

**IVD** Apenas para utilização em diagnóstico in vitro

Rx Only

**REF** 0373910

Leia atentamente este folheto informativo, referente ao sistema de micro-esferas quantitativo (QMS, Quantitative Microsphere System), antes de utilizar. As instruções do folheto informativo devem ser cumpridas. A fiabilidade dos resultados do ensaio não está garantida, caso hajam discrepâncias em relação às instruções deste folheto.

## Utilização prevista

O ensaio de QMS® Amicacina destina-se à determinação quantitativa de amicacina em soro ou sangue humano em analisadores químicos clínicos automáticos.

Os resultados obtidos são utilizados para o diagnóstico e tratamento dos casos de sobredosagem de amicacina e para monitorizar os níveis de amicacina, garantindo uma terapêutica adequada.

## Resumo e explicação do teste

A amicacina é um aminoglicosídeo semi-sintético que apresenta atividade bacteriana contra uma vasta gama de agentes patogénicos, incluindo vários organismos resistentes a outros aminoglicosídeos.<sup>1-4</sup> A amicacina é ativa in vitro contra organismos gram-negativos, estafilococos produtores e não produtores de penicilinase. A força deste fármaco deve-se, principalmente, ao elevado grau de resistência às enzimas inativantes de aminoglicosídeo.<sup>5</sup> A determinação dos níveis séricos e plasmáticos do fármaco é necessária para alcançar uma eficácia terapêutica otimizada e minimizar a toxicidade.<sup>6-7</sup>

## Princípios do procedimento

O ensaio de QMS Amicacina trata-se de um imunoenensaio turbidimétrico homogéneo melhorado por partículas. O ensaio baseia-se na concorrência por locais de ligação de anticorpos do reagente do anticorpo de amicacina entre o fármaco na amostra e o fármaco a cobrir uma micropartícula. O reagente da micropartícula revestida por amicacina é rapidamente aglutinado na presença do reagente do anticorpo anti-amicacina e na ausência de qualquer fármaco concorrente na amostra. A alteração da taxa de absorção é medida por fotometria. Quando é adicionada uma amostra contendo amicacina, a reação de aglutinação é parcialmente inibida, abrandando a taxa de alteração de absorção. É possível obter uma curva clássica de inibição de aglutinação dependente de concentração com a taxa máxima de aglutinação com a concentração mais baixa de amicacina ou com a taxa de aglutinação mais baixa e a concentração mais elevada de amicacina.

## Reagentes

QMS Amicacina, **REF** 0373910, é fornecido sob a forma de um kit líquido de dois reagentes pronto a utilizar que contém:

**REF** 0373910

**R1** Reagente 1 2 x 19 mL

**R2** Reagente 2 2 x 7 mL

## Substâncias reativas

INGRED	Substância	Concentração
<b>R1</b>	Anticorpo monoclonal anti-amicacina (rato)	<1,0 %
	Azida de sódio	≤0,1 %
<b>R2</b>	Micropartículas revestidas de amicacina	≤0,5 %
	Azida de sódio	≤0,1 %

## Manuseamento e armazenamento dos reagentes

- **R1** e **R2** prontos a utilizar.
- Antes de utilizar, inverta várias vezes, evitando a formação de bolhas.
- Retire as bolhas de ar, se presentes no cartucho do reagente, com um novo stick aplicador. Em alternativa, deixe o reagente repousar à temperatura de armazenamento adequada para permitir que as bolhas se dissipem. Para minimizar a redução de volume, não utilize uma pipeta de transferência para retirar as bolhas.
- Quando o cartucho do reagente **R1** ou **R2** ficar vazio, substitua ambos os cartuchos e verifique a calibração utilizando, pelo menos, dois níveis de controlo, de acordo com os requisitos de Controlo de Qualidade estabelecidos para o seu laboratório. Se os resultados de controlo saírem dos limites aceitáveis, pode ser necessária a recalibração.
- No caso de derrame acidental, limpe e elimine o material de acordo com os Procedimentos Operativos Normalizados (PON) do laboratório, regulamentos locais, estatais e do país, tendo em consideração que o material contém substâncias potencialmente infecciosas.
- No caso de receber uma embalagem danificada, contacte o representante de apoio ao cliente (os contactos estão indicados no fim deste folheto).

**⚠ CUIDADO:** As bolhas do reagente podem interferir com a deteção adequada do nível do reagente no cartucho, levando a uma aspiração insuficiente de reagente que pode alterar os resultados.

**2°C - 8°C** Os reagentes por abrir são estáveis até à data de validade, se armazenados entre 2 e 8 °C. **Não congele os reagentes nem os exponha a temperaturas superiores a 32 °C.**

## Advertências e precauções

### Precauções de utilização

- Para utilização em diagnóstico in vitro.
- Não misture materiais com diferentes números de lote do kit.
- Contém anticorpos monoclonais de rato não esterilizados.

**PERIGO:** O ensaio de QMS Amicacina (AMIK) contém ≤ 3,5% de soro de cabra, ≤ 1,0% de fluido ascítico de rato filtrado e ≤ 3,0% de soro-albumina humano (HSA).

H334 - Quando inalado, pode provocar sintomas de alergia, de asma ou dificuldades respiratórias.

H317 - Pode provocar uma reação alérgica cutânea.

Evitar respirar névoas ou vapores. A roupa de trabalho contaminada não pode sair do local de trabalho. Usar luvas de proteção/proteção ocular/proteção facial. Em caso de ventilação inadequada, usar proteção respiratória. Se entrar em contacto com a pele: lavar com sabão e água abundantes. EM CASO DE INALAÇÃO: em caso de dificuldade respiratória, retirar a vítima para uma zona ao ar livre e mantê-la em repouso numa posição que não dificulte a respiração. Em caso de irritação cutânea ou prurido: consultar um médico. Em caso de sintomas respiratórios: contactar um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS ou um médico. Lavar a roupa contaminada antes de a voltar a usar. Eliminar o conteúdo/recipiente em local conforme os regulamentos locais/regionais/nacionais/internacionais.

**⚠ CUIDADO:** Este produto contém componentes de origem humana e/ou potencialmente infecciosos. Os componentes com origem em sangue humano foram testados e não apresentaram reação a HBsAg, anti-VIH 1/2 e anti-HCV. Nenhum método de teste conhecido pode oferecer uma garantia total de que os produtos de origem humana ou microrganismos desativados não vão transmitir infeções. Assim, recomenda-se que todos os materiais de origem humana sejam considerados potencialmente infecciosos e manuseados com as práticas de biossegurança adequadas.

## Recolha e manuseamento de amostras

Podem ser utilizados os seguintes tubos de recolha para o ensaio QMS Amicacina:

	Vidro	Plástico
<b>Soro</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sem aditivos</li> <li>• Tubo separador de soro (gel)</li> <li>• Ativador de coágulo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tubo separador de soro (gel)</li> </ul>

Não foram validados outros tubos de recolha de amostras para utilização com o ensaio QMS Amicacina. Siga as instruções de processamento do fabricante para todos os tubos de soro ou plasma.

	Vidro	Plástico
<b>Plasma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EDTA (K<sub>2</sub>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EDTA (K<sub>2</sub>)</li> <li>• Heparina de lítio</li> <li>• Heparina de sódio</li> <li>• Tubo separador de plasma com heparina de lítio (gel)</li> </ul>

Não foram validados outros tubos de recolha de amostras para utilização com o ensaio QMS Amicacina. Siga as instruções de processamento do fabricante para todos os tubos de soro ou plasma.

- A centrifugação inadequada da amostra pode produzir resultados erróneos.
- Certifique-se de que as amostras não contêm fibrina, eritrócitos e qualquer outra matéria particulada.
- Remova o plasma ou o soro das células, coágulo ou gel, assim que possível, após a recolha da amostra. Alguns tubos separadores de gel podem não ser indicados para a utilização na monitorização terapêutica medicamentosa. Consulte as informações fornecidas pelo fabricante do tubo.8
- As amostras removidas de células, coágulo ou gel podem ser armazenadas até uma semana entre 2 e 8 °C. Se os testes se atrasarem mais de uma semana, as amostras devem ser armazenadas congeladas (≤ -10 °C). Em relação às amostras novas, a utilização de amostras congeladas, até duas semanas, não registou diferenças de desempenho. Deve ter-se em atenção o número limite de ciclos de congelação-descongelação.

## Procedimento

### Material fornecido

- Reagentes QMS Amicacina, **REF** 0373910

### Materiais necessários mas não fornecidos

- Calibradores QMS Amicacina, **REF** 0374157
- CAL A-F: 1 x 1,0 mL cada
- Controlos da amicacina

## Procedimento do ensaio

Para obter uma descrição detalhada de como executar e calibrar um ensaio, consulte o manual de funcionamento específico do aparelho.

## Procedimento de diluição das amostras

Utilize QMS Amicacina CAL A (0,0 µg/mL) para diluir manualmente as amostras fora da linearidade do ensaio.

## Protocolo de diluição manual

É possível efetuar a diluição manual das amostras de pacientes com concentrações de amicacina declaradas superiores a 50,0 µg/ml, fazendo uma diluição da amostra com a QMS Amikacin CAL A (0,0 µg/ml) antes de pipetar a amostra para um copo de amostras. A diluição tem de ser efetuada de forma a que os resultados do teste diluído sejam superiores à sensibilidade técnica do ensaio de 1,5 µg/ml. A concentração reportada tem de ser multiplicada pelo fator de diluição manual para se obter a concentração final da amostra.

Concentração da amostra final = Concentração declarada x Fator de diluição manual

Fator de diluição manual =  $\frac{\text{Volume da amostra} + \text{Volume de CAL A}}{\text{Volume da amostra}}$

## Calibração

O ensaio de QMS Amicacina deve ser calibrado com um procedimento de calibração completo (6 pontos). Para efetuar uma calibração completa, teste os calibradores QMS Amicacina A, B, C, D, E e F em duplicado.

A calibração é necessária com cada novo número de lote. Verifique a curva de calibração utilizando, pelo menos, dois níveis de controle, de acordo com os requisitos de Controle de Qualidade estabelecidos para o seu laboratório. Se os resultados de controle saírem dos limites aceitáveis, pode ser necessária a recalibração.

**Nota:** amicacina CAL A é o branco de calibração para este ensaio.

## Controlo de qualidade

Conforme adequado, consulte os Procedimentos de Funcionamento Padrão e/ou o Plano de Garantia de Qualidade do seu laboratório para saber quais os requisitos de controlo de qualidade adicionais e potenciais ações corretivas. Todos os requisitos de controlo de qualidade devem ser realizados em conformidade com as diretrizes locais, estatais e/ou federais ou requisitos de acreditação.

### Requisitos de controlo recomendados para o ensaio QMS Amicacina:

- Devem ser determinados, no mínimo, dois níveis de controlo abrangendo o intervalo da decisão médica, a cada 24 horas.
- Se for necessária uma monitorização de controlo mais frequente, siga os procedimentos de Controlo de qualidade estabelecidos para o seu laboratório.
- Se os resultados do controlo de qualidade não se encontrarem dentro de um intervalo aceitável definido pelo seu laboratório, os valores dos doentes podem ser suspeitos e devem ser tomadas ações corretivas.

## Resultados

A unidade de resultado para o ensaio de QMS Amicacina pode ser declarada em µg/mL ou µmol/L. Para converter os resultados de amicacina µg/mL para amicacina µmol/L, multiplique µg/mL por 1,71.

Tal como acontece com todas as determinações de analitos, o valor da amicacina deve ser utilizado em conjunto com as informações disponíveis das avaliações clínicas e outros procedimentos de diagnóstico.

### Códigos de erro do resultado

Alguns resultados podem conter códigos de erro do resultado. Consulte o manual de funcionamento específico do aparelho para ver a descrição dos códigos de erro.

### Limitações do procedimento

Ocorrem anticorpos heterófilos com interferência, a uma frequência mais baixa, na população em geral. Estes anticorpos podem provocar auto-aglutinação do reagente das micropartículas, o que leva a resultados erroneamente baixos não detetados.

Para efeitos de diagnóstico, ocorrem anticorpos heterófilos com interferência, a uma frequência mais baixa, na população em geral. Estes anticorpos podem provocar autoaglutinação do reagente das micropartículas, o que leva a resultados erróneos que podem ser inesperadamente baixos ou inesperadamente elevados. Um resultado erróneo pode dar origem a uma gestão incorreta de pacientes; por sua vez, a gestão incorreta de pacientes pode, potencialmente, resultar em ferimentos graves ou morte. Os resultados dos testes não devem ser utilizados isoladamente para a tomada de decisões relacionadas com a gestão de pacientes. Os resultados devem ser sempre avaliados em conjunto com o historial clínico do paciente, os exames clínicos e outras conclusões clinicopatológicas. Deve ser utilizado um método alternativo de teste para confirmar os resultados se estes forem inconsistentes com as expectativas clínicas.

Consulte as secções RECOLHA E MANUSEAMENTO DE AMOSTRAS e CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DO DESEMPENHO deste folheto informativo.

### Valores esperados

Ainda que os valores otimizados possam variar, os valores séricos máximos de amicacina no intervalo de 20 a 25 µg/mL e os valores mínimos no intervalo de 5 a 10 µg/mL são, regra geral, aceites para a eficácia terapêutica.<sup>9</sup> A toxicidade está associada a níveis máximos superiores a 35 µg/mL e a níveis mínimos superiores a 10 µg/mL.<sup>6</sup> O efeito tóxico mais grave é a lesão permanente da divisão vestibular do oitavo nervo craniano, cuja ocorrência foi mais frequente em doentes com insuficiência renal. Uma vez que a amicacina é inerentemente estável, não é metabolizada, sendo, principalmente, excretada através de filtração glomerular, a presença de insuficiência renal altera drasticamente a farmacocinética. Se os regimes da dose não forem drasticamente ajustados, pode observar-se uma acumulação excessiva que leva a ototoxicidade e agravamento da insuficiência renal.<sup>10-13</sup> Embora os níveis séricos possam ser tóxicos, doses indiscriminadamente baixas de amicacina podem originar um tratamento ineficaz para muitas estirpes de bactérias gram-negativas. Os organismos resistentes à amicacina apresentam, frequentemente, uma resistência aumentada a todos os outros aminoglicosídeos disponíveis. Esta observação destaca a possibilidade de utilização indiscriminada de doses baixas de amicacina poder produzir a emergência de organismos resistentes ao fármaco e possivelmente e tornar o fármaco ineficaz no tratamento de doenças infecciosas.<sup>5,14,15</sup>

### Características específicas do desempenho

São apresentados abaixo os resultados de desempenho representativos obtidos num analisador químico clínico automatizado disponível no mercado que aplica a análise quantitativa turbidimétrica.

### Dose menos detetável (DMD) / Sensibilidade analítica

A DMD, ou sensibilidade analítica, do ensaio de QMS Amicacina é definida como a concentração mensurável mais baixa que pode distinguir-se de zero com um intervalo de confiança de 95 %. Determinou-se uma DMA de 0,8 µg/mL.

### Intervalo do ensaio

O intervalo do ensaio vai de 1,5 a 50,0 µg/mL.

### Linearidade

Cada nível do calibrador QMS Amicacina foi diluído utilizando um volume igual ao do calibrador de nível superior seguinte para alcançar amostras a 1,5, 6,5, 15,0, 27,5 e 42,5 µg/mL. As amostras foram analisadas em duplicado com o ensaio de QMS Amicacina. Foi determinada uma média de réplicas para cada amostra e calculada uma percentagem de recuperação. Os resultados são apresentados abaixo.

Concentração teórica (µg/mL)	Concentração média recuperada (µg/mL)	% Recuperação
1,5	1,67	111,3
6,5	6,48	99,7
15,0	14,67	97,8
27,5	26,32	95,7
42,5	41,44	97,5

Percentagem da recuperação média: 100,4

### Comparação do método

Foram efetuados estudos de correlação utilizando o protocolo NCCLS EP9-A.<sup>16</sup> Os resultados do ensaio de QMS Amikacin num sistema Hitachi foram comparados com os resultados de um imunoensaio por fluorescência polarizada disponível comercialmente. As amostras de pacientes incluíam soro e plasma. As concentrações de amicacina variaram entre 2,38 µg/ml e 37,58 µg/ml. São apresentados abaixo os resultados da análise de regressão Passing-Bablok para o estudo.

Inclinação	1,00
Interceção com o eixo Y	0,25
Coefficiente de correlação (R <sup>2</sup> )	0,992
Número de amostras	56

### Precisão

A precisão foi determinada conforme descrito no protocolo NCCLS EP5-A.<sup>17</sup>

Foi utilizado no estudo um controlo comercial de três níveis com base em soro humano com amicacina. Cada nível de controlo foi analisado em duplicado, duas vezes por dia durante 20 dias. Cada uma das determinações diárias foi feita com um intervalo mínimo de duas horas. Foram calculadas as médias e foram calculados os DP e CV (%) na mesma determinação, entre dias e totais. Os resultados representativos são apresentados abaixo.

Amostra	N	Média (µg/mL)	Na mesma determinação		Entre dias		Total	
			DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)
1	80	4,09	0,22	5,37	0,19	4,77	0,41	9,94
2	80	12,00	0,21	1,79	0,08	0,70	0,74	6,22
3	80	24,37	0,47	1,93	0,40	1,65	1,54	6,32

Critérios de aceitação: <10 % CV total

### Substâncias com interferência

Os seguintes compostos, quando testados com o ensaio de QMS Amicacina nas concentrações indicadas, resultaram em menos de 10 % de erro na deteção de amicacina. Foram efetuados estudos de interferência utilizando o protocolo NCCLS EP7-P.<sup>18</sup> Os resultados são apresentados abaixo.

Substância com interferência	Concentração com interferência	N	Amicacina (µg/mL)	% recuperação
Proteína total	12 g/dL	3	24,03	96,0
Bilirrubina	15 mg/dL	2	21,65	96,4
Hemoglobina	10 g/L	2	17,32	93,4
HAMA tipo 1*	Nível humano normal	2	20,41	100,5
HAMA tipo 2*	Nível humano normal	2	16,98	98,0
Triglicéridos	1 691 mg/dL	3	24,03	96,3

\*HAMA = anticorpos humanos antirratto

## Especificidade

### Reatividade cruzada do fármaco

A reatividade cruzada foi testada com fármacos administrados por rotina com amicacina. Foram testados os seguintes compostos.

Composto	Concentração do composto (µg/mL)	Concentração de amicacina (µg/mL)	% reatividade cruzada
5-Fluorocitosina	30	19,82	-0,39
Anfotericina	100	20,92	1,33
Ampicilina	50	19,50	ND
Carbencilina	2 500	20,25	ND
Cefalexina	320	20,16	ND
Cefalosporina C	1 000	19,16	ND
Cefalotina	1 000	20,79	ND
Cloranfenicol	250	20,98	0,55
Clindamicina	2 000	18,44	ND
Eritromicina	500	19,71	ND
Ácido etacrínico	400	20,77	ND
Furosemida	100	20,60	1,00
Ácido fusídico	1 000	20,63	ND
Gentamicina	100	19,32	ND
Canamicina A	400	19,23	ND
Canamicina B	400	19,48	ND
Lincomicina	2 000	21,09	ND
Meticilina	200	20,42	0,41
Metotrexato	500	15,64	ND
Metilprednisolona	200	20,87	0,64
Neomicina	1 000	19,44	ND
Netilmicina	125	19,03	ND
Oxitetraciclina	2 000	20,24	ND
Penicilina V	100	20,98	1,38
Prednisolona	12	20,10	2,36
Rifampicina	500	19,84	ND
Espectinomicina	100	20,46	ND
Estreptomina	400	19,31	ND
Sulfadiazina	1 000	19,72	ND
Sulfametoxazol	400	20,00	ND
Tetraciclina	2 000	21,06	ND
Tobramicina	100	19,67	0,32
Trimetoprim	200	19,56	ND
Vancomicina	400	19,46	ND

\*ND = Não detetável

## Bibliografia

1. Price KE, Chisholm DR, Misiek M, Leitner F, Tsai YH. Microbiological evaluation of BB-K 8, a new semisynthetic aminoglycoside. *J Antibiot* 1972;25:709-31.
2. Bodey GP, Steward D. In vitro studies of BB-K8, a new aminoglycoside antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 1973;4:186-92.
3. Young LS, Hewitt WL. Activity of five aminoglycoside antibiotics in vitro against gram-negative bacilli and staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother* 1973;4:617-25.
4. Yourassowsky E, Schoutens E, Vanderlinden MP. Comparison of the in vitro activities of BB-K8 and three other aminoglycosides against 215 strains of pseudomonas and enterobacteriaceae with variable sensitivity to kanamycin and gentamicin. *Chemotherapy* 1975;21:45-51.
5. Price KE, Pursiano TA, DeFuria MD, Wright GE. Activity of BB-K8 (amikacin) against clinical isolates resistant to one or more aminoglycoside antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1974;5:143-52.
6. Jacobs DS, Kasten BL Jr, Demott WR, Wolfson WL, eds. *Laboratory test handbook*, 2nd ed. Stowe, OH: Mosby, 1990:771.
7. Zaske DE, Russo ME, Strate RG. Amikacin/kanamycin: therapeutic use and serum concentration monitoring. In: Taylor WJ and Finn AL, eds. *Individualizing drug therapy: practical applications of drug monitoring*, Vol. 1. New York: Gross, Townsend, Frank, Inc, 1981:67-111.
8. Dasgupta A, Dean R, Saldana S, et al. Absorption of therapeutic drugs by barrier gels in serum separator blood collection tubes. Volume- and time-dependent reduction in total and free drug concentrations. *Am J Clin Pathol* 1994;101(4):456-61.
9. Moyer TP, Pippenger CE. Therapeutic Drug Monitoring. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994:1130-4.
10. Levy J, Klastersky J. Correlation of serum creatinine concentration and amikacin half-life. *J Clin Pharmacol* 1975;Oct:705-7.
11. Cabana BE, Taggart JG. Comparative pharmacokinetics of BB-K8 and kanamycin in dogs and humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1973;3:478-83.
12. Clarke JT, Libke RD, Regamey C, Kirby WMM. Comparative pharmacokinetics of amikacin and kanamycin. *Clin Pharmacol Ther* 1974;15:610-6.
13. Marik PE, Havlik I, Monteagudo FSE, Lipman J. The pharmacokinetics of amikacin in critically ill adult and paediatric patients: comparison of once-versus- twice-daily dosing regimens. *J Antimicrob Chemother* 1991;27, Suppl C:81-9.
14. Overturf G, Zawacki BE, Wilkins J. Emergence of resistance to amikacin during treatment of burn wounds: the role of antimicrobial susceptibility testing. *Surgery* 1976;79:224-8.
15. Beniviste R, Davies J. Mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. *Annu Rev Biochem* 1973;42:471-507.
16. NCCLS Approved Guideline EP9-A. Method comparison and bias estimation using patient samples. Wayne, PA: *National Committee for Clinical Laboratory Standards*, December 1995.
17. Approved Guideline EP5-A. Evaluation of precision performances of clinical chemistry devices. Wayne, PA: *National Committee for Clinical Laboratory Standards*, February 1999.
18. NCCLS Approved Guideline EP7-P. Interference testing in clinical chemistry. Wayne, PA: *National Committee for Clinical Laboratory Standards*, August 1986.

## Glossário:

<http://www.thermofisher.com/symbols-glossary>



Microgenics Corporation  
46500 Kato Road  
Fremont, CA 94538 USA  
Assistência técnica  
e ao cliente nos EUA:  
1-800-232-3342



B-R-A-H-M-S GmbH  
Neuendorfstrasse 25  
16761 Hennigsdorf, Germany



Poderá obter atualizações do folheto em:  
[www.thermofisher.com/diagnostics](http://www.thermofisher.com/diagnostics)

## Outros países:

Contacte o representante local da Thermo Fisher Scientific.

© 2020 Thermo Fisher Scientific Inc. Todos os direitos reservados.

Todas as outras marcas comerciais são propriedade da Thermo Fisher Scientific e das respetivas filiais.

0155213-M-PT  
2020 11

thermo  
scientific