

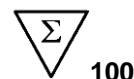
3-Reagent Homocysteine Assay for SYNCHRON UniCel DxC

REF B08175

(Distribuído por BECKMAN COULTER, apenas para utilização profissional, no sistema SYNCHRON UniCel da BECKMAN COULTER)



Axis-Shield Diagnostics Ltd.
The Technology Park
Dundee DD2 1XA
United Kingdom
Tel: +44 (0) 1382 422000
Fax: +44 (0) 1382 422088



PORTUGUÊS:

INDICAÇÕES

O 3-Reagent Homocysteine Assay for SYNCHRON UniCel DxC System destina-se a determinação quantitativa *in vitro* da homocisteína total no soro e plasma humanos. O dispositivo pode auxiliar no diagnóstico e tratamento de doentes com suspeita de hiper-homocisteinemia e homocistinúria.

AVISO: As amostras colhidas em doentes que estão a receber tratamento farmacológico com S-adenosil-metionina podem apresentar níveis de homocisteína falsamente elevados. Os doentes a receber metotrexato, carbamazepina, fenitoína, protóxido de azoto, anticonvulsivantes ou triacetato de 6-azauridina podem exibir níveis elevados de homocisteína devido ao efeito da terapêutica sobre a via. Consulte a secção LIMITAÇÕES DE UTILIZAÇÃO do folheto informativo deste ensaio.

RESUMO E EXPLICAÇÃO DA ANÁLISE

A homocisteína (HCY) é um aminoácido contendo tiol produzido pela desmetilação intracelular de metionina. A homocisteína é exportada para o plasma onde circula, maioritariamente na forma oxidada, ligada a proteínas plasmáticas como um dissulfureto misto de proteína-HCY com albumina (proteína-SS-HCY).¹⁻⁵ Estão ainda presentes quantidades mais pequenas de homocisteína reduzida e dissulfureto de homocisteína (HCY-SS-HCY). A homocisteína total (tHCY) representa a soma de todas as formas de HCY encontradas no soro ou plasma (livre mais a ligada às proteínas). A homocisteína é metabolizada em cisteína ou metionina. Na via de transsulfuração da vitamina B6, a homocisteína é irreversivelmente catabolizada em cisteína. Uma grande parte da homocisteína é novamente metilada em metionina, principalmente por acção da enzima metionina sintetase dependente do folato e da cobalamina. A homocisteína acumula-se e é excretada para o sangue quando estas reacções estão comprometidas.^{3,5} São encontradas concentrações significativamente elevadas de homocisteína total em indivíduos com homocistinúria, um distúrbio genético raro das enzimas envolvidas no metabolismo da homocisteína. Os doentes com homocistinúria apresentam atraso mental, arteriosclerose precoce e tromboembolismo arterial e venoso.^{2,6} Encontram-se também outros defeitos genéticos menos graves que levam a níveis moderadamente elevados da homocisteína total.⁷⁻⁹

Estudos epidemiológicos investigaram a relação entre níveis elevados de homocisteína e a doença cardiovascular (DCV). Uma meta-análise de 27 desses estudos, incluindo mais de 4000 doentes, permitiu estimar que um aumento de 5 µmol/L na homocisteína total foi associado a um índice de probabilidades (odds ratio) para doença arterial coronária (DAC) de 1,6 (intervalo de confiança de 95% [IC], 1,4 a 1,7 para homens e 1,8 (IC de 95% 1,3 a 1,9) para mulheres; o índice de probabilidades para doença cerebrovascular foi de 1,5 (IC de 95% 1,3 a 1,9). O risco associado a um aumento de 5 µmol/l nos níveis da homocisteína total foi o mesmo que o associado a um aumento de 0,5 mmol/l (20 mg/dL) do colesterol. Ficou também demonstrada uma forte associação com doença arterial periférica.¹⁰

A hiper-homocisteinemia, níveis elevados de homocisteína, pode estar associada a um risco acrescido de DCV. Foram também publicados vários estudos prospectivos sobre a relação entre a hiper-homocisteinemia e o risco de DCV em homens e mulheres que eram inicialmente saudáveis. Os critérios de avaliação foram baseados em acontecimentos cardiovasculares tais como enfarte agudo do miocárdio, AVC, DAC ou mortalidade. Os resultados de onze destes estudos caso-controlo aninhados revistos por Cattaneo¹¹ foram equívocos, com cinco estudos a suportar a associação ao risco e seis a não suportar a mesma. Mais recentemente, os níveis de homocisteína foram determinados num estudo prospectivo de mulheres pós-menopáusicas que participaram no Women's Health Study. Foi analisada a homocisteína em amostras colhidas de 122 mulheres que desenvolveram subsequentemente acontecimentos cardiovasculares, e os resultados comparados com um grupo de controlo de 244 mulheres semelhantes em termos de idade e hábitos tabágicos. As mulheres no grupo de controlo permaneceram livres de doença durante o período de seguimento de três anos. Os resultados demonstraram que mulheres pós-menopáusicas que desenvolveram acontecimentos cardiovasculares apresentavam níveis de homocisteína de base significativamente mais elevados. Aquelas com níveis no quartil mais elevado apresentavam um risco duas vezes superior de sofrer qualquer evento cardiovascular. Foi demonstrado que níveis basais elevados de homocisteína são um factor de risco independente.¹² Os níveis de homocisteína foram também determinados em 1933 homens e mulheres idosos para o coorte do Framingham Heart Study, tendo ficado demonstrado que níveis elevados de homocisteína estão independentemente associados a riscos acrescidos de mortalidade por DCV e todas as causas.¹³

Os doentes com doença renal crónica apresentam mortalidade e morbidade acrescidas devido a DCV arterioesclerótica. A concentração elevada de homocisteína é um achado frequentemente observado no sangue desses doentes. Embora esses doentes tenham défices de vitaminas envolvidas no metabolismo da homocisteína, os níveis elevados de HCY devem-se principalmente a um compromisso na remoção de HCY do sangue pelos rins.^{14,15}

Os medicamentos tais como metotrexato, carbamazepina, fenitoína, protóxido de azoto e triacetato de 6-azauridina interferem com o metabolismo de HCY e podem originar níveis elevados de HCY.¹⁶

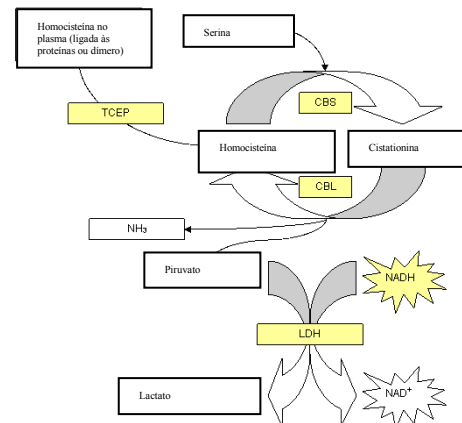
PRINCÍPIO DO ENSAIO

A homocisteína ligada ou dimerizada (forma oxidada) é reduzida para homocisteína livre que reage, depois, com serina catalisada por cistationina beta-sintetase (CBS) para formar cistationina. A cistationina é então degradada pela cistationina beta-liase (CBL) para formar homocisteína, piruvato e amónia. O piruvato é depois convertido pela desidrogenase láctica (LDH) em lactato com nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) como coenzima. A taxa de conversão de NADH para NAD⁺ é directamente proporcional à concentração de homocisteína (Δ A340 nm).

Redução: Homocisteína dimerizada, dissulfureto misturado e formas de HCY ligadas às proteínas na amostra são reduzidas para formar HCY livre, através da utilização de tris [2-carboxietil] fosfina (TCEP).



Conversão enzimática: HCY livre é convertida em cistationina por acção da cistationina beta-sintetase e serina em excesso. A cistationina é depois degradada em homocisteína, piruvato e amónia. O piruvato é convertido em lactato pela lactato desidrogenase, com o NADH como coenzima. A taxa de conversão de NADH (Δ A340 nm) para NAD⁺ é directamente proporcional à concentração de homocisteína.



INFORMAÇÕES ADICIONAIS



Uma vez que a Beckman Coulter não fabrica o reagente nem efectua controlo de qualidade ou outros testes em lotes individuais, a Beckman Coulter não pode ser responsabilizada pela qualidade dos dados obtidos, que é determinada pelo desempenho do reagente, qualquer variação entre lotes de reagentes ou alterações do protocolo pelo fabricante.

ASSISTÊNCIA TÉCNICA

- Para Assistência Técnica, contacte o seu representante local da Beckman Coulter.
- Informe o Centro de Assistência Clínica da Beckman Coulter se o produto for recebido com danos.
- Para obter instruções de utilização (incluindo traduções), visite - www.homocysteine.org.uk/BCI

INFORMAÇÃO PARA ENCOMENDAS E COMPONENTES DO KIT

Os seguintes códigos podem ser utilizados para voltar a encomendar materiais do seu representante local Beckman Coulter:

Código do produto	Configuração	Descrição	Composição	Perigo
B08175	1 x Cartucho de Ensaio SYNCHRON®	REAG 1 - 36 mL na câmara A	NADH (0,45 g/L), Serina (0,108 g/L), Base Trizma 1-10%, Cloridrato Trizma 1-10%, Azida de sódio < 1%. Pronto a utilizar	
		REAG 2 - 15 mL na câmara B	Agente redutor (TCEP 3,0 g/L) Pronto a utilizar	
		REAG 3 - 5 mL na câmara C	Enzimas cíclicas CBS (0,748 KU/L) e CBL (16,4 KU/l), LDH (21,2 KU/L) Azida de sódio < 1%. Pronto a utilizar	
	1 x 3,0 mL num frasco opaco (tampa azul)	CAL 0 µM	Branco aquoso de homocisteína (0 µmol/L). Pronto a utilizar	
	1 x 3,0 mL num frasco opaco (tampa vermelha)	CAL 28 µM	Solução aquosa de homocisteína (28 µmol/L). Pronto a utilizar	

Os calibradores são preparados gravimetricamente e são detectáveis de acordo com NIST SRM 1955, confirmados por um procedimento de medição específico (HPLC). Os valores atribuídos são impressos nos rótulos (0 µmol/L e 28 µmol/L).

Um kit de controlo de homocisteína (**Código de produto - B08177**) contendo controlos baixo, médio e alto é também disponibilizado pela Beckman Coulter para utilização
3-Reagent Homocysteine Assay for SYNCHRON UniCel DxS System.

CONSERVAÇÃO E TRANSPORTE DE REAGENTES



1. Conserve os componentes do kit a 2-8°C e utilize antes do prazo de validade indicado nos rótulos. Não utilize reagentes cujo prazo de validade tenha expirado.
2. Informe o Centro de Assistência Técnica da Beckman Coulter se o produto for recebido com danos.
3. Os reagentes podem ser utilizados em múltiplas ocasiões até ao prazo de validade impresso nos rótulos. Os reagentes **têm** de ser novamente conservados a 2-8 °C entre utilizações.
4. Não misture números de lotes de kits de reagentes diferentes.
5. **NÃO CONGELE OS REAGENTES.**
6. Não exponha o material reagente à luz.
7. Evite a contaminação dos reagentes. Utilize uma nova pipeta descartável para cada reagente ou cada manipulação da amostra.
8. Conservação no interior do instrumento. Os reagentes podem ser conservados durante 30 dias no interior do SYNCHRON UniCel DxS System.
9. Os reagentes devem estar livres de material particulado. Devem ser eliminados se ficarem turvos.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Apenas para utilização em diagnóstico in vitro

1. Observe rigorosamente as instruções desta brochura, em particular as condições de manuseamento e conservação.
2. O Reagente 1 e o Reagente 3 contêm azida de sódio, que pode reagir com canalização de chumbo ou cobre e formar compostos de azidas de metal altamente explosivos. Ao eliminar os resíduos, escoe com grandes quantidades de água para prevenir a acumulação de azidas.
3. Mediante solicitação à Axis-Shield Diagnostics Ltd., estão disponíveis, fichas de segurança dos materiais para todos os componentes perigosos incluídos neste kit.

EUH032: Em contacto com ácidos liberta gases muito tóxicos.

Atenção: A Lei Federal restringe a venda deste dispositivo a apenas mediante solicitação de um médico.

COLHEITA E MANUSEAMENTO DE AMOSTRAS

- O soro (colhido em tubos de soro ou de separação de soro) e o plasma (colhido em tubos de EDTA de potássio ou de heparina de lítio) podem ser utilizados para a medição da homocisteína.
No entanto, não se recomenda a utilização alternada de resultados individuais de doentes do soro, plasma heparinizado e plasma EDTA.²⁶ Adicionalmente, têm sido relatadas diferenças de matriz entre os tubos de soro e de separação de soro e os tubos de plasma.¹⁸
Para minimizar aumentos na concentração de homocisteína derivados da síntese por eritrócitos, processe as amostras da seguinte forma:
 - Coloque todas as amostras (soro e plasma) em gelo após a colheita e antes do processamento. O soro poderá coagular mais lentamente e o volume pode ser reduzido.¹⁶
 - Todas as amostras podem ser mantidas em gelo até um máximo de 6 horas antes da separação por centrifugação.¹⁶
 - Separe os eritrócitos do soro ou plasma mediante centrifugação e transfira para um recipiente de amostras ou para outro recipiente limpo.**Nota:** Amostras não colocadas de imediato em gelo podem apresentar um aumento de 10-20% na concentração de homocisteína.¹⁷
- Se o ensaio for conduzido no espaço de 2 semanas após a colheita, a amostra deve ser conservada a temperaturas entre 2 e 8 °C. Caso os testes sejam adiados por mais de 2 semanas, a amostra deve ser conservada congelada a temperaturas iguais ou inferiores a -20 °C. Foi demonstrado que as amostras se mantêm estáveis a -20 °C durante 8 meses.^{16,18}
- É da responsabilidade do operador verificar que é(são) utilizado(s) o(s) tipo(s) de amostra(s) correcto(s) no 3-Reagent Homocysteine Assay para SYNCHRON UniCel Dx C System.
- Inspeccione a presença de bolhas em todas as amostras (amostras, calibradores e controlos). Remova as bolhas antes de analisar.
- As amostras contendo matéria particulada (fibrina, eritrócitos ou outra matéria) e as amostras visivelmente lipémicas não devem ser utilizadas no ensaio. Os resultados destas amostras podem ser imprecisos.
- Misture as amostras **devidamente** após descongelar, mediante centrifugação a baixa velocidade ou inversão suave para garantir a consistência nos resultados. Evite o congelamento e descongelamento repetidos. As amostras que apresentem matéria particulada, eritrócitos ou turbidez devem ser centrifugadas antes de testar.
- Conservação no interior do instrumento. As amostras de plasma EDTA podem ser armazenadas durante 1,5 horas no interior da UniCel® Dx C 600. Os outros tubos de amostras recomendados para utilização no ensaio não foram testados.

RESULTADOS

Os resultados são reportados em µmol/L.

VALORES PREVISTOS

Intervalo de referência: O intervalo de referência deve ser determinado por cada laboratório para confirmar as características da população a ser testada. Como ponto de referência, podem ser utilizados os dados seguintes até que o laboratório tenha analisado um número suficiente de amostras para determinar o seu próprio intervalo de referência. A concentração de HCY no plasma ou soro de indivíduos saudáveis varia com a idade, sexo, área geográfica e factores genéticos. A literatura científica reporta valores de referência para homens e mulheres adultos entre 5 and 15 µmol/L, com os homens a apresentarem valores superiores aos das mulheres, e as mulheres pós-menopáusicas a apresentarem valores de homocisteína superiores aos das mulheres pré-menopáusicas.^{16,19,20} Os valores de HCY aumentarão normalmente com a idade, proporcionando um intervalo de referência entre a população idosa (> 60 anos) de 5-20 µmol/L.²¹ Em países com programas de fortalecimento com ácido fólico podem ser observados níveis reduzidos de HCY.^{22,23}

Intervalo mensurável: O intervalo mensurável para o 3-Reagent Enzymatic Homocysteine Assay para SYNCHRON UniCel Dx C System é de 1-50 µmol/L.

LIMITAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

- O intervalo linear do 3-Reagent Homocysteine Assay no SYNCHRON UniCel Dx C System quando operado conforme as instruções é de 1-50 µmol/L. As amostras > 50 µmol/L devem ser diluídas em 1 parte de amostra para 2 partes de Cal 0 µmol/L ou 1 parte de amostra para 9 partes de Cal 0 µmol/L conforme apropriado.
- Os reagentes devem ser transparentes. Elimine se estiverem turvos.
- A cistationina é medida com homocisteína, mas o nível de cistationina (0,065 a 0,3 µmol/L) na população geral tem um efeito negligenciável. Em casos muito raros, doença renal terminal e em doentes com distúrbios metabólicos graves, os níveis de cistationina podem aumentar dramaticamente e, em casos graves, podem causar interferência superior a 20%.^{24,25}
- Carbamazepina, metotrexato, fenitoína, protóxido de azoto ou triacetato de 6-azauridina podem afectar a concentração de homocisteína.¹⁶
- Nota:** As amostras colhidas em doentes que estão a receber tratamento farmacológico com S-adenosil-metionina podem apresentar níveis de homocisteína falsamente elevados. Os doentes a receber metotrexato, carbamazepina, fenitoína, protóxido de azoto, anticonvulsivantes ou triacetato de 6-azauridina podem exibir níveis elevados de homocisteína devido ao efeito da terapêutica sobre a via.
- As amostras contendo matéria particulada (fibrina, eritrócitos ou outra matéria) e amostras visivelmente lipémicas não devem ser utilizadas no ensaio. Os resultados destas amostras podem ser imprecisos.

DADOS DE DESEMPENHO

BASEADOS EM MEDIÇÕES GERADOS NO SYNCHRON UniCel Dx C 600

Precisão

Foi efectuado um estudo de correlação com o Axis-Shield Liquid Stable (LS) 2 Part Homocysteine Reagent Assay e o 3-Reagent Homocysteine Assay para SYNCHRON UniCel Dx C com amostras de plasma de 50 dadores aparentemente saudáveis. As amostras foram analisadas utilizando o Axis-Shield Liquid Stable (LS) 2 Part Homocysteine Reagent Assay no Beckman Coulter AU400 e o 3-Reagent Homocysteine Assay nos instrumentos UniCel Dx C 600 de acordo com o documento EP9-A2 do CLSI (previamente NCCLS)²⁷ Todos os resultados são descritos utilizando um intervalo de confiança de 95%. Os resultados das amostras oscilaram entre:

Axis-Shield Liquid Stable (LS) 2 Part Homocysteine Reagent Assay no Beckman Coulter AU400 – Resultados de 5,8 a 45,9 µmol/L.

3-Reagent Homocysteine Assay para UniCel Dx C 600 – Resultados de 6,7 a 46,1 µmol/L.

Os dados obtidos deram os seguintes valores estatísticos:

Método de comparação	Beckman Coulter AU400 v. SYNCHRON UniCel Dx C 600
Número de amostras	50
Declive da linha de regressão	0,99
Intercepção sobre Y	0,74
Coefficiente de correlação	0,994

Precisão

Foram efectuados estudos no SYNCHRON UniCel DxC 600 com orientação do documento EP5-A2 do CLSI (previamente NCCLS).²⁸ Por cada instrumento, foram avaliados 3 controlos de HCY e três amostras de plasma humano, utilizando dois lotes de reagentes, em dois replicados, em duas alturas diferentes do dia, durante 20 dias, num instrumento (n=80). Os resultados encontram-se resumidos abaixo:

SYNCHRON UniCel DxC 600

Amostra	Lote de reagente	Média	Dentro do teste		Entre testes		Total	
			DP	% de CV	DP	% de CV	DP	% de CV
Controlo baixo	1	6,15	0,36	5,9	0,00	0,0	0,49	8,0
	2	6,37	0,30	4,7	0,00	0,0	0,40	6,3
Controlo médio	1	11,65	0,49	4,2	0,36	3,1	0,63	5,4
	2	11,90	0,33	2,8	0,21	1,8	0,62	5,2
Controlo alto	1	24,13	0,64	2,6	0,43	1,8	1,09	4,5
	2	24,37	0,63	2,6	0,59	2,4	1,13	4,6
Amostra P1	1	7,43	0,47	6,3	0,13	1,7	0,53	7,2
	2	7,63	0,27	3,5	0,11	1,4	0,48	6,3
Amostra P2	1	33,20	0,85	2,6	0,62	1,9	1,42	4,3
	2	33,58	0,79	2,4	0,65	1,9	1,83	5,4
Amostra P3	1	45,38	1,08	2,4	1,27	2,8	1,92	4,2
	2	45,61	0,96	2,1	0,62	1,4	2,44	5,4

Linearidade da diluição

A linearidade de diluição do 3-Reagent Homocysteine Assay no SYNCHRON UniCel DxC System proporciona uma % de intervalo de recuperação de 100% ± 10% para todas as amostras ao longo do intervalo de ensaio. As amostras > 50 µmol/L exibem uma recuperação média de 100% ± 14% do resultado previsto quando diluídas no intervalo do ensaio.

Limite de detecção

O limite de detecção (LOD - limit of detection) estabelecido para o 3-Reagent Homocysteine Assay no SYNCHRON UniCel DxC System, de acordo com o documento EP17-A²⁹ do CLSI (previamente NCCLS) foi de 0,89 µmol/L.

Especificidade analítica

A especificidade analítica do 3-Reagent Homocysteine Assay para SYNCHRON UniCel DxC System, avaliada de acordo com as orientações do documento EP7-A2³⁰ do CLSI, para as substâncias interferentes enunciadas na tabela abaixo:

Substância interferente	Concentração da substância interferente	% de interferência
Bilirrubina	20 mg/dL	≤ ±10
Hemoglobina	500 mg/dL	≤ ±10
Triglicérido	1000 mg/dL	≤ ±10
Glutathione	1 000 µmol/L	≤ ±10
Metionina	800 µmol/L	≤ ±10
L-Cisteína	200 µmol/L	≤ ±10
Piruvato	1250 µmol/L	≤ ±10
Proteína total	120 mg/ml	≤ ±10

Nenhuma destas substâncias interferiu significativamente no ensaio.

Consulte a referência 16 na secção de referências deste folheto informativo sobre possíveis interferências causadas por medicamentos, doenças ou variáveis pré-analíticas.

Transferência da sonda/cuvete

Os estudos de transferência no SYNCHRON LX 20 Pro demonstram que a transferência de hidroxilamina na sonda/cuvete, presente no reagente de ferro (FE) Beckman Coulter® é ≤10% a níveis de HCY de 25-30 µmol/L. Foi estabelecida equivalência entre os sistemas SYNCHRON LX e UniCel.

Transferência da amostra

Estudos de transferência de amostras no SYNCHRON UniCel DxC System demonstram que a transferência é inferior ao limite de detecção do ensaio.

Estabilidade do reagente no equipamento

Os reagentes permanecem estáveis no interior do SYNCHRON UniCel DxC System durante 30 dias.

Estabilidade de calibração

A curva de calibração no SYNCHRON UniCel DxC System mantém-se estável durante 14 dias.

Tipos de amostras

Os tubos de colheita de amostras verificados para serem utilizados com o 3-Reagent Homocysteine no SYNCHRON UniCel DxC System são tubos de plasma de EDTA e heparina de lítio, tubos de soro e de separação de soro. Não foram testados outros tubos de colheita de amostras.

No entanto, não se recomenda a utilização alternada de resultados individuais de doentes do soro, plasma heparinizado e plasma EDTA.²⁶ Adicionalmente, têm sido relatadas diferenças de matriz entre os tubos de soro, separação de soro e os tubos de plasma.¹⁸

PROTOCOLO DO ENSAIO HCTX – SYNCHRON UniCel Dx C 600/800

Certifique-se de que os parâmetros do ensaio correspondem àqueles abaixo enumerados.

NOME DO ENSAIO: HCTX

PARÂMETROS BIOQUÍMICOS			
Tipo de reacção:	DÉBITO 1	Factor de cálculo:	1,000
Unidades:	µmol/L	N.º de calibradores:	2
Precisão:	X.XX	Pontos de ajuste:	0,000
Direcção da reacção:	Negativo	1	
Modelo matemático:	Linear	2	28,000
Comprimento de onda primário:	340	Limite de tempo de cal.:	336 horas
Comprimento de onda secundário:	380		




Parâmetros de processamento	Primeira injeção	Segunda injeção	Terceira injeção
Componente	A	B	C
Volume dispensado	185 µL	70 µL	38 µL
Tempo de injeção		-180 s	550 s
Volumes de amostras	25 µL		
	Branco	Reacção 1	Reacção 2
Iniciar a leitura	-50 s	600 s	
Terminar a leitura	-10 s	720 s	
	Limite inferior	Limite superior	
Intervalo de resultados utilizáveis	1,000	50,000	

Límites de detecção de erros	Branco	Reacção 1	Reacção 2
Limite baixo ABS	-1,500	-1,500	-1,500
Limite alto ABS	2,200	2,200	2,200
Limite baixo de débito	2,200	2,200	-1,500
Limite alto de débito	-1,500	-1,500	2,200
Desvio médio	2,200	2,200	2,200
Débito inicial	-99,999		
Delta ABS	2,200		
Span multiponto (1-2)	-0,001		

Beckman Coulter, SYNCHRON e UniCel são marcas comerciais da Beckman Coulter, Inc. e estão registadas no USPTO. Todas as outras marcas são propriedade dos seus respectivos proprietários.

REFERÊNCIAS

1. McCully KS. Vascular Pathology of Homocysteinemia: Implications for the Pathogenesis of Arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-122
2. Malinow MR. Plasma Homocyst(e)ine and Arterial Occlusive Diseases: A Mini-Review. *Clin Chem* 1995;41:173-176
3. Ueland PM. Homocysteine Species as Components of Plasma Redox Thiol Status. *Clin Chem* 1995;41:340-342
4. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, et al. Prospective Study of Serum Total Homocysteine Concentration and Risk of Stroke in Middle-aged British Men. *The Lancet* 1995;346:1395-1398
5. Finkelstein JD. Methionine Metabolism in Mammals. *J Nutr Biochem* 1990;1:228-237
6. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of Transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., eds *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 1995;1279-1327
7. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: An Independent Risk Factor for Vascular Disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-1155
8. Deloughery TG, Evans A, Sadeghi A, et al. Common Mutation in Methylenetetrahydrofolate Reductase. *Circulation* 1996;94:3074-3078
9. Schmitz C, Lindpaintner K, Verhoef P, et al. Genetic Polymorphism of Methylenetetrahydrofolate Reductase and Myocardial Infarction. *Circulation* 1996;94:1812-1814
10. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, et al. A Quantitative Assessment of Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease. *JAMA* 1995;274:1049-1057
11. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, Artherosclerosis and Thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;81:165-176
12. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, et al. Homocysteine and Risk of Cardiovascular Disease Among Postmenopausal Women. *JAMA* 1999;281:1817-1821
13. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, et al. Nonfasting Plasma Total Homocysteine Levels and All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality in Elderly Framingham Men and Women. *Arch Intern Med* 1999;159:1077-1080
14. Guttormsen AB, Svarstad E, Ueland PM, et al. Elimination of Homocysteine from Plasma in Subjects with Endstage Renal Failure. *Irish J Med Sci* 1995;164 (Suppl. 15):8-9
15. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in End-stage Renal Disease: Prevalence, Etiology, and Potential Relationship to Arteriosclerotic Outcomes. *Kidney Int* 1997;52:10-20
16. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, et al. Total Homocysteine in Plasma or Serum: Methods and Clinical Applications. *Clin Chem* 1993;39:1764-1779
17. Ueland PM, Refsum H. Plasma Homocysteine, A Risk Factor for Vascular Disease: Plasma Levels in Health, Disease, and Drug Therapy. *J Lab Clin Med* 1989;114:473-501
18. Fiskerstrand T, Refsum H, Kvalheim G, et al. Homocysteine and Other Thiols in Plasma and Urine: Automated Determination and Sample Stability. *Clin Chem* 1993;39:263-271
19. Nehler MR, Taylor LM Jr, Porter JM. Homocysteinemia as a Risk Factor for Atherosclerosis: A Review. *Cardiovascular Pathol* 1997;6:1-9
20. Lussier-Cacan S, Xhignesse M, Piolot A, et al. Plasma Total Homocysteine in Healthy Subjects: Sex-Specific Relation with Biological Traits. *Am J Clin Nutr* 1996;64:587-593
21. Clarke R, Woodhouse P, Ulvik A, et al. Variability and Determinants of Total Homocysteine Concentrations in Plasma in an Elderly Population. *Clin Chem* 1998;44:102-107
22. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, et al. The Effect of Folic Acid Fortification on Plasma Folate and Total Homocysteine Concentrations. *N Engl J Med* 1999;340:1449-1454
23. Lawrence JM, Petitti DB, Watkins M and Umekubo MA. Trends in Serum Folate after Food Fortification. *The Lancet* 1999;354:915-916
24. Herrmann W, Schorr H, Obeid R, et al. Disturbed Homocysteine and Methionine Cycle Intermediates S-adenosylhomocysteine and S-adenosylmethionine are Related to Degree of Renal Insufficiency in Type 2 Diabetes. *Clin Chem* 2005;51:1-7
25. Obeid R, Kuhlmann MK, Kohler H, et al. Response of Homocysteine, Cystathionine, and Methylmalonic Acid to Vitamin Treatment in Dialysis Patients. *Clin Chem* 2005;51:196-201
26. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004;50(1):3-32
27. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Method Comparison and Bias Estimation using Patient Samples; Approved Guideline-Second Edition*. NCCLS document EP9-A2. Wayne, PA: NCCLS, 2002
28. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition*. NCCLS Document EP5-A2, Wayne, PA: NCCLS, 2004
29. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Protocols for the Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline*. NCCLS Document EP17-A. Wayne, PA: NCCLS, 2004.
30. Clinical Laboratory Standards Institute. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP7-A2. Wayne, PA: CLSI, 2005.

	Dispositivo médico para diagnóstico in vitro		Conservar a 2-8 °C
	Código do produto		Fabricado por
	Número de lote		Conservar no escuro
	100 testes		Reagente 1, 2, 3
	Consultar as instruções de utilização		Calibrador 0 µmol/L, Calibrador 28 µmol/L
	Prazo de validade		Axis-Shield Diagnostics Ltd., The Technology Park, Dundee, DD2 1XA, UK Tel: +44 (0) 1382 422000 Fax: +44 (0) 1382 422088
Rx Only	Apenas para utilização mediante receita médica		