

## ARK™ Ketamine Assay

Leia atentamente este folheto informativo da ARK Diagnostics, Inc. antes de utilizar o ensaio de cetamina ARK. As instruções constantes no folheto informativo têm de ser rigorosamente observadas. O ensaio proporciona um procedimento de rastreio analítico simples e rápido para a deteção de cetamina na urina. Não é possível garantir a fiabilidade dos resultados do ensaio caso não se observem as instruções constantes neste folheto informativo.

### Assistência ao cliente













**ARK Diagnostics, Inc.**

48089 Fremont Blvd  
 Fremont, CA 94538 EUA  
 Tel: 1-877-869-2320  
 Fax: 1-510-270-6298  
 customersupport@ark-tdm.com  
 www.ark-tdm.com



Emergo Europe  
 Prinsessegracht 20  
 2514 AP Haia  
 Países Baixos

### Símbolos utilizados

	Código do lote	 DD.MM.AA AA	Data de validade
	Número de Catálogo		Fabricante
	Representante Autorizado		Marca CE
	Consulte as Instruções de Utilização	 	Reagente 1 / Reagente 2
	Limite de temperatura		Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>
<b>Rx Only</b>	Para uso exclusivo sujeito a receita médica		

© 2019, ARK Diagnostics, Inc.

 Kit de reagente  5056-0001-00

 Kit de reagente  5056-0001-01

## 1 Nome

### **ARK™ Ketamine Assay**

## 2 Utilização prevista

O ensaio de cetamina ARK é um imunoensaio destinado à determinação qualitativa e/ou semiquantitativa de cetamina na urina humana, com uma concentração limiar de 50 ng/ml. O ensaio destina-se a ser utilizado em laboratórios com analisadores automáticos de química clínica. Este dispositivo para diagnóstico *in vitro* é de uso exclusivo sujeito a receita médica.

O modo semiquantitativo tem a finalidade de (1) permitir aos laboratórios determinar uma diluição adequada da amostra para confirmação através de um método confirmatório, como por exemplo cromatografia de gases acoplada a espectrometria de massas (GC/MS) ou cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas em simultâneo (LC-MS/MS), ou (2) permitir aos laboratórios estabelecer procedimentos de controlo de qualidade.

O ensaio de cetamina ARK proporciona apenas um resultado de teste analítico preliminar. Terá de utilizar-se um método químico alternativo mais específico para obter um resultado analítico positivo confirmado. A cromatografia de gases acoplada a espectrometria de massas (GC/MS) ou cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas em simultâneo (LC-MS/MS) é o método de confirmação preferencial. Deve usar-se de consideração clínica e discernimento profissional com qualquer resultado de teste a um fármaco, sobretudo quando o resultado do teste preliminar é positivo.

## 3 Resumo e explicação do teste

A cetamina ((+/-)-2-(2-clorofenil)-2(metilamino)-ciclo-hexanona) é um anestésico geral sintético, não barbitúrico e de actuação rápida que é indicado para utilização em procedimentos cirúrgicos humanos e veterinários<sup>1,2</sup>.

A cetamina é uma substância do Quadro III ao abrigo da legislação dos EUA para as substâncias controladas (United States Controlled Substances Act) devido ao seu potencial para abuso e risco de dependência. A cetamina é estrutural e farmacologicamente semelhante à fenciclidina (PCP), mas é menos potente e tem um início mais rápido e uma duração de acção mais curta relativamente à PCP. A cetamina produz uma diversidade de sintomas, incluindo, entre outros, ansiedade, disforia, desorientação, insónia, *flashbacks*, alucinações e episódios psicóticos<sup>1,3</sup>.

Após a administração a seres humanos, por acção das enzimas microssomais hepáticas do citocromo P450, a cetamina é *N*-desmetilada em norcetamina, que é o principal metabolito activo que pode contribuir para o efeito analgésico após a administração de cetamina. A norcetamina é então desidrogenada para produzir desidronorcetamina. Detectaram-se as concentrações urinárias de cetamina, norcetamina e desidronorcetamina na urina humana após a utilização de cetamina. Cerca de 2% é excretada na urina sob a forma de cetamina inalterada, 2% sob a forma de norcetamina, 16% sob a forma de

desidronorcetamina e o resto sob a forma de conjugados de metabolitos hidroxilados <sup>4-11</sup>.

#### 4 Princípios do procedimento

O ensaio de cetamina ARK é uma técnica de imunoensaio enzimático homogéneo, utilizada para a análise de cetamina na urina humana. O ensaio baseia-se na competição, pelos locais de ligação ao anticorpo, entre o fármaco presente na amostra e o fármaco marcado com a enzima glicose-6-fosfato desidrogenase recombinante (rG6PDH). À medida que se dá a ligação deste último ao anticorpo, a actividade enzimática diminui. Na presença de fármaco proveniente da amostra, a actividade enzimática aumenta, sendo directamente proporcional à concentração do fármaco. A enzima activa converte a nicotinamida-adenina dinucleótido (NAD) em NADH na presença da glicose-6-fosfato (G6P), o que resulta numa alteração da absorvância, que é medida através de espectrofotometria. A G6PDH endógena não interfere porque a coenzima NAD funciona apenas com a enzima bacteriana usada no ensaio.

#### 5 Reagentes

REF	Descrição do Produto	Quantidade/Volume
5056-0001-00	<b>ARK™ Ketamine Assay</b> <b>Reagente R1 – Anticorpo/Substrato</b> Anticorpos de coelho para cetamina, glicose-6-fosfato, nicotinamida adenina dinucleótido, seralbumina bovina, azida sódica e estabilizadores	1 x 28 ml
	<b>Reagente R2 – Enzima</b> Derivado de cetamina, marcado com glicose-6-fosfato desidrogenase recombinante (rG6PDH), seralbumina bovina, tampão, azida sódica e estabilizadores	1 x 14 ml

REF	Descrição do Produto	Quantidade/Volume
5056-0001-01	<b>ARK™ Ketamine Assay</b> <b>Reagente R1 – Anticorpo/Substrato</b> Anticorpos de coelho para cetamina, glicose-6-fosfato, nicotinamida adenina dinucleótido, seralbumina bovina, azida sódica e estabilizadores	1 X 115 ml
	<b>Reagente R2 – Enzima</b> Derivado de cetamina, marcado com glicose-6-fosfato desidrogenase recombinante (rG6PDH), seralbumina bovina, tampão, azida sódica e estabilizadores	1 X 58 ml

#### Manuseamento e armazenamento do reagente

Os reagentes para o ensaio de cetamina ARK são fornecidos na forma líquida, pronta a usar, e podem ser usados imediatamente depois de retirar do frigorífico. Quando não estiverem a uso, os reagentes têm de ser armazenados a 2 – 8°C (36 – 46°F), na posição vertical e com as tampas de rosca bem fechadas. Se armazenados conforme as instruções, os reagentes são estáveis até à data de validade impressa no rótulo. Não congelar os reagentes. Evitar a exposição

prolongada a temperaturas acima de 32°C (90°F). **O armazenamento inadequado de reagentes pode afectar o desempenho do ensaio.**

Os produtos de cetamina ARK contêm ≤ 0,09% de azida sódica. Como medida de precaução, a canalização afectada e a instrumentação devem ser devidamente enxaguadas com água para mitigar a possível acumulação de azidas metálicas explosivas. Não são necessárias precauções especiais para o manuseamento dos outros componentes do ensaio.

## 6 Advertências e precauções

- Para utilização em diagnóstico *in vitro*. Requer prescrição médica.
- Os reagentes **R1** e **R2** são fornecidos como conjunto, e não devem ser trocados com reagentes com números de lote diferentes.
- Não utilizar os reagentes após o fim do prazo de validade.
- Os reagentes contêm ≤ 0,09% de azida sódica.

## 7 Colheita de amostras e preparação para análise

- É necessária urina humana. Trate como sendo material potencialmente infeccioso.
- Proceda à colheita de urina utilizando os frascos e procedimentos de amostragem padrão. Deve ter-se o cuidado de preservar a integridade química e física da amostra de urina, desde o momento da colheita até ao momento do ensaio, incluindo durante o transporte. Sugere-se a utilização de amostras frescas de urina.
- Tape a amostra de urina imediatamente após a colheita, conserve-a refrigerada a 2-8°C (36–46°F) e proceda ao ensaio nos 7 dias após a colheita. Se não for possível realizar o ensaio no prazo de 7 dias, conserve a amostra de urina congelada, a -20°C<sup>12,13</sup>.
- Para proteger a integridade da amostra, não induza a formação de espuma e evite ciclos repetidos de congelação e descongelação.
- As amostras congeladas terão de ser descongeladas e devidamente agitadas antes da análise.
- Antes de testar, centrifugue as amostras que apresentem elevada turbidez ou matéria particulada visível.
- O intervalo de pH recomendado para as amostras de urina é de 4,0 – 11,0<sup>14</sup>.
- Caso haja suspeita de adulteração da amostra, obtenha outra amostra para teste. A adulteração das amostras de urina pode afectar o resultado do teste.

## 8 Procedimento

### Materiais fornecidos

Ensaio de cetamina ARK – **REF**, 5056-0001-00 ou 5056-0001-01

### Materiais necessários – Fornecidos separadamente

Calibrador de cetamina ARK – **REF** 5056-0002-00

Calibrador A (negativo) de cetamina ARK – **REF** 5056-0002-01

Calibrador B (limiar) de cetamina ARK – **REF** 5056-0002-02

Controlos de qualidade – Controlo de cetamina ARK – **REF** 5056-0003-00

### **Instrumentação**

Antes de serem usados, os reagentes **R1** e **R2** podem precisar de ser transferidos para recipientes específicos do analisador. Evite a contaminação cruzada de **R1** e **R2**. Consulte o manual do operador específico do instrumento quanto à manutenção diária. Consulte a folha da aplicação específica do analisador para a programação do ensaio de cetamina ARK ou contacte a Assistência ao Cliente.

### **Sequência do ensaio**

Para executar ou calibrar o ensaio, consulte o manual do operador.

### **Resultados qualitativos**

Utilize o calibrador B, de 50 ng/ml, como calibrador limiar para distinguir as amostras negativas e positivas. Execute os controlos baixo (25 ng/ml) e alto (75 ng/ml) de cetamina ARK como, respectivamente, negativo e positivo. Registe os resultados do teste inferiores ao valor de resposta para o calibrador limiar como sendo negativos. Registe os resultados do teste maiores ou iguais ao valor de resposta para o calibrador limiar como sendo positivos.

### **Resultados semiquantitativos**

Faça um procedimento de calibração de 5 pontos; teste os calibradores em duplicado. Verifique a curva de calibração com os controlos de qualidade baixo (25 ng/ml) e alto (75 ng/ml) de cetamina ARK, segundo o plano de garantia de qualidade laboratorial estabelecido. As amostras com resultados acima do nível mais elevado de calibrador de cetamina ARK (500 ng/ml) podem diluir-se em calibrador A de cetamina ARK (urina negativa) e testar-se novamente.

### **Quando recalibrar**

- Sempre antes da utilização de reagentes de um número de lote novo
- Sempre que necessário, com base nos resultados do controlo de qualidade
- Sempre que esteja previsto pelos protocolos padrão de laboratório
- Com base nos dados disponíveis, uma curva de calibração guardada revelou-se eficaz durante, pelo menos, 25 dias.

### **Controlo de qualidade (CQ) e calibração**

Os laboratórios devem estabelecer procedimentos de CQ para o ensaio de cetamina ARK. Todos os requisitos de controlos de qualidade e de testes devem ser realizados em conformidade com os regulamentos locais, regionais ou nacionais, ou com os requisitos de acreditação.

Cada laboratório deve estabelecer os seus próprios intervalos para cada novo lote de controlos. Os resultados do controlo devem encontrar-se dentro de intervalos estabelecidos, conforme determinado através dos procedimentos e orientações laboratoriais. O controlo de cetamina ARK destina-se a ser utilizado no controlo de qualidade do ensaio de cetamina ARK.

No modo qualitativo, o controlo baixo deve ser negativo e o controlo alto deve ser positivo relativamente ao calibrador limiar de 50 ng/ml.

## 9 Resultados e valores esperados

Não é possível determinar a concentração real de cetamina. É necessário um método de confirmação.

### **Análise qualitativa – resultados negativos**

Uma amostra que dê um valor de resposta inferior ao valor de resposta do calibrador B, limiar, de cetamina ARK é interpretada como sendo negativa; ou a amostra não contém cetamina ou a cetamina está presente numa concentração abaixo do nível limiar deste ensaio.

### **Análise qualitativa – resultados positivos**

Uma amostra que dê um valor de resposta maior ou igual ao valor de resposta do calibrador B, limiar, de cetamina ARK é interpretada como sendo positiva, indicando que está presente a cetamina.

### **Análise semiquantitativa**

Os resultados semiquantitativos para as amostras positivas permitem ao laboratório determinar uma diluição adequada da amostra para o método de confirmação. Os resultados semiquantitativos também permitem ao laboratório estabelecer os procedimentos de controlo de qualidade e avaliar a reprodutibilidade. As amostras com resultados acima do nível mais elevado de calibrador de cetamina ARK (500 ng/ml) podem diluir-se em calibrador A de cetamina ARK (urina negativa) e testar-se novamente.

Os resultados deste teste devem ser sempre interpretados em conjunto com a história médica, a apresentação clínica e outros achados do doente.

## 10 Limitações

- O ensaio destina-se exclusivamente a ser utilizado com urina humana.
- Os reagentes, calibradores e controlos do ensaio de cetamina ARK foram desenvolvidos como produtos associados específicos para este ensaio. Não é possível garantir o desempenho com produtos de substituição.
- Um resultado positivo utilizando o ensaio de cetamina ARK indica apenas a presença de cetamina e não está necessariamente correlacionado com a extensão dos efeitos fisiológicos e psicológicos.
- A interpretação dos resultados terá de ter em consideração que as concentrações de urina podem variar largamente com a ingestão de líquidos e outras variáveis biológicas.
- É possível que a presença de outras substâncias, que não as testadas no estudo de especificidade, possa interferir com o teste e dar origem a resultados falsos.

## 11 Características específicas do desempenho

As seguintes características de desempenho foram determinadas para o analisador automático de química clínica Beckman Coulter AU680<sup>®</sup>, utilizando o ensaio de cetamina ARK.

### Precisão

Suplementou-se urina humana sem fármaco, de resultado negativo, com cetamina (0,0 a 100,0 ng/ml). Cada nível foi ensaiado em quadruplicado, duas vezes por dia, durante 20 dias (N = 160), tanto no modo qualitativo como no modo semiquantitativo. Os resultados encontram-se resumidos nas tabelas abaixo.

#### *Precisão qualitativa*

Urina humana (ng/ml)	% do limiar	N.º de determinações	Resultados de precisão qualitativa
0,0	-100	160	160 negativos
12,5	-75	160	160 negativos
25,0	-50	160	160 negativos
37,5	-25	160	160 negativos
50,0	Limiar	160	88 negativos/ 72 positivos
62,5	+25	160	160 positivos
75,0	+50	160	160 positivos
87,5	+75	160	160 positivos
100,0	+100	160	160 positivos

#### *Precisão semiquantitativa*

Urina humana (ng/ml)	% do limiar relativo	N.º de resultados	Média (ng/ml)	Resultados de precisão semiquantitativa
0,0	-100	160	0,04	160 negativos
12,5	-75	160	11,70	160 negativos
25,0	-50	160	25,01	160 negativos
37,5	-25	160	36,63	160 negativos
50,0	Limiar	160	50,32	83 negativos / 77 positivos
62,5	+25	160	63,30	160 positivos
75,0	+50	160	75,52	160 positivos
87,5	+75	160	87,34	160 positivos
100,0	+100	160	100,14	160 positivos

### Recuperação analítica

Avaliou-se a recuperação ao longo do intervalo de ensaio, utilizando o modo semiquantitativo. Suplementou-se urina humana negativa, isenta de fármaco, com cetamina (625,0 ng/ml) e fizeram-se diluições proporcionais com urina humana isenta de fármaco. As concentrações de cetamina variaram entre os 50,0 a 500,0 ng/ml. Em cada nível, calculou-se a recuperação percentual com base na concentração média (N = 6) em comparação com a concentração esperada. Os resultados encontram-se resumidos na tabela abaixo.

Concentração teórica (ng/ml)	Concentração média (ng/ml)	Recuperação (%)
50,0	52,2	104,4
100,0	102,7	102,7
200,0	193,4	96,7
300,0	274,2	91,4
400,0	408,9	102,2
500,0	511,6	102,3

### Especificidade analítica

#### *Compostos estruturalmente relacionados*

Os seguintes compostos estruturalmente relacionados foram adicionados a urina humana negativa, isenta de fármaco, e testados com o ensaio de cetamina ARK. Os resultados foram avaliados qualitativa e semiquantitativamente. Quando testado a 100 ng/ml, os resultados foram positivos para os metabolitos norcetamina e desidronorcetamina da cetamina. Quando testado a 100 000 ng/ml, o resultado foi negativo para o análogo de cetamina, metoxetamina<sup>15,16</sup>.

Composto	Concentração testada (ng/ml)	Resultado do imunoensaio ARK
Norcetamina	100	Positivo
Desidronorcetamina	100	Positivo
Metoxetamina	100 000	Negativo

#### *Compostos estruturalmente não relacionados*

Os seguintes compostos estruturalmente não relacionados foram adicionados a urina humana negativa, isenta de fármaco, e testados com o ensaio de cetamina ARK. Os resultados foram avaliados qualitativa e semiquantitativamente. Os compostos nas concentrações indicadas abaixo deram resultado negativo quando testados com o ensaio de cetamina ARK.

Composto	Concentração testada (ng/ml)
4-bromo-2,5-dimetoxifenetilamina	100 000
6-Acetilcodeína	100 000
6-Acilmorfina	100 000
6β-Naltrexol	100 000
7-Aminoclonazepam	100 000
7-Aminoflunitrazepam	100 000
7-Aminonitrazepam	100 000
11-hidroxi-delta-9-THC	100 000
11-nor-9-carboxi-THC	500 000
Acetaminofeno	500 000
Ácido acetilsalicílico	100 000
Alprazolam	100 000
Amitriptilina	100 000
Amobarbital	100 000



<b>Composto</b>	<b>Concentração testada (ng/ml)</b>
S-(+)-Anfetamina	500 000
Benzoilecgonina	100 000
Benzilpiperazina	100 000
Bromazepam	100 000
Buprenorfina	100 000
Bupropiona	100 000
Butabarbital	100 000
Butalbital	500 000
Cafeína	100 000
Canabidiol	100 000
Canabinol	100 000
Carbamazepina	20 000
Carisoprodol	100 000
Clordiazepóxido	100 000
Clorpromazina	50 000
cis-Tramadol	100 000
Clobazam	100 000
Clomipramina	100 000
Clonazepam	100 000
Cocaína	100 000
Codeína	100 000
Cotinina	100 000
Ciclobenzaprina	25 000
Delta-9-THC	100 000
Demoxepam	100 000
Desalquilflurazepam	100 000
Desipramina	25 000
Dextrometorfano	100 000
Diazepam	100 000
Digoxina	100 000
Di-hidrocodeína	100 000
Difenidramina	500 000
Doxepina	100 000
Doxilamina	100 000
Ecgonina	100 000
Éster metílico de ecgonina	100 000
EDDP	100 000
1R,2S (-)-Efedrina	100 000
1S,2R (+)-Efedrina	100 000
Etil-β-D-glucoronido	100 000
Etilmorfina	100 000
Fenfluramina (+)	100 000
Fenfluramina (-)	100 000
Fentanilo	100 000
Flunitrazepam	100 000
Fluoxetina	100 000
Flurazepam	100 000
Haloperidol	100 000
Heroína	100 000
Hexobarbital	100 000
Hidrocodona	100 000
Hidromorfona	100 000

<b>Composto</b>	<b>Concentração testada (ng/ml)</b>
Ibuprofeno	500 000
Imipramina	25 000
Lamotrigina	100 000
Levorfanol	100 000
Lidocaína	100 000
Lorazepam	100 000
Glucoronido de lorazepam	100 000
Lormetazepam	50 000
LSD	100 000
Maprotilina	100 000
(+)-MDA	100 000
MDEA	100 000
MDMA	100 000
Meperidina	100 000
Meprobamato	100 000
Metadona	100 000
S(+)-Metanfetamina	500 000
Metaqualona	10 000
Metilfenidato	100 000
Midazolam	100 000
Morfina	100 000
Morfina-3 $\beta$ -D-glucoronido	100 000
Morfina-6 $\beta$ -D-glucoronido	100 000
Nalorfina	50 000
Naloxona	100 000
Naltrexona	100 000
Naproxeno	100 000
Tapentadol N-desmetilado	100 000
Nicotina	100 000
Nitrazepam	100 000
Norbuprenorfina	50 000
Norcodeína	100 000
Nordiazepam	100 000
Normorfina	100 000
Norpropoxifeno	100 000
Norpseudoefedrina	100 000
Norsertalina	100 000
Nortriptilina	100 000
Oxazepam	100 000
Oxicodona	100 000
Oximorfona	100 000
Paraxantina	100 000
PCP	100 000
Pentazocina	100 000
Pentobarbital	100 000
Fenobarbital	100 000
Fentermina	100 000
Fenilefedrina	100 000
Fenilpropanolamina	100 000
Fenitoína	100 000
PMA	100 000
Prazepam	100 000

<b>Composto</b>	<b>Concentração testada (ng/ml)</b>
Propoxifeno	100 000
Propranolol	100 000
Protriptilina	25 000
R,R (-)-Pseudoefedrina	100 000
S,S (+)-Pseudoefedrina	100 000
Ranitidina	100 000
Metabolito de metilfenidato (Ácido ritalínico)	100 000
Ácido salicílico	100 000
Secobarbital	100 000
Sertralina	50 000
Citrato de sufentanilo	100 000
Temazepam	100 000
Teofilina	100 000
Tioridazina	100 000
Trazodona	100 000
Triazolam	100 000
Trifluorometilfenilpiperazina	100 000
Trimipramina	25 000
Venlafaxina	100 000
Verapamil	100 000
Tartarato de zolpidem	100 000

### **Interferência – substâncias endógenas**

Adicionaram-se concentrações elevadas das seguintes substâncias endógenas a urina proposadamente adicionada com cetamina ( $\pm$  50% da concentração limiar). Os resultados foram avaliados qualitativa e semiquantitativamente. Não se observou interferência quando testadas com o ensaio de cetamina ARK.

<b>Composto</b>	<b>Concentração testada</b>	<b>25 ng/ml (-50% do limiar)</b>	<b>75 ng/ml (+50% do limiar)</b>
Acetona	1000 mg/dl	Negativo	Positivo
Ácido ascórbico	1500 mg/dl	Negativo	Positivo
Bilirrubina – conjugada	2 mg/dl	Negativo	Positivo
Bilirrubina – não conjugada	2 mg/dl	Negativo	Positivo
Ácido bórico	1% p/v	Negativo	Positivo
Creatinina	500 mg/dl	Negativo	Positivo
Etanol	1000 mg/dl	Negativo	Positivo
Galactose	10 mg/dl	Negativo	Positivo
Gamaglobulina	500 mg/dl	Negativo	Positivo
Glicose	2000 mg/dl	Negativo	Positivo
Hemoglobina	300 mg/dl	Negativo	Positivo
Albumina humana	500 mg/dl	Negativo	Positivo
Ácido oxálico	100 mg/dl	Negativo	Positivo

Composto	Concentração testada	25 ng/ml (-50% do limiar)	75 ng/ml (+50% do limiar)
Riboflavina	7,5 mg/dl	Negativo	Positivo
Azida sódica	1% p/v	Negativo	Positivo
Cloreto de sódio	6000 mg/dl	Negativo	Positivo
Fluoreto de sódio	1% p/v	Negativo	Positivo
Ureia	6000 mg/dl	Negativo	Positivo

### Interferência – gravidade específica e pH

Testaram-se amostras de urina com valores de gravidade específica entre 1,002 a 1,030 e com valores de pH entre 3,0 a 11,0 na presença dos dois níveis de cetamina a  $\pm$  50% da concentração limiar. Os resultados foram avaliados qualitativa e semiquantitativamente. Não se observou interferência quando testadas com o ensaio de cetamina ARK.

### Comparação dos métodos

Analisou-se com o ensaio de cetamina ARK, nos modos qualitativo e semiquantitativo, um total de cem (100) amostras clínicas de urina humana inalteradas, não identificáveis individualmente, quanto à cetamina. Os resultados foram comparados com LC-MS/MS. Os resultados encontram-se resumidos na tabela abaixo.

Ensaio de cetamina ARK (limiar de 50 ng/ml)	LC-MS/MS	
	(+)	(-)
(+)	50	1
(-)	0	49

## 12 Bibliografia

1. Prescribing Information. 2017. KETALAR (Ketamine Hydrochloride). Par Pharmaceutical (Chestnut Ridge, NY).
2. Prescribing Information. 2014. Ketaset<sup>®</sup> (Ketamine Hydrochloride Injection, USP). Zoetis Inc. (Kalamazoo, MI).
3. Drug Enforcement Administration, Office of Diversion Control, Drug & Chemical Evaluation Section. 2013. KETAMINE.
4. Hijazi, Y. and Boulieu, R. 2002. Contribution of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 isoforms to *N*-demethylation of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos.* **30(7)**:853-8.
5. Adamowicz, P. and Kala, M. 2005. Urinary Excretion Rates of Ketamine and Norketamine Following Therapeutic Ketamine Administration: Method and Detection Window Considerations. *J. Anal. Toxicol.* **28**:376-382.

6. Moore, K.A. et al. 2001. Urine Concentrations of Ketamine and Norketamine Following Illegal Consumption. *J. Anal. Toxicol.* **25**:583-588
7. Lin, H.R. and Lua, A.C. 2004. Detection of acid-labile conjugates of ketamine and its metabolites in urine samples collected from pub participants. *J. Anal. Toxicol.* **28**:181–186.
8. Goktas, E.F. and Arioz, F. 2017. A review of chromatographic methods for ketamine and its metabolites norketamine and dehydronorketamine. *Biomedical Chromatography* **32**:e4014.
9. Moreno, I. et al. 2015. Determination of ketamine and its major metabolite, norketamine, in urine and plasma samples using microextraction by packed sorbent and gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B* **1004**:67-78.
10. Parkin, M.C. et al. 2008. Detection of ketamine and its metabolites in urine by ultra high pressure liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B* **876**:137-142.
11. Bairros, A.V. et al. 2014. Determination of ketamine, norketamine and dehydronorketamine in urine by hollow-fiber liquid-phase microextraction using an essential oil as supported liquid membrane. *Forensic Science International* **243**:47-54.
12. Department of Health and Human Services (DHHS), Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs. Federal Register / Vol. 69, No. 71 / Tuesday, April 13, 2004 (Effective Date: November 1, 2004) / Notices.
13. Zhen, L. 2017. Effects of filtration sterilization on the stability of ketamine, selected benzodiazepines and metabolites in female urine. OpenBU: <https://open.bu.edu/handle/2144/20791>
14. Department of Health and Human Services (DHHS), Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs. Federal Register / Vol. 82, No. 13 / Monday, January 23, 2017 (Effective Date: October 1, 2017) / Notices.
15. Hondebrink, L. et al. 2017. Neuropharmacological characterization of the new psychoactive substance Methoxetamine. *Neuropharmacology* **123**:1-9.
16. Horsley, R.R. et al. 2016. Detailed pharmacological evaluation of methoxetamine (MXE), a novel psychoactive ketamine analogue—Behavioural, pharmacokinetic and metabolic studies in the Wistar rat. *Brain Research Bulletin* **126(1)**:102-110.

### 13 Marcas comerciais

**ARK<sup>TM</sup>** é uma marca comercial da ARK Diagnostics, Inc.

Outros nomes de marcas ou produtos são marcas comerciais dos respectivos titulares.



ARK Diagnostics, Inc.  
Fremont, CA 94538 EUA

Impresso nos EUA  
Revisto em Junho de 2019  
1600-0879-00PT Rev 01