

## Português

### **PL Chip for T-TAS®01 Folheto informativo**

#### **para medição da capacidade hemostática primária**

##### **USO PRETENDIDO:**

O T-TAS 01 PL chip destina-se ao uso em laboratório clínico para análise do processo da formação de trombos de plaquetas (função hemostática primária) em doentes com histórico de condições associadas a uma função hemostática primária deficiente ou uso de terapia antiplaquetária. O teste usa amostras de sangue total anticoagulado em tubo BAPA para medir a adesão plaquetária a uma superfície revestida de colagénio trombogénico bem como a agregação plaquetária, o que causa um aumento na pressão de fluxo dentro do PL chip. O teste mede a função hemostática primária como a área sob a curva pressão-tempo ( AUC ), com AUC < 260 sugerindo função hemostática primária anormal. Podem ser necessários testes adicionais para identificar a(s) causa(s) da função hemostática primária anormal. O teste foi avaliado em doentes com terapia antiplaquetária, em doentes com infeção por COVID-19, em doentes com doença de von Willebrand e em doentes com trombastenia de Glanzmann. Não foram avaliados outros distúrbios primários da hemostasia.

##### **RESUMO E PRINCÍPIO DO TESTE:**

A hemostasia primária descreve o mecanismo fisiológico da formação do tampão plaquetário (trombo) após lesão vascular. A hemostasia primária precede a hemostasia secundária, que envolve a ativação da cascata de coagulação e a estabilização dos trombos de plaquetas. As anomalias e distúrbios na hemostasia primária podem ser atribuídas a causas herdadas ou adquiridas (incluindo disfunção plaquetária induzida pela terapia antiplaquetária) e podem ser razão de suspeita se o doente apresentar hematomas, hemorragias espontâneas das membranas mucosas, ou hemorragias excessivas durante a menstruação ou na sequência de traumas. Essas anomalias e distúrbios podem interferir na adesão plaquetária ao colagénio, ou na ativação e agregação plaquetária (disfunção plaquetária). As causas mais comuns de comprometimento da função hemostática primária são a doença de von Willebrand (vWD) e o uso de terapia antiplaquetária.

O sistema T-TAS 01 é um dispositivo de diagnóstico in vitro composto por um instrumento de mesa controlado por um PC dedicado e uma câmara de fluxo descartável de uso único. O PL Chip for T-TAS 01 foi projetado para medir especificamente a formação de trombos de plaquetas (PTF) sob condições fisiológicas num percurso de análise revestido de colagénio com 26 canais microcapilares<sup>1-10</sup>. A formação de trombos de plaquetas é um indicador direto da função hemostática primária do doente. O ensaio é realizado sob condições de fluxo arterial, utilizando amostras de sangue total anticoagulado com benzilsulfonil-D-Arg-Pro-4-amidinobenzilamida (BAPA). O BAPA é um anticoagulante que inibe a trombina e o fator Xa, bloqueando a cascata de coagulação e permitindo que o ensaio PL meça especificamente e apenas o processo de formação dos trombos de plaquetas (hemostase primária). Durante o ensaio, a amostra de sangue é exposta a tensões de cisalhamento arterial a  $1.500 \text{ s}^{-1}$  na presença de uma superfície revestida de colagénio, o que causa a ligação plaquetária ao mesmo mediada pelo fator de von Willebrand (vWF) e ativação plaquetária. A ativação plaquetária causa a libertação de fatores endógenos contidos nas plaquetas que recrutam e ativam outras plaquetas, causando agregação e formação dos trombos de plaquetas. O crescimento dos trombos de plaquetas causa a oclusão dos canais microcapilares, o que aumenta a pressão de fluxo dentro do chip de ensaio. O processo de formação de trombos de plaquetas na câmara de fluxo é monitorizado continuamente por um sensor de pressão que rastreia as mudanças de pressão no caminho do fluxo. Os resultados são calculados automaticamente no período de 10 minutos ou quando a pressão numa leitura atinge 60 kPa acima da pressão base, o que ocorrer primeiro. Os resultados são exibidos como AUC, que é a área sob a curva de pressão de fluxo durante 10 minutos.

##### **REAGENTES E MATERIAIS FORNECIDOS:**

O PL Chip for T-TAS 01 é um chip de ensaio de utilização única e pronto a usar. Todos os reagentes necessários para executar o teste estão contidos no chip de ensaio. O caminho de análise do PL chip contém colagénio tipo

l isolado de tendão de porco imobilizado na superfície do chip. Cada PL chip possui dois caminhos de análise, portanto, é possível realizar medições de duas amostras de sangue com um só chip de ensaio.

Item	Conteúdo	Número de catálogo
PL Chip for T-TAS 01	20 chips	18002

#### MATERIAIS NECESSÁRIOS, MAS NÃO FORNECIDOS:

Item	Número de catálogo
T-TAS 01 Total Thrombus Formation Analysis System Instrument	18001
PL Chip Reservoir Set for T-TAS 01	18003
BAPA Tube for T-TAS 01	18004
Mineral Oil (Sigma-Aldrich número de catálogo 330779) *	N/D
Pipetador capaz de pipetar 320 µL e pontas de pipeta descartáveis	N/D
Kimwipes ou qualquer tecido que não acumule poeira	N/D

\*Aviso: utilize os óleos minerais designados. Caso contrário, o dispositivo pode ficar danificado.

#### AVISOS E PRECAUÇÕES:

- Cuidado: A lei restringe este dispositivo à venda exclusiva por ou por ordem de um profissional de saúde licenciado.
- Para ser utilizado apenas em diagnóstico in vitro.
- Apenas para uso profissional.
- Amostras de sangue, chips de ensaio usados, reservoires usados e pontas de pipeta são potencialmente infecciosos. Os métodos adequados de manuseamento e descarte devem ser seguidos de acordo com os regulamentos locais, estaduais e federais.
- Os resultados devem ser interpretados em conjunto com outras descobertas clínicas e resultados de testes laboratoriais.
- Siga cuidadosamente as instruções e procedimentos descritos neste folheto informativo.
- Não use produtos para além da data de validade impressa no rótulo.
- Não use o PL chip se a bolsa protetora estiver rasgada ou perfurada antes do momento da abertura.
- Não use chips dobrados ou deformados.

#### REQUISITOS DE ARMAZENAGEM E MANUSEAMENTO:

Não remova o chip de ensaio da bolsa até que esteja pronto a ser utilizado.

O chip de ensaio fechado é estável quando armazenado a 2-8 °C até à data de validade que figura no rótulo da embalagem. Os chips de teste devem ser usados no período de 8 horas após a remoção da bolsa selada.

Antes de usar os chips de ensaio refrigerados, permita que os chips de ensaio individuais em bolsas atinjam a temperatura ambiente durante pelo menos 15 minutos antes da utilização. Se uma caixa de kit contendo vários chips de ensaio estiver a ser removida do módulo de refrigeração, deixe a caixa atingir a temperatura ambiente durante pelo menos 1 hora antes da utilização. Os chips de ensaio não utilizados ainda na bolsa selada devem voltar a ser refrigerados.

#### RECOLHA E PREPARAÇÃO DE AMOSTRAS:

As medições com o sistema T-TAS 01 envolvem a avaliação da atividade biológica e dependem da recolha adequada de amostras de sangue. As amostras de sangue recolhidas para análise com o PL chip devem ser feitas usando apenas o BAPA Tube especificado para T-TAS 01. Outros anticoagulantes não são adequados para uso com o ensaio PL e devem ser evitados.

- Recolha sangue total venoso anticoagulado em tubo BAPA usando uma agulha de calibre 21 ou superior (calibre 18-20).
- Misture o anticoagulante com a amostra invertendo suavemente o tubo 5 vezes.
- Armazene a amostra de sangue na posição vertical à temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos antes de testar com o PL chip. Não use uma plataforma oscilante.

- As amostras de sangue devem ser medidas entre 30 minutos a 6 horas após a recolha.
- Transporte as amostras na vertical à temperatura ambiente e evite temperaturas extremas. O uso de sistemas de transporte de tubos pneumáticos pode causar ativação plaquetária. Esses sistemas de transporte precisam de ser validados pelo laboratório para adequação.
- Evite usar amostras hemolisadas. Se uma amostra parecer hemolisada, outra amostra deve ser obtida e testada.
- Se o teste tiver de ser repetido, certifique-se de que a amostra de sangue foi mantida de acordo com as condições descritas acima ou recolha uma nova amostra.

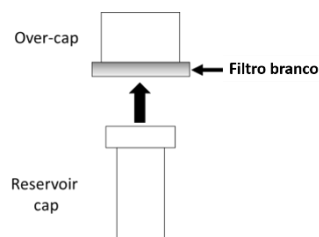
#### PROCEDIMENTO DE TESTE:

##### Notas processuais:

- Não remova o chip de ensaio da bolsa até que esteja pronto a ser utilizado.
- Certifique-se de que os chips de ensaio atingiram a temperatura ambiente antes de realizar o ensaio.
- Monte a reservoir cap e a over-cap.
- Deve-se tomar cuidado para evitar lacunas de ar e bolhas. As amostras de sangue devem ser cuidadosamente dispensadas na parede do reservoir para evitar a introdução de bolhas.
- É importante garantir uma ligação firme entre o reservoir e o bico, e entre a reservoir cap e o reservoir. Uma ligação solta pode ser comprimida ao fixar o reservoir à porta de amostra do chip de ensaio, o que pode fazer com que a amostra de sangue entre prematuramente no caminho de análise. Se a amostra de sangue entrar no caminho de análise antes do início do ensaio, é recomendável cancelar o ensaio e repetir o procedimento usando outro caminho de análise ou chip de ensaio.
- O reservoir deve ser inserido verticalmente na porta de amostra do chip de ensaio. Evite segurar o bico durante esta etapa e evite ligar o reservoir à porta de amostra do chip de ensaio em ângulo.

##### Preparação do ensaio:

- Não remova o chip de ensaio da bolsa até que esteja pronto a ser utilizado.
- Os chips de ensaio podem ser colocados no pré-aquecedor durante pelo menos 1 min antes do ensaio, para permitir a estabilização da temperatura. Esta etapa é opcional, mas pode reduzir o tempo necessário para aquecer o chip até atingir a temperatura de operação.
- Monte a reservoir cap e over-cap antes de efetuar o ensaio, pressionando firmemente a parte larga da reservoir cap contra o filtro branco na over-cap.



##### Testes de amostra de sangue:

O ensaio PL é realizado a uma temperatura de 36 °C, controlada por uma platina aquecida no instrumento. O procedimento do ensaio T-TAS 01 está resumido abaixo, e o utilizador é guiado através de cada uma das etapas mediante instruções no ecrã.

1. Remova o chip de ensaio da bolsa selada e insira o chip de ensaio na platina do instrumento T-TAS 01.
2. Limpe qualquer excesso de óleo mineral do bico usando um toalhete de limpeza Kimwipe ou qualquer tecido que não acumule poeira e ligue o reservoir ao bico firmemente.
3. Misture a amostra de sangue invertendo suavemente 5 vezes e pipete 320 µL de sangue total anticoagulado em tubo BAPA para dentro do reservoir. O volume aceitável da pipeta deve estar entre 300-330 µL.

4. Enquanto segura o reservoír, insira a reservoír cap firmemente com um leve movimento de torção e, em seguida, levante para remover a respetiva over-cap.
5. Enquanto segura o reservoír, inverta-o e ligue-o verticalmente à porta de amostra no chip de ensaio com um leve movimento de torção até sentir resistência. Evite fazer a ligação em ângulo.
6. Prima o botão Start no ecrã táctil do computador. Os resultados são gerados automaticamente.

Após a conclusão do ensaio, remova cuidadosamente o reservoír da porta de amostra no chip de ensaio. Segure o reservoír horizontalmente para evitar qualquer fuga de conteúdo e rode para remover o reservoír usado do bico. Coloque o bico no respetivo suporte e deite fora os reservoírs, pontas de pipeta e chips de ensaio usados, colocando tudo dentro de um recipiente para resíduos de risco biológico.

## RESULTADOS:

Os resultados são expressos como AUC, que é a área sob a curva de pressão do fluxo durante um período de 10 minutos.

### Interpretação:

AUC  $\geq$  260 indica que não são identificadas anomalias da função hemostática primária.

AUC  $<$  260 é considerada anormal e indica função hemostática primária comprometida (formação reduzida de trombos de plaquetas).

## VALORES ESPERADOS:

### Intervalo de referência:

O intervalo de referência AUC para o ensaio T-TAS 01 PL é 270,0 – 447,7.

O intervalo de referência foi determinado do 5º ao 95º percentil (central 90%) dos resultados de AUC obtidos a partir de medições do ensaio PL em três locais clínicos usando uma população de 142 indivíduos (96 mulheres, 46 homens, idade  $38,0 \pm 11,3$  anos) sem histórico de disfunção plaquetária herdada ou adquirida e sem evidência laboratorial de doença de von Willebrand. Os resultados de AUC do ensaio PL não foram influenciados pela idade, sexo, etnia ou raça.

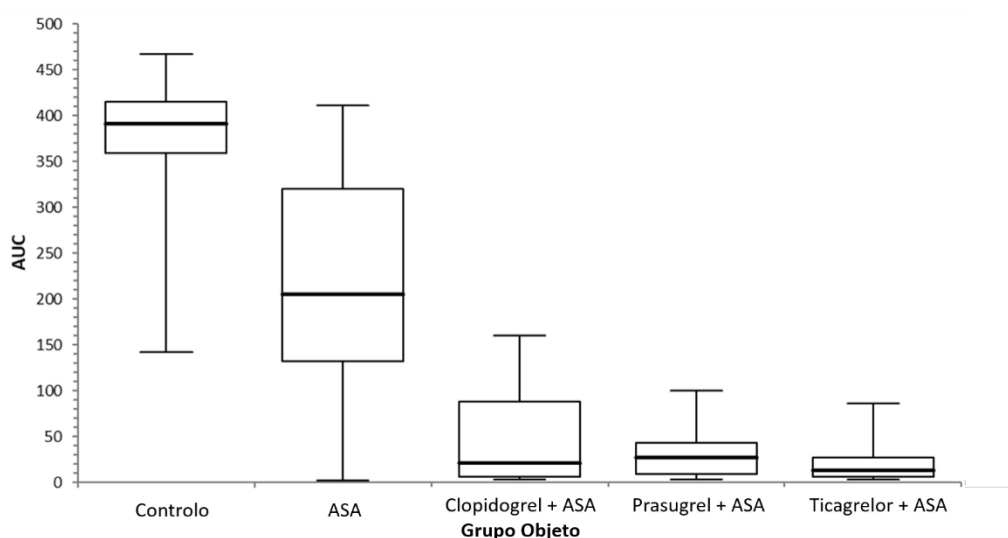
## DESEMPENHO CLÍNICO:

A sensibilidade e a concordância negativa do ensaio PL para detetar condições associadas a uma função hemostática primária anormal foram calculadas a partir de dados obtidos de um total de 274 indivíduos adultos entre os 21 e os 92 anos inscritos num total de 6 locais de investigação. A concordância negativa foi calculada usando os resultados do ensaio PL de dadores saudáveis com função hemostática primária normal, uma vez que estes não tinham evidência laboratorial ou diagnóstico prévio de distúrbios da função hemostática primária, nem estavam a tomar medicamentos com efeito na função hemostática primária. A sensibilidade foi calculada usando os resultados do ensaio PL dos seguintes grupos de doentes com função hemostática primária comprometida: indivíduos em terapia antiplaquetária (monoterapia com aspirina 81 mg e terapia antiplaquetária dupla), indivíduos diagnosticados com doença de von Willebrand e indivíduos diagnosticados com trombostenia de Glanzmann. Dentro do grupo de doentes com vWD, 12 doentes tinham vWD tipo 1, 10 doentes tinham vWD tipo 2, e 3 doentes tinham vWD tipo 3.

Abaixo é fornecido um resumo dos resultados da AUC do ensaio T-TAS 01 PL para os vários grupos de indivíduos.

Grupo	N	Média	Desvio padrão (DP)	Mediana	Intervalo
Dadores Saudáveis	142	381,5	55,5	390,9	142,5 - 467,7
Monoterapia com aspirina	57	218,4	114,4	205,7	2,7 - 410,9
Clopidogrel + ASA	18	46,2	47,3	21,7	3,6 - 159,8
Prasugrel + ASA	15	31,1	26,7	27,1	3,6 - 100,2
Ticagrelor + ASA	14	23,1	25,1	13,6	3,2 - 86,6
Doença de von Willebrand	25	149,3	152,7	64,1	7,2 – 422,3
Trombostenia de Glanzmann	3	7,1	10,7	1,6	0,3 - 19,5

A distribuição dos resultados da AUC de controlos saudáveis e indivíduos com terapia antiplaquetária é mostrada abaixo.



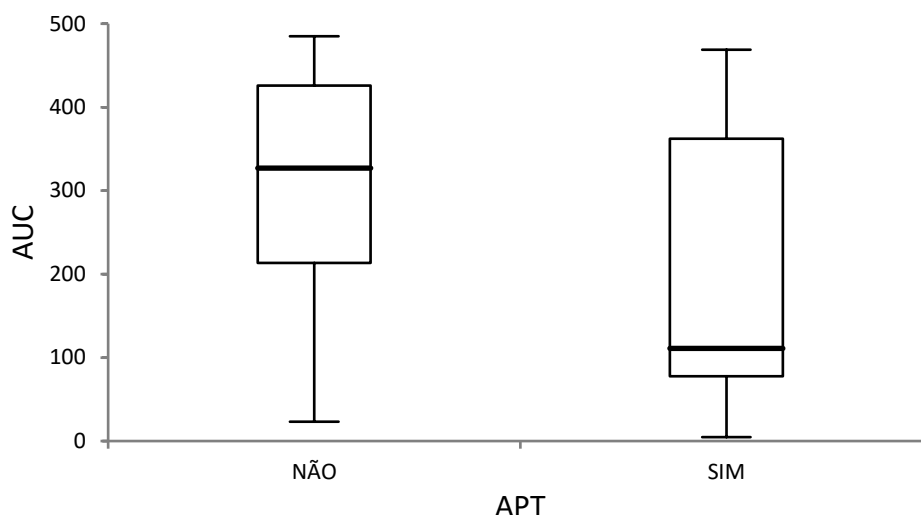
Um resumo da concordância negativa e sensibilidade do ponto de corte AUC < 260 para monoterapia com aspirina (ASA), terapia antiplaquetária dupla (DAPT, separada por tipo de DAPT), doença de von Willebrand (vWD) e trombostenia de Glanzmann (GT) é fornecido na tabela abaixo.

Parâmetro	N	Valor	IC 95%
Concordância negativa	142	95,8%	91,1-98,0%
Sensibilidade (ASA)	57	68,4%	55,5-79,0%
Sensibilidade (clopidogrel + ASA DAPT)	18	100,0%	81,5-100,0%
Sensibilidade (prasugrel + ASA DAPT)	15	100,0%	78,2-100,0%
Sensibilidade (ticagrelor + ASA DAPT)	14	100,0%	76,8-100,0%
Sensibilidade (vWD)	25	72,0%	50,6-87,9%
Sensibilidade (GT)	3	100,0%	43,9-100,0%

A gravidade da doença de Von Willebrand pode ser altamente variável, particularmente na vWD Tipo 1, e doentes com vWD ligeira podem não apresentar hemorragia clinicamente significativa. Dentro do grupo de doentes com vWD, PFA-100 Col/EPI e Col/ADP anormais demonstraram sensibilidade semelhante ao ensaio PL, Col/EPI e Col/ADP demonstraram sensibilidade semelhante ao ensaio PL (80%, [95% CI 61-90%]) e houve excelente concordância geral entre o ensaio PL e o ensaio PFA-100 (total de 88% [69-97%], percentagem de concordância positiva 72% [51-88%], percentagem de concordância negativa 100% [40-100%]). Todos os 7 dos doentes com vWD com resultados de AUC acima de 260 tiveram resultados normais de PFA-100 ou antígeno de vWF, atividade de vWF e resultados de FVIII:C que foram todos superiores aos níveis considerados fortemente associados com vWD (30%)<sup>11</sup>.

O efeito da terapia antiplaquetária na capacidade hemostática primária é influenciado pela potência (ou seja, dosagem e/ou número de agentes antiplaquetários tomados), duração da terapia antiplaquetária por parte do doente, e tempo decorrido desde a última dose. Os resultados inconsistentes com o quadro clínico devem ser avaliados no contexto da potência, duração e tempo decorridos desde a última dose.

As medições do ensaio PL foram realizadas num estudo de 74 doentes hospitalizados com infeção por COVID-19 confirmada por PCR. 92% dos doentes foram inscritos no período de 8 dias após admissão hospitalar. 23 doentes estavam a tomar medicamentos conhecidos por reduzir a função hemostática primária, como no caso de monoterapia com aspirina (N = 19), clopidogrel + aspirina DAPT (N = 2), monoterapia com clopidogrel (N = 1), e ceterolaco (N = 1). Os resultados de AUC do ensaio PL estão resumidos no gráfico e na tabela abaixo.



Grupo	N	AUC média	% com AUC < 260
doentes com COVID-19 que não fazem terapia antiplaquetária (APT NÃO)	51	307,1	37,3%
doentes com COVID-19 em terapia antiplaquetária (APT SIM)	23	186,2	69,6%

Os doentes que não receberam terapia antiplaquetária apresentaram uma variação geral significativa na função hemostática primária, e quase 40% apresentaram função hemostática primária anormal (AUC < 260), apesar de não fazerem terapia antiplaquetária e não terem histórico de distúrbios de hemostasia primária. Nos doentes que utilizavam terapia antiplaquetária, predominantemente monoterapia com aspirina, as AUC médias foram significativamente menores que as AUC em doentes que não estavam a fazer terapia antiplaquetária ( $p = 0,0018$ ), e quase 70% apresentou função hemostática primária anormal (AUC < 260).

Os resultados demonstram que há uma variação significativa na função hemostática primária em doentes com infeção por COVID-19 e que, em doentes com infeção por COVID-19, o ensaio PL é capaz de detetar uma função hemostática primária anormal causada por medicamentos conhecidos por afetar a função plaquetária. A variação na função hemostática primária em doentes com COVID-19, medida com o ensaio PL do T-TAS 01 também foi confirmada em estudo separado.<sup>12</sup>

## DESEMPENHO ANALÍTICO:

### Intervalo de relatório:

O intervalo de relatório é estabelecido do valor mais baixo ao mais alto registado nos estudos clínicos. O intervalo de relatório para a AUC do ensaio T-TAS 01 PL é 0,3 – 467,7.

### Precisão:

A precisão do ensaio foi avaliada mediante a utilização de três operadores, três instrumentos T-TAS 01 e três lotes PL chip. Foram testadas amostras de sangue total anticoagulado em tubo BAPA recolhidas de um dador de controlo e de dois dadores a tomar aspirina. As amostras de sangue apresentaram resultados de AUC representando amostras com capacidade hemostática primária normal (Alta), capacidade hemostática primária anormal (Baixa) e capacidade hemostática perto do valor de corte do ensaio (Média). Os resultados estiveram dentro da especificação de CV  $\leq 15\%$  ou SD  $\leq 39$  e estão resumidos abaixo.

Amostra	N	Média	Repetibilidade Dentro da Execução (DP, %CV)	Entre Operador (DP, %CV)	Entre Lote (DP, %CV)	Entre Instrumentos (DP, %CV)	Total (DP, %CV)
Alto	36	428,1	10,7, 2,5	2,0, 0,5	4,7, 1,1	1,6, 0,4	11,9, 2,8
Médio	36	237,3	31,7, 13,4	6,4, 2,7	10,5, 4,4	0,0, 0,0	34,0, 14,3
Baixo	36	130,7	18,4, 14,1	11,8, 9,0	13,5, 10,3	0,0, 0,0	25,7, 19,6

A reprodutibilidade entre locais também foi estudada através da realização de 5 medições de ensaio PL com réplicas diárias durante 5 dias em cada um dos três locais diferentes, utilizando amostras de sangue total anticoagulado em tubo BAPA de quatro dados. Os dados incluíram um dado de controle saudável e três dados em terapia com aspirina que tiveram resultados de AUC altos, médios e baixos semelhantes ao estudo de precisão. Todos os resultados em cada dia de teste estavam dentro da especificação de CV ≤ 15% ou DP ≤ 39.

#### Interferência do ensaio:

As medições do ensaio T-TAS 01 PL não envolvem a utilização de reagentes ou enzimas externos. Os agentes farmacêuticos e os seus metabolitos, bem como as substâncias dietéticas, exercem a sua influência afetando a capacidade hemostática primária biológica propriamente dita, e não o ensaio PL. Amostras de sangue de doentes que ingeriram substâncias conhecidas por afetar a função hemostática primária (como medicamentos antiplaquetários ou anti-inflamatórios não esteroides) podem apresentar função hemostática primária reduzida. Da mesma forma, certos ácidos gordos e os lípidos encontrados em várias dietas são conhecidos por afetar a função hemostática primária.

As seguintes substâncias foram testadas quanto à sua capacidade de interferir com o resultado de AUC do ensaio PL e não afetaram significativamente os resultados de AUC quando presentes nas concentrações plasmáticas indicadas.

Composto	Classe	Concentração	Composto	Classe	Concentração
Paracetamol	Analgésico	7,8 mg/dl	Heparina	Anticoagulante	525 U/ml
Bilirrubina	Componente sanguíneo	40 mg/dl	L-tiroxina	Hormona	0,0858 mg/dl
Cafeína	Estimulante	21,6 mg/dl	Metformina	Anti-hiperglicémico	2,4 mg/dl
Captopril	Inibidor da ECA	0,528 mg/dl	Omeprazol	Inibidor da bomba de prótons	1,68 mg/dl
Catequina	Flavino/antioxidante	5 mg/dl	Pravastatina	Estatina	0,414 mg/dl
Cilostazol	Vasodilatador/antiplaquetário	1,25 mg/dl	Propranolol	Bloqueador beta	0,202 mg/dl
Dabigatran	Anticoagulante	0,047 mg/dl	Rivaroxabano	Anticoagulante	0,044 mg/dl
Dextrano 40	Expansor de plasma	2400 mg/dl	Estreptoquinase	Fibrinolítico	50.000 U/dl
Diltiazem	Bloqueador de canais de cálcio	0,18 mg/dl	Teofilina	Broncodilatador	6 mg/dl
Dipiridamol	Vasodilatador/antiplaquetário	0,25 mg/dl	Tirofiban	Antiplaquetário	N/D
Óleo de peixe	Suplemento dietético	25,6 mg/dl	Triglicéridos	Componente sanguíneo	750 mg/dl
Ibuprofeno	AINE	0,438 mg/dl	Varfarina	Anticoagulante	7,5 mg/dl

Cilostazol, dipiridamol, ibuprofeno e tirofiban são todos conhecidos por inibir a atividade plaquetária e reduzir o resultado da AUC proporcionalmente à dose. A concentração máxima de tirofiban sem interferência não foi determinada.

A hemodiluição até 20% não afetou significativamente os resultados de AUC do ensaio PL.

O enchimento insuficiente do tubo BAPA de recolha de sangue até 50% não afetou significativamente os resultados de AUC do ensaio PL.

#### LIMITAÇÕES DO TESTE:

- Microtrombos, partículas ou bolhas de ar na amostra podem afetar adversamente os resultados do teste e devem ser evitados. Deve-se tomar cuidado para garantir a recolha adequada da amostra e evitar bolhas de ar durante a transferência da amostra para o reservoir.
- O teste foi avaliado com amostras de sangue total anticoagulado em tubo BAPA. Outros tipos de amostras e anticoagulantes não foram avaliados e não se recomenda a sua utilização.
- O diretor do laboratório deve confirmar que o intervalo de referência e o desempenho do teste são adequados para a população de doentes a ser testada.
- O histórico clínico e o histórico de medicação do doente devem ser revistos se os resultados forem inconsistentes com o quadro clínico. Muitos medicamentos são conhecidos por afetar a função plaquetária.

- Baixa contagem de plaquetas ou baixo valor do hematócrito pode produzir resultados de AUC baixos. Amostras de sangue com valores de hematócrito inferiores a 25% ou contagens de plaquetas inferiores a  $114 \times 10^3 / \mu\text{L}$  não foram avaliadas.
- Certos ácidos gordos e alguns lípidos encontrados em várias dietas humanas são conhecidos por afetar a função plaquetária. Os médicos podem aconselhar os doentes a absterem-se de alimentos gordos antes do teste.
- A função hemostática primária pode ser prejudicada por anomalias plaquetárias congénitas ou pelo uso de medicamentos que afetam a função plaquetária, o que pode ser observado através de resultados anormais da AUC. O desempenho do teste PL chip não foi estabelecido para agentes inibidores de plaquetas ou disfunções plaquetárias congénitas diferentes das descritas neste documento.
- O ensaio PL mede a função hemostática primária geral, que representa a totalidade das vias de ativação plaquetária que podem ser estimuladas sob condições de cisalhamento arterial numa superfície revestida de colagénio. Consequentemente, os doentes que, mediante outros ensaios baseados em agonistas, apresentem evidências do efeito de uma determinada terapia antiplaquetária podem ter uma função hemostática primária dentro dos valores normais com o ensaio PL.
- Doentes com vWD tipo 2N não foram avaliados com o ensaio PL. A vWD tipo 2N não está associada à formação deficiente de trombos de plaquetas, portanto, os doentes com vWD tipo 2N podem ter níveis normais de PL AUC.
- A saída numérica do ensaio PL não foi avaliada quanto à correlação com a gravidade da doença.
- Os resultados anormais do ensaio PL por si só não constituem evidência diagnóstica para a presença de terapia antiplaquetária ou para a presença de vWD ou trombostenia de Glanzmann. Os resultados do ensaio PL devem ser sempre interpretados em conjunto com o histórico clínico e quadro clínico do doente, e com outras descobertas científicas.

#### **CONTROLO DE QUALIDADE:**

Podem ser realizados três tipos diferentes de verificação do sistema (SC) para avaliar o desempenho do instrumento T-TAS 01 : SC simples, SC automática e SC manual. Consulte o Manual do Utilizador do instrumento T-TAS 01 para obter instruções sobre como realizar o controlo de qualidade do mesmo.

Como parte do controlo de qualidade (CQ) do sistema de ensaio T-TAS 01 PL, recomenda-se testar em duplicata uma amostra de sangue de dador de controlo a cada nova remessa de PL chip recebida ou sempre que a instituição desejar verificar o desempenho do sistema. O sistema será considerado sob controlo se a AUC média estiver dentro da faixa de referência estabelecida. Se a AUC média estiver fora do intervalo de referência, repita este procedimento com um segundo indivíduo do grupo de dadores de controlo estabelecido pelo laboratório.

Se a AUC média de ambos os indivíduos estiver fora do intervalo de referência, contacte o Serviço de Apoio Técnico. Se a AUC média do segundo indivíduo estiver dentro do intervalo de referência, o estado da função plaquetária e o histórico de medicação do primeiro indivíduo devem ser considerados.

Para fins de teste de CQ, um grupo de dadores de controlo deve ser estabelecido. Os dadores de CQ qualificados devem ter um resultado de AUC próximo do meio do intervalo de referência e resultados de réplica aceitáveis.

O procedimento a seguir é um exemplo de como estabelecer o grupo de dadores de controlo:

1. Indivíduos que são potenciais dadores devem estar livres de qualquer medicação ou situação clínica conhecida por afetar a função plaquetária.
2. Teste cada potencial dador realizando duas medições PL chip replicadas.
3. Qualifique o dador se a média duplicada estiver dentro do intervalo de referência e o coeficiente de variação (CV) duplicado for menor ou igual a 15%.

Observação: O intervalo aceitável pode ter de ser modificado dependendo da AUC média estabelecida por cada laboratório para adultos normais.

Recomenda-se que o laboratório execute o procedimento de controlo de qualidade de maneira consistente com o seu programa de controlo de qualidade estabelecido e em conformidade com os regulamentos ou requisitos de certificação locais, regionais e/ou nacionais.

#### **ASSISTÊNCIA:**





Para obter assistência, entre em contacto com o seu distribuidor local.






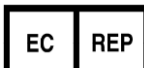







## REFERÊNCIAS:

1. Hosokawa K, Ohnishi T, Kondo T, Fukasawa M, Koide T, Maruyama I, Tanaka KA. A novel automated microchip flow-chamber system to quantitatively evaluate thrombus formation and antithrombotic agents under blood flow conditions. *J Thromb Haemost.* 2011 Oct;9(10):2029-37.
2. Hosokawa K, Ohnishi T, Fukasawa M, Kondo T, Sameshima H, Koide T, Tanaka KA, Maruyama I. A microchip flow-chamber system for quantitative assessment of the platelet thrombus formation process. *Microvasc Res.* 2012 Mar;83(2):154-61.
3. Hosokawa K, Ohnishi T, Sameshima H, Miura N, Ito T, Koide T, Maruyama I. Analysing responses to aspirin and clopidogrel by measuring platelet thrombus formation under arterial flow conditions. *Thromb Haemost.* 2013 Jan;109(1):102-11.
4. Yamaguchi Y, Moriki T, Igari A, Matsubara Y, Ohnishi T, Hosokawa K, Murata M. Studies of a microchip flow-chamber system to characterize whole blood thrombogenicity in healthy individuals. *Thromb Res.* 2013 Aug;132(2):263-70.
5. Ogiwara K, Nogami K, Hosokawa K, Ohnishi T, Matsumoto T, Shima M. Comprehensive evaluation of haemostatic function in von Willebrand disease patients using a microchip-based flow chamber system. *Haemophilia.* 2015 Jan;21(1):71-80.
6. Nogami K, Ogiwara K, Yada K, Shida Y, Takeyama M, Yaoi H, Minami H, Furukawa S, Hosokawa K, Shima M. Assessing the clinical severity of type 1 von Willebrand disease patients with a microchip flow-chamber system. *J Thromb Haemost.* 2016 Apr;14(4):667-74.
7. Arima Y, Kaikita K, Ishii M, Ito M, Sueta D, Oimatsu Y, Sakamoto K, Tsujita K, Kojima S, Nakagawa K, Hokimoto S, Ogawa H. Assessment of platelet-derived thrombogenicity with the total thrombus-formation analysis system in coronary artery disease patients receiving antiplatelet therapy. *J Thromb Haemost.* 2016 Apr;14(4):850-9.
8. Yamazaki M, Ohnishi T, Hosokawa K, Yamaguchi K, Yoneyama T, Kawashima A, Okada Y, Kitagawa K, Uchiyama S. Measurement of residual platelet thrombogenicity under arterial shear conditions in cerebrovascular disease patients receiving antiplatelet therapy. *J Thromb Haemost.* 2016 Sep;14(9):1788-97.
9. Daidone V, Barbon G, Cattini MG, Pontara E, Romualdi C, Di Pasquale I, Hosokawa K, Casonato A. Usefulness of the Total Thrombus-Formation Analysis System (T-TAS) in the diagnosis and characterization of von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2016 Nov;22(6):949-956.
10. Ågren A, Holmström M, Schmidt DE, Hosokawa K, Blombäck M, Hjemdahl P. Monitoring of coagulation factor therapy in patients with von Willebrand disease type 3 using a microchip flow chamber system. *Thromb Haemost.* 2017 Jan 5;117(1):75-85.
11. U.S. Department of Health and Human Services (National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute). The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease. NIH Publication No. 08-5832, 2007 December.
12. Ghirardello S, Lecchi A, Artoni A, Panigada M, Aliberti S, Scalabrino E, La Marca S, Boscarino M, Gramegna A, Properzi P, Abruzzese C, Blasi F, Grasselli G, Mosca F, Tripodi A, Peyvandi F. Assessment of Platelet Thrombus Formation under Flow Conditions in Adult Patients with COVID-19: An Observational Study. *Assessment of Platelet Thrombus Formation under Flow Conditions in Adult Patients with COVID-19: An Observational Study.* *Thromb Haemost.* 2021 Feb 5. doi: 10.1055/s-0041-1722919.

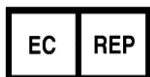
## DEFINIÇÃO DE SÍMBOLOS:

Símbolo	Definição
	Não reutilize
 AAAA-MM-DD	Data de validade
	Marca CE
	Consulte as instruções de utilização

Símbolo	Definição
	Código do lote
	Número de catálogo
	Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>
	Limite de temperatura
	Fabricante
	Representante autorizado na Comunidade Europeia
	Contém o suficiente para $< n >$ testes
	Número de conteúdos
	Não utilize se a embalagem estiver danificada
	Este produto está restringido à venda exclusiva por ou por ordem de um profissional de saúde licenciado
	Importador



FUJIMORI KOGYO CO., LTD.  
1-1-1 Koishikawa, Bunkyo-ku,  
Tokyo 112-0002 Japan



Medical Device Safety Service GmbH  
Schiffgraben 41  
30175 Hannover, Germany



EU Importer  
MedEnvoy  
Prinses Margrietplantsoen 33 - Suite 123  
2595 AM The Hague  
The Netherlands

T-TAS® is a registered trademark of FUJIMORI KOGYO CO., LTD.

©2022 FUJIMORI KOGYO CO., LTD.

All rights reserved

