

IVD Apenas para utilização em diagnóstico *in vitro*

Apenas Rx

REF 10020849 (kit de 3 x 17 ml)
10020850 (kit de 65 ml)

Utilização prevista

O CEDIA® Buprenorphine II Assay é um imunoensaio homogêneo de enzima para a determinação qualitativa e/ou semiquantitativa da presença de buprenorfina e respetivos metabolitos na urina humana numa concentração de interrupção de 10 ng/ml. O ensaio destina-se a ser utilizado em laboratórios, e fornece um procedimento de rastreio analítico simples e rápido para detetar buprenorfina e respetivos metabolitos na urina humana. O ensaio foi concebido para utilização em vários analisadores de química clínica.

O modo semiquantitativo destina-se a permitir aos laboratórios determinar uma diluição adequada para a amostra de confirmação através de um método de confirmação, por exemplo, cromatografia líquida/espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS), ou permitir aos laboratórios estabelecer procedimentos de controlo da qualidade.

A análise oferece apenas um resultado de teste analítico preliminar. Deve ser utilizado um método químico alternativo mais específico para obter um resultado analítico confirmado. O método de confirmação preferido é a cromatografia gasosa/espectrometria de massa (GC/MS) ou a cromatografia líquida/espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS).¹

Deverá aplicar uma avaliação clínica e profissional a qualquer resultado do teste que indique abuso de substâncias, particularmente se forem usados resultados preliminares. Apenas para utilização em diagnóstico *in vitro*.

Resumo e explicação do teste

A buprenorfina é um analgésico opioide semissintético derivado da tebaína, um componente menor do ópio. A buprenorfina é estruturalmente semelhante à morfina. Trata-se de um modulador recetor agonista parcial.² A buprenorfina tem uma duração de ação mais prolongada do que a morfina e pode ser administrada por via sublingual, como um analgésico. O Subutex®, uma formulação de maior dosagem da buprenorfina, é amplamente utilizado na Europa e em outras zonas do mundo como tratamento de substituição da dependência de opiáceos.^{3,5} A FDA aprovou o uso do Subutex e do Suboxone®, que contém buprenorfina como substância ativa, para o tratamento da dependência de opiáceos nos EUA. O Subutex e Suboxone são os primeiros estupefacientes disponíveis ao abrigo da US Drug Abuse Treatment Act (DATA) de 2003 para o tratamento da dependência de opiáceos que podem ser receitados nos EUA num local de trabalho de um médico.⁶ Está também demonstrado que a buprenorfina tem potencial para abusos e pode causar dependência. Além disso, já foram registadas várias mortes em resultado de overdose com buprenorfina de injeção intravenosa em conjunto com outras substâncias psicótropas como, por exemplo, benzodiazepinas.⁷ A buprenorfina é metabolizada primeiramente por N-desalquilação para formar norbuprenorfina e por conjugação para formar buprenorfina-glucuronida e norbuprenorfina-glucuronida.⁸

O CEDIA Buprenorphine II Assay utiliza tecnologia de ADN recombinante para produzir um sistema único de imunoensaio homogêneo de enzima.⁹ O ensaio baseia-se na enzima β-galactosidase bacteriana (*Escherichia coli*), que foi geneticamente modificada em dois fragmentos inativos. Estes fragmentos reassociam-se espontaneamente para formar enzimas totalmente ativas que, no formato de ensaio, penetram num substrato, gerando uma alteração de cor que pode ser medida por espectrofotometria a 570 nm.

Neste ensaio, o analito presente na amostra compete com o analito conjugado do fragmento inativo (dador de enzima) da enzima β-galactosidase pelo local de ligação do anticorpo. Se o analito estiver presente na amostra, liga-se ao anticorpo, deixando o fragmento de enzima inativo livre para formar uma enzima ativa. Se o analito não estiver presente na amostra, o anticorpo liga-se ao analito conjugado no fragmento inativo, inibindo a reassociação de fragmentos de β-galactosidase e não é formada qualquer enzima ativa. A quantidade de enzima ativa formada e a alteração da absorção resultante são diretamente proporcionais à quantidade de analito presente na amostra.

Reagentes

- 1 Tampão de reconstituição do aceitador da enzima**
Contém sais tampão, anticorpo derivado de anti-buprenorfina monoclonal de rato 0,8 - 1,0 mg/l, estabilizador e conservante.
- 1A Reagente do aceitador da enzima**
Contém aceitador de Enzima 0,171 g/l, sais tampão e conservante.
- 2 Tampão de reconstituição do doador da enzima**
Contém sais tampão, estabilizadores e conservantes
- 2A Reagente do doador da enzima**
Contém 0,175 mg/l de doador de enzima conjugado com derivado de buprenorfina, 1,67 g/l de β-D-galactopiranosido vermelho de clorofenol, estabilizadores, detergente e conservante.

Materiais adicionais necessários (vendidos separadamente):

REF	Descrição do kit
10021390	CEDIA Negative Calibrator II (1 x 7,5 ml)
10020799	CEDIA Buprenorphine II Calibrator 10 ng/ml (1 x 5 ml)
10020800	CEDIA Buprenorphine II Calibrator 20 ng/ml (1 x 5 ml)
10020801	CEDIA Buprenorphine II Calibrator 50 ng/ml (1 x 5 ml)
10020802	CEDIA Buprenorphine II Calibrator 100 ng/ml (1 x 5 ml)
10020804	CEDIA Buprenorphine II Low (7,5 ng/ml) e High (12,5 ng/ml) Controls (2 x 5 ml cada)

⚠️ Advertências e precauções

PERIGO: os reagentes em pó contêm ≤ 55% w/w de soro-albumina bovina (BSA) e ≤ 1% w/w de azida de sódio. Os reagentes líquidos contêm ≤ 0,5% de soro bovino, ≤ 0,2% de azida de sódio e ≤ 0,1% de anticorpo específico do fármaco (rato).

Os reagentes são prejudiciais se forem ingeridos.

H317 – Pode provocar uma reação 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 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.

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 assistência técnica (consulte a última página deste folheto).

Preparação e armazenamento dos reagentes

Para a preparação das soluções, consulte a secção abaixo. Retire o kit do armazenamento refrigerado (2-8 °C) imediatamente antes da preparação das soluções.

Prepare as soluções pela ordem seguinte para minimizar uma possível contaminação.

Solução doadora de enzima R2

Ligue o Frasco 2a (Reagente do doador de enzima) ao Frasco 2 (Tampão de reconstituição do doador de enzima) utilizando um dos adaptadores incluídos. Misture com inversão suave, 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 do adaptador do Frasco 2 e deite fora. Tape o Frasco 2 e deixe-o repousar aproximadamente 5 minutos à temperatura ambiente (21-25 °C). Volte a misturar. Registe a data da reconstituição na etiqueta do frasco. Coloque o frasco diretamente no compartimento de reagentes do analisador ou no armazenamento refrigerado (2-8 °C) e deixe repousar 30 minutos antes de ser utilizado.

Solução aceitadora de enzima R1

Ligue o Frasco 1a (reagente do aceitador da enzima) ao Frasco 1 (tampão de reconstituição do aceitador da enzima) utilizando um dos adaptadores incluídos. Misture com inversão suave, 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 do Frasco 1 e deite fora. Tape o Frasco 1 e deixe-o repousar aproximadamente 5 minutos à temperatura ambiente (21-25 °C). Volte a misturar. Registe a data da reconstituição na etiqueta do frasco. Coloque o frasco diretamente no compartimento de reagentes do analisador ou no armazenamento refrigerado (2-8 °C) e deixe repousar 30 minutos antes de ser utilizado.

⚠️ NOTA 1: Os componentes fornecidos neste kit destinam-se à utilização como uma unidade integral. Não misture componentes de lotes diferentes.

⚠️ NOTA 2: Evite a contaminação cruzada de reagentes fazendo corresponder as tampas com os frascos de reagentes adequados. A Solução R2 (doador de enzima) deve ser de cor amarelo alaranjada. Uma cor vermelha ou vermelho púrpura indica que o reagente foi contaminado e deve ser eliminado. Elimine os reagentes 1 ou 2, se observar turvação ou precipitados.

⚠️ NOTA 3: As soluções R1 e R2 devem estar à temperatura de armazenamento do compartimento de reagentes do analisador antes de realizar o ensaio. Consulte a folha de aplicação específica do analisador para obter informações adicionais.

Armazene os reagentes a 2-8 °C. **NÃO CONGELE.**

Para estabilidade dos componentes por abrir, consulte a caixa ou etiquetas dos frascos para obter informações sobre a data de validade.

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

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

Recolha e manuseamento de amostras

Recolha as amostras de urina em recipientes de plástico ou de vidro. Deverá tomar as medidas adequadas para preservar a integridade química da amostra de urina desde a sua recolha até ao ensaio.

As amostras mantidas à temperatura ambiente que não sejam submetidas ao teste inicial no espaço de 8 dias¹⁰ após a chegada ao laboratório devem ser colocadas numa unidade de refrigeração protegida a 2-8 °C até um máximo de 30 dias.^{11,12} Para um armazenamento mais prolongado antes da análise ou para a manutenção da amostra após a análise, as amostras de urina podem ser conservadas a -20 °C.¹³ Estudos demonstraram que os analitos da buprenorfina na urina são estáveis a -20 °C até 85 dias.¹³

Os laboratórios que seguem as orientações obrigatórias da SAMHSA devem consultar os requisitos de "Armazenamento refrigerado a curto prazo" e "Armazenamento a longo prazo" da SAMHSA.¹⁴

Para proteger a integridade da amostra, não induza espuma e evite ciclos repetidos de congelamento/descongelamento. Deve fazer-se um esforço para manter as amostras pipetadas livres de excesso de resíduos. Recomenda-se a centrifugação de amostras muito turvas antes da análise. As amostras congeladas devem ser descongeladas e misturadas antes da análise. A adulteração da amostra de urina pode produzir resultados erróneos. Se suspeitar de adulteração, obtenha outra amostra e envie ambas as amostras para o laboratório para teste.

Trate todas as amostras de urina como potencialmente infecciosas.

Procedimento do ensaio

O CEDIA Buprenorphine II Assay destina-se ao uso em analisadores automáticos capazes de manter uma temperatura constante, de pipetar, de misturar reagentes, de medir taxas de enzimas a 570 nm e de cronometrar com precisão a reação, e que podem ser utilizados para executar este imunoensaio.

Consulte as instruções de aplicação específicas de cada analisador para detetar parâmetros de química antes de executar o ensaio.

Análise qualitativa

Para a análise qualitativa, utilize o CEDIA Buprenorphine II Cutoff Calibrator (10 ng/ml).

Análise semiquantitativa

Para a análise semiquantitativa, utilize todos os cinco calibradores.

Controlo de qualidade e calibração

As boas práticas laboratoriais requerem a utilização de amostras de controlo para assegurar o adequado desempenho do ensaio. Certifique-se de que os resultados de controlo estão dentro dos intervalos estabelecidos, conforme determinado por procedimentos e diretrizes laboratoriais. Se os resultados ficarem fora dos intervalos estabelecidos, os resultados do ensaio são inválidos. Todos os requisitos de controlo de qualidade deverão ser realizados em conformidade com os requisitos de acreditação ou regulamentações locais, estatais e/ou federais. Cada laboratório deve estabelecer a sua própria frequência de testes de controlo da qualidade.

Resultados e valores esperados

Qualitativo

O calibrador de 10 ng/ml é utilizado como referência limite para distinguir as amostras "positivas" das "negativas". Uma amostra que apresente uma alteração nos valores de absorção (ΔA) igual ou superior ao obtido com o calibrador limite é considerada positiva. Uma amostra que apresente uma alteração no valor de absorção (ΔA) inferior ao obtido com o calibrador limite é considerada negativa.

Semiquantitativa

É possível obter uma estimativa das concentrações do fármaco nas amostras executando uma curva padrão com todos os calibradores e medindo as estimativas das concentrações de amostra a partir da curva padrão. Os resultados da amostra acima do calibrador alto devem ser diluídos com calibrador de urina negativa e novamente testados.

Limitações

- Um resultado positivo deste ensaio indica apenas a presença de buprenorfina ou respetivos metabolitos sem apresentar necessariamente uma correlação com a extensão de efeitos fisiológicos e psicológicos. Trata-se de um teste de rastreio. Todos os resultados positivos devem ser confirmados por GC/MS ou LC-MS/MS.
- É possível que outras substâncias para além das investigadas no estudo de especificidade possam interferir com o teste e levar a resultados falsos.

- Deverá ter atenção ao comunicar resultados de concentração, pois há muitos fatores, por exemplo, a ingestão de líquidos e outros fatores biológicos, que podem influenciar o resultado de um teste de urina.
- As características de desempenho do CEDIA Buprenorphine II Assay não foram estabelecidas com líquidos orgânicos diferentes da urina humana.

Caraterísticas específicas do desempenho

Os resultados de desempenho típicos obtidos num analisador Beckman Coulter AU680 são mostrados abaixo. Os resultados obtidos no seu laboratório podem diferir destes dados.

Precisão

As amostras foram preparadas através da adição de buprenorfina a urina sem fármacos ao limite, a 25%, a 50%, a 75% e a 100% acima e abaixo do limite, e testadas nos modos qualitativo e semiquantitativo utilizando um protocolo do Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI). Os resultados apresentados abaixo foram gerados através do teste de todas as amostras em réplicas de 2, duas vezes por dia durante 20 dias, total n=80. Os dados representativos são apresentados abaixo.

Análise de estudo qualitativo

Concentração com adição de buprenorfina (ng/ml)	% de limite (10 ng/ml)	LC-MS/MS (ng/ml)	Precisão total (n=80)	
			Número de determinações	Resultados do imunoensaio (Negativo/positivo)
0	-100%	0,00	80	80/0
2,5	-75%	2,99	80	80/0
5	-50%	5,31	80	80/0
7,5	-25%	7,63	80	80/0
10	100%	10,99	80	27/53
12,5	+25%	12,97	80	0/80
15	+50%	15,05	80	0/80
17,5	+75%	18,92	80	0/80
20	+100%	20,38	80	0/80

Análise de estudo semiquantitativo

Concentração com adição de buprenorfina (ng/ml)	% de limite (10 ng/ml)	LC-MS/MS (ng/ml)	Precisão total (n=80)	
			Número de determinações	Resultados do imunoensaio (Negativo/positivo)
0	-100%	0,00	80	80/0
2,5	-75%	2,99	80	80/0
5	-50%	5,31	80	80/0
7,5	-25%	7,63	80	80/0
10	100%	10,99	80	35/45
12,5	+25%	12,97	80	0/80
15	+50%	15,05	80	0/80
17,5	+75%	18,92	80	0/80
20	+100%	20,38	80	0/80

Exatidão

Cento e cinquenta e três amostras de urina de pacientes foram analisadas pelo CEDIA Buprenorphine II Assay nos modos qualitativo e semiquantitativo, e os resultados foram comparados a LC-MS/MS.

O estudo de precisão qualitativa com LC-MS/MS para buprenorfina é apenas um método de referência

Resultados do dispositivo candidato	Negativo	< 50% da concentração limite por LC-MS/MS (< 5 ng/ml)	Próximo do limite Negativo (Entre 50% abaixo do limite e a concentração limite conforme determinado por LC-MS/MS) (5 – 9,9 ng/ml)	Próximo do limite Positivo (Entre o limite e 50% acima da concentração limite conforme determinado por LC-MS/MS) (10 – 15,0 ng/ml)	Positivos altos (Superior a 50% acima da concentração limite) (> 15,0 ng/ml)
Positivo	31*	11*	4*	5	45
Negativo	49	2	6	0	0

O estudo de precisão semiquantitativo com LC-MS/MS para buprenorfina é apenas um método de referência

Resultados do dispositivo candidato	Negativo	< 50% da concentração limite por LC-MS/MS (< 5 ng/ml)	Próximo do limite Negativo (Entre 50% abaixo do limite e a concentração limite conforme determinado por LC-MS/MS) (5 – 9,9 ng/ml)	Próximo do limite Positivo (Entre o limite e 50% acima da concentração limite conforme determinado por LC-MS/MS) (10 – 15,0 ng/ml)	Positivos altos (Superior a 50% acima da concentração limite) (> 15,0 ng/ml)
Positivo	32 *†	11*	4*	5	45
Negativo	48	2	6	0	0

***Tabela para amostras discordantes**

As amostras de precisão foram categorizadas com base na concentração de LC-MS/MS apenas para buprenorfina. A tabela que se segue identifica as amostras com concentração de buprenorfina abaixo do limite, nas quais o resultado do CEDIA Buprenorphine II Assay observado foi positivo devido à detecção de metabolitos de buprenorfina.

ID de amostra	EIA		Concentração LC-MS/MS (ng/ml)				
	Modo qualitativo	SQ (ng/ml)	Bup***	NorBup [#]	Bup-Glu [†]	NorBup-Glu [‡]	Total por LC-MS/MS
51	Pos	10,08	< LLOQ**	2,27	1,96	6,18	10,41
52	Pos	10,02	< LLOQ	0,69	3,15	6,84	10,68
53 [‡]	Neg	10,42	< LLOQ	1,08	7,89	1,82	10,79
54	Pos	11,59	< LLOQ	1,09	5,67	5,54	12,30
55	Pos	10,40	< LLOQ	3,27	2,54	7,92	13,73
56	Pos	16,36	< LLOQ	4,02	7,46	3,73	15,21
57	Pos	17,31	< LLOQ	3,28	10,67	3,09	17,04
58	Pos	19,82	< LLOQ	5,03	10,91	2,05	17,99
59	Pos	18,73	< LLOQ	3,10	9,09	6,59	18,78
60	Pos	22,63	< LLOQ	4,18	8,30	7,34	19,82
61	Pos	18,95	< LLOQ	1,96	9,90	9,90	21,76
62	Pos	26,11	< LLOQ	4,36	10,87	6,92	22,15
63	Pos	24,99	< LLOQ	5,26	8,41	9,01	22,68
64	Pos	24,91	< LLOQ	3,86	23,19	< LLOQ	27,05
65	Pos	20,87	< LLOQ	1,44	14,06	14,06	29,56
66	Pos	23,21	< LLOQ	2,23	25,24	2,50	29,97
67	Pos	30,27	< LLOQ	4,42	8,82	16,84	30,08
68	Pos	31,35	< LLOQ	16,52	9,41	5,47	31,40
69	Pos	35,38	< LLOQ	7,13	5,30	22,38	34,81
70	Pos	40,38	< LLOQ	12,21	18,65	9,11	39,97
71	Pos	38,44	< LLOQ	2,93	12,40	28,84	44,17
72	Pos	48,60	< LLOQ	23,41	15,34	5,44	44,19
73	Pos	62,31	< LLOQ	5,47	36,52	25,00	66,99
74	Pos	81,31	< LLOQ	33,59	23,42	12,72	69,73
75	Pos	88,67	< LLOQ	26,22	32,43	23,10	81,75
76	Pos	79,26	< LLOQ	6,34	80,00	2,77	89,11
77	Pos	> 100,01	< LLOQ	8,63	56,89	46,95	112,47
78	Pos	> 100,01	< LLOQ	101,98	10,40	9,90	122,28
79	Pos	> 100,01	< LLOQ	7,91	26,43	144,00	178,34
80	Pos	> 100,01	< LLOQ	49,66	97,61	121,12	268,39
81	Pos	> 100,01	< LLOQ	< LLOQ	145,72	394,81	540,53
82	Pos	> 100,01	< LLOQ	129,95	105,07	664,47	899,49
83	Pos	> 100,01	0,81	32,14	39,52	59,14	131,61
84	Pos	63,54	0,86	7,41	29,46	31,38	69,11
85	Pos	20,48	0,90	5,42	11,54	< LLOQ	17,86
86	Pos	> 100,01	0,91	54,00	18,10	10,52	83,53
87	Pos	46,32	2,00	12,03	13,58	16,24	43,85
88	Pos	> 100,01	2,00	6,83	193,42	131,65	333,90
89	Pos	> 100,01	2,02	75,75	174,74	442,98	695,49
90	Pos	66,32	2,48	6,53	57,67	1,52	68,20
91	Pos	> 100,01	3,63	80,26	733,7	624,02	1441,61

Continuação da tabela

ID de amostra	EIA		Concentração LC-MS/MS (ng/ml)				
	Modo qualitativo	SQ (ng/ml)	Bup***	NorBup [#]	Bup-Glu [†]	NorBup-Glu [‡]	Total por LC-MS/MS
92	Pos	> 100,01	4,38	69,28	146,16	349,33	569,15
93	Pos	> 100,01	4,45	59,03	55,01	17,31	135,80
100	Pos	> 100,01	8,64	36,91	> ULOQ**	224,42	> 1000
101	Pos	> 100,01	8,94	51,32	497,32	55,06	612,64
102	Pos	> 100,01	5,22	35,13	85,99	22,24	148,58
103	Pos	77,36	6,60	147,58	195,67	40,28	390,13

** <LLOQ: Limite inferior de quantificação (0,65 ng/ml), >ULOQ: Limite superior de quantificação (1000 ng/ml);

*** Bup: Buprenorfina;

NorBup: Norbuprenorfina;

† Bup-Glu: Buprenorfina-β-D-glucuronida;

‡ NorBup-Glu: Norbuprenorfina-β-D-glucuronida;

‡ Amostra discordante adicional para modo semiquantitativo

Recuperação analítica e linearidade da diluição

Para demonstrar a linearidade da diluição para efeitos da diluição da amostra e de controle da qualidade de todo o intervalo do ensaio, a urina sem fármacos foi adicionada ao nível do calibrador alto de buprenorfina (100 ng/ml) e diluída com urina sem fármacos para gerar 10 níveis intermédios. Cada amostra foi executada em réplicas de 5 em modo semiquantitativo e a média foi utilizada para determinar a percentagem de recuperação em comparação com o valor-alvo esperado. Os dados representativos são apresentados abaixo.

Buprenorfina		Recuperação (%)
Concentração-alvo (ng/ml)	Concentração observada (ng/ml)	
5	5,99	119,8
10	10,97	109,7
20	19,66	98,3
30	33,03	110,1
40	43,83	109,6
50	52,98	106,0
60	67,28	112,1
70	77,54	110,8
80	85,14	106,4
90	95,38	106,0
100	104,70	104,7

Especificidade

A reatividade cruzada da buprenorfina e seus metabolitos foi avaliada adicionando quantidades conhecidas de cada analito a urina sem fármacos. Conforme indicado nos resultados da tabela que se segue, a buprenorfina, a norbuprenorfina e a Norbuprenorfina-glucuronida apresentaram ≥ 100% de reatividade cruzada. A buprenorfina-glucuronida apresentou menos reatividade cruzada.

Buprenorfina e respetivos metabolitos	Concentração testada (ng/ml)	Pos/Neg	Reatividade cruzada (%)
Buprenorfina	10	Pos	100
Norbuprenorfina	8	Pos	125
Buprenorfina-β-D-glucuronida	13	Pos	76,9
Norbuprenorfina-β-D-glucuronida	10	Pos	100

Reatividade cruzada de compostos opiáceos estruturalmente relacionados ou não relacionados

Compostos estruturalmente relacionados e outros opiáceos	Concentração testada (ng/ml)	Pos/Neg	Reatividade cruzada (%)
6-Acetil morfina	100 000	Neg	< 0,01
Diacetilmorfina (heroína)	100 000	Neg	< 0,01
Codeína	100 000	Neg	< 0,01
Dextrometorfano	100 000	Neg	< 0,01
Dihidrocodeína	100 000	Neg	< 0,01
EDDP (2-etilideno-1,5-dimetil-3,3-difenilpirolidina)	100 000	Neg	< 0,01
EMDP (2-Etil-5-metil-3,3-difenilpirolina)	100 000	Neg	< 0,01

Continuação da tabela

Compostos estruturalmente relacionados e outros opiáceos	Concentração testada (ng/ml)	Pos/Neg	Reatividade cruzada (%)
Hidrocodona	100 000	Neg	< 0,01
Hidromorfona	100 000	Neg	< 0,01
Hidromorfona-β-D-glucuronida	10 000	Neg	< 0,1
LAAM (Levo-alfa-acetilmetadol)	100 000	Neg	< 0,01
Levorfanol	100 000	Neg	< 0,01
Metadona	100 000	Neg	< 0,01
Meperidina	100 000	Neg	< 0,01
Morfina	100 000	Neg	< 0,01
Morfina-3β-D-glucuronida	100 000	Neg	< 0,01
Morfina-6β-D-glucuronida	100 000	Neg	< 0,01
Nalorfina	100 000	Neg	< 0,01
Naloxona	100 000	Neg	< 0,01
Naltrexona	100 000	Neg	< 0,01
Norcodeína	100 000	Neg	< 0,01
Noridrocodona	100 000	Neg	< 0,01
Norpropoxifeno	100 000	Neg	< 0,01
Noroxicodona	100 000	Neg	< 0,01
Noroximorfona	100 000	Neg	< 0,01
Oximorfona-β-D-glucuronida	10 000	Neg	< 0,1
Oxicodona	100 000	Neg	< 0,01
Oximorfona	100 000	Neg	< 0,01
Tapentadol	100 000	Neg	< 0,01
Tramadol	100 000	Neg	< 0,01

A potencial reatividade cruzada colocada por fármacos habitualmente coadministrados com a buprenorfina foi avaliada adicionando cada substância à buprenorfina adicionada com controlos baixo (7,5 ng/ml) e alto (12,5 ng/ml) às concentrações indicadas. Considerou-se um fármaco como tendo reatividade cruzada se o resultado das concentrações de buprenorfina excedesse 10 ng/ml. Conforme mostrado na tabela que se segue, todos os compostos farmacológicos avaliados apresentaram uma reatividade cruzada mínima nas concentrações testadas.

Compostos estruturalmente não relacionados adicionados nas concentrações indicadas abaixo nos controlos baixo e alto

Reagentes cruzados	Concentração adicionada (ng/ml)	Nível de buprenorfina adicionada	
		Baixo controlo	Elevado controlo
Acetaminofeno	500 000	Neg	Pos
Ácido acetilsalicílico	500 000	Neg	Pos
Amitríptilina	50 000	Neg	Pos
Amoxicilina	100 000	Neg	Pos
Anfetamina	1 000 000	Neg	Pos
Amisulprida	100 000	Neg	Pos
Benzoilecgonina	1 000 000	Neg	Pos
Cafeína	100 000	Neg	Pos
Carbamazepina	100 000	Neg	Pos
Clorpromazina	100 000	Neg	Pos
Clomipramina	25 000	Neg	Pos
Cloroquina	100 000	Neg	Pos
Cimetidina	500 000	Neg	Pos
Desipramina	10 000	Neg	Pos
Doxepina	25 000	Neg	Pos
Difenilhidramina	100 000	Neg	Pos
Efedrina	100 000	Neg	Pos
Fluoxetina	100 000	Neg	Pos
Flufenazina	100 000	Neg	Pos

Continuação da tabela

Reagentes cruzados	Concentração adicionada (ng/ml)	Nível de buprenorfina adicionada	
		Baixo controlo	Elevado controlo
Hidroxicloroquina	100 000	Neg	Pos
Ibuprofeno	100 000	Neg	Pos
Imipramina	25 000	Neg	Pos
Maprotilina	100 000	Neg	Pos
Mitraginina	100 000	Neg	Pos
7-hidroximitraginina	10 000	Neg	Pos
Nalbufina	100 000	Neg	Pos
Nortríptilina	50 000	Neg	Pos
Oxazepam	100 000	Neg	Pos
Fenciclidina	100 000	Neg	Pos
Fenobarbital	100 000	Neg	Pos
Ranitidina	500 000	Neg	Pos
Secobarbital	100 000	Neg	Pos
Sulpirida	100 000	Neg	Pos
Tioridazina	100 000	Neg	Pos
Trimipramina	25 000	Neg	Pos

Interferência

A potencial interferência do pH e de substâncias fisiológicas endógenas na recuperação da buprenorfina utilizando o CEDIA Buprenorphine II Assay foi avaliada com a adição de compostos conhecidos de substâncias potencialmente interferentes aos controlos baixo (7,5 ng/ml) e alto (12,5 ng/ml) para um limite de 10 ng/ml. Na presença dos compostos indicados abaixo, os controlos foram detetados com precisão, indicando que estes compostos não apresentaram interferência com o ensaio.

Composto	Concentração testada (mg/dl)	Nível de buprenorfina adicionada	
		Baixo controlo	Elevado controlo
Acetaminofeno	10	Neg	Pos
Acetona	500	Neg	Pos
Ácido acetilsalicílico	10	Neg	Pos
Ácido ascórbico	150	Neg	Pos
Cafeína	10	Neg	Pos
Creatinina	400	Neg	Pos
Etanol	10	Neg	Pos
Galactose	5	Neg	Pos
Glucose	1000	Neg	Pos
Hemoglobina	150	Neg	Pos
Soro-albumina humana	200	Neg	Pos
Ibuprofeno	10	Neg	Pos
Ácido oxálico	50	Neg	Pos
Riboflavina	3	Neg	Pos
Cloreto de sódio	1000	Neg	Pos
Ureia	1000	Neg	Pos
pH	3	Neg	Pos
pH	4	Neg	Pos
pH	5	Neg	Pos
pH	6	Neg	Pos
pH	7	Neg	Pos
pH	8	Neg	Pos
pH	9	Neg	Pos
pH	10	Neg	Pos
pH	11	Neg	Pos

Gravidade específica

As amostras de urina sem fármacos com uma gravidade específica entre 1,002 e 1,030 foram divididas e adicionadas a uma concentração final de 7,5 ng/ml ou de 12,5 ng/ml (as concentrações de controlo baixo e alto, respetivamente). As amostras foram depois avaliadas nos modos qualitativo e semiquantitativo. Não foi observada interferência.

Gravidade específica	Nível de buprenorfina adicionada	
	Baixo controlo	Elevado controlo
1,002	Neg	Pos
1,004	Neg	Pos
1,008	Neg	Pos
1,013	Neg	Pos
1,016	Neg	Pos
1,018	Neg	Pos
1,022	Neg	Pos
1,023	Neg	Pos
1,025	Neg	Pos
1,030	Neg	Pos

Referências

1. *Mandatory Guideline for Federal Workplace Drug Testing Programs*. National Institute on Drug Abuse. Federal Register Vol. 73, No. 228, 2008:71893.
2. Baselt, RC: Disposition of toxic drugs and chemicals in man. 5.ª edição. Chemical Toxicology Institute, Foster City, CA, 2000; pp 103 – 105.
3. Cirimele V, Kintz P, Lohner S, Ludes B. Enzyme immunoassay validation for the detection of buprenorphine in urine. *J Anal Toxicology*, 2003; 27:103 – 5.
4. Fischer G, Gombas W, Eder H, Jagsch R, Peternell A, Stuhlinger G, Pezawas L, Aschauer HN, Kasper S. Buprenorphine versus methadone maintenance for the treatment of opioid dependence. *Addiction* 1999; 94:1337 – 47.
5. Strain EC, Stoller K, Walsh SL, Bigelow GE. Effects of buprenorphine versus buprenorphine/naloxone tablets in non-dependent opioid abusers. *Psychopharmacology (Berl)* 2000 Mar; 148(4):374 – 83.
6. Opioid drugs in maintenance and detoxification treatment of opiate addiction; addition of buprenorphine and buprenorphine combination to list of approved opioid treatment medications. Interim final rule. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), Department of Health and Human Services. *Fed Regist* 2003 May 22; 68(99):27937 – 9.
7. Tracqui A, Kintz P, Ludes B. Buprenorphine-related deaths among French addicts in France: a report on 20 fatalities. *J Anal Toxicology* 1998 22:430 – 4.
8. Kronstad R, Selden T, Josefsen M. Analysis of buprenorphine, norbuprenorphine and their glucuronides in urine by liquid chromatography. *J Anal Toxicol* 2003; 27:464 – 70.
9. Henderson D, Friedman SB, Harrid JD et al., CEDIA, A new homogenous immunoassay system. *Clin Chem*. 1986; 32(9): 1637 – 1641.
10. Dixon, et al, Stability Study of Opioids and Benzodiazepines in Urine Sample by Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Analytical Science and Technology*, (2015) 6:17.
11. Dados em arquivo na Microgenics Corporation, parte da Thermo Fisher Scientific, 2003.
12. C52-A2, Toxicology and Drug Testing in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Second Edition, *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLIS)* (Abril 2007).
13. McCance-Katz, et al, The In-Vitro Glucuronidation of Buprenorphine and Norbuprenorphine Determined by Liquid Chromatography-Electrospray Ionization-Tandem Mass Spectrometry. *Therapeutic Drug Monitoring*, 28:245-251 (Abril 2006).
14. *Notice of Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Program: Final Guidelines*; *Federal Register*, Substance Abuse and Mental Health Administration (SAMHSA), (1994) 110 (9 de junho):11983.

Glossário:

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



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 EUA
Chamada gratuita para os EUA:
1-800-232-3342



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

© 2020 Thermo Fisher Scientific Inc. Todos os direitos reservados.
CEDIA® é uma marca comercial registada da Roche Diagnostics.



Poderá obter atualizações do folheto em:
www.thermofisher.com/diagnostics