

ARK™ Meperidine Assay

Leia atentamente este folheto informativo da ARK Diagnostics, Inc. antes de utilizar o ensaio de meperidina 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 detecção de meperidina 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>
Rx Only	Para uso exclusivo sujeito a receita médica		

© 2019, ARK Diagnostics, Inc.

 Kit de reagente  5039-0001-00

 Kit de reagente  5039-0001-01

1 Nome

ARK™ Meperidine Assay

2 Utilização prevista

O ensaio do meperidina ARK é um imunoensaio destinado à determinação qualitativa e/ou semiquantitativa de meperidina na urina humana, com uma concentração limiar de 100 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 meperidina 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

Meperidina (DEMEROL®) é um analgésico narcótico sintético que é indicado para o controlo da dor suficientemente intensa para necessitar de um analgésico opiáceo e para a qual os tratamentos alternativos são inadequados. A meperidina tem múltiplas acções, qualitativamente semelhantes às da morfina, e produz efeitos clínicos como a analgesia, sedação, euforia e depressão respiratória¹.

A meperidina é uma substância narcótica do Quadro II ao abrigo da legislação dos EUA para as substâncias controladas (United States Controlled Substances Act) devido ao seu potencial para abuso e risco de dependência².

A meperidina é extensamente metabolizada no fígado humano por *N*-desmetilação (sobretudo pelas enzimas CYP3A4 e CYP2B6) em normeperidina e por hidrólise em ácido meperidínico³. A normeperidina, um metabolito activo que possui actividade farmacológica significativa, tem metade da potência analgésica da meperidina mas duas a três vezes a potência desta como agente excitante do sistema nervoso central⁴. Após a administração intravenosa de meperidina, a recuperação urinária de meperidina e normeperidina ao fim de 48 horas em seis indivíduos saudáveis foi, respectivamente, de cerca de 7% e

12%⁵. Contudo, em doentes cirróticos, verificou-se que os níveis urinários de normeperidina eram inferiores aos da meperidina devido ao compromisso no metabolismo da meperidina⁶.

4 Princípios do procedimento

O ensaio de meperidina ARK é uma técnica de imunoensaio enzimático homogéneo, utilizada para a análise de meperidina 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
5039-0001-00	Ensaio de meperidina ARK Reagente R1 – Anticorpo/Substrato Anticorpos policlonais de coelho para meperidina, glicose-6-fosfato, nicotinamida adenina dinucleótido, seralbumina bovina, azida sódica e estabilizadores	1 x 28 ml
	Reagente R2 – Enzima Derivado de meperidina, 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
5039-0001-01	Ensaio de meperidina ARK Reagente R1 – Anticorpo/Substrato Anticorpos policlonais de coelho para meperidina, glicose-6-fosfato, nicotinamida adenina dinucleótido, seralbumina bovina, azida sódica e estabilizadores	1 X 115 ml
	Reagente R2 – Enzima Derivado de meperidina, 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 meperidina 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 meperidina 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^{7,8}.
- 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 – 11,07.⁹
- Caso haja suspeita de adulteração da amostra, obtenha outra amostra para teste. A adulteração das amostras de urina pode afectar o resultado do teste.

- O ácido bórico interfere com os resultados deste dispositivo. Não utilize ácido bórico como conservante.

8 Procedimento

Materiais fornecidos

Ensaio de meperidina ARK – [REF] 5039-0001-00 ou 5039-0001-01

Materiais necessários – Fornecidos separadamente

Calibrador de meperidina ARK – [REF] 5039-0002-00

Calibrador A (negativo) de meperidina ARK – [REF] 5039-0002-01

Calibrador B (limiar) de meperidina ARK – [REF] 5039-0002-02

Controlos de qualidade – Controlo de meperidina ARK – [REF] 5039-0003-00

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 meperidina 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 100 ng/ml, como calibrador limiar para distinguir as amostras negativas e positivas. Execute os controlos baixo (75 ng/ml) e alto (125 ng/ml) de meperidina 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 (75 ng/ml) e alto (125 ng/ml) de meperidina ARK, segundo o plano de garantia de qualidade laboratorial estabelecido. As amostras com resultados acima do nível mais elevado de calibrador de meperidina ARK (1000 ng/ml) podem diluir-se em calibrador A (urina negativa) de meperidina 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, 32 dias.

Controlo de qualidade (CQ) e calibração

Os laboratórios devem estabelecer procedimentos de CQ para o ensaio de meperidina 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 meperidina ARK destina-se a ser utilizado no controlo de qualidade do ensaio de meperidina ARK.

No modo qualitativo, o controlo baixo deve ser negativo e o controlo alto deve ser positivo relativamente ao calibrador limiar de 100 ng/ml.

9 Resultados e valores esperados

Não é possível determinar a concentração real de meperidina. 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 meperidina ARK é interpretada como sendo negativa; ou a amostra não contém meperidina ou a meperidina 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 meperidina ARK é interpretada como sendo positiva, indicando que está presente a meperidina.

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 meperidina ARK (1000 ng/ml) podem diluir-se em calibrador A (urina negativa) de meperidina 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 meperidina 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 meperidina ARK indica apenas a presença de meperidina e não está necessariamente correlacionado com a extensão dos efeitos fisiológicos e psicológicos.
- **O ácido bórico interfere com os resultados deste dispositivo. Não teste amostras que tenham ácido bórico como conservante.**
- 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[®], utilizando o ensaio de meperidina ARK.

Precisão

Suplementou-se urina humana sem fármaco, de resultado negativo, com meperidina (0,0 a 200,0 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
25,0	-75	160	160 negativos
50,0	-50	160	160 negativos
75,0	-25	160	160 negativos
100,0	Limiar	160	38 negativos/ 122 positivos
125,0	+25	160	160 positivos
150,0	+50	160	160 positivos
175,0	+75	160	160 positivos
200,0	+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	1,0	160 negativos
25,0	-75	160	26,8	160 negativos
50,0	-50	160	50,0	160 negativos
75,0	-25	160	74,5	160 negativos
100,0	Limiar	160	101,0	47 negativos/ 113 positivos
125,0	+25	160	124,0	160 positivos
150,0	+50	160	148,0	160 positivos
175,0	+75	160	172,5	160 positivos
200,0	+100	160	195,8	160 positivos

Recuperação analítica

Avaliou-se a recuperação ao longo do intervalo de ensaio, utilizando o modo semiquantitativo. Supplementou-se urina humana negativa, isenta de fármaco, com meperidina (1250,0 ng/ml) e fizeram-se diluições proporcionais com urina humana isenta de fármaco. As concentrações de meperidina variaram entre os 50,0 a 1000,0 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	51,9	103,8
100,0	99,4	99,4
200,0	203,4	101,7
300,0	304,9	101,6
400,0	399,2	99,8
500,0	497,6	99,5
600,0	581,4	96,9
700,0	667,1	95,3
800,0	767,6	96,0
900,0	847,5	94,2
1000,0	965,4	96,5

Especificidade analítica

Normeperidina (principal metabolito)

A reactividade cruzada do principal metabolito, normeperidina, foi avaliada adicionando propositadamente este composto a urina humana negativa, isenta de fármaco, para determinar a concentração mínima que daria um resultado positivo aproximadamente equivalente ao limiar de meperidina, de 100 ng/ml. Esta concentração foi utilizada para determinar a percentagem de reactividade cruzada, segundo a fórmula:

% de reactividade cruzada = (concentração limiar / concentração mais baixa de reagente cruzado que origina um resultado positivo) X 100

Composto	Concentração mais baixa testada que originou uma resposta aproximadamente equivalente ao limiar (ng/ml)	Percentagem de reactividade cruzada (%)
Normeperidina	300	33,33%

Compostos estruturalmente relacionados

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

Composto	Concentração testada (ng/ml)
Buprenorfina	100 000
Buprenorfina glucoronido	100 000
Codeína	1 000 000
Di-hidrocodeína	1 000 000
Hidromorfona	1 000 000
Hidrocodona	1 000 000
Morfina	1 000 000
Morfina 3-glucoronido	100 000
Norbuprenorfina	100 000
Norcodeína	100 000
Normorfina	100 000
Naloxona	100 000
Naltrexona	100 000
Oxicodona	100 000
Oximorfona	100 000
Propoxifeno	1 000 000

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 meperidina ARK. Os resultados foram avaliados qualitativa e semiquantitativamente. Os compostos nas concentrações indicadas abaixo deram resultado negativo quando testados com o ensaio de meperidina ARK.

Composto	Concentração testada (ng/ml)
Acetaminofeno	100 000
6-Acetil morfina	100 000
Ácido acetilsalicílico	100 000
Alprazolam	100 000
Anfetamina	100 000
Aminopirina	100 000
Amitriptilina	100 000
Ampicilina	100 000
Amobarbital	100 000
Ácido ascórbico	100 000
Atropina	100 000
Barbital	100 000

Composto	Concentração testada (ng/ml)
Benzoilecgonina	100 000
Benzilpiperazina	100 000
Bromazepam	100 000
Butabarbital	100 000
Cafeína	100 000
Clonazepam	100 000
Carbamazepina	100 000
Cloroquina	100 000
Clorpromazina	100 000
Cocaína	100 000
Desipramina	100 000
Dextrometorfano	100 000
Diacetilmorfina	100 000
Diazepam	100 000
Difenidramina	100 000
5,5-Difenil-hidantoína (Fenitoína)	100 000
Doxepina	100 000
EDDP	100 000
(1R,2S)-(-)-Efedrina	100 000
(1S,2R)-(+)-Efedrina	100 000
Etosuximida	100 000
Etilmorfina	100 000
Etotoína	100 000
Flunitrazepam	100 000
Flurazepam	100 000
Glutetimida	100 000
Hexobarbital	100 000
Ibuprofeno	100 000
Imipramina	100 000
Cetamina	100 000
Levorfanol	100 000
Lidocaína	100 000
LSD	100 000
Lorazepam	100 000
Metadona	100 000
Metaqualona	100 000
Metanfetamina	100 000
Mefenitoína	100 000
Meprobamato	100 000
Mefobarbital	100 000
Metsuximida	100 000
Nalorfina	100 000
Niacinamida	100 000
Nitrazepam	100 000
Nordiazepam	100 000
Nordoxepina	100 000
N-normetsuximida	100 000
Norpropoxifeno	100 000
Nortriptilina	100 000
Oxazepam	100 000
Pentazocina	100 000
Pentobarbital	100 000

Composto	Concentração testada (ng/ml)
Fenobarbital	100 000
Fensuximida	100 000
PEMA	100 000
Fenciclidina (PCP)	100 000
Fentermina	100 000
Fenotiazina	100 000
Fenilpropanolamina	100 000
Primidona	100 000
Procaína	100 000
Protriptilina	100 000
Quinino	100 000
Secobarbital	100 000
Temazepam	100 000
Tetraciclina	100 000
Tetra-hidrozolina	100 000
THCCOOH	100 000
Teofilina	100 000
Triamtereno	100 000
Trimipramina	100 000

Interferência – substâncias endógenas

Adicionaram-se concentrações elevadas das seguintes substâncias endógenas a urina propositadamente adicionada com meperidina (\pm 25% da concentração limiar). Os resultados foram avaliados qualitativa e semiquantitativamente. Não se observou interferência quando testadas com o ensaio de meperidina ARK.

Composto	Concentração testada	75 ng/ml (-25% do limiar)	125 ng/ml (+25% do limiar)
Acetona	1000 mg/dl	Negativo	Positivo
Ácido ascórbico	200 mg/dl	Negativo	Positivo
Bilirrubina – conjugada	2 mg/dl	Negativo	Positivo
Bilirrubina – não conjugada	2 mg/dl	Negativo	Positivo
Creatinina	400 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	30 mg/dl	Negativo	Positivo
Riboflavina	3,75 mg/dl	Negativo	Positivo
Cloreto de sódio	900 mg/dl	Negativo	Positivo
Ureia	1000 mg/dl	Negativo	Positivo

Interferência – ácido bórico

Adicionou-se um por cento (1%) p/v de ácido bórico a urina proposadamente adicionada com meperidina (25% da concentração limiar) e testou-se com o ensaio de meperidina ARK nos modos qualitativo e semiquantitativo. Os resultados foram avaliados qualitativa e semiquantitativamente. Os resultados encontram-se apresentados na tabela abaixo.

Composto	Concentração testada	75 ng/ml (-25% do limiar)	125 ng/ml (+25% do limiar)
Ácido bórico	1% p/v	Negativo	Negativo

O ácido bórico interfere com os resultados deste dispositivo. Não teste amostras que tenham ácido bórico como conservante.

Interferência – gravidade específica e pH

Testaram-se amostras de urina com valores de gravidade específica entre 1,004 a 1,028 e com valores de pH entre 3,0 a 11,0 na presença dos dois níveis de meperidina a $\pm 25\%$ da concentração limiar. Os resultados foram avaliados qualitativa e semiquantitativamente. Não se observou interferência quando testadas com o ensaio de meperidina ARK.

Comparação dos métodos

Analisou-se com o ensaio de meperidina ARK, nos modos qualitativo e semiquantitativo, um total de cem (100) amostras clínicas de urina humana inalteradas, não identificáveis individualmente, quanto ao meperidina. Os resultados foram comparados com um método confirmatório, como por exemplo LC-MS/MS ou GC/MS. Os resultados encontram-se resumidos na tabela abaixo.

Ensaio de meperidina ARK (limiar de 100 ng/ml)		Método confirmatório	
		(+)	(-)
	(+)	50	0
	(-)	0	50

12 Bibliografia

1. Prescribing Information. 2018. DEMEROL[®]. Validus Pharmaceuticals LLC. (Parsippany, New Jersey).
2. U.S. Department of Justice, Drug Enforcement Administration, Diversion Control Division. 2018. List of Controlled Substances.
3. Ramirez, J. et al. 2004. CYP2B6, CYP3A4, and CYP2C19 are responsible for the in vitro N-demethylation of meperidine in human liver microsomes. *Drug Metabolism and Disposition* **32(9)**:930-936.
4. Latta, K.S. et al. 2002. Meperidine: A Critical Review. *American Journal of Therapeutics* **9**:53-68.
5. Verbeeck, R.K. et al. 1981. Meperidine disposition in man: Influence of urinary pH and route of administration. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **30(5)**:619-628.
6. Pond, S.M. et al. 1981. Presystemic metabolism of meperidine to normeperidine in normal and cirrhotic subjects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **30(2)**:183-188.
7. 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.
8. Gonzales, E. et al. 2013. Stability of pain-related medications, metabolites, and illicit substances in urine. *Clinica Chimica Acta* **416**:80-85.
9. 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.

13 Marcas comerciais

ARKTM 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 Janeiro de 2019
1600-0873-00PT Rev 01