

**IVD** Para utilização em diagnóstico *in vitro*

## Rx Only

REF	10016429 (kit Indiko de 3 x 17 ml)
	100089 (kit de 3 x 17 ml)
	100098 (kit de 65 ml)
	1661248 (kit de 495 ml)

## Utilização prevista

O CEDIA™ Opiate Assay é um dispositivo médico de diagnóstico *in vitro* que se destina ao ensaio qualitativo e semiquantitativo de opiáceos na urina humana.

**O ensaio 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).<sup>1</sup> Deve aplicar-se consideração clínica e discernimento profissional a qualquer resultado de testes que indique abuso de substâncias, particularmente se forem usados resultados preliminares positivos.**

## Resumo e explicação do teste

O ópio é extraído das vagens verdes da papoila *Papaver somniferum*.<sup>2,3</sup> A morfina e a codeína são alcaloides de ocorrência natural de ópio.<sup>2,4</sup> Ambas servem propósitos medicinais, principalmente como analgésicos. No entanto, ambos os fármacos são, por vezes, consumidos abusivamente.<sup>2,6</sup> A heroína é um composto sintetizado a partir da morfina e é o opiáceo consumido com maior frequência.<sup>7</sup>

Os opiáceos (morfina, codeína e heroína) são facilmente metabolizados pelo corpo e o principal órgão de metabolismo é o fígado.<sup>4,8</sup> A morfina é excretada na urina como morfina conjugada, morfina livre e como outros vestígios de metabolitos.<sup>3,4,8</sup> A codeína é excretada na urina como codeína livre e conjugada e morfina livre e conjugada.<sup>2,5</sup> Depois da administração da codeína, a codeína total pode ser eliminada mais rapidamente do que a morfina total, o que significa que algumas amostras de urina dos consumidores de codeína podem mostrar apenas a presença total de morfina ou um rácio de morfina total para a codeína total maior que um.<sup>3,5,7</sup> A heroína é rapidamente metabolizada no sangue total como 6-monoacetilmorfina, sendo depois hidrolisada para morfina conjugada no fígado.<sup>3,6</sup> É excretada na urina principalmente como morfina conjugada, mas também em pequenas quantidades de morfina livre e 6-monoacetilmorfina.<sup>3,6</sup> Dependendo da dose e da sensibilidade do método analítico, a morfina total pode ser detetada na urina até 72 horas após a última administração de morfina, codeína ou heroína.<sup>3,5,7,8</sup>

O CEDIA Opiate Assay utiliza tecnologia do ADN recombinante (Patente Americana N.º 4708929) para produzir um sistema de imunoensaio homogéneo de enzima único.<sup>9</sup> Este ensaio baseia-se na enzima bacteriana β-galactosidase, manipulada geneticamente em dois fragmentos inativos. Estes fragmentos reassociam-se espontaneamente para formar uma enzima totalmente ativa que, no formato de ensaio, penetra num substrato, gerando uma alteração de cor que pode ser medida por espectrofotometria.

No ensaio, a droga na amostra compete com a droga conjugada com um fragmento inativo de β-galactosidase por locais de ligação de anticorpos. Se a droga estiver presente na amostra, liga-se ao anticorpo, deixando os fragmentos de enzima inativos livres para formar uma enzima ativa. Se a droga não estiver presente na amostra, o anticorpo liga-se à droga conjugada no fragmento inativo, inibindo a reassociação de fragmentos de β-galactosidase e não será formada qualquer enzima activa. A quantidade de enzima ativa formada e a alteração da absorção resultante são proporcionais à quantidade de drogas presentes na amostra.

## Reagentes

**1 Solução tampão de reconstituição do aceitador da enzima:** contém tampão citrato, 3 µg/ml de anticorpos monoclonais de rato para opiáceos, sais tampão, estabilizador e conservante.

**1a Reagente do aceitador da enzima:** contém 0,171 g/l de aceitador da enzima, sais tampão, detergente e conservante.

**2 Solução tampão de reconstituição do doador da enzima:** contém tampão fosfato, sais tampão e conservante.

**2a Reagente do doador de enzima:** contém 23,3 µg/l de doador de enzima conjugado com morfina, 1,67 g/l de β-D-galactopiranosídeo vermelho de clorofenol, estabilizador e conservante.

**Materiais adicionais:** etiquetas de código de barras alternativas (Cat. N.º 100089 e 100098 apenas). Frascos vazios de análise para derramar a solução EA/ED (Cat. N.º 100098). Frasco vazio de análise para derramar a solução do doador de enzima (Cat. N.º 1661248 apenas).

## Materiais adicionais necessários (vendidos separadamente):

- CEDIA Negative Calibrator
- CEDIA Multi-Drug Calibrator, Primary Clinical Cutoffs, Secondary Cutoffs, ou Optional Cutoffs, (300 ng/ml)
- CEDIA Multi-Drug Intermediate Calibrator
- CEDIA Multi-Drug High Calibrator
- CEDIA Multi-Drug Clinical Control Set, Speciality Control Set ou Optional Control Set

## ⚠️ Precauções e advertências

**PERIGO:** o reagente em pó contém ≤ 56% p/p de soro-albumina bovina (BSA) e ≤ 2% p/p de azida de sódio. O reagente líquido contém ≤ 1,0% de soro bovino, ≤ 0,3% de azida de sódio e ≤ 0,1% de anticorpo específico do fármaco (rato).

H317 – Pode provocar uma reação alérgica cutânea.

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

EUH032 – Em contacto com ácidos liberta gases muito tóxicos.

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 e conservação dos reagentes

Retire o kit da conservação refrigerada imediatamente antes da preparação das soluções. Prepare as soluções pela ordem seguinte para minimizar o risco de uma possível contaminação:

**Solução do doador de enzima R2:** Ligue o Frasco 2a (Reagente do doador de enzima) ao Frasco 2 (Solução tampão de reconstituição do doador de enzima) utilizando um dos adaptadores inclusos. Misture com inversão suave, certificando-se 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 elimine. Tape o Frasco 2 e deixe-o repousar aproximadamente 5 minutos à temperatura ambiente (15-25° C). Volte a misturar. Registe a data da reconstituição na etiqueta do frasco.

**R1 Solução do aceitador de enzima:** Ligue o Frasco 1a (Reagente do aceitador da enzima) ao Frasco 1 (Solução tampão de reconstituição do aceitador da enzima) utilizando um dos adaptadores inclusos. Misture com inversão suave, certificando-se 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 elimine. Tape o Frasco 1 e deixe-o repousar aproximadamente 5 minutos à temperatura ambiente (15-25° C). Volte a misturar. Registe a data da reconstituição na etiqueta do frasco.

**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 de reagente com os frascos de reagentes adequados. A Solução R2 deve ser de cor amarelo alaranjado. Uma cor vermelho escuro ou vermelho púrpura indica que o reagente foi contaminado e tem de ser eliminado.

**NOTA 3:** As Soluções R1 e R2 têm de estar à temperatura de conservação do compartimento de reagentes do analisador antes de realizar o ensaio. Consulte a folha de aplicação específica do analisador para obter informações adicionais.

**NOTA 4:** Para garantir a estabilidade da solução do aceitador de enzima reconstituído, proteja-a de uma exposição contínua prolongada à luz forte.

ConsERVE 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.

As amostras mantidas à temperatura ambiente que não sejam submetidas ao teste inicial no espaço de 7 dias<sup>10</sup> após a chegada ao laboratório podem ser colocadas numa unidade de refrigeração protegida a 2-8 °C durante dois meses<sup>11</sup>. Para uma conservação mais prolongada antes da análise ou para a manutenção da amostra após a análise, as amostras de urina podem ser conservadas a -20 °C.<sup>11,12</sup>

Os laboratórios que seguem as orientações obrigatórias da SAMHSA devem consultar os requisitos de “Conservação refrigerada a curto prazo” e “Conservação a longo prazo” da SAMHSA.<sup>13</sup>

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

Os analisadores químicos capazes de manter uma temperatura constante, de pipetar amostras, de misturar reagentes, de medir taxas de enzimas e de cronometrar com precisão a reação podem ser utilizados para executar este ensaio. As folhas de aplicações com determinados parâmetros dos instrumentos estão disponíveis a partir da Microgenics, parte da Thermo Fisher Scientific.

São fornecidas etiquetas de códigos de barras adicionais para determinação semiquantitativa apenas com os kits de 17 ml e 65 ml. Para utilizar, coloque a etiqueta correta por cima da atual etiqueta de cada frasco.

## Controlo de qualidade e calibração<sup>14</sup>

### Análise qualitativa

Para a análise qualitativa de amostras, utilize o Multi-Drug Calibrator, Primary Clinical Cutoff, Optional Cutoffs ou Secondary Cutoffs para analisar os resultados. Consulte a folha de aplicação específica do analisador.

### Análise semiquantitativa

Para a análise semiquantitativa de amostras, utilize os calibradores Multi-Drug Calibrator, Primary Clinical Cutoffs, Optional Cutoffs ou Secondary Cutoffs, em conjunto com os Negative, Multi-Drug Intermediate e High Calibrators para analisar os resultados.

As boas práticas laboratoriais sugerem que os controlos sejam testados pelo menos em cada dia que as amostras de pacientes sejam testadas e cada vez que é realizada uma calibração. É recomendado testar dois níveis de controlos: um 25% acima do limite e o outro 25% abaixo do limite. Utilize o CEDIA Multi-Drug Clinical Control Set, Specialty Control Set ou Optional Control Set para o controlo de qualidade. Volte a calibrar o teste se os reagentes forem alterados ou se os resultados do controlo estiverem fora dos limites estabelecidos. Cada laboratório deve estabelecer a sua própria frequência de controlo. O ponto de partida da estimativa do controlo de qualidade sobre os valores obtidos através dos controlos, que deverá abranger os limites especificados. Se forem detetadas quaisquer tendências ou trocas súbitas de valores, reveja todos os parâmetros de funcionamento. Contacte o Serviço de Apoio ao Cliente para assistência adicional. Todos os requisitos de controlo de qualidade deverão ser realizados em conformidade com as regulamentações locais, estatais e/ou federais ou requisitos de acreditação.

## Resultados e valores esperados

### Resultados qualitativos

O Multi-Drug Calibrator, Primary Clinical Cutoffs, Optional Cutoffs ou Secondary Cutoffs (cada um com 300 ng/ml de morfina) é utilizado como referência para distinguir as amostras positivas das negativas. As amostras que produzam um valor de resposta igual ou superior ao valor de resposta do limite do calibrador são consideradas positivas. As amostras que produzam um valor de resposta inferior ao valor do limite do calibrador são consideradas negativas. Consulte a folha de aplicação específica do analisador para obter informações adicionais.

### Resultados semiquantitativos

O Multi-Drug Calibrator, Primary Clinical Cutoffs, Optional Cutoffs ou Secondary Cutoffs, utilizado em conjunto com os Negative e os Multi-Drug Intermediate e High Calibrators, pode ser utilizado para calcular a concentração relativa de opiáceos.

Deve ter-se em atenção quando se comunicam os resultados de concentração, uma vez que existem muitos outros fatores que podem influenciar o resultado de um teste de urina, como a ingestão de líquidos ou outros factores biológicos.

## Limitações

- O resultado de um teste positivo indica a presença de opiáceos. Não indica nem mede o valor de uma intoxicação.
- As sementes de papoila podem conter opiáceos e a ingestão de produtos que contenham sementes de papoila pode igualmente causar um resultado de teste positivo.<sup>15,16</sup>
- Outras substâncias e/ou fatores não listados podem interferir com o teste e levar a resultados falsos (por ex., erros técnicos ou procedimentais).
- Quando o procedimento semiquantitativo é realizado, os resultados do CEDIA Opiate Assay originam apenas concentrações cumulativas da droga a ser testada.

## Características específicas do desempenho

Os resultados de desempenho característicos obtidos no analisador Hitachi 717 são apresentados abaixo.<sup>17</sup> Os resultados obtidos no seu laboratório podem ser diferentes destes dados. Para informações adicionais sobre os resultados de desempenho do analisador específico, consulte a folha de aplicação específica.

## Precisão

Os estudos de precisão de medição, utilizando reagentes embalados e calibradores, originaram os seguintes resultados em mA/min com um analisador Hitachi 717 utilizando diretrizes de experiência de replicação do NCCLS modificadas.

	Precisão na mesma determinação			Precisão total		
ng/ml	225	300	375	225	300	375
n	120	120	120	120	120	120
$\bar{x}$	269,8	316,8	361,4	269,8	316,8	361,4
DP	4,23	4,54	4,84	11,38	15,04	15,27
%CV	1,6	1,4	1,3	4,2	4,8	4,2

## Precisão

Foram analisadas seiscentas amostras de urina com o CEDIA Opiate Assay no analisador Hitachi 717 e através do Syva Emit<sup>®</sup> II Opiate Assay (método de referência). Os resultados foram os seguintes:

		CEDIA	
		+	-
Emit <sup>®</sup> II	+	100	0
	-	3*	497
		Sensibilidade	100%
		Especificidade	99,4%

\*2 das 3 amostras foram testadas por GC/MS e foram descobertos 227 e 241 ng/ml de morfina total, respetivamente. A terceira amostra foi testada através do protocolo semiquantitativo Emit<sup>®</sup> II e apresentou uma concentração de 196 ng/ml. A amostra foi testada através de GC/MS e foram descobertas elevadas concentrações de imipramina e respetivos metabolitos.

## Especificidade

Os seguintes compostos principais e metabolitos, quando testados com o CEDIA Opiate Assay, originaram os seguintes resultados percentuais de reatividade cruzada

Composto	% reatividade cruzada
Morfina	100
Codeína	125
Diacetilmorfina	67
Dihidrocodeína	62
Hidrocodona	59
Hidromorfona	66
Imipramina	1,6
Morfina-3-glucuronido	94
Morfina-6-glucuronido	57
6-Monoacetylmorfina	81
Meperidina	0,2
Oximorfona	1,9
Oxicodona	3,1

Uma concentração elevada de rifampicina pode causar um falso resultado positivo. Uma concentração de 100 000 µg/ml de floxacina pode causar um resultado positivo.

Os compostos não associados estruturalmente foram testados com o CEDIA Opiate Assay, dando uma resposta negativo quando testados com as concentrações listadas abaixo.

Composto	ng/ml	Composto	ng/ml
Acetaminofeno	500 000	Levotiroxina	50 000
Ácido acetilsalicílico	500 000	Metadona	500 000
Amoxicilina	100 000	Metanfetamina	500 000
Anfetamina	500 000	Nifedipina	500 000
Benzoilecgonina	500 000	Fenciclidina	500 000
Captopril	500 000	Fenobarbital	500 000
Clorodiazepóxido	100 000	Propoxifeno	100 000
Cimetidina	500 000	Ranitidina	500 000
Diazepam	100 000	Ácido salicílico	500 000
Digoxina	100 000	Secobarbital	500 000
Enalapril	500 000	11-nor- $\Delta^9$ -THC-COOH	10 000
Fluoxetina	500 000	Verapamil	500 000
Ibuprofeno	500 000		

Não foi observada nenhuma interferência nas seguintes substâncias para além das concentrações endógenas normais encontradas na urina, quando testada com o CEDIA Opiate assay:

Substância	Concentração	Substância	Concentração
Acetona	≤ 1,0 g/dl	Hemoglobina	≤ 0,3 g/dl
Ácido ascórbico	≤ 1,5 g/dl	Soro-albumina humano	≤ 0,5 g/dl
Creatinina	≤ 0,5 g/dl	Ácido oxálico	≤ 0,1 g/dl
Etanol	≤ 1,0 g/dl	Riboflavina	≤ 7,5 mg/dl
Galactose	≤ 10 mg/dl	Cloreto de sódio	≤ 6,0 g/dl
γ-globulina	≤ 0,5 g/dl	Ureia	≤ 6,0 g/dl
Glucose	≤ 3,0 g/dl		

#### Sensibilidade

Para a aplicação quantitativa, o limite de deteção (LOD) foi de 21,6 ng/ml.

#### Referências bibliográficas

1. Hawks RL. Analytical methodology. In: Hawks RL, Chiang CN, eds. Urine Testing for Drugs of Abuse. NIDA Research Monograph. 1986;73:30-41.
2. Balant LP, Balant-Gorgia AE. Opium and its derivatives. Clin Ther. 1992;14:846-848.
3. Baselt RC, Cravey RH. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. 4th ed. Foster City, Calif: Chemical Toxicology Institute; 1995.
4. Glare PA, Walsh TD. Clinical pharmacokinetics of morphine. Ther Drug Monit. 1991;13:1-23.
5. Cone EJ, Welch P, Paul BD, Mitchell JM. Forensic drug testing for opiates, III. Urinary excretion rates of morphine and codeine following codeine administration. J Anal Toxicol. 1991; 15 :161-166.
6. Cone EJ, Welch P, Mitchell JM, Paul BD. Forensic drug testing for opiates, I. Detection of 6-acetylmorphine in urine as an indicator of recent heroin exposure; drug and assay considerations and detection times. J Anal Toxicol. 1991;15:17.
7. Mitchell JM, Paul BD, Welch P, Cone EJ. Forensic drug testing for opiates, II. Metabolism and excretion rate of morphine in humans after morphine administration. J Anal Toxicol. 1991;15:49-53.
8. Hasselström J, Säwe J. Morphine Pharmacokinetics and Metabolism in Humans: Enterohepatic cycling and relative contribution of metabolites to active opioid concentrations. Clin Pharmacokinet. 1993;24:344-354.
9. Henderson DR, Friedman SB, Harris JD, et al. CEDIA, a new homogeneous immunoassay system. Clin Chem. 1986; 32:1637-1641.
10. Ciuiti R, Quercioli M, Borsotti M. Stabilità delle principali droghe d'abuso in campioni di urine non trattate rispetto a campioni di urine stabilizzate. *Biochimica Clinica* 2014, vol. 38, n. 2.
11. Gonzales E, Ng G, Pesce A, West C, West R, Mikel C, Llaatyshev, S, Almazan P. Stability of pain-related medications, metabolites and illicit substances in urine. *Clinica Chimica Acta* 416: (2013) 30-35.
12. C52-A2, Toxicology and Drug Testing in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Second Edition, *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* (April 2007).
13. *Notice of Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Program: Final Guidelines; Federal Register*, Substance Abuse and Mental Health Administration (SAMHSA), (1994) 110 (June 9):11983.
14. Os dados sobre a rastreabilidade estão em arquivo na Microgenics Corporation, parte da Thermo Fisher Scientific.
15. Hayes LW, Krasselt WG, Mueggler PA. Concentrations of morphine and codeine in serum and urine after ingestion of poppy seeds. Clin Chem. 1987;33:806-808.
16. Struempfer RE. Excretion of codeine and morphine following ingestion of poppy seeds. J Anal Toxicol. 1987;11:97-99.
17. Dados em arquivo na Microgenics, parte da Thermo Fisher Scientific.

#### Glossário:

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



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



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



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

#### Outros países:

Contacte o representante local da Thermo Fisher Scientific.

10006508-8-PT  
2019 10

thermo  
scientific