

ARK™ Zopiclone Assay

Leia atentamente este folheto informativo da ARK Diagnostics, Inc. antes de utilizar o Ensaio de zopiclona de 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 zopiclona na urina. Não é possível garantir a fiabilidade dos resultados do ensaio caso não se observem as instruções constantes neste folheto informativo.

Comunique ao fabricante qualquer incidente grave que tenha ocorrido relativamente ao dispositivo, assim como à autoridade competente adequada.

Assistência ao cliente**ARK Diagnostics, Inc.**

48089 Fremont Blvd

Fremont, CA 94538 USA





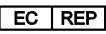






Tel: 1-877-869-2320

Fax: 1-510-270-6298

customersupport@ark-tdm.comwww.ark-tdm.com

SRN: US-MF-000023925

**2797****EC REP**Emergo Europe
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
The Netherlands**Símbolos utilizados**

| | | | |
|---|---|--|--|
|  | Código do lote |  YYYY- MM-DD | Data de validade |
|  | Número de Catálogo |  | Fabricante |
|  | Representante Autorizado |  2797 | Marcação CE com número do organismo notificado |
|  | Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i> | Rx Only | Para uso exclusivo sujeito a receita médica |
|  | Consulte as Instruções de Utilização |   | Reagente 1/ reagente 2 |
|  | Limite de temperatura | | |

1 Nome

ARK™ Zopiclone Assay

2 Utilização prevista

O Ensaio de zopiclona ARK é destinado à determinação qualitativa e semiquantitativa de zopiclona na urina humana, com uma concentração limiar de 10 ng/ml. O ensaio destina-se a ser utilizado em laboratórios com analisadores automáticos de química clínica.

O modo semi-quantitativo 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 zopiclona 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 zopiclona é um medicamento para dormir que é prescrito para tratar a insónia.¹ O fármaco está disponível como uma mistura racémica, sob o nome comercial Imovane, bem como na forma do isómero S, eszopiclona, comercializado com o nome Lunesta. A zopiclona é um depressor do sistema nervoso central e uma substância da Tabela IV ao abrigo da Lei das Substâncias Controladas dos Estados Unidos.

A zopiclona pertence ao grupo dos “fármacos Z”, sedativo-hipnóticos, e está clinicamente disponível desde a década de 1980.¹ Outros fármacos deste grupo incluem a zaleplona, o zolpidem e a eszopiclona. Quimicamente, a zopiclona é uma ciclopirrolona, uma classe de fármacos não benzodiazepínicos com perfis farmacológicos semelhantes aos das benzodiazepinas. Tal como as benzodiazepinas, a ligação no organismo ocorre ao recetor das benzodiazepinas, aumentando a transmissão normal do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA).² As propriedades farmacológicas da zopiclona são: hipnóticas, sedativas, ansiolíticas, anticonvulsivantes e relaxantes musculares. Pode ocorrer diminuição da capacidade para realizar actividades que exijam atenção no dia seguinte à toma de zopiclona.⁵ As doses prescritas variam entre 3,75 mg e 7,5 mg por comprimido.¹ A semivida da zopiclona é de aproximadamente 3,5 a 6,5 horas.⁴ O metabolismo primário da zopiclona ocorre no fígado, através de N-desmetilação e N-oxidação, formando o metabolito activo

desmetilado (N-desmetilzopiclona) e o metabolito inactivo zopiclona-N-óxido, respetivamente.⁴ Cerca de 4 a 5% do fármaco é excretado inalterado na urina.³

4 Princípios do procedimento

O Ensaio de zopiclona é um imunoenensaio enzimático homogéneo. O ensaio utiliza anticorpos específicos que podem detetar a zopiclona na urina humana. O ensaio baseia-se na competição entre um fármaco marcado com glicose-6-fosfato-desidrogenase recombinante (rG6PDH) e o fármaco livre na amostra de urina, para uma quantidade fixa de locais específicos de ligação ao anticorpo. Na ausência de fármaco livre na amostra, o anticorpo anti-zopiclona policlonal de coelho liga-se ao fármaco marcado com rG6PDH e causa uma diminuição na actividade enzimática. Na presença de zopiclona proveniente da amostra, a actividade enzimática aumenta, sendo directamente proporcional à concentração de zopiclona. A G6PDH endógena não interfere porque a coenzima NAD funciona apenas com a enzima bacteriana usada no ensaio. A actividade enzimática é determinada espectrofotometricamente a 340 nm, medindo-se a conversão de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) em NADH.

5 Reagentes

| REF | Descrição do Produto | Quantidade/Volume |
|--------------|--|-------------------|
| 5043-0001-00 | Ensaio de zopiclona ARK Reagente R1 – Anticorpo/Substrato Anticorpos policlonais de coelho contra zopiclona, glicose-6-fosfato, nicotinamida adenina dinucleotídeo, seralbumina bovina, azida sódica e estabilizadores | 1 X 28 mL |
| | Reagente R2 – Enzima Derivado de zopiclona, marcado com glicose-6-fosfato desidrogenase recombinante (rG6PDH), seralbumina bovina, tampão, azida sódica e estabilizadores | 1 X 14 mL |

Manuseamento e armazenamento do reagente

Os reagentes para o Ensaio de zopiclona 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 zopiclona 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*. Uso exclusivo por profissionais de laboratório.
- Requer prescrição médica. *Atenção: A lei federal dos EUA restringe este dispositivo à venda por, ou sob prescrição de, um profissional licenciado.*
- 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 $\leq 0,09\%$ de azida sódica.

7 Colheita de amostras e preparação para análise

- Cada laboratório é responsável por fornecer uma amostra válida para análise segundo os respectivos procedimentos de qualidade.
- 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 realize o ensaio no dia seguinte à colheita. Se não for possível realizar o ensaio no prazo de 1 dia, conserve a amostra de urina congelada, a -20°C durante um período máximo de 2 meses antes da análise⁶⁻⁹.**
- Não induzir a formação de espuma e evitar congelamento e descongelamento repetidos para preservar a integridade da amostra desde o momento da sua colheita até ao ensaio.
- A presença de bolhas ou espuma na amostra pode levar a uma entrega de amostra incompleta e a resultados incorretos.
- 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.
- Cada laboratório deve consultar a literatura disponível e os dados internos relativos à estabilidade das
- amostras. O intervalo de pH recomendado para as amostras de urina é de 4,0 – 8,0^{6-7, 10}. **Recomenda-se que qualquer amostra com pH > 7,0 seja analisada ou congelada imediatamente, de modo a minimizar o tempo à temperatura ambiente.**
- 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 zopiclona ARK – **REF** 5043-0001-00

Materiais necessários – Fornecidos separadamente

Calibrador de zopiclona ARK (Conjunto) – **REF** 5043-0002-00

Calibrador A de zopiclona ARK (Negativo) – **REF** 5043-0002-01

Calibrador C de zopiclona ARK (Limiar) – **REF** 5043-0002-02

Controlo de zopiclona ARK (7,5 ng/mL e 12,5 ng/mL) – **REF** 5043-0003-00

Instrumentação

Antes de serem usados, os reagentes **R1** and **R2** podem precisar de ser transferidos para recipientes específicos do analisador. Evite a contaminação cruzada de **R1** and **R2**.

Muitos analisadores automatizados de química clínica com determinação fotométrica da taxa a 340 nm são adequados. Consulte a folha da aplicação específica do analisador para a programação do Ensaio de zopiclona de ARK, disponível junto do seu distribuidor ou da Assistência ao Cliente da ARK. As Folhas de Protocolo de Aplicação que ostentam a marcação CE foram verificadas pelo fabricante. O laboratório tem a responsabilidade de proceder a toda a validação adequada para a utilização do ensaio com outras configurações ou outros analisadores.

Consulte o manual do operador específico do instrumento quanto à manutenção diária.

Sequência do ensaio

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

Resultados qualitativos

Utilize o Calibrador C, de 10 ng/mL, como Calibrador Limiar para distinguir as amostras negativas e positivas. Execute os controlos baixo e alto como, respectivamente, negativo e positivo. Registe os resultados do teste inferiores ao valor da taxa (mA/min) para o calibrador limiar como sendo negativos. Registe os resultados do teste maiores ou iguais ao valor da taxa (mA/min) para o calibrador limiar como sendo positivos.

Resultados semiquantitativos

Faça um procedimento de calibração de 5 pontos; execute os calibradores em duplicado. Verifique a curva de calibração com os controlos de qualidade Baixo (Low) e Alto (High) do Ensaio de zopiclona ARK, segundo o plano de garantia de qualidade laboratorial estabelecido. As amostras com resultados acima do nível mais elevado de calibrador de zopiclona da ARK (40 ng/mL) podem diluir-se em Calibrador A de zopiclona da 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

Controlo de qualidade (CQ) e calibração

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

No modo qualitativo, o Controlo baixo (Low) deve ser Negativo e o Controlo alto (High) deve ser Positivo relativamente ao Calibrador limiar de 10 ng/mL.

9 Resultados e valores esperados

É necessário um método de confirmação mais específico, como por exemplo LC-MS/MS ou GC-MS, para obter um resultado positivo confirmado.

Análise qualitativa – resultados negativos

Uma amostra que dê um valor de taxa (mA/min) inferior ao valor da taxa (mA/min) do Calibrador C, limiar, da zopiclona ARK é interpretada como sendo negativa; ou a amostra não contém zopiclona ou a zopiclona está presente numa concentração abaixo do nível limiar deste ensaio.

Análise qualitativa – resultados positivos

Uma amostra que dê um valor de taxa (mA/min) maior ou igual ao valor de taxa (mA/min) do Calibrador C, limiar, da zopiclona ARK é interpretada como sendo positiva, indicando que está presente a zopiclona.

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

Análise semiquantitativa

Não é possível determinar a concentração real de zopiclona com este ensaio. 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 zopiclona da ARK (40 ng/mL) podem diluir-se em Calibrador A de zopiclona da 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, sobretudo quando o resultado preliminar é positivo.

10 Limitações

- O ensaio destina-se exclusivamente a ser utilizado com urina humana.
- Os reagentes do Ensaio de zopiclona ARK, os calibradores de zopiclona ARK e os controlos de zopiclona ARK foram desenvolvidos como produtos complementares. Não é possível garantir o desempenho com produtos de substituição.
- Um resultado positivo utilizando o Ensaio de zopiclona ARK indica apenas a presença de zopiclona e não está necessariamente correlacionado com a extensão dos efeitos fisiológicos e psicológicos.
- **Não utilize 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 zopiclona ARK.

Precisão

Suplementou-se urina humana sem fármaco, de resultado negativo, com zopiclona (0,0 a 20 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

| Zopiclona (ng/mL) | % do limiar relativo | N.º de resultados | Resultados |
|-------------------|----------------------|-------------------|--------------------------------|
| 0,0 | -100 | 160 | 160 negativos |
| 2,5 | -75 | 160 | 160 negativos |
| 5,0 | -50 | 160 | 160 negativos |
| 7,5 | -25 | 160 | 160 negativos |
| 10,0 | Limiar | 160 | 115 negativos; 45 positivos |
| 12,5 | +25 | 160 | 160 positivos |
| 15,0 | +50 | 160 | 160 positivos |
| 17,5 | +75 | 160 | 160 positivos |
| 20,0 | +100 | 160 | 160 positivos |

Precisão semiquantitativa

| Zopiclona (ng/mL) | % do limiar relativo | N.º de resultados | Média (ng/mL) | Resultados |
|-------------------|----------------------|-------------------|---------------|---------------|
| 0,0 | -100 | 160 | 0,2 | 160 negativos |

| Zopiclona (ng/mL) | % do limiar relativo | N.º de resultados | Média (ng/mL) | Resultados |
|-------------------|----------------------|-------------------|---------------|--------------------------------|
| 2,5 | -75 | 160 | 2,6 | 160 negativos |
| 5,0 | -50 | 160 | 5,0 | 160 negativos |
| 7,5 | -25 | 160 | 7,3 | 160 negativos |
| 10,0 | Limiar | 160 | 9,8 | 123 negativos; 37 positivos |
| 12,5 | +25 | 160 | 12,4 | 160 positivos |
| 15,0 | +50 | 160 | 15,0 | 160 positivos |
| 17,5 | +75 | 160 | 17,7 | 160 positivos |
| 20,0 | +100 | 160 | 20,1 | 160 positivos |

Recuperação analítica

Foi adicionada zopiclona à urina humana negativa, isenta de fármaco, em toda a gama de ensaio da curva de calibração semi-quantitativa. Cada amostra foi analisada em réplicas de 5 em modo semi-quantitativo e a média foi utilizada para determinar a percentagem de recuperação em comparação com o valor esperado.

| Valor esperado (ng/mL) | Valor observado (ng/mL) | Recuperação (%) |
|------------------------|-------------------------|-----------------|
| 2,5 | 2,7 | 107,6 |
| 4,5 | 4,6 | 102,7 |
| 9 | 8,8 | 97,5 |
| 18 | 18,1 | 100,3 |
| 24 | 24,6 | 102,4 |
| 32 | 32,6 | 101,9 |
| 40 | 39,6 | 99,0 |

Especificidade analítica

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

A reatividade cruzada da zopiclona e dos seus metabolitos foi avaliada adicionando-se esses compostos em urina humana negativa, isenta de fármaco, e analisada por resposta à dose para determinar a equivalência aproximada ao ponto de corte de 10 ng/mL e zopiclona. Estas concentrações foram utilizadas para determinar a percentagem de reactividade cruzada, segundo a fórmula:

$$\% \text{ de reactividade cruzada} = (\text{Concentração limiar} / \text{Concentração aproximadamente equivalente ao limiar de } 10 \text{ ng/mL}) \times 100$$

Para os compostos que não originaram um resultado positivo utilizou-se a concentração testada mais elevada para calcular a percentagem de reactividade cruzada.

Reactividade cruzada dos metabolitos da zopiclona e dos fármacos Z

| Composto | Concentração aproximadamente equivalente ao limiar (ng/ml) | Reactividade cruzada (%) |
|-------------------------------|---|---------------------------------|
| Eszopiclona-N-óxido | 4,3 | 232,6 |
| Eszopiclona | 4,7 | 212,8 |
| N-desmetileszopiclona | 9,5 | 105,3 |
| N-desmetilzopiclona | 11,1 | 90,1 |
| Zopiclona-N-óxido | 11,1 | 90,1 |
| (R) – Zopiclona | 106,1 | 9,4 |
| ACP (2-amino-5-cloropiridina) | > 100.000 | < 0,01 |
| Zaleplon | > 100.000 | < 0,01 |
| Zolpidem | > 100.000 | < 0,01 |

Os seguintes compostos benzodiazepínicos apresentaram resultado negativo nas concentrações testadas com o Ensaio de zopiclona ARK.

Reatividade cruzada de compostos benzodiazepínicos

| Composto | Concentração testada (ng/ml) | Composto | Concentração testada (ng/ml) |
|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Alfa-hidroxiaprazolam | 100.000 | Flunitrazepam | 100.000 |
| Alfa-hidroxiimidazolam | 100.000 | Flurazepam | 100.000 |
| Alfa-hidroxitriazolam | 100.000 | Halazepam | 100.000 |
| 2-hidroxiethylflurazepam | 100.000 | Cetazolam | 100.000 |
| 3-hidroxiethylflurazepam | 100.000 | Loprazolam | 100.000 |
| 3-hidroxiethylflurazepam | 100.000 | Lorazepam | 100.000 |
| 4-hidroxiethylflurazepam | 100.000 | Glucoronido de lorazepam | 100.000 |
| 7-Aminoclonazepam | 100.000 | Lormetazepam | 100.000 |
| 7-Aminoflunitrazepam | 100.000 | Meclonazepam | 100.000 |
| 7-aminonimetazepam | 100.000 | Medazepam | 100.000 |
| 7-Aminonitrazepam | 100.000 | Midazolam | 100.000 |
| Alprazolam | 100.000 | N-Desmetilclonazepam | 100.000 |
| Bromazepam | 100.000 | N-desmetilflunitrazepam | 100.000 |
| Clordiazepóxido | 100.000 | Nimetazepam | 100.000 |
| Clobazam | 100.000 | Nitrazepam | 100.000 |
| Clonazepam | 100.000 | Norclordiazepóxido | 100.000 |
| Clonazolam | 100.000 | Nordiazepam | 100.000 |
| Clorazepato | 100.000 | Oxazepam | 100.000 |
| Delorazepam | 100.000 | Glucoronido de oxazepam | 50.000* |
| Demoxepam | 100.000 | Fenazepam | 100.000 |
| Desalquilflurazepam | 100.000 | Prazepam | 100.000 |
| Descloroetizolam | 100.000 | Pirazolam | 100.000 |

| | | | |
|---------------|---------|--------------------------|---------|
| Diazepam | 100.000 | Temazepam | 100.000 |
| Diclazepam | 100.000 | Glucoronido de temazepam | 50.000* |
| Estazolam | 100.000 | Tetrazepam | 100.000 |
| Flubromazepam | 100.000 | Triazolam | 100.000 |
| Flubromazolam | 100.000 | | |

*Alta concentração do fármaco não estava disponível comercialmente.

Os seguintes compostos estruturalmente não relacionados apresentaram resultado negativo nas concentrações testadas com o Ensaio de zopiclona ARK.

Compostos estruturalmente não relacionados

| Composto | Concentração testada (ng/ml) | Composto | Concentração testada (ng/ml) |
|----------------------------------|------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| 4-bromo-2,5-dimetoxifenetilamina | 100.000 | (+)-MDA | 100.000 |
| 6-Acetilcodeína | 100.000 | MDEA | 100.000 |
| 6-Acilmorfina | 100.000 | MDMA | 100.000 |
| Acetaminofeno | 500.000 | Meperidina | 100.000 |
| Ácido acetilsalicílico | 500.000 | Meprobamato | 100.000 |
| Amitriptilina | 100.000 | Metadona | 100.000 |
| Amobarbital | 100.000 | S(+)-metanfetamina | 100.000 |
| S-(+)-anfetamina | 100.000 | Metaqualona | 100.000 |
| Benzoilecgonina | 100.000 | Metilfenidato | 100.000 |
| Benzilpiperazina | 100.000 | Mirtazapina | 100.000 |
| Buprenorfina | 100.000 | Morfina | 100.000 |
| Bupropiona | 100.000 | Morfina-3-glucoronido | 100.000 |
| Butabarbital | 100.000 | Morfina-6-glucoronido | 100.000 |
| Cafeína | 100.000 | Nalorfina | 100.000 |
| Carbamazepina | 100.000 | Naloxona | 100.000 |
| Clorpromazina | 100.000 | Naltrexona | 100.000 |
| cis-Tramadol | 100.000 | Naproxeno | 100.000 |
| Citalopram | 100.000 | Norbuprenorfina | 100.000 |
| Clomipramina | 100.000 | Norcodeína | 100.000 |
| Canabidiol | 100.000 | Normorfina | 100.000 |
| Canabinol | 100.000 | Norpropoxifeno | 100.000 |
| Carisoprodol | 100.000 | Norpseudoefedrina | 100.000 |
| Cocaína | 100.000 | Nortriptilina | 100.000 |
| Codeína | 100.000 | Olanzapina | 100.000 |
| Cotinina | 100.000 | Opipramol | 100.000 |
| Ciclobenzaprina | 100.000 | Oxicodona | 100.000 |
| Delta-9-THC | 100.000 | Oximorfona | 100.000 |
| Desipramina | 100.000 | Paraxantina | 100.000 |
| Tapentadol N-desmetilado | 100.000 | Paroxetina | 100.000 |
| Dextrometorfano | 100.000 | PCP | 100.000 |

| | | | |
|----------------------------|---------|-------------------------------|---------|
| Di-hidrocodeína | 100.000 | Pentazocina | 100.000 |
| Difenidramina | 100.000 | Pentobarbital | 100.000 |
| Doxepina | 100.000 | Fentermina | 100.000 |
| Ecgonina | 100.000 | Fenobarbital | 100.000 |
| Éster metílico de ecgonina | 100.000 | Fenilefedrina | 100.000 |
| EDDP | 100.000 | Fenilpropanolamina | 100.000 |
| 1R, 2S (-)-Efedrina | 100.000 | Fenitoína | 100.000 |
| 1S,2R (+)-Efedrina | 100.000 | PMA | 100.000 |
| Escitalopram | 100.000 | Propoxifeno | 100.000 |
| Etil-β-D-glucoronido | 100.000 | Propranolol | 100.000 |
| Etilmorfina | 100.000 | Protipendil | 100.000 |
| Fenfluramina | 100.000 | Protriptilina | 100.000 |
| Fentanilo | 50.000 | R, R (-)-Pseudoefedrina | 100.000 |
| Fluoxetina | 100.000 | S, S (+)-Pseudoefedrina | 100.000 |
| Fluvoxamina | 100.000 | Quetiapina | 100.000 |
| Heroína | 100.000 | Ranitidina | 100.000 |
| Hexobarbital | 100.000 | Ácido ritalínico | 100.000 |
| Hidrocodona | 100.000 | Ácido salicílico | 100.000 |
| Hidromorfona | 100.000 | Secobarbital | 100.000 |
| 11-hidroxi-delta-9-THC | 100.000 | Sertralina | 100.000 |
| Ibuprofeno | 100.000 | Citrato de sufentanilo | 100.000 |
| Imipramina | 100.000 | 11-nor-9-carboxi-THC | 100.000 |
| Indometacina | 100.000 | Teofilina | 100.000 |
| Cetamina | 100.000 | Tioridazina | 100.000 |
| Lamotrigina | 100.000 | Trifluorometilfenilpiperazina | 100.000 |
| Tartarato de levorfanol | 100.000 | Trimipramina | 100.000 |
| Lidocaína | 100.000 | Trazodona | 100.000 |
| LSD | 100.000 | Venlafaxina | 100.000 |
| Maprotilina | 100.000 | Vortioxetina | 100.000 |

Interferência – substâncias endógenas

Adicionaram-se concentrações elevadas das seguintes substâncias endógenas a urina proposadamente adicionada com zopiclona (\pm 25% da concentração limiar). Não se observou interferência quando testadas com o Ensaio de zopiclona da ARK.

| Composto | Concentração testada (mg/dl) | 7,5 ng/mL (-25% do limiar) | 12,5 ng/mL (+25% do limiar) |
|-----------------|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Acetona | 1000 | Negativo | Positivo |
| Ácido ascórbico | 1500 | Negativo | Positivo |
| Bilirrubina | 2 | Negativo | Positivo |
| Ácido bórico | 1 % p/v | Negativo | Positivo |
| Creatinina | 500 | Negativo | Positivo |

| Composto | Concentração testada (mg/dl) | 7,5 ng/mL (-25% do limiar) | 12,5 ng/mL (+25% do limiar) |
|----------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Etanol | 1000 | Negativo | Positivo |
| Galactose | 10 | Negativo | Positivo |
| Glicose | 2000 | Negativo | Positivo |
| Hemoglobina | 500 | Negativo | Positivo |
| Albumina humana | 500 | Negativo | Positivo |
| Ácido oxálico | 100 | Negativo | Positivo |
| Gamaglobulina humana | 500 | Negativo | Positivo |
| Riboflavina | 7,5 | Negativo | Positivo |
| NaCl | 6000 | Negativo | Positivo |
| Fluoreto de sódio | 1% p/v | Negativo | Positivo |
| Ureia | 6000 | Negativo | Positivo |

Interferência – gravidade específica e pH

Testaram-se amostras de urina com valores de gravidade específica entre 1,002 a 1,024 e com valores de pH entre 3,0 a 11,0 na presença dos dois níveis de zopiclona a $\pm 25\%$ da concentração limiar. Não se observou interferência com as amostras de gravidade específica nem com valores de pH entre 3,0 e 9,0 quando testadas com o Ensaio de zopiclona ARK. Observou-se interferência em amostras com valores de pH entre 10,0 e 11,0 devido à rápida degradação da zopiclona em condições alcalinas.

Comparação dos métodos

Cento e dez (110) amostras clínicas de urina não alteradas e não identificáveis individualmente foram analisadas com o Ensaio de zopiclona ARK nos modos qualitativo e semiquantitativo, e os resultados foram comparados com LC-MS/MS. A concordância global entre a LC-MS/MS e o Ensaio de zopiclona ARK foi de 99,1%.

Comparação de métodos qualitativos com LC-MS/MS como método de referência

| | | LC-MS/MS | |
|-------------------------|-----|----------|-----|
| | | (+) | (-) |
| Ensaio de zopiclona ARK | (+) | 49 | 0 |
| | (-) | 1* | 60 |

Comparação do método semiquantitativo com LC-MS/MS como método de referência

| | | LC-MS/MS | |
|-------------------------|-----|----------|-----|
| | | (+) | (-) |
| Ensaio de zopiclona ARK | (+) | 49 | 0 |
| | (-) | 1* | 60 |

**Resumo de resultados discordantes*

| Número de ID da amostra | Ensaio de zopiclona ARK (Negativo/Positivo) | LC-MS/MS Zopiclona Negativo/Positivo | LC-MS/MS N-desmetilzopiclona Negativo/Positivo |
|-------------------------|---|--------------------------------------|--|
| 2004332496 | Negativo | Negativo | Positivo |

*Uma (1) amostra apresentou resultado negativo para zopiclona e positivo para N-desmetilzopiclona por LC-MS/MS (1,4 ng/mL de N-desmetilzopiclona, LOQ 6,3 ng/mL), e resultado negativo (6,3 ng/mL) no Ensaio de zopiclona ARK em relação ao ponto de corte de 10 ng/mL.

12 Bibliografia

1. Nevio Cimolai, *Zopiclone: Is it a pharmacologic agent for abuse?* [Zopiclona: é um fármaco com potencial de abuso?] *Canadian Family Physician*. Dec 2007, 53 (12) 2124-2129.
2. S. Ueki, Behavioral Pharmacology of Zopiclone, Sleep, Volume 10, Issue suppl_1, April 1987, Pages 1–6
3. Gaillot J, Heusse D, Houghton G, W, Marc Aurele J, Dreyfus J, F: *Pharmacokinetics and Metabolism of Zopiclone* [Farmacocinética e metabolismo da zopiclona]. *Pharmacology* 1983;27(suppl 2):76-91. doi: 10,1159/000137914
4. Fernandez, C., Martin, C., Gimenez, F. et al. *Clinical Pharmacokinetics of Zopiclone* [Farmacocinética clínica da zopiclona]. *Clin. Pharmacokinet.* 29, 431–441 (1995).
5. Gunja, Naren. “*The clinical and forensic toxicology of Z-drugs.*” [A toxicologia clínica e forense dos fármacos Z]. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology* vol. 9,2 (2013): 155-62. doi:10.1007/s13181-013-0292-0
6. Nilsson GH, Kugelberg FC, Ahlner J, Kronstrand R. *Quantitative analysis of zopiclone, N-desmethylzopiclone, zopiclone N-oxide and 2-amino-5-chloropyridine in urine using LC-MS-MS* [Análise quantitativa de zopiclona, N-desmetilzopiclona, zopiclona N-óxido e 2-amino-5-cloropiridina na urina por LC-MS/MS]. *J Anal Toxicol.* 2014 Jul-Aug;38(6):327-34.
7. Mata DC. *Stability of 26 Sedative Hypnotics in Six Toxicological Matrices at Different Storage Conditions* [Estabilidade de 26 sedativo-hipnóticos em seis matrizes toxicológicas sob diferentes condições de armazenamento]. *J Anal Toxicol.* 2016 Oct;40(8):663-668.
8. Gonzales, E. et al. 2012. *Stability of pain-related medications, metabolites, and illicit substances in urine* [Estabilidade de medicamentos relacionados à dor, metabólitos e substâncias ilícitas na urina]. *Clinica Chimica Acta* 416:80 – 85.
9. Dixon, R. B. et al. 2015. *Stability of opioids and benzodiazepines in urine samples by liquid chromatography tandem mass spectrometry* [Estabilidade de opioides e benzodiazepinas em amostras de urina por cromatografia líquida em tandem com espectrometria de massas]. *Journal of Analytical Science and Technology* 6:17.
10. *Department of Health and Human Services (DHHS), Substance Abuse and Mental Health Services Administration* [Departamento de Saúde e Serviços Humanos (DHHS), Administração de Serviços de Abuso de Substâncias e Saúde Mental]. *Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs* [Diretrizes obrigatórias para os programas federais de testes de fármacos no local de trabalho]. *Federal Register* [Diário Oficial Federal] / Vol. 82, No. 13 / 23 de janeiro de 2017 (data de vigência: 1 de outubro de 2017) / Avisos.

11. Pesce, A., et al. 2011. *Determination of medication cutoff values in a pain patient population* [Determinação dos valores de ponto de corte de medicamentos numa população de pacientes com dor]. *J. Opioid Management* 7(2):117-122.

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 USA

Revisto em fevereiro de 2026
1600-1348-00PT Rev 03