

INSTRUÇÕES DE USO

FAMÍLIA DOS KITS DE TIPAGEM HLA POR MICRO SSP

1. USO PRETENDIDO

Tipagem de DNA para alelos HLA de Classe I e de Classe II, por Micro SSP em placas de 96 e 384 poços

PRODUTO PARA USO EM DIAGNÓSTICO *IN VITRO

2. INTRODUÇÃO

Os Antígenos leucocitários humanos (HLA) eram anteriormente determinados pelo teste de linfocitotoxicidade. Entretanto, com o advento das tecnologias da PCR, técnicas de tipagem baseadas em DNA tornaram-se rotina nos laboratórios. Para a grande maioria das metodologias baseadas em DNA, o processo da PCR é utilizado somente como um passo de amplificação para obter o DNA alvo necessário.

Normalmente, o processo de tipagem HLA requer um passo pós-amplificação para discriminar entre os diferentes alelos (ex.: RFLP, SSOP, DOT BLOT reverso). Ao contrário de outros métodos baseados na PCR, a metodologia SSP empregada pela One Lambda, Inc., discrimina os diferentes alelos durante o próprio passo da PCR. Isso diminui o tempo de processo pós-amplificação para um simples passo de detecção em gel de eletroforese.

Ao contrário da escala de reação de linfocitotoxicidade (1=negativo para 8= positivo), os resultados dos testes Micro SSP podem ser positivos ou negativos, facilitando a interpretação de resultados complicados. Diferenças em apenas um nucleotídeo podem ser diferenciadas na PCR-SSP, enquanto que grupos de reatividade cruzada (CREGs) tornam-se desafios na tipagem sorológica. Finalmente, devido à natureza sintética dos reagentes utilizados na tipagem de DNA (ex. primers), a estabilidade tem sido melhorada e a variação lote a lote reduzida.

3. PRINCÍPIO DO TESTE

A metodologia da PCR-SSP baseia-se no princípio de que primers de oligonucleotídeos completamente pareados são utilizados de forma mais eficaz para amplificar uma sequência alvo do que oligonucleotídeos não pareados totalmente, com auxílio da Taq polimerase.

Os pares de primers são projetados para apresentarem complementaridade perfeita com a sequência de um alelo ou de um grupo de alelos. Uma vez sob condições de PCR estritamente controladas, os pares de primers perfeitamente pareados amplificam a sequência alvo (isto é, resultado positivo) enquanto que pares de primers que não apresentam perfeito pareamento, não amplificam a sequência alvo (isto é, resultado negativo). Após o processo da PCR, os fragmentos de DNA amplificados

são separados por eletroforese em gel de agarose corado com brometo de etídio e então expostos a luz ultravioleta. Interpretação dos resultados da PCR-SSP baseia-se na presença ou ausência de um fragmento de DNA amplificado específico. Uma vez que durante a PCR, o passo de amplificação pode ser afetado por diversos fatores (erros de pipetagem, qualidade do DNA, presença de inibidores, etc.), um par de primer para controle interno está incluído em cada reação PCR.

O par de primer de controle interno amplifica uma região conservada do gene da β -globina humana, o qual está presente em todas as amostras de DNA e é utilizado para verificar a integridade da reação PCR. Na presença de uma banda positiva (amplificação específica do alelo HLA), o produto do par de primer do controle interno pode ficar fraco ou ausente devido às diferenças na concentração e temperatura de ligação entre o par de primer específico e o par de primer do controle interno.

Os fragmentos de DNA amplificados por um par de primer HLA específicos são menores do que o produto amplificado pelo par de primers do controle interno, mas maiores do que a banda de primer não incorporado e difuso. Deste modo, a reação positiva para o alelo (ou grupo alelo específico) é visualizado no gel como um fragmento amplificado de DNA entre a banda do controle interno e a banda do primer não incorporado (consulte Valores Esperados/Interpretação do Gel).

4. COMPONENTES

COMPONENTES	CONTEÚDO	QUANTIDADE
Placas para Tipagem de DNA Micro SSP™. Apresentam primers de sequência específica para amplificação dos alelos HLA e do gene da β -globina humana por reação em cadeia da polimerase (PCR). Primers pré-otimizados (secos) estão dispostos nos poços da placa PCR de 96 poços de 0,2 mL ou de 384 poços de 0,1 mL de paredes finas e estão prontos para a adição da amostra de DNA, Taq polimerase e D-Mix.	Cada placa de Tipagem inclui um tubo de reação do controle negativo que detecta a presença do produto de PCR do controle interno gerado pelas placas Micro SSP. O produto de PCR do controle interno amplificado a partir do gene da β -globina humana é o mais comum produto de PCR contaminante devido a sua amplificação em todos os poços. A quantidade de cada primer é ajustada para uma ótima amplificação de 100 ng de amostra de DNA quando utilizada em conjunto com a D-Mix Micro SSP™, a quantidade exigida de Taq polimerase e a reação PCR detalhada abaixo.	Variável conforme o tipo de teste.
Tubos de D-Mix pré-aliquotados	Composição não fornecida pelo fornecedor	Número adequado para o teste
Selos de placas	Composição não fornecida pelo fornecedor	Número adequado para o teste

5. ARMAZENAMENTO E ESTABILIDADE

Código	Informações sobre transporte	Temperatura de armazenamento
Toda a família	Os produtos devem ser transportados acondicionados com gelo reciclável	-80°C a -20°C

Não utilizar gelo seco para o transporte, pois, o CO₂ pode alterar as propriedades da DMIX.

6. MATERIAIS NECESSÁRIOS, MAS NÃO FORNECIDOS

- Pipetas
- Ponteiras descartáveis
- Agitador de tubos do tipo Vortex
- Microcentrífuga
- Rack e tampas para armazenamento de placas PCR de 96 poços
- Borracha de pressão OLI Cat.#SSPPAD
- Nota: A borracha de pressão é adequada para um máximo de 300 corridas PCR. Por favor, adquira uma nova borracha após este período.
- Termociclador para PCR com formato para 96 poços e placa/retenção para tubos de paredes finas de 0,2 mL
- Placa aquecida ou forno de micro-ondas para aquecer solução de agarose
- Fonte para eletroforese (capacidade mínima de 150 V)
- Transiluminador UV
- Sistema fotográfico ou de documentação de imagem
- Taq polimerase (5 unidades/ μ L)
- Tampão TBE 1X (Tris-borato 89 mM, EDTA dissódico 2 mM) com brometo de etídio 0,5 μ g/mL
- Agarose com grau de eletroforese

7. PRECAUÇÕES E AVISOS

7.1 Advertências e Precauções

Pipetas utilizadas para manipulação na área de Pós-PCR não podem ser utilizadas na área de Pré-PCR.

Aviso: O brometo de etídio, usado para a coloração do gel (não incluso), é um produto carcinógeno conhecido. Manuseie com cuidados apropriados. Pode ser nocivo se absorvido pela pele.

Evite que seja respingado nos olhos e na pele ou na roupa. Mantenha bem fechado. Lave bem as mãos após o manuseio. Lave a área contaminada com água.

Advertência de potencial risco biológico: A amostra deverá ser tratada como potencialmente infecciosa, uma vez que o DNA extraído é de origem humana, sem nenhum controle de infecção.

Advertência: utilize proteção para os olhos durante exposição a fonte de luz UV.

Consulte o MSDS (Material Safety Data Sheet) para informações detalhadas.

7.2 Medidas de Primeiro Socorro

Em caso de contato com os olhos: Lavar imediatamente os olhos com água abundante durante um período mínimo de 15 minutos. Se a irritação persistir procure um médico.

Em caso de contato com a pele: Lavar imediatamente a pele com sabão e água abundante. Lave a roupa contaminada antes de voltar a usá-la.

Em caso de ingestão: Lavar a boca imediatamente. Chame um médico. Se o doente estiver consciente, dê água, leite ou leite de magnésio.

Em caso de inalação: Retire para o ar fresco. Se não respirar, faculte respiração artificial. Se existir dificuldade respiratória, dê oxigênio. Chame o médico.

8. AMOSTRAS

O DNA pode ser purificado a partir de leucócitos humanos por qualquer método de preferência.

A amostra de DNA a ser utilizada para análise por PCR-SSP deve ser ressuspensa em água estéril ou em Tris-HCl 10 mM, pH 8.0-9.0 a uma concentração de 25-200 ng/ μ L com uma pureza A260/280 de 1.65-1.80.

Amostras não devem ser ressuspensas em soluções contendo agentes quelantes, tais como EDTA, acima de 0,5 mM de concentração.

As amostras de DNA devem ser utilizadas imediatamente após isolamento ou então devem ser armazenadas a -20°C ou abaixo para longos períodos de tempo (acima de 1 ano) isto evita efeitos adversos nos resultados.

As amostras de DNA devem ser enviadas a 4°C ou abaixo a fim de preservar a integridade durante o transporte.

9. PREPARO DOS COMPONENTES

9.1 Instruções para pipetagem da Taq polimerase

Os testes de controle de qualidade da One Lambda indicam que o volume que consta no rótulo da Taq polimerase é mais do que suficiente para o número de testes indicados neste produto. Se for solicitado Taq polimerase adicional, isto deverá ser solicitado diretamente para F. Hoffmann-La Roche ou seus representantes.

Para evitar desperdício, por favor, siga as instruções simples listadas abaixo para pipetar a Taq polimerase.

- Pipetar lentamente utilizando uma pipeta calibrada.
- A ponteira somente deve ultrapassar a superfície da Taq.
- Cuidado: Não mergulhar a ponteira na Taq.
- Cuidadosamente limpar o excesso de Taq polimerase na borda do frasco.

Nota: A Taq polimerase é extremamente viscosa e cuidados especiais devem ser tomados no processo de aliquotagem. Falhas nos passos descritos abaixo podem resultar na perda de reagentes.

9.2 Preparo do Gel de Agarose 2,5%

(Para o Sistema de Gel Micro SSP™, OLI Cat.# MGS108)

Montagem:

- Deslizar o pino de travamento da base para abrir a posição da caixa.
- Inserir a caixa de gel na base de acordo com o código de cores para garantir apropriada orientação.
- Travar a caixa de gel na base através do deslizamento do pinto para a posição travada.
- Utilize a bolha niveladora e os três pés ajustáveis para nivelar a base.
- Orientar e inserir os 14 pentes no suporte de pentes.
- Para 100 mL de TBE 1X com 0,5 µL/mL de brometo de etídio (em uma garrafa de vidro de 500 mL), adicionar 2,5 g de agarose grau de eletroforese. Aquecer até que uma solução homogênea esteja formada.
- Adicionar 30 mL da solução de gel na caixa de gel. Tenha certeza de que a agarose tenha coberto totalmente a superfície inclinando a caixa de gel para trás e para frente imediatamente após a adição da solução de gel. Rapidamente, encaixar o suporte de pentes na caixa de gel através do código de cores. Aguarde 15 minutos.

- Remover os pentes do gel levantando o suporte enquanto segura-se a base. Adicionar 10 mL de tampão TBE 1X contendo brometo de etídio a 0,5 µg/mL de modo que o tampão cubra todos os poços.

10. EQUIPAMENTOS E FERRAMENTAS UTILIZADAS EM CONJUNTO COM O PRODUTO

10.1 Programação do Termociclador

O programa a seguir é designado somente para o sistema GeneAmp® 9600, 9700 ou termociclador Veriti™ de 96 poços (Applied Biosystems). Ajustar a velocidade de rampa para 9600, modo Emulation. Caso possua outra marca ou modelo, será necessária a validação. Programe o seu termociclador conforme descrito abaixo:

Programa PCR – One Lambda (OLI-1)

<u>Nº de Ciclos</u>	<u>Passo</u>	<u>Temp. (°C)</u>	<u>Tempo (seg)</u>
1	1	96	130
	2	63	60
9	1	96	10
	2	63	60
20	1	96	10
	2	59	50
	3	72	30
Fim	1	4	---

Para informações sobre o termociclador, consulte o manual do usuário.

10.2 Eletroforese em Gel

(Somente para o Sistema de Gel Micro SSP™, OLI Cat.#MGS108)

Após o término da reação PCR:

- Oriente a placa PCR e a caixa de gel com poço do controle negativo no canto superior esquerdo.
- Gentilmente, remover o selo da placa evitando que a amostra espirre.
- Transferir cada reação PCR (10 µL) na sequência para o gel de agarose 2,5%. Cuide para transferir todas as amostras na sequência apropriada. (Não é necessário acrescentar corante de eletroforese). Utilizar uma pipeta multicanal de 8 ou 12 canais, ou o Sistema de Transferência da One Lambda.
- Nota: A ordem das amostras (de acordo com a worksheet) é da esquerda para a direita, de cima para baixo.

- Cobrir a caixa de gel com a tampa de acordo com o padrão de cores. Realizar a eletroforese a 140-150 V até que a linha do corante vermelho tenha migrado aproximadamente 0,5 cm no gel (aproximadamente 3-5 minutos, dependendo da agarose utilizada). Remover a tampa.
- Deslizar o pino de travamento da base para a posição aberta e remover a caixa de gel. Transferir a caixa do gel para o transiluminador UV. Fotografar o gel.
- Orientar a reação do controle negativo no canto superior esquerdo e marque os grupos alélicos positivos correspondentes na worksheet fornecida com a placa.

11. PROTOCOLO

- Remover de suas temperaturas de armazenamento indicadas a amostra de DNA, o(s) tubo(s) contendo a D-Mix e a placa utilizada no teste e descongelar a temperatura ambiente (20-25°C). No caso de utilizar placas com mais de um teste, pode-se recortar apenas o número de testes a serem realizados e retornar rapidamente o restante para as apropriadas temperaturas de armazenamento.
- Homogeneizar as amostras de DNA.
- Colocar a placa PCR sobre um suporte e remover o adesivo.
- Remover a Taq polimerase recombinante da temperatura de -20°C, e manter no gelo até o uso.
- Pipetar 1 µL do diluente do DNA no controle negativo da placa.
- Adicionar a Taq polimerase recombinante (5 un/µL) no tubo da D-mix. Consulte a Tabela de Referência para verificar a quantidade.
- Fechar o tubo e agitar por 5 segundos. Pulsar em microcentrífuga para que todo o volume da D-mix das paredes vá para o fundo.
- Pipetar 9 µL de D-mix no tubo de controle negativo de cada teste.
- Adicionar o volume de DNA de acordo com a Tabela de Referência.
- Fechar o tubo e agitar por 5 segundos. Pulsar em microcentrífuga.
- Dispensar 10 µL da mistura em cada tubo PCR da placa, exceto o controle negativo.

Importante: Esta mistura deve ser adicionada na parede de cada tubo para que não haja o contato da ponteira com os primers que estão aliquotados no fundo de cada tubo e evitando desta maneira, contaminação entre eles. Verifique se todas as amostras desceram pela parede até o fundo dos tubos. Caso contrário, bater levemente a placa sobre a bancada para que a amostra deslize para o fundo.

- Vedar a placa com o adesivo selador. Verifique se todos os tubos de reação estão completamente vedados para garantir perfeita vedação a fim de prevenir a evaporação durante a PCR.
- Acoplar a placa teste no termociclador Perkin Elmer 9600 ou modelo similar com um adaptador de tubos.

- Colocar a borracha de pressão sobre a placa com o lado com relevo para cima antes de fechar a tampa do termociclador.
- Colocar o número do programa apropriado. Se disponível, especificar o volume de reação de 10 µL.
- Iniciar o programa que leva aproximadamente 1h16min. O último passo deve permanecer a 4°C até que a corrida tenha terminado.
- Retire a placa do termociclador. Gentilmente remover o selador sem espirrar as amostras. Ou, armazenar as amostras a –20°C até a corrida eletroforética.
- Transferir cada reação PCR (10 µL) na sequência para o gel de agarose 2,5% no sistema de Gel Micro SSP. Utilizar uma pipeta multicanal de 8 ou 12 poços ou o Sistema de Transferência da One Lambda.
- Nota: Certifique-se de transferir todas as amostras na sequência apropriada, orientando a placa com o poço correspondente ao controle negativo para o canto superior esquerdo. A ordem das amostras (para parear com a Worksheet) é da esquerda para a direita, de cima para baixo. Não é necessário acrescentar corante para a corrida eletroforética.
- Realizar a eletroforese a 140-150 volts até que o corante vermelho tenha migrado aproximadamente 0,5 cm no gel (aproximadamente 3-5 minutos, dependendo da agarose utilizada)
- Fotografar o gel no transiluminador UV.
- Interpretar os resultados da tipagem utilizando a worksheet fornecida com as placas, ou com auxílio do software HLA One Lambda, Inc.

Nota: Quando a placa ocupar somente algumas filas do gel, é possível colocar várias amostras em um gel. Tomar cuidado para registrar as posições das amostras no gel.

11.1 Análise e interpretação dos resultados

Uma banda de controle interno (migração mais lenta) deve sempre ser visível nos poços negativos (exceto no poço controle negativo), como um controle de amplificação. A não amplificação em qualquer poço pode invalidar o resultado do teste.

Se o gene HLA específico for amplificado durante a PCR, será observada uma banda de migração mais rápida no gel, de tipagem positiva. Isto indica um resultado positivo.

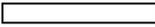
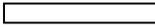
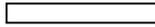
A banda de controle interno pode ser fraca ou ausente nos poços positivos.

Compare o padrão de poços positivos com a informação na worksheet Micro SSP™ para obter a tipagem HLA da amostra de DNA.

A presença de banda no controle interna e/ou banda de tipificação positiva no poço de controle negativo pode invalidar o teste.

Análise opcional – Software HLA Fusion™.

Interpretação do Gel*

Reação Positiva	Reação Negativa	Ausência de	Amplificação
Poço			
Banda Cont. Interno			
Banda de Tipagem +			
Banda Difusa dos “primers” Não incorporados			

* A banda de controle interno e a banda de primer não incorporado servem de marcadores. Qualquer banda visível entre os dois marcadores devem ser considerados como bandas positivas.

12. CONTROLE DE QUALIDADE

Todo laboratório deverá adotar a prática de controle de qualidade interna, conforme seus próprios padrões. Recomenda-se que, a cada novo lote de produto, um DNA conhecido seja colocado para amplificar juntamente com as amostras da rotina para verificação de seu resultado, com o resultado anteriormente obtido. Procedimentos adequados de trabalho com amostras biológicas e DNA devem ser estudados e adotados pelo laboratório.

13. DESEMPENHO, INTERFERENTES E LIMITAÇÕES

13.1 Características específicas de desempenho

Foi realizada uma comparação entre as metodologias de tipagem de HLA Micro SSP™ e sorologia para avaliar a precisão do sistema Micro SSP™. Nessa comparação, 81 amostras de sangue



total foram coletadas e analisadas para HLA Classe II utilizando SMDR72 e SSP2L. O resultado mostrou 96% (78/81) de concordância entre os dois métodos.

A tabela a seguir representa o total do número de vezes que cada especificidade foi determinada pelos dois diferentes métodos. Os resultados realçados indicam a discordância entre os dois métodos.

Grupos de Alelos	DR 72 Sorologia	Micro SSP
DRB1*01	12	12
DRB1*15	24	24
DRB1*16	2	2
DRB1*0301, 0304	6	6
DRB1*0302, 0303	6	6
DRB1*04	14	14
DRB1*11	23a	24
DRB1*12	5	5
DRB1*13	17	17
DRB1*14	11b	10
DRB1*07	16	16
DRB1*08	7	7
DRB1*09	5	5
DRB1*10	5	5
DRB5*	26	26
DRB3*	57c	56
DRB4*	32d	33
DQB1*05	34	34
DQB1*06	32	32
DQB1*02	24	24
DQB1*0301, 0304	22	22
DQB1*0302, 0304	11	11
DQB1*0303	3	3
DQB1*04	11	11

a,b) As discrepâncias no DRB1*11 e DRB1*14 baseiam-se numa amostra na qual a sorologia determinou como DRB1*14, enquanto que por DNA foi determinado como DRB1*1117. Os reagentes sorológicos para DRB1*14 são anticorpos monoclonais para detectar o epitopo FHNQEEF com o mesmo padrão de

análise dos alelos do DRB1*14. Essa sequência de aminoácido é, também, compartilhada pelo DRB1*1117 (baseado na publicação de sequência de aminoácidos).

c) A discordância no DRB3 baseia-se numa amostra que foi determinada como homozigota para DRB1*08 tanto por sorologia como por DNA, mas foi determinado como um adicional DRB3 por sorologia. DRB1*08 e DRB3 compartilham a mesma sequência de aminoácido, o qual sob o efeito de dose dupla da homozigose DRB1*08 pode gerar reações falsas positivas por sorologia.

d) A discordância do falso negativo no DRB4 baseia-se numa amostra no qual somente por tipagem de DNA foi determinado como DRB4. Designações tanto por sorologia quanto por biologia molecular mostram que esta amostra contém o haplótipo DR7-DQ9, o qual é conhecido em não apresentar expressão do alelo DRB4 a nível proteico.

Nota: Os dados de desempenho específico de cada lote são disponibilizados mediante solicitação.

13.2 Limitações do procedimento

A PCR-SSP é um processo dinâmico que requer condições altamente controladas para garantir amplificação discriminatória. O procedimento fornecido deve ser seguido rigorosamente.

A amostra de DNA extraída fornece um molde para um processo de amplificação específico e, desta forma, a concentração e a pureza devem estar dentro dos valores especificados no produto.

Todos os instrumentos (máquina PCR, pipetas) devem ser calibrados de acordo com as recomendações do fabricante.

Para informações específicas do lote, consulte o documento Limitações de Resolução.

13.3 Troubleshooting

PROBLEMA	POSSÍVEIS CAUSAS		SOLUÇÕES
Ausência de bandas ou bandas fracas	DNA	Não foi utilizado o suficiente	Repita o teste; utilize a quantidade indicada no quadro de referência do produto MicroSSP
		Fora dos parâmetros (A260/A280 de 1,65 - 1,80)	Repita a preparação do DNA; verifique a razão A260/A280 se está entre 1,65-1,80; depois repita o teste.
		Presença de inibidor de PCR (por exemplo, EDTA acima de 0,5mM)	Repita a preparação do DNA; volte a suspender o DNA em solução com EDTA <0,5mM; depois repita o teste.
	Taq Polimerase	Não utilizado o suficiente	Repita o teste; use a quantidade indicada no quadro de referência do produto MicroSSP
		Enzima degradada	Repita o teste; use um tubo novo da enzima.
	Borracha de pressão	Desgaste	Troque de borracha após 300 corridas PCR.
EtBr	Não utilizado o suficiente	Refaça TBE 1X com EtBr (0,5µg/ml)	
Bandas falsas	DNA	Muito concentrado	Repita o teste; utilize a quantidade indicada no quadro de referência do produto MicroSSP
		Fora dos parâmetros (A260/A280 de 1,65 - 1,80)	Repita a preparação do DNA; verifique a razão A260/A280 se está entre 1,65-1,80; depois repita o teste.
		Contaminado (Produto de PCR ou DNA)	Repita a extração de DNA e a PCR utilizando reagentes novos.
	Taq Polimerase	Muito concentrado	Repita o teste; use a quantidade indicada no quadro de referência do produto MicroSSP
	EtBr	Muito concentrado	Refaça TBE 1X com EtBr (0,5µg/ml)
Bandas no Controle negativo	Reagentes	Contaminado (Produto de PCR ou DNA)	Repita a extração de DNA e a PCR utilizando reagentes novos.

14. GARANTIA

A **Biometrix Diagnóstica LTDA** situada na Rua Estrada da Graciosa, 1.081 CEP: 82840-360, Curitiba, Paraná, fornece garantia de todos os produtos por ela revendidos dentro dos seguintes termos:

Garantia

Os produtos **Micro SSP** são garantidos pela Biometrix contra defeitos de produção pelo período de validade do produto, salvo especificações em contrário a constar da proposta.

- A garantia abrange defeitos de produção.

Exceções na garantia:

- Todos os produtos com defeitos oriundos de mau uso, imperícia, conservação ou armazenagem inadequada.

Extinção da garantia:

Quando não for utilizado de acordo com sua finalidade de aplicação.

IDENTIFICAÇÃO DO DISTRIBUIDOR

BIOMETRIX DIAGNÓSTICA LTDA.

Estrada da Graciosa, 1081 - Curitiba – PR - CEP: 82840-360

Tel.: (41) 2108-5250 Fax: (41) 2108-5252 DDG: 0800-7260504

E-mail: biometrix@biometrix.com.br Website: www.biometrix.com.br

CNPJ: 06.145.976/0001-39

INFORMAÇÕES DO FABRICANTE

One Lambda, Inc.

21001 Kittridge Street

Canoga Park – CA – EUA

REGISTRO ANVISA

80298490003

RESPONSÁVEL TÉCNICA

FLAVIA STIVAL

CRF/PR: 26565

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES

REVISÃO	DATA	DESCRIÇÃO
00	10/2006	Elaboração
01	01/2011	Formatação, layout, produtos descontinuados, alteração nas condições de armazenagem e transporte, inclusão das denominações comerciais de cada item da família, inclusão de número de registro e alteração de Responsável Técnica.
02	01/2012	Inclusão de novo componente: Teste de tipagem HLA por DNA Micro SSP Suplementar LabType Classe I (lócus B) - SSP1-LTS1 – 8 testes
03	09/2012	Alteração do DDG
04	12/2012	Formatação, revisão ortográfica e gramatical e alteração de Responsável Técnica.
05	06/2013	Inclusão de novo componente: Teste de Tipagem HLA por DNA Micro SSP Genérico - Classe II - SSPDRQP1 - 10 testes
06	10/2015	Alteração de Responsável Técnica. Alterações baseadas na última revisão do fabricante.