

**IVD** Para utilização em diagnóstico in vitro

Rx Only

**REF** 100276

## Aplicação

O ensaio de ácido micofenólico (MPA) CEDIA® é um dispositivo médico para diagnóstico in vitro concebido para a medição quantitativa de ácido micofenólico em plasma humano utilizando analisadores automatizados de química clínica como auxiliares no controlo da terapêutica com ácido micofenólico em doentes submetidos a transplante renal e cardíaco.

## Resumo e explicação do teste

O ácido micofenólico (MPA), metabolizado a partir do pró-fármaco micofenolato de mofetil (MMF, CellCept®) ou micofenolato de sódio, é amplamente utilizado para a prevenção da rejeição em doentes que recebem transplantes renais, cardíacos ou hepáticos<sup>1,5</sup>. Após a administração, o MMF e o micofenolato de sódio são rápida e extensivamente absorvidos e hidrolisados em MPA<sup>1,4</sup>. Do ponto de vista bioquímico, o MPA é um potente inibidor, específico da inosina-monofosfato desidrogenase (IMPDH), uma enzima para a síntese de novo das purinas utilizada pelos linfócitos B e T<sup>1,6</sup>. A inibição da IMPDH pelo MPA suprime a proliferação de células B e T devido à sua dependência da síntese de novo das purinas e, consequentemente, resulta em imunossupressão. Com concentrações clinicamente relevantes, o MPA liga-se em cerca de 97% à albumina sérica humana com uma constante de dissociação baixa de 13 μm<sup>3,7,8</sup>. Nos doentes, o MPA é adicionalmente metabolizado pela UDP-glucuronosil transferase, principalmente em MPAG, o glucuronido fenólico do MPA, que é farmacologicamente inativo<sup>1,3</sup> e, em menor grau, no glucuronido de acilo do MPA (AcMPAG). Existe uma ampla variação entre doentes da razão do AcMPAG para o MPA<sup>9,11</sup>, que pode ser influenciada por fármacos concomitantemente administrados, tempo de colheita de amostras ou outros factores. Foi demonstrado por Tedesco-Silva et al. que a razão molar do AcMPAG para o MPA baseada na AUC é de cerca de 17 a 20% (26-31% por peso)<sup>9</sup>, enquanto Shpikova et al. referiram uma valor de cerca de 10% (13-17% por peso)<sup>10</sup>. Kuypers et al. observaram uma razão de 5,7 a 15,4%<sup>11</sup>. A monitorização do MPA pode ser importante para a utilização eficaz do fármaco e para minimizar os efeitos secundários adversos nos doentes<sup>1,4</sup>.

O ensaio MPA CEDIA utiliza a tecnologia recombinante do ADN (patente norte-americana n.º 4708929) para produzir um sistema de imunoenensaio enzimático homogéneo único<sup>12</sup>. O ensaio baseia-se na enzima β-galactosidase, que foi geneticamente trabalhada em dois fragmentos inactivos denominados dador de enzimas (DE) e aceitador de enzimas (AE). Estes fragmentos voltam a associar-se espontaneamente formando enzimas totalmente activas, as quais, no formato do ensaio, fragmentam um substrato e produzem uma alteração de cor que pode ser medida através de espectrofotometria.

No ensaio, o analito da amostra compete com o analito conjugado com DE da β-galactosidase pelo número limitado de locais de ligação aos anticorpos. Se o analito estiver presente na amostra, liga-se aos anticorpos e deixa o conjugado do DE livre para formar enzimas activas com o AE. Se o analito não estiver presente na amostra, os anticorpos ligam-se ao analito conjugado com DE, inibindo a reassociação do DE com o AE, e não se forma qualquer enzima activa. A quantidade de enzima activa formada e a alteração da absorvância resultante são directamente proporcionais à quantidade de fármaco presente na amostra.

## Reagentes/calibradores

- 1 Tampão de reconstituição do AE:** Contém TES {ácido N-[Tris (hidroximetil) metil]-2-aminoetano-sulfónico}, anticorpos policlonais anti-MPA, estabilizador e conservante (1 x 26 ml).
- 1a Reagente AE:** Contém 0,118 g/l de aceitador enzimático (microbiano), sais de tampão e conservante (liofilizado).
- 2 Tampão de reconstituição do DE:** Contém fosfato de potássio, detergente e conservante (1 x 11 ml).
- 2a Reagente DE:** Contém 58 μg/l de dador enzimático conjugado com MPA (microbiano), 3,0 g/l de vermelho de clorofenol-β-D-galactopiranosídeo, estabilizadores e conservante (liofilizado).

## Materiais adicionais fornecidos:

Dois (2) frascos de 20 ml vazios.

## Materiais adicionais necessários (mas não fornecidos):

REF	Descrição do kit
100277	Kit de calibrador do ácido micofenólico CEDIA®
100278	Kit de controlo 1 do ácido micofenólico MAS®
100279	Kit de controlo 2 do ácido micofenólico MAS
100280	Kit de controlo 3 do ácido micofenólico MAS

Analisador automatizado de química clínica

## ⚠️ Precauções e advertências

Utilize as precauções habituais referentes à manipulação de todos os reagentes laboratoriais.

**PRECAUÇÃO:** Os materiais de origem humana, utilizados na formulação dos controlos de MPA MAS, foram testados para detecção de VIH-1 e 2, vírus da hepatite B e da hepatite C por métodos aprovados pela FDA, tendo os resultados sido negativos. Contudo, na medida em que nenhum método de teste pode excluir o risco potencial de infecção com absoluta certeza, o material tem de ser manuseado como se fosse infeccioso, de acordo com as normas da OSHA relativas a agentes patogénicos transmitidos pelo sangue. Em caso de exposição, deverá cumprir as directivas das autoridades de saúde responsáveis.

**PERIGO:** O reagente em pó contém ≤ 56% w/w de soro-albumina bovina (BSA) e ≤ 2,0% w/w de azida de sódio. O reagente líquido contém ≤ 1,0% de soro bovino, ≤ 0,3% de azida de sódio, ≤ 0,1% de anticorpo específico contra o fármaco e ≤ 2,0% de Antiseria (cabra).  
H317 - Pode provocar uma reacção alérgica cutânea.  
H334 - Quando inalado, pode provocar sintomas de alergia, de asma ou dificuldades respiratórias.  
EUH032 - O contacto com ácidos liberta gás muito tóxico.

Evitar respirar pó/névoas/vapores/aerossóis. 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.

## Preparação dos reagentes

Consulte a folha de aplicação do instrumento específica para obter os parâmetros do ensaio. Prepare as soluções seguintes utilizando reagentes e tampões refrigerados (2-8 °C). Retire o kit do armazenamento refrigerado imediatamente antes da preparação das soluções de trabalho.

No caso de derrame acidental, limpe e elimine o material de acordo com os Procedimentos Operativos Normalizados (PON) do laboratório e os regulamentos locais e estatais.

No caso de receber uma embalagem danificada, contacte o representante de apoio ao cliente (consulte o verso deste folheto).

Prepare os reagentes pela seguinte ordem para minimizar a possível contaminação.

**Solução do dador de enzimas R2:** Utilizando um dos adaptadores fornecidos, ligue o Frasco 2a (Reagente DE) ao Frasco 2 (Tampão de Reconstituição do DE). Inverta suavemente para misturar, certificando-se de que todo o material liofilizado do Frasco 2a é transferido para o Frasco 2. **Evite a formação de espuma.** Separe o Frasco 2a e o adaptador do Frasco 2 e elimine. Tape o Frasco 2 enchido e aguarde durante cerca de 5 minutos à temperatura ambiente (15-25 °C). Volte a misturar suavemente e registre a data de reconstituição no rótulo do frasco. Coloque o frasco directamente no compartimento dos reagentes do analisador ou no compartimento refrigerado (2-8 °C) e aguarde 15 minutos antes de utilizar.

**Solução do aceitador de enzimas R1:** Utilizando um dos adaptadores fornecidos, ligue o Frasco 1a (reagente AE) ao Frasco 1 (tampão de reconstituição do AE). Inverta suavemente para misturar, certificando-se de que todo o material liofilizado do Frasco 1a é transferido para o Frasco 1. **Evite a formação de espuma.** Separe o Frasco 1a do adaptador e elimine. Tape o Frasco 1 enchido e aguarde durante cerca de 5 minutos à temperatura ambiente (15-25 °C). Volte a misturar suavemente e registre a data de reconstituição no rótulo do frasco. Coloque o frasco directamente no compartimento dos reagentes do analisador ou no compartimento refrigerado (2-8 °C) e aguarde 15 minutos antes de utilizar.

Se o seu analisador não tiver capacidade para o tamanho do frasco 1, foram incluídos dois (2) frascos de estilo trapezoidal mais pequenos vazios. Decante o conteúdo do frasco 1 maior para cada um dos 2 frascos mais pequenos dividindo o volume igualmente entre os dois frascos.

**Nota 1:** Os componentes fornecidos neste kit destinam-se a serem utilizados como uma unidade integral. Não misture componentes de lotes de kits diferentes do ensaio MPA CEDIA® ou de outros kits CEDIA.

**Nota 2:** Evite a contaminação cruzada de reagentes, fazendo corresponder de forma correcta as tampas aos frascos de reagentes. A solução R2 (reagente DE) deve ter uma cor amarela-alaranjada. Uma cor vermelha ou púrpura-avermelhada indica que o reagente foi contaminado e tem de ser eliminado.

**Nota 3:** Antes de efectuar o ensaio, as soluções R1 e R2 têm de estar à temperatura de conservação do compartimento de reagentes do analisador. Consulte o folheto de aplicação específico do analisador, para obter mais informações.

**Nota 4:** Para garantir a estabilidade do reagente AE reconstituído, proteja-o da exposição contínua e prolongada à luz intensa.

## Condições de conservação

ConsERVE os componentes à temperatura adequada. **NÃO CONGELE.** Relativamente à estabilidade dos componentes não abertos, consulte o prazo de validade indicado nos rótulos da caixa ou dos frascos.

**Solução R1:** 60 dias refrigerada no analisador ou a 2-8 °C

**Solução R2:** 60 dias refrigerada no analisador ou a 2-8 °C

## Colheita e manipulação das amostras

Utilize amostras de plasma tratadas com Na<sub>2</sub>EDTA ou K<sub>2</sub>EDTA. Deverá ter cuidado para preservar a integridade da amostra, desde o momento da colheita até ao momento da realização do ensaio. As amostras devem ser identificadas com a hora da colheita de sangue e a hora de administração da última dose do fármaco. As amostras devem ser tapadas e analisadas no espaço de 14 dias quando conservadas a 2-8 °C (critérios de aceitação de +/- 10% de recuperação) ou no espaço de 5 meses quando conservadas a ≤ -20 °C<sup>4,13</sup>. Evite ciclos de congelação e descongelação repetidos. Não provoque a formação de espuma nas amostras.

**Utilização do código de barras:** Os rótulos de reagente têm um código de barras de sistema dedicado que a maior parte dos analisadores irá ignorar, se não for reconhecido. Se o analisador enviar um código de erro, cubra o código de barras com fita de cor sólida. Contacte os serviços técnicos para obter assistência, se necessário.

## Procedimento do Ensaio

### Calibração

O ensaio MPA CEDIA gera uma curva padrão utilizando os Calibradores MPA CEDIA apropriados. Antes de dosear as amostras do doente, valide a calibração do ensaio testando o(s) controlo(s) com intervalos de recuperação estabelecidos para o ensaio MPA CEDIA.

**Nota:** Um cartão de atribuição de valores do calibrador é incluído em cada kit de calibrador MPA CEDIA. Antes de utilizar um novo kit, verifique os seus parâmetros químicos para garantir que as concentrações do calibrador correspondem aos valores impressos no cartão de atribuição de valores.

### Frequência de calibração

A recalibração é recomendada

- conforme exigido, de acordo com os procedimentos de controlo de qualidade do seu laboratório; e
- após mudança do frasco de reagente;
- após a mudança do lote do calibrador ou do reagente (kit);
- após a manutenção mensal do instrumento.

### Intervalo reportável

O intervalo reportável para o ensaio MPA CEDIA varia entre 0,3 e 10 µg/ml.

### Amostras fora do intervalo

A quantificação das amostras > 10 µg/ml pode ser reportada como "concentração > 10 µg/ml" ou diluída uma parte da amostra de origem com uma parte do calibrador negativo, e analisadas de novo. O valor obtido neste novo ensaio deve resultar da seguinte fórmula:

$$\text{Valor real} = 2 \times \text{valor diluído}$$

As amostras com um resultado inferior à sensibilidade funcional do ensaio devem ser reportadas como < 0,3 µg/ml.

### Controlo de qualidade e calibração

Cada laboratório deverá estabelecer a sua frequência de controlo. As boas práticas laboratoriais sugerem que sejam testados pelo menos dois níveis (por exemplo, pontos de decisão médica alto e baixo) de controlo de qualidade nos dias em que são testadas amostras de doentes e sempre que for efectuada uma calibração. Monitorize os valores de controlo, relativamente a quaisquer tendências ou desvios. Caso sejam detectadas tendências ou desvios, ou o controlo não se encontre dentro do intervalo especificado, reveja todos os parâmetros de funcionamento. Contacte a Assistência Técnica da Microgenics, para obter assistência e recomendações sobre os materiais de controlo adequados. Todos os requisitos de controlo de qualidade devem realizar-se de acordo com as normas e os requisitos de acreditação locais, estatais ou federais.

**Nota:** Volte a avaliar os alvos e os intervalos dos controlos, após uma mudança de lote do reagente (kit).

### Limitações-Substâncias interferentes

As características de desempenho para o ensaio MPA CEDIA® não foram estabelecidas para outros fluidos corporais além do plasma humano.

**Crítérios de aceitação:** Quanto às informações de interferência abaixo mencionadas, o desempenho foi considerado aceitável (sem interferência significativa) quando a recuperação de MPA correspondeu a ± 0,3 µg/ml em concentrações iniciais < 3 µg/ml ou a ± 10% das concentrações iniciais > 3 µg/ml.

**Ictericia:** Nenhuma interferência significativa da bilirrubina não conjugada até uma concentração de 20 mg/dl.

**Lipemia:** Nenhuma interferência significativa dos triglicéridos até uma concentração de 1600 mg/dl e do colesterol até 400 mg/dl.

**Proteínas totais:** Nenhuma interferência significativa das proteínas totais até 10 g/dl.

**Factor reumatóide:** Nenhuma interferência significativa do factor reumatóide até uma concentração de 2000 U/ml.

**Hemoglobina:** Nenhuma interferência significativa da hemoglobina até uma concentração de 1000 mg/dl.

**Concentração de EDTA:** As amostras de plasma colhidas no tubo que contém o anticoagulante EDTA foram recomendadas para o teste MPA 15. Não se observou qualquer interferência significativa com a quantidade normal de amostras recolhidas em tubos VACUTAINER® (rolha roxa). Contudo, se a amostra colhida encher menos de 1/3 do tubo, a elevada concentração de EDTA resultante levará a uma sobrestimativa relativa da concentração de MPA.

**Outros anticoagulantes:** Ainda que o plasma com anticoagulante EDTA seja a matriz preferida para a medição do MPA, foi testada a interferência causada pela heparina. Não foi observada qualquer interferência significativa decorrente deste anticoagulante. Para todos os anticoagulantes, nenhuma amostra colhida deve encher menos de 1/3 do tubo para o ensaio MPA CEDIA, dado que tende a produzir um resultado com uma recuperação mais alta do MPA.

**Anticorpos para E. coli β-galactosidase:** A incidência de doentes com anticorpos anti-E. coli β-galactosidase é extremamente baixa. Contudo, algumas amostras com tais anticorpos podem gerar concentrações erroneamente altas de MPA, que podem ser inconsistentes com o perfil clínico do doente. Se suspeitar da ocorrência desta situação, contacte a Assistência Técnica da Microgenics, para obter ajuda.

### Limitações-Diferença e variação do ensaio

Os diferentes imunoensaios podem gerar resultados variáveis para a mesma amostra devido a variações específicas do ensaio na reactividade cruzada do metabolito. Os doentes com depuração insuficiente (por ex., insuficiência renal) são aqueles que podem apresentar a maior variação. Nesses doentes, a utilização deste ensaio pode ser apoiada com um método cromatográfico que é específico do MPA. Dado o potencial desvio sistemático ou dispersão relativamente à comparação do ensaio MPA CEDIA e HPLC na detecção do MPA nas amostras, é importante que cada laboratório estabeleça o seu intervalo terapêutico com base na sua própria população de doentes.

### Limitação-Reactividade cruzada do AcMPAG

O ensaio tem uma reactividade cruzada de 158% para o AcMPAG, que pode gerar um desvio sistemático positivo em comparação com outros métodos, como a LC-MS/MS, que não têm reactividade cruzada. O desvio sistemático relativo para a LCMS para qualquer amostra individual do doente está relacionado em parte com a concentração do AcMPAG nessa amostra específica.

### Valores esperados

O intervalo terapêutico óptimo para o MPA no plasma não foi totalmente estabelecido. Adicionalmente, os intervalos de concentração óptimos do MPA do doente podem variar em função do ensaio específico e das reactividades cruzadas dos seus metabolitos (consulte a secção de reactividade cruzada abaixo para as reactividades cruzadas observadas com este ensaio). Consequentemente, os intervalos óptimos devem ser estabelecidos para cada teste comercial e os valores obtidos com diferentes métodos de ensaio não podem ser utilizados de forma interpermutável nem os factores de correcção devem ser aplicados. Os laboratórios devem incluir a identificação do ensaio utilizado nos relatórios do doente para ajudar na interpretação dos resultados.

Os intervalos óptimos dependem do tipo de transplante e dos fármacos concomitantemente administrados, bem como do estado clínico do doente, diferenças individuais na sensibilidade aos efeitos imunossupressores e tóxicos do MPA, tempo pós-transplante e uma série de outros factores. Os valores individuais do MPA não podem ser utilizados como indicador exclusivo para a introdução de alterações no regime de tratamento e cada doente deve ser cuidadosamente avaliado em termos clínicos antes de serem feitas alterações nos regimes de tratamento. Cada instituição deve estabelecer os intervalos óptimos com base no ensaio específico utilizado e em outros factores relevantes para a sua população de doentes.

Os exemplos da literatura que abordam os intervalos óptimos observados para o MPA são incluídos nas referências<sup>16-20</sup>. Devem ser tomadas em consideração os ensaios específicos, as características clínicas específicas e os tempos de colheita de amostras nestas referências.

### Características específicas do desempenho

São fornecidos abaixo os dados de desempenho típicos para o ensaio MPA CEDIA no analisador Hitachi 917<sup>10</sup>. Os resultados obtidos em laboratórios individuais poderão diferir destes dados. Para obter mais dados sobre o desempenho específico do analisador, consulte o protocolo de aplicação específico do analisador ou contacte a Assistência Técnica da Microgenics para obter ajuda.

### Precisão

Foram realizados estudos sobre a precisão intra-ensaio e na totalidade do ensaio (reprodutibilidade) utilizando amostras de doentes transplantados medicados com MMF, plasma enriquecido com MPA e controlos. O agrupamento 2 foi composto por amostras de doentes transplantados e os agrupamentos 1 e 3 foram amostras de plasma MPA negativas enriquecidas com MPA. Todas as amostras foram analisadas num total de 21 ensaios ao longo de 11 dias, utilizando o protocolo modificado do CLSI (EP5A). A calibração foi realizada para cada ensaio. Os resultados são apresentados na tabela abaixo.

Precisão intra-ensaio e precisão total (reprodutibilidade)

Amostra	N	Média	Intra-ensaio		Ensaio total	
			DP	CV%	DP	CV%
Agrupamento de doentes 1	126	1,0	0,06	5,6	0,08	7,7
Agrupamento de doentes 2	126	2,4	0,07	2,8	0,09	4,0
Agrupamento de doentes 3	126	6,0	0,09	1,5	0,14	2,3
Controlo 1	126	1,1	0,06	5,5	0,10	9,5
Controlo 2	126	2,7	0,06	2,2	0,13	4,8
Controlo 3	126	5,9	0,12	2,0	0,20	3,3

### Linearidade

Para avaliar a linearidade do ensaio, uma amostra de plasma do doente foi diluída utilizando uma amostra de plasma sem MPA para produzir uma série de amostras ao longo do intervalo dinâmico do ensaio. Cada amostra foi testada em réplicas de 5 e o valor médio foi utilizado como resultados medidos. A recuperação percentual foi determinada dividindo a concentração observada de MPA pela concentração esperada. As concentrações esperadas foram determinadas utilizando a concentração mais alta testada vezes um factor de diluição.

Amostras diluídas	Valor esperado (µg/ml)	Valor medido (µg/ml)	Recuperação (%)
Nível 1	9,8	9,8	-
Nível 2	7,4	7,4	100
Nível 3	4,9	4,9	100
Nível 4	3,4	3,3	97
Nível 5	2,5	2,3	92
Nível 6	1,0	0,9	90
Nível 7	0,5	0,4	80
Nível 8	0,0	0,0	-

### Recuperação

Para avaliar a recuperação do ensaio, o MPA foi adicionado a amostras de plasma normais sem MPA e a amostras de doentes transplantados que contém MPA. A amostra foi testada em 21 réplicas para a matriz de plasma normal e em 5 réplicas para a matriz da amostra do transplante. A recuperação foi calculada dividindo a concentração observada em cada amostra pela concentração esperada de MPA adicionado mais o MPA originalmente presente nas amostras.

#### Plasma sem MPA

Valor esperado (µg/ml)	Valor medido (µg/ml)	Recuperação (%)
0,0	0,0	-
0,5	0,5	100
1,0	0,9	90
2,5	2,5	100
3,5	3,2	91
7,0	6,5	93

#### Plasma do doente tratado

Valor esperado (µg/ml)	Valor medido (µg/ml)	Recuperação (%)
<b>Doente 1</b>		
0,5	0,5	-
1,0	1,0	100
2,5	2,6	104
<b>Doente 2</b>		
2,4	2,4	-
3,4	3,3	97
6,9	6,8	99

### Especificidade

Diferentes concentrações de metabolitos do glucuronido do MPA foram adicionadas ao plasma que contém MPA para o teste de reactividade cruzada. A reactividade cruzada estimada dos compostos foi calculada utilizando a fórmula e os resultados são apresentados na tabela abaixo.

$$\frac{(\text{concentração medida} - \text{concentração de controlo}) \times 100\%}{\text{concentração da substância causadora de reactividade cruzada testada}}$$

### Reactividade cruzada com metabolitos do MPA

Composto	Concentração testada (µg/ml)	Reactividade cruzada (%)
7-O-Glucuronido MPA (MPAG)	1000	0,0
Glucuronido de acilo MPA (AcMPAG)	10,0	164,0
	3,0	170,0
	1,8	144,4
	0,9	177,8
	0,3	133,3
		Média de 158

**Nota:** Devido à reactividade cruzada ao AcMPAG no ensaio CEDIA MPA, prevê-se que venha a existir um potencial desvio sistemático positivo entre o ensaio MPA CEDIA e a LC-MS/MS.

Outros imunossuppressores foram testados para a reactividade cruzada ao ensaio. Os compostos abaixo enumerados não mostraram qualquer reactividade cruzada na concentração testada no ensaio MPA CEDIA.

Compostos	Concentração testada, µg/ml
Sirolimus	0,3
Tacrolimus	0,3
Ciclosporina	10

Os fármacos habituais foram testados no plasma sem MPA para a reactividade cruzada ao ensaio. Os compostos abaixo enumerados não mostraram qualquer reactividade cruzada na concentração testada no ensaio MPA CEDIA.

Compostos	Concentração testada, µg/ml
Aciclovir	100
Ácido valpróico	100
Amicacina	100
Ampicilina	100
Anfotericina B	50
Azatioprina	100
Canamicina A	100
Canamicina B	100
Carbamazepina	100
Cetoconazol	100
Cimetidina	100
Ciprofloxacina	100
Cloranfenicol	100
Digitoxina	10
Digoxina	10
Disopiramida	100
Eritromicina	100
Espectinomicina	100
Estreptomomicina	100
Fenitoína	100
Fenobarbital	100
Flucitosina	100
Fluconazol	100
Furosemida	100
Ganciclovir	100
Gentamicina	100
Hidrocortisona	100
Itraconazol	100
Lidocaína	100
Metilprednisolona	100
Morfina	100
N-acetilprocainamida	100
Paracetamol	100
Penicilina	100
Prazosina	100
Prednisolona	100
Prednisona	100
Procainamida	100
Quinidina	100
Rifampicina	60
Salicilato de sódio	50
Teofilina	100
Tobramicina	100
Triamtereno	100
Vancomicina	100
Verapamil	100

### Dose mínima detectável

A DMD é definida como a concentração mais baixa que pode ser diferenciada de zero com uma confiança de 95%. Vinte e uma amostras de plasma MPA negativas foram testadas para a dose mínima detectável (DMD) e a DMD é de 0,2 µg/ml.

### Sensibilidade funcional

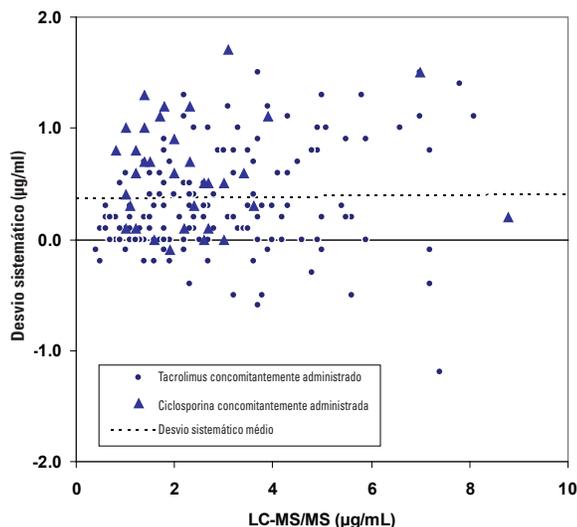
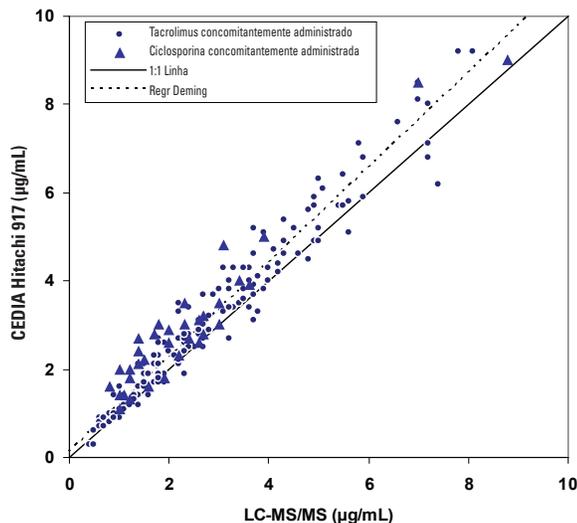
A sensibilidade funcional, definida como a concentração farmacológica mais baixa que proporciona um coeficiente de variação (CV%) < 20%, corresponde a 0,3 µg/ml para o ensaio MPA CEDIA. Com esta concentração, observa-se um desvio sistemático aproximado de 0,01 µg/ml, 104% de recuperação e um CV de 17,6%.

### Comparação de métodos

Um total de 188 amostras pré-dose de doentes adultos submetidos a transplantes a receberem micofenolato de mofetil ou micofenolato de sódio foram testados num estudo de comparação do método utilizando a LC-MS/MS como método de referência. A tabela abaixo resume os resultados do estudo que apresentam a análise separada por tipo de transplante e em conjunto utilizando o avaliador EP. Na coluna do método de regressão, os resultados do declive e da intercepção são apresentados com intervalos de confiança de 95% entre parêntesis.

Amostra	N	Método de regressão		r
Plasma Coração	96	Declive do mínimo quadrado	1,114 (1,061 a 1,166)	0,9743
		Intercepção do mínimo quadrado	0,20 (0,05 a 0,36)	
Plasma Rins	92	Declive de Deming	1,147 (1,094 a 1,200)	0,9711
		Intercepção de Deming	0,12 (-0,04 a 0,28)	
Plasma Tudo	188	Declive do mínimo quadrado	1,127 (0,974 a 1,080)	0,9698
		Intercepção do mínimo quadrado	0,16 (-0,03 a 0,36)	
		Declive de Deming	1,060 (1,006 a 1,113)	
		Intercepção de Deming	0,06 (-0,13 a 0,25)	
		Declive do mínimo quadrado	1,054 (1,015 a 1,092)	0,9698
		Intercepção do mínimo quadrado	0,22 (0,09 a 0,34)	
		Declive de Deming	1,089 (1,051 a 1,128)	
		Intercepção de Deming	0,12 (-0,01 a 0,25)	

A maioria dos doentes tinha recebido concomitantemente tacrolimus (n=153), mostrados como círculos nos gráficos abaixo. Os outros tinham recebido concomitantemente ciclosporina (n=34), mostrados como triângulos nos gráficos abaixo.



N = 188  
 Média (Y-X) = 0,37  
 DP (Y-X) = 0,47  
 1,96 DP = 0,92  
 Média + 1,96 DP = 1,29  
 Média - 1,96 DP = -0,55

### Referências

- Shaw LM, Sollinger HW, Halloran P, et al. Mycophenolate mofetil: A report of the consensus panel. *Ther Drug Monit.* 1995; 17: 690-699.
- Shaw LM, Korecka M, Breeman RV, et al. Analysis, pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid. *Clin Biochem.* 1998; 31(5): 323-328.
- Oellerich M, Shipkova M, Schutz E, et al. Pharmacokinetic and metabolic investigations of mycophenolic acid in pediatric patients after renal transplantation: implications for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2000; 22(1): 20-26.
- Shaw LM, Holt DW, Oellerich M, et al. Current issues in therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid: report of a round table discussion. *Ther Drug Monit.* 2001; 23(4): 305-315.
- Physicians' Desk Reference, 58th ed. Thomson PDR at Montvale, NJ. 2004; CellCept®: 2884-2891.
- Stinchak MD, Fleming MA, Futer O, et al. Structure and mechanism of inosine monophosphate dehydrogenase in complex with the immunosuppressant mycophenolic acid. *Cell.* 1996; 85: 921-930.
- Nowak I, Shaw LM. Mycophenolic acid binding to human serum albumin: characterization and relationship to pharmacodynamics. *Clin Chem.* 1995; 41: 1011-1017.
- Shaw LM, Nowak I. Mycophenolic acid: Measurement and relationship to pharmacological effects. *Ther Drug Monit.* 1995; 17: 685-689.
- Tedesco-silva H, Bastien MC, Choi L, Felipe C, Campestrini J, Picard F, Schmouder R. Mycophenolic acid metabolite profile in renal transplant patients receiving enteric-coated mycophenolate sodium or mycophenolate mofetil. *Transplant Proc.* 2005;37(2):852-855.
- Shipkova M, Armstrong VW, Weber L et al. Pharmacokinetics and protein adduct formation of the pharmacologically active acyl glucuronide metabolite of mycophenolic acid in pediatric renal transplant recipients. *Ther Drug Monit* 2002, 24:390-399.
- Kuypers DRJ, Vanrenterghem Y, Squifflet JP et al. Twelve-month evaluation of the clinical pharmacokinetics of total and free mycophenolic acid and its glucuronide metabolites in renal allograft recipients on low dose tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil. *Ther Drug Monit* 2003; 25:609-622.
- Henderson DR, Friedman SB, Harris JD, et al. CEDIA, a new homogeneous immunoassay system. *Clin chem.* 1986; 32: 1637-1641.
- De Loor H, Naesens M, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Kuypers DR. Stability of mycophenolic acid and glucuronide metabolites in human plasma and the impact of deproteinization methodology. *Clinica chimica Acta.* 2008;389(1-2):87-92.
- Data on file at Microgenics Corporation.
- Shaw LM, Nicholls A, Hale M, Armstrong VW, Oellerich M, et al. Therapeutic Monitoring of Mycophenolic Acid, A Consensus Panel Report. *Clin Biochem.* 1998; 31(5): 317-332.
- Kuypers D, de Jonge H, Naesens M, et al. Current target ranges of mycophenolic acid exposure and drug-related adverse events: A 5-year, open-label, prospective, clinical follow-up study in renal allograft recipients. *Clinical Therapeutics.* 2008; 30(4): 673-683.
- Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, et al. Comparison of the Emit Immunoassay with HPLC for Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolic Acid in Pediatric Renal-Transplant Recipients on Mycophenolate Mofetil Therapy. *Clin Chem.* 2002; 48(3): 517-525.
- Kaczmarek I, Bigdeli AK, Vogeser M, et al. Defining Algorithms for Efficient Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolate Mofetil in Heart Transplant Recipients. *Ther Drug Monit.* 2008; 30(4): 419-427.
- Van Gelder T, Meur YL, Shaw LM, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolate Mofetil in Transplantation. *Ther Drug Monit.* 2006; 28(2): 145-154.
- Cox VC and Ensom MHH. Mycophenolate Mofetil for Solid Organ Transplantation: Does the Evidence Support the Need for Clinical Pharmacokinetic Monitoring?

### Glossário:

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



Microgenics Corporation  
 46500 Kato Road  
 Fremont, CA 94538 USA  
 Apoio ao cliente e assistência  
 técnica (EUA):  
 1-800-232-3342



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



Para actualizações sobre o folheto, vá a:  
[www.thermoscientific.com/diagnostics](http://www.thermoscientific.com/diagnostics)

### Outros países:

Por favor, contacte o seu representante local da Thermo Fisher Scientific.

CEDIA é uma marca comercial registada da Roche Diagnostics.

10009470-14-PT  
 2024 01

**Thermo**  
 SCIENTIFIC