

Finalidade:

Teste de aglutinação para determinação qualitativa e quantitativa da Proteína C-Reativa em soro.

551000 – PCR LATEX-PROT.C REATIVA-R=2mL-KIT 50T

Registro ANVISA: 10097010-144

550190 – PCR LATEX-PROT.C REATIVA-R=4mL-KIT 100T

Registro ANVISA: 10097010-144

550191 – PCR LATEX-PROT.C REATIVA-R=4mL-FR

Registro ANVISA: 10097010-188

LB 170746
Rev. 24 – 03/2025

1. INTRODUÇÃO

A proteína C reativa foi descoberta em 1930 por William S. Tillet e Thomas Francis, no Instituto Rockefeller, EUA. Os autores observaram que o soro de pacientes com pneumonia formava um precipitado quando misturado com extrato solúvel de *Streptococcus pneumoniae*. Esse extrato solúvel, posteriormente identificado como um polissacarídeo da parede celular do pneumococo foi chamado de fração C. Em 1941, O. T. Avery e Theodore J. Abernethy identificaram como proteína a substância sérica responsável pela formação do precipitado com a fração C do pneumococo, nomeada, então, proteína "C" reativa (PCR). Essa reação de precipitação, também observada com o soro de pacientes com outras doenças (osteomielite, febre reumática, endocardite bacteriana subaguda, entre outras), tornava-se negativa com a resolução do processo, permanecendo, todavia, positiva nos casos de evolução desfavorável. A PCR foi à primeira de uma série de proteínas reconhecidas como reagentes de fase aguda, que se caracterizam por ter suas concentrações plasmáticas alteradas em resposta a estímulos inflamatórios de qualquer natureza, como infecções, necroses, doenças malignas, queimaduras, cirurgias, traumas, doenças inflamatórias, exercícios vigorosos e estresse.

Os reagentes de fase aguda incluem, além da PCR, fibrinogênio, haptoglobina, amilóide "A" sérico, ceruloplasmina, α 1-antitripsina, α 1-glicoproteína ácida, fator VIII da coagulação, ferritina, lipoproteínas, proteínas do complemento e imunoglobulinas. Entre estes, a PCR e o amilóide "A" sérico apresentam elevação mais precoce, valores mais elevados em relação à concentração inicial e rápido retorno aos níveis basais com a resolução do quadro. Os níveis séricos da PCR começam a aumentar entre quatro e 10 horas após o início do estímulo, atingem valores de pico de até 1.000 vezes sua concentração inicial em aproximadamente 48 horas e, como sua meia-vida é de quatro a nove horas, retornam rapidamente a valores basais após a melhora do processo.

A concentração sérica da PCR é determinada pela sua taxa de síntese, já que a taxa de degradação não é influenciada pelas diversas doenças. É produzida principalmente no fígado, mesmo local onde é degradada em sua maior parte. Produção extra-hepática em linfócitos, placas ateroscleróticas e neurônios de pacientes com doença de Alzheimer também é relatada. O gene que codifica a síntese da PCR está localizado no braço longo do cromossomo 1 e sua transcrição é regulada por citocinas produzidas por monócitos, macrófagos e fibroblastos ativados. O principal fator de estímulo para a produção da PCR é a interleucina-6. O fator de necrose tumoral- α e a interleucina-1 β , entre outros, atuam sinergicamente com a interleucina-6, exacerbando esse estímulo.

A PCR é constituída de cinco subunidades idênticas (protômeros), ligadas de forma não-covalente em um arranjo simétrico ao redor de um poro central, formato que lembra uma rosca. Cada protômero é composto de 206 aminoácidos em cadeia simples, com peso molecular de cerca de 23.000 Da. É uma proteína da família das pentraxinas, que apresenta estrutura muito conservada durante a evolução filogenética e, além disso, mostra pouco polimorfismo entre as espécies.

Até há poucos anos, a PCR era tida como um bom marcador de resposta aguda, mas sem função conhecida. Atualmente, é reconhecida sua participação na defesa em infecções por diversos microrganismos, na reabsorção de material necrótico e na regulação de processos inflamatórios. Possivelmente, também participa na reação inflamatória que dá origem às lesões ateroscleróticas.

Um dos mecanismos de ação da PCR se relaciona à sua capacidade de se ligar à fosfocolina, um constituinte dos polissacarídeos da parede de várias bactérias e fungos, numa ligação dependente de cálcio. O complexo fosfocolina-PCR pode fixar C1q, levando à

ativação do complemento pela via clássica e à opsonização e fagocitose do microrganismo.

Células fagocitárias também se ligam ao complexo fosfocolina-PCR a partir dos receptores Fc γ RI e Fc γ RII, originalmente descritos como receptores para IgG, mas que apresentam grande afinidade pela PCR. Essa capacidade de se ligar à fosfocolina da parede de diversos microrganismos, promover sua opsonização e posterior eliminação confere à PCR importante papel na defesa inespecífica em infecções.

A eliminação de material tecidual necrótico se dá por mecanismo semelhante ao descrito, já que a PCR pode se ligar à cromatina das células lesadas, numa ligação dependente da histona H1, levando à ativação do sistema complemento pela via clássica ou à fagocitose via receptores Fc γ RI e Fc γ RII dos macrófagos/monócitos.

A interação da PCR com macrófagos/monócitos induz atividade tumoricida, secreção de interleucina-1 e fator de necrose tumoral, estimulando a resposta inflamatória. Por outro lado, a PCR parece diminuir a atividade dos neutrófilos, pois, ao ser degradada por enzimas lisossomais, suprime a produção de superóxido e inibe sua degranulação e ações de quimiotaxia, adesão ao endotélio, migração e fagocitose. Assim, a PCR parece influir diretamente na regulação da reação inflamatória, apresentando atividade pró e antiinflamatória e contribuindo para a resolução desse processo.

Importância Clínica

A dosagem da PCR é usada na prática clínica como um marcador de fase aguda, identificando atividade de processos inflamatórios e/ou necróticos. Uma dosagem única de PCR pode auxiliar no diagnóstico, mas não deve ser usada isoladamente, uma vez que sua elevação ocorre em diversas situações clínicas. Tem sido recomendada a dosagem seriada da PCR em intervalos de tempo variáveis, dependendo da doença em questão, pois seus níveis séricos refletem a resposta ao tratamento ou a evolução clínica em várias doenças. Assim, a elevação dos níveis séricos significa falha terapêutica ou progressão do quadro e sua diminuição indica boa resposta ou remissão do processo e, portanto, melhor prognóstico.

Quando se usa a dosagem seriada da PCR na prática clínica, é necessário estar atento à unidade usada para sua medida, pois alguns laboratórios usam a unidade de concentração em miligramas por litro (mg/L) e outros miligramas por decilitro (mg/dL), sendo que 1mg/dL é igual a 10mg/L.

Apesar do amilóide "A" sérico ser um marcador mais sensível que a PCR para detectar atividade de doenças inflamatórias, é uma proteína menos estudada e os testes para sua dosagem não estão amplamente disponíveis nos laboratórios. Já a velocidade de hemossedimentação (VHS) é um indicador indireto da resposta de fase aguda. Nesta situação, seus valores dependem, principalmente, da concentração de fibrinogênio no plasma. Apesar de ser um teste simples e de baixo custo, apresenta diversas limitações, sofrendo interferência de vários fatores, como alterações no número, formato e tamanho das hemácias, e aumentando significativamente com o avançar da idade. Além disso, enquanto a VHS se altera lentamente com a evolução da doença, a PCR sofre alterações muito mais drásticas em questão de horas. Por isso, entre os exames usados como marcadores de fase aguda, a dosagem da PCR é a de melhores resultados na prática clínica.

O valor médio da PCR em pessoas saudáveis é de até 0,8mg/L. Aproximadamente 99% da população saudável têm valores de PCR abaixo de 10mg/L e, na maioria dos casos, os níveis não chegam a 2mg/L. Valores acima de 10mg/L indicam processo inflamatório em atividade.

Revisão crítica das principais situações em que a PCR costuma ser usada na prática clínica:

Diferenciação entre infecção bacteriana e virótica

Infecções bacterianas geralmente estão associadas a valores de PCR superiores a 100 ou 150mg/L. Aproximadamente 80% a 85% dos pacientes com PCR acima de 100mg/L têm infecções bacterianas. Por outro lado, a maioria apenas com infecção virótica apresenta PCR com valores abaixo de 20 a 40mg/L. Entretanto, infecções por adenovírus, citomegalovírus, influenza, herpes simples, sarampo e caxumba podem cursar com valores de PCR superiores a 100mg/L. Deve ser ressaltado que muitos estudos que comparam os níveis de PCR em infecções bacterianas e viróticas não consideram a possibilidade de infecção mista por vírus e bactéria. Além disso, a comparação entre os diversos resultados é prejudicada pelo emprego de diferentes pontos de corte na diferenciação entre os dois tipos de infecção. De qualquer modo, a PCR elevada está relacionada ao mais alto grau de lesão tecidual e, portanto, mais frequentemente associada a infecções bacterianas.

Pneumonias

Alguns autores sugerem que a PCR pode ser útil na diferenciação entre pneumonia bacteriana e virótica, quando associada a dados clínicos, principalmente em casos em que a radiografia não é típica ou na ausência de febre ou leucocitose. Nesses casos, valores acima de 80mg/L apresentam alta especificidade para infecção bacteriana. Outros autores condenam seu uso com tal finalidade, já que muitas pneumonias bacterianas cursam com valores de PCR inferiores a 20mg/L. De qualquer forma, a dosagem seriada de PCR está indicada no acompanhamento do tratamento das pneumonias; a persistência ou aumento de seus valores indica falha terapêutica ou ocorrência de complicações e, conseqüentemente, pior prognóstico.

Otite média aguda

A PCR não deve ser usada no diagnóstico diferencial entre otite média bacteriana e virótica. Apesar de valores mais altos que 20mg/L serem bastante específicos para infecção bacteriana, o teste apresenta baixo valor preditivo negativo. Valores baixos de PCR não afastam a possibilidade de infecção bacteriana ou a necessidade de uso de antibióticos.

Infecção do trato urinário (ITU)

Valores de PCR superiores a 25mg/l sugerem pielonefrite, mas ela não deve ser usada no diagnóstico diferencial de cistite, uma vez que a febre é o melhor indicativo de pielonefrite, pois há casos de cistite com inflamação intensa da bexiga e PCR elevada. Os níveis séricos da PCR caem rapidamente com a resolução da ITU, na maioria dos casos. Valores mais altos ou queda lenta de seus níveis estão relacionados à falha terapêutica ou reinfeção.

Osteomielite

A dosagem seriada da PCR pode ser usada no acompanhamento do tratamento da osteomielite em conjunto com critérios clínicos. A PCR mostra tendência a aumentar rapidamente com a doença e a diminuir para os valores de referência após uma semana de tratamento eficaz. Um segundo aumento indica recrudescência da infecção ou artrite séptica associada.

Meningite

A interpretação da dosagem da PCR como auxiliar no diagnóstico diferencial entre meningite bacteriana e virótica é assunto controverso. Valores séricos acima de 20mg/L geralmente estão relacionados à infecção bacteriana. Entretanto, número significativo de resultados falso-positivos e falso-negativos desaconselharia seu uso, segundo autores que sugerem cobertura antibiótica ampla em todos os casos suspeitos de infecção bacteriana pelo exame líquórico. Já outros estudos relatam que a dosagem da PCR pode ser uma ferramenta auxiliar no diagnóstico da meningite bacteriana, desde que usada em conjunto com outros dados clínicos e laboratoriais. Para estes, níveis séricos de PCR acima de 20mg/L indica introdução de antibioticoterapia, mesmo nos casos em que não fossem observadas bactérias ao gram do líquido. Nos pacientes em que as alterações do exame do líquido sugerissem infecção bacteriana, a PCR nada acrescentaria ao diagnóstico. Por outro lado, o acompanhamento seriado de seus níveis séricos pode ser útil no acompanhamento da resposta ao tratamento.

Trabalhos recentes têm avaliado a dosagem de PCR líquórica para diagnóstico de meningite bacteriana. Como a PCR é produzida no

fígado, sua concentração no líquido reflete apenas o grau de funcionamento da barreira hematoencefálica. Níveis baixos de PCR líquórica são relatados em casos de meningite bacteriana com contagem baixa de leucócitos no líquido. Por ser um exame invasivo, não deve ser usado em dosagem seriada como a PCR sérica e, portanto, tem papel secundário no manejo de meningite bacteriana.

Sepse

A determinação de um valor isolado de PCR pode auxiliar no diagnóstico de sepse, na avaliação da gravidade desse quadro e de seu prognóstico. Valores séricos mais elevados estão relacionados a pior prognóstico e a quadros clínicos mais graves, como o choque séptico. Mais importante que uma determinação isolada de PCR sérica na sepse é a avaliação seriada de seus níveis. Valores continuamente crescentes por dois a três dias na ausência de uma causa evidente estão relacionados a processo infeccioso ativo. Seu acompanhamento seriado é importante na avaliação da resposta ao tratamento da sepse, uma vez que seus níveis séricos tendem a cair rapidamente após a instituição de tratamento adequado, como em outras infecções. Em casos de coleção purulenta, os níveis de PCR caem mais lentamente após o início da antibioticoterapia. Caso haja persistência dos níveis de PCR, deve-se pensar em falha terapêutica. Nos casos em que seus níveis séricos diminuam e, em seguida, aumentam, pode-se pensar na possibilidade de infecção recorrente.

Sepse neonatal

A sepse neonatal ocorre em cerca de um a oito casos para cada 1.000 recém-nascidos. É uma doença de alta mortalidade, com manifestações clínicas inespecíficas. Portanto, os testes para seu rastreamento devem apresentar alto valor preditivo negativo, ou seja, um resultado dentro dos valores de referência deve afastar a infecção com alto grau de confiabilidade. Como a PCR materna atravessa a placenta em quantidades mínimas e sua produção hepática no recém-nascido ocorre normalmente em resposta a estímulos inflamatórios, seus níveis séricos refletem a atividade de processos inflamatórios do recém-nascido. O principal fator de aumento da PCR em recém-nascidos é a infecção. Aspiração meconial, síndrome da angústia respiratória do recém-nascido, hipóxia fetal e hemorragia intraventricular também podem elevar a PCR, diminuindo a especificidade do teste como auxiliar no diagnóstico de infecção. Vários estudos diferem quanto à sensibilidade e à especificidade da PCR no diagnóstico de sepse neonatal. A sensibilidade varia de 47% a 100% e a especificidade de 6% a 97%, segundo diferentes autores. Essa grande variabilidade se deve às diferenças das técnicas e dos valores de corte usados nos diversos trabalhos, assim como do período entre início dos sintomas e coleta de sangue. Uma dosagem de PCR dentro dos valores de referência não é suficiente para descartar definitivamente a hipótese de sepse neonatal, já que a PCR demora horas para elevar-se em resposta à infecção. Ainda assim, a PCR tem se mostrado o melhor teste isolado para o diagnóstico de sepse neonatal e, para aumentar a sensibilidade do diagnóstico, é recomendada sua dosagem seriada em conjunto com a relação entre número de neutrófilos jovens e total de neutrófilos e outros exames. Dosagens sequenciais de PCR são importantes no acompanhamento da resposta ao tratamento da sepse neonatal e na avaliação da suspensão da antibioticoterapia. Valores inferiores a 10mg/l após 24 horas do início da antibioticoterapia auxiliam na decisão de suspensão desse tratamento, diminuindo o custo e a indução de resistência bacteriana.

Apendicite

Valores de PCR não ajudam na diferenciação entre apendicite e outras doenças causadoras de dor abdominal aguda, tendo valor secundário nesse diagnóstico.

Doença inflamatória pélvica (DIP)

Na DIP, valores de PCR sérica superiores a 60mg/L relacionam-se à maior gravidade e valores persistentemente elevados indicam falha terapêutica ou complicações. Valores seriados podem ser usados no acompanhamento do tratamento, mas não se mostraram bons marcadores para o diagnóstico.

Pancreatite aguda

A dosagem de PCR tem pouco valor no diagnóstico inicial de pancreatite, pois a concentração atinge valores de pico entre o terceiro e o quinto dia após o início dos sintomas. Entretanto, auxilia

no diagnóstico de complicações; valores acima de 160mg/L na segunda semana sugerem pancreatite necrotizante infectada. A dosagem de PCR também é usada na pancreatite como marcador prognóstico tardio, já que se eleva após o segundo dia de evolução, quando valores superiores a 120 a 210mg/L indicam pior prognóstico.

Acompanhamento pós-operatório

Após cirurgias, a PCR aumenta progressivamente, atingindo valores máximos acima de 100mg/L após o terceiro dia, na maioria das vezes. Após esse pico, ela tende a cair até valores basais entre o sexto e o décimo dia de pós-operatório, caso não haja complicações, principalmente infecciosas. Assim, valores mais altos que 130mg/L após o sexto dia pós-operatório apresentam alta sensibilidade e especificidade na detecção de infecção.

Acompanhamento de queimados

Após queimaduras extensas, a PCR tende a subir, retornando progressivamente aos valores de referência com a cicatrização do processo. Um segundo pico ocorre nos casos de infecção secundária e, por isto, sua dosagem seriada tem valor na monitorização do processo de recuperação.

Câncer

A dosagem de PCR sérica não se mostrou útil no diagnóstico de infecções em pacientes com câncer, mas pode ter valor no acompanhamento do tratamento desses casos. Além disso, a PCR pode indicar o prognóstico em alguns tipos de neoplasia, uma vez que valores mais altos se relacionaram com menor sobrevida em casos de câncer pancreático, colo-retal, ovariano, carcinoma de células renais, mieloma múltiplo e linfoma não-Hodgkin.

Doenças reumatológicas

A PCR se mostra útil no acompanhamento de algumas doenças reumatológicas. Na artrite reumatóide, é usada no acompanhamento do tratamento, uma vez que seus valores acompanham a atividade da doença. Apesar disto, não existem evidências suficientes de que a manutenção de níveis baixos retardaria danos erosivos aos ossos. Na maioria dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, a atividade da doença não se reflete nos níveis séricos da PCR, que tendem a se elevar, em contrapartida, na vigência de complicações infecciosas. Valores acima de 60mg/l nesses pacientes sugerem infecção. Aumento da PCR até esses níveis também pode ocorrer na presença de serosite aguda ou sinovite crônica. Outras doenças como polimiosite e síndrome de Sjögren primária costumam cursar sem aumento significativo da PCR.

Já na febre reumática, a PCR apresenta alto valor preditivo negativo, uma vez que resultados dentro dos valores de referência durante a primeira semana de manifestação clínica falam contra este diagnóstico, excetuando-se os casos de coréia isolada.

Doença de Crohn versus colite ulcerativa

A PCR reflete melhor a atividade do processo inflamatório na doença de Crohn que na colite ulcerativa. Entretanto, essa diferença não é suficientemente significativa para determinar o diagnóstico diferencial.

Doença aterosclerótica

Com o surgimento, em meados da década de 90, de técnicas de alta sensibilidade para detectar pequenas elevações da PCR (hs-PCR), novas aplicações clínicas têm sido sugeridas. Como o processo inflamatório crônico é importante na fisiopatologia da aterosclerose, a dosagem de hs-PCR como marcador de doença aterosclerótica tem sido amplamente estudada.

A hs-PCR vem apresentando bons resultados como marcador prognóstico em pacientes com doença coronariana aguda e no rastreamento de pessoas com risco mais alto de aterosclerose. Como cerca de metade dos pacientes com doença coronariana apresenta colesterol dentro ou pouco acima dos valores de referência, a medida da hs-PCR tem sido usada na tentativa de rastrear esses casos.

A variação da hs-PCR em um indivíduo durante longo período de tempo é pequena, permanecendo estável por anos, na ausência de estímulo inflamatório. A dosagem da hs-PCR só pode ser valorizada na ausência de infecção, resfriado, febre, vacinação, cefaléia, dor lombar, tratamento dentário ou colocação de brincos, piercings ou tatuagens nas duas semanas anteriores à coleta de sangue para o exame. Além disso, é importante não mudar hábitos de alimentação,

fumo, reposição hormonal ou contraceptivos orais, consumo de álcool ou exercício físico no mesmo intervalo de tempo. Valores superiores a 15 ou 20mg/l (acima do percentil 99) indicam inflamação aguda e não devem ser considerados para risco coronariano, recomendando-se repetir o exame em duas semanas ou após resolução do processo em atividade.

Para o uso da hs-PCR como marcador de risco coronariano, a população é dividida em "quintis", sendo que valores de hs-PCR no primeiro "quartil" representam risco mais baixo e aqueles no quinto "quartil" risco coronariano mais alto. Quando os marcadores de risco coronariano são avaliados isoladamente, a hs-PCR é o exame que apresenta mais valor preditivo positivo. Esse valor é mais alto quando os níveis de hs-PCR são associados à taxa do colesterol total dividido pelo HDL (TC/HDL). Outra utilidade clínica possível da hs-PCR é o monitoramento do uso de medicamentos, como estatinas e ácido acetilsalicílico, na prevenção de doença coronariana. Alguns estudos mostraram redução da incidência de eventos coronarianos em pacientes com valores elevados de hs-PCR quando estes usaram tais drogas.

2. COMPOSIÇÃO

Componente	Apresentação
Reagente do Látex	Partículas de poliestireno látex, revestidas com anti-PCR obtido por imunização animal, suspensas em tampão glicina pH 8,2. Contém 0,1% de azida sódica como preservativo.
Controle PCR Positivo*	Soro humano contendo PCR. Contém 0,1% de azida sódica como preservativo
Controle PCR Negativo*	Soro humano normal. Contém 0,1% de azida sódica como preservativo.
Tampão glicina concentrado 20 vezes	Solução salina-glicina tamponada. Após a diluição na proporção de 1:20 apresenta um pH final 8,2. Contém 0,1% de azida sódica como preservativo. OBS.: Após diluído, o tampão tem validade de 30 dias se armazenado sob refrigeração (2 a 8 °C) livre de contaminações.

A formulação pode ser ajustada e/ou suplementada conforme necessário para cumprir os critérios do desempenho do produto.

- Os controles positivo, negativo e tampão glicina acompanham apenas os produtos de código 551000 e 550190.

- Título do Soro Controle Positivo: 1:2 ±1 título.

3. AMOSTRA

a- Tipos de amostras

A amostra para a prova deve ser soro (não usar plasma) recém-obtido, separado o mais rapidamente possível após a coleta, isento de hemólise ou lipemia.

b- Preparo do paciente

Instruir o paciente a fazer um jejum prévio de pelo menos 8 a 12 horas, para evitar uma possível ocorrência de fenômenos interferentes tais como a lipemia.

c- Critérios de rejeição

As amostras que se apresentarem hemólise, lipemia ou alta icterícia, com indícios de contaminação microbiana ou de congelamento com o coágulo deverão ser rejeitadas.

d- Armazenamento e estabilidade da amostra

Entre a coleta e a execução da análise, a amostra deve ser mantida sob refrigeração (2 a 8 °C) aonde a amostra se mantém estável por até 7 dias, desde que não haja contaminação microbiana. Em temperaturas $\leq 20^{\circ}\text{C}$ negativos, as amostras permanecem estáveis por até 90 dias, desde que armazenado apenas o soro, após remoção do coágulo e livre de hemácias, e que o congelamento seja realizado antes da amostra completar 12 horas pós coleta.

e- Precauções e cuidados especiais

Todas as amostras devem ser manipuladas com extrema cautela, pois podem veicular diversas doenças infecto-contagiosas (hepatite, SIDA etc.). Seu descarte deve ser feito preferencialmente após sua autoclavagem devendo-se evitar sua eliminação diretamente no meio ambiente. Igual cuidado se recomenda no descarte de outros materiais como ponteiros plásticos, agulhas e seringas, consulte o serviço de vigilância sanitária local sobre as melhores práticas de descarte.

4. INFORMAÇÕES GERAIS SOBRE O PRODUTO

a- Princípio

O soro em análise é colocado em contato com um reagente que contém partículas de látex revestidas com anticorpo anti-PCR. A PCR se presente, provoca a aglutinação visível a olho nu das partículas do látex. A reação pode ser qualitativa ou quantitativa (através da diluição da amostra).

b- Armazenamento e estabilidade

Para fins de transporte o conjunto pode ser mantido em temperatura ambiente por até 3 dias. No laboratório deve ser armazenado sob refrigeração (2 a 8 °C) onde permanece estável até a data de validade expressa em rótulo desde que isento de contaminação química ou microbiana.

c- Precauções e cuidados especiais

- Os reagentes destinam-se ao uso diagnóstico *in vitro*, não devendo ser ingeridos ou entrar em contato com a pele e mucosas;
- Deve-se manipular os reagentes com cautela no sentido de evitar sua contaminação química ou biológica;
- Os controles foram testados para a presença de anticorpos anti-HIV e HbsAg, entretanto recomenda-se sua manipulação com a maior cautela possível;
- Os reagentes por conterem azida sódica em sua composição, não podem entrar em contato com metais (como existente em alguns tipos de tubulação), pois há risco de explosão (formação de azidas metálicas); quando de seu descarte, usar água em abundância.
- Consulte o serviço de vigilância sanitária local sobre as melhores práticas de descarte.

5. MATERIAIS E EQUIPAMENTOS NECESSÁRIOS (porém não fornecidos)

- Fonte de luz branca incidente;
- Pipetas graduadas;
- Tubos de ensaio e estante
- Lâmina de vidro com fundo preto

6. PROCEDIMENTO TÉCNICO

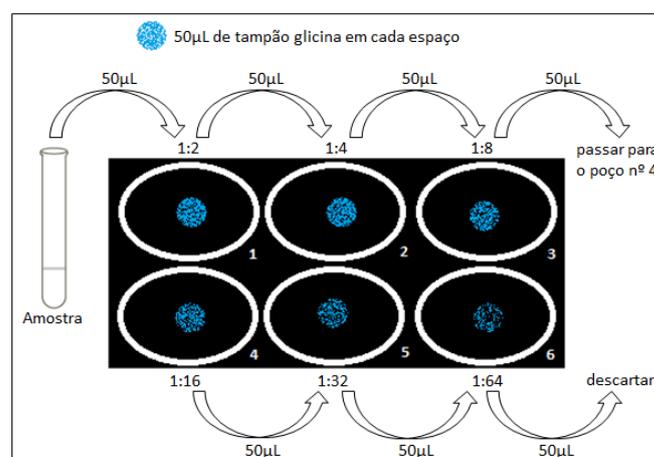
Prova qualitativa (triagem)

- a- Deixar que os reagentes e amostras adquiram a temperatura ambiente;
- b- Adicionar 0,05mL (50 μL) da amostra e 0,05mL (50 μL) dos controles positivo e negativo nas delimitações da lâmina;
- c- Agitar vigorosamente o reagente Látex (em vórtex ou batendo contra a palma da mão 10 a 15 vezes), e adicionar 0,05mL (50 μL) deste à amostra e controles, homogeneizando a seguir com bastões limpos;
- d- Agitar em agitador mecânico tipo Kline ou similar (cerca de 80 a 100rpm) por 2 minutos;
- e- Resultados: observar a lâmina sob uma fonte de luz branca incidente, a olho nu, procurando uma aglutinação das partículas do látex, o que caracteriza reação positiva. A não ocorrência de aglutinação caracteriza reação negativa.

Observação: quando a amostra apresentar uma ligeira aspereza (diferente do controle negativo), pode estar ocorrendo o fenômeno de prozona, neste caso, dilui-se a amostra a 1:10 no tampão glicina (diluído) e repete-se a determinação, e se o resultado obtido for positivo parte-se para a quantificação da amostra, do contrário, considera-se a amostra como não reagente, obter informações sobre o quadro clínico do paciente e expectativas do médico assistente podem facilitar a decisão quanto a classificação das amostras como possíveis prozonas.

Prova quantitativa

- a- Preparar uma série de diluições do soro entre 1:2 e 1:64 (podendo ir além deste título), de seguinte forma:
- b- Identificar as posições da lâmina como 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32 e 1:64, a seguir acrescentar 50 μL de tampão glicina pH 8,2 em cada uma das posições;
- c- Transferir 50 μL da amostra para a primeira posição da lâmina, homogeneizar com a micropipeta (aspirando e dispensando a diluição), transferir 50 μL desta diluição para a próxima posição, repetir este procedimento até a última posição identificada, desprezando a última alíquota.



- d- Testar as diluições conforme o disposto na técnica qualitativa, substituindo as amostras pelas diluições;
- e- Resultado: o título é considerado como a recíproca da maior diluição que apresentar reação positiva (aglutinação visível a olho nu).

ATENÇÃO: Recomendamos que para a pipetagem de reagentes e controles sejam usadas apenas ponteiros descartáveis a fim de se evitar a contaminação dos reagentes e controles. O usuário pode, a seu critério, visando aumentar o rendimento do material, utilizar 0,025 mL (25 μL) dos controles, amostras e do reagente látex para realizar as reações, porém, considerar a redução da área de avaliação.

Precauções e cuidados especiais

- Homogeneizar corretamente o látex antes de executar a prova;
- A rotação da lâmina muito rápida pode ocasionar a ruptura das ligações entre a PCR da amostra e as partículas de látex do reagente causando resultados falso negativos;
- Para diluição de amostras usar apenas o tampão glicina;
- Manter a lâmina de reação sempre limpa, seca e desengordurada antes do uso, a presença de partículas de sabão afetam os resultados;
- O uso de reagentes com partículas ressecadas pode ocasionar resultados falso positivos, para se evitar, guardar os frascos com os conta-gotas preenchidos;
- A intensidade da aglutinação não é proporcional à concentração de PCR na amostra analisada (é necessária a execução da técnica quantitativa para todas as amostras reativas);
- Não utilizar o microscópio para executar a leitura da reação;

- O uso de outras substâncias que não o tampão glicina na diluição das amostras (tais como água destilada ou solução salina) acarreta alteração no padrão de resposta do reagente do látex.

7. RESULTADOS

- Valor de Referência: até 6,5 mg/L

Os resultados podem ser emitidos sob dois critérios, em mg/L de PCR ou indicando o título.

- *Negativo*

Reportar como “Amostra analisada não reagente” ou PCR inferior a 6,5 mg/L (sensibilidade do reagente)

- *Positivo*

Reportar como “Amostra analisada reagente até o título ... (indicar o título obtido)” ou

“PCR: mg/L”

Para obter o resultado em mg/L de PCR, multiplica-se o título obtido por 6,5.

Exemplo: uma amostra reagente até o título 1:16:

PCR = 16 x 6,5 = 104,0 mg/L

- Os resultados obtidos por esta metodologia podem apresentar variações quando comparados a metodologias instrumentais (como turbidimetria), sendo aceitável a variação de um título a mais ou um título a menos quando comparados lotes ou reagentes de procedências diferentes. Como o valor de referência é de até 6,5 mg/L, valor este que coincide com a sensibilidade da metodologia, **os títulos 1/1 devem ser considerados dentro da faixa normal**, e nos casos em que a prova é usada como triagem, considerando os fatos expostos, pode ser recomendada a execução dos testes com as amostras diluídas 1/2 (uma parte de amostra para uma parte de tampão glicina). Todas as amostras positivas devem ser tituladas.

8. LIMITAÇÕES DO MÉTODO

(Riscos Residuais Identificados conforme RDC 830/2023)

- Alguns processos inflamatórios ocorrem sem a elevação de PCR. São exemplos disto doenças autoimunes como a esclerodermia, o lúpus, e dematomiosite, onde frequentemente se vê atividade de doença na ausência de elevação de PCR (exceto na presença de artrites ou serosites ou dano tecidual causado por vasculites). Nestes processos a PCR não deve ser usada para monitoramento de atividade.

- Não se observa efeito prozona com valores até 1000 mg/L.

- Valores abaixo de 5 mg/L levam a resultados pouco reprodutivos.

- Amostras com resultados de fatores reumatóides superiores a 100 UI/mL podem interferir nesta análise.

- Dados de literatura relatam que em pacientes submetidos a tratamento com estrogênios podem apresentar resultados falso-positivos.

- Injeções subcutâneas de certas bactérias mortas, vacinas (estreptococos, *A. aerogenes* etc.) podem resultar em reações falso-positivas.

- O congelamento dos reagentes leva a reações inespecíficas de aglutinação.

- A utilização de amostras inadequadas, com mais de um processo de congelamento e descongelamento, apresentando qualquer turbidez após 24 horas ou que tenham sido armazenadas sem a correta separação soro/coágulo, podem apresentar resultados inespecíficos.

- A reutilização de materiais e acessórios para a execução desta técnica deve ter total atenção do usuário quanto a possibilidade de contaminações microbianas ou químicas que possam afetar o desempenho da reação e, conseqüentemente, os resultados das análises.

- As lâminas utilizadas nas reações podem ser reutilizadas, a critério do usuário, porém, é fundamental a atenção ao processo de limpeza destas.

- A limpeza deve ser feita apenas com água corrente abundante, após molho, ou com a utilização de detergentes enzimáticos, submetendo sempre a enxague longo.

- O congelamento dos reagentes do kit leva à reações inespecíficas de aglutinação.

- Os soros lipêmicos, que apresentam contaminação, onde a separação do coágulo/ soro não foi adequada podem produzir resultados falsos positivos e/ou inespecíficos. Usar preferencialmente soro fresco. No caso de não ser processado na hora, pode ser conservado até 24 horas sob refrigeração (2-10° C) e até 4 semanas congelado a -20°C.

- Deve se dar total atenção ao processamento/ lavagem dos materiais usados e acessórios (lâminas, ponteiras etc.) para a execução desta técnica, pois, contaminações microbianas ou químicas podem afetar o desempenho da reação e, conseqüentemente, os resultados das análises.

- A limpeza deve ser feita apenas com água corrente abundante, após molho, ou com a utilização de detergentes enzimáticos, submetendo sempre a enxague longo.

9. CONTROLE DA QUALIDADE

- *Materiais necessários*

Controle positivo e negativo incluídos no conjunto, e amostras de referência certificadas.

- *Periodicidade*

Ao receber o conjunto, efetuar testes usando os controles que acompanham o conjunto e amostras de referência. Quando da execução de uma bateria de testes, recomenda-se a realização dos controles que acompanham o conjunto a cada bateria de teste.

- *Interpretação e avaliação*

Uma vez que a função do controle de qualidade é garantir que o material usado esteja fornecendo resultados compatíveis com os esperados e dentro de um padrão de desempenho, espera-se que o controle positivo apresente aglutinação e que o controle negativo não apresente aglutinação. Dispondo-se de amostras de referência com título conhecido, pode-se avaliar a sensibilidade do material, em periodicidade a ser estabelecida pelo próprio laboratório conforme seus procedimentos adotados.

Características de Desempenho

A sensibilidade diagnóstica do método é 95,6% e a especificidade diagnóstica do método 96,2%.

Em testes de desempenho frente a outras marcas do mercado e em amostras com resultados conhecidos, este reagente apresentou 100% de sensibilidade e 100% de especificidade.

Em testes de desempenho entre métodos, considerando amostras positivas com resultados $\geq 6,0$ mg/L e amostras negativas com resultados $\leq 6,0$ mg/L, nas 132 amostras testadas, tendo por padrão os resultados obtidos por Nefelometria, se obteve os seguintes resultados:

PCR	Látex	Turbidimetria	Nefelometria
Positivo (87 amostras)	84	86	87
Negativo (45 amostras)	44	44	45

Portanto, entre as técnicas de aglutinação de partículas específicas e turbidimetria, neste grupo de amostras, apresentou 97,7% de sensibilidade e 100% de especificidade.

Entre as técnicas de aglutinação de partículas específicas e nefelometria, neste grupo de amostras, apresentou 96,5% de sensibilidade e 97,7% de especificidade.

10. GARANTIA DA QUALIDADE

A Laborclin obedece ao disposto na Lei 8.078/90 - Código de Defesa do Consumidor. Para que o produto apresente seu melhor desempenho, é necessário que:

- O usuário conheça e siga rigorosamente o presente procedimento técnico;

- Os materiais estejam sendo armazenados nas condições indicadas; - Os equipamentos e demais acessórios necessários estejam em boas condições de uso, manutenção e limpeza.

Antes de ser liberado para venda, cada lote do produto é submetido a testes específicos, que são repetidos periodicamente conforme calendário estabelecido pela empresa até a data de vencimento expressa em rótulo. Os certificados de análise de cada lote podem ser obtidos no site www.solabia.com. Em caso de dúvidas ou quaisquer problemas de origem técnica, entrar em contato com o

SAC - Serviço de Assessoria ao Cliente através do telefone 0800-0410027 ou pelo e-mail sac@solabia.com. Quaisquer problemas que inviabilizem uma boa resposta do produto, que tenham ocorrido comprovadamente por falha da Laborclin serão resolvidos sem ônus ao cliente, conforme o disposto em lei.

11. REFERÊNCIAS

1. Abliz HC, Meinders AE. C-reactive protein: history and revival. *Eur J Int Med* 2002; 13:412-22.
2. Anderson, H.C. And Mac Carth, M. Determination of C-Reactive Protein in the blood as measure of the activity of the disease process in acute reumatic fever, *Amer. J. Med.*, 445 1950.
3. Clyne B, Olshaker JS. The c-reactive protein. *J Emerg Med* 1999; 17:1019-25.
4. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med* 2000; 32:274-8.
5. Fischell, E.E. Laboratory diagnostic procedures in the rheumatic diseases, Ed. Cohen, p. 20, Boston, 1967.
6. Gambino R. C-reactive protein-undervalued, underutilized. *Clin Chem* 1997; 43:2017-8.
7. Hediund, P. Clinical and experimental studies protein (acute phase protein), *Acta Med. Scand, suppl.*, 361:1, 1961.
8. Henry, J.B. *et al.*: Diagnósticos clínicos e conduta terapêutica por exames laboratoriais, 16a. Ed., Ed. Manole, 1983.
9. Jacobs, David S.: Laboratory test handbook, 4th ed, Lexi Comp, p. 387, 1996.
10. Jaye DL, Waites K B. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:735-47.
11. Kushner I. C-reactive protein and the acute-phase response. *Hosp Pract* 1990; 30:13-28.
12. Maat MPM, Kluft C. Determinants of C-reactive protein concentration in blood. *Ital Heart J* 2001; 2:189-95.
13. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28:235-43.
14. Pusch, A.L. Serodiagnostic test for syphilis and other diseases in Todd Sanford's clinical diagnosis by laboratory methods, 15th ed., 1974.
15. Roberts WL, Moulton L, Law TC. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem* 2001; 47:418-25.
16. Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N. Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem* 2000;46:461-8.
17. Robins, S. *et al.*: Patologia estrutural e funcional, 4a ed., G. Koogan, 1991.
18. Stuart J, Whicher JT. Tests for detecting and monitoring the acute phase response. *Arch Dis Child* 1988; 63:115-7.
19. Szalai AJ. The antimicrobial activity of C-reactive protein. *Microbes Infect* 2002; 4:201-5.
20. Tillet, W.S.; Francis, T.O. Serological reaction in pneumonia with a non-protein-somatic *Pneumococcus*. *J. Exp. Med.*; 52:561, 1930.
21. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001; 38:189-97.
22. Wu T-L, Tsao K-C, Chang C P-Y, Li C-N, Sun C-F, Wu JT. Development of ELISA on microplate for serum C-reactive protein and establishment of age-dependent normal reference range. *Clin Chim Acta* 2002; 322:163-8.



Laborclin Produtos para Laboratórios Ltda

CNPJ 76.619.113/0001-31

Insc. Estadual 1370012926

Rua Casimiro de Abreu, 521

Pinhais/PR CEP 83.321-210

Telefone (41) 3661-9000

www.solabia.com

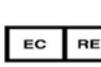
Responsável Técnico:

Maire Wakamori – CRF/PR-20176

Serviço de Assessoria ao Cliente

SAC 0800-0410027

sac@solabia.com

	Código do produto		Número de lote
	Número de série		Fabricante
	Consultar instruções para utilização		Validade
	Temperatura de armazenagem (limite de temperatura)		Produto para saúde para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Não utilizar se a embalagem estiver danificada		Representante autorizado na Comunidade Europeia.
	Quantidade suficiente para <n> ensaios		Frágil, manusear com cuidado
	Esterilizado utilizando técnicas assépticas de processamento		Esterilização utilizando oxido de etileno
	Esterilização utilizando irradiação		Esterilizado utilizando vapor ou calor seco
	Risco biológico		Cuidado. Importante consultar instruções de uso
	Controle		Controle negativo
	Controle positivo		Manter seco
	Manter afastado de luz solar e longe do calor		Somente para avaliação de desempenho de IVD
	Não reutilizar		Não reesterilizar

Fonte: ABNT NBR ISO 15223-1 – Terceira edição (24.08.2022)