# ACE FS*

## Informação da encomenda

| N.º de cat. | Dimensão de kit | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1 7601 99 10 930 | R1 4 × 20 mL | + | R2 | 2 × 10 mL |

## Utilização prevista

Reagente de diagnóstico para a determinação quantitativa in vitro da atividade da enzima de conversão da angiotensina (ACE) em soro humano ou plasma com heparina de lítio em BioMajesty® JCA-BM6010/C automatizado.

O ACE FS destina-se a ser utilizado em conjunto com outros testes, como o da 1,25-di-hidroxivitamina D, do cálcio e da fosfatase alcalina, para confirmar o diagnóstico de sarcoidose, para a avaliação a longo prazo da sarcoidose clinicamente ativa e para monitorizar a eficácia da terapia medicamentosa iniciada [1,2].

## Resumo

A enzima de conversão da angiotensina (ACE) é uma metalopeptidase de zinco com um peso molecular de 150-180 kDa. A ACE é um componente central do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e desempenha um papel crucial na homeostase circulatória, provocando a constrição dos vasos sanguíneos através da conversão da angiotensina I em angiotensina II. A metalopeptidase não é específica de substrato e cliva vários outros péptidos, incluindo a bradicinina, que provoca vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, levando a inflamação [3]. A ACE está localizada no lado luminal do endotélio vascular da maioria dos órgãos, incluindo os rins, o coração, o cérebro e o músculo esquelético, uma vez que faz parte dos SRAA locais, enquanto as atividades mais elevadas da ACE se encontram nas células endoteliais dos capilares pulmonares [1].

Desde o final do século XX, sabe-se que o nível de ACE circulante depende de um polimorfismo de inserção/deleção (I/D). Existem três genótipos: DD, ID e II, sendo os níveis de ACE mais elevados no DD, intermédios no ID e mais baixos no II [4,5]. A distribuição dos genótipos está em conformidade com o equilíbrio de Hardy-Weinberg; os genótipos II, ID e DD estão representados na população em aproximadamente 20%, 43% e 37%, respetivamente [6]. A origem étnica constitui um fator importante para as frequências dos alelos D e I. A prevalência do alelo D é de 39,1% em asiáticos, 56,2% em caucasianos e 60,3% em indivíduos de ascendência africana [7].
A medição de ACE é amplamente utilizada para apoiar o diagnóstico da sarcoidose. Uma atividade normal ou reduzida da ACE não exclui a sarcoidose, uma vez que apenas cerca de 60 a 70% dos pacientes apresentam uma atividade elevada de ACE. No entanto, a atividade normal de ACE pode ocorrer mesmo em doenças em fase inicial, crónicas ou inativas, quando as células não produzem quantidades aumentadas de ACE [8]. Foi relatado um aumento destas atividades em várias outras doenças, como a doença de Gaucher, lepra, tuberculose e condições patológicas que envolvem doenças pulmonares e hepáticas. [5]

## Método

Teste fotométrico enzimático que utiliza 4-hidroxi-hipuril-L-histidil-L-leucina como substrato.

Numa primeira etapa, a 4-hidroxi-hipuril-L-histidil-L-leucina é clivada pela ACE em ácido 4-hidroxi-hipúrico, que é subsequentemente clivado em ácido 4-hidroxibenzoico e glicina pela hipuricase. O peróxido de hidrogénio gerado in situ é utilizado na presença de peroxidase (POD) para oxidar e condensar o ácido 4-hidroxibenzóico e a 4-aminoantipirina, produzindo uma substância colorida. O aumento da absorvância é diretamente proporcional à atividade de ACE presente na amostra [9].

4-hidroxi-hipuril-L-histidil-L-leucina —(ACE)→ Ácido 4-hidroxi-hipúrico + L-histidil-L-leucina

Ácido 4-hidroxi-hipúrico —(Hipuricase)→ Ácido 4-hidroxibenzóico + glicina

Ácido 4-hidroxibenzóico + $H_2O_2$ + 4-aminoantipirina —(POD)→ Corante de quinonimina

Uma unidade de atividade ACE corresponde à quantidade de enzima que catalisa 1,0 µmol de ácido 4-hidroxi-hipúrico a partir do substrato 4-hidroxi-hipuril-L-histidil-L-leucina por minuto, em condições específicas para a enzima.

## Reagentes

**Componentes e concentração**

| | | |
|---|---|---|
| **R1:** | 4-hidroxi-hipuril-His-Leu | > 2 mmol/L |
| **R2:** | Tampão | > 50 mmol/L |
| | Peroxidase | > 15 kU/L |
| | Aminoantipirina (4-AA) | > 10 mmol/L |
| | Hipuricase | > 20 kU/L |

## Armazenamento e estabilidade

Os reagentes mantêm-se estáveis até à data de validade indicada no kit, desde que sejam armazenados não abertos a uma temperatura entre 2 e 8 °C e se evite a contaminação. Não congelar.

Após a abertura inicial, os reagentes devem ser colocados no analisador e utilizados até que se atinja a estabilidade no aparelho. Os reagentes restantes devem ser eliminados após a estabilidade no aparelho ter expirado.

## Avisos e precauções

1. ⚠ Apenas para utilização profissional.
2. O reagente 2 contém azida de sódio (0,95 g/L) como conservante. Não engolir! Evitar contato com a pele e membranas mucosas.
3. Os reagentes contêm material de origem biológica. Manusear o produto como potencialmente infecioso, de acordo com as precauções universais e as boas práticas laboratoriais clínicas.
4. Os inibidores de ACE utilizados no tratamento de hipertensão arterial podem dar origem a resultados falsamente baixos nas amostras dos pacientes [10,11].
5. Em casos muito raros, as amostras de pacientes com gamopatia podem indicar resultados falsificados [12].
6. Amostras ictéricas, hemolizadas ou lipémicas podem causar interferências (Nota: Detalhes na secção Características de desempenho).
7. Em caso de avaria do produto ou de alterações da sua aparência que possam afetar o seu desempenho, contacte o fabricante.
8. Qualquer incidente grave relacionado com o produto deve ser comunicado ao fabricante e à autoridade competente do Estado-membro onde se encontra o utilizador e/ou o paciente.
9. O resumo de segurança e desempenho (SSP) pode ser consultado no sítio da Base de Dados Europeia sobre Dispositivos Médicos (EUDAMED) através da seguinte ligação: https://ec.europa.eu/tools/eudamed
10. Consultar as fichas de dados de segurança (FDS) e tome as precauções necessárias para a utilização de reagentes de laboratório. Para efeitos de diagnóstico, os resultados devem ser sempre avaliados em conjunto com o historial médico do paciente, exames clínicos e outros resultados.
11. O reagente foi validado pelo fabricante no BioMajesty® JCA-BM6010/C. A utilização noutros sistemas requer validação pelo utilizador.

## Gestão de resíduos

Consultar os requisitos legais locais relativos aos regulamentos de eliminação de produtos químicos, como indicado na FDS relevante, para determinar a forma segura de eliminação.

Aviso: Manusear os resíduos como material de potencial risco biológico. Eliminar os resíduos de acordo com as instruções e procedimentos laboratoriais aceites.

## Preparação de reagentes

Os reagentes estão prontos a usar.

Foi definida uma variação máxima entre lotes de ± 25%.

## Materiais necessários

Equipamento geral de laboratório

Solução de NaCl a 0,9% (p/v) disponível no mercado, com pH compreendido entre 4,5 e 7,0.

## Amostra

Soro humano ou plasma com heparina de lítio

Não utilizar EDTA como anticoagulante, uma vez que inibe a atividade de ACE [13].

Utilizar apenas tubos ou recipientes de recolha adequados para a recolha e preparação de amostras.

Ao utilizar tubos primários, seguir as instruções do fabricante.

Estabilidade em soro/plasma [14]:
1 dia a 20–25 °C
7 dias a 4–8 °C
1 ano a -20 °C

Congelar apenas uma vez. Eliminar amostras contaminadas.

**Cuidado/Nota:** Ao interpretar os resultados, é necessário ter em conta que os inibidores de ACE reduzem significativamente a atividade de ACE, dependendo da dose administrada.

## Procedimento de ensaio

**Configurações básicas para for BioMajesty® JCA-BM6010/C**

| | |
|---|---|
| **Comprimento de onda** | 505/805 nm |
| **Temperatura** | 37 °C |
| **Medição** | Ponto final |
| **Amostra/calibrador** | 6,0 µL |
| **Reagente 1** | 80 µL |
| **Reagente 2** | 20 µL |
| **Reagente de adição 2** | Ciclo 19 (286 s) |
| **Absorvância** | Ciclo 24/38 (354 s/546 s) |
| **Calibração** | Linear |

## Cálculo

**Com calibrador**

$$\text{ACE [U/L]} = \frac{\Delta A \text{ Amostra}}{\Delta A \text{ Cal.}} \times \text{Atividade cal. [U/L]}$$

**Fator de conversão**
ACE [U/L] × 0,0167 = ACE [µkat/L]

## Calibradores e controlos

Recomenda-se o DiaSys TruCal ACE para a calibração. Os valores do calibrador tornaram-se rastreáveis ao coeficiente de extinção molar do método FAPGG de Beneteau B, Baudin B et al. [15]. É possível obter informações específicas sobre cada lote, mediante pedido. Utilizar o DiaSys TruLab ACE Level 1 e Level 2 para o controlo de qualidade interno. Todos os valores-alvo dos controlos são rastreáveis ao sistema de reagente/calibrador da DiaSys. O controlo de qualidade deve ser realizado após a calibração. Os intervalos e limites de controlo devem ser adaptados às necessidades específicas de cada laboratório. Os resultados devem situar-se dentro dos intervalos definidos. Cumprir os requisitos legais e as diretrizes aplicáveis. Cada laboratório deve definir medidas corretivas em caso de desvios na recuperação do controlo.

| | N.º de cat. | Dimensão de kit |
|---|---|---|
| TruCal ACE | 1 7600 99 10 046 | 3 × 1 mL |
| TruLab ACE Level 1 | 5 9300 99 10 046 | 3 × 1 mL |
| TruLab ACE Level 2 | 5 9310 99 10 046 | 3 × 1 mL |

## Características de desempenho

**Dados avaliados no BioMajesty® JCA-BM6010/C**

| | |
|---|---|
| Intervalo de medição de 5 U/L a 175 U/L. A linearidade ≤ 5 U/L é indicada com uma margem de ± 30%; a linearidade > 5 U/L, com uma margem de ± 10%.<br>Se os valores excederem este intervalo, as amostras devem ser diluídas<br>1 + 1 com solução NaCl (9 g/L) e o resultado deve ser multiplicado por 2. | |
| Limite de deteção** | 5 U/L |
| Limite de quantificação** | 5 U/L |
| Estabilidade no aparelho | 12 semanas |
| Estabilidade de calibração | 9 dias |

| **Interferência por** | **Interferências ≤ 15% até** | **Concentração do analito [U/L]** |
|---|---|---|
| **Ácido ascórbico** | 50 mg/dL | 38,0 |
| | 50 mg/dL | 93,9 |
| **Bilirrubina** (conjugada) | 30 mg/dL | 32,4 |
| | 30 mg/dL | 85,1 |
| **Bilirrubina** (não conjugada) | 12,5 mg/dL | 37,1 |
| | 12,5 mg/dL | 97,7 |
| **Hemoglobina** | 200 mg/dL | 32,3 |
| | 200 mg/dL | 86,1 |
| **Hemólise** | 600 mg/dL | 33,0 |
| | 600 mg/dL | 87,2 |
| **L-cisteína** | 35 mg/dL | 34,9 |
| | 35 mg/dL | 88,1 |
| **Lipemia** (triglicéridos) | 1000 mg/dL | 33,2 |
| | 1000 mg/dL | 91,2 |
| **Magnésio** | 30 mg/dL | 35,3 |
| | 30 mg/dL | 96,0 |
| **N-acetilcisteína** (NAC) | 500 mg/L | 35,1 |
| | 500 mg/L | 95,5 |
| **Ácido úrico** | 23,5 mg/dL | 35,3 |
| | 23,5 mg/dL | 88,5 |
| **Zinco** | 200 µg/dL | 35,1 |
| | 200 µg/dL | 96,2 |

| **Precisão** | | | |
|---|---|---|---|
| **Repetibilidade (n=80)** | **Amostra 1** | **Amostra 2** | **Amostra 3** |
| Média [U/L] | 29,1 | 64,6 | 121 |
| CV [%] | 1,60 | 1,38 | 1,60 |
| **Intralaboratorial (n=80)** | **Amostra 1** | **Amostra 2** | **Amostra 3** |
| Média [U/L] | 29,1 | 64,6 | 121 |
| CV [%] | 3,58 | 2,87 | 2,77 |
| **Reprodutibilidade (n=75, n.º de instrumentos=3)** | **Amostra 1** | **Amostra 2** | **Amostra 3** |
| Média [U/L] | 38,0 | 55,2 | 145 |
| CV [%] | 5,30 | 4,67 | 2,80 |

| **Comparação de método (n=100)** | |
|---|---|
| Teste x | Concorrente ACE (ARCHITECT) |
| Teste y | DiaSys ACE FS (BioMajesty® JCA-BM6010/C) |
| Declive | 0,845 |
| Interceção | 8,84 U/L |
| Coeficiente de correlação | 0,970 |

| Exatidão |
|---|
| Como não existe nenhum material de referência nem método de referência disponível para a medição da atividade de ACE, a exatidão é demonstrada através de uma comparação com um método estabelecido no mercado (consultar a secção Comparação de método). |

** de acordo com o documento EP17-A2 do CLSI, vol. 32, n.º 8

## Intervalo de referência

Numa população saudável, espera-se normalmente que os valores de ACE sejam < 14,7 IU/L (percentil 95) [16].

Neste estudo, foi definido um valor-limite de 14,7 IU/L para obter uma sensibilidade (78,1%) e uma especificidade (81,7%) ideais na deteção da sarcoidose. Com uma prevalência de sarcoidose de 14% no genótipo DD, isto resulta num VPP de 23% e num VPN de 98,2% [16].

Probabilidade positiva LR+ = (Sensibilidade/(1-Especificidade)) ≥ 4,27

Probabilidade negativa LR- = ((1-Sensibilidade)/Especificidade) ≤ 0,27

**NOTA:** A atividade sérica de ACE depende fortemente do genótipo do paciente.

Um estudo realizado com 150 indivíduos aparentemente saudáveis (idades entre os 19 e os 66 anos) abordou este tema e investigou os intervalos de referência para a atividade de ACE em função do genótipo. O intervalo de referência geral foi definido entre 13,3 e 63,9 U/L, e os intervalos correspondentes para os diferentes genótipos foram 12,3 a 65,6 U/L (DD), 9,5 a 49,5 U/L (ID) e 9,6 a 28,7 U/L (II) [6]. Devido à relação entre as frequências genotípicas de ACE em diferentes populações e regiões geográficas, os intervalos de referência apresentados servem apenas a título orientativo.

Cada laboratório deve verificar se os intervalos de referência são transferíveis à sua própria população de pacientes e, se necessário, definir os seus próprios intervalos de referência.

## Literatura


1. Lieberman J. Elevation of serum angiotension-converting-enzyme (ACE) level in sarcoidosis. Am J Med. 1975;59:356-372.
2. Ainslie GM, Benatar SR. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis: sensitivity and specificity in diagnosis: correlations with disease activity, duration, extra-thoracic involvement, radiographic type and therapy. Q J Med. 1985;55(218):253-270.
3. Shen XZ, Billet S, Lin C, et al. The carboxypeptidase ACE shapes the MHC class I peptide repertoire. Nat Immunol. 2011;11:1078-1085.
4. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. J. Clin. Invest. 1990;86,1343-1346.
5. Muller BR. Analysis of serum angiotensin-converting enzyme. Ann Clin Biochem. 2002;39:436-443.
6. Camós S, Jesús Cruz M, Morell F, et al. Genetic-based reference values for angiotensin-converting enzyme (ACE) according to I/D polymorphism in a Spanish population sample. Clin Chem Lab Med. 2012;50(10):1749-1753.
7. Saab YB, Gard PR, Overall ADJ. The geographic distribution of the ACE II genotype: a novel finding. Gen Res. 2007;89(4):259-267.
8. Stouten K, van de Werken M, Tchetverikov I, et al. Extreme elevation of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) activity: always consider familial ACE hyperactivity. Ann Clin Biochem. 2014;51(2):289-293.
9. Kasahara Y, Ashihara Y. Colorimetry of angiotensin I converting enzyme activity in serum. Clin Chem. 1981;27(11): 1922-1925.
10. Young DS. Effects on Clinical Laboratory Tests - Drugs Disease, Herbs & Natural Products, https://clinfx.wiley.com/aaccweb/aacc/, accessed in July 2025. Published by AACC Press and John Wiley and Sons, Inc.
11. Young DS. Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests. 5th ed. Volume 1 and 2. Washington, DC: The American Association for Clinical Chemistry Press 2000.
12. Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
13. Wysocki J, Ye M, Soler JM, et al. ACE and ACE2 Activity in Diabetic Mice. Diab. 2006;55(7):2132-2139.
14. Guder WG, da Fonseca-Wollheim F, Heil W, et al. The Quality of Diagnostic Samples, Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin. 3rd ed; 2010. p. 34-35.
15. Beneteau B, Baudin B, Morgant G, et al. Automated kinetic assay of angiotensin-converting enzyme in serum. Clin Chem. 1986;32(5):884-886.
16. Kawai H, Naruse H, Sarai M, et al. Serum angiotensin-converting enzyme levels indicating early sarcoidosis diagnosis and immunosuppressive therapy efficacy. ESC Heart Fail. 2023;10(3):1803-1810.


As adições e/ou alterações no documento são realçadas a cinzento. As eliminações são comunicadas através de informações ao cliente, indicando o n.º da edição do folheto informativo/instruções de utilização.

IVD CE 0197


DiaSys Diagnostic Systems GmbH
Alte Strasse 9 65558 Holzheim Alemanha
www.diasys-diagnostics.com


* Fluid Stable = Estável em fluido