

Digoxin

Digoxina

11820796 322

100 testes

Português

Função

Imunoensaio para a determinação quantitativa in vitro da digoxina em soro e plasma humanos. As leituras são utilizadas no diagnóstico e tratamento da sobredosagem de digoxina e na monitorização dos níveis de digoxina para assegurar uma terapêutica adequada. O imunoensaio de electroquimioluminescência (electrochemiluminescence immunoassay ou "ECLIA") foi concebido para ser utilizado nos analisadores de imunoensaios Elecsys 1010/2010 e MODULAR ANALYTICS E170 (Módulo Elecsys) da Roche.

Características

A digoxina é muito prescrita para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva e das várias perturbações do ritmo cardíaco. O uso terapêutico da digoxina intensifica a força de contracção do miocárdio, com os seguintes efeitos benéficos: aumento do débito cardíaco, redução do tamanho do coração, redução da pressão venosa e redução do volume sanguíneo. A terapêutica com digoxina resulta também numa taxa de pulsação ventricular estabilizada e mais lenta.¹

Se bem que a disponibilidade da digoxina cristalina ter permitido normalizar a posologia do fármaco, por outro lado a administração terapêutica acidental, mas frequente, resulta em intoxicação. Mais importante ainda é o facto de os sintomas da intoxicação por digoxina imitarem habitualmente as arritmias cardíacas para as quais o fármaco foi inicialmente prescrito. Concentrações de digoxina de 0,9 a 2,0 ng/ml no soro ou plasma são normalmente consideradas terapêuticas.² Geralmente, os sintomas de toxicidade humana só surgem em concentrações superiores a 2,0 ng/ml; contudo, em alguns indivíduos, concentrações tão baixas como 1,4 ng/ml podem já ser tóxicas.³ A toxicidade da digoxina pode ser reflexo de vários factores:

- O fármaco tem um rácio terapêutico baixo (i.e., diferença muito pequena entre os níveis tissulares terapêuticos e tóxicos);
 - A resposta dos indivíduos à digoxina pode variar;
 - A absorção das várias formas de comprimidos de digoxina pode variar até mais do dobro;^{4,6}
 - A sensibilidade à toxicidade digitalica parece aumentar com a idade.
- Em combinação com outros dados clínicos, a monitorização dos níveis de digoxina no soro ou plasma pode proporcionar informações úteis ao médico, que o ajudem a ajustar a posologia ao doente e a alcançar o efeito terapêutico ideal, evitando, tanto os níveis subterapêuticos como os tóxicos.⁶

O teste Elecsys Digoxin utiliza um princípio de teste de competição, com um anticorpo monoclonal especificamente dirigido contra a digoxina. A digoxina na amostra compete com o derivado da digoxina adicionado marcado com biotina para os locais de fixação no complexo de anticorpo marcado com ruténio.⁹

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

Princípio do teste

Princípio de competição. Duração total do ensaio: 18 minutos.

- 1ª incubação: Através da incubação da amostra (10 µl) com um anticorpo específico anti-digoxina marcado com ruténio, forma-se um imunocomplexo, cuja quantidade depende da concentração de analito na amostra.
- 2ª incubação: Após incorporação das micropartículas revestidas de estreptavidina e de um derivado de digoxina marcado com um complexo de ruténio, os locais ainda vazios dos anticorpos marcados com ruténio são ocupados, formando-se um complexo anticorpo-hapteno. 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. 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, que é gerada especificamente pelo analisador por uma calibração de 2 pontos, e uma curva principal incluída no código de barras do reagente.

Reagentes - soluções de trabalho

Dispositivo de reagentes Elecsys Digoxin, Ref. 11820796 - 100 testes

- M Micropartículas revestidas de estreptavidina (tampa transparente), 1 frasco, 6,5 ml:
Micropartículas revestidas de estreptavidina, 0,72 mg/ml, capacidade de fixação: 470 ng biotina/mg micropartículas; conservante.
- R1 Anticorpo anti-digoxina-Ru(bpy)₃²⁺ (tampa cinzenta), 1 frasco, 10 ml:
Anticorpo monoclonal anti-digoxina (ratinho) marcado com complexo de ruténio 15 µg/l; tampão fosfato 100 mmol/l, pH 7,0; conservante.
- R2 Derivado de digoxina-biotina (tampa preta), 1 frasco, 10 ml:
Digoxigenina biotinilada 1,06 ng/ml; biotina 15 µg/l; tampão fosfato 100 mmol/l, pH 7,0; conservante.

Precauções e advertências

Para utilização em diagnóstico in vitro.

Respeite as precauções normais de manuseamento de reagentes laboratoriais.

Elimine todos os resíduos de acordo com os regulamentos locais.

Ficha de segurança fornecida a pedido, para uso profissional.

Evite a formação de espuma com todos os reagentes e com todo o tipo 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 através dos respectivos códigos de barras do reagente.

Conservação e estabilidade

Conservar a 2-8°C.

Coloque o dispositivo de reagentes Elecsys Digoxin **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
após abertura a 2-8°C:	12 semanas
no analisador	8 semanas
MODULAR ANALYTICS E170:	
no analisador Elecsys 2010:	8 semanas
no analisador Elecsys 1010:	8 semanas (guardado alternadamente no frigorífico e no analisador - temperatura ambiente 20-25°C; até 20 horas no total quando aberto)

Colheita e preparação das amostras

As amostras para análise da digoxina deverão ser, de preferência, colhidas no máximo 6-8 horas após a administração do fármaco.⁷

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

O soro é colhido utilizando tubos de amostra padrão. Alguns tubos com gel de separação podem não ser adequados para realizar ensaios de monitorização de drogas terapêuticas; consulte por favor as informações do fabricante dos tubos.

Plasma tratado com heparina-Li, -Na, -NH₄⁺, EDTA-K₃, citrato de sódio e fluoreto de sódio/oxalato de potássio.

Critério: Recuperação dentro de 90-110% do valor sérico ou declive 0,9-1,1 + intercepção dentro de < ± 2 x sensibilidade analítica + coeficiente de correlação > 0,95.

Estabilidade: 2 dias a 2-8°C, 6 meses a -20°C. Congelar apenas uma vez.^{5,6}

Os diferentes tipos de amostras incluídos na lista foram testados com base numa selecção de tubos de colheita de amostras comercialmente disponíveis na altura em que o teste foi realizado, 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. Ao utilizar 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. Podem ser utilizadas amostras de soro inactivadas por calor.

Antes da determinação, certifique-se de que as amostras dos pacientes, os calibradores e os controlos estão à temperatura ambiente (20-25°C). Devido a possíveis efeitos de evaporação, as amostras, os calibradores e os controlos colocados no analisador deverão ser analisados no prazo de duas horas.

Materiais fornecidos

Consulte a secção "Reagentes - soluções de trabalho".

Materiais necessários (mas não fornecidos)

- Ref. 11820907, Elecsys Digoxin CalSet, 4 x 1,5 ml
- Ref. 03530477, Elecsys PreciControl Cardiac, para 2 x 2 ml cada de PreciControl Cardiac 1 e 2
- Ref. 11732277, Elecsys Diluent Universal, 2 x 18 ml de diluente de amostras ou Ref. 03183971, Elecsys Diluent Universal, 2 x 40 ml de diluente de amostras
- Equipamento normal de laboratório
- Analisadores Elecsys 1010/2010 ou MODULAR ANALYTICS E170

Acessórios para os analisadores Elecsys 1010 e 2010:

- Ref. 11662988, Elecsys ProCell, 6 x 380 ml de tampão do sistema
- Ref. 11662970, Elecsys CleanCell, 6 x 380 ml de solução de limpeza para a célula de leitura
- Ref. 11930346, Elecsys SysWash, 1 x 500 ml de aditivo para água de lavagem
- Ref. 11933159, Adaptador para SysClean
- Ref. 11706829, Elecsys 1010 AssayCup, 12 x 32 cuvetes de reacção ou Ref. 11706802, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 de cuvetes de reacção
- Ref. 11706799, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 pontas de pipeta

Acessórios para o analisador MODULAR ANALYTICS E170:

- Ref. 12135019, ProCell M, 1 x 2 l de tampão do sistema
- Ref. 12135027, CleanCell M, 1 x 2 l de solução de limpeza para a célula de leitura
- Ref. 03023141, PC/CC-Cups, 50 cuvetes para pré-aquecimento do ProCell M e do CleanCell M antes de usar
- Ref. 03005712, ProbeWash M, 12 x 70 ml de solução de limpeza para finalização da análise e lavagem durante a mudança de reagentes
- Ref. 03004899, PreClean M, 5 x 600 ml de solução de limpeza de detecção
- Ref. 12102137, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 tabuleiros x 84 cuvetes de reacção ou pontas de pipeta, sacos para lixo
- Ref. 03023150, Wasteliner, sacos para lixo
- Ref. 03027651, SysClean Adapter M

Acessórios para todos os analisadores:

- Ref. 11298500, Elecsys SysClean, 5 x 100 ml de solução de limpeza do sistema

Apenas disponível nos EUA:

- Ref. 11832182 Elecsys Digoxin CalCheck, 3 intervalos de concentração

Realização do ensaio

Para assegurar a correcta execução do ensaio, é importante cumprir as instruções fornecidas neste documento para o analisador utilizado. Consulte o manual do operador apropriado para obter informações mais específicas sobre o ensaio feito no 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 MODULAR ANALYTICS E170 e Elecsys 2010: Eleve a temperatura dos reagentes refrigerados até aprox. 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.

Analisador Elecsys 1010: Eleve a temperatura dos reagentes refrigerados até aprox. 20-25°C e coloque-os no disco dos reagentes/amostras do analisador (temperatura ambiente a 20-25°C). Evite a formação de espuma. **Abra** as

tampas dos frascos **manualmente** antes de usar e **feche manualmente** depois de usar. Conserve a 2-8°C depois de usar.

Calibração

Rastreabilidade: Este método foi padronizado por pesagem do material de referência da Farmacopeia dos Estados Unidos (United States Pharmacopoeia - USP) num soro humano isento de analito.

Cada dispositivo de reagentes Elecsys Digoxin 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 através do Elecsys Digoxin CalSet.

Frequência das calibrações: Uma calibração por lote de reagentes utilizando reagente recém-colocado (i.e., dentro de um máximo de 24 horas após ter sido registado no analisador). Devem ser feitas as seguintes recalibrações:

Analisadores MODULAR ANALYTICS E170 e Elecsys 2010:

- passado 1 mês (28 dias) quando se utiliza o mesmo lote de reagentes
- passados 7 dias (quando se utiliza o mesmo dispositivo de reagentes no analisador)

Analisador Elecsys 1010:

- com cada dispositivo de reagentes
- passados 7 dias (temperatura ambiente de 20-25°C)
- passados 3 dias (temperatura ambiente de 25-32°C)

Para todos os analisadores:

- conforme necessário: p. ex., em resultados de ensaios de controlo de qualidade fora dos limites especificados.

Controlo de qualidade

Para o controlo de qualidade, utilize Elecsys PreciControl Cardiac 1 e 2. Adicionalmente pode ser utilizado outro material de controlo adequado.

Efectue os controlos dos diversos intervalos de concentração como determinações simples, pelo menos uma vez em cada 24 horas, quando o teste estiver a ser utilizado, uma vez por dispositivo de reagentes e a seguir a cada calibração. Os intervalos e limites de controlo devem 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.

Cálculo

O analisador calcula automaticamente a concentração de analito de cada amostra (em nmol/l ou ng/ml).

Factores de conversão: nmol/l x 0,78 = ng/ml
ng/ml x 1,28 = nmol/l

Limitações – interferências

O ensaio não é afectado pela icterícia (bilirrubina < 1.112 µmol/l ou < 65 mg/dl), hemólise (Hb < 0,621 mmol/l ou < 1,0 g/dl), lipemia (Intralipid < 1.500 mg/dl) e biotina < 409 nmol/l ou < 100 ng/ml.

Crítério: Recuperação dentro de ± 0,15 ng/ml para concentrações de digoxina < 1,5 ng/ml (< 1,92 nmol/l) ou ± 10% para concentrações de digoxina > 1,5 ng/ml (> 1,92 nmol/l).

Nos doentes em tratamento com doses elevadas de biotina (i.e. > 5 mg/dia), as amostras só deverão ser colhidas no mínimo 8 horas após a última administração de biotina.

Não foi observada interferência do factor reumatóide até uma concentração de 1.630 UI/ml.

Foram efectuados testes in vitro com 69 fármacos frequentemente utilizados. Não se encontrou qualquer interferência com o ensaio.

As amostras de doentes que utilizam Uzara e Nabumetone podem apresentar resultados de digoxina falsamente elevados. Espironolactona e canrenona dão origem a resultados falsamente elevados no intervalo de medição inferior a 3 ng/ml de digoxina.

Foram identificadas substâncias imunoreactivas semelhantes à digoxina (DLIS - digoxin-like immunoreactive substances) no sangue de doentes com insuficiência renal, insuficiência hepática e grávidas no terceiro trimestre. Estudos realizados demonstraram que a presença de DLIS numa amostra pode resultar num aumento falso de digoxina quando o doseamento é feito com um imunoenensaio à venda no mercado.^{8,9,10}

O fabricante dos imunofragmentos de anticorpos anti-digoxina (para o tratamento com fragmentos de anticorpo) indicou que nenhuma



Digoxin

Digoxina

técnica de imunoenensaio é adequada para quantificar a digoxina no soro de doentes sujeitos a este tratamento.¹¹

Tal como acontece com todos os testes que contêm anticorpos monoclonais de ratinho, este teste pode produzir resultados errados em amostras colhidas em pacientes tratados com este tipo de anticorpos ou que os receberam para fins de diagnóstico.

Em casos isolados, podem ocorrer interferências devido a títulos extremamente elevados de anticorpos para a estreptavidina e para o ruténio. O teste contém aditivos que minimizam estes efeitos.

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

Intervalo de medição

0,15-5,0 ng/ml ou 0,19-6,4 nmol/l (definido pelo limite de detecção inferior e pelo máximo da curva principal). Os valores inferiores ao limite de detecção são indicados como < 0,15 ng/ml (< 0,19 nmol/l), os valores superiores ao intervalo de medição como > 5,0 ng/ml (> 6,4 nmol/l) ou até 10,0 ng/ml (12,8 nmol) em caso de amostras diluídas 2 vezes.

Diluição

As amostras que contêm concentrações de digoxina superiores ao intervalo de medição podem ser diluídas com o Elecsys Diluent Universal. A diluição recomendada é de 1:2 (feita automaticamente pelos sistemas MODULAR ANALYTICS E170 e Elecsys 1010/2010 ou manualmente). A concentração da amostra diluída tem de ser > 2,5 ng/ml ou > 3,2 nmol/l. Após a diluição manual, multiplique o resultado pelo factor de diluição. Após a diluição pelos analisadores, o software do analisador MODULAR ANALYTICS E170 e dos analisadores Elecsys 1010/2010 toma automaticamente em consideração a diluição ao calcular a concentração da amostra.

Valores teóricos

O intervalo terapêutico normal da digoxina é de 0,9-2,0 ng/ml (1,2-2,6 nmol/l). As concentrações superiores a 2,0 ng/ml (2,6 nmol/l) são, geralmente, consideradas tóxicas.¹² Foi referida uma certa sobreposição entre os valores tóxicos e não-tóxicos.³ Por isso, o diagnóstico clínico deve basear-se em resultados clínicos e laboratoriais. Cada laboratório deverá estabelecer um formato aceitável de relatório e identificar os procedimentos para apresentação de resultados anómalos. 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 reprodutibilidade foi determinada com reagentes Elecsys, uma pool de soros humanos e controlos de acordo com um protocolo modificado (EP5-A) do NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards): 6 vezes por dia durante 10 dias (n = 60), precisão intra-ensaio no analisador MODULAR ANALYTICS E170, n = 21. Obtiveram-se os seguintes resultados:

Amostra	Elecsys 1010/2010		Precisão intra-ensaio			Precisão total		
	Média nmol/l	ng/ml	DP nmol/l	ng/ml	CV %	DP nmol/l	ng/ml	CV %
SH ^b 1	1,09	0,85	0,06	0,05	5,22	0,09	0,07	7,69
PC U ^c 1	1,72	1,34	0,06	0,05	3,57	0,09	0,07	5,24
PC U2	3,94	3,08	0,13	0,10	3,33	0,17	0,13	4,09

b) SH = soro humano

c) PC U = PreciControl Universal

MODULAR ANALYTICS E170

Amostra	Precisão intra-ensaio					Precisão total				
	Média		DP		CV	Média		DP		CV
	nmol/l	ng/ml	nmol/l	ng/ml	%	nmol/l	ng/ml	nmol/l	ng/ml	%
SH 1	0,51	0,40	0,03	0,02	4,9	0,56	0,44	0,05	0,04	8,4
SH 2	1,46	1,14	0,05	0,04	3,3	1,51	1,18	0,08	0,06	5,1
SH 3	4,70	3,67	0,15	0,12	3,2	4,88	3,81	0,18	0,14	3,8
PC U1	1,51	1,18	0,02	0,02	1,6	1,60	1,25	0,07	0,06	4,4
PC U2	3,30	2,58	0,06	0,04	1,7	3,53	2,76	0,10	0,08	3,0

Sensibilidade analítica (limite de detecção inferior)

0,15 ng/ml (0,19 nmol/l)

O limite de detecção representa o nível de analito mais baixo mensurável passível de ser distinguido de zero. É calculado como o valor situado dois desvios padrão (DP) acima do padrão mais baixo (calibrador principal, padrão 1 + 2 DP, precisão intra-ensaio, n = 21).

Comparação dos métodos

Uma comparação do teste Elecsys Digoxin - padronizado contra o material de referência da USP (Farmacopeia dos Estados Unidos) - (y) com o teste Elecsys Digoxin - versão anterior - (x) utilizando amostras clínicas, teve como resultado as seguintes correlações (ng/ml):

Número de amostras medidas: 81

Passing/Bablok¹³

y = 1,06x - 0,06

τ = 0,999

DP (md68) = 0,004

Regressão linear

y = 1,09x - 0,08

r = 1,000

Sy.x = 0,011

As concentrações das amostras variaram entre aprox. 0 e 3,2 ng/ml (aprox. 0 e 4,10 nmol/l).

Especificidade analítica

No caso dos anticorpos monoclonais utilizados, observaram-se as seguintes reacções cruzadas:

Digitoxina	1,13
Digoxigenina	14,28
Digoxigenina-mono-digitoxósido	55,31
Digoxigenina-bis-digitoxósido	74,64
Cortisol	< 0,01
Canrenona	< 0,01
DHEA	0,01
16-β-DHEA	< 0,01
Furosemida	< 0,01
Ouabaina	< 0,01
Prednisolona	< 0,01
Prednisona	< 0,01
Progesterona	< 0,01
17-Hidroxiprogesterona	< 0,01
Espironolactona	< 0,01
Testosterona	< 0,01



Digoxin

Digoxina

Bibliografia

1. Hoffman BF, Bigger JT Jr. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th ed. New York, NY: MacMillan; 1980:729-760.
2. Park HM, Chen IW, et al. Clinical Evaluation of Radioimmunoassay of Digoxin. J Nucl Med 1973;27:531-533.
3. Beller GA, Smith TW, et al. Digitalis Intoxication: A Prospective Clinical Study with Serum Level Correlations. New Engl J Med 1971;284:989-997.
4. Lindenbaum J, Mellow MH, et al. Variation in Biologic Availability of Digoxin from Four Preparations. New Engl J Med 1971;285:1344-1347.
5. Lindenbaum J, Butler VP Jr., Murphy JE, Cresswell RM. Correlation of Digoxin-Tablet Dissolution Rate with Biological Availability. Lancet 1973;1:1215-1217.
6. Butler VP Jr., Lindenbaum J. Serum Digitalis Measurements in the Assessment of Digitalis Resistance and Sensitivity. Am J Med 1975;58:460-469.
7. Jortani SA, Valdes R Jr. Digoxin and Its Related Endogenous Factors Critical Reviews. Clin Lab Sci 1997;34(3):225-274.
8. Keys PW, Stafford RW. In: Taylor WJ, Finn AL, eds. Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring. New York, Gross, Townsend, Frank, Inc; 1981;vol 3:1-21.
9. Valdes R Jr. Clin Chem 1985;31:1525-1532.
10. Valdiva R, Hornig Y, Gross S, Khayam-Bashi H. Digoxin-like Immunoreactive Factor Cross-reactivity in the CEDIA Digoxin R Assay on the RA-1000. Clin Chem 1990;36(6):1111.
11. Digibind Product Information. Burroughs Wellcome Co. Research Triangle Park. NC 1990.
12. Matzuk MM, Shlomchik M, Shaw LM. Therapeutic Drug Monitoring 1991;13:215-219.
13. Bablok W, et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. J Clin Chem Clin Biochem 1988;26:783-790.

NOTA PARA O COMPRADOR: LIMITED LICENSE


A aquisição deste produto permite que o comprador o utilize exclusivamente para diagnóstico in vitro humano pela tecnologia ECL. Nenhuma patente geral ou outra licença de qualquer tipo, à exceção deste direito específico de uso de compra, é concedida por este meio. Este produto não pode ser usado pelo comprador na pesquisa/desenvolvimento em ciências da vida, em testes de auto-diagnóstico, na identificação/desenvolvimento de drogas ou em qualquer utilização ou teste veterinário, alimentar, de água ou ambiental.

Para mais informações, consulte o manual do operador adequado ao analisador, as folhas de aplicação respectivas, a informação do produto e os folhetos informativos de todos os componentes necessários.

As alterações ou os acréscimos significativos estão assinalados por uma barra de alteração na margem. As alterações dos parâmetros de teste do código de barras do reagente que já foram introduzidas devem ser editadas manualmente.

©2005 Roche Diagnostics



 Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim



cobas

