



REF			SYSTEM
07027818190	07027818500	100	cobas e 402 cobas e 801

## Português

## Informações do sistema

Nome abreviado	ACN (número de código de aplicação)
SFLT1	10046

## Utilização prevista

Imunoensaio para determinação quantitativa in vitro da tirosina quinase-1 solúvel semelhante a fms (sFlt-1) em soro humano.

O ensaio Elecsys sFlt-1 é utilizado em combinação com o ensaio Elecsys PIGF para determinar o rácio sFlt-1/PIGF. O rácio sFlt-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 sFlt-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.

O imunoensaio de electroquimioluminescência (electrochemiluminescence immunoassay ou "ECLIA") foi concebido para ser utilizado nos analisadores de imunoensaio **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.<sup>1,2,3,4,5,6</sup>

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 sFlt-1 (tirosina quinase-1 solúvel semelhante a fms, também conhecida como receptor-1 do VEGF) encontram-se alterados. Além disso, os níveis circulantes de PIGF e sFlt-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 sFlt-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 sFlt-1 são mais altos e os níveis de PIGF mais baixos do que na gravidez normal.<sup>7,8,9,10</sup>

Verificou-se que o rácio sFlt-1/PIGF é um melhor preditor de pré-eclâmpsia que qualquer um dos valores isoladamente. O rácio sFlt-1/PIGF parece ser um instrumento fiável de diferenciação entre diferentes tipos de perturbações de hipertensão relacionadas com a gravidez. Além disso, o rácio sFlt-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.<sup>5,11,12,13,14,15,16,17,18,19</sup>

Nas doentes com sinais e sintomas de pré-eclâmpsia, o rácio sFlt-1/PIGF demonstrou ser útil na previsão da doença.<sup>17,18</sup> O rácio sFlt-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).<sup>20</sup> Em mulheres nulíparas não seleccionadas com uma gravidez simples, o rastreio com o rácio sFlt-1/PIGF às  $\approx 20$ ,  $\approx 28$  e  $\approx 36$  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 sFlt-1/PIGF  $\leq 38$  tinha um valor preditivo negativo de pré-eclâmpsia grave de mais de 99 %).<sup>21</sup>

Um rácio sFlt 1/PIGF elevado está associado a um período restante de gravidez mais curto e um risco de parto pré-termo mais elevado.<sup>22</sup> A utilização do rácio sFlt-1/PIGF demonstrou influenciar a tomada de decisões clínicas no sentido da hospitalização apropriada numa proporção considerável de mulheres com suspeita de pré-eclâmpsia.<sup>23</sup> Um estudo económico na área da saúde demonstrou que a introdução do teste de rácio sFlt-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.<sup>24</sup> O rácio Elecsys sFlt-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.<sup>25</sup>

O nível de factor anti-angiogénico sFlt-1 parece estar correlacionado com a disfunção subclínica cardíaca e está elevado em mulheres com cardiomiopatia peri-parto.<sup>26</sup> A remoção de sFlt-1 pode constituir um benefício para as mulheres com muita PE pré-termos: num estudo piloto, a aférese com colunas de celulose de sulfato de dextrano (DSC) reduziu os níveis de sFlt-1 circulante e permitiu um prolongamento da gravidez sem resultados adversos materno-fetais.<sup>27,28</sup>

Em suma, as concentrações de PIGF e de sFlt-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.<sup>5,6,13,15,16,28,29,30</sup>

## Princípio do teste

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

- 1.ª incubação: 12 µL de amostra, um anticorpo monoclonal biotilado específico anti-sFlt-1 e um anticorpo monoclonal específico anti-sFlt-1 marcado com complexo de ruténio<sup>a)</sup> 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 II M. A aplicação de uma corrente eléctrica ao eléctrodo induz depois 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 fornecida através do **cobas link**.

a) Complexo Tris(2,2'-bipiridil)ruténio(II) (Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

## Reagentes - soluções de trabalho

O suporte de reagentes **cobas e** pack está rotulado como SFLT1.

- M Micropartículas revestidas com estreptavidina, 1 frasco, 5.8 mL:  
Micropartículas revestidas com estreptavidina 0.72 mg/mL;  
conservante.
- R1 Anticorpo anti-sFlt-1~biotina, 1 frasco, 9.9 mL:  
Anticorpo monoclonal biotilado anti-sFlt-1 (ratinho) 0.5 mg/L;  
tampão fosfato 100 mmol/L, pH 7.2; conservante.
- R2 Anticorpo anti-sFlt-1~Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>, 1 frasco, 9.9 mL:  
Anticorpos monoclonais anti-sFlt-1 (ratinho) marcados com complexo de ruténio 1.0 mg/L; tampão fosfato 100 mmol/L, pH 7.2;  
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 para o correcto funcionamento está disponível através do **cobas** link.

#### Armazenamento e estabilidade

Armazenar a 2-8 °C.

Não congelar.

Armazene o suporte de reagentes **cobas e** pack **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
nos analisadores	16 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.

Certifique-se de que as amostras e calibradores estão a 20-25 °C antes da medição.

Devido a possíveis efeitos de evaporação, as amostras e os calibradores colocados no analisador 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] 05109531190, sFit-1 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 os analisadores **cobas e** 402 e **cobas e** 801:
- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L de solução de sistema
  - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solução de limpeza para a célula de leitura
  - [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 cuvetes para fornecer ProCell II M e CleanCell M
  - [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L de solução de lavagem
  - [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup tray, 6 tabuleiros x 6 suportes de tabuleiros x 105 pontas de ensaio e 105 cuvetes de ensaio, 3 sacos de lixo
  - [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 cuvetes de adaptador para fornecer ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para a Liquid Flow Cleaning Detection Unit
  - [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 cuvette de adaptador para fornecer ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para a Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
  - [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.

Coloque o suporte de reagentes **cobas e** pack (armazenado a 2-8 °C) refrigerado no gestor de reagentes. Evite a formação de espuma. O sistema regula automaticamente a temperatura dos reagentes e a abertura/fecho do suporte de reagentes **cobas e** pack.

#### Calibração

Rastreabilidade: Este método foi padronizado contra um ensaio de sFit-1 disponível comercialmente.

A curva principal previamente definida é adaptada ao analisador utilizando o calibrador CalSet relevante.

**Frequência das calibrações:** Uma calibração por lote de reagentes utilizando reagente recém-colocado (i.e., até no máximo 24 horas após o suporte de reagentes **cobas e** pack 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 12 semanas quando se utiliza o mesmo lote de reagentes
- após 28 dias quando se utiliza o mesmo suporte de reagentes **cobas e pack** 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 o controlo 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 suporte de reagentes **cobas e pack** 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.

## Cálculo dos resultados

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

## Limitações – interferências

Foi testado o efeito das seguintes substâncias endógenas e compostos farmacêuticos no desempenho do ensaio. Foram testadas interferências até às concentrações incluídas na lista, não tendo sido observado qualquer impacto nos resultados.

### Substâncias endógenas

Composto	Concentração testada
Bilirrubina	$\leq 427 \mu\text{mol/L}$ ou $\leq 25 \text{ mg/dL}$
Hemoglobina	$\leq 0.311 \text{ mmol/L}$ ou $\leq 500 \text{ mg/dL}$
Intralipid	$\leq 1500 \text{ mg/dL}$
Biotina	$\leq 123 \text{ nmol/L}$ ou $\leq 30 \text{ ng/mL}$
Factores reumatóides	$\leq 600 \text{ UI/mL}$

Critério: Para concentrações de 10-25 pg/mL, o desvio é  $\leq \pm 5 \text{ pg/mL}$ . Para concentrações  $> 25 \text{ pg/mL}$ , o desvio é  $\leq \pm 15 \%$ .

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 observado qualquer efeito "high-dose hook" com concentrações de sFit-1 até 200000 pg/mL.

### Substâncias farmacêuticas

Foram efectuados testes in vitro com 16 fármacos frequentemente utilizados. Não se encontrou qualquer 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

10-85000 pg/mL (definido pelo Limite de Detecção e pelo máximo da curva principal). Os valores inferiores ao Limite de Detecção são indicados como  $< 10 \text{ pg/mL}$  e os valores superiores ao intervalo de medição como  $> 85000 \text{ pg/mL}$ .

### Limites inferiores de medição

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

Limite do Branco = 6 pg/mL

Limite de Detecção = 10 pg/mL

Limite de Quantificação = 15 pg/mL

O Limite do Branco, Limite de Detecção e Limite de Quantificação foram determinados em conformidade com os requisitos do protocolo EP17-A2 do CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

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 é a concentração de analito mais baixa que pode ser medida de modo reprodutível com um CV de precisão intermédia  $\leq 20 \%$ .

Foi determinado usando amostras de sFit-1 de concentração baixa.

## Diluição

Não necessária devido à grande amplitude do intervalo de medição.

### Nota

Recomenda-se que os estudos de linearidade se efectuem utilizando amostras diluídas com soro humano. A concentração da amostra diluída tem de ser  $> 5000 \text{ pg/mL}$ .

O analito sFit-1 é reconhecidamente heterogéneo, podendo dar origem a um comportamento de diluição não linear em determinadas amostras.

## Valores teóricos

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

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/HELLP, sem IUGR). Para cada amostra foram determinados em paralelo os valores de sFit-1 e PIGF, tendo sido calculado o rácio sFit-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 sFit-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 sFit-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 (EP05-A3) do CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 séries por dia em duplicado, cada durante 21 dias (n = 84). Obtiveram-se os seguintes resultados:

Analisadores <b>cobas e 402</b> e <b>cobas e 801</b>					
		Repetibilidade		Precisão intermédia	
Amostra	Média pg/mL	DP pg/mL	CV %	DP pg/mL	CV %
Soro humano 1	15.8	1.47	9.3	1.62	10.2
Soro humano 2	53.2	2.03	3.8	2.14	4.0
Soro humano 3	614	11.9	1.9	19.0	3.1
Soro humano 4	38858	953	2.5	1687	4.3
Soro humano 5	70552	2979	4.2	4279	6.1
PC <sup>b)</sup> Multimarker 1	133	3.24	2.4	4.62	3.5
PC Multimarker 2	1062	21.3	2.0	38.2	3.6

b) PC = PreciControl

### 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 sFit-1 assay and the Elecsys PIGF assay (Estudo Roche N.º CIM RD000556/X06P006).<sup>16</sup>

Neste estudo de controlo de caso, os ensaios Elecsys sFit-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  $\geq 140$  mmHg ou pressão arterial diastólica  $\geq 90$  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 sFit-1/PIGF	Sensibilidade	Especificidade
Cutoff de exclusão	33	95.0 %	94.0 %

### Auxiliar no diagnóstico de pré-eclâmpsia

	Rácio sFit-1/PIGF	Sensibilidade	Especificidade
Cutoff de inclusão	85	88.0 %	99.5 %

Fase gestacional tardia (semana 34+0 - parto)

### Auxiliar no diagnóstico de pré-eclâmpsia

	Rácio sFit-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).<sup>17</sup>

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 objetivos 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 sFit-1/PIGF no Estudo PROGNOSIS:

- Rácio sFit-1/PIGF  $\leq 38$ : exclusão de pré-eclâmpsia na semana 1
- Rácio sFit-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 sFit-1/PIGF	$\leq 38$
VPN <sup>c)</sup> (IC <sup>d)</sup> 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 sFit-1/PIGF	$> 38$
VPP <sup>e)</sup> (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.<sup>18</sup>

% (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 sFit-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 sFit-1/PIGF para



prever um parâmetro combinado de pré-eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome HELLP ou resultados adversos materno-fetais.<sup>17</sup>

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.<sup>22</sup>

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.<sup>22</sup>

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 ≤ 38.<sup>22</sup>

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 ≤ 38 (118/664 mulheres).<sup>22</sup>

#### Comparação dos métodos

a) Uma comparação do ensaio Elecsys sFlt-1, [REF] 07027818190 (analizador **cobas e** 801; y) com o ensaio Elecsys sFlt-1, [REF] 05109523190 (analizador **cobas e** 601; x) teve como resultado as seguintes correlações (pg/mL):

Número de amostras medidas: 160

Passing/Bablok <sup>31</sup>	Regressão linear
$y = 0.964x + 10.5$	$y = 0.977x - 33.8$
$r = 0.992$	$r = 1.000$

As concentrações das amostras variaram entre 10.5 e 79907 pg/mL.

b) Uma comparação do ensaio Elecsys sFlt-1, [REF] 07027818190 (analizador **cobas e** 402; y) com o ensaio Elecsys sFlt-1, [REF] 07027818190 (analizador **cobas e** 801; x) teve como resultado as seguintes correlações (pg/mL):

Número de amostras medidas: 153

Passing/Bablok <sup>31</sup>	Regressão linear
$y = 1.01x + 4.60$	$y = 0.991x + 74.1$
$r = 0.988$	$r = 1.00$

As concentrações das amostras variaram entre 19.7 e 83013 pg/mL.

#### 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.
- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-799.
- Verlohren 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.
- Verlohren 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.
- Verlohren 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.
- Verlohren 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.
- Verlohren 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.

- 23 Klein E, Schlembach D, Ramoni A, et al. Influence of the sFit-1/PIGF Ratio on Clinical Decision-Making in Women with Suspected Preeclampsia. PLoS One 2016;31:11(5):e0156013.
- 24 Vathis M, Strunz-McKendry T, Hund M, et al. sFit-1/PIGF ratio test for pre-eclampsia: an economic assessment for the UK. Ultrasound Obstet Gynecol 2016;48(6):765-771.
- 25 Diagnostics guidance [DG23] PIGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PIGF test, Elecsys immunoassay sFit-1/PIGF ratio, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFit-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio). May 2016
- 26 Patten IS, Rana S, Shahul S, et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peri-partum cardiomyopathy. Nature 2012;485(7398):333-338.
- 27 Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, et al. Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. Circulation 2011;124(8):940-950.
- 28 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.
- 29 Cerdeira AS, Karumanchi SA. Angiogenic factors in preeclampsia and related disorders. Cold Spring Harb Perspect Med 2012;2(11),pii:a006585.
- 30 Goel A, Rana S. Angiogenic factors in preeclampsia: potential for diagnosis and treatment. Curr Opin Nephrol Hypertens 2013;22:643-650.
- 31 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.

US patents pending.

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 fracionadas 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](http://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 para reconstituição
	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

