

**Português****Nota**

O valor de S100 medido na amostra de um paciente pode variar consoante o procedimento de teste utilizado. Por isso, o resultado laboratorial deve sempre incluir uma declaração sobre o método de doseamento de S100 utilizado. Os valores de S100 obtidos nas amostras de pacientes através de procedimentos de teste diferentes não podem ser comparados directamente uns com os outros, pois podem originar interpretações médicas erróneas. Quando se muda de procedimento de doseamento do S100 durante a monitorização da terapêutica, os valores de S100 obtidos com o novo procedimento devem ser confirmados através de medições paralelas com os dois métodos.

**Função**

Imunoensaio para a determinação quantitativa in vitro de S100 (S100 A1B e S100 BB) no soro humano. O Elecsys S100 pode ser utilizado

- para auxiliar no tratamento de doentes com melanoma maligno (o Elecsys S100 não é apropriado para fazer o diagnóstico de melanoma maligno)
- para auxiliar no tratamento de doentes após potenciais lesões cerebrais em conjunto com informações clínicas e técnicas de imagiologia

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**

O S100 é uma pequena proteína dimérica com um peso molecular de aprox. 10,5 kD, e pertence a uma família multigénica de proteínas de ligação de cálcio.<sup>1,2</sup>

O S100A1 (α) e o S100B (β) foram os primeiros membros descritos, isolados inicialmente como mistura não fraccionada por Moore<sup>3</sup> em cérebro bovino, tendo recebido a designação de S100 devido à sua solubilidade numa solução de sulfato de amónio saturado a 100%. Entretanto, foram identificados pelo menos 21 membros diferentes da família S100.<sup>4</sup>

O S100A1 e o S100B expressam-se predominantemente pelas células do sistema nervoso central, principalmente células astrogliais, mas também se expressam nas células do melanoma e, em certa medida, noutros tecidos. A proteína funcional, que é composta por hetero- ou homodímeros de A1 e B, está implicada em várias actividades reguladoras intra e extracelulares.<sup>1,5,6</sup> Em doentes com melanoma maligno, especialmente no estadios II, III e IV, os níveis elevados de S100 no soro podem indicar progressão da doença. Nestes doentes, as determinações em série podem ser úteis para o seguimento e a monitorização do êxito da terapêutica.<sup>7,8,9,10,11,12,13</sup>

Além disso, os níveis de S100 sobem no LCR (líquido cefalorraquidiano), sendo libertados para o sangue periférico após diferentes lesões cerebrais. Os níveis aumentados de S100 no soro indicam uma rotura da barreira hematoencefálica, podendo preceder o aparecimento de lesões neuronais.<sup>14</sup>

O S100 pode ser detectado em doentes com lesões cerebrais causadas por diferentes situações, por ex., traumatismo craniano<sup>15,16,17,18,19,20</sup> ou acidente vascular cerebral.<sup>21,22,23</sup>

**Princípio do teste**

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

- 1ª incubação: 20 µl de amostra, um anticorpo monoclonal biotilado específico de S100 e um anticorpo monoclonal específico de S100 marcado com complexo de ruténio<sup>a</sup> reagem entre si e formam um complexo sandwich.
- 2ª incubação: Após a incorporação 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. 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, gerada especificamente no 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)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

**Reagentes – soluções de trabalho**

Dispositivo de reagentes Elecsys S100, Ref. 03175243190 -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-S100~biotina (tampa cinzenta), 1 frasco, 9 ml:  
Anticorpo monoclonal biotilado anti-S100 (ratinho) 1,0 mg/l; tampão fosfato 50 mmol/l, pH 7,2; conservante.
- R2 Anticorpo anti-S100~Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (tampa preta), 1 frasco, 9 ml:  
Anticorpo monoclonal anti-S100 (ratinho) marcado com complexo de ruténio 1,0 mg/l; tampão fosfato 50 mmol/l, pH 7,2; 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.

**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 S100 **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 E170/Elecsys 2010:	8 semanas
no 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 a amostra indicada em seguida foi testada e considerada aceitável.

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

Não utilize plasma.

Estabilidade: 8 horas a 15-25°C, 2 dias a 2-8°C, 3 meses a -20°C.<sup>24</sup>

Ao utilizar amostras em tubos primários, 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. 03289834190, Elecsys S100 CalSet, para 4 x 1 ml
- Ref. 03330648190, Elecsys PreciControl S100, para 2 x 2 ml cada de PreciControl S100 1 e 2
- Equipamento normal de laboratório
- Analisador Elecsys 1010/2010 ou MODULAR ANALYTICS E170

Acessórios para Elecsys 1010 e 2010:

- Ref. 11662988122, Elecsys ProCell, 6 x 380 ml de tampão do sistema
- Ref. 11662970122, Elecsys CleanCell, 6 x 380 ml de solução de limpeza para a célula de leitura
- Ref. 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 ml de aditivo para água de lavagem



- Ref. 11933159001, Adaptador para SysClean
- Ref. 11706829001, Elecsys 1010 Assay Cup, 12 x 32 cuvetes de reacção ou Ref. 11706802001, Elecsys 2010 Assay Cup, 60 x 60 de cuvetes de reacção
- Ref. 11706799001, Elecsys 2010 Assay Tip, 30 x 120 pontas de pipeta

Acessórios para MODULAR ANALYTICS E170:

- Ref. 12135019190, ProCell M, 1 x 2 l de tampão do sistema
- Ref. 12135027190, CleanCell M, 1 x 2 l de solução de limpeza para a célula de leitura
- Ref. 03023141001, PC/CC-Cups, cuvetes para pré-aquecimento do ProCell M e CleanCell M antes de usar
- Ref. 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 ml de solução de limpeza para finalização da análise e lavagem durante mudança de reagentes
- Ref. 12102137001, AssayCups/AssayTips Combimagazine M, 48 tabuleiros x 84 cuvetes de reacção ou pontas de pipeta, sacos para lixo
- Ref. 03023150001, Wasteliner, sacos para lixo
- Ref. 03027651001, SysClean Adapter M

Acessórios para todos os analisadores:

- Ref. 11298500316, Elecsys SysClean, 5 x 100 ml de solução de limpeza do sistema

## 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.

**E170/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.

**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 uma quantidade definida de proteína S100  $\beta/\beta$ .<sup>24</sup>

Cada dispositivo de reagentes S100 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 S100 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:

**E170/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)

**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.

**Verificação da calibração:** Não é necessária. O software do analisador verifica automaticamente a validade da curva e alerta para eventuais desvios.

## Controlo de qualidade

Para o controlo de qualidade, utilize o Elecsys PreciControl S100 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  $\mu\text{g/l}$ ,  $\text{ng/ml}$  ou  $\text{pg/ml}$ ).

## Limitações – interferências<sup>24</sup>

O ensaio não é afectado pela icterícia (bilirrubina < 428  $\mu\text{mol/l}$  ou < 25  $\text{mg/dl}$ ), hemólise (Hb < 0,621  $\text{mmol/l}$  ou < 1,0  $\text{g/dl}$ ), lipemia (Intralipid < 1.500  $\text{mg/dl}$ ) e biotina < 205  $\text{nmol/l}$  ou < 50  $\text{ng/ml}$ .

Critério: Recuperação dentro de  $\pm 10\%$  do valor inicial.

Nos doentes em tratamento com doses elevadas de biotina (i.e. > 5  $\text{mg/dia}$ ), 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 1000 UI/ml.

Não foi observado qualquer efeito "high-dose hook" em concentrações de S100 até 10  $\mu\text{g/ml}$ .

Foram efectuados testes in vitro com 18 fármacos frequentemente utilizados.

Não se encontrou qualquer interferência com o ensaio.

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 Elecsys S100 contém aditivos que minimizam esses 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<sup>24</sup>

0,005-39  $\mu\text{g/l}$  (definido pelo limite de detecção inferior e pelo máximo da curva principal). Os valores inferiores ao limite de detecção são indicados como < 0,005  $\mu\text{g/l}$ . Os valores acima do intervalo de medição são referidos como > 39  $\mu\text{g/l}$ .

## Diluição

As amostras com concentrações de S100 superiores ao intervalo de medição podem ser diluídas com Elecsys S100 Cal1 ou soro humano negativo para S100. Elecsys Diluent Universal não é recomendado. A diluição recomendada é de 1:5 (manualmente). A concentração da amostra diluída tem de ser > 1  $\mu\text{g/l}$ . Após a diluição manual, multiplique o resultado pelo factor de diluição.

## Valores teóricos<sup>24</sup>

- *Adultos aparentemente saudáveis e doentes com melanoma maligno*

As amostras de pessoas aparentemente saudáveis e de doentes com melanoma maligno em diferentes estádios e em fase de seguimento, revelaram os seguintes valores com o Elecsys S100:



Grupo	Subgrupo	N.º de amostras (pacientes)	Mediana µg/l	Percentil 95	N.º de amostras acima do cutoff (> 0,105 µg/l) <sup>b</sup>
Adultos aparentemente saudáveis		206 (206)	0,046	0,105	10 de 206 (4,9%)
Doentes com melanoma maligno (todos os estadios em fase de seguimento)	NED <sup>c</sup>	821 (408)	0,044	0,109	45 de 821 (5,5%)
	Metástases dos gânglios linfáticos regionais	32 (24)	0,047	0,120	4 de 32 (12,5%)
	Metástases de gânglio linfático cutâneo/distante	21 (15)	0,093	0,511	10 de 21 (47,6%)
	Metastases distantes/viscerais	70 (48)	0,077	0,759	30 de 70 (42,9%)

b) Número de amostras > percentil 95 de adultos aparentemente saudáveis

c) Não existe evidência de doença, sem tumor

• **Doentes adultos com potenciais lesões cerebrais**

Os valores do Elecsys S100 foram avaliados no prazo de 3 horas após um acidente traumático em doentes com traumatismo craniano menor (GCS 13-15 - Classificação de Coma de Glasgow) e pelo menos um sintoma. Uma TCC - tomografia computadorizada de crânio - foi realizada no prazo de 6 horas após um acidente traumático. Ao utilizar o valor de percentil de 95 de pessoas aparentemente saudáveis (0,105 µg/l) como cutoff, obtiveram-se os seguintes resultados para o Elecsys S100 comparados com a referência TCC: NPV (valor predictivo negativo) 99,7%, PPV (valor predictivo positivo) 11%, sensibilidade 98,8% e especificidade 32,9% (intervalo de confiança 95%: NPV 99,1-100%, PPV 8,8-13,3%, sensibilidade 96,5-100%, especificidade 30-35,9%).

	TCC positivo	TCC negativo	Total
Elecsys S100 positivo	83	670	753
Elecsys S100 negativo	1 <sup>d</sup>	329	330
Total	84	999	1083

d) 0,098 µg/l

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<sup>24</sup>**

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 E170, n = 21. Obtiveram-se os seguintes resultados:

Elecsys 1010/2010	Precisão intra-ensaio			Precisão total	
	Amostra	Média µg/l	DP µg/l	CV %	DP µg/l
Soro humano 1	0,08	0,002	2,1	0,002	2,8
Soro humano 2	0,24	0,003	1,3	0,005	2,0
Soro humano 3	2,13	0,042	2,0	0,052	2,4
PreciControl S100_1	0,26	0,005	1,8	0,006	2,3
PreciControl S100_2	3,33	0,046	1,4	0,056	1,7

E170	Precisão intra-ensaio			Precisão total		
	Amostra	Média µg/l	DP µg/l	CV %	MW µg/l	DP µg/l
Soro humano 1	0,09	0,001	1,0	0,09	0,003	3,1
Soro humano 2	0,26	0,005	1,8	0,26	0,006	2,5
Soro humano 3	2,25	0,015	0,7	2,24	0,064	2,9
PreciControl S100_1	0,27	0,004	1,3	0,28	0,007	2,7
PreciControl S100_2	3,39	0,031	0,9	3,38	0,092	2,7

**Sensibilidade analítica (limite de detecção inferior)**

< 0,005 µg/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 Elecsys S100 (y) com Liamat Sangtec100 (x<sub>1</sub>) e Liaison Sangtec100 (x<sub>2</sub>) utilizando amostras clínicas de doentes com melanoma maligno, teve como resultado as seguintes correlações:

Passing/Bablok<sup>25</sup>

Elecsys/Liamat (x<sub>1</sub>)

y = 0,550x<sub>1</sub> + 0,025

r = 0,729

DP (md68) = 0,018

Número de amostras medidas: 934

As concentrações das amostras variaram entre aprox. 0,00 e 9,87 µg/l.

Elecsys/Liamat (x<sub>2</sub>)

y = 0,783x<sub>2</sub> + 0,003

r = 0,857

DP (md68) = 0,018

Número de amostras medidas: 379

As concentrações das amostras variaram entre aprox. 0,01 e 2,08 µg/l.

**Especificidade analítica**

Foi encontrada reactividade cruzada contra S100A1 (αα) dímeros < 1%.

**Sensibilidade funcional**

< 0,02 µg/l

A sensibilidade funcional é a concentração de analito mais baixa que pode ser medida de modo reprodutível com um coeficiente de variação inter-ensaio 20%.

**Bibliografia**

- Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33:637-668.
- Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull* 1995;4:417-429.
- Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Comm* 1965;19:739-744.
- Donato R. Intracellular and Extracellular Roles of S100 Proteins. *Microscopy Research and Technique* 2003;60:540-551.
- Heizmann CW, Fritz G, Schäfer BW. S100 Proteins: Structure, Function and Pathology. *Frontiers in Bioscience* 2002;7:1356-1368.
- Zimmer DB, Sadosky PW, Weber DJ. Molecular Mechanisms of S100-Target Protein Interactions. *Microscopy Research and Technique* 2003;60:552-559.
- Guo HB, Stoffel-Wagner B, Bierwirth T, Mezger J, Klingmüller D. Clinical significance of serum S100 in metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer* 1995;31A:924-928.
- Mohammed MQ, Abraha HD, Sherwood RA, MacRae K, Retsas S. Serum S100β protein as a marker of disease activity in patients with malignant melanoma. *Med Oncol* 2001;18:109-120.
- Krähn G, Kaskel P, Sander S, Waizenhöfer PJ, Wortmann S, Leiter U, Peter RU. S100β is a more reliable tumor marker in peripheral blood for patients with newly occurred melanoma metastases compared with MIA, albumin and lactate-dehydrogenase. *Cancer Research* 2001;21:1311-1316.



10. von Schoultz E, Hansson LO, Djureen E, Hansson J, Kärnell R, Nilsson B, Stigbrand T, Ringborg U. Prognostic value of serum analysis S-100 $\beta$  protein in malignant melanoma. *Melanoma Research* 1996;6:133-137.
11. Abraha HD, Fuller LC, Vivier AW, Higgins EM, Sherwood RA. Serum S-100 protein: a potentially useful prognostic marker in cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 1997;137:381-385.
12. Garbe C, Leiter U, Ellwanger U, Blaheta HJ, Meier F, Rassner G, Schittek B. Diagnostic Value and Prognostic Significance of Protein S-100  $\beta$ , Melanoma-Inhibitory Activity, and Tyrosinase/MART-1 Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction in the Follow-Up of High-Risk Melanoma Patients. *Cancer* 2003;97(7):1737-1745.
13. Hauschild A, Engel G, Brenner W, Gläser R, Mönig R, Henze E, Christophers E. Predictive value of serum S100B for monitoring patients with metastatic melanoma during chemotherapy and/or immunotherapy. *British Journal of Dermatology* 1999;140:1065-1071.
14. Kapural M, Krizanac-Bengez Lj, Barnett G, Perl J, Masaryk T, Apollo D, Rasmussen P, Mayberg MR, Janigro D. Serum S-100 $\beta$  as a possible marker of blood-brain barrier disruption. *Brain Research* 2002;940:102-104.
15. de Kruijk JR, Leffers P, Menheere PPCA, Meerhoff S, Twijnstra A. S-100B and neuron-specific enolase in serum of mild traumatic brain injury patients – a comparison with healthy controls. *Acta Neurol Scand* 2001;103:175-179.
16. Herrmann M, Curio N, Jost S, Grubich C, Ebert AD, Fork ML, Synowitz H. Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:95-100.
17. Ingebrigtsen T, Romner B, Marup-Jensen S, Dons M, Lundqvist C, Bellner J, Alling C, Børgesen SE. The clinical value of serum S-100 protein measurements in minor head injury: a Scandinavian multicentre study. *Brain Injury* 2000;14:1047-1055.
18. Biberthaler P, Mussack T, Wiedemann E, Kanz KG, Koelsch M, Gippner-Steppert C, Jochum M. Evaluation of S-100b as a specific marker for neuronal damage due to minor head trauma. *World J Surg* 2001;25:93-97.
19. Herrmann M, Jost S, Kutz S, Ebert AD, Kratz T, Wunderlich MT, Synowitz H. Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography. *J Neurotrauma* 2000;17:113-121.
20. Townend WJ, Guy MJ, Martin B, Yates DW. Head injury outcome prediction in the emergency department: a role for S-100B? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:542-546.
21. Abraha HD, Butterworth RJ, Bath PMW, Wassif WS, Garthwaite J, Sherwood RA. Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. *Ann Clin Biochem* 1997;34:366-370.
22. Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A, Fatar M, Mühlhauser F, Daffertshofer M, Hennerici M. Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *J Neurol Sci* 1997;148:101-105.
23. Thornhill S, Teasdale GM, Murray GD, McEwen J, Roy CW, Penny KL. Disability in young people and adults one year after head injury: prospective cohort study. *BMJ* 2000;320:1631-1635.
24. Documentação da Roche Diagnostics.
25. 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.

 Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim

