sFIt-1/PIGF demonstrou ser útil na previsão da doença.^{17,18} O rácio sFIt-1/PIGF também pode melhorar a previsão de pré-eclâmpsia de aparecimento precoce em mulheres com factores de risco (incluindo: história de restrição de crescimento intra-uterino (IUGR); pré-eclâmpsia; eclâmpsia; síndrome de hemólise, enzimas hepáticas elevadas e baixa contagem de plaquetas (HELLP); diabetes pré-gestacional; ecografia Doppler das artérias uterinas alterada).²⁰ Em mulheres nulas não seleccionadas com uma gravidez simples, o rastreio com o rácio sFIt-1/PIGF às ~ 20, ~ 28 e ~ 36 semanas gestacionais deu provas de fornecer uma previsão clinicamente útil do risco das manifestações mais importantes de pré-eclâmpsia (às 36 semanas

gestacionais, um rácio sFIt-1/PIGF ≤ 38 tinha um valor preditivo negativo de pré-eclâmpsia grave de mais de 99 %).²¹

Um rácio sFIt-1/PIGF elevado está associado a um período restante de gravidez mais curto e um risco de parto pré-termo mais elevado.²² A utilização do rácio sFIt-1/PIGF demonstrou influenciar a tomada de decisões clínicas no sentido da hospitalização apropriada numa proporção considerável de mulheres com suspeita de pré-eclâmpsia.²³ Um estudo económico na área da saúde demonstrou que a introdução do teste de rácio sFIt-1/PIGF na prática clínica no RU pode significar uma economia de custos ao reduzir a hospitalização desnecessária de mulheres em baixo risco de desenvolver pré-eclâmpsia.²⁴ O rácio Elecsys sFIt-1/PIGF, utilizado em conjunto com a avaliação clínica padrão e o seguimento clínico subsequente, é recomendado pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido, para ajudar a excluir pré-eclâmpsia em mulheres com suspeita de pré-eclâmpsia entre as 20 semanas e as 34+6 semanas de gestação.²⁵

No primeiro trimestre de gravidez, foram propostos diferentes modelos de rastreio utilizando PIGF como um dos componentes para previsão do risco de pré-eclâmpsia de aparecimento precoce.^{26,27,28,29,30,31}

Em suma, as concentrações de PIGF e de sFIt-1 medidas por imunoensaio no sangue materno melhoram as possibilidades de diagnóstico da pré-eclâmpsia, que compreendem sintomas clínicos, proteinúria e fluxometria Doppler das artérias uterinas.^{5,6,13,15,16,32,33,34}

PIGF em doenças cardiovasculares: O PIGF pode ser detectado, em níveis baixos, em homens e mulheres (não grávidas) normais. Podem ser encontrados níveis aumentados de PIGF em doentes com doenças cardiovasculares como indicador de aterosclerose micro e macrovascular, e como sinal de angiogénese patológica. Além disso, foi demonstrado que o PIGF é um preditor independente de morbilidade e mortalidade cardiovasculares em doentes com diabetes tipo 1 e 2.^{35,36,37,38}

Princípio do teste

Técnica de sandwich. Duração total do ensaio: 18 minutos.

- 1.ª incubação: 50 µL de amostra, um anticorpo monoclonal biotilado específico anti-PIGF e um anticorpo monoclonal específico anti-PIGF marcado com complexo de ruténio^{a)} reagem entre si e formam um complexo sandwich.
- 2.ª incubação: Após a adição das micropartículas revestidas de estreptavidina, o complexo formado liga-se à fase sólida pela interacção da biotina e da estreptavidina.
- A mistura de reacção é aspirada para a célula de leitura, onde as micropartículas são fixadas magneticamente à superfície do eléctrodo. Os elementos não ligados são então removidos com ProCell/ProCell M. A aplicação de uma corrente eléctrica ao eléctrodo induz uma emissão quimioluminescente que é medida por um fotomultiplicador.
- Os resultados são determinados com base numa curva de calibração gerada especificamente pelo analisador, através de uma calibração de 2 pontos, e numa curva principal incluída no código de barras dos reagentes ou no código de barras electrónico.

a) Complexo Tris(2,2'-bipiridil)ruténio(II) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reagentes - soluções de trabalho

O rackpack de reagentes tem uma etiqueta com a indicação PLGF.

M Micropartículas revestidas de estreptavidina (tampa transparente), 1 frasco, 6,5 mL:

Micropartículas revestidas de estreptavidina, 0.72 mg/mL; conservante.

R1 Anticorpo anti-PIGF~biotina (tampa cinzenta), 1 frasco, 8 mL:

Anticorpos monoclonais biotilados anti-PIGF (ratinho) 0.6 mg/L; tampão fosfato 50 mmol/L, pH 6.0; conservante.

R2 Anticorpo anti-PIGF-Ru(bpy)₃²⁺ (tampa preta), 1 frasco, 8 mL:

Anticorpo monoclonal anti-PIGF (ratinho) marcado com complexo de ruténio 4.0 mg/L; tampão fosfato 50 mmol/L, pH 6.0; conservante.

Precauções e avisos

Para utilização em diagnóstico in vitro restrita a profissionais de saúde. Respeite as precauções normais de manuseamento de reagentes laboratoriais.

Resíduos infecciosos ou microbianos:

Aviso: Manuseie os resíduos como material de potencial risco biológico. Elimine os resíduos de acordo com as instruções e os procedimentos laboratoriais aceites.

Riscos ambientais:

Aplique todos os regulamentos de eliminação locais para determinar os procedimentos de eliminação segura.

Folha de dados de segurança fornecida a pedido, para uso profissional.

Este dispositivo contém componentes que estão classificados da seguinte forma, de acordo com o Regulamento (CE) N.º 1272/2008:



Aviso

H317 Pode provocar uma reacção alérgica cutânea.

Prevenção:

P261 Evitar respirar as poeiras/fumos/gases/névoas/vapores/aerossóis.

P272 A roupa de trabalho contaminada não pode sair do local de trabalho.

P280 Usar luvas de protecção.

Resposta:

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

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

Eliminação:

P501 Elimine o conteúdo/recipiente recorrendo a uma unidade de tratamento de resíduos apropriada.

A rotulagem de segurança do produto cumpre as directivas EU GHS.

Telefone de contacto: todos os países: +49-621-7590

Evite a formação de espuma em todos os reagentes e tipos de amostras (amostras de pacientes, calibradores e controlos).

Preparação dos reagentes

Os reagentes do dispositivo foram incluídos numa unidade pronta a ser utilizada que não pode ser separada.

Toda a informação necessária ao correcto funcionamento é introduzida no analisador a partir dos respectivos códigos de barras do reagente.

Armazenamento e estabilidade

Armazenar a 2-8 °C.

Não congelar.

Coloque o dispositivo de reagentes Elecsys **na vertical** para assegurar a total disponibilidade das micropartículas durante a mistura automática, antes da utilização.

| | |
|----------------------------|--|
| Estabilidade: | |
| em frasco fechado a 2-8 °C | até ao fim do prazo de validade indicado |

| | |
|------------------------|------------|
| Estabilidade: | |
| após abertura a 2-8 °C | 12 semanas |
| nos analisadores | 12 semanas |

Colheita e preparação das amostras

Apenas as amostras indicadas em seguida foram testadas e consideradas aceitáveis.

O soro é colhido em tubos de amostra padrão ou com gel separador.

Após a centrifugação, a amostra de soro separada deve ser armazenada a 2-8 °C durante um máximo de 48 horas, incluindo o transporte da amostra a 2-8 °C. Meça as amostras imediatamente ou congele-as a uma temperatura inferior ou igual a -20 °C (± 5 °C) durante um máximo de 6 meses. Congelar apenas uma vez.

Os tipos de amostras indicados foram testados usando tubos de colheita de amostras seleccionados e comercialmente disponíveis à data do teste, i.e. nem todos os tubos dos diferentes fabricantes disponíveis no mercado foram testados. Os sistemas de colheita de amostras de diferentes fabricantes podem, por sua vez, conter materiais diferentes que, em alguns casos, podem afectar os resultados dos testes. Se processar amostras em tubos primários (sistemas de colheita de amostras) consulte as instruções do fabricante dos tubos.

As amostras que contêm precipitado têm de ser centrifugadas antes da realização do ensaio.

Não utilize amostras inactivadas por calor.

Não utilize amostras e controlos estabilizados com azida.

Antes da determinação, certifique-se de que as amostras, os calibradores e os controlos estão a 20-25 °C.

Devido a possíveis efeitos de evaporação, as amostras, os calibradores e os controlos colocados nos analisadores deverão ser analisados/medidos no prazo de 2 horas.

Materiais fornecidos

Consulte a secção "Reagentes - soluções de trabalho" para mais informações sobre os reagentes.

Materiais necessários (mas não fornecidos)

- REF 05144701190, PIGF CalSet, para 4 x 1.0 mL
- REF 05341787190, PreciControl Multimarker, para 6 x 2.0 mL
- Equipamento normal de laboratório
- Analisador **cobas e**

Materiais adicionais para o analisador **cobas e** 411:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL de tampão de sistema
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL de solução de limpeza para a célula de leitura
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL de aditivo para água de lavagem
- REF 11933159001, Adaptador para SysClean
- REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 cuvetes de reacção
- REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 pontas de pipeta
- REF 11800507001, Clean-Liner

Materiais adicionais para os analisadores **cobas e** 601 e **cobas e** 602:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L de tampão de sistema
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solução de limpeza para a célula de leitura
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 cuvetes para pré-aquecimento de ProCell M e CleanCell M antes da utilização
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL de solução de limpeza para finalização da análise e lavagem durante a mudança de reagentes
- REF 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL de solução de limpeza de detecção
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 tabuleiros x 84 cuvetes de reacção ou pontas de pipeta, sacos de lixo
- REF 03023150001, WasteLiner, sacos de lixo
- REF 03027651001, SysClean Adapter M

Materiais adicionais para todos os analisadores:

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solução de limpeza do sistema

Ensaio

Para assegurar o óptimo desempenho do ensaio, siga as instruções fornecidas neste documento para o analisador utilizado. Consulte o manual do operador adequado, para obter instruções do ensaio específicas do analisador.

A ressuspensão das micropartículas é efectuada automaticamente antes de usar. Introduza os parâmetros específicos do teste através dos códigos de barras dos reagentes. Se, em algum caso excepcional, não for possível ler o código de barras, o código numérico de 15 dígitos deverá ser introduzido manualmente.

Analisadores **cobas e 601** e **cobas e 602**: É necessária a solução PreClean M.

Eleve a temperatura dos reagentes refrigerados até aproximadamente 20 °C e coloque-os no disco dos reagentes (20 °C) do analisador. Evite a formação de espuma. O sistema regula automaticamente a temperatura dos reagentes e a abertura/fecho dos frascos.

Calibração

Rastreabilidade: Este método foi padronizado contra um ensaio do PIGF à venda no mercado.

Cada dispositivo de reagentes do teste Elecsys contém um código de barras com informações específicas para a calibração do lote de reagentes em questão. A curva principal previamente definida é adaptada ao analisador utilizando o calibrador CalSet relevante.

Frequência das calibrações: A calibração tem de ser realizada uma vez por cada lote de reagentes utilizando reagente recém-colocado (i.e., dentro de um máximo de 24 horas após o dispositivo de reagentes ter sido registado no analisador).

O intervalo de calibração pode ser excedido com base na verificação aceitável da calibração pelo laboratório.

Recomendam-se as seguintes recalibrações:

- após 1 mês (28 dias) quando se utiliza o mesmo lote de reagentes
- após 7 dias (quando se utiliza o mesmo dispositivo de reagentes no analisador)
- conforme necessário: por ex., em ensaios de controlo da qualidade fora dos limites definidos

Controlo da qualidade

Para o controlo da qualidade, utilize PreciControl Multimarker.

Adicionalmente, pode ser utilizado outro material de controlo adequado.

Os controlos dos diversos intervalos de concentração devem ser executados individualmente pelo menos uma vez em cada 24 horas quando o teste estiver a ser utilizado, uma vez por dispositivo de reagentes e após cada calibração.

Os intervalos e limites de controlo deverão ser adaptados às exigências específicas de cada laboratório. Os valores obtidos devem situar-se dentro dos limites definidos. Cada laboratório deve estabelecer as medidas correctivas a tomar no caso de os valores se situarem fora dos limites definidos.

Se necessário, repita a medição das amostras envolvidas.

Cumpra os regulamentos governamentais aplicáveis e as directrizes locais de controlo da qualidade.

Nota: Os controlos não dispõem de rótulos de código de barras e têm de ser utilizados como controlos externos. Todos os valores e intervalos têm de ser introduzidos manualmente. Consulte a secção de "CQ" no manual do operador ou a ajuda online do software do equipamento.

Cálculo dos resultados

O analisador calcula automaticamente a concentração de analito de cada amostra em pg/mL.

Limitações – interferências

O ensaio não é afectado pela icterícia (bilirrubina $\leq 428 \mu\text{mol/L}$ ou $\leq 25 \text{ mg/dL}$), hemólise ($\text{Hb} \leq 0.311 \text{ mmol/L}$ ou $\leq 0.5 \text{ g/dL}$), lipemia (Intralipid $\leq 1500 \text{ mg/dL}$) e biotina ($\leq 123 \text{ nmol/L}$ ou $\leq 30 \text{ ng/mL}$).

Crítério: Recuperação dentro de $\pm 15 \%$ do valor inicial.

As amostras não devem ser colhidas em pacientes em tratamento com doses elevadas de biotina (i.e. $> 5 \text{ mg/dia}$) até no mínimo 8 horas após a última administração de biotina.

Não foi observada nenhuma interferência do factor reumatóide até uma concentração de 600 UI/mL.

Não foi observado qualquer efeito "high-dose hook" com concentrações de PIGF até 100000 pg/mL.

Foram efectuados testes in vitro com 18 fármacos frequentemente utilizados. Não foi encontrada nenhuma interferência com o ensaio.

Em casos isolados, podem ocorrer interferências devido a títulos extremamente elevados de anticorpos contra anticorpos específicos do analito, contra a estreptavidina ou contra o ruténio. Estes efeitos são minimizados por um desenho de teste adequado.

Quando o objectivo é o diagnóstico, os resultados devem ser sempre interpretados em conjunto com a história clínica do paciente, o exame clínico e outros resultados.

Limites e intervalos

Intervalo de medição

3-10000 pg/mL (definido pelo Limite de Detecção e pelo máximo da curva principal). Os valores inferiores a 3 pg/mL são indicados como $< 3 \text{ pg/mL}$ e os valores superiores ao intervalo de medição como $> 10000 \text{ pg/mL}$.

Limites inferiores de medição

Limite do Branco (LdB), Limite de Detecção (LdD) e Limite de Quantificação (LdQ)

Limite do Branco = 2 pg/mL

Limite de Detecção = 3 pg/mL

Limite de Quantificação = 10 pg/mL

O Limite do Branco e o Limite de Detecção foram determinados em conformidade com os requisitos do protocolo EP17-A do CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

O Limite de Quantificação foi determinado utilizando o resultado de testes de sensibilidade funcional.

O Limite do Branco é o valor do percentil 95 obtido a partir de $n \geq 60$ medições de amostras isentas de analito em várias séries independentes. O Limite do Branco corresponde à concentração abaixo da qual ficam as amostras isentas de analito, com uma probabilidade de 95 %.

O Limite de Detecção foi determinado com base no Limite do Branco e no desvio padrão de amostras com uma concentração baixa. O Limite de Detecção corresponde à concentração de analito mais baixa que pode ser detectada (valor acima do Limite do Branco, com uma probabilidade de 95 %).

O Limite de Quantificação (sensibilidade funcional) é a concentração de analito mais baixa que pode ser medida de modo reprodutível com um coeficiente de variação (CV) de precisão intermédia $\leq 20 \%$.

Foi determinado usando amostras de PIGF de concentração baixa.

Diluição

Não necessária devido à grande amplitude do intervalo de medição.

Valores teóricos

Os resultados que se seguem foram obtidos no Prospective Multicenter Study: Diagnosis of Preeclampsia by means of the Elecsys sFlt-1 assay and the Elecsys PIGF assay (Estudo Roche N.º CIM RD000556/X06P006).¹⁶

Para definir os intervalos de referência das gravidezes normais, 877 mulheres grávidas com tensões normais em 9 centros da Europa (Alemanha, Espanha, Áustria, República Chega, Suíça) forneceram amostras em 1685 consultas. Todas as mulheres tinham gravidezes simples, com um resultado de gravidez normal (i.e. sem pré-eclâmpsia/síndrome HELLP, sem IUGR). Para cada amostra foram determinados em paralelo os valores de sFlt-1 e PIGF, tendo sido calculado o rácio sFlt-1/PIGF.

Semana gestacional: definida como semanas completas de gravidez contadas a partir do início do último ciclo menstrual.

Obtiveram-se os seguintes resultados:

Ensaio de percentil Elecsys sFlt-1 (pg/mL)

| Semana gestacional | | | | | | | |
|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| | 10+0- 14+6 | 15+0- 19+6 | 20+0- 23+6 | 24+0- 28+6 | 29+0- 33+6 | 34+0- 36+6 | 37+0- parto |
| percentil 5 | 652 | 708 | 572 | 618 | 773 | 992 | 1533 |
| percentil 50 | 1328 | 1355 | 1299 | 1355 | 1742 | 2552 | 3485 |
| percentil 95 | 2501 | 2807 | 2997 | 3205 | 5165 | 7363 | 9184 |
| N (consultas) | 246 | 157 | 217 | 346 | 319 | 224 | 176 |

Ensaio de percentil Elecsys PIGF (pg/mL)

| Semana gestacional | | | | | | | |
|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| | 10+0- 14+6 | 15+0- 19+6 | 20+0- 23+6 | 24+0- 28+6 | 29+0- 33+6 | 34+0- 36+6 | 37+0- parto |
| percentil 5 | 28.8 | 66.2 | 119 | 169 | 114 | 78.0 | 54.4 |
| percentil 50 | 52.6 | 135 | 264 | 465 | 471 | 284 | 191 |
| percentil 95 | 122 | 289 | 605 | 1117 | 1297 | 984 | 862 |
| N (consultas) | 246 | 157 | 217 | 346 | 319 | 224 | 176 |

Rácio do percentil Elecsys sFlt-1/PIGF

| Semana gestacional | | | | | | | |
|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| | 10+0- 14+6 | 15+0- 19+6 | 20+0- 23+6 | 24+0- 28+6 | 29+0- 33+6 | 34+0- 36+6 | 37+0- parto |
| percentil 5 | 9.27 | 3.51 | 1.82 | 0.945 | 0.941 | 1.23 | 2.18 |
| percentil 50 | 24.8 | 10.5 | 4.92 | 3.06 | 3.75 | 9.03 | 19.6 |
| percentil 95 | 54.6 | 25.7 | 14.6 | 10.0 | 33.9 | 66.4 | 112 |
| N (consultas) | 246 | 157 | 217 | 346 | 319 | 224 | 176 |

Cada laboratório deve verificar a transferibilidade dos valores teóricos para a sua própria população de pacientes e, se necessário, determinar os seus próprios intervalos de referência.

Dados específicos sobre o desempenho

São apresentados a seguir dados representativos do desempenho nos analisadores. Os resultados podem diferir de laboratório para laboratório.

Precisão

A precisão foi determinada com reagentes Elecsys, amostras e controlos, de acordo com um protocolo (EP5-A2) do CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 séries por dia em duplicado, cada durante 21 dias (n = 84). Obtiveram-se os seguintes resultados:

| Analisador cobas e 411 | | | | | | |
|--------------------------------|----------------|----------------|---------|---------------------|---------|--|
| | | Repetibilidade | | Precisão intermédia | | |
| Amostra | Média pg/mL | DP pg/mL | CV % | DP pg/mL | CV % | |
| Soro humano 1 | 112 | 1.12 | 1.0 | 4.55 | 4.1 | |
| Soro humano 2 | 595 | 5.11 | 0.9 | 23.9 | 4.0 | |
| Soro humano 3 | 4510 | 38.2 | 0.8 | 181 | 4.0 | |
| Soro humano 4 | 9542 | 66.4 | 0.7 | 342 | 3.6 | |
| PreciControl MM [®] 1 | 104 | 0.954 | 0.9 | 2.79 | 2.7 | |

| Analisador cobas e 411 | | | | | |
|-------------------------------|----------------|----------------|---------|---------------------|---------|
| | | Repetibilidade | | Precisão intermédia | |
| Amostra | Média pg/mL | DP pg/mL | CV % | DP pg/mL | CV % |
| PreciControl MM2 | 1010 | 9.33 | 0.9 | 27.1 | 2.7 |

b) MM = Multimarker

| Analisadores cobas e 601 e cobas e 602 | | | | | |
|--|----------------|----------------|---------|---------------------|---------|
| | | Repetibilidade | | Precisão intermédia | |
| Amostra | Média pg/mL | DP pg/mL | CV % | DP pg/mL | CV % |
| Soro humano 1 | 107 | 1.21 | 1.1 | 2.93 | 2.7 |
| Soro humano 2 | 563 | 6.81 | 1.2 | 14.9 | 2.6 |
| Soro humano 3 | 4255 | 46.2 | 1.1 | 104 | 2.4 |
| Soro humano 4 | 9150 | 83.7 | 0.9 | 253 | 2.8 |
| PreciControl MM1 | 97.4 | 2.90 | 3.0 | 4.48 | 4.6 |
| PreciControl MM2 | 978 | 29.6 | 3.0 | 39.9 | 4.1 |

Sensibilidade e especificidade clínica

Auxiliar no diagnóstico de pré-eclâmpsia:

Os resultados que se seguem foram obtidos no Prospective Multicenter Study: Diagnosis of Preeclampsia by means of the Elecsys sFlt-1 assay and the Elecsys PIGF assay (Estudo Roche N.º CIM RD000556/X06P006).¹⁶

Neste estudo de controlo de caso, os ensaios Elecsys sFlt-1 e Elecsys PIGF foram testados em paralelo em amostras de 468 mulheres grávidas com um resultado de gravidez normal (sem pré-eclâmpsia/síndrome HELLP, sem IUGR) e em 234 doentes com pré-eclâmpsia/síndrome HELLP. As gravidezes eram todas gravidezes simples. A pré-eclâmpsia foi definida como um novo aparecimento de hipertensão (pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg) e proteinúria (> 0.3 g/24 h ou testes de tiras $\geq 1+$ se não tiver sido possível obter uma amostra de urina de 24 h) após a 20.ª semana de gestação. Uma gravidez com PE era definida como sendo de PE de aparecimento precoce no caso de os sinais clínicos de PE terem aparecido antes da 34.ª semana de gestação. São sugeridos diferentes conjuntos de cutoffs para os casos de pré-eclâmpsia de aparecimento precoce ou tardio.

Fase gestacional inicial (semana 20+0 - semana 33+6)

| Auxiliar no diagnóstico de pré-eclâmpsia | | | |
|--|----------------------|---------------|----------------|
| | Rácio sFlt-1/PIGF | Sensibilidade | Especificidade |
| Cutoff de exclusão | 33 | 95.0 % | 94.0 % |
| Cutoff de inclusão | 85 | 88.0 % | 99.5 % |

Fase gestacional tardia (semana 34+0 - parto)

| Auxiliar no diagnóstico de pré-eclâmpsia | | | |
|--|----------------------|---------------|----------------|
| | Rácio sFlt-1/PIGF | Sensibilidade | Especificidade |
| Cutoff de exclusão | 33 | 89.6 % | 73.1 % |
| Cutoff de inclusão | 110 | 58.2 % | 95.5 % |

Auxiliar no prognóstico de pré-eclâmpsia a curto prazo:

Os resultados que se seguem foram obtidos no Prospective Multicenter Study: PROGNOSIS - a multicenter, prospective, double-blind, non-interventional study evaluating the short-term prediction of

preeclampsia/eclampsia/HELLP in pregnant women with suspected preeclampsia (Estudo Roche N.º CIM RD000817).¹⁷

A colheita das amostras e a recolha dos dados clínicos foram concluídas em 30 locais globalmente entre Dezembro de 2010 e Janeiro de 2014. Foram inscritas no estudo 1273 grávidas com suspeita clínica de pré-eclâmpsia entre as semanas 24+0 dias - 36+6 dias de gestação, tendo 1050 destas mulheres sido consideradas para os objectivos do estudo primário (500 na coorte de desenvolvimento e 550 na coorte de validação). Foi identificado um cutoff único de 38 para a proporção de sFlt-1/PIGF no Estudo PROGNOSIS:

- Rácio sFlt-1/PIGF \leq 38: exclusão de pré-eclâmpsia na semana 1
- Rácio sFlt-1/PIGF $>$ 38: inclusão de pré-eclâmpsia em 4 semanas

Os resultados nos quadros seguintes foram obtidos na coorte de validação:

| Prognóstico de pré-eclâmpsia a curto prazo – EXCLUSÃO | |
|---|--------------------|
| Rácio sFlt-1/PIGF | \leq 38 |
| VPN ^{c)} (IC ^{d)} de 95 %) | 99.3 % (97.9-99.9) |
| Sensibilidade (IC de 95 %) | 80.0 % (51.9-95.7) |
| Especificidade (IC de 95 %) | 78.3 % (74.6-81.7) |

c) VPN = valor preditivo negativo

d) IC = intervalo de confiança

| Prognóstico de pré-eclâmpsia a curto prazo – INCLUSÃO | |
|---|--------------------|
| Rácio sFlt-1/PIGF | $>$ 38 |
| VPP ^{e)} (IC de 95 %) | 36.7 % (28.4-45.7) |
| Sensibilidade (IC de 95 %) | 66.2 % (54.0-77.0) |
| Especificidade (IC de 95 %) | 83.1 % (79.4-86.3) |

e) VPP = valor preditivo positivo

O valor preditivo negativo também foi calculado para excluir pré-eclâmpsia durante 2, 3 e 4 semanas após o teste como resultado secundário do Estudo PROGNOSIS.¹⁸

| % (IC de 95 %) | Excluir em 1 semana | Excluir em 2 semanas | Excluir em 3 semanas | Excluir em 4 semanas |
|----------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| VPN | 99.3 97.9-99.9 | 97.9 96.0-99.0 | 95.7 93.3-97.5 | 94.3 91.7-96.3 |
| Sensibilidade | 80.0 51.9-95.7 | 78.0 62.4-89.4 | 70.0 56.8-81.2 | 66.2 54.0-77.0 |
| Especificidade | 78.3 74.6-81.7 | 81.1 77.5-84.4 | 82.4 78.8-85.7 | 83.1 79.4-86.3 |

Rácio sFlt-1/PIGF e resultados adversos materno-fetais:

Os resultados da análise post hoc dos dados do estudo PROGNOSIS demonstraram a capacidade do cutoff de 38 do rácio sFlt-1/PIGF para prever um parâmetro combinado de pré-eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome HELLP ou resultados adversos materno-fetais.¹⁷

Os resultados nos quadros seguintes foram obtidos na coorte de validação:

| Previsão do parâmetro combinado em 1 semana | |
|---|--------------------|
| VPN (IC de 95 %) | 98.5 % (96.9-99.5) |
| VPP (IC de 95 %) | 18.5 % (12.0-26.6) |
| Sensibilidade (IC de 95 %) | 78.6 % (59.0-91.7) |
| Especificidade (IC de 95 %) | 80.8 % (77.0-84.1) |

| Previsão do parâmetro combinado em 4 semanas | |
|--|--------------------|
| VPN (IC de 95 %) | 90.1 % (86.8-92.8) |
| VPP (IC de 95 %) | 65.5 % (56.3-74.0) |
| Sensibilidade (IC de 95 %) | 65.5 % (56.3-74.0) |
| Especificidade (IC de 95 %) | 90.1 % (86.8-92.8) |

Rácio sFlt-1/PIGF e tempo até ao parto:

Uma análise secundária do estudo PROGNOSIS demonstrou que um rácio sFlt-1/PIGF superior a 38 está associado a um período restante de

gravidez mais curto e a um risco de parto pré-termo mais elevado, nas fases gestacionais iniciais e tardias, independentemente do estado de pré-eclâmpsia.²²

As mulheres com um rácio sFlt-1/PIGF superior a 38 (n = 250) tinham uma probabilidade 2.9 vezes maior de parto iminente (i.e., parto no dia do teste) e um período restante de gravidez mais curto até ao parto do que as mulheres que apresentavam um rácio sFlt-1/PIGF inferior ou igual a 38, independentemente de terem ou não desenvolvido pré-eclâmpsia.²²

O período restante de gravidez a partir do dia do teste foi de 17 dias (mediana; intervalo interquartil (IQR): 10-26 dias) para mulheres com rácio sFlt-1/PIGF $>$ 38 versus 51 dias (mediana; IQR: 30-75 dias) para mulheres com rácio sFlt-1/PIGF \leq 38.²²

A taxa de nascimentos pré-termo no grupo de mulheres com rácio sFlt-1/PIGF $>$ 38 foi 71.2 % (131/184 mulheres) versus 17.8 % no grupo com rácio sFlt-1/PIGF \leq 38 (118/664 mulheres).²²

Risco de pré-eclâmpsia de aparecimento precoce no 1.º trimestre:

Obtiveram-se os seguintes resultados num estudo realizado por Tsiakkas et al.²⁶ que avaliou 40212 mulheres com gravidezes simples rastreadas às 11-13 semanas gestacionais utilizando características maternas e PIGF.

| | Taxa de falso-positivos (%) | Taxa estimada de detecção de pré-eclâmpsia no parto (%) | |
|--|-----------------------------|---|---------------------|
| | | $<$ 32 semanas | 32+0 – 36+6 semanas |
| Características maternas e PIGF às 11-13 semanas | 5 | 68 | 44 |
| | 10 | 79 | 57 |

Obtiveram-se os seguintes resultados noutro estudo realizado por Akolekar et al.²⁷, que avaliou 58884 mulheres com gravidezes simples rastreadas às 11-13 semanas gestacionais utilizando características maternas, juntamente com o índice de pulsatilidade da artéria uterina (PI), pressão arterial média (MAP) e PIGF.

| | Taxa de falso-positivos (%) | Taxa estimada de detecção de pré-eclâmpsia no parto (%) |
|---|-----------------------------|---|
| | | $<$ 34 semanas |
| Características maternas, PI da artéria uterina, MAP, PIGF às 11-13 semanas | 5 | 87.4 |
| | 10 | 95.8 |

Foram também obtidos resultados semelhantes noutros estudos utilizando PIGF como um dos parâmetros de avaliação do risco de pré-eclâmpsia.^{28,29,30,31}

Comparação dos métodos

Uma comparação do ensaio Elecsys PIGF (y) com um ensaio de PIGF à venda no mercado (x), utilizando amostras clínicas, teve como resultado as seguintes correlações (pg/mL):

Número de amostras medidas: 119

| | |
|------------------------------|--------------------|
| Passing/Bablok ³⁹ | Regressão linear |
| $y = 1.07x + 0.144$ | $y = 1.06x - 1.03$ |
| $\tau = 0.930$ | $r = 0.994$ |

As concentrações das amostras variaram entre 9 e 850 pg/mL.

Especificidade analítica

Os anticorpos monoclonais utilizados são altamente específicos contra o PIGF humano. Observaram-se as seguintes reacções cruzadas:

| Substância | Concentração máxima analisada pg/mL | % de reactividade cruzada |
|--------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| VEGF 165 | 10000 | 0.001 |
| VEGF/PIGF-1 heterodímero | 10000 | 0.8 |

| Substância | Concentração máxima analisada pg/mL | % de reactividade cruzada |
|--|-------------------------------------|---------------------------|
| PIGF-2 humano recombinante glicosilado | 5000 | 16.8 |

Bibliografia

- Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, et al. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001;20(1):IX-XIV.
- Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, et al. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:467-474.
- Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001;357:53-56.
- Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, et al. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:631-644.
- Verloren S, Galindo A, Schlembach D, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(161):e1-11.
- Verloren S, Stepan H, Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clin Sci* 2012;122(2):43-52.
- Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-658.
- Levine RJ, Thadhani R, Qian C, et al. Urinary Placental Growth Factor and Risk of Preeclampsia. *JAMA* 2005;293:77-85.
- Molvarec A, Szarka A, Walentin S, et al. Circulating angiogenic factors determined by electrochemiluminescence immunoassay in relation to the clinical features and laboratory parameters in women with pre-eclampsia. *Hypertens Res* 2010;33:892-898.
- Schiettecatte J, Russcher H, Anckaert E, et al. Multicenter evaluation of the first automated Elecsys sFlt-1 and PIGF assays in normal pregnancies and preeclampsia. *Clin Biochem* 2010;43(9):768-770.
- Verloren S, Herraiz I, Lapaire O, et al. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:58.e1-8.
- Rana S, Powe CE, Salahuddin S, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012;125(7):911-919.
- Moore AG, Young H, Keller JM, et al. Angiogenic biomarkers for prediction of maternal and neonatal complications in suspected preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(12):2651-2657.
- Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski SJ, et al. Maternal plasma concentrations of angiogenic/antiangiogenic factors in the third trimester of pregnancy to identify the patient at risk for stillbirth at or near term and severe late preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:287.e1-15.
- Rana S, Schnettler WT, Powe C, et al. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertens Pregnancy* 2013;32(2):189-201.
- Verloren S, Herraiz I, Lapaire O, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension* 2014;63(2):346-352.
- Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374:13-22.
- Verloren S, Llurba E, Chantraine F, et al. The sFlt-1/PLGF ratio can rule out preeclampsia for up to four weeks in women with suspected preeclampsia. *Pregnancy Hypertension* 2016;6(3):140-141.
- Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, et al. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(3):241-246.
- Perales A, Delgado JL, de La Calle M, et al. sFlt-1/PIGF for early-onset pre-eclampsia prediction: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50(3):373-382.
- Sovio U, Gaccioli F, Cook E, et al. Prediction of Preeclampsia Using the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 to Placental Growth Factor Ratio: A Prospective Cohort Study of Unselected Nulliparous Women. *Hypertension* 2017;69(4):731-738.
- Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1-to-Placental Growth Factor Ratio and Time to Delivery in Women With Suspected Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2016;128(2):261-269.
- Klein E, Schlembach D, Ramoni A, et al. Influence of the sFlt-1/PIGF Ratio on Clinical Decision-Making in Women with Suspected Preeclampsia. *PLoS One* 2016;31:11(5):e0156013.
- Vatish M, Strunz-McKendry T, Hund M, et al. sFlt-1/PIGF ratio test for pre-eclampsia: an economic assessment for the UK. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48(6):765-771.
- Diagnostics guidance [DG23] PIGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PIGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF ratio, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio). May 2016
- Tsiakkas A, Cazacu R, Wright A, et al. Maternal serum placental growth factor at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:472-477.
- Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, et al. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013;33:8-15.
- O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:103.e1-103.e12.
- Poon LC, Kametas NA, Maiz N, et al. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009;53:812-818.
- Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenatal Diagnosis* 2014;34:618-627.
- Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, et al. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31:66-74.
- Hagmann H, Thadhani R, Benzing T, et al. The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. *Clin Chem* 2012;58(5):837-845.
- Cerdeira AS, Karumanchi SA. Angiogenic factors in preeclampsia and related disorders. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(11):pii:a006585.
- Goel A, Rana S. Angiogenic factors in preeclampsia: potential for diagnosis and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:643-650.
- Kurz K, Voelker R, Zdunek D, et al. Effect of stress-induced reversible ischemia on serum concentrations of ischemia-modified albumin, natriuretic peptides and placental growth factor. *Clin Res Cardiol* 2007;96:152-159.
- Tarnow L. Elevated Placental Growth Factor (PIGF) Predicts Cardiovascular Morbidity and Mortality in Type 1 Diabetic Patients with Diabetic Nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 2005;65:73-79.
- Pilarczyk K, Sattler KJ, Galili O, et al. Placenta growth factor expression in human atherosclerotic carotid plaques is related to plaque destabilization. *Atherosclerosis* 2008;196:333-340.
- Iwama H, Uemura S, Naya N, et al. Cardiac Expression of Placental Growth Factor Predicts the Improvement of Chronic Phase Left Ventricular Function in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1559-1567.

- 39 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

Este produto ou partes dele é fabricado sob licença da ThromboGenics and Geymonat, Patente Europeia número 550519 e Patente EUA número 7314734 e equivalentes estrangeiras destes direitos de patente. Estão pendentes patentes nos EUA.

Para mais informações, consulte o manual do operador adequado ao analisador, as folhas de aplicação respectivas, a informação do produto e as Folhas de Métodos de todos os componentes necessários (caso estejam disponíveis no seu país).

Nesta Folha de Métodos é sempre utilizado um ponto como separador de casas decimais para marcar a separação entre o número inteiro e as partes fraccionadas de um número decimal. Não são utilizados separadores de milhares.







Qualquer incidente grave ocorrido em relação com o dispositivo deve ser comunicado ao fabricante e à autoridade competente do Estado-Membro em que os utilizadores e/ou doentes estão estabelecidos.

O relatório do Resumo da segurança e do desempenho poderá ser encontrado aqui:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Símbolos



A Roche Diagnostics utiliza os seguintes símbolos e sinais além dos listados na norma ISO 15223-1 (nos EUA: visite dialog. Roche.com para consultar a definição dos símbolos utilizados):

| | |
|---|--|
|  | Conteúdo do dispositivo |
|  | Analisadores/equipamentos em que os reagentes podem ser utilizados |
|  | Reagente |
|  | Calibrador |
|  | Volume após reconstituição ou homogeneização |
|  | Global Trade Item Number |

As alterações, as eliminações ou os acréscimos estão assinalados por uma barra de alteração na margem.

© 2021, Roche Diagnostics



 Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.Roche.com
 +800 5505 6606

