

Emit® Methotrexate Assay

Informações actualizadas:

► Consultar as secções 8, 13, 15 e o painel final.



6L184UL.8SL

Ensaio do Metotrexato

1 Fim a que se destina

O Ensaio Emit® Metotrexato é um imunoenensaio enzimático homogéneo destinado a ser utilizado na análise quantitativa de metotrexato no soro ou plasma humano.

2 Resumo e explicação do teste

A utilização de leucovorina de "apoio" permite a administração relativamente segura de doses muito elevadas de metotrexato para obter uma actividade anti-neoplásica máxima. Como o grau de citotoxicidade do metotrexato está relacionado com a concentração da droga e com a duração da exposição, as doses de apoio de leucovorina devem ser suficientemente altas e devem durar o tempo suficiente para evitar a toxicidade do metotrexato. A monitorização das concentrações de metotrexato e a sua taxa de declínio no soro durante a terapêutica com doses elevadas é essencial para a concepção de doses de apoio adequadas de leucovorina, por diversas razões:¹

- As concentrações extracelulares de metotrexato podem inibir competitivamente o transporte intracelular de leucovorina, reduzindo deste modo a eficácia da leucovorina como agente de apoio.
- Quando a depuração do metotrexato é atrasada devido a doença renal, ascite, efusões pleurais, obstrução gastrointestinal, pH urinário ou outras drogas, as concentrações tóxicas podem persistir para além da duração normal do apoio com leucovorina. A dosagem de leucovorina pode ser alterada nesses casos, devendo isto ser feito prontamente; a toxicidade do metotrexato pode não ser reversível com rapidez se o tratamento de apoio adequado for atrasado por mais de 42–48 horas.
- Em doentes com uma depuração de metotrexato adequada, a dosagem de leucovorina não deve ser tão elevada de modo a reduzir a eficácia da droga contra os tumores.

Os métodos utilizados tipicamente para monitorizar as concentrações séricas de metotrexato incluem o radioimunoensaio (RIA), o ensaio de ligação competitiva da reductase ou o ensaio radioenzimático (REA), o ensaio de inibição enzimática (DHFR) e a cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) com detecção por radiação ultra-violeta ou fluorescente.¹

3 Princípio

O Ensaio Emit® é uma técnica de imunoenensaio enzimático homogéneo utilizada para a análise de compostos específicos em líquidos biológicos.² O ensaio baseia-se na competição para os locais de ligação dos anticorpos entre a droga presente na amostra e a droga marcada com a enzima glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PDH). A actividade enzimática diminui após a ligação com o anticorpo, pelo que a concentração da droga na amostra pode ser medida em termos de actividade enzimática. A enzima activa converte o dinucleótido de adenina nicotinamida oxidado (NAD) para NADH, resultando numa alteração na absorvância que é medida espectrofotometricamente. A G6PDH sérica endógena não interfere, pois a coenzima funciona apenas com a enzima bacteriana (*Leuconostoc mesenteroides*) utilizada no ensaio.

4 Reagentes

REF	Descrição do produto	Quantidade/Volume
6L119UL	Ensaio Emit® Metotrexato Reagente A Anticorpo/Substrato anticorpos de ovelha reactivos ao metotrexato, [†] glicose-6-fosfato, dinucleótido de adenina nicotinamida, tampão Tris, agentes espessantes, estabilizadores, e azida de sódio 0.05%	50 ensaios 3 ml*
	Reagente B Enzima metotrexato marcado com glicose-6-fosfato desidrogenase bacteriana, [†] Tampão Tris, agentes espessantes, estabilizadores e azida de sódio 0,05%	3 ml*
	Tampão concentrado Emit® para o ensaio de drogas quando diluído, contém Tampão Tris, surfactante e azida de sódio 0.05%	13.3 ml
	Calibradores Emit® Metotrexato 0, 0.2, 0.5, 1, 1.5, 2 metotrexato, soro humano e azida de sódio 0.1%, (consultar em baixo, as concentrações)	seis frascos de 1 ml*

* Os reagentes A e B e os calibradores são enviados sob a forma liofilizada. O volume indicado é o volume necessário para a reconstituição.

[†] A titulação do anticorpo e a actividade do conjugado enzimático podem variar de lote para lote.

Nota: Os reagentes A e B e os calibradores são fornecidos como um conjunto correspondente. Não devem ser trocados com componentes de kits com números de lote diferentes.

Os Calibradores Emit® de Metotrexato, depois de reconstituídos, contêm as seguintes concentrações explícitas de metotrexato:

Calibradores	0	0.2	0.5	1	1.5	2
Metotrexato (µmol/l)	0	0.2	0.5	1	1.5	2
Metotrexato (mol/l)	0	2 x 10 ⁻⁷	5 x 10 ⁻⁷	1 x 10 ⁻⁶	1.5 x 10 ⁻⁶	2 x 10 ⁻⁶

Para utilização em diagnóstico *in vitro*.

Precauções

- O material de origem do sangue humano utilizado para preparar este produto foi testado, tendo-se verificado não ser reactivo para os vírus de imunodeficiência adquirida tipo 1 (HIV-1) e tipo 2 (HIV-2), não reactivo para o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) e não reactivo para os anticorpos do vírus da hepatite C (anti-HCV), quando testados com reagentes licenciados. Devido ao facto de nenhum método de teste conhecido poder oferecer uma garantia completa de que os produtos derivados de sangue humano se encontram isentos de agentes patogénicos, manusear todos os materiais de origem humana como se fossem potencialmente infecciosos. Em caso de exposição a soluções contendo materiais de origem humana, o utilizador deverá seguir as recomendações da U.S. Occupational Safety and Health Administration.^{3,4}
- Os reagentes, os calibradores e o tampão contêm azida de sódio. A azida de sódio pode reagir com as canalizações de chumbo ou cobre formando azidas metálicas altamente explosivas. Durante a eliminação de resíduos, enxaguar com um grande volume de água para prevenir a formação de azidas.
- Após a reconstituição inicial, cada kit não contém mais do que 0.0025% p/v de mercúrio, sob a forma de timerosal (timerosal 0.005% p/v). Manusear e eliminar de forma adequada.

Preparação e armazenamento dos componentes do ensaio

Para reconstituir os Reagentes A ou B ou os calibradores, remover o selo metálico e marcar a tampa de borracha para a identificar com o frasco original. Retirar a tampa e adicionar a quantidade de água destilada ou desionizada indicada na Tabela 1. Substituir a tampa e agitar suavemente o frasco para dissolver o conteúdo. **Após a reconstituição, permitir que os reagentes e calibradores se equilibrem a uma temperatura ambiente de 20–25°C durante o período de tempo estabelecido na Tabela 1.** Alternativamente, reconstituir os reagentes e calibradores no dia anterior a serem utilizados e colocá-los em frigorífico de um dia para o outro a uma temperatura de 2–8°C. Após o período de equilíbrio, armazenar sempre os reagentes e calibradores em frigorífico a 2–8°C quando não estiverem a ser utilizados e permitir que atinjam a temperatura ambiente antes da sua utilização. Após a reconstituição, armazená-los em posição vertical. Não congelar ou expor a temperaturas acima de 32°C.

Para preparar a solução tampão, transferir todo o conteúdo do frasco de tampão concentrado para um recipiente limpo graduado (plástico ou vidro). Enxaguar várias vezes o frasco de concentrado com água destilada ou desionizada para garantir a transferência completa do material. Diluir com exactidão com água destilada ou desionizada até perfazer 200 ml. Inverter várias vezes para misturar correctamente.

Tabela 1 — Preparação, armazenamento e estabilidade dos componentes do ensaio

Componente	Temp. de Armazenamento	Reconst. Volume	Tempo Mínimo de Reconst. 20–25°C	Estabilidade*	
				não aberto	Preparado
Reagentes A e B	2–8°C	3 ml	1 h	Prazo val.	12 sem
Calibradores	2–8°C	1 ml	1 h	Prazo val.	12 sem
Tampão	Não aberto: 2–8°C Diluído: 20–25°C	Diluir até 200 ml	Nenhum	Prazo val.	12 sem

* A estabilidade depende da manipulação dos componentes do ensaio conforme é indicado.

5 Instrumentos

Os três componentes principais do instrumento são um manipulador da amostra, um espectrofotómetro e um processador de dados. A Syva Company levou a cabo investigações e estudos internos utilizando os instrumentos apresentados nesta secção. Contactar o Centro de Assistência Técnica ou o representante local da Syva Company para obter informações acerca de outros instrumentos aceitáveis. O utilizador deve confirmar a equivalência das características de desempenho de quaisquer instrumentos alternativos antes de os aplicar para uso clínico.

Instrumentos	Definições
Manipulador da Amostra	
Pipetador-Diluidor Syva® (Modelo 1500)	Marcas de volume da seringa: Amostra e reagentes: 50% (50 µl) Tampão: 25% (250 µl)
Espectrofotómetro	
Syva® S-III ou Gilford Stasar III	Comprimento de onda: 340 nm Modo: Concentração Cal. da Conc.: Factor de amplificação de 2.667 Temperatura: 30°C Tempo de amostragem: 3–5 (ajustar definições para permitir a aspiração completa da mistura da reacção) Vácuo: 5–8 in. Hg (125–200 mm Hg)
Processador de dados	
Processador Syva® Lab da Série 6000 (LP-6000, LP-6500)	Atraso: 15 segundos Tempo de leitura: 30 segundos Limite de tolerância: 6 unidades ΔA
ou Processador Clínico Syva® CP-5000 PLUS	Programa: Consultar o manual do operador apropriado

6 Colheita e preparação das amostras

- Cada ensaio necessita de 50 µl de soro ou plasma. Não é permitida a utilização de sangue total. Os anticoagulantes aceitáveis são a Heparina, EDTA e oxalato.
- Os factores farmacocinéticos influenciam a hora correcta de recolha da amostra após a última administração da droga. Estes factores incluem a forma farmacéutica, o modo de administração, terapêutica medicamentosa concomitante e variações biológicas que afectam a disposição da droga.
- Armazenar o soro ou plasma em frigorífico a uma temperatura de 2–8°C e protegido da luz (o metotrexato em solução é sensível à luz). Para transporte, manter a amostra a uma temperatura de 2–8°C.

7 Procedimento

Materiais fornecidos

O kit de Ensaio Emit® Metotrexato, quando preparado, contém:
Reagente A (3 ml)
Reagente B (3 ml)
Solução tampão para o ensaio de drogas (200 ml)
Calibradores (seis frascos de 1 ml)

Materiais necessários mas não fornecidos

Controlos de metotrexato
Pipetas volumétricas de Classe A
Água destilada ou desionizada
Soluções A e B de limpeza da célula de fluxo Syva® (n°s de catálogo 3A058 e 3A068)
Flo-Kleen (Gilford; n° de catálogo 6A942)
Papel absorvente
Recipiente graduado, exactidão de 1% de volume
Provetas descartáveis com fundos cônicos (Croan de 2 ml recomendadas; n° de catálogo 3A031)
Suporte de trabalho para provetas descartáveis (Suporte de Trabalho para Emit® de Soro; n° de catálogo 6A022)

O procedimento de execução manual do Ensaio Emit® Metotrexato no sistema Syva® Lab é descrito em baixo.

Procedimento

O Ensaio Emit® Metotrexato pode ser utilizado para analisar amostras contendo 0.3–2600 µmol/l de metotrexato; a quantificação de concentrações inferiores a 0.3 µmol/l não é recomendada. As amostras de doentes e calibradores contendo 0.3–2 µmol/l de metotrexato são ensaiadas de acordo com o protocolo primário. As amostras que contiverem mais do que 2 µmol/l de metotrexato pode ser levadas ao intervalo da curva padrão utilizando um pipetador-diluidor semi-automático para efectuar uma diluição em série de 1:6 com solução tampão (consultar o protocolo suplementar).

A Tabela 2 mostra as configurações da proveta e os factores de regulação necessários levar amostras com concentrações elevadas para o intervalo do ensaio.

Tabela 2 — Configurações da proveta e factores de regulação

Protocolo	Intervalo inicial da amostra (µmol/l)				
	0.3–2	1.8–12	10.8–72	65–430	390–2600
(leva a amostra até ao intervalo de quantificação)	Protocolo primário	Uma diluição adicional	Duas diluições adicionais	Três diluições adicionais	Quatro diluições adicionais
Amostra diluída	(A)	(A) (D)	(A) (D) (G)	(A) (D) (G) (J)	(A) (D) (G) (J) (M)
Mistura da reacção	(B)	(B) (E)	(B) (E) (H)	(B) (E) (H) (K)	(B) (E) (H) (K) (N)
Duplicado	(C)	(F)	(I)	(L)	(O)
Factor de regulação*	Não necessário	6	36	216	1296

Nota: Esta tabela mostra a regulação das provetas no rack de trabalho do ensaio correspondente a cada passo de diluição. As provetas pode ser dispostas para ajudar a monitorizar o número de diluições efectuadas. Por exemplo, se uma amostra necessita de três diluições adicionais para a levar ao intervalo de quantificação, a configuração de provetas resultante pode constituir uma nota importante para utilizar um factor de regulação de 216 para calcular os resultados. Os círculos, representando provetas, estão marcados por ordem alfabética para auxílio das explicações detalhadas do protocolo. A fila de provetas ao fundo deverá ser reservada para diluições em série, a fila do meio para ensaio de pontos isolados e a fila da frente para o ensaio de pontos em duplicado.

* Utilizar o factor de regulação para calcular a concentração real de metotrexato de uma amostra quando são utilizadas diluições adicionais. Se são necessárias três diluições adicionais para levar a amostra até ao intervalo de quantificação, a concentração quantificada a partir da curva padrão é multiplicada por 6³ ou 216 para contar com as três diluições adicionais de 1:6.

Configuração

1. **Preparar amostras e reagentes.** Preparar todos os reagentes de acordo com as indicações na Secção 4. Permitir que todos os reagentes, amostras e materiais atinjam uma temperatura ambiente de 20–25°C. Agitar os conteúdos de todos os recipientes para misturar totalmente os reagentes imediatamente antes da utilização.
2. **Preparar os instrumentos.** Instalar o processador de dados, espectrofotómetro e pipetador-diluidor de acordo com a Secção 5 (Instrumentos) e os manuais do operador.

Protocolo primário

Nota: Para evitar a contaminação das amostras e dos reagentes, limpar a ponta do pipetador-diluidor da amostra com um papel absorvente, antes e após a distribuição de cada solução. Limpar cuidadosamente as pipetas para evitar a remoção de líquido através da acção de absorção do papel. Durante a distribuição, colocar cuidadosamente a ponta, imediatamente acima da superfície do líquido e apontar em direcção ao fundo para evitar derrames.

Antes da distribuição, não manter as soluções na tubagem durante um período superior a 5 segundos.

Para evitar a contaminação cruzada das amostras e controlos, ensaiar cada amostra individualmente e completar a totalidade das diluições e passos do ensaio necessários antes de prosseguir para a amostra seguinte.

1. **Configurar as provetas.** Instalar três provetas descartáveis de 2 ml no rack de trabalho correspondente às posições A, B, e C mostradas na Tabela 2.
2. **Diluir a amostra.** Utilizando o pipetador-diluidor, aspirar 50 µl de calibrador, controlo ou amostra e dispensar este volume mais 250 µl de solução tampão na proveta A.
3. **Voltar a diluir a amostra.** Utilizando o pipetador-diluidor, aspirar 50 µl da amostra diluída e dispensar este volume mais 250 µl de solução tampão na proveta B.
4. **Adicionar Reagente A.** Utilizando o pipetador-diluidor, aspirar 50 µl de Reagente A e dispensar este volume mais 250 µl de solução tampão na proveta B.
5. **Adicionar Reagente B.** Utilizando o pipetador-diluidor, aspirar 50 µl de Reagente B e dispensar este volume mais 250 µl de solução tampão na proveta B.
6. **Aspirar para dentro da Célula de Fluxo.** Imediatamente após a adição do reagente B, aspirar o conteúdo da proveta para o interior da célula de fluxo do espectrofotómetro. Esta operação activa automaticamente a impressora para temporizar e registar a leitura. Após um intervalo de 15 segundos, o espectrofotómetro efectua a leitura da absorvância de cada amostra. A alteração na absorvância (ΔA) durante o período de medição de 30 segundos é então utilizada para calcular os resultados.
7. **Curva padrão.** Utilizar a curva padrão para determinar qual dos seguintes procedimentos deve ser utilizado:
 - a. Se a absorvância (ΔA) obtida a partir da proveta B corresponde a uma concentração de droga entre 0.3 e 2 µmol/l, ensaiar um ponto em duplicado na proveta C.

b. Se a absorvância (ΔA) obtida a partir da proveta B for superior à velocidade correspondente ao calibrador de 2 $\mu\text{mol/l}$, diluir e efectuar novamente o ensaio de acordo com o protocolo suplementar, que se segue.

8. **Amostras restantes.** Repetir os Passos 1 a 7 para cada amostra a ensaiar.

Protocolo suplementar para diluições adicionais

1. **Configurar as provetas.** Instalar três provetas adicionais no rack de trabalho correspondentes às posições D, E e F mostradas na Tabela 2.

2. **Diluição adicional.** Utilizando o pipetador-diluidor, aspirar da proveta A 50 μl da amostra diluída e dispensar este volume mais 250 μl de solução tampão na proveta D.

3. **Ensaia a amostra diluída.** Seguir os passos 3–7 do protocolo primário, ensaiando o conteúdo da proveta E. Continuar a diluir e a ensaiar até ser obtida uma velocidade que se enquadre no intervalo de quantificação ou até terem sido ensaiadas quatro diluições adicionais.

4. **Ensaia um ponto em duplicado.** Ensaia um ponto em duplicado quando uma diluição obtiver uma absorvância (ΔA) correspondente a uma concentração de droga entre 0.3 e 2 $\mu\text{mol/l}$.

Calibração

Preparar uma nova curva padrão sempre que for utilizado um novo conjunto de reagentes e recalibrar de acordo com as indicações dos resultados do controlo (consultar Controlo da Qualidade, em baixo). A sequência de calibração é 0, 1, 2, 3, 4, 5. Se for utilizado um novo frasco de tampão, validar o sistema através da execução dos controlos.

Controlo da Qualidade

- Validar a curva padrão através do ensaio dos controlos. Garantir que os resultados do controlo se situam dentro dos limites aceitáveis definidos pelo seu próprio laboratório. Uma vez validada a curva de controlo, processar as amostras do doente.
- Consultar o(s) manual(is) de operação do instrumento para obter instruções de manutenção

Manutenção diária

No final do dia de trabalho, limpar a célula de fluxo do espectrofotómetro com soluções de limpeza e enxaguar a mesma exaustivamente com água destilada ou desionizada. Quando não está a ser utilizada, a célula de fluxo do espectrofotómetro e as linhas do pipetador-diluidor devem permanecer preenchidas com água destilada ou desionizada. Se a tubagem de amostras do pipetador-diluidor exibir qualquer crescimento bacteriano ou formações proteicas, substituir o mesmo ou limpar com uma solução ácida ou alcalina diluída e enxaguar exaustivamente com água destilada ou desionizada.

Reduzir a intensidade da lâmpada ajustando o visor com o botão de controlo zero de modo a apresentar uma leitura de 2.500–3.000 no modo de concentração (CON) ou 1.500–1.800 no modo de absorvância (ABS).

8 Avaliação dos resultados

- O processador de dados da Série LP-6000 e CP-5000 PLUS calculam automaticamente a curva padrão e determinam a partir desta a concentração de droga em cada amostra em unidades de $\mu\text{mol/l}$. Os resultados obtidos com amostras diluídas em série devem ser ajustados manualmente mediante a multiplicação da concentração obtida a partir da curva padrão pelo factor de regulação da Tabela 2. Para garantir a quantificação adequada, os utilizadores dos processadores de dados da Série LP-6000 e CP-5000 PLUS devem introduzir o número do modelo. Este ensaio utiliza o Modelo Matemático N^o 2.

9 Interpretação dos resultados

A concentração de metotrexato no soro ou no plasma depende da hora da administração da última dose; modo de administração; terapêutica medicamentosa concomitante; condição da amostra; hora de recolha da amostra; e variações individuais no que diz respeito à absorção, distribuição, biotransformação e excreção. Estes parâmetros devem ser considerados durante a interpretação dos resultados.¹

10 Limitações

- A quantificação de amostras com concentrações de metotrexato inferiores a 0.3 $\mu\text{mol/l}$ ($3 \times 10^{-7} \text{ mol/l}$) não é recomendada (consultar a Secção 7, Procedimento).
- A aminopterina, um agente antineoplásico que normalmente não é administrado concomitantemente com metotrexato e o ácido 4-amino-4-desoxi-N¹⁰-metilpteróico (APA), um metabolito menor do metotrexato, apresentam uma reacção cruzada significativa com este ensaio.

11 Valores esperados

O Ensaio Emit[®] Metotrexato quantifica de forma precisa as concentrações de metotrexato no soro ou plasma humanos contendo 0.3–2600 $\mu\text{mol/l}$ (3×10^{-7} – $2.6 \times 10^{-3} \text{ mol/l}$) de metotrexato. Uma concentração sérica de metotrexato superior a 5 $\mu\text{mol/l}$ ($5 \times 10^{-6} \text{ mol/l}$) 24 horas após uma terapêutica com doses elevadas indica geralmente um risco de toxicidade.¹ Este nível máximo é fornecido apenas como uma indicação; os resultados individuais dos doentes devem ser interpretados à luz de todos os sinais e sintomas clínicos.

12 Desempenho

As características de desempenho do Ensaio Emit[®] Metotrexato são afectadas por todos os parâmetros de leitura. As informações que se seguem representam o desempenho total do sistema e não devem ser interpretadas como pertinentes apenas para os reagentes.

Especificidade

O Ensaio Emit[®] Metotrexato mede a concentração total de metotrexato (ligado e não ligado às proteínas) no soro ou plasma. Os compostos cuja estrutura química ou uso terapêutico concomitante possam sugerir uma possível reacção cruzada foram testados.

A aminopterina, um agente antineoplásico que normalmente não é administrado concomitantemente com metotrexato e o ácido 4-amino-4-desoxi-N¹⁰-metilpteróico (APA), um metabolito menor do metotrexato, apresentam uma reacção cruzada significativa com este ensaio.

Os compostos apresentados na Tabela 3 não interferem com o Ensaio Emit[®] Metotrexato nas concentrações farmacológicas ou fisiológicas máximas, quando testados na presença de 1 $\mu\text{mol/l}$ de metotrexato.

Tabela 3 — Compostos que não interferem

Compostos estruturalmente não relacionados

Ciclofosfamida
Doxorubicina (Adriamicina)
5-Fluorouracilo
Vinblastina
Vincristina

Compostos estruturalmente relacionados

Ácido di-hidrofólico
Ácido fólico
7-Hidroimetotrexato
Leucovorina (factor citrovorum)
Metopterina
Trimetoprim

Para obter informações suplementares, contactar a Syva Company.

Substâncias Endógenas

Não foi registada qualquer interferência clinicamente significativa nas amostras em que se adicionaram 800 mg/dl de hemoglobina, 1.000 mg/dl de triglicéridos ou 30 mg/dl de Bilirrubina para simular amostras hemolíticas, lipémicas ou ictericas.

Precisão

Os valores de precisão e exactidão apresentados em baixo foram obtidos mediante um procedimento típico de teste. Não pretendem demonstrar o desempenho em todos os laboratórios.

Em investigações clínicas, a precisão intra-ensaio foi determinada utilizando 20 análises replicadas do calibrador de 1 $\mu\text{mol/l}$; a precisão entre ensaios foi determinada através do ensaio de um controlo de metotrexato (0.77 $\mu\text{mol/l}$) 10 vezes durante um período de duas semanas. Seguem-se os resultados.

Tabela 4—Precisão

Laboratório	Número de réplicas	Média ($\mu\text{mol/l}$)	Coefficiente de variação (%)
Intra-ensaio			
1	20	1	5.3
2	20	1	3.2
3	20	1	6.8
Entre ensaios			
1	10	0.82	4.4
2	10	0.78	3.8

Exactidão

Analisaram amostras de doentes que receberam metotrexato através do Ensaio Emit[®] Metotrexato e por, pelo menos, um de dois métodos de referência, que por radioensaio (RIA) quer por uma técnica enzimática baseada na inibição da dihidrofolato-reductase. Os resultados foram comparados.

Tabela 5 — Análise comparativa

	Lab 1 (RIA)	Lab 2 (RIA)	Lab 3 (Enzimática)
Declive	0.96	0.98	0.97
Intersecção (µmol/l)	-0.04	-0.07	-0.21
Média (µmol/l)			
Emit®	3	5.6	4.5
Método de comparação	3.3	6.8	4.5
Coefficiente de correlação	0.991	0.996	0.997
Número de amostras	104	98	100

► 13 Risco e segurança

Tóxico. Contém azida de sódio, timerosal, D-glicose-6-fosfato, sal monossódico.

R20/21: Nocivo por inalação e em contacto com a pele.

R25: Tóxico por ingestão.

R32: Em contacto com ácidos liberta gases muito tóxicos.

R33: Perigo de efeitos cumulativos.

R43: Pode causar sensibilização em contacto com a pele.

Nota: Esta classificação refere-se ao produto liofilizado; após a reconstituição, os ingredientes perigosos serão diluídos e estas precauções poderão não ser aplicáveis.

S36/37: Usar vestuário de protecção e luvas adequadas.

S45: Em caso de acidente ou de indisposição, consultar imediatamente o médico (se possível mostrar-lhe o rótulo).

Preparado em conformidade com a Directiva 92/32/EEC do Conselho da UE sobre rótulos.

EINECS 258-921-0

EINECS 247-852-1

EINECS 200-210-4

Para obter informações adicionais sobre saúde e segurança, consultar a ficha de material de segurança (Material Safety Data Sheet - MSDS) disponível no site da Dade Behring Inc. na Internet, www.dadebehring.com, ou contacte o representante local.

14 Bibliografia

1. Crom WR, Taylor RH, Pratt CB: Methotrexate: Therapeutic use and serum concentration monitoring, in Taylor WJ and Finn AL (eds): Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring. New York, Gross, Townsend, Frank, Inc, 1981, Vol. 1, pp 149–173.
2. Oellerich M: Enzyme immunoassays in clinical chemistry: Present status and trends. J. Clin Chem Clin Biochem 1980;18:197–208.
3. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, JY Richmond, RW McKinney (eds). Atlanta, GA, U.S. Dept of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention; Bethesda, MD, National Institutes of Health, 1993.
4. Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens; Final Rule. Federal Register. Part II; Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration (OSHA); 29 CFR Part 1910.1030; Friday, December 6, 1991.
5. Syva® Pipetter-Diluter Model 1500 Operator's Manual. Cupertino, CA, Syva Company.

► 15 Chave dos símbolos

	Fabricado por
	Representante Autorizado
	Dispositivo Médico para Diagnóstico <i>In Vitro</i>
	Código do Lote
	A data em "Utilizar antes de" encontra-se no formato ano-mês-dia (AAAA-MM-DD)
	Limitação da Temperatura
	Marca CE
	Número de Catálogo
	Consulte as Instruções de Utilização

2001-12-13 PF-1

Notas

 **0800-170417**
SAC - Serviço de Atendimento ao Cliente
sac/brazil@dadebehring.com

**Importado e distribuído por
DADE BEHRING LTDA.**

Rua Geraldo Flausino Gomes, 61 - 1º Andar
Brooklin - São Paulo - SP - CEP 04575-060
Fone (11) 3371-3200 - Fax (11) 3371-3201
CNPJ: 00.897.408/0001-08
Resp. Téc.: Nanci A. Trindade
CRF - SP: 7.297

Para obter assistência técnica, contactar a Syva Company:

1-800-227-8994 nos EUA

1-800-264-0083 no Canadá

► **Fora dos EUA e Canadá, contactar o representante local da Syva Company.**

Aviso: A adulteração dos reagentes, a utilização de instrumentos inadequados ou outra falha no cumprimento das instruções definidas neste rótulo podem afectar as características do desempenho e as indicações do rótulo explícitas ou implícitas.

 Syva® e Emit® são marcas comerciais registadas da Syva Company nos EUA e noutros países.

© 1996, Syva Company

Dade Behring Limited

Regus House, Atterbury
Milton Keynes MK10 9RG
United Kingdom





 **Syva Company**
Dade Behring Inc.
Cupertino, CA 95014

Printed in USA
Revisto Julho 2002
6L184UL.8SL

09/03/02 • **Part No.** 6L184UL.8SL_Portuguese • **Layout:** 8-1/2" x 11"
• **Final size:** N/A • **Folded to:** N/A
• **Doc #** 204-03-22-02 (if applicable) • **Colors:** Black