

Instructions for use



Sanquin Reagents B.V.
Plesmanlaan 125
1066 CX Amsterdam
The Netherlands

Phone: +31 20 5123599
Fax: +31 20 5123570
Reagents@sanquin.nl
www.sanquin.org/biologics

MabTrack level adalimumab

REF **M2910**

IVD **CE**

96

307_v07 04/2022 (pt)

*Exclusivamente para uso
professional*

ELISA para a medição quantitativa dos níveis do medicamento adalimumab

| Ab | ADL | BUF | CAL | CONJ |
|-------------------|------------|--------|------------|-----------|
| Anticorpos contra | Adalimumab | Tampão | Calibrador | Conjugado |

| HRP | HUM | MOU | REK | TNF |
|-----|--------|--------|--------------|-----|
| HRP | Humano | Murino | Recombinante | TNF |

| WELL | $\geq - \leq$ |
|------|---------------|
| Poço | Intervalo |

Utilização prevista

O MabTrack level adalimumab é um ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) para a determinação quantitativa específica, rápida e replicável de todos os farmacêuticos que contenham a substância ativa adalimumab em amostras séricas e de plasma humano.

Informação geral

A identificação dos níveis de medicamento pode ser importante para os regimes de tratamento ajustados ao doente, uma vez que os níveis baixos de medicamento são frequentemente uma indicação para a formação de anticorpos contra adalimumab. Além disso, os níveis baixos de medicamento podem ser sinal de ineficácia do adalimumab antes do regresso dos sintomas clínicos. Em alternativa, propõe-se que, nos doentes que respondam bem ao adalimumab, a posologia possa ser reduzida de acordo com as concentrações séricas. Os testes do nível de medicamento podem assim ajudar a adaptar a medicação dos doentes ou a mudar para um inibidor do TNF alternativo.

Monitorizando atentamente os níveis de medicamento e a formação de anticorpos juntamente com a actividade da doença, é possível ao médico determinar objectivamente a actividade do medicamento num determinado doente e elaborar regimes de tratamento específicos para esse doente. O anticorpo terapêutico adalimumab afecta o factor de necrose tumoral (TNF) e é frequentemente administrado a doentes que sofrem de artrite reumatóide, patologias intestinais, doenças dermatológicas e cancro. O TNF desempenha um papel importante na inflamação, pode causar dor, articulações inchadas e rigidez nos doentes com artrite reumatóide e úlceras nos doentes com doença intestinal. Pensa-se, portanto, que a inibição do TNF alivia alguns destes sintomas, melhorando assim a qualidade de vida dos doentes. Os níveis plasmáticos e séricos dos inibidores do TNF são altamente variáveis entre doentes e correlacionam-se claramente com os sintomas clínicos dos doentes. Em cerca de 25 a 30% dos doentes com artrite reumatóide tratados com adalimumab, os anticorpos formam-se directamente para o idiótipo de adalimumab. Isto pode prejudicar a função do inibidor de TNF e pode causar uma redução na concentração plasmática do inibidor de TNF.

Os intervalos clínicos ideais, por ex. os intervalos terapêuticos, foram determinados no Sanquin Diagnostic Services com o ELISA adalimumab para a artrite reumatóide: 5–8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Pouw *et al.*) e na dermatologia (Psoríase): 3,5–7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Menting *et al.*).

O kit de MabTrack level adalimumab está calibrado de acordo com a norma internacional da OMS do National Institute for Biological Standards and Control (instituto inglês de normas e controlo biológico) (#17/263).

Princípio do teste

MabTrack level adalimumab é um imunoensaio enzimático "de tipo sanduíche". Nas placas de microtítulo, o TNF é captado por anticorpos monoclonais que se encontram no revestimento de poliestireno dos poços de microtítulo. O adalimumab, presente na amostra do doente, no calibrador ou nos controlos, liga-se ao TNF na placa de microtítulo. O material não ligado é então removido através de lavagem. Em seguida, adiciona-se um anticorpo monoclonal anti-fármaco marcado com peroxidase de rábano-silvestre (HRP). Este anticorpo liga-se ao complexo adalimumab/TNF/anti-TNF presente no poço de microtítulo. Após a remoção do conjugado de HRP não ligado através de lavagem, adiciona-se a solução substrato aos poços. Forma-se um produto colorido em quantidade proporcional à quantidade de adalimumab presente na amostra, no calibrador ou nos controlos. Após a reacção ter terminado, através da adição de uma solução de paragem, mede-se a absorvância num leitor de placas de microtítulo. A partir da absorvância das amostras e da absorvância da curva do calibrador, pode determinar-se a concentração de adalimumab por interpolação com a curva do calibrador.

Conteúdo da embalagem

| | | | | |
|--|--------------|--------------------|-----------|---|
| Mouse-anti-TNF/recombinant TNF pre-coated microtiter plate | 12 x 8 poços | - | REF M2911 | pronto a utilizar |
| Calibrator 1-6 | 6 x 1 mL | tampas pretas | REF M2912 | pronto a utilizar |
| Control 1 | 1 x 1 mL | tampa transparente | REF M2913 | pronto a utilizar; intervalo terapêutico |
| Control 2 | 1 x 1 mL | tampa transparente | REF M2914 | pronto a utilizar; intervalo subterapêutico |
| Human anti-adalimumab HRP-conjugate | 1 x 12,5 mL | frasco castanho | REF M2915 | pronto a utilizar |
| Wash buffer stock solution | 1 x 50 mL | frasco branco | REF M1805 | diluir 1:20 em água destilada |
| HPE dilution buffer | 1 x 50 mL | frasco branco | REF M2940 | pronto a utilizar |
| TMB substrate solution | 1 x 12,5 mL | frasco castanho | REF M1821 | pronto a utilizar |
| Stop solution 0,18 M H ₂ SO ₄ | 1 x 13,0 mL | frasco branco | REF M1823 | pronto a utilizar |
| Plate seals | 10 x | - | - | - |

- A placa de microtítulo de fundo plano consiste em 12 tiras de 8 poços prontos a utilizar. Todos os poços estão revestidos com anticorpo monoclonal murino específico para TNF e com TNF recombinante. A placa de microtítulo encontra-se vedada, a vácuo, numa bolsa de plástico com dessecante. O kit proporciona a flexibilidade de utilizar a placa de microtítulo em ocasiões distintas. Determine o número de tiras necessárias para testar o número pretendido de amostras, mais 8 poços necessários para a série de calibradores e controlos. Retire as tiras que não irão ser utilizadas da estrutura da placa de microtítulo e embale-as novamente na bolsa de plástico que contém o dessecante.
- Depois da abertura, todos os reagentes e as tiras de placas de microtítulo podem ser utilizados durante um período \leq 6 semanas, se conservados a 2–8 °C.
- Consulte o folheto informativo incluso para ver as concentrações de adalimumab específicas do kit no calibrador 1-6 e no controlo 1 e controlo 2.

Materiais e/ou equipamentos adicionais

- Água destilada ou desionizada.
- Pipetas calibradas (5 -1000 μ L).
- Pipeta multicanal (30-300 μ L).
- Provetas, balões Erlenmeyer, copos graduados e recipientes de vidro necessários para a preparação dos reagentes.
- Leitor de placas de microtítulo (para leitura da OD a 450 nm).

Precauções

Exclusivamente para o diagnóstico in vitro. Os reagentes devem ser armazenados entre 2–8°C. Frascos danificados ou com fugas não devem ser usados. Os reagentes (por abrir ou abertos) não devem ser utilizados para além do prazo de validade impresso no rótulo do frasco. Não é de todo adequado assumir que os reagentes se encontram isentos de agentes infecciosos. A manipulação e a destruição de cada recipiente devem ser efectuadas com cuidado. A eliminação de resíduos deve ser tratada de acordo com o regulamento do seu laboratório, depois de completado o teste.

Procedimento de teste

Colheita e preparação das amostras

1. Terão de utilizar-se amostras colhidas no vale para medir a concentração de adalimumab, pelo que as amostras terão de ser colhidas nas 24 horas ANTES de o medicamento ser injectado, para garantir que os níveis esperados indicados reflectem o nível do vale do doente.
2. Só podem utilizar-se soro e EDTA plasma no ensaio.
3. Separar o plasma ou soro das células sanguíneas no prazo de 4 horas após e colheita e realizar as análises imediatamente. Se o teste das amostras for adiado, estas podem conservar-se a 2-8 °C durante 72 horas. Se as amostras não foram analisadas no prazo de 72 horas, terão de ser conservadas congeladas; podem conservar-se a \leq -18 °C durante 12 meses.
4. Fazer alíquotas de amostras para evitar ciclos de congelação-descongelação.
5. Antes do ensaio, as amostras congeladas terão de ser descongeladas à temperatura ambiente. Não utilizar banhos de água a 37 °C ou 56 °C para a descongelação.
6. Misturar as amostras imediatamente antes de preparar as diluições.

Diluição das amostras

- Quando as medições forem efetuadas de acordo com os protocolos validados relativos aos sistemas automatizados ELISA, podem ser utilizadas determinações únicas de amostras de pacientes. Ao efetuar o teste manualmente, aconselha-se a realização de determinações em duplicado para cada amostra.
- Pode utilizar-se uma diluição de 1:1500 neste ensaio para medir os níveis de adalimumab nos doentes.
- Se a concentração da amostra for demasiado elevada para obter uma concentração exacta, repetir o teste com uma diluição da amostra a 1:2000, de modo a obter um resultado fiável.
- Se a concentração da amostra for demasiado baixa para obter uma concentração exacta, repetir o teste com uma diluição da amostra a 1:200, de modo a obter um resultado fiável.

| Diluição | Tipo de amostra | Volume de HPE |
|----------|--|---------------|
| 1:50 | 5 μ L de amostra do doente não diluída | 245 μ L |
| 1:200 | 50 μ L de amostra do doente pré-diluída a 1:50 | 150 μ L |
| 1:1500 | 10 μ L de amostra do doente pré-diluída a 1:50 | 290 μ L |
| 1:2000 | 5 μ L de amostra do doente pré-diluída a 1:50 | 195 μ L |

Preparação da solução tampão de lavagem na concentração de trabalho

Preparar uma solução na concentração de trabalho acrescentando 50 mL da solução tampão concentrada de lavagem (este é o volume total de um frasco) a 950 mL de água destilada. A solução na concentração de trabalho pode ser conservada até 2 meses a 2-8°C.

Preparação para o procedimento de teste ELISA

1. Permitir que todos os reagentes alcancem a temperatura ambiente (18-25 °C).
2. O ensaio completo terá de ser realizado à temperatura ambiente (18-25 °C) sem agitar.
3. Não permita que os poços fiquem descobertos ou sequem durante períodos alargados entre os passos da incubação.
4. Retire cuidadosamente todas as bolhas de ar dos poços antes da incubação.
5. Para evitar a contaminação cruzada, utilize pontas de pipeta descartáveis para cada transferência e utilize novos vedantes de placa para cada passo de incubação/fixação na experiência ELISA.
6. Misturar todos os reagentes minuciosamente mas cuidadosamente antes de utilizar (sem fazer espuma).

Realização do procedimento de teste ELISA

1. Retirar da bolsa a placa de microtítulo com o número necessário de tiras de placa de microtítulo. As tiras não utilizadas podem ser guardadas na bolsa de plástico com o dessecante.
2. Preparar o tampão de lavagem e as amostras segundo o protocolo.
3. Acrescentar 100 µL por poço de calibradores, controlos ou amostras do doente diluídas segundo a disposição proposta na placa de microtítulo ou segundo a sua própria disposição. Fechar os frascos dos calibradores e dos controlos após a utilização, para impedir a evaporação.
4. Cobrir a placa de microtítulo com vedante adesivo e incubar durante 1 hora.
5. Aspirar o sobrenadante dos poços e encher cada poço com 250 µL de tampão de lavagem diluído. Deixar o tampão de lavagem em cada poço durante 30 a 60 segundos por ciclo de lavagem, em seguida esvaziar os poços. Depois da lavagem (manual e automática), eliminar cuidadosamente todo o líquido da placa de microtítulo, aplicando ligeiras pancadas sobre papel absorvente, mantendo as aberturas viradas para baixo, para retirar todo o tampão de lavagem residual. Repetir esta operação quatro vezes. Após a lavagem final os poços têm de estar secos!
6. Acrescentar 100 µL do conjugado HRP anti-adalimumab a cada poço.
7. Cobrir a placa de microtítulo com vedante adesivo e incubar durante 1 hora.
8. Aspirar o sobrenadante dos poços e encher cada poço com 250 µL de tampão de lavagem diluído. Deixar o tampão de lavagem em cada poço durante 30 a 60 segundos por ciclo de lavagem, em seguida esvaziar os poços. Depois da lavagem (manual e automática), eliminar cuidadosamente todo o líquido da placa de microtítulo, aplicando ligeiras pancadas sobre papel absorvente, mantendo as aberturas viradas para baixo, para retirar todo o tampão de lavagem residual. Repetir esta operação quatro vezes. Após a lavagem final os poços têm de estar secos!
9. Acrescentar 100 µL de solução substrato TMB a cada poço.
10. Incubar a placa de microtítulo no escuro e não agitar. Verificar a formação de cor a cada 5 minutos; quando a cor azul se desenvolver nos poços positivos e o poço sem substância ainda estiver transparente, a reacção terá de ser interrompida. O tempo médio de incubação é de 10 ± 1 minutos.
11. Interromper a reacção acrescentando 100 µL de solução de paragem por poço.
12. Medir a placa de microtítulo num leitor ELISA a 450 nm. Ler a placa nos 30 minutos após a adição da solução de paragem. É permitido utilizar um segundo comprimento de onda de referência de 540–620 nm durante a medição.

Disposição proposta na placa de microtítulo

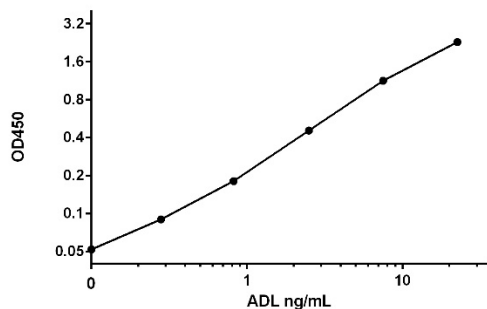
Em cada série de análise quantitativa têm de incluir-se a curva de calibração e os controlos, que podem fazer-se numa única linha. Os reagentes fornecidos dão ao utilizador a possibilidade de utilizar a placa de microtítulo em uma a, no máximo, quatro séries. Apresenta-se uma disposição proposta na placa de microtítulo para utilizar numa única série.

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|-----------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| A | CAL1 | amostra 1 DIL 1 | amostra 5 DIL 1 | amostra 9 DIL 1 | amostra 13 DIL 1 | amostra 17 DIL 1 | Amostra 21 DIL 1 | amostra 25 DIL 1 | amostra 29 DIL 1 | amostra 33 DIL 1 | amostra 37 DIL 1 | amostra 41 DIL 1 |
| B | CAL2 | amostra 1 DIL 1 | amostra 5 DIL 1 | amostra 9 DIL 1 | amostra 13 DIL 1 | amostra 17 DIL 1 | amostra 21 DIL 1 | amostra 25 DIL 1 | amostra 29 DIL 1 | amostra 33 DIL 1 | amostra 37 DIL 1 | amostra 41 DIL 1 |
| C | CAL3 | amostra 2 DIL 1 | amostra 6 DIL 1 | amostra 10 DIL 1 | amostra 14 DIL 1 | amostra 18 DIL 1 | amostra 22 DIL 1 | amostra 26 DIL 1 | amostra 30 DIL 1 | amostra 34 DIL 1 | amostra 38 DIL 1 | amostra 42 DIL 1 |
| D | CAL4 | amostra 2 DIL 1 | amostra 6 DIL 1 | amostra 10 DIL 1 | amostra 14 DIL 1 | amostra 18 DIL 1 | amostra 22 DIL 1 | amostra 26 DIL 1 | amostra 30 DIL 1 | amostra 34 DIL 1 | amostra 38 DIL 1 | amostra 42 DIL 1 |
| E | CAL5 | amostra 3 DIL 1 | amostra 7 DIL 1 | amostra 11 DIL 1 | amostra 15 DIL 1 | amostra 19 DIL 1 | amostra 23 DIL 1 | amostra 27 DIL 1 | amostra 31 DIL 1 | amostra 35 DIL 1 | amostra 39 DIL 1 | amostra 43 DIL 1 |
| F | CAL6 = blank | amostra 3 DIL 1 | amostra 7 DIL 1 | amostra 11 DIL 1 | amostra 15 DIL 1 | amostra 19 DIL 1 | amostra 23 DIL 1 | amostra 27 DIL 1 | amostra 31 DIL 1 | amostra 35 DIL 1 | amostra 39 DIL 1 | amostra 43 DIL 1 |
| G | CTRL 1 | amostra 4 DIL 1 | amostra 8 DIL 1 | amostra 12 DIL 1 | amostra 16 DIL 1 | amostra 20 DIL 1 | amostra 24 DIL 1 | amostra 28 DIL 1 | amostra 32 DIL 1 | amostra 36 DIL 1 | amostra 40 DIL 1 | amostra 44 DIL 1 |
| H | CTRL 2 | amostra 4 DIL 1 | amostra 8 DIL 1 | amostra 12 DIL 1 | amostra 16 DIL 1 | amostra 20 DIL 1 | amostra 24 DIL 1 | amostra 28 DIL 1 | amostra 32 DIL 1 | amostra 36 DIL 1 | amostra 40 DIL 1 | amostra 44 DIL 1 |

Resultados

1. Pode utilizar-se qualquer método de software, interno ou disponível online, para o cálculo das concentrações. Utilizar uma análise de regressão não linear para o ajuste da curva. Recomenda-se uma análise de regressão logística com quatro parâmetros (4PL), mas também pode utilizar-se uma regressão logística de cinco parâmetros (5PL) ou um ajuste de curva polinomial de terceira ordem. Apresenta-se um método geral para o cálculo manual.
2. Registrar a absorvância a 450 nm para cada poço com calibrador.
3. Representar a absorvância no eixo dos Y numa escala linear e representar a concentração de adalimumab da amostra de calibrador no eixo dos X, em escala logarítmica, e desenhar a curva que se ajuste melhor.
4. Registrar a absorvância a 450 nm para cada poço com uma amostra específica.
5. Localizar o valor médio, líquido, de absorvância encontrado para cada amostra no eixo vertical e seguir uma linha horizontal que interseccione a curva do calibrador.
6. Desenhar uma linha vertical a partir da intersecção da curva do calibrador em direcção ao eixo dos X.
7. Na intersecção com o eixo dos X, ler a concentração de adalimumab no eixo horizontal.
8. Multiplicar a concentração de adalimumab obtida pelo factor de diluição da amostra, que é a concentração real de adalimumab na amostra. Para o controlo 1 e controlo 2, terá de utilizar-se um factor de diluição de 1:1500.
9. Calcular a média dos valores duplicados para a amostra.

Exemplo de curva padrão após 10 minutos de formação de cor:



Interpretação

A concentração terapêutica de adalimumab depende da doença, associada a características específicas do doente. Ao realizar o teste do nível para fins de diagnóstico e/ou para determinar o protocolo de tratamento do doente, a concentração encontrada nunca pode proporcionar um diagnóstico definitivo, mas terá de ser considerada como sendo uma indicação da situação clínica, requerendo possivelmente outros exames complementares de diagnóstico. Os parâmetros clínicos terão de ser utilizados em conjunto com a concentração do medicamento adalimumab no processo de tomada de decisão. Além disso, para os doentes com uma concentração baixa de adalimumab, terão de medir-se os anticorpos anti-adalimumab e acrescentar-se aos resultados do teste de imunogenicidade e aos parâmetros clínicos no processo de tomada de decisão.

| Indicação dos níveis terapêuticos para os doentes com artrite reumatóide tratados com adalimumab* | |
|---|-------------|
| Dadores e doentes saudáveis não tratados com adalimumab | negativo |
| Níveis subterapêuticos de adalimumab | < 5 µg/mL |
| Níveis terapêuticos normais de adalimumab | 5–8 µg/mL** |
| Níveis elevados de adalimumab | > 8 µg/mL |

*Só são apresentadas as indicações para os valores terapêuticos; cada laboratório terá de definir os seus próprios valores de *cut-off* para fins de diagnóstico.

**O nível terapêutico normal é a concentração a que um doente tem uma probabilidade mais elevada de ter uma resposta clínica boa a moderada. O nível terapêutico normal não é necessariamente igual ao nível terapêutico ideal. O nível terapêutico ideal está relacionado com a doença e com os parâmetros individuais do doente.

Especificações

Os valores citados para as características de desempenho específicas do teste representam resultados típicos e não devem ser encarados como especificações para este kit. Consultar o folheto informativo incluso para o intervalo de ensaio específico do kit e para a concentração de adalimumab nos calibradores.

| | | |
|---|---|---|
| Recuperação | : | 99% a 2 µg/mL (1:1500) |
| Limite de quantificação inferior | : | 0,06 µg/mL (1:200) |
| Limite de quantificação superior (excesso de antigénio) | : | não se observou acesso de antigénio (45 µg/mL a 1:2000) |
| Precisão | | Precisão total precisão entre séries |
| 0,23 µg/mL (1:200) | : | 15.0% 15.4% |
| 2,00 µg/mL (1:1500) | : | 10.0% 10.1% |
| 16,0 µg/mL (1:2000) | : | 5.6% 5.1% |
| Intervalo linear | : | 1–30 µg/mL |
| Sem reactividade cruzada com | : | inibidores do TNF: infliximab, etanercept e golimumab |
| Factores de interferência | : | interferência < 20% com: |
| | | hemoglobina - 1 e 50 mg/mL |
| | | bilirrubina conjugada - 0,02 e 0,5 mg/mL |
| | | bilirrubina não conjugada - 0,1 e 1,5 mg/mL |
| | | triglicéridos - 15 e 50 mg/mL |
| | | albumina sérica humana - 80 mg/mL |
| | | factor reumatóide (AR) - 1600 U/mL |
| Comparação de métodos | | |
| ensaio | : | compararam-se 65 amostras de doentes com o método interno validado da Sanquin Diagnostic Services |
| análise | : | Passing and Bablock: $y = 0,93x + 0,22$ Spearman correlation: 0,98 |

Limitações

- O kit foi concebido exclusivamente para utilização profissional, o utilizador terá de ter formação e estar familiarizado com os procedimentos de teste ELISA.
- Para o melhor desempenho possível da ELISA, certifique-se de que todas as pipetas e sistemas são verificados e abrangidos por um serviço de manutenção completo de acordo com os procedimentos indicados pelos fabricantes.
- Apenas o teste manual deste kit, conforme descrito nestas instruções de utilização, foi validado pela Sanquin. Todas as afirmações destas instruções de utilização foram validadas com o procedimento de teste manual. Se utilizar o kit num sistema automatizado ELISA, o teste terá de ser validado pelo utilizador antes da utilização. As afirmações destas instruções de utilização não são válidas para o desempenho deste kit num aparelho ELISA.
- Se os controlos não estiverem dentro do intervalo indicado, os resultados não são válidos e o teste terá de ser repetido.
- Uma vez que os controlos já vêm pré-diluídos, não podem ser utilizados para verificar a preparação da amostra e do reagente pelo utilizador.
- As amostras que têm uma OD450 nm fora da curva do calibrador não são válidas e não podem ser utilizadas para os cálculos; a extrapolação dos resultados não é aceitável. Estas amostras terão de ser medidas em diluições mais baixas ou mais elevadas.
- Podem obter-se falsos resultados positivos ou negativos quando as amostras são utilizadas com factores de interferência superiores aos indicados nas especificações.
- Apenas devem ser utilizadas as placas, HRP conjugado, calibradores e controlos fornecidos com o kit. Não utilizar estes componentes de diferentes lotes, uma vez que não são intercambiáveis. Contudo, o tampão de amostra de diluição para HPE, o TMB e a solução tampão de lavagem podem ser utilizados de outros kits MabTrack, desde que os materiais estejam dentro do seu prazo de validade, tenham sido armazenados em frascos fechados a uma temperatura de 2 a 8 °C e não tenham sido abertos há mais de 6 meses. Estes componentes podem ser misturados antes da realização do teste ELISA, por exemplo, para resolver problemas de volume morto. Os números de lote e os prazos de validade podem ser encontrados em cada rótulo dos componentes individuais.
- Os reagentes ou restos de reagentes (por ex. volume morto) não podem ser misturados com o conteúdo de frascos recém-abertos.
- As tampas e os frascos não são intercambiáveis, as tampas têm de voltar a ser colocadas nos frascos correspondentes.
- Não pode acrescentar-se NaN₃ aos reagentes, uma vez que tal afecta a realização do teste.
- Não utilizar folha de alumínio durante os passos de incubação.
- O tampão concentrado pode conter cristais de sal. Antes de preparar o tampão de titulação de trabalho, aquecer o tampão concentrado BREVEMENTE até atingir 37°C, a fim de dissolver os cristais.

Referências

1. Vogelzang E.H.; Annals of the Rheumatic Diseases. 2014;73(12):2178-2182.
2. Pouw M.F.; Annals of the Rheumatic Diseases. 2015;74(3):513-518.
3. Bartelds G.M.; Journal of the American Medical Association. 2011;305(14):1460-1468.
4. Aarden L.; Current Opinion in Immunology. 2008;20(4):431-435.
5. Bartelds G.M.; Annals of the Rheumatic Diseases. 2006;65(9):1249-1250.
6. Menting S.P.; JAMA Dermatology 2015;151(6):616-22.

Para uma lista de mais publicações da Sanquin sobre adalimumab, consulte www.sanquin.org/biologics.

Os produtos Sanquin têm garantia de desempenho conforme descrito nas instruções de utilização do fabricante original. É essencial uma adesão rigorosa aos procedimentos, configurações de teste, reagentes e equipamento recomendados. A Sanquin declina qualquer responsabilidade em caso de desvio em relação ao acima mencionado.