LZI Fentanyl Enzyme Immunoassay

Para a Beckman Coulter, Inc.

REF C68809 (Kit R_1/R_2 de 100/37,5 mL)

2-8 °C

IVD Apenas para uso em diagnóstico in vitro

Lin-Zhi International, Inc.

Apenas para vendas fora dos EUA (Outside the United States, OUS)

Finalidade

O Imunoensaio Enzimático de Fentanilo LZI para a Beckman Coulter Inc. destina-se à determinação qualitativa e semiquantitativa de norfentanilo na urina humana, com um valor de cutoff de 5 ng/mL calibrado em relação à norfentanilo. O ensaio foi concebido para utilização com vários analisadores químicos clínicos automáticos.

O ensaio oferece apenas um resultado analítico preliminar. Um método de confirmação químico alternativo mais específico (p. ex., cromatografia gasosa ou líquida e espectrometria de massa) deve ser utilizado para obter um resultado analítico confirmado. (1, 2). Relativamente a qualquer resultado de testes de abuso de drogas, deve ser aplicado o raciocínio clínico e a avaliação por um profissional, particularmente quando o resultado do teste preliminar é positivo.

Resumo e Explicação sobre o Teste

O fentanilo é um importante analgésico opioide utilizado globalmente em intervenções cirúrgicas, constituindo uma substância controlada (3). O fentanilo é mais frequentemente encontrado sob a forma de adesivos aplicáveis sobre a pele, «rebuçados» que podem ser dissolvidos na boca através da membrana mucosa ou pode ser administrado por via endovenosa. É 50-100 vezes mais potente do que a morfina (4, 5) e já foram comunicados previamente casos de abuso de fentanilo por injeção endovenosa, inalação e aplicação oral ou nasal (6). O fentanilo é utilizado no tratamento de dor aguda e crónica, habitualmente em doentes que já não respondem a doses elevadas de opioides menos potentes como a morfina e a oxicodona. Devido à sua potência e ampla disponibilidade como fármaco medicamente prescrito, o fentanilo tem sido objeto de abuso e de utilização indevida por profissionais de saúde, doentes de gestão de dor e abusadores recreativos (7).

Devido à curta semivida até à sua eliminação e a uma metabolização de aproximadamente 90 %, é difícil detetar o fentanilo na urina (8). O fentanilo sofre uma extensa biotransformação hepática em metabolitos gerados por reações de hidrólise, N-desalquilação ou hidroxilação (9). Com uma dose endovenosa de fentanilo, são excretados no máximo 85 % na urina durante um período de 3 a 4 dias com 0,4-6 % sendo eliminados sob a forma de fentanilo inalterado e 26-55 % sob a forma do metabolito norfentanilo (10).

Os análogos do fentanilo também apresentam atividades analgésicas de potência elevada. Foram publicados diversos relatórios sobre o abuso de compostos modificados relacionados com o fentanilo como drogas sintéticas (11-13).

Outros análogos disponíveis do fentanilo associados a abuso e intoxicação grave incluem o butiril fentanilo e o 4-fluorobutiril fentanilo (14-18).

Princípio do Ensaio

O ensaio de Fentanilo LZI é um reagente líquido pronto a ser utilizado para imunoensaio enzimático homogéneo. O ensaio é baseado na competição entre o fármaco presente na amostra e o fármaco marcado com a enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PDH) segundo uma quantidade fixa de anticorpo no reagente (19). A atividade enzimática diminui após a ligação ao anticorpo, e a concentração do fármaco na amostra é então medida relativamente à atividade enzimática. Em caso de ausência de droga na amostra, o conjugado da G6PDH marcada com fentanilo liga-se ao anticorpo e a atividade enzimática é inibida. Por outro lado, quando o fármaco se encontra presente na amostra, o anticorpo liga-se ao fármaco livre; a G6PDH marcada com fentanilo não ligado apresenta então a sua máxima atividade enzimática. As enzimas ativas convertem o dinucleótido de nicotinamida e adenina (NAD) em NADH, o que resulta numa alteração da absorção que pode ser medida por espectrofotometria a 340 nm.

Reagentes Fornecidos

Reagente Anticorpo/Substrato (R_1): Contém um anticorpo antifentanilo monoclonal de rato, glicose-6-fosfato (G6P), dinucleótido de nicotinamida e adenina (NAD), estabilizadores e azida de sódio (0,09 %) a atuar como conservante.

Reagente Conjugado Enzima-Fármaco (R_2): Contém glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PDH) marcada com fentanilo em tampão com azida de sódio (0,09 %) a atuar como conservante.

Calibradores e Controlos*

**Os calibradores e os controlos são vendidos separadamente ou incluídos num conjunto semiquantitativo, e contêm urina humana negativa com azida de sódio a atuar como conservante.*

Calibragem Qualitativa	REF
Calibrador Qualitativo de Norfentanilo (NFEN) LZI Calibrador NFEN de «cutoff» (5 ng/mL)	C68810

Calibragem Semiquantitativa	REF
Calibrador Negativo Universal LZI	C68807
Conjunto de Calibrador Semiquantitativo de Norfentanilo LZI Calibrador NFEN baixo (2,5 ng/mL) Calibrador NFEN de «cutoff» (5 ng/mL) Calibrador NFEN intermédio (10 ng/mL) Calibrador NFEN elevado (20 ng/mL)	C68811

Controlos	REF
Controlo de Norfentanilo (NFEN) LZI de Nível 1 Controlo de NFEN de Nível 1 (3,75 ng/mL)	C68821
Controlo de Norfentanilo LZI de Nível 2 Controlo de NFEN de Nível 2 (6,25 ng/mL)	C68822

Outros

EM FORMA DE CUNHA	REF
Kit de Frasco OSR, 20 x 60 mL	63093
Kit de Frasco OSR, 20 x 30 mL	63094

Precauções e Advertência

- *Este teste destina-se apenas à utilização em diagnósticos in vitro. Nocivo por ingestão.*
- *O reagente contém azida de sódio a atuar como conservante, que pode originar compostos explosivos em linhas de drenagem metálicas. Ao eliminar estes tipos de reagentes ou resíduos, lave sempre com grandes quantidades de água para prevenir o acúmulo de azida. Consulte o boletim do National Institute for Occupational Safety and Health: Perigos de Explosão da Azida (20).*
- *Não utilize os reagentes após a data de validade.*

Preparação e Armazenamento dos Reagentes

Os reagentes estão prontos a serem utilizados. Não é necessária nenhuma preparação do reagente. Todos os componentes do ensaio devem ser refrigerados a uma temperatura de 2-8 ºC quando não estiverem a ser utilizados.

Recolha e Manuseamento de Amostras

Devem ser utilizados espécimes de urina frescos no teste. Caso a amostra não possa ser imediatamente analisada, poderá ser refrigerada a 2-8 ºC durante um período máximo de quatro semanas (19) ou armazenada à temperatura ambiente durante um período máximo de quatro semanas (21, 22). Para armazenar durante um período mais prolongado, refrigere a -20 ºC e descongele antes da utilização. Estudos demonstraram que as amostras de norfentanilo na urina são estáveis a -20 ºC durante um período máximo de seis meses (23).

As declarações sobre a estabilidade das amostras são suportadas por dados experimentais obtidos pelo fabricante ou baseadas em literatura de referência, mas apenas para as temperaturas/períodos apresentados na ficha de métodos. É da responsabilidade de cada laboratório utilizar todas as referências disponíveis e/ou realizar os estudos próprios para determinar os critérios de estabilidade específicos para o laboratório.

Deve permitir-se que a temperatura das amostras seja equilibrada com a temperatura ambiente (18-25 ºC) para proceder aos testes. Amostras com elevado grau de turvação devem ser centrifugadas antes de serem analisadas. A adulteração poderá originar resultados erróneos. Caso se suspeite de adulteração da amostra, obtenha uma nova amostra e envie ambas para o laboratório para serem testadas.

Manuseie todas as amostras de urina como se estas fossem potencialmente infecciosas.

Instrumento

Podem ser utilizados analisadores químicos clínicos capazes de manter uma temperatura constante, pipetar as amostras, misturar os reagentes, medir taxas enzimáticas a 340 nm e temporizar a reação com exatidão para efetuar este imunoensaio homogéneo.
As características de desempenho apresentadas neste folheto informativo foram validadas no AU680 da Beckman Coulter.

Procedimento do Ensaio

Os analisadores com as especificações indicadas acima são adequados para efetuarem este imunoensaio enzimático homogéneo. Consulte os parâmetros específicos utilizados para cada analisador antes de efetuar o ensaio. São necessárias etapas adicionais de lavagem, pelo que deverá consultar a ficha de parâmetros específicos do analisador.
Para efetuar uma análise qualitativa, utilize o calibrador de «cutoff» de 5 ng/mL. O «cutoff» encontra-se normalizado nos 100. Amostras positivas são ≥ 100 e são marcadas com um (P).
Para efetuar uma análise semiquantitativa, utilize os cinco calibradores, incluindo o calibrador negativo universal.
A recalibragem deve ser efetuada após uma mudança do frasco do reagente ou do lote dos reagentes ou dos calibradores. Estão disponíveis dois níveis de controlos para monitorizar o nível de «cutoff»: 3,75 ng/mL e 6,25 ng/mL.

Calibragem e Controlo de Qualidade

As boas práticas de laboratório recomendam a utilização de pelo menos dois níveis de amostras de controlo (um controlo positivo e um negativo próximo do «cutoff») para garantir o desempenho adequado do ensaio. Os controlos devem ser aplicados em cada nova calibragem e após procedimentos específicos de manutenção ou de resolução de problemas, conforme detalhado no manual do sistema do instrumento. Cada laboratório deve estabelecer a sua própria frequência de controlo. Caso sejam observadas quaisquer tendências ou uma alteração súbita no valor do controlo, avalie todos os parâmetros operacionais ou entre em contacto com o Representante Local da Beckman Coulter para obter apoio adicional. Os laboratórios devem cumprir todas as leis federais, estaduais e locais, bem como todas as diretrizes e regulamentos.

Resultados

Nota: Um resultado do teste preliminar positivo não significa necessariamente que uma pessoa tomou um fármaco específico, assim como um resultado de teste negativo não significa necessariamente que alguém não tomou um fármaco específico. Existem diversos fatores que podem influenciar a fiabilidade dos testes a drogas.

Qualitativos: O calibrador de «cutoff», que contém 5 ng/mL de norfentanilo, é utilizado como referência para distinguir as amostras preliminares positivas das negativas. Uma amostra com uma alteração de absorvência (ΔmAU) igual ou superior à obtida com o calibrador de «cutoff» é considerada preliminar positiva. Uma amostra com uma alteração de absorvência (ΔmAU) inferior à obtida com o calibrador de «cutoff» é considerada negativa.

Semiquantitativos: O modo semiquantitativo destina-se a
(1) habilitar os laboratórios a determinar uma diluição apropriada do espécime para verificação através de um método de confirmação como GC-MS e LC-MS, ou
(2) permitir aos laboratórios estabelecerem procedimentos de controlo de qualidade.
Quando é necessária uma concentração aproximada, deve ser estabelecida uma curva de calibragem com cinco calibradores. A concentração de norfentanilo na amostra pode então ser estimada a partir da curva de calibragem.

Limitações

1. *O ácido bórico a 1 % p/V poderá causar resultados falsos negativos. Não é recomendada a utilização do ácido bórico como conservante da urina.*
2. *O dextrometorfano poderá causar resultados falsos positivos em concentrações superiores a 25 000 ng/mL.*
3. *Um resultado preliminar positivo deste ensaio indica apenas a presença de norfentanilo e não se encontra necessariamente correlacionado com a extensão dos efeitos fisiológicos e psicológicos (p. ex., intoxicação). O teste não se destina à quantificação dos analitos individuais em amostras.*
4. *Um resultado do teste negativo não significa necessariamente que uma pessoa não abusou de drogas.*
5. *Deve ter-se cuidado ao comunicar os resultados, uma vez que inúmeros fatores (p. ex., a ingestão de líquidos, ou interferentes endógenos ou exógenos) poderão influenciar o resultado do teste de urina.*
6. *Resultados preliminares positivos devem ser confirmados por outros métodos analíticos afirmativos (p. ex., cromatografia), preferencialmente GC-MS ou LC-MS.*
7. *O teste foi concebido para ser utilizado apenas com urina humana.*
8. *O teste não se destina à monitorização do consumo de fármacos (em regime terapêutico).*

Características Típicas de Desempenho

Os resultados apresentados abaixo foram obtidos com um único analisador químico automático AU680 da Beckman Coulter.

Exatidão:

Análise semiquantitativa: As concentrações seguintes foram determinadas com curvas de referência a partir de cinco calibradores. Os resultados típicos foram medidos em ng/mL.

Concentração	Durante a execução (N=22)			Exatidão total (N=88)		
	Média	DP	% CV	Média	DP	% CV
0 ng/mL	0,0	0,2	N/A	0,0	0,2	N/A
1,25 ng/mL	1,4	0,2	13,6 %	1,4	0,2	15,8 %
2,5 ng/mL	2,6	0,2	6,1 %	2,6	0,2	8,4 %
3,75 ng/mL	3,8	0,2	5,3 %	3,8	0,2	6,3 %
5 ng/mL	5,2	0,2	3,5 %	5,2	0,2	4,6 %
6,25 ng/mL	6,4	0,2	3,6 %	6,4	0,3	4,9 %
7,5 ng/mL	8,0	0,3	3,3 %	8,0	0,3	3,7 %
8,75 ng/mL	9,2	0,2	2,0 %	9,2	0,3	2,8 %
10 ng/mL	10,2	0,4	3,8 %	10,2	0,5	4,4 %

«Cutoff» de 5 ng/mL		Durante a execução (N=22)		Entre execuções (N=88)	
Concentração	% de «Cutoff»	N.º de amostras	Resultado do EIA	N.º de amostras	Resultado do EIA
0 ng/mL	-100,0 %	22	22 Neg.	88	88 Neg.
1,25 ng/mL	-75,0 %	22	22 Neg.	88	88 Neg.
2,5 ng/mL	-50,0 %	22	22 Neg.	88	88 Neg.
3,75 ng/mL	-25,0 %	22	22 Neg.	88	88 Neg.
5 ng/mL	100,0 %	22	3 Neg./ 19 Pos.	88	24 Neg./ 64 Pos.
6,25 ng/mL	+25,0 %	22	22 Pos.	88	88 Pos.
7,5 ng/mL	+50,0 %	22	22 Pos.	88	88 Pos.
8,75 ng/mL	+75,0 %	22	22 Pos.	88	88 Pos.
10 ng/mL	+100,0 %	22	22 Pos.	88	88 Pos.

Análise qualitativa: Foram avaliadas as seguintes concentrações. Os resultados qualitativos típicos (medidos por ΔOD, mAU) são os seguintes:

Concentração	Durante a execução (N=22)			Exatidão total (N=88)		
	Média	DP	% CV	Média	DP	% CV
0 ng/mL	-11,1 %	4,3	N/A	-11,1 %	5,2	N/A
1,25 ng/mL	12,2	3,2	26,9 %	12,2	3,8	31,2 %
2,5 ng/mL	34,1	3,3	9,9 %	34,1	4,1	12,0 %
3,75 ng/mL	52,3	3,9	7,6 %	52,3	5,0	9,7 %
5 ng/mL	71,9	3,2	4,5 %	71,9	4,5	6,3 %
6,25 ng/mL	92,5	3,4	3,6 %	92,5	4,1	4,4 %
7,5 ng/mL	115,2	4,1	3,6 %	115,2	4,7	4,1 %
8,75 ng/mL	132,6	3,7	2,8 %	132,6	4,3	3,2 %
10 ng/mL	146,9	3,3	2,3 %	146,9	4,0	2,7 %

Análise qualitativa: Foram avaliadas as seguintes concentrações. Os resultados qualitativos típicos (medidos por ΔOD, mAU) são os seguintes:

«Cutoff» de 5 ng/mL		Durante a execução (N=22)		Entre execuções (N=88)	
Concentração	% de «Cutoff»	N.º de amostras	Resultado do EIA	N.º de amostras	Resultado do EIA
0 ng/mL	0 %	22	22 Neg.	88	88 Neg.
1,25 ng/mL	25 %	22	22 Neg.	88	88 Neg.
2,5 ng/mL	50 %	22	22 Neg.	88	88 Neg.
3,75 ng/mL	75 %	22	22 Neg.	88	88 Neg.
5 ng/mL	100 %	22	20 Neg./ 2 Pos.	88	62 Neg./ 26 Pos.
6,25 ng/mL	125 %	22	22 Pos.	88	88 Pos.
7,5 ng/mL	150 %	22	22 Pos.	88	88 Pos.
8,75 ng/mL	175 %	22	22 Pos.	88	88 Pos.
10 ng/mL	200 %	22	22 Pos.	88	88 Pos.

Exatidão: Cento e um (101) espécimes clínicos de urina inalterada foram testados com o Imunoensaio Enzimático de Fentnailo LZI e confirmados por LC-MS. Os espécimes com uma concentração de norfentanilo superior a 5 ng/mL por LC-MS definem-se como positivos, enquanto espécimes com concentrações de norfentanilo inferiores a 5 ng/mL por LC-MS definem-se como negativos na tabela apresentada abaixo. As amostras próximas do «cutoff» encontram-se definidas como ±50 % do valor de «cutoff». Os resultados da correlação encontram-se resumidos de seguida:

Estudo de exatidão semiquantitativo:

«Cutoff» de 5 ng/mL	Neg.	< 50 % do valor de «cutoff»	Neg. próxima do «cutoff»	Pos. próxima do «cutoff»	Pos. elevada	% Concordância
Positiva	0	1*	6**	8	41	100,0 %
Negativa	21	19	5	0	0	86,5 %

A tabela seguinte resume o resultado das amostras discordantes:

«Cutoff» de 5 ng/mL	Norfentanilo LC-MS (ng/mL)	LC-MS	EIA LZI (ng/mL)	EIA LZI
38*	1,5	Neg.	6,1	Pos.
44**	3,0	Neg.	6,0	Pos.
46**	3,3	Neg.	9,6	Pos.
47**	3,5	Neg.	14,0	Pos.
48**	3,8	Neg.	18,5	Pos.
50**	4,2	Neg.	9,6	Pos.
52**	4,6	Neg.	15,7	Pos.

Estudo de exatidão qualitativo:

«Cutoff» de 5 ng/mL	Neg.	< 50 % do valor de «cutoff»	Neg. próxima do «cutoff»	Pos. próxima do «cutoff»	Pos. elevada	% Concordância
Positiva	0	1*	6**	8	41	100,0 %
Negativa	21	19	5	0	0	86,5 %

A tabela seguinte resume o resultado das amostras discordantes:

«Cutoff» de 5 ng/mL	Norfentanilo LC-MS (ng/mL)	LC-MS	EIA LZI (mAU)	Valor de «cutoff» (mAU)	EIA LZI
38*	1,5	Neg.	76,7	68,5	Pos.
44**	3,0	Neg.	82,2	64,1	Pos.
46**	3,3	Neg.	121,9	68,5	Pos.
47**	3,5	Neg.	151,4	64,0	Pos.
48**	3,8	Neg.	192,4	64,0	Pos.
50**	4,2	Neg.	115,8	63,1	Pos.
52**	4,6	Neg.	162,2	68,5	Pos.

Especificidade: várias substâncias potencialmente interferentes foram testadas quanto a reatividade cruzada com o ensaio. A matriz de calibradores da urina sem drogas foi enriquecida com os compostos de teste em várias concentrações e avaliada relativamente ao calibrador de «cutoff».
A tabela seguinte lista a concentração de cada composto de teste que apresentou uma resposta aproximadamente equivalente à do calibrador de «cutoff» (como positivo) ou a concentração máxima do composto testado que apresentou uma resposta abaixo da do calibrador de «cutoff» (como negativo). Os compostos testados a concentrações elevadas com resultados abaixo do valor de «cutoff» encontram-se listados como Não Detetado (ND).

Fentanilo e metabolitos:

Composto	Concentração testada (ng/mL)	Reatividade cruzada (%)	Resultado
Fentanilo	3,2	156,25 %	Positiva
Norfentanilo	5	100,0 %	Positiva

Compostos estruturalmente relacionados:

Composto	Concentração testada (ng/mL)	Reatividade cruzada (%)	Resultado
4-Fluoro-isobutiril fentanilo	35	14,29 %	Pos.
9-Hidroxi-risperidona	100 000	0,01 %	Neg.
Acetil fentanilo	7	71,43 %	Pos.
Acetil norfentanilo	100	5,00 %	Pos.
Acril fentanilo	3,5	142,86 %	Pos.
Alfentanilo	100 000	0,01 %	Neg.
Butiril fentanilo	3,5	142,86 %	Pos.
Butiril norfentanilo	35	14,29 %	Pos.
Oxalato de carfentanilo	100 000	0,01 %	Neg.
Cis-d, I 3-metilfentanilo	8,5	58,82 %	Pos.
Ciclopropil norfentanilo	20	25,00 %	Pos.
Despropionilfentanilo (4-ANPP)	100 000	0,01 %	Neg.
Furanil fentanilo	6	81,97 %	Pos.
Furanil norfentanilo	180	2,78 %	Pos.
(±)-β-Hidroxitiofentanilo	5	100,00 %	Pos.
Isobutiril fentanilo	20	25,00 %	Pos.
Isobutiril norfentanilo	400	1,25 %	Pos.
Hidroclorido de labetalol	100 000	0,01 %	Neg.
Metoxiacetil fentanilo	3,5	142,86 %	Pos.
MT-45	100 000	0,01 %	Neg.
N-benzil furanil norfentanilo	12	41,67 %	Pos.
N-benzil para-fluoro norfentanilo	4,2	119,05 %	Pos.
Oxalato de norcarfentanilo	100 000	0,01 %	Neg.
Ocfentanilo	3,5	142,86 %	Pos.
Para-fluorobutiril fentanilo (P-FBF)	5,5	90,91 %	Pos.
Para-fluorofentanilo	3,1	163,93 %	Pos.
Remifentanilo	100 000	0,01 %	Neg.
Risperidona	100 000	0,01 %	Neg.
Sufentanilo	100 000	0,01 %	Neg.

Compostos estruturalmente relacionados, continuação:

Composto	Concentração testada (ng/mL)	Reatividade cruzada (%)	Resultado
Tienil fentanilo	3,5	142,86 %	Pos.
Tiofentanilo	3,2	156,25 %	Pos.
Trans-d, I 3-metilfentanilo	6	83,33 %	Pos.
Trazodona	100 000	0,01 %	Neg.
U-47700	100 000	0,01 %	Neg.
Valeril fentanilo	95	5,26 %	Pos.
ω-1-Hidroxi fentanilo	320	1,56 %	Pos.

Compostos estruturalmente não relacionados:

Composto	[ ] enriquecida (ng/mL)	Concentração de norfentanilo enriquecido		
		0 ng/mL	Controlo de 3,75 ng/mL	Controlo de 6,25 ng/mL
(1S,2S)-(+)Pseudoefedrina	100 000	ND	Neg.	Pos.
6-Acetilmorfina	10 000	ND	Neg.	Pos.
Acetaminofeno	100 000	ND	Neg.	Pos.
Ácido Acetilsalicílico	100 000	ND	Neg.	Pos.
Amitriptilina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Besilato de Amlodipina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Amoxicilina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Atorvastatina	20 000	ND	Neg.	Pos.
Benzoilecgonina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Buprenorfina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Bupropiom	100 000	ND	Neg.	Pos.
Cafeína	100 000	ND	Neg.	Pos.
Carbamazepina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Cetirizina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Clorfeniramina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Clorpromazina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Clomipramina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Codeína	100 000	ND	Neg.	Pos.
d-Anfetamina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Desipramina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Dextrometorfano	40 000	Pos.	Pos.	Pos.
Difenidramina	100 000	ND	Neg.	Pos.
d-Metanfetamina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Duloxetina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Fluoxetina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Flufenazina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Gabapentina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Hidrocodona	100 000	ND	Neg.	Pos.
Hidromorfona	100 000	ND	Neg.	Pos.
Ibuprofeno	100 000	ND	Neg.	Pos.
Imipramina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Lisinopril	100 000	ND	Neg.	Pos.
Loratadina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Losartan	10 000	ND	Neg.	Pos.
l-Tiroxina	10 000	ND	Neg.	Pos.
MDA (3,4-metilenodioxiamfetamina)	100 000	ND	Neg.	Pos.
MDEA	100 000	ND	Neg.	Pos.
MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina)	100 000	ND	Neg.	Pos.
Meperidina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Metformina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Metadona	100 000	ND	Neg.	Pos.
Metoprolol	100 000	ND	Neg.	Pos.
Morfina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Nicotina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Nortriptilina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Omeprazol	100 000	ND	Neg.	Pos.
Oxazepam	100 000	ND	Neg.	Pos.
Oxicodona	100 000	ND	Neg.	Pos.
Oximorfona	100 000	ND	Neg.	Pos.
Fenciclidina (PCP)	100 000	ND	Neg.	Pos.
Fenobarbital	100 000	ND	Neg.	Pos.
Quetiapina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Ranitidina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Salbutamol (Albuterol)	100 000	ND	Neg.	Pos.
Sertralina	100 000	ND	Neg.	Pos.
THC-COOH (ácido 11-nor-delta-9-THC-9-carboxílico)	100 000	ND	Neg.	Pos.
Tramadol	100 000	ND	Neg.	Pos.
Zolpidem	10 000	ND	Neg.	Pos.

É possível que outras substâncias e/ou fatores não listados acima possam interferir com o teste e originar resultados falsos positivos.

A urina humana negativa combinada foi então enriquecida com o seguinte composto estruturalmente não relacionado, que demonstrou interferência a concentrações de ±25 % do «cutoff», a concentrações de ±50 % do «cutoff» (2,5 ng/mL e 7,5 ng/mL), para o ensaio. A interferência com o dextrometorfano ainda foi observada. Os resultados encontram-se resumidos na tabela seguinte:

Composto	[ ] enriquecido (ng/mL)	Concentração de norfentanilo enriquecido		
		0 ng/mL	2,5 ng/mL	7,5 ng/mL
Dextrometorfano	40 000	Pos.	Pos.	Pos.

Estudo da Interferência com Compostos Endógenos ou Conservantes:
A urina humana negativa combinada foi enriquecida com os seguintes compostos endógenos e os dois níveis de controlos (3,75 ng/mL e 6,25 (ng/mL) para o ensaio. A solução enriquecida foi avaliada relativamente ao calibrador de «cutoff».
Observou-se interferência com o ácido bórico. Não foi observada qualquer outra interferência significativa com estes compostos em concentrações fisiológicas de relevo, e as amostras enriquecidas apresentaram os resultados preliminar positivo/negativo correspondentes corretos relativamente ao valor de «cutoff» de 5 ng/mL. Os resultados encontram-se resumidos na tabela seguinte:

Substância endógena	[ ] enriquecida (mg/dL)	Concentração de norfentanilo enriquecido		
		0 ng/mL	Controlo de 3,75 ng/mL	Controlo de 6,25 ng/mL
Acetona	1000	Neg.	Neg.	Pos.
Ácido Ascórbico	1500	Neg.	Neg.	Pos.
Bilirrubina	2	Neg.	Neg.	Pos.
Ácido bórico	1000	Neg.	Neg.	Neg.
Cloreto de Cálcio (CaCl2)	300	Neg.	Neg.	Pos.
Ácido Cítrico (pH 3)	800	Neg.	Neg.	Neg.
Creatinina	500	Neg.	Neg.	Pos.
Etanol	1000	Neg.	Neg.	Pos.
Galactose	10	Neg.	Neg.	Pos.
γ-Globulina	500	Neg.	Neg.	Pos.
Glicose	3000	Neg.	Neg.	Pos.
Hemoglobina	300	Neg.	Neg.	Pos.
Ácido β-hidroxibutírico	100	Neg.	Neg.	Pos.
Albumina Humana	500	Neg.	Neg.	Pos.
Ácido Oxálico	100	Neg.	Neg.	Pos.
Cloreto de Potássio	6000	Neg.	Neg.	Neg.
Riboflavina	7,5	Neg.	Neg.	Pos.
Ureia	6000	Neg.	Neg.	Pos.
Ácido Úrico	10	Neg.	Neg.	Pos.
Azida de Sódio	1000	Neg.	Neg.	Pos.
Cloreto de Sódio	6000	Neg.	Neg.	Pos.

Estudo da Interferência com Compostos Endógenos ou Conservantes, continuação:
A urina negativa combinada foi então enriquecida com os seguintes compostos endógenos, que demonstraram interferência a concentrações de ±25 % do «cutoff», a concentrações de ±50 % do «cutoff» (2,5 ng/mL e 7,5 ng/mL), para o ensaio.
A interferência com o ácido bórico ainda foi observada a 1 % p/V. Os resultados encontram-se resumidos na tabela seguinte:

Substância endógena	[ ] enriquecida (mg/dL)	Concentração de norfentanilo enriquecido		
		0 ng/mL	2,5 ng/mL	7,5 ng/mL
Ácido bórico	1000	Neg.	Neg.	Neg.
Ácido Cítrico (pH 3)	800	Neg.	Neg.	Pos.
Cloreto de Potássio	6000	Neg.	Neg.	Pos.

Estudo de Interferência pelo pH: A urina negativa e a urina enriquecida com analitos dos dois níveis de controlos (3,75 ng/mL e 6,25 ng/mL) foram ajustadas relativamente aos níveis de pH e testadas pelo ensaio. As soluções com pH ajustado foram avaliadas relativamente ao calibrador de «cutoff». Não foi observada qualquer interferência significativa com estes níveis de pH, uma vez que todos os níveis de pH ajustados apresentaram os resultados preliminar positivo/negativo correspondentes corretos relativamente ao valor de «cutoff» de 5 ng/mL. Os resultados encontram-se resumidos na tabela seguinte:

pH	Concentração de norfentanilo enriquecido		
	0 ng/mL	Controlo de 3,75 ng/mL	Controlo de 6,25 ng/mL
pH 3	Neg.	Neg.	Pos.
pH 4	Neg.	Neg.	Pos.
pH 5	Neg.	Neg.	Pos.
pH 6	Neg.	Neg.	Pos.
pH 7	Neg.	Neg.	Pos.
pH 8	Neg.	Neg.	Pos.
pH 9	Neg.	Neg.	Pos.
pH 10	Neg.	Neg.	Pos.
pH 11	Neg.	Neg.	Pos.

Gravidade Específica: As amostras com gravidade específica entre 1,003 e 1,028 foram divididas em três porções e não enriquecidas ou enriquecidas com uma concentração de norfentanilo de 3,75 ou 6,25 ng/mL (concentração do controlo negativo e positivo, respetivamente). Estas amostras foram então avaliadas nos modos qualitativo e semiquantitativo. Não foi observada qualquer interferência.

Estabilidade do Reagente e dos Calibradores/Controlos em frasco aberto: Foram efetuados estudos de dados em tempo real sobre a estabilidade dos calibradores/controlos e do reagente em frasco aberto a baixas temperaturas (2-8 ºC) até ao 736º dia. Os resultados dos estudos em frasco aberto indicam que a degradação é mínima até ao 736º dia e, com base em dados obtidos em tempo real, sugerem uma estabilidade em frasco aberto durante um período máximo de 24 meses. Os calibradores/controlos e os reagentes em frasco aberto devem ser armazenados a 2-8 ºC para oferecerem o prazo de validade máximo.

Estabilidade dos calibradores/controlos em frasco fechado: Foram efetuados estudos de dados em tempo real sobre a estabilidade dos calibradores/controlos em frasco fechado a baixas temperaturas (2-8 ºC) até ao 736º dia. Os resultados de estudos em frasco fechado indicam que a degradação é mínima a baixas temperaturas (2-8 ºC) até ao 736º dia em comparação com o 1º dia. Os calibradores/controlos em frasco fechado devem ser armazenados a 2-8 ºC para oferecerem o prazo de validade máximo.

Símbolos Utilizados

EC REP	Representante Autorizado	LOT	Número de Lote
	Riscos Biológicos		Fabricante
CE	Marcação CE	REAGENT 1	R_1, Reagente Substrato/Anticorpo
	Consultar Instruções de Utilização	REAGENT 2	R_2, Reagente Conjugado Enzima-Fármaco
CONTENTS	Conteúdo	REF	Número de Referência
COO	País de Origem	SDS	Ficha de Dados de Segurança
	Data de Fabrico		Limites de Temperatura
GTIN	Número Global de Elemento Comercial	T.K.	Número do Kit de Teste
IVD	Dispositivo médico de diagnóstico *in vitro*		Data de Validade

Informações Adicionais

Para obter mais informações detalhadas acerca da série AU 8 e sistemas AU DxC, consulte o manual do sistema apropriado.

Uma vez que a Beckman Coulter não fabrica o reagente nem efetua o controlo de qualidade ou outros testes em lotes individuais, não é responsável pela qualidade dos dados obtidos, que depende do desempenho do reagente, por qualquer variabilidade entre lotes de reagente ou alterações de protocolo pelo fabricante.

As marcas comerciais registadas pertencem aos respetivos proprietários.

Danos durante o Envio

Notifique o Centro de Apoio Clínico da Beckman Coulter caso o produto apresente danos aquando da sua receção.

Bibliografia

1. Urine Testing for Drug of Abuse, National Institute on Drug Abuse (NIDA) Research Monograph 73, 1986.
2. Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Program, National Institute on Drug Abuse, Federal Register, **23**(82):7920-7970 (2017).
3. Ikeda R., Pelton C. Diversion programs for impaired physicians. *West J Med*, **152**: 617-621 (1990).

Bibliografia, continuação

4. Poklis A., Fentanyl: a review for clinical and analytical toxicologists. Clinical Toxicology, 33, 439–447 (1995).
5. Jaffe J.H., Martin W.R., Opioid analgesics and antagonists. In: Pharrnacological Basis of Therapeutics, 7th Ed. Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. New York: MacMillian, 517 (1985).
6. Ellenhorn M.D., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J, Fentanyl, in: Ellenhorns Medical Toxicology, Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Buenos Aires, Hong Kong, Munich, Sydney, Tokyo, Wroclaw, 416–420 (1997).
7. Atluri S., Sudarshan G., Manchikanti L., Assessment of the trends in medical use and misuse of opioid analgesics from 2004 to 2011. *Pain Physician*, 17, E119–E128 (2014).
8. McClain DA, Hug CC Jr., Intravenous fentanyl kinetics. *Clin Pharmacol Ther* **28**:106-114 (1980).
9. Hug C.C., Murphy M.R., Anesthesiology, 55 (1981) 369. T. Tateishi, A.J.J. Wood, F.P. Guengerich and M. Wood, Biochem. Pharmacol., 50 (1995) 1921.
10. Baselt R.C., Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, 10th edition. Biomedical Publications: Seal Beach, California; 846–849 (2014).
11. Baum R.M., New variety of street drugs poses growing problem. *Chem. Eng News* Sep **9**:7-16 (1985).
12. Suzuki S., Inoue, T., New abused drug “China White”. *Forensic Toxicol. News* **5**:5-12 (1987).
13. Heagy J.A., Identification of 4-propionoxy-4-phenyl-N-methylpiperidine. *Microgram* **15**: 181-186 (1982).
14. Poklis J., Poklis A., Wolf C., Hathaway C., Arbefeville E., Chrostowski L., Devers K., Hair L., Mainland M., Merves M., and Pearson J., *Journal of Analytical Toxicology*, **40**:703–708 (2016).
15. Backberg M., Beck O., Jonsson K.H., Helander A., Opioid intoxications involving butyryl fentanyl, 4-fluorobutyrfentanyl, and fentanyl from the Swedish STRIDA project. *Clinical toxicology*, **53**:609–617 (2015).
16. EMCDDA. European Drug Report 2014: Trends and developments 2014. Available at: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_228272_EN_TDAT14001ENN.pdf.
17. EMCDDA. (2015) New psychoactive substances in Europe. An update from the EU Early Warning System (March 2015). Available at: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_235958_EN_TD0415135ENN.pdf.
18. Helander A., Backberg M., Hulten P., Al-Saffer Y., Beck O., Detection of new psychoactive substance use among emergency room patients: results from Swedish STRIDA project. Forensic Science International, **243**;23–29(2014).
19. Rubenstein K.E., Schneider R.S., Ullman E.F., Homogeneous Enzyme Immunoassay: A New Immunochemical Technique, *Biochem Biophys Res Commun*, **47**: 846 (1972).
20. Sodium Azide. National Institute for Occupational Safety (NIOSH) Pocket Guide to Chemical Hazards Third Printing, September 2007. Available online at: https://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html
21. Hammargren, W.R. and G.L. Henderson. Analyzing normetabolites of the Fentanyls by Gas Chromatography/Electron Capture Detection. *J. of Anal. Tox*. **12**:183-191 (1988).
22. Thevis, M., Geyer, H., Bahr, D., and W. Schänzer. Identification of fentanyl, alfentanil, sufentanil, remifentanil and their major metabolites in human urine by liquid chromatography/tandem mass spectrometry for doping control purposes. *Eur. J. Mass Spectrom*. **11**:419–427 (2005).
23. Gonzales, E., Ng, G., Pesce, A., West, C., West, R., Mikel, C., Latyshev, S., and P. Almazan. Stability of pain-related medications, metabolites, and illicit substances in urine. *Clinica Chimica Acta* **416**:80–85 (2013).

Adições, remoções ou alterações encontram-se indicadas por uma barra de alteração disposta na margem.

Para obter instruções de utilização (incluindo versões traduzidas), aceda ao site:
https://www.lin-zhi.com/bci_applications/

Fabricante:
Lin-Zhi International, Inc.
2945 Oakmead Village Court
Santa Clara, CA 95051
EUA
Tel.: +1 (408) 970-8811
Fax: +1 (408) 970-9030
www.lin-zhi.com

EC REP **Rep. Europeu Autorizado na UE:**
CEpartner4U
Esdoornlaan 13
3951 DB Maarn
Países Baixos
www.cepartner4u.eu

CE

© Janeiro de 2021 Rev. 0

Impresso nos EUA