VITAMINS A AND E IN SERUM/PLASMA

Reagente diagnóstico para determinação quantitativa *in vitro* das Vitaminas A e E em soro/plasma por HPLC.
Nº de lote, data de fabricação e validade: vide rótulos dos frascos e da embalagem.

Artigo	Apresentação
34400	Kit Reagente para Análise de Vitaminas A/E em Soro/Plasma, 200 análises

Para informações detalhadas sobre o método e procedimento, favor consultar o Manual de Instruções para Análise por HPLC de Vitaminas A e E em soro/plasma no site www.biosys.com.br.

FINALIDADE PRETENDIDA

Este conjunto de reagentes é um dispositivo médico de diagnóstico in vitro para a determinação quantitativa de vitamina A (retinol) e vitamina E (α-tocoferol) em amostras de soro e plasma humanos.
Destina-se à determinação dos níveis de vitamina A e E, quando indicado:

- para triagem em pacientes com suspeita de deficiência de vitamina A e/ou E,
- para triagem em pacientes com suspeita de excesso de vitamina A e/ou E,
- para acompanhamento de pacientes em uso de suplementação de vitamina A e/ou E

MÉTODO

Cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) com detecção UV.

PRINCÍPIO

Este conjunto de reagentes permite a determinação quantitativa simultânea de vitamina A (retinol) e vitamina E (α-tocoferol) no soro ou plasma. A preparação rápida e fácil da amostra pode ser realizada em frascos de reação ou placas com 96 poços. Os analitos são liberados de suas proteínas de transporte ou lipoproteínas por precipitação. Posteriormente, as substâncias são separadas cromatograficamente em uma corrida isocrática por HPLC e quantificadas usando um detector UV.

REAGENTES

Componentes e Composições:

Produto	Composição	Apresentação
Fase móvel (Mobile Phase)	Metanol	1 x 1000 mL
Reagente de Precipitação (Precipitation Reagent)	Propan-2-ol; metanol	1 x 40 mL
Padrão Interno (Internal Standard)	substância estruturalmente relacionado ao analito	1 x 40 mL
Frascos de Reação (âmbar) (Reaction vials)	-	2 x 100 unidades

INSTRUÇÕES DE ARMAZENAGEM E ESTABILIDADE DOS REAGENTES

Os reagentes não abertos são estáveis até a data de validade indicada no rótulo, desde que as condições de armazenamento estabelecidas sejam obedecidas.

Artigo	Produto	Armazenamento
34001	Fase móvel	+18 a +30ºC
34404	Padrão Interno	+2 a +8 ºC
34405	Reagente de Precipitação	+18 a +30ºC

CUIDADOS E PRECAUÇÕES

Por favor, consulte a ficha de segurança dos reagentes e tome as precauções necessárias para o manuseio de reagentes de laboratório.

GARANTIA

Estas instruções de uso devem ser lidas atentamente antes da utilização do produto e as instruções nela contidas devem ser rigorosamente cumpridas. A confiabilidade dos resultados do ensaio não poderá ser garantida em caso de desvio às instruções.

DESCARTE

A Fase Móvel, o Padrão Interno e o Reagente de Precipitação contêm solventes orgânicos e devem ser descartados como resíduos livres de halogênio de acordo com os regulamentos locais em vigor.
Resíduos de amostras de pacientes, amostras preparadas, controles (art. nº 0036, 0037) e calibrador (art. nº 34004), bem como consumíveis de laboratório contaminados com material humano devem ser coletados e descartados como resíduos potencialmente infectantes de acordo com os regulamentos locais em vigor.

PREPARAÇÃO DOS REAGENTES

Fase Móvel: pronto para uso.
Padrão Interno: pronto para uso.
Reagente de Precipitação: pronto para uso.

MATERIAIS REQUERIDOS, MAS NÃO FORNECIDOS

- Sistema de HPLC isocrático (opcional com forno de coluna)
- Amostrador automático
- Detector UV
- Coluna HPLC equilibrada (Chromsystems art. 34300)
- Pré-filtro revestido em PEEEK 0,5 µm (Chromsystems art. 15012)
- Padrão de Calibração de Vitaminas A/E (Chromsystems art. 34004 Vitamins AE Serum Calibration Standard)
- Controle de Vitaminas A/E em Soro (Chromsystems art. 0032 Vitamins AE Serum Control, Level I+II)
- Placas de 96 poços
- Centrífuga adequada
- Material Geral de Laboratório
- Misturador Vortex

AMOSTRA

A amostra pode ser soro ou plasma em EDTA ou heparina. O sangue deve ser coletado pela manhã em jejum e antes de qualquer medicação.

A amostra deve ser extraída com garroteamento leve e com cuidado para prevenir a hemólise. Baseado na experiência de diferentes grupos de trabalho, recomendamos o seguinte para a coleta da amostra:

- Colete aproximadamente 1-2 ml de sangue;
- Após centrifugação (2000 x g, 5 min) o plasma/soro obtido deve ser separado o mais rápido possível e armazenado abaixo de -18°C. Proteja as amostras da luz.

As seguintes condições de amostra produzem resultados de teste falsamente baixos e, por conseguinte, devem ser excluídas:

— Amostras de plasma e soro hemolisadas para análise de α-tocoferol

— Amostras de soro hemolisadas para análise de retinol

— Amostras de plasma e soro ictéricas para análise de retinol, caso as concentrações de bilirrubina não conjugada e conjugada excedam 0,14 g/L

Estabilidade das amostras:

Temperatura de armazenamento	Vida útil de armazenamento	Outras condições
+20 a +25°C	1 semana	proteção contra luz, bem fechado
+2 a +8°C	2 semanas	proteção contra luz, bem fechado, frascos de vidro
abaixo de –18°C	3 meses	proteção contra luz, bem fechado, frascos de vidro
Ciclos de congelamento-descongelamento	1 ciclo	proteção contra luz, bem fechado, frascos de vidro

Estabilidade das amostras preparadas (eluatos):

Temperatura de armazenamento	Vida útil de armazenamento	Outras condições
+20 a +25°C	3 dias	Proteção contra luz, bem fechado
+2 a +8°C	1 semana	Proteção contra luz, bem fechado
abaixo de –18°C	2 semanas	Proteção contra luz, bem fechado
Ciclos de congelamento-descongelamento	3 ciclos	Proteção contra luz, bem fechado

PROCEDIMENTO DO ENSAIO

Ajustes do instrumento:

Amostrador	Recomenda-se proteção contra luz ou uso de frascos de cor âmbar
Volume de injeção	5 a 20µl
Fluxo	0,8 mL/min
Temperatura da coluna	35ºC
Tempo do ensaio (coluna à 35°C) Tempo do ensaio (coluna alternativa à temperatura ambiente)	2,9 min 3,7 min
Detector UV:	Comece em λmax = 325 nm, após aprox. 1,15 a 1,40 min (dependendo da temperatura da coluna) mude para 295 nm.
Solução de lavagem da agulha do injetor:	Metanol

Procedimento de Preparo das Amostras:

Preparação da amostra com frascos de reação

Em um frasco de reação âmbar:

1. Pipetar 100 µL de amostra (soro/plasma, calibrador, controle)
2. Adicionar 200 µL de Padrão Interno, misturar por 30 s (vórtex).
3. Centrifugar por 10 min a 9.000 x g.
4. Adicionar 200 µL do Reagente de Precipitação, misturar por 30 s (vórtex).
5. Centrifugar por 2 min a 9.000 x g.
6. Transfira o sobrenadante para um frasco para injetáveis de vidro do amostrador automático
7. Injetar 5 a 20 µL de sobrenadante no sistema HPLC.

Preparo da amostra com Placas de 96 poços (material não fornecido)

1. Pipetar 100 µL de amostra/calibrador/controle em uma placa de 96 poços
2. Adicionar 200 µL de Padrão Interno, misturar 1 min a 1000 rpm
3. Centrífugar 5 min a 2000 x g
4. Adicionar 200 µL de Reagente de Precipitação, misturar 1 min a 1000 rpm
5. Centrífugar 5 min a 2000 x g
6. Transferir o sobrenadante para uma nova Placa de 96 poços e selar
7. Injetar 5 a 20 µL do sobrenadante no sistema HPLC

Tempos de retenção esperados:

Substância	Temperatura da coluna: +35°C	Temperatura da coluna: +20°C
Retinol	0.9 minuto	1.0 minuto
Padrão interno	1.5 minuto	1.9 minuto
α-Tocoferol	2.5 minutos	3.3 minutos

CÁLCULOS

Para cálculo manual:

Área/altura do pico do analito A no cromatograma da amostra = Aamostra

Área/altura do pico do Padrão Interno no cromatograma da amostra = ISamostra

Inclinação da curva de calibração (Acalibrador / ISCalibrador / Calibrador) = a

Calcular a concentração da substância a analisar A na amostra Camostra do seguinte modo:

$$\text{Camostra} = \frac{(\text{Aamostra} / \text{IS amostra})}{a}$$

Fatores de conversão

Analito	mg/L para µmol/L	µmol/L para mg/L
Vitamina A (retinol)	x 3,491	x 0,2865
Vitamina E (α-Tocoferol)	x 2,322	x 0,4307

CONTROLE DE QUALIDADE

A precisão e exatidão das análises podem ser monitoradas pela inclusão de controles adicionais em cada corrida analítica.

Se a análise destes controles fornecer valores fora do intervalo indicado nas Instruções de Uso desses produtos, o sistema deve ser verificado e, se necessário, recalibrado.

A Chromsystems disponibiliza os seguintes produtos:

Artigo	Produto	Apresentação
34004	Vitamins AE Serum Calibration Standard	5 x 1mL
0032	Vitamins AE Serum Control, Bi-Nível (I+II)	2 x 5 x 2 mL

DESEMPENHO / CARACTERÍSTICAS

As características de desempenho foram determinadas e verificadas nos seguintes equipamentos:

- Shimadzu LC-20 com detector UV Shimadzu SPD-20AV
- Shimadzu LC-30 com detector UV Shimadzu SPD-20AV
- Shimadzu LC-40 com detector UV Shimadzu SPD-40V
- Agilent 1260/1290 com detector UV Agilent 1260 MWD
- Águas ACQUITY™ com detector UV Shimadzu SPD-20AV

Recuperação:

Determinação com Shimadzu LC-30 + SPD-20AV

Substância (matriz)	**Taxa de recuperação (concentração da substância)**	
Retinol (plasma EDTA)	99.7 % (0,40 mg/L)	101 % (1,2 mg/L)
Retinol (plasma heparina)	108 % (0,40 mg/L)	108 % (1,2 mg/L)
Retinol (soro)	110 % (0,40 mg/L)	111 % (1,2 mg/L)
α-Tocoferol (plasma EDTA)	106 % (5,0 mg/L)	107 % (15 mg/L)
α-Tocoferol (plasma heparina)	107 % (5,0 mg/L)	107 % (15 mg/L)
α-Tocoferol (soro)	108 (5,0 mg/L)	109 % (15 mg/L)

Linearidade e limite de quantificação:

Determinação com Shimadzu LC-30 + SPD-20AV (LLOQ) e com Shimadzu LC-40 + SPD-40V (ULOQ)

Substância (matriz)	**Limite de quantificação LLOQ (mg/L)***	**Limite máximo de linearidade ULOQ (mg/L)**
Retinol (plasma)	0,011 mg/L	5,00
Retinol (soro)	0,019 mg/L	5,01
α-Tocoferol (plasma)	0,49 mg/L	45,0
α-Tocoferol (soro)	0,27 mg/L	45,0

*O limite de quantificação depende do detector empregado.

Precisão intra-ensaio:

Determinação com Shimadzu LC-30 + SPD-20AV

Substância	**Amostra**	**Média [mg/L]**	**Repetibilidade Coeficiente de variação**
Retinol	Plasma baixo	0.132	2.2
	Plasma médio	0.535	1.4
	Plasma alto	0.829	1.5
	Soro baixo	0.116	3.6
	Soro médio	0.486	1.4
	Soro alto	1.03	1.2
α-Tocoferol	Plasma baixo	3.01	1.6
	Plasma médio	12.3	1.8
	Plasma alto	18.2	1.7
	Soro baixo	3.21	2.5
	Soro médio	11.7	1.4
	Soro alto	17.2	1.2

Precisão inter-ensaio:

Determinação com Shimadzu LC-20 + SPD-20AV, Agilent 1260/1290 + detector UV 1260 MWD e Waters Acquity + Shimadzu SPD-20AV

Substância	**Amostra**	**Média [mg/L]**	**Repetibilidade Coeficiente de variação**
Retinol (soro)	baixo	0.085	3.2 %
	médio	0.728	3.9 %
	alto	1.38	4.0 %
α-Tocoferol (soro)	baixo	1.91	4.2 %
	médio	19.8	2.7 %
	alto	39.2	2.5 %

Interferentes

Metabólitos

O todo-trans-13,14-diidroretinol, um metabólito do retinol, interfere com a vitamina A (retinol) se presente em concentrações acima de 1 µmol/L de retinol all-trans-13,14-diidro, e pode levar a uma determinação falsamente elevada de vitamina A (retinol).

Co-medicamentos e substâncias medicamentosas

A ranitidina, um medicamento para diminuir a produção de ácido estomacal, interfere com a vitamina A (retinol) e pode levar a uma determinação falsamente elevada de vitamina A (retinol).

A trazodona, um medicamento antidepressivo, interfere com a vitamina A (retinol) e pode levar a uma determinação falsamente elevada de vitamina A (retinol).

Hemólise

Todas as amostras hemolisadas (soro e plasma) devem ser excluídas da análise do α-tocoferol.
Amostras de soro hemolisadas devem ser excluídas da análise de retinol. Entretanto, não ocorreram interferências significativas na dosagem de retinol em amostras de plasma EDTA e em heparina hemolisadas.

Icterícia

Amostras ictéricas (plasma e soro) devem ser excluídas para análise de retinol, caso as concentrações de bilirrubina não conjugada e conjugada excedam 0,14 g/L.
Não ocorreram interferências significativas para amostras de soro e plasma ictéricas para α-tocoferol.

Lipemia

Não ocorreram interferências significativas para amostras de soro e plasma lipêmicos para ambos os analitos.

As seguintes substâncias foram testadas e têm uma influência negligenciável nos resultados quantitativos (desvio ≤ 15%).

Metabólitos

All-trans-Retinol, ácido all-trans retinóico, 4-ceto-retinol, acetato de retinila, palmitato de retinila, α-tocotrienol, β-tocoferol, γ-tocoferol, δ-tocoferol, α-carboxi-etil-hidroxi-cromo

Substâncias medicamentosas

Paracetamol, ácido acetilsalicílico, alopurinol, alprazolam, anlodipino, amoxicilina, anfetamina/dextroanfetamina, apixabana, atenolol, atorvastatina, azitromicina, bisoprolol, bupropiona, candesartan, carvedilol, cefuroxima, citalopram, clonazepam, clopidogrel, ciclobenzaprina, diclofenaco, duloxetina, edoxabana, empagliflozina, enalapril, fenoterol, fluoxetina, fluticasona, formoterol, furosemida, gabapentina, glimepirida, glipizida, hidroclorotiazida, hidrocodona, ibuprofeno, ipratrópio, lercanidipina, levotiroxina, lisinopril, lorazepam, losartan, meloxicam, metamizol, metformina, metocarbamol, metilfenidato, metilprednisolona, metoclopramida, metoprolol, montelucaste, nebivolol, noscapina, omeprazol/ esomeprazol, pantoprazol, femprocumona, pravastatina, prednisolona, prednisona, pregabalina, propranolol, ramipril, rivaroxabana, rosuvastatina, salbutamol/ salbutamol, sertralina, sinvastatina, sitagliptina, espironolactona, tansulosina, tilidina, torasemida, tramadol, triancinolona, valsartan, venlafaxina, zolpidem.

VALORES DE REFERÊNCIA

Os intervalos de referência declarados são guias baseados na literatura. Eles podem diferir de outros dados publicados. Como os níveis variam dependendo da população de pacientes e do método de medição, determine intervalos de referência específicos para seu laboratório. Ao determinar intervalos, certifique-se de que cumpre os requisitos nacionais locais.

Vitamina A

Intervalos de referência retinol: adultos

Detalhes	Retinol no soro		Fonte
	µmol/L	mg/L	
Intervalo de referência	1,05–2,45	0,3–0,7	[8]
Gama tóxica	a partir de 4,9	a partir de 1,4	[9]
Deficiência	início: 0,35–0,66 grave: <0,35	início: 0,1–0,19 grave: < 0,1	[9]
	< 0,70	< 0,20	[10,11]

Intervalos de referência retinol:recém-nascidos, crianças e adolescentes

Retinol (Soro/Plasma)			
Faixa etária	**Faixa de Referência**		**Fonte**
	µmol/L	**mg/L**	
Adolescentes	1,0–2,1	0,3–0,6	[9]
Crianças (até 10 anos)	0,66–1,7	0,2–0,5	[9]
Crianças (até 1 ano)	0,53–1,4	0,15–0,4	[9]
Recém-nascidos	0,35–1,0	0,1–0,3	[9]
Neonatos a termo (>37 semanas)	0,63–1,75	0,18–0,50	[12]
Neonatos prematuros (<36,6 semanas)	0,46–1,61	0,13–0,46	[12]
Retinol (soro)			
Faixa etária	**Faixa de Referência**		**Fonte**
	µmol/L	**mg/L**	
Ao nascer	0,49–1,81	0,14–0,52	[12]
1–6 anos	0,7–1,5	0,20–0,43	[12]
7–12 anos	0,9–1,7	0,26–0,49	[12]
13–19 anos	0,9–2,5	0,26–0,72	[12]

Vitamina E

Intervalos de referência retinol: adultos

Detalhes	α- tocoferol		Fonte
	µmol/L	mg/L	
Intervalo de referência no plasma	23–46	9,9–19,8	[13]
Intervalo de referência no soro	18,6–34,8	8–15	[15]
Manifestações agudas de deficiência	< 11,15	< 4,8	[16]
Deficiência associada ao risco cardiovascular	< 20	< 8,6	[16]
Excesso	> 80	> 34,5	[13]

Intervalos de referência α-tocoferol normalizados por lipídios: adultos

Detalhes	Níveis de α-tocoferol normalizados por lipídios	Fonte
Proporção normal em adultos	>0,8mg de α-tocoferol por g de lipídio total	[13]
Proporção normal em crianças	>0,6mg de α-tocoferol por g de lipídio total	[13]
Deficiência de vitamina E	<2,22 µmol de α-tocoferol por mmol colesterol	[17]
Deficiência de vitamina E	<1,11 µmol de α-tocoferol por mmol lipídio total	[17]
Deficiência de vitamina E	<6,79 µmol α-tocoferol por mmol triglicerídeos	[17]

Intervalos de referência α-tocoferol: recém-nascidos, crianças e adolescentes

α-tocoferol (Soro/Plasma)			
Faixa etária	**Faixa de Referência**		**Fonte**
	µmol/L	**mg/L**	
Adolescentes (13-19 anos)	14–23	6–10	[9]
Crianças (até 1-12 anos)	7–21	3–9	[9]
Neonatos prematuros	2,3–11,6	1–5	[9]
Prematuro	1–8	0,5–3,5	[12]
A termo completo	2–8	1,0–3,5	[12]
2-5 meses	5–14	2,0–6,0	[12]
6-24 meses	8–19	3,5–8,0	[12]
2-12 anos	13–21	5,5–9,0	[12]
α-tocoferol (soro)			
Faixa etária	**Faixa de Referência**		**Fonte**
	µmol/L	**mg/L**	
1–6 anos	7–21	3,0–9,0	[12]
7–12 anos	10–21	4,0–9,0	[12]
13–19 anos	13–24	6,0–10,1	[12]

LITERATURA

1. Rajwar E, Parsekar SS, Venkatesh BT, Sharma Z: Effect of vitamin A, calcium and vitamin D fortification and supplementation on nutritional status of women: an overview of systematic reviews. *Syst Rev* 2020; 9:248.
2. Tanumihardjo SA, Russell RM, Stephensen CB, Gannon BM, Craft NE, Haskell MJ, *et al.*: Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)-Vitamin A Review. *J Nutr* 2016; 146:1816S-48S.
3. Lindkvist B, Phillips ME, Domínguez-Munõz JE: Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatology* 2015; 15:589–597.
4. Malik A, Eggersdorfer M, Trilok-Kumar G: Vitamin E status in healthy population in Asia: A review of current literature. *Int J Vitam Nutr Res* 2021; 91:356–369.
5. Lewis C-A, Jersey S de, Hopkins G, Hickman I, Osland E: Does Bariatric Surgery Cause Vitamin A, B1, C or E Deficiency? A Systematic Review. *Obes Surg* 2018; 28:3640–3657.
6. Vries JJ de, Chang AB, Bonifant CM, Shevill E, Marchant JM: Vitamin A and beta (β)-carotene supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8:CD006751.
7. Spilker M (ed): Mineralstoffe, Spurenelemente und Vitamine. Klinische Aspekte und chemische Analyse. Verl. Bertelsmann-Stiftung, Gütersloh, 1997.
8. Chang SW, Kim MB, Kang JW: High serum folate level is positively associated with pulmonary function in elderly Korean men, but not in women. *Sci Rep* 2022; 12:4523.
9. Gressner AM, Arndt T: Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2019.
10. West KP: Vitamin A deficiency disorders in children and women. *Food Nutr Bull* 2003; 24:S78-90.
11. WHO: Serum retinol concentrations for determining the prevalence of vitamin A deficiency in populations. A field guide to detection and control, ed 3. World Health Organization, Geneva, 2011.
12. Soldin SJ (ed): Pediatric reference intervals, ed 7. AACC Press, Washington, DC, 2011.
13. Okebukola PO, Kansra S, Barrett J: Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 9:CD009422.
14. Koekkoek WACK, van Zanten ARH: Antioxidant Vitamins and Trace Elements in Critical Illness. *Nutr Clin Pract* 2016; 31:457–474.
15. Boltshauser E, Weber KP: Laboratory investigations. *Handb Clin Neurol* 2018; 154:287–298.
16. Ford ES, Sowell A: Serum alpha-tocopherol status in the United States population: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 1999; 150:290–300.

17. Thurnham DI, Davies JA, Crump BJ, Situnayake RD, Davis M: The use of different lipids to express serum tocopherol: lipid ratios for the measurement of vitamin E status. *Ann Clin Biochem* 1986; 23 (Pt 5):514–520.
18. Kerver JM, Holzman CB, Tian Y, Bullen BL, Evans RW, Scott JB: Maternal Serum Antioxidants in Mid Pregnancy and Risk of Preterm Delivery and Small for Gestational Age Birth: Results from a Prospective Pregnancy Cohort. *J Womens Health (Larchmt)* 2021; 30:1233–1242.
19. Zhang X, Goel V, Attarwala H, Sweetser MT, Clausen VA, Robbie GJ: Patisiran Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exposure-Response Analyses in the Phase 3 APOLLO Trial in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis. *J Clin Pharmacol* 2020; 60:37–49.
20. Al-Saleh I, Alrushud N, Alnuwaysir H, Elkhatib R, Shoukri M, Aldayel F, et al.: Essential metals, vitamins and antioxidant enzyme activities in COVID-19 patients and their potential associations with the disease severity. *Biometals* 2022; 35:125–145.
21. Lourenco BH, Silva LL, Fawzi WW, Cardoso MA: Vitamin D sufficiency in young Brazilian children: associated factors and relationship with vitamin A corrected for inflammatory status. *Public Health Nutr* 2020; 23:1226–1235.
22. Castillo-Valenzuela O, Duarte L, Arredondo M, Iniguez G, Villarroel L, Pérez-Bravo F: Childhood Obesity and Plasma Micronutrient Deficit of Chilean Children between 4 and 14 Years *Old. Nutrients* 2023; 15.
23. Ottone T, Faraoni I, Fucci G, Divona M, Travaglini S, Bellis E de, et al.: Vitamin C Deficiency in Patients With Acute Myeloid Leukemia. *Front Oncol* 2022; 12:890344.
24. Biswas P, Dellanoce C, Vezzoli A, Mrakic-Sposta S, Malnati M, Beretta A, et al.: Antioxidant Activity with Increased Endogenous Levels of Vitamin C, E and A Following Dietary Supplementation with a Combination of Glutathione and Resveratrol Precursors. *Nutrients* 2020; 12.
25. Colsoul M-L, Goderniaux N, Onorati S, Dupuis S, Jamart J, Vanpee D, et al.: Biological effect of cigarette smoking in endothelial dysfunction: Study of biomarkers of endothelial function, oxidative stress, inflammation, and lipids. *EUR J ENV PUBLIC HLT 2023; 7*:em0136.
26. Colsoul M-L, Goderniaux N, Onorati S, Dupuis S, Jamart J, Vanpee D, *et al*.: Changes in biomarkers of endothelial function, oxidative stress, inflammation and lipids after smoking cessation: A cohort study. *Eur J Clin Invest* 2023; e13996.
27. Cruz NRC, Valente TNS, Ferreira FO, Macedo LR de, Rocha AdSB, Nascimento DP, *et al*.: Lipid profile and nutritional status of a pediatric population with sickle cell anemia: differences between gender and association with severity markers. *RSD* 2021; 10:e344101018934.
28. Laimer J, Höller A, Pichler U, Engel R, Neururer SB, Egger A, *et al*.: Nutritional Status in Patients with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Nutrients* 2021; 13.
29. Rodrigues CZ, Correia TC, Neves PAR, Malta MB, Cardoso MA, Lourenco BH: Predictors of 25-hydroxyvitamin D concentrations during pregnancy: A longitudinal analysis in the Brazilian Amazon. *Eur J Clin Nutr* 2022; 76:1281–1288.

***Símbolos utilizados**:*

	Fabricante
REF	Número de catálogo
Σ	Quantidade suficiente para <n> ensaios
LOT	Código do lote
	Validade
	Limite de temperatura
	Consultar as instruções para utilização
IVD	Produto para a saúde para diagnóstico *in vitro*
	Cuidado
	Atenção
	Perigo
	Perigo
	Perigo
CE	Este produto cumpre as exigências da Diretiva 98/79/CE relativa aos dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*

Fabricante: Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH
Regularizado por: BioSys Ltda
Rua Coronel Gomes Machado, 358, Centro, Niterói, RJ
Cep: 24020-112
CNPJ: 02.220.795/0001-79
Anvisa – nº 10350840453
SAC: sac@biosys.com.br – (21) 0800 015 1414 / 3907-2534
www.biosys.com.br