

LZI Ketamine Enzyme Immunoassay

Para a Beckman Coulter, Inc.

REF C68802 (Kit R₁/R₂ 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 Cetamina LZI para a Beckman Coulter Inc. destina-se à determinação qualitativa e semiquantitativa de norcetamina na urina humana, com um valor de cutoff de 50 ng/mL calibrado em relação à norcetamina. O ensaio foi concebido para utilização através de receita médica com vários analisadores químicos clínicos automáticos. O modo semiquantitativo tem a finalidade de permitir aos laboratórios determinar uma diluição apropriada da amostra para verificação por um método de confirmação como o GC-MS ou o LC-MS, ou permitir aos laboratórios estabelecer procedimentos de controlo de qualidade.

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 fármacos, deve ser aplicado o raciocínio clínico e a avaliação por um profissional, particularmente quando o resultado do teste é um positivo preliminar.

Resumo e Explicação sobre o Teste

A Cetamina [2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)-ciclohexanona] é um fármaco derivado da fenciclidina (PCP) e da ciclohexamina. Mecanicamente, atua como um antagonista não competitivo do recetor do N-metil-D-aspartato (NMDA). O recetor do NMDA está envolvido em input sensorial ao nível espinhal, talâmico, límbico e cortical (3, 4).

Foi demonstrado que a cetamina apresenta um conjunto de propriedades farmacológicas benéficas. É considerada primariamente um anestésico com um bom perfil de segurança (5). A sua principal desvantagem, que limita a sua utilização a nível clínico, é a ocorrência de reações de emergência ou efeitos dissociativos (p. ex., alucinações, sonhos vívidos, sensações flutuantes e delirium.) (3, 6). Recentemente, foi efetuada uma investigação exaustiva sobre as propriedades antidepressivas da cetamina (7-9).

A utilização frequente da cetamina pode conduzir à adição e dependência (10).

A cetamina é causa de efeitos narcóticos semelhantes à fenciclidina (PCP) e alucinogénios semelhantes à dietilamida do ácido lisérgico (LSD) (11, 12). O uso recreativo da cetamina como droga de «raves», festas e clubes noturnos aumentou ao longo do tempo, aumentando as preocupações públicas quanto aos seus potenciais perigos (13-15).

A cetamina é submetida a uma rápida N-desmetilação por enzimas microsómicas do citocromo P450 hepático, a CYP 3A4, CYP 2B6, e CYP 2C9, para formar o seu metabolito primário, a norcetamina, que é farmacologicamente ativa, bem como um metabolito inativo, a 6-hidroxi-norcetamina (16, 17). Uma pequena percentagem de cetamina inalterada (2,3%), norcetamina (1,6%) e dihidronorcetamina (16,2%) é eliminada através da urina, enquanto 80 % permanecem presentes sob a forma de conjugados glucorónicos dos metabolitos hidroxilados da cetamina (18-21). Conquanto a dihidronorcetamina se encontre presente em níveis elevados e durante um período de tempo mais longo do que a cetamina e a norcetamina na urina, a sua estabilidade é inferior, potencialmente limitando a sua utilidade na deteção de episódios de abuso de cetamina (22).

Princípio do Ensaio

O Imunoensaio Enzimático de Cetamina 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 (23). O conjugado de G6PDH marcada com o fármaco é rastreável relativamente a um padrão de cetamina disponível comercialmente, sendo designado como conjugado G6PDH marcada com cetamina. A atividade enzimática diminui após a ligação ao anticorpo, e a concentração de norcetamina na amostra é então medida relativamente à atividade enzimática. Em caso de ausência de cetamina e/ou norcetamina na amostra, o conjugado G6PDH marcada com cetamina liga-se ao anticorpo e a atividade enzimática é inibida. Por outro lado, quando a cetamina/norcetamina se encontra presente na amostra, o anticorpo liga-se à cetamina e/ou norcetamina livre; a G6PDH marcada com cetamina não ligada 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 (R₁): Contém um anticorpo anticetamina 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 (R₂): Contém glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PDH) marcada com cetamina tamponada 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 Norcetamina (NKET) LZI Calibrador de «Cutoff» de NKET (50 ng/mL)	C68804
Calibragem Semiquantitativa	REF
Calibrador Negativo Universal LZI	C68807
Conjunto de Calibrador Semiquantitativo de Norcetamina LZI Calibrador Baixo de NKET (25 ng/mL) Calibrador de «Cutoff» de NKET (50 ng/mL) Calibrador n.º 1 Intermédio de NKET (100 ng/mL) Calibrador n.º 2 Intermédio de NKET (250 ng/mL) Calibrador Elevado de NKET (500 ng/mL)	C68803
Controlos	REF
Controlo de Norcetamina LZI de Nível 1 Controlo de NKET de Nível 1 (37,5 ng/mL)	C68805
Controlo de Norcetamina LZI de Nível 2 Controlo de NKET de Nível 2 (62,5 ng/mL)	C68806

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 (24).
- 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 °C quando não estiverem a ser utilizados.

Recolha e Manuseamento de Amostras

Utilize amostras de urina fresca para o teste. Caso a amostra não possa ser imediatamente analisada, poderá ser refrigerada a 2-8 °C durante sete dias. Para armazenar durante um período mais prolongado, refrigere a -20 °C e descongele antes da utilização (22).

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 analisador clínico automático AU480 da Beckman Coulter.

Procedimento do Ensaio

Os analisadores com as especificações indicadas acima são adequados para efetuarem este imunoensaio enzimático homogêneo. Consulte os parâmetros específicos utilizados para cada analisador antes de efetuar o ensaio.

Para efetuar uma análise qualitativa, utilize o calibrador de «cutoff» de 50 ng/mL. O «cutoff» é normalizado para 100. Amostras positivas são ≥ 100 e são marcadas com um (P).

Para efetuar uma análise semiquantitativa, utilize os seis 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 controles para monitorizar cada nível de «cutoff». Utilize os controles de 37,5 ng/mL e 62,5 ng/mL para o nível de «cutoff» de 50 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 após cada nova calibragem e 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 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 fármacos.

Qualitativo: O calibrador de «cutoff», que contém 50 ng/mL de norcetamina, é utilizado como referência para distinguir as amostras positivas das negativas. Uma amostra com uma alteração de absorvência (Δ MAU) igual ou superior à obtida com o calibrador de «cutoff» é considerada positiva. Uma amostra com uma alteração de absorvência (Δ MAU) igual ou inferior à obtida com o calibrador de «cutoff» é considerada negativa.

Semiquantitativo: O modo semiquantitativo destina-se a (1) permitir aos laboratórios determinar uma diluição apropriada da amostra para verificação por um método de confirmação como o GC-MS ou o LC-MS, ou (2) permitir aos laboratórios estabelecer procedimentos de controlo de qualidade. Quando é necessária uma concentração aproximada, deve ser estabelecida uma curva de calibragem com seis calibradores. A concentração de norcetamina na amostra pode então ser estimada a partir da curva de calibragem.

Limitações

- Um resultado preliminar positivo deste ensaio indica apenas a presença de norcetamina. O teste não se destina à quantificação deste analito único em amostras.
- Um resultado preliminar positivo não indica necessariamente abuso do fármaco indicado.
- Um resultado do teste negativo não significa necessariamente que uma pessoa não consumiu drogas ilícitas.
- 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.
- Resultados preliminares positivos devem ser confirmados por outros métodos analíticos afirmativos (p. ex., cromatografia), preferencialmente GC-MS ou LC-MS.
- O teste foi concebido para ser utilizado apenas com urina humana.
- Este teste não deve ser utilizado para monitorização de fármacos em doses terapêuticas.

Características Típicas de Desempenho

Os resultados apresentados abaixo foram obtidos com um único analisador químico automático AU480 da Beckman Coulter.

Exatidão:

Análise semiquantitativa: As concentrações seguintes foram determinadas com curvas de referência a partir de cinco calibradores. Os resultados típicos (ng/mL) são os seguintes:

«Cutoff» de 50 ng/mL		Durante a execução (N = 22)		Entre execuções (N = 88)	
Norcetamina Concentração	% de «Cutoff»	N.º de amostras	Resultados do EIA	N.º de amostras	Resultados do EIA
0 ng/mL	0 %	22	22 Neg.	88	88 Neg.
12,5 ng/mL	25 %	22	22 Neg.	88	88 Neg.
25 ng/mL	50 %	22	22 Neg.	88	88 Neg.
37,5 ng/mL	75 %	22	22 Neg.	88	88 Neg.
50 ng/mL	100 %	22	3 Neg./ 19 Pos.	88	15 Neg./ 73 Pos.
62,5 ng/mL	125 %	22	22 Pos.	88	88 Pos.
75 ng/mL	150 %	22	22 Pos.	88	88 Pos.
87,5 ng/mL	175 %	22	22 Pos.	88	88 Pos.
100 ng/mL	200 %	22	22 Pos.	88	88 Pos.

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

«Cutoff» de 50 ng/mL		Durante a execução (N = 22)		Entre execuções (N = 88)	
Concentração de Norcetamina	% de «Cutoff»	N.º de amostras	Resultados do EIA	N.º de amostras	Resultados do EIA
0 ng/mL	0 %	22	22 Neg.	88	88 Neg.
12,5 ng/mL	25 %	22	22 Neg.	88	88 Neg.
25 ng/mL	50 %	22	22 Neg.	88	88 Neg.
37,5 ng/mL	75 %	22	22 Neg.	88	88 Neg.
50 ng/mL	100 %	22	1 Neg./ 21 Pos.	88	8 Neg./ 80 Pos.
62,5 ng/mL	125 %	22	22 Pos.	88	88 Pos.
75 ng/mL	150 %	22	22 Pos.	88	88 Pos.
87,5 ng/mL	175 %	22	22 Pos.	88	88 Pos.
100 ng/mL	200 %	22	22 Pos.	88	88 Pos.

Exatidão: Cento e onze (111) amostras de urina clínicas inalteradas e amostras combinadas de urina enriquecidas com norcetamina foram testadas com o Imunoensaio Enzimático de Cetamina LZI e os resultados confirmados com LC-MS. As amostras com uma concentração combinada de norcetamina e cetamina igual ou superior a 50 ng/mL por LC-MS são definidas como sendo positivas, e as amostras com uma concentração combinada de norcetamina e cetamina inferior a 50 ng/mL por LC-MS são definidas como sendo negativas na tabela abaixo apresentada. 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 semiquantitativa:

«Cutoff» de 50 ng/mL	Neg.	< 50 % do valor de «cutoff»	Neg. próxima do «cutoff»	Pos. próxima do «cutoff»	Pos. elevada	% Concor dância
Positiva	0	2*	2**	6	62	100,0 %
Negativa	20	4	15	0	0	90,7 %

A tabela seguinte resume os resultados das amostras semiquantitativas discordantes:

Amostra #	NKET LC-MS (ng/mL)	KET LC-MS (g/mL)	Total NKET + KET LC-MS (ng/mL)	Resultado Pos./Neg.	AU480 EIA Resultado Semiquantitativo (ng/mL)	Resultado Pos./Neg.
24*	17,0	0,0	17,0	-	227,9	+
26*	19,6	0,0	19,6	-	228,2	+
31**	14,3	12,8	27,1	-	133,2	+
34**	0,0	32,3	32,3	-	58,3	+

Estudo de exatidão qualitativa:

«Cutoff» de 50 ng/mL	Neg.	< 50 % do valor de «cutoff»	Neg. próxima do «cutoff»	Pos. próxima do «cutoff»	Pos. elevada	% Concor dância
Positiva	0	2*	2**	6	62	100,0 %
Negativa	20	4	15	0	0	90,7 %

A tabela seguinte resume os resultados das amostras qualitativas discordantes:

Amostra #	NKET LC-MS (ng/mL)	KET LC-MS (ng/mL)	Total NKET + KET LC-MS (ng/mL)	Resultado Pos./Neg.	AU480 EIA Resultado qualitativo (mAU)	Resultado Pos./Neg.
24*	17,0	0,0	17,0	-	308,2	+
26*	19,6	0,0	19,6	-	312,1	+
31**	14,3	12,8	27,1	-	190,8	+
34**	0,0	32,3	32,3	-	90,9	+

Média de «cutoff» de calibragem = 69,3 mAU

* Discordância entre a concentração negativa e a concentração dos <50 % do «cutoff» (0,1–24,9 ng/mL)

** Discordância entre a concentração dos 50 % de «cutoff» e concentração de «cutoff» (25–49,9 ng/mL)

Recuperação analítica: Para demonstrar a recuperação com a finalidade de diluição de amostra e controlo de qualidade da totalidade do intervalo de ensaio, foi diluída em série uma amostra combinada de urina sem drogas enriquecida com norcetamina a 500 ng/mL. Cada amostra foi enriquecida em dez (10) réplicas e a média foi utilizada para determinar a percentagem da recuperação comparativamente ao valor alvo esperado.

Concentração alvo (ng/mL)	Intervalo de concentração determinado (ng/mL)	Média de concentração determinada (ng/mL)	Média Recuperação (%)
500	494,5 – 523,6	506,9	101,4 %
450	470,1 – 492,2	480,8	106,8 %
400	436,7 – 469,2	449,7	112,4 %
350	380,8 – 399,0	390,8	111,7 %
300	318,1 – 345,4	330,3	110,1 %
250	240,5 – 256,8	247,4	99,0 %
200	206,9 – 212,7	210,1	105,0 %
150	157,0 – 162,0	159,9	106,6 %
100	96,4 – 102,0	98,3	98,3 %
50	47,3 – 54,3	48,9	97,8 %
7,5	6,4 – 9,1	8,2	108,9 %
0	0,4 – 3,9	2,2	N/A

Especificidade: várias substâncias potencialmente interferentes foram testadas quanto a reatividade cruzada com o ensaio. Os compostos do teste foram enriquecidos formando uma amostra combinada de urina sem drogas até alcançarem várias concentrações e avaliadas com a curva de calibragem do ensaio em modo qualitativo e semiquantitativo.

A lista seguinte apresenta a concentração de cada composto do teste que demonstrou uma resposta aproximadamente equivalente à do calibrador de «cutoff» (positivo) ou a concentração máxima do composto testado que demonstrou uma resposta abaixo da resposta do calibrador de «cutoff» (negativo). Os compostos testados a concentrações elevadas (100 000 ng/mL) com resultados abaixo do valor de «cutoff» são apresentados como «Não Detetado» (ND). Os compostos testados abaixo da concentração elevada (100 000 ng/mL) que demonstraram um resultado abaixo do valor de «cutoff» apresentam o valor «< %».

Cetamina e Metabólitos:

Reagente Cruzado	Concentração (ng/mL)	% Reatividade Cruzada
Norcetamina	50	100,00 %
Cetamina	25	200,00 %
Dihidronorcetamina	2000	2,50 %
Hidronorcetamina	100 000	ND

Compostos Relacionados Estruturalmente:

Reagente Cruzado	Concentração (ng/mL)	% Reatividade Cruzada
Desclorocetamina	1600	3,13 %
Metocetamina	100 000	0,05 %
Fenciclidina	100 000	0,05 %

Compostos Não Relacionados Estruturalmente:

Reagente Cruzado	Enriquecido (a) [] (ng/mL)	Concentração de Enriquecimento com Norcetamina		
		0 ng/mL	Controlo de 37,5 ng/mL	Controlo de 62,5 ng/mL
6-Acetil morfina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Acetamomifeno	100 000	ND	Neg.	Pos.
Ácido Acetilsalicílico	100 000	ND	Neg.	Pos.
Amitriptilina	50 000	<0,10 %	Neg.	Pos.
Besilato de Amlodipina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Amoxicilina	100 000	ND	Neg.	Pos.
d-Anfetamina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Atorvastatina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Benzolecogonina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Buprenorfina	50 000	<0,10 %	Neg.	Pos.
Bupropiom	100 000	ND	Neg.	Pos.
Cafeína	100 000	ND	Neg.	Pos.
Carbamazepina	10 000	<0,50 %	Neg.	Pos.
Carbamazepina-10,11-epóxido	10 000	<0,50 %	Neg.	Pos.

Compostos Não Relacionados Estruturalmente (cont.):

Reagente Cruzado	Enriquecido (a) [] (ng/mL)	Concentração de Enriquecimento com Norcetamina		
		0 ng/mL	Controlo de 37,5 ng/mL	Controlo de 62,5 ng/mL
Cetirizina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Clorfeniramina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Clorpromazina	10 000	<0,50 %	Neg.	Pos.
Clomipramina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Codéina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Desipramina	100 000	ND	Pos.	Pos.
(±)-10,11-Dihidro-10-Hidroxicarbamazepina	10 000	<0,50 %	Neg.	Pos.
Difenidramina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Duloxetina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Fentanilo (citrate)	10 000	<0,50 %	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	60 000	<0,08 %	Pos.	Pos.
Lisinopril	100 000	ND	Neg.	Pos.
Losartan	100 000	ND	Neg.	Pos.
Loratadina	100 000	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	Pos.	Pos.
Metformina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Metoprolol	100 000	ND	Neg.	Pos.
Metadona	100 000	ND	Neg.	Pos.
d-Metanfetamina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Morfina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Nalmefeno	100 000	ND	Neg.	Pos.
Nicotina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Norfentanilo	10 000	<0,50 %	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.
Oximorfina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Fenobarbital	100 000	ND	Neg.	Pos.
Prometazina	15 000	<0,33 %	Pos.	Pos.
(1S,2S)-(+)-Pseudoefedrina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Quetiapina	50 000	<0,10 %	Neg.	Pos.
Ranitidina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Salbutamol (Albuterol)	100 000	ND	Neg.	Pos.
Sertralina	100 000	ND	Neg.	Pos.
THC-COOH (11-nor-9-carboxi-delta-9-tetrahidrocanabinol)	100 000	ND	Neg.	Pos.
l-Tiroxina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Tramadol	100 000	ND	Neg.	Pos.
Zolpidem	10 000	<0,50 %	Neg.	Pos.

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

Os compostos que se seguem demonstraram interferência a ± 25 % das concentrações de «cutoff», tendo sido utilizados no enriquecimento de urina negativa e para o ensaio a ± 50 % da concentração de «cutoff» (25 ng/mL e 75 ng/mL). Os resultados encontram-se resumidos na tabela seguinte:

Reagente Cruzado	Enriquecido (a) [] (ng/mL)	Concentração de Enriquecimento com Norcetamina		
		0 ng/mL	25 ng/mL	75 ng/mL
Desipramina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Imipramina	60 000	<0,08 %	Neg.	Pos.
Meperidina	100 000	ND	Neg.	Pos.
Quetiapina	50 000	<0,10 %	Neg.	Pos.
Prometazina	15 000	<0,33 %	Neg.	Pos.
Carbamazepina	10 000	<0,50 %	Neg.	Pos.

Estudo da Interferência com o Composto por Substâncias Endógenas ou Conservantes:

Várias substâncias endógenas e conservantes potencialmente interferentes foram testadas quanto a interferência com o ensaio. Cada composto do teste foi dividido em três porções e não enriquecido ou enriquecido com uma concentração de norcetamina de 37,5 ou 62,5 ng/mL (as concentrações de controlo negativo e positivo, respetivamente). Estas amostras foram então avaliadas nos modos semiquantitativo e qualitativo. Apenas o conservante Ácido Bórico (1 % p/V) demonstrou interferir com o ensaio.

Estudo da Interferência com o Composto por Substâncias Endógenas ou Conservantes (cont.):

Substância endógena ou conservante	Enriquecido(a) [] (mg/dL)	Concentração de Enriquecimento com Norcetamina		
		0 ng/mL	Controlo de 37,5 ng/mL	Controlo de 62,5 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 (CaCl ₂)	300	Neg.	Neg.	Pos.
Ácido Cítrico (pH 3)	800	Neg.	Neg.	Pos.
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-hidroxiacético	100	Neg.	Neg.	Pos.
Albumina Humana	500	Neg.	Neg.	Pos.
Ácido Oxálico	100	Neg.	Neg.	Pos.
Cloreto de Potássio	3000	Neg.	Neg.	Pos.
Riboflavina	7,5	Neg.	Neg.	Pos.
Azida de Sódio	1000	Neg.	Neg.	Pos.
Cloreto de Sódio	3000	Neg.	Neg.	Pos.
Floreto de Sódio	1000	Neg.	Neg.	Pos.
Fosfato de Sódio	300	Neg.	Neg.	Pos.
Ureia	6000	Neg.	Neg.	Pos.
Ácido Úrico	10	Neg.	Neg.	Pos.

O composto que se segue demonstrou interferência a ± 25 % das concentrações de «cutoff», tendo sido utilizado no enriquecimento de urina negativa e para o ensaio a ± 50 % da concentração de «cutoff» (25 ng/mL e 75 ng/mL). A interferência com o Ácido Bórico ainda foi observada. Os resultados encontram-se resumidos na tabela seguinte:

Substância endógena ou conservante	Enriquecido (a) [] (mg/dL)	Concentração de Enriquecimento com Norcetamina		
		0 ng/mL	25 ng/mL	75 ng/mL
Ácido Bórico	1000	Neg.	Neg.	Neg.









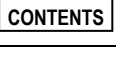








Estudo de Interferência pelo pH: foi testado um intervalo pH 3 a pH 11 quanto a interferência com o ensaio. Cada nível de pH foi dividido em três porções e não enriquecido ou enriquecido com uma concentração de norcetamina de 37,5 ng/mL ou 62,5 ng/mL (concentrações do controlo negativo e positivo, respetivamente). Estas amostras foram então avaliadas nos modos semiquantitativo e qualitativo. Não foi observada qualquer interferência pelo pH.

pH	Concentração de Enriquecimento com Norcetamina		
	0 ng/mL	Controlo de 37,5 ng/mL	Controlo de 62,5 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 1,000 e 1,025 foram divididas em três porções e não enriquecidas ou enriquecidas com uma concentração de norcetamina de 37,5 ou 62,5 ng/mL (concentração do controlo negativo e positivo, respetivamente). Estas amostras foram então avaliadas nos modos semiquantitativo e qualitativo. Não foi observada qualquer interferência.

Gravidade Específica	Concentração de Enriquecimento com Norcetamina		
	0 ng/mL	Controlo de 37,5 ng/mL	Controlo de 62,5 ng/mL
1,0030	Neg.	Neg.	Pos.
1,0050	Neg.	Neg.	Pos.
1,0080	Neg.	Neg.	Pos.
1,0100	Neg.	Neg.	Pos.
1,0150	Neg.	Neg.	Pos.
1,0180	Neg.	Neg.	Pos.
1,0200	Neg.	Neg.	Pos.
1,0220	Neg.	Neg.	Pos.
1,0250	Neg.	Neg.	Pos.

Símbolos Utilizados

	Representante Autorizado		Número de Lote
	Riscos Biológicos		Fabricante
	Marcação CE		R ₁ , Reagente Substrato/Anticorpo
	Consultar Instruções de Utilização		R ₂ , Reagente Conjugado Enzima-Fármaco
	Conteúdo		Número de Referência
	País de Origem		Ficha de Dados de Segurança
	Data de Fabrico		Limites de Temperatura
	Número Global de Elemento Comercial		Data de Validade
	Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>		

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

- Urine Testing for Drug of Abuse, National Institute on Drug Abuse (NIDA) Research Monograph 73, 1986.
- Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Program, National Institute on Drug Abuse, Federal Register, 23 (82):7920-7970 (2017).
- Bergman, S.A., Ketamine: review of its pharmacology and its use in pediatric anesthesia. *Anesth Prog* 46:10-20 (1999).
- Brau, M.E., Sander, F., Vogel, W., and Hempelmann, G., Blocking mechanisms of ketamine and its enantiomers in enzymatically demyelinated peripheral nerve as revealed by single-channel experiments. *Anesthesiology*. 86(2):394-404 (1997).
- Reich, D.L. and Silvay, G., Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth* 36:186-97 (1989).
- White, J.M. and Ryan, C.F., Pharmacological properties of ketamine. *Drug Alc Review* 15:145-155 (1996).
- World Health Organization, 37th Expert Committee on Drug Dependence, ECDD Agenda Item 6.1 (2015).
- Berman, R.M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D.A., Heninger, G.R., Charney, D.S., et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*. 47(4):351-4 (2000).
- Zarate Jr, C.A., Singh, J.B., Carlson, P.J., et al. A randomized trial of an n-methyl-d-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry*. 63(8):856-64 (2006).
- Jansen, K.L. and Darracot-Cankovic, R. The nonmedical use of ketamine, part two: A review of problem use and dependence. *J Psychoactive Drugs*. 33:151-158 (2001).
- Moore, K.A., Kilbane, E.M., and Jones, R. Tissue distribution of ketamine in a mixed drug fatality. *J. Forensic Sci.* 42(6): 1183-1185 (2007).
- Moreton, J.E., Meisch, R.A., Stark, K., et al. Ketamine self-administration by the rhesus monkey. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 203: 303-309 (1977).

Bibliografia, continuação

13. Lua, A.C., Lin, H.R., Tseng, Y.T., Hu, A.R., and Yeh, P.C. Profiles of urine samples from participants at rave party in Taiwan: prevalence of ketamine and MDMA abuse. *Forensic Sci. Int.* **36**: 47–51 (2003).
14. Curran, H.V. and Morgan, C. Cognitive, dissociative and psychogenic effects of ketamine in recreational users on the night of drug use and 3 days later. *Addiction* **95**(4):575–590 (2000).
15. Degenhardt, L., Copeland, J., and Dillon, P. Recent trends in the use of “club drugs”: an Australian review. *Subst Use Misuse.* **40**(9–10): 1241–1256 (2005).
16. Hijazi, Y. and Bolieu, R.. Contribution of CYP3A4, CYP2B6 and CYP2C9 isoforms to N-methylation of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.* **30**: 853–858 (2002).
17. Leung, L.Y. and Baillie, T.A. Comparative pharmacology in the rat of ketamine and its two principal metabolites, norketamine and (Z)-6-hydroxynorketamine. *J. Med. Chem.* **29**:2396-2399 (1986)
18. Wieber, J., Gugler, R., Hengstmann, J.H., and Dengler, H.J. Pharmacokinetics of ketamine in man. *Anaesthetist* **24**:260-263 (1975).
19. Harun, N., Anderson, R.A., and Miller, E.I. Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Screening Method and a Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Confirmation Method for the Identification and Quantification of Ketamine and Norketamine in Urine Samples from Malaysia. *J Anal Toxicol.* **33**:310-321 (2009).
20. Karch, S.B. and Drummer, O.H. Karch’s pathology of drug abuse. 5th ed. Boca Raton (FL): CRC Press, Taylor & Francis Group (2016).
21. Adamowicz, P. and Kala, M. Urinary excretion rates of ketamine and norketamine following therapeutic ketamine administration: method and detection window considerations. *J Anal Toxicol.* **29**:376–382 (2005).
22. Zhen, L. Effects of filtration sterilization on the stability of ketamine, selected benzodiazepines and metabolites in female urine. Boston University Theses & Dissertations (2017). OpenBU: <https://open.bu.edu/handle/2144/20791>
23. Rubenstein, K.E., Schneider, R.S., and Ullman, E.F., Homogeneous Enzyme Immunoassay: A New Immunochemical Technique, *Biochem Biophys Res Commun.* **47**:46 (1972).
24. Sodium Azide National Institute for Occupational Safety (NIOSH). Pocket Guide to Chemical Hazards. Third Printing, September 2007. Disponível on-line em: <https://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>.

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

Para obter instruções de utilização (incluindo versões traduzidas), acesse 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



Rep. Europeu

Autorizado na UE:

CEpartner4U
Esdoornlaan 13
3951 DB Maarn
Países Baixos
www.cepartner4u.eu



Impresso nos EUA

© Fevereiro de 2022 Rev. 1