

ARK™ Tramadol Assay

Leia atentamente este folheto informativo da ARK Diagnostics, Inc. antes de utilizar o ensaio de tramadol 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 tramadol 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 para diagnóstico <i>in vitro</i>
Rx Only	Para uso exclusivo sujeito a receita médica		

© 2018, ARK Diagnostics, Inc.

Kit de reagente  5040-0001-00

Kit de reagente  5040-0001-01

Kit de reagente  5040-0001-02

1 Nome

ARK™ Tramadol Assay

2 Utilização prevista

O ensaio de tramadol ARK é um imunoenensaio destinado à determinação qualitativa e/ou semiquantitativa de tramadol na urina humana a 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 tramadol 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

Tramadol [hidroclorato de (±)cis-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil) ciclohexanol] é um analgésico opioide de actuação central prescrito para o controlo da dor moderada a moderadamente intensa em adultos. O tramadol é um agonista opioide e um inibidor da recaptção da norepinefrina e serotonina. O efeito analgésico de tramadol pode dever-se à ligação aos receptores μ -opioide e à inibição fraca da recaptção da norepinefrina e serotonina. A analgesia no ser humano começa cerca de uma hora após a administração e atinge um pico em cerca de duas a três horas¹.

Tramadol é uma substância do Quadro IV 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.

Após a administração oral, cerca de 90% do tramadol é excretado na urina, dos quais 25-30% são excretados sob a forma de fármaco inalterado e o restante sob a forma de metabolitos, glucoronidos e sulfatos. Tramadol é metabolizado sobretudo no fígado através de O- e N-desmetilação para formar tramadol O-desmetilado e tramadol N-desmetilado, respectivamente, seguindo-se reacções

de conjugação para formar glucoronidos e sulfatos. Sabe-se que o principal metabolito analgésico eficaz, o tramadol O-desmetilado, tem uma maior afinidade para os receptores opiáceos do que a forma não modificada^{3,4,5}.

4 Princípios do procedimento

O ensaio de tramadol ARK é uma técnica de imunoensaio enzimático homogéneo, utilizada para a análise de tramadol 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
5040-0001-00	ARK Tramadol Assay Reagente R1 – Anticorpo/Substrato Anticorpos policlonais de coelho para tramadol, glicose-6-fosfato, nicotinamida adenina dinucleótido, seralbumina bovina, azida sódica e estabilizadores	1 x 28 ml
	Reagente R2 – Enzima Derivado do tramadol, 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
5040-0001-01	ARK Tramadol Assay Reagente R1 – Anticorpo/Substrato Anticorpos policlonais de coelho para tramadol, glicose-6-fosfato, nicotinamida adenina dinucleótido, seralbumina bovina, azida sódica e estabilizadores	1 X 115 ml
	Reagente R2 – Enzima Derivado do tramadol, marcado com glicose-6-fosfato desidrogenase recombinante (rG6PDH), seralbumina bovina, tampão, azida sódica e estabilizadores	1 X 58 ml

REF	Descrição do Produto	Quantidade/Volume
5040-0001-02	ARK Tramadol Assay Reagente R1 – Anticorpo/Substrato Anticorpos policlonais de coelho para tramadol, glicose-6-fosfato, nicotinamida adenina dinucleótido, serralbumina bovina, azida sódica e estabilizadores	1 X 500 ml
	Reagente R2 – Enzima Derivado do tramadol, marcado com glicose-6-fosfato desidrogenase recombinante (rG6PDH), serralbumina bovina, tampão, azida sódica e estabilizadores	1 X 250 ml

Manuseamento e armazenamento do reagente

Os reagentes para o ensaio de tramadol 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 tramadol 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. *Atenção: a lei federal restringe a venda deste dispositivo por um médico ou profissional devidamente autorizado.*
- 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^{6,7}.

- 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 – 11,07.⁸
- 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 tramadol ARK – **REF** 5040-0001-00, 5040-0001-01 ou 5040-0001-02

Materiais necessários – Fornecidos separadamente

Calibrador de tramadol ARK – **REF** 5040-0002-00

Calibrador A (negativo) de tramadol ARK – **REF** 5040-0002-01

Calibrador B (limiar) de tramadol ARK – **REF** 5040-0002-02

Controlos de qualidade – Controlo de tramadol ARK – **REF** 5040-0003-00

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 tramadol 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 tramadol 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 tramadol ARK, segundo o plano de garantia de qualidade laboratorial estabelecido. As amostras com resultados acima do nível mais elevado de calibrador de tramadol ARK (1000 ng/ml) podem diluir-se em calibrador A (urina negativa) de tramadol 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, 30 dias.

Controlo de qualidade (CQ) e calibração

Os laboratórios devem estabelecer procedimentos de CQ para o ensaio de tramadol 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 tramadol ARK destina-se a ser utilizado no controlo de qualidade do ensaio de tramadol 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 tramadol. 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 tramadol ARK é interpretada como sendo negativa; ou a amostra não contém tramadol ou o tramadol 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 tramadol ARK é interpretada como sendo positiva, indicando que está presente o tramadol.

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 tramadol ARK (1000 ng/ml) podem diluir-se em calibrador A (urina negativa) de tramadol 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 tramadol 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 tramadol ARK indica apenas a presença de tramadol 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 tramadol ARK.

Precisão

Suplementou-se urina humana sem fármaco, de resultado negativo, com tramadol (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	83 negativos/ 77 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	1,7	160 negativos
25,0	-75	160	29,2	160 negativos
50,0	-50	160	53,7	160 negativos
75,0	-25	160	76,7	160 negativos
100,0	Limiar	160	98,5	97 negativos/ 63 positivos
125,0	+25	160	120,5	160 positivos
150,0	+50	160	142,6	160 positivos
175,0	+75	160	165,3	160 positivos
200,0	+100	160	189,0	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 tramadol (1100 ng/ml) e fizeram-se diluições proporcionais com urina humana isenta de fármaco. As concentrações de tramadol 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	52,8	105,6
100,0	107,3	107,3
200,0	191,2	95,6
300,0	277,1	92,4
400,0	361,5	90,4
500,0	490,7	98,1
600,0	654,8	109,1
700,0	724,4	103,5
800,0	872,5	109,1
900,0	917,9	102,0
1000,0	984,1	98,4

Especificidade analítica

Todos os compostos testados foram adicionados a urina humana negativa, isenta de fármaco, e testados com o ensaio de tramadol ARK nos modos qualitativo e semiquantitativo.

Metabólitos de tramadol

A reactividade cruzada dos seguintes metabólitos do tramadol foi avaliada adicionando proposadamente estes compostos a urina humana negativa, isenta de fármaco, para determinar a concentração mínima que daria um resultado positivo aproximadamente equivalente ao limiar do tramadol, de 100 ng/ml. Estas concentrações foram utilizadas para determinar a percentagem de reactividade cruzada, segundo a fórmula:

$\% \text{ de reactividade cruzada} = (\text{concentração limiar} / \text{concentração mais baixa de reagente cruzado que origina um resultado positivo}) \times 100$

Composto	Concentração mais baixa testada que originou uma resposta aproximadamente equivalente ao limiar (ng/ml)	Percentagem de reactividade cruzada (%)
Tramadol O-desmetilado	600	16,67
Tramadol N-desmetilado	150	66,67

Compostos estruturalmente relacionados

Os seguintes compostos estruturalmente relacionados deram resultado negativo nas concentrações testadas com o ensaio de tramadol ARK nos modos qualitativo e semiquantitativo.

Composto	Concentração testada (ng/ml)
6-Acetil morfina	100 000
Amitriptilina	100 000
Anfetamina	100 000
Clorpromazina	100 000
Clomipramina	100 000
Ciclobenzaprina	100 000
Desipramina	100 000
Dextrometorfano	100 000
Difenidramina	500 000
Doxepina	100 000
EDDP	100 000
EMDP	50 000
Fentanilo	100 000
Fluoxetina	100 000
Imipramina	100 000
Cetamina	100 000
MDEA	75 000
Meperidina	100 000
Metadona	500 000
Metapirileno	10 000
Metilfenidato	100 000
Metabolito de metilfenidato (ácido ritalínico)	100 000
Morfina	100 000
Morfina-3-beta-glucoronido	100 000
Tapentadol N-desmetilado	100 000
Norcodeína	100 000
Norfentanilo	100 000
Norcetamina	100 000
Normeperidina	50 000
Normorfina	100 000
Noroxicodona	25 000
Nortriptilina	100 000
PCP	100 000
Pentazocina	100 000
Propranolol	15 000
Quinino	450 000
Risperidona	50 000
Tapentadol	100 000
Tioridazina	100 000
Trazodona	100 000
Venlafaxina	100 000

Interferência – substâncias exógenas

Adicionaram-se concentrações elevadas das seguintes substâncias exógenas a urina propositadamente adicionada com tramadol ($\pm 25\%$ da concentração limiar) e testaram-se com o ensaio de tramadol ARK nos modos qualitativo e semiquantitativo. As substâncias nas concentrações indicadas abaixo não deram um resultado falso relativamente ao limiar de 100 ng/ml.

Composto	Concentração (ng/ml)	75 ng/ml (-25% do limiar)	125 ng/ml (+25% do limiar)
6-Acetilcodeína	100 000	Negativo	Positivo
6-Acilmorfina	100 000	Negativo	Positivo
7-Aminoclonazepam	100 000	Negativo	Positivo
7-Aminoflunitrazepam	100 000	Negativo	Positivo
7-Aminonitrazepam	100 000	Negativo	Positivo
Albuterol	100 000	Negativo	Positivo
Acetaminofeno	500 000	Negativo	Positivo
Ácido acetilsalicílico	500 000	Negativo	Positivo
Alprazolam	50 000	Negativo	Positivo
Amitriptilina	100 000	Negativo	Positivo
Amobarbital	100 000	Negativo	Positivo
Anfetamina	100 000	Negativo	Positivo
Benzoilecgonina	500 000	Negativo	Positivo
Benzilpiperazina	100 000	Negativo	Positivo
Bromazepam	100 000	Negativo	Positivo
4-bromo-2,5-dimetoxifenetilamina	100 000	Negativo	Positivo
Buprenorfina	100 000	Negativo	Positivo
Buprenorfina glucoronido	50 000	Negativo	Positivo
Bupropiona	25 000	Negativo	Positivo
Butabarbital	100 000	Negativo	Positivo
Cafeína	500 000	Negativo	Positivo
Canabidiol	100 000	Negativo	Positivo
Canabinol	100 000	Negativo	Positivo
Carbamazepina	100 000	Negativo	Positivo
Carisoprodol	100 000	Negativo	Positivo
Clordiazepóxido	100 000	Negativo	Positivo
Clorpromazina	100 000	Negativo	Positivo
Clobazam	100 000	Negativo	Positivo
Clomipramina	100 000	Negativo	Positivo
Clonazepam	100 000	Negativo	Positivo
Cocaína	100 000	Negativo	Positivo
Codeína	100 000	Negativo	Positivo
Cotinina	100 000	Negativo	Positivo
Ciclobenzaprina	100 000	Negativo	Positivo
Delta-9-THC	100 000	Negativo	Positivo
Demoxepam	100 000	Negativo	Positivo
Desalquilflurazepam	100 000	Negativo	Positivo
Desipramina	100 000	Negativo	Positivo
Dextrometorfano	100 000	Negativo	Positivo
Diazepam	50 000	Negativo	Positivo
Di-hidrocodeína	100 000	Negativo	Positivo
Difenidramina	100 000	Negativo	Positivo
Doxepina	100 000	Negativo	Positivo
Ecgonina	100 000	Negativo	Positivo

Composto	Concentração (ng/ml)	75 ng/ml (-25% do limiar)	125 ng/ml (+25% do limiar)
Éster metílico de ecgonina	100 000	Negativo	Positivo
EDDP	100 000	Negativo	Positivo
1R, 2S(-)-Efedrina	100 000	Negativo	Positivo
1S, 2R(+)-Efedrina	100 000	Negativo	Positivo
EtG	100 000	Negativo	Positivo
Etilmorfina	100 000	Negativo	Positivo
R-Fenfluramina	100 000	Negativo	Positivo
S-Fenfluramina	100 000	Negativo	Positivo
Fentanilo	100 000	Negativo	Positivo
Flunitrazepam	100 000	Negativo	Positivo
Fluoxetina	50 000	Negativo	Positivo
Flufenazina	100 000	Negativo	Positivo
Flurazepam	100 000	Negativo	Positivo
Heroína	100 000	Negativo	Positivo
Hexobarital	100 000	Negativo	Positivo
Hidrocodona	100 000	Negativo	Positivo
Hidromorfona	100 000	Negativo	Positivo
11-hidroxi-delta-9-THC	100 000	Negativo	Positivo
Ibuprofeno	100 000	Negativo	Positivo
Imipramina	100 000	Negativo	Positivo
Cetamina	100 000	Negativo	Positivo
Lamotrigina	100 000	Negativo	Positivo
Levorfanol	75 000	Negativo	Positivo
Lidocaína	100 000	Negativo	Positivo
Lorazepam	100 000	Negativo	Positivo
Glucoronido de lorazepam	50 000	Negativo	Positivo
Lormetazepam	100 000	Negativo	Positivo
LSD	100 000	Negativo	Positivo
Maprotilina	100 000	Negativo	Positivo
MDA	100 000	Negativo	Positivo
MDEA	10 000	Negativo	Positivo
MDMA	50 000	Negativo	Positivo
Meperidina	100 000	Negativo	Positivo
Meprobamato	100 000	Negativo	Positivo
Metadona	500 000	Negativo	Positivo
S(+)-metanfetamina	500 000	Negativo	Positivo
Metaqualona	100 000	Negativo	Positivo
Metilfenidato	25 000	Negativo	Positivo
Metabolito de metilfenidato (ácido ritalínico)	100 000	Negativo	Positivo
Metronidazol	300 000	Negativo	Positivo
Midazolam	100 000	Negativo	Positivo
Morfina	100 000	Negativo	Positivo
Morfina-3-beta-glucoronido	100 000	Negativo	Positivo
Morfina-6-beta-glucoronido	100 000	Negativo	Positivo
Nalorfina	100 000	Negativo	Positivo
Naloxona	100 000	Negativo	Positivo
Naltrexona	100 000	Negativo	Positivo
Naproxeno	100 000	Negativo	Positivo
Tapentadol N-desmetilado	25 000	Negativo	Positivo
Nicotina	10 000	Negativo	Positivo
Nitrazepam	100 000	Negativo	Positivo

Composto	Concentração (ng/ml)	75 ng/ml (-25% do limiar)	125 ng/ml (+25% do limiar)
Norbuprenorfina	100 000	Negativo	Positivo
Norcodeína	100 000	Negativo	Positivo
Nordiazepam	100 000	Negativo	Positivo
Normorfina	100 000	Negativo	Positivo
Norpropoxifeno	100 000	Negativo	Positivo
Norpseudoefedrina	100 000	Negativo	Positivo
Nortriptilina	100 000	Negativo	Positivo
Oxazepam	100 000	Negativo	Positivo
Glucoronido de oxazepam	10 000	Negativo	Positivo
Oxicodona	100 000	Negativo	Positivo
Oximorfona	100 000	Negativo	Positivo
PCP	10 000	Negativo	Positivo
Pentazocina	50 000	Negativo	Positivo
Pentobarbital	100 000	Negativo	Positivo
Fenobarbital	100 000	Negativo	Positivo
Fentermina	100 000	Negativo	Positivo
Fenilefrina	100 000	Negativo	Positivo
Fenilpropanolamina	100 000	Negativo	Positivo
Fenitoína	100 000	Negativo	Positivo
PMA	100 000	Negativo	Positivo
Propoxifeno	100 000	Negativo	Positivo
Propranolol	2000	Negativo	Positivo
Protriptilina	100 000	Negativo	Positivo
R,R(-)-Pseudoefedrina	100 000	Negativo	Positivo
S,S(+)-Pseudoefedrina	100 000	Negativo	Positivo
Ranitidina	100 000	Negativo	Positivo
Ácido salicílico	100 000	Negativo	Positivo
Secobarbital	100 000	Negativo	Positivo
Sertralina	50 000	Negativo	Positivo
Citrato de sufentanilo	10 000	Negativo	Positivo
Tapentadol	25 000	Negativo	Positivo
Temazepam	100 000	Negativo	Positivo
11-nor-9-carboxi THC	100 000	Negativo	Positivo
Teofilina	100 000	Negativo	Positivo
Tioridazina	25 000	Negativo	Positivo
Tilidina	50 000	Negativo	Positivo
Trazodona	100 000	Negativo	Positivo
Triazolam	100 000	Negativo	Positivo
Trifluorometilfenilpiperazina	100 000	Negativo	Positivo
Trimipramina	100 000	Negativo	Positivo
Ácido valpróico	250 000	Negativo	Positivo
Tartarato de zolpidem	100 000	Negativo	Positivo

Interferência – substâncias endógenas

Adicionaram-se concentrações elevadas das seguintes substâncias endógenas a urina proposadamente adicionada com tramadol (\pm 25% da concentração limiar). Não se observou interferência ao testar com o ensaio do tramadol ARK nos modos qualitativo e semiquantitativo.

Composto	Concentração testada	75 ng/ml (-25% do limiar)	125 ng/ml (+25% do limiar)
Acetona	1000 mg/dl	Negativo	Positivo
Ácido ascórbico	1500 mg/dl	Negativo	Positivo
Bilirrubina	2 mg/dl	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	6000 mg/dl	Negativo	Positivo
Hemoglobina	300 mg/dl	Negativo	Positivo
Albumina humana	500 mg/dl	Negativo	Positivo
Ácido oxálico	100 mg/dl	Negativo	Positivo
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 – ácido bórico

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

Composto	Concentração testada	Modo semiquantitativo		Modo qualitativo	
		75 ng/ml (-25% do limiar)	125 ng/ml (+25% do limiar)	75 ng/ml (-25% do limiar)	125 ng/ml (+25% do limiar)
Ácido bórico	1% p/v	Negativo	Positivo	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 1,000 a 1,030 e com valores de pH entre 3,0 a 11,0 na presença dos dois níveis de tramadol a \pm 25% da concentração limiar. Não se observou interferência ao testar com o ensaio do tramadol ARK nos modos qualitativo e semiquantitativo.

Comparação dos métodos

Analisou-se com o ensaio de tramadol ARK, nos modos qualitativo e semiquantitativo, um total de cento e quinze (115) amostras clínicas de urina humana inalteradas, não identificáveis individualmente, quanto ao tramadol. O método de confirmação LC-MS/MS foi realizado por um laboratório de referência autorizado. Os resultados encontram-se resumidos nas tabelas abaixo.

Resultado do imunoensaio ARK	Negativo baixo, inferior a 50% abaixo do limiar ($<$ 50 ng/ml através de LC-MS/MS)	Negativo próximo do limiar, entre 50% abaixo do limiar e o limiar (50– 99 ng/ml através de LC-MS/MS)	Positivo próximo do limiar, entre o limiar e 50% acima do limiar (100– 150 ng/ml através de LC-MS/MS)	Positivo alto, superior a 50% acima do limiar ($>$ 150 ng/ml através de LC-MS/MS)
Negativo	50	0	0	0
Positivo	0	5*	4	56

*Resultados discordantes

Número de ID da amostra	Resultado do imunoensaio ARK	Tramadol (ng/ml através de LC-MS/MS)
01	Positivo	74,0
05	Positivo	98,7
06	Positivo	98,9
51	Positivo	75,0
52	Positivo	79,0

Tramadol O-desmetilado foi detectado nestas amostras e contribuiu para o resultado positivo obtido com o ensaio de tramadol ARK.

12 Bibliografia

1. Prescribing Information. 2017. ULTRAM®. Janssen Pharmaceuticals, Inc. (Titusville, New Jersey).
2. Department of Justice, Drug Enforcement Administration. Schedules of Controlled Substances: Placement of Tramadol Into Schedule IV. Federal Register / Vol. 79, No. 127 / Wednesday, July 2, 2014 (Effective Date: August 18, 2014) / Rules and Regulations.
3. Gong, L. et al. 2014. PharmGKB Summary: Tramadol Pathway. *Pharmacogenet Genomics*. **24(7)**:374-380.
4. Grond, S. and Sablotzki, A. 2004. Clinical Pharmacology of Tramadol. *Clin Pharmacokinet*. **43(13)**:879-923.
5. Subrahmanyam, V et al. 2001. Identification of Cytochrome P-450 Isoforms Responsible for *Cis*-Tramadol Metabolism in Human Liver Microsomes. *Drug Metab Dispos*. **29(8)**:1146-1155.
6. 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.
7. Gonzales, E. et al. 2013. Stability of pain-related medications, metabolites, and illicit substances in urine. *Clinica Chimica Acta* **416**:80-85.
8. 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 Novembro de 2018
1600-0681-00PT Rev 01