

Prolactin II

Prolactina

03203093 190

100 testes

cobas

Português

Função

Imunoensaio para a determinação quantitativa in vitro da prolactina em soro e plasma humanos.

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 prolactina é sintetizada na hipófise anterior e é segregada em episódios. A hormona é constituída por 198 aminoácidos e tem um peso molecular de aprox. 22-23 kD. A prolactina aparece no soro em três formas diferentes. A forma monomérica ("little") biológica e imunologicamente activa é predominante (aprox. 80%), 5-20% está presente na forma dimérica ("big") biologicamente inactiva, e 0,5-5% está presente na forma tetramérica ("big-big"), com baixa actividade biológica.¹ O órgão alvo da prolactina são as glândulas mamárias, cujo desenvolvimento e diferenciação são promovidos por esta hormona. As concentrações elevadas de prolactina têm uma acção inibidora na génese dos esteróides dos ovários e na produção e secreção de gonadotropina pela hipófise. Durante a gravidez, a concentração de prolactina aumenta sob a influência da produção elevada de estrogénio e da produção de progesterona. A acção estimulante da prolactina nas glândulas mamárias dá origem ao aleitamento no pós-parto.

A hiperprolactinemia (nos homens e nas mulheres) é a principal causa dos problemas de fertilidade. A determinação da prolactina é utilizada no diagnóstico dos ciclos anovulatórios, da amenorreia hiperprolactinémica e da galactorreia, ginecomastia e azoospermia. A prolactina também é determinada quando se suspeita de cancro da mama e de tumores da hipófise.^{2,3} O teste Elecsys Prolactin II utiliza anticorpos monoclonais especificamente dirigidos contra a prolactina humana.

Ambos os anticorpos apresentam uma reactividade baixa com a maioria das formas da macroprolactina.

Princípio do teste

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

- 1ª incubação: 10 µl de amostra e um anticorpo monoclonal biotinilado específico anti-prolactina formam um primeiro complexo.
- 2ª incubação: Após a adição dum anticorpo monoclonal específico anti-prolactina marcado com complexo de ruténio^a juntamente com micropartículas revestidas de estreptavidina, forma-se um complexo sandwich que se liga à fase sólida através da interacção da biotina-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.

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

Reagentes - soluções de trabalho

Dispositivo de reagentes Elecsys Prolactin II, Ref. 03203093 - 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-prolactina-biotina (tampa cinzenta), 1 frasco, 10 ml:
Anticorpo monoclonal biotinilado anti-prolactina (ratinho) 0,7 mg/l; tampão fosfato 50 mmol/l, pH 7,0; conservante. |
| R2 | Anticorpo anti-prolactina-~Ru(bpy) ₃ ²⁺ (tampa preta), 1 frasco, 10 ml:
Anticorpo monoclonal anti-prolactina (ratinho) marcado com complexo de ruténio 0,35 mg/l; tampão fosfato 50 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 Prolactin II **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:	4 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

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

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

Plasma tratado com Li-heparina e EDTA-K₃.

Critério: Recuperação dentro de 90-110% do valor sérico ou declive 0,9-1,1 + intercepção dentro de < ± 3 x sensibilidade analítica + coeficiente de correlação > 0,95.

Estabilidade: 14 dias a 2-8°C, 6 meses a -20°C. Congelar apenas uma vez.⁴

Estabilidade do soro colhido em tubos com gel separador: 24 horas a 2-8°C (conforme os dados fornecidos pelo fabricante).

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. Se 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. Não utilize amostras inactivadas por calor. Não utilize amostras e controlos estabilizados com azida.

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. 03277356, Elecsys Prolactin II CalSet, para 4 x 1 ml
 - Ref. 11731416, Elecsys PreciControl Universal, para 2 x 3 ml cada de PreciControl Universal 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 cubetes de reacção ou Ref. 11706802, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 de cubetes 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 cubetes 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. 12102137, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 tabuleiros x 84 cubetes 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. 04702867, Elecsys Prolactin II 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 contra o "3rd IRP Reference Standard 84/500" da OMS.

Cada dispositivo de reagentes Elecsys Prolactin II 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 dispositivo Elecsys Prolactin II 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 o Elecsys PreciControl Universal 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 do analito de cada amostra (em $\mu\text{UI/ml}$, ng/ml ou em mUI/l).

Factores de conversão: $\mu\text{UI/ml (mUI/l)} \times 0,047 = \text{ng/ml}$
 $\text{ng/ml} \times 21,2 = \mu\text{UI/ml (mUI/l)}$

Limitações – interferências

O ensaio não é afectado pela icterícia (bilirrubina < 513 $\mu\text{mol/l}$ ou < 30 mg/dl), hemólise (Hb < 0,932 mmol/l ou < 1,5 g/dl), lipemia (Intralipid < 1.500 mg/dl) e biotina < 164 nmol/l ou < 40 ng/ml .

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

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 nenhuma interferência do factor reumatóide até uma concentração de aprox. 1.100 UI/ml .

Não foi observado qualquer efeito "high-dose hook" em concentrações de prolactina até 270.000 $\mu\text{UI/ml}$ (12.690 ng/ml).

Foram efectuados testes in vitro com 16 fármacos frequentemente utilizados.

Não se encontrou qualquer interferência com o ensaio.

Tal como acontece com todos os testes que contêm anticorpos monoclonais de rato, 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 o ruténio.

O teste contém aditivos que minimizam estes efeitos.

Em casos isolados, podem ocorrer interferências devido a títulos extremamente elevados de anticorpos para a estreptavidina.

Quando se determina a prolactina, convém não esquecer que a concentração medida está dependente do momento em que a amostra de sangue foi colhida, uma vez que a secreção de prolactina ocorre em episódios e também está sujeita a um ciclo de 24 horas.

A libertação de prolactina é promovida fisiologicamente pela amamentação e pelo stress. As concentrações elevadas de prolactina sérica também são causadas por vários medicamentos (por ex., benzodiazepinas, fenotiazina), TRH e estrogénios.^{5,6,7}

A libertação de prolactina é inibida pela dopamina, L-dopa e pelos derivados da ergotamina.

Várias publicações reportam a presença de macroprolactina no soro de pacientes do sexo feminino com várias doenças endócrinas ou durante a gravidez.^{1,8,9} Foram também descritos, em vários imunoenaios, diferentes graus de detecção de macroprolactinas séricas relativamente à prolactina monomérica (22-23 kD). Isto pode fazer com que a detecção da hiperprolactinemia esteja dependente do imunoensaio utilizado.^{8,13,17}

No caso de obter valores altos de prolactina que não sejam plausíveis, é recomendado o tratamento das amostras por precipitação com polietilenoglicol (PEG) para estimar a quantidade de prolactina monomérica biologicamente activa.^{10,11,12,13,14,15,16,17,18,19}

Para obter informações mais pormenorizadas, consulte a secção "Pré-tratamento das amostras por precipitação com polietilenoglicol (PEG)".

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.



Prolactin II

Prolactina

cobas

Intervalo de medição

1-10.000 µUI/ml ou 0,0470-470 ng/ml (definido pelo limite de detecção inferior e pelo máximo da curva principal). Os valores inferiores ao limite de detecção são indicados como < 1 µUI/ml ou < 0,0470 ng/ml e os valores acima do intervalo de medição como > 10.000 µUI/ml ou > 470 ng/ml (ou até 100.000 µUI/ml ou 4.700 ng/ml no caso das amostras diluídas 10 vezes).

Diluição

As amostras que contêm concentrações de prolactina acima do intervalo de medição podem ser diluídas com o Elecsys Diluent Universal. A diluição recomendada é de 1:10 (feita automaticamente pelos analisadores MODULAR ANALYTICS E170 y Elecsys 1010/2010 ou manualmente). A concentração da amostra diluída tem de ser > 50 µUI/ml ou > 2,4 ng/ml. 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 estudo realizado com o teste Elecsys Prolactin II foi efectuado utilizando as amostras de 300 dadores de sangue aparentemente saudáveis. Obtiveram-se os seguintes resultados:

	N	Percentis			
		50°	2,5-97,5°	50°	2,5-97,5°
		µUI/ml		ng/ml	
Homens	102	155	86-324	7,30	4,04-15,2
Mulheres (não grávidas)	198	225	102-496	10,6	4,79-23,3

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:

Elecsys 2010	Média		Precisão intra-ensaio			Precisão total		
	µUI/ml	ng/ml	DP	CV	DP	CV	DP	CV
Amostra	µUI/ml	ng/ml	µUI/ml	ng/ml	%	µUI/ml	ng/ml	%
SH ^b 1	300	14,1	11,9	0,559	4,0	14,9	0,700	5,0
SH 2	718	33,7	15,5	0,728	2,2	25,9	1,22	3,6
SH 3	2.700	127	49,0	2,30	1,8	75,3	3,54	2,8
SH 4	4.945	232	96,4	4,53	2,0	182	8,55	3,7
PC U ^c 1	154	7,24	5,0	0,235	3,3	6,51	0,306	4,2
PC U2	582	27,3	15,4	0,724	2,6	19,5	0,916	3,4

b) SH = soro humano

c) PC U = PreciControl Universal

MODULAR ANALYTICS E170

Amostra	Precisão intra-ensaio					Precisão total				
	Média		DP		CV	Média		DP		CV
	µUI/ml	ng/ml	µUI/ml	ng/ml	%	µUI/ml	ng/ml	µUI/ml	ng/ml	%
SH 1	182	8,55	1,47	0,069	0,8	288	13,5	5,17	0,243	1,8
SH 2	598	28,1	10,2	0,479	1,7	871	40,9	12,0	0,564	1,4
SH 3	2.314	109	26,3	1,24	1,1	4.477	210	69,5	3,27	1,6
PC U1	162	7,61	1,44	0,068	0,9	167	7,85	2,28	0,107	1,4
PC U2	613	28,8	5,10	0,240	0,8	634	29,8	12,9	0,606	2,0

Sensibilidade analítica (limite de detecção inferior)

1 µUI/ml (0,047 ng/ml)

O limite de detecção representa o nível de analito mais baixo 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 Prolactin II (y) com o teste Elecsys Prolactin (x) utilizando amostras clínicas que não contêm quantidades significativas de macroprolactina, teve como resultado as seguintes correlações (µUI/ml):

Número de amostras medidas: 227

Passing/Bablok²⁰

y = 0,74x - 10,36

τ = 0,942

DP (md68) = 11

Regressão linear

y = 0,76x - 21,21

r = 0,998

Sy.x = 56,2

As concentrações das amostras variaram entre aprox. 10 e 9.063 µUI/ml (aprox. 0,47 e 426 ng/ml).

Especificidade analítica

Os anticorpos monoclonais utilizados são altamente específicos contra a prolactina. Não foi observada nenhuma reacção cruzada com hGH, hCG, hPL, TSH, FSH e LH.

Pré-tratamento das amostras por precipitação com polietilenoglicol (PEG)

Princípio do teste

A macroprolactina e os oligómeros podem ser precipitados utilizando uma solução aquosa de PEG a 25% (rácio 1 + 1). Após a centrifugação, o sobrenadante contendo prolactina monomérica é utilizado no ensaio Elecsys Prolactin II da mesma forma que uma amostra sem pré-tratamento (nativa). Ao calcular os resultados tem ser tido em consideração o efeito de diluição que ocorre durante o pré-tratamento da amostra e a coprecipitação da prolactina monomérica.

Reagentes (não fornecidos)

- Polietilenoglicol 6000 (por ex. disponível na Serva, Ref. 33137)
- Água destilada ou desionizada

Precauções e advertências

Consulte as instruções fornecidas pelo fabricante do polietilenoglicol 6000.

Preparação dos reagentes

Para preparar uma solução PEG a 25%, dissolva 25 g de polietilenoglicol 6000 em aprox. 60 ml de água destilada ou desionizada a 18-25°C (agitador magnético, 15 minutos) e complete o volume até 100 ml.

Conservação e estabilidade

ConsERVE a substância original de acordo com as instruções do fabricante.

ConsERVE a solução PEG a 25% a 20-25°C.

Estabilidade da solução: 7 dias.

Materiais necessários (mas não fornecidos)

- Agitador magnético
- Vórtex
- Centrífuga (1.500 g a 10.000 g)

Realização do ensaio

Pré-tratamento das amostras (18-25°C):

- Homogeneize o volume apropriado de amostra (pelo menos 180 µl) com solução PEG num rácio 1 + 1
- Homogeneize bem durante aprox. 10 segundos num vórtex
- Centrifugue durante 5 minutos entre 1.500 g e 10.000 g (no prazo de 1-30 minutos)

Analise o sobrenadante da mesma forma que as amostras nativas.

Cálculo

Aprox. 14% (intervalo: 0-40%) da prolactina monomérica é coprecipitada por PEG.¹⁵ Ao calcular os resultados tem ser tido em consideração o efeito de diluição que ocorre durante o pré-tratamento da amostra com PEG e a coprecipitação de prolactina monomérica.

Após da precipitação com polietilenoglicol 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.



Prolactin II

Prolactina

cobas

Bibliografia

1. Smith CR, Norman MR. Prolactin and growth hormone: molecular heterogeneity and measurement in serum. *Ann Clin Biochem* 1990;27:542-550.
2. Runnebaum B, Rabe T. *Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin* Springer Verlag 1994. Band 1:21,124-126,179-181,613, Band 2:412-417,436. ISBN 3-540-57345-3, ISBN 3-540-57347-X.
3. Juhl UM, Rippegather G, Weller J, Zawta B. *Important Facts on Reproduction Medicine/Fertility Diagnosis, Questions and Answers*. 1994. Boehringer Mannheim, Cat. No. 1322958.
4. Tietz NW. *Clinical Guide To Laboratory Tests*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co, 1995:512.
5. Frantz AG. Prolactin. *New Engl J Med* 1978;298:201-207.
6. Müller EE, et al. Prolactin-Lowering and -Releasing Drugs, Mechanism of Action and Therapeutic Applications. *Drugs* 1983;25:399-432.
7. Pontiroli AE, et al. Clinical, Endocrine, Roentgenographic and Immune Characterization of Hyperprolactinemic Women. *Int J Fert* 1987;32:81-85.
8. Dericks-Tan JSE, Siedentopf HG, Taubert HD. Discordant Prolactin Values obtained with Different Immunoassays in an infertile Patient. *J Lab Med* 1997;21(9):465-470.
9. Leite V, Cosby H, Sobrinho LG, Fresnoza A, Santos MA, Friesen HG. Characterization of big-big prolactin in patients with hyperprolactinoma. *Clin Endocrinol* 1992;37:365-372.
10. Fahie-Wilson MN, Soule SG. Macroprolactinaemia: contribution to hyperprolactinaemia in a district general hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with polyethylene glycol. *Ann Clin Biochem* 1997;34:252-258.
11. Fahie-Wilson M, et al. Macroprolactin and the Roche Elecsys Prolactin Assay: Characteristics of the Reaction and Detection by Precipitation with Polyethylene Glycol. *Clin Chem* 2000;46:1993-1995.
12. Leslie H, et al. Laboratory and Clinical Experience in 55 Patients with Macroprolactinemia Identified by a Simple Polyethylene Glycol Precipitation Method. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2743-2746.
13. Gilson, et al. Prolactin Results for Samples Containing Macroprolactin Are Method and Sample Dependent. *Clin Chem* 2000;47:331-333.
14. Schneider W, et al. Reactivity of macroprolactin in common automated immunoassays. *Clin Biochem* 2001;34:469-473.
15. Sapin R, et al. Free prolactin determinations in hyperprolactinemic men with suspicion of macroprolactinemia. *Clin Chim Acta* 2002;316:33-41.
16. Gibney J, et al. Clinical relevance of macroprolactin. *Clin Endocrinol* 2005;62:633-643.
17. Fahie-Wilson MN, et al. Macroprolactin; high molecular mass forms of circulating prolactin. *Ann Clin Biochem* 2005;42:175-192.
18. Suliman AM, et al. Frequent misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactin screening: application of a new strict laboratory definition of macroprolactinemia. *Clin Chem* 2003;49(9):1504-1509.
19. Gibney J, et al. The impact of clinical practice of routine screening for macroprolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3927-3932.
20. 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

