

# BENZODIAZEPÍNICOS E ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS (HPLC)

Reagente diagnóstico para determinação quantitativa *in vitro* de Benzodiazepínicos e Antidepressivos Tricíclicos em Soro/Plasma por HPLC.

Nº de lote, data de fabricação e validade: vide rótulos dos frascos e da embalagem.

Artigo	Apresentação
49000	Kit Reagente para Análise de Benzodiazepínicos e antidepressivos tricíclicos no soro/plasma (100 análises)

**Para informações detalhadas sobre o método e procedimentos, favor consultar o Manual de Instruções para análise de Benzodiazepínicos e antidepressivos tricíclicos no soro/plasma por HPLC no site [www.biosys.com.br](http://www.biosys.com.br).**

## SUMÁRIO

Este Kit de reagentes foi desenvolvido para análise e monitoramento terapêutico dos mais importantes benzodiazepínicos (BZD) e antidepressivos tricíclicos (TCA), incluindo seus metabólitos mais relevantes e a clozapina. A análise é realizada em amostras de soro ou plasma, empregando um sistema isocrático de HPLC com detector UV. O preparo de amostras é simples e garante a reprodutibilidade e confiabilidade dos resultados. Os dois grupos de substâncias são extraídos da amostra de soro/plasma em uma única etapa de preparo através de uma coluna de extração em fase sólida e analisadas em duas corridas cromatográficas distintas, sem necessidade de alteração dos parâmetros cromatográficos.

**Benzodiazepínicos:** alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, diazepam, flunitrazepam, nitrazepam, nordiazepam, oxazepam.

**Antidepressivos tricíclicos:** amitriptilina, clomipramina, clozapina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, norclomipramina, narclozapina, nordoxepina, nortriptilina, trimipramina.

## MÉTODO

Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) com detecção UV.

## PRINCÍPIO

Os benzodiazepínicos e antidepressivos tricíclicos são extraídos de amostras de soro ou plasma por adsorção em colunas de preparação, eliminando os interferentes em potencial. O padrão interno, adicionado antes da etapa de extração, contém duas substâncias sintéticas não medicamentosas, uma para cada grupo de drogas analisadas. Duas etapas seletivas de eluição separam os benzodiazepínicos e os antidepressivos tricíclicos em dois diferentes eluatos. Cada eluato é injetado no sistema de HPLC com detecção UV (210 nm) e os componentes de cada grupo de substâncias são analisados individualmente, em duas corridas cromatográficas, sem alteração dos parâmetros analíticos.

## REAGENTES

### Componentes e Composições:

Produto	Composição	Apresentação
Fase Móvel (Mobile Phase)	Solução de acetonitrila em tampão fosfato	1 x 1000 mL
Padrão de Calibração (Iiof.) (Calibration Standard)	Soro humano com níveis de benzodiazepínicos e antidepressivos tricíclicos	5 x 2,5 mL
Padrão Interno (Internal Standard)	Solução de metanol contendo benzodiazepínicos	1 x 10 mL
Tampão de Equilíbrio 1 (Equilibration Buffer 1)	Solução de metanol e trietilamina	1 x 100 mL
Tampão de Equilíbrio 2 (Equilibration Buffer 2)	Solução de acetonitrila em tampão carbonato	1 x 100 mL
Tampão de Lavagem (Washer Buffer)	Solução de acetonitrila em solução fosfato de sódio	1 x 200 mL
Tampão de Eluição 1 (Elution Buffer 1)	Solução de acetonitrila em solução fosfato de sódio	1 x 40 mL
Tampão de Eluição 2 (Elution Buffer 2)	Solução de metanol < 75% em solução fosfato de sódio e trietilamina	1 x 40 mL
Colunas de preparação (Sample clean up columns)	-	2 x 50 unidades

## INSTRUÇÕES DE ARMAZENAGEM E ESTABILIDADE DOS REAGENTES

Os reagentes não abertos são estáveis até a data de validade indicada no rótulo, desde que as condições de armazenamento estabelecidas sejam obedecidas.

Artigo	Produto	Temperatura
49001	Fase Móvel	18 - 30°C
49003	Padrão de Calibração de BZD + TCA em Plasma (Iiofilizado)	2 - 8 °C
49004	Padrão Interno	2 - 8 °C
49005	Tampão de Equilíbrio 1	18 - 30 °C
49006	Tampão de Equilíbrio 2	18 - 30 °C
49007	Tampão de Lavagem	18 - 30 °C
49009	Tampão de Eluição 1	18 - 30 °C
49010	Tampão de Eluição 2	18 - 30 °C

## CUIDADOS E PRECAUÇÕES

Favor consultar a ficha de segurança dos reagentes e adotar as precauções necessárias para o manuseio de reagentes de laboratório.

## GARANTIA

Estas instruções de uso devem ser lidas atentamente antes da utilização do produto. As instruções nela contidas devem ser rigorosamente cumpridas. A confiabilidade dos resultados do ensaio não poderá ser garantida em caso de desvio às instruções.

## DESCARTE

A Fase Móvel, o Padrão Interno, o Tampão de Estabilização 1, o Tampão de Estabilização 2, o Tampão de Lavagem, o Tampão de Eluição 1, o Tampão de Eluição 2 e os resíduos dos espécimes preparados contêm solventes orgânicos e devem ser descartados como resíduo químico livre de halogênio, de acordo com as diretrizes e regulamentos locais em vigor.

## PREPARO DOS REAGENTES

**Fase Móvel:** pronto para uso.

**Padrão Interno:** pronto para uso.

**Tampão de Equilíbrio 1 e 2:** prontos para uso.

**Tampão de Lavagem:** pronto para uso.

**Tampão de Eluição 1 e 2:** prontos para uso.

### Padrão de Calibração em Plasma (liofilizado):

O padrão de calibração em plasma de BZD + TCA (artigo 49003) e os demais padrões (artigos 49033, 49034 e 49035) são rastreáveis a substância de referência adquirida de fornecedor certificado. Após reconstituição, são submetidos ao mesmo processo de preparo das amostras de pacientes. **Para reconstituir, pipetar exatamente 2.5 mL de água tipo I no frasco.** Deixar repousar em temperatura ambiente por cerca de 10-15 minutos, para permitir a completa reconstituição. Agitar ocasional e gentilmente até que o conteúdo esteja homogêneo e evitar a exposição direta à luz. O calibrador (ou padrão) reconstituído é estável por 1 semana se protegido da luz e mantido refrigerado, em temperatura entre 2 e 8°C. Para períodos maiores de armazenamento (máximo de 3 meses), conservar a -20 °C. A concentração atual depende do lote e será encontrada no folheto de informações que acompanha o produto.

### Controles em Plasma (liofilizado):

Os controles em plasma (artigos 0051, 0054) são submetidos a todo o processo de preparo das amostras. Os controles são incluídos em cada série analítica, para monitorar a exatidão e a precisão do sistema. **Para reconstituir o controle liofilizado, pipetar exatamente 5.0 mL de água tipo I no frasco.** Deixar repousar em temperatura ambiente por cerca de 10-15 minutos, para permitir a completa reconstituição. Agitar ocasional e gentilmente até que o conteúdo esteja homogêneo e evitar a exposição direta à luz. O controle reconstituído é estável por 1 semana se protegido da luz e mantido refrigerado, em temperatura entre 2 e 8°C. Para períodos maiores de armazenamento (máximo de 3 meses), conservar a -20 °C. A faixa de concentração depende do lote e será encontrada no folheto de informações que acompanha os controles.

## MATERIAIS REQUERIDOS E DISPONÍVEIS, NÃO FORNECIDOS

Coluna cromatográfica equilibrada (Chromsystems art. 49100).

Controle de Benzodiazepínicos em Plasma, Bi-Nível (I+II) (Chromsystems art. 0051).

Controle de Antidepressivos Tricíclicos em Plasma, Bi-Nível (I+II) (Chromsystems art. 0054).

Água tipo I ou grau HPLC.

Acetonitrila grau HPLC

Metanol grau HPLC.

Centrífuga.

Material geral de laboratório.

## AMOSTRA

Deverão ser analisadas amostras de soro ou plasma, coletadas durante o intervalo entre as administrações do medicamento monitorado.

**Estabilidade da amostra:** De acordo com o grupo de trabalho para neuropsicofarmacologia e farmacopsiquiatria, amostras de soro e plasma são estáveis por pelo menos 24 horas se armazenadas em ambiente escuro e refrigerado (4°C). Se armazenado por mais de 24 horas, as amostras devem ser mantidas a aproximadamente -20°C. Frascos de polipropileno devem ser usados para transporte, uma vez que antidepressivos tricíclicos podem adsorver em superfícies de vidro.

**Estabilidade das amostras preparadas (eluatos):** as amostras preparadas/eluatos podem ser mantidas em temperatura ambiente por 3 dias ou refrigerados (+2° a +8°C) por aproximadamente 5 dias em recipientes de vidro e protegidos da luz. Para períodos maiores de armazenamento, congelar abaixo de -18°C (até 2 semanas).

## PROCEDIMENTOS DO TESTE

### Ajustes do instrumento:

Amostrador:	Volume de injeção de 50µL Tempo de corrida de 28 min para BZD e de 25 min para TCA.
Detector UV:	Comprimento de onda de 210 nm
Fluxo:	0,6 ml/min
Temperatura da coluna:	Ambiente (aprox. 25 °C)
Solução de limpeza da agulha de injeção:	Água/acetoneitrila: 75/25

### Procedimento de preparo de amostras:

**Importante:** antes da preparação, centrifugar a amostra por 10 min, 2700 x g.

#### 1. Condicionamento da amostra na coluna de preparação:

Identificar as colunas de limpeza, colocar 1 ml de Tampão de Estabilização 1 e centrifugar (190 a 400 x g, aprox. 30-60s) ou usar sucção para retirar o tampão da coluna. Repetir com 1 ml do Tampão de Estabilização 2. **A coluna não deve funcionar a seco!**

#### 2. Inserção da amostra:

Inserir 1 ml de soro/plasma, então adicionar 100 µl de Padrão Interno na coluna de limpeza; homogeneizar bastante com a pipeta e secar a coluna por centrifugação (190 a 400 x g, aprox. 1 min, checar se cada coluna secou completamente!) ou sucção. Descartar o eluído.

#### 3. Lavagem:

Colocar 2 x 1 ml do Tampão de Lavagem na coluna de limpeza, secar por centrifugação (190 a 400 x g, aprox. 1 min) ou sucção. Descartar o eluído. Após a segunda lavagem a coluna deve ser centrifugada (1200 x g, aprox. 2 min.) ou sucção.

#### 4. Eluição:

**Importante:** as etapas de eluição devem ser seguidas rigorosamente. A etapa de eluição 1 (benzodiazepínicos) deve ser realizada somente na determinação de TCA (nesse caso a primeira eluição deve ser considerada como segunda etapa de lavagem e o eluído deve ser descartado).

##### 4.1 Eluição dos benzodiazepínicos

Utilizando um frasco de vidro, colocar 400 µl do Tampão de Eluição 1 na coluna, secar completamente por centrifugação (190 a 400 x g, por aproximadamente 1 minuto, depois 1200 x g por aproximadamente 1 minuto) ou sucção. **Os benzodiazepínicos estão no primeiro eluato.**

##### 4.2 Eluição dos antidepressivos tricíclicos

Utilizando um frasco de vidro, colocar 400 µl do Tampão de Eluição 2 na coluna, secar completamente por centrifugação (190 a 400 x g, por aproximadamente 1 minuto, depois 1200 x g por aproximadamente 1 minuto) ou sucção. **Os antidepressivos tricíclicos estão no segundo eluato.**

#### 5. Injeção

Adicionar 200 µl de água destilada em cada eluato, homogeneizar brevemente. Injetar 50 µL do eluato no sistema HPLC.

Tempo de retenção das substâncias analisadas e do Padrão Interno em um fluxo de 0.6 ml/min:

**Benzodiazepínicos:**

Analitos	Tempo de retenção aprox. (min)
Clordiazepóxido	5.0
Bromazepam	5.5
Padrão Interno	7.8
Oxazepam	9.2
Nitrazepam	9.9
Alprazolam	10.8
Clonazepam	11.4
Flunitrazepam	14.5
Nordiazepam	15.3
Clobazam	18.2
Diazepam	25.9

**Antidepressivos tricíclicos (incluindo clozapina):**

Analito	Tempo de retenção aprox. (min)
Norclozapina	4.6
Clozapina	5.4
Nordoxepina	6.9
Doxepina	7.5
Desipramina	10.6
Imipramina	11.8
Nortriptilina	12.6
Maprotilina	13.2
Amitriptilina	14.0
Trimipramina	16.1
Padrão Interno	17.1
Norclomipramina	20.2
Clomipramina	22.8
ISTD para análise de Clozapina/Nordozapina	9.6

**CÁLCULOS**

$$C_{\text{Amostra}} (\mu\text{g/l}) = \frac{A_{\text{Amostra}} \times IS_{\text{Calibrador}}}{A_{\text{Calibrador}} \times IS_{\text{Amostra}}} \times C_{\text{Calibrador}}$$

Área ou altura do pico do analito A no cromatograma da amostra = A<sub>amostra</sub>

Área ou altura do pico do analito A no cromatograma do calibrador = Calibrador

Área ou altura do pico do padrão interno no cromatograma da amostra = IS<sub>amostra</sub>

Área ou altura do pico do padrão interno no cromatograma do calibrador = IS<sub>calibrador</sub>

Concentração C do analito A no calibrador = \*C<sub>calibrador</sub>

\* A concentração dos analitos depende do lote e é encontrada no folheto de informações que acompanha o calibrador. Uma vez que a mesma quantidade de padrão interno é adicionada ao padrão de calibração e às amostras, a concentração do padrão interno pode ser considerada como "1" para fins de cálculo.

**Fatores de conversão para Benzodiazepínicos:**

Analito	ng/ml para nmol/l	nmol/l para ng/ml
Alprazolam	3.2386	0.3088
Bromazepam	3.1630	0.3162
Clordiazepóxido	3.3360	0.2998
Clobazam	3.3251	0.3007
Clonazepam	3.1674	0.3157
Diazepam	3.5119	0.2847
Flunitrazepam	3.1920	0.3133
Nitrazepam	3.5553	0.2813
Nordiazepam	3.6939	0.2707
Oxazepam	3.4877	0.2867

**Fatores de conversão para Antidepressivos Tricíclicos:**

Analito	ng/ml para nmol/l	nmol/l para ng/ml
Amitriptilina	3.6048	0.2774
Clomipramina	3.1760	0.3149
Clozapina	3.0597	0.3268
Desipramina	3.7539	0.2664
Doxepina	3.5793	0.2794
Imipramina	3.5661	0.2804
Maprotilina	3.6048	0.2774
Norclomipramina	3.3241	0.3008
Norclozapina	3.1969	0.3128
Nordoxepina	3.7685	0.2654
Nortriptilina	3.7967	0.2634
Trimipramina	3.3963	0.2944

**CALIBRADORES E CONTROLES**

A Chromsystems disponibiliza os seguintes produtos:

Artigo	Produto	Apresentação
49003	Padrão de Calibração de BZD + TCA em Plasma (liofilizado)	5 x 2,5mL
49033	Padrão de Calibração de Clozapina e Norclozapina em plasma (liofilizado)	5 x 2,5mL
49034	Padrão de Calibração de Clobazam e Norclobazam em plasma (liofilizado)	5 x 2,5mL
49035	Padrão de Calibração de Alprazolam e Trazodol em plasma (liofilizado)	5 x 2,5mL
0051	Controle de Benzodiazepínicos em Plasma, Bi-nível (I+II)	2 x 5 x 5mL
0054	Controle de Antidepressivos Tricíclicos em Plasma, Bi-Nível (I+II)	2 x 5 x 5mL

**DESEMPENHO / CARACTERÍSTICAS****Linearidade / limite de quantificação para benzodiazepínicos:**

Analito	Limite de quantificação* (ng/mL)	Limite de linearidade (ng/mL)
Alprazolam	4.5	65
Bromazepam	15	600
Clordiazepóxido	27	5000
Clobazam	9.0	2500
Clonazepam	2.0	250
Diazepam	7.0	3500
Flunitrazepam	1.5	250
Nitrazepam	4.5	540
Norclobazam	5.0	6000
Nordiazepam	5.0	2400
Oxazepam	12	2500
Trazodona	10	5000

**Linearidade / limite de quantificação para Antidepressivos Tricíclicos:**

Analito	Limite de quantificação* (ng/mL)	Limite de linearidade (ng/mL)
Amitriptilina	3.0	1000
Clomipramina	2.0	1000
Clozapina	5.0	2000
Desipramina	4.0	1000
Doxepina	19	1000
Imipramina	4.5	1000
Maprotilina	8.0	1000
Norclomipramina	3.0	1000
Norclozapina	8.5	2000
Nordoxepina	9.0	1000
Nortriptilina	3.0	1000
Trimipramina	2.5	1000

\*O limite de quantificação depende do detector utilizado!

### Recuperação:

A recuperação analítica foi determinada a partir do *slope* das curvas de calibração das amostras fortificadas e soluções de padrões diluídos. As tabelas seguintes mostram as taxas de recuperação das substâncias individualmente.

### Benzodiazepínicos:

Analito	Taxas de recuperação no plasma [%]	Taxas de recuperação no soro [%]
Alprazolam	122	92
Bromazepam	86	106
Clordiazepóxido	96	86
Clobazam	88	90
Clonazepam	97	97
Diazepam	86	81
Flunitrazepam	88	105
Nitrazepam	97	102
Nordiazepam	93	102
Oxazepam	91	93
Trazodona	95	91
Padrão Interno	87	107

### Antidepressivos tricíclicos:

Analito	Taxas de recuperação no plasma [%]	Taxas de recuperação no soro [%]
Amitriptilina	96	97
Clomipramina	97	102
Clozapina	105	107
Desipramina	105	103
Doxepina	101	103
Imipramina	105	104
Maprotilina	101	103
Norclomipramina	73	78
Norclozapina	104	103
Nordoxepina	107	106
Nortriptilina	104	104
Trimipramina	100	106
Padrão Interno	103	89

### Precisão intra-ensaio:

A determinação da precisão intra-ensaio foi feita em três concentrações a partir da média de múltiplos preparos (n = 10) e da mesma amostra.

### Benzodiazepínicos:

Analitos	Coeficiente de variação (%) / Concentração (ng/mL)		
	n=10	n=10	n=10
Alprazolam	3.5 (11.8)	2.6 (75.2)	3.3 (42.3)
Bromazepam	1.7 (64.1)	1.1 (221)	1.5 (135)
Clordiazepóxido	2.9 (294)	1.6 (1759)	2.5 (1005)
Clobazam	1.4 (148)	1.5 (572)	1.9 (347)
Clonazepam	3.3 (25.1)	1.1 (72.7)	3.0 (49.6)
Diazepam	3.9 (147)	3.4 (1445)	3.6 (860)
Flunitrazepam	2.7 (17.6)	2.4 (62.2)	3.9 (42.8)
Nitrazepam	1.6 (46.0)	1.3 (148)	4.5 (106)
Norclozabam	1.8 (1030)	1.1 (4415)	2.8 (2814)
Nordiazepam	2.3 (83.1)	2.2 (897)	2.2 (515)
Oxazepam	3.4 (411)	2. (2618)	2.8 (833)
Trazodona	3.4 (411)	2.8 (2618)	3.1 (1323)

### Antidepressivos tricíclicos:

Analito	Coeficiente de variação (%) / Concentração (mg/L)		
Amitriptilina	0.8 (192)	1.0 (52.4)	1.3 (273)
Clomipramina	0.9 (171)	2.6 (41.1)	1.7 (222)
Clozapina	1.7 (473)	2.7 (83.5)	2.9 (677)
Desipramina	0.8 (199)	1.1 (55.0)	1.2 (289)
Doxepina	1.4 (156)	2.9 (45.9)	1.4 (213)
Imipramina	0.7 (194)	0.7 (52.9)	1.2 (276)
Maprotilina	0.7 (2.5)	0.9 (56.2)	1.2 (281)
Norclomipramina	0.9 (180)	1.3 (55.9)	1.3 (286)
Norclozapina	2.2 (293)	3.5 (87.9)	2.6 (440)
Nordoxepina	1.1 (173)	1.7 (53.5)	1.4 (267)
Nortriptilina	0.7 (198)	0.9 (53.5)	1.2 (287)
Trimipramina	0.9 (167)	3.5 (42.0)	2.2 (210)

### Precisão inter-ensaio:

A determinação da precisão inter-ensaio foi realizada a partir da média de múltiplas amostras, analisadas em três diferentes concentrações e diferentes séries de testes:

### Benzodiazepínicos:

Analitos	Coeficiente de variação (%) / Concentração (ng/mL)		
Alprazolam	4.0 (12.7)	4.0 (80.7)	3.5 (43.4)
Bromazepam	5.9 (62.3)	5.9 (211)	5.8 (135)
Clordiazepóxido	4.9 (290)	4.6 (1669)	4.3 (964)
Clobazam	4.5 (145)	3.8 (595)	3.4 (348)
Clonazepam	5.6 (23.2)	3.6 (76.1)	4.3 (49.1)
Diazepam	6.0 (123)	5.1 (1431)	4.6 (836)
Flunitrazepam	5.8 (24.1)	5.8 (69.1)	6.0 (44.7)
Nitrazepam	5.7 (45.6)	3.4 (157)	3.4 (104)
Norclozabam	4.5 (1041)	4.7 (4164)	3.4 (2691)
Nordiazepam	5.5 (78.9)	3.2 (900)	3.2 (513)
Oxazepam	5.7 (129)	4.6 (1405)	3.5 (807)
Trazodona	3.9 (472)	3.8 (2590)	4.9 (1378)

### Antidepressivos tricíclicos:

Análitos	Coeficiente de variação (%) / Concentração (mg/L)		
Amitriptilina	4.6 (55.6)	4.9 (286)	3.9 (194)
Clomipramina	5.3 (44.1)	4.5 (234)	2.9 (172)
Clozapina	5.8 (102)	3.6 (763)	2.8 (490)
Desipramina	3.1 (60.4)	3.5 (309)	3.1 (203)
Doxepina	5.9 (56.8)	5.0 (230)	4.0 (161)
Imipramina	3.6 (55.3)	4.5 (282)	3.2 (195)
Maprotilina	3.5 (60.2)	3.4 (297)	2.9 (207)
Norclomipramina	3.0 (58.6)	2.6 (299)	1.9 (180)
Norclozapina	5.0 (103)	5.9 (479)	4.7 (299)
Nordoxepina	3.7 (58.2)	3.6 (280)	2.8 (174)
Nortriptilina	2.8 (58.7)	3.1 (309)	2.1 (199)
Trimipramina	4.2 (44.3)	4.0 (228)	2.2 (128)

### VALORES DE REFERÊNCIA

#### Níveis Terapêuticos para Benzodiazepínicos:

Análito	Faixa terapêutica 1 (µg/l) [5]	Faixa terapêutica 2 (µg/l) [6]	Faixa crítica a partir de (µg/ml)
Alprazolam	5 – 20	5 – 50	100-400 <sup>[5]</sup> , 100 <sup>[6]</sup>
Bromazepam	80 – 200	50 – 200	300 <sup>[4]</sup> , <sup>[6]</sup> , 300-400 <sup>[5]</sup> (tóxico)
Clordiazepóxido	400 – 2000	400 – 3000	3000 <sup>[5]</sup> , 3500 <sup>[6]</sup>
Clobazam	100 – 600	30 – 300	500 <sup>[6]</sup>
Norclobazam	2000 – 4000	300 – 3000	5000 <sup>[6]</sup>
Clonazepam	10 – 80	4 – 80*	100 <sup>[4]</sup> , <sup>[5]</sup> , <sup>[6]</sup> (tóxico)
Diazepam	125 – 250	200 – 2500 **	3000 <sup>[4]</sup> , <sup>[6]</sup> , 1500 <sup>[5]</sup> (tóxico)
Nordiazepam	20 – 800	20 – 800	2000 <sup>[4]</sup> , <sup>[6]</sup> , 1500 <sup>[5]</sup> (tóxico)
Flunitrazepam	5 – 15	5 – 15	50 <sup>[4]</sup> , <sup>[5]</sup> , <sup>[6]</sup> (tóxico)
Nitrazepam	30 – 50	30 – 100	200 <sup>[4]</sup> , <sup>[5]</sup> , <sup>[6]</sup> (tóxico)
Oxazepam	200 – 1500	200 – 1500	2000 <sup>[4]</sup> , <sup>[5]</sup> , <sup>[6]</sup> (tóxico)
Trazodona	800 – 1600	700 – 1000	4000 <sup>[5]</sup> , 1200 <sup>[6]</sup>

\*ansiolíticos

#### Níveis Terapêuticos para Antidepressivos Tricíclicos:

Análito	Faixa terapêutica 1 [5]	Faixa terapêutica 2 [6]	Faixa terapêutica 3 [7]
Amitriptilina	50 – 200 µg/l	80 – 200 µg/l**	50 – 300 µg/l
Nortriptilina	20 – 200 µg/l	70 – 170 µg/l	20 – 200 µg/l
Clomipramina	20 – 250 µg/l	230 – 450 µg/l**	90 – 250 µg/l
Norclomipramina	150 – 300 µg/l	0.8 – 2.6 x Clomipramina	---
Clozapina	300 – 800 µg/l	350 – 600 µg/l	100 – 600 µg/l
Norclozapina	150 – 300 µg/l	0.4 – 0.7 x Clozapina	0.4 – 1.0 x Clozapina
Doxepina	30 – 400 µg/l	50 – 150 µg/l**	10 – 200 µg/l
Nordoxepina		0.6 – 1.6 x Doxepina	---
Imipramina	50 – 150 µg/l	175 – 300 µg/l**	50 – 350 µg/l
Desipramina	10 – 500 µg/l	0.6 – 3.2 x Imipramina	10 – 500 µg/l
Maprotilina	100 – 250 µg/l	75 – 130 µg/l	75 – 130 µg/l
Trimipramina	10 – 250 µg/l	150 – 300 µg/l	10 – 300 µg/l

\*soma da droga e do metabólito

Cada laboratório deve estabelecer seus próprios valores de referência para adaptar o método às características do tratamento e da monitoração terapêutica.

### Interferentes conhecidos

Com a utilização do clobazam, o metabólito norclobazam (faixa esperada: 1000 – 3000 ng/mL) poderá aparecer também no cromatograma dos benzodiazepínicos no tempo de retenção de aproximadamente 11 minutos. No caso da rara utilização de uma combinação de clobazam e clonazepam pode ocorrer interferência da determinação do clonazepam.

Amostras contendo a droga antiepiléptica carbamazepina devem apresentar grande interferência do Padrão Interno (muitas vezes o tamanho do pico) da carbamazepina no cromatograma dos benzodiazepínicos. Nesse caso deve ser utilizado um calibrador externo (sem incluir o Padrão Interno) para avaliação quantitativa.

Com a utilização do flurazepam, o metabólito desalquil-flurazepam (faixa esperada: 30 – 80 ng/mL) poderá aparecer também no cromatograma dos benzodiazepínicos no tempo de retenção de aproximadamente 14 minutos, e interfere na determinação do flunitrazepam. Neste caso, um pico entre a clozapina e nordoxepina aparecerá no cromatograma dos antidepressivos tricíclicos. Isto não interfere nos antidepressivos tricíclicos.

Amostras de pacientes com altos níveis de clozapina pode conter também o metabólito clozapina-N-óxido, que aparece no cromatograma dos antidepressivos tricíclicos no tempo de retenção de aproximadamente 6 minutos.

O metabólito da trimipramina, desmetiltrimipramina, aparece no cromatograma dos antidepressivos tricíclicos no tempo de retenção de aproximadamente 14,5 minutos, e pode se sobrepor ao pico da amitriptilina.

As amostras que contém aripiprazol, a nortriptilina pode coluir parcialmente no cromatograma dos antidepressivos tricíclicos.

### LITERATURA

1. Benkert O, Hippus H. Psychiatrische Erkrankungen Springer-Verlag berlin (1992).
2. Krapf FE, Bieger WP, Tiller FW. LaborDatenBuch. Urban & Schwarzenberg München (1995).
3. Mutschler E. Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 5. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart (1986).
4. Woggon B. Depressionen und Psychopharmaka – Medizin 2000. Pmi Verlagsgruppe Frankfurt/Main (1997).
5. Ludewig R, Regenthal R (Hrsg). Akute Vergiftungen und Arzneimittelüberdosierungen. 10. Aufl., WWG Stuttgart (2007).
6. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, Fric M, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Jaquenot S, Kirsherr H, Lutz G, Lutz UC, Messer T, Müller MJ, Pfuhlmann B, Rambeck B, Riederer P, Schopekk B, Stingl J, Uhr M, Ulrich S, Waschgl R, Zernig G. (2011) AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* **44**(6): 195-235.
7. Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andressen H, Schmoltdt A. (2012) Therapeutic and Toxic Blood Concentrations of Nearly 1,000 Drugs and other xenobiotics. *Crit Care* **16**(4): R136.

## Símbolos Usados

	Fabricante
	Limites de temperatura
	Diagnóstico in vitro
	Cuidado, consulte documentos anexos
	Consulte instruções de uso
	Material Reciclável
	Não rejeitar diretamente para o ambiente
	Lote
	Data de Fabricação
	Validade
	Risco Biológico
	Altamente tóxico
	Corrosivo
	Nocivo

Fabricado por: Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH  
Importado e Distribuído por: BioSys Ltda  
Rua Coronel Gomes Machado, 358, Centro, Niterói, RJ  
Cep: 24020-112  
CNPJ: 02.220.795/0001-79  
MS – nº 10350840116  
SAC: [sac@biosys.com.br](mailto:sac@biosys.com.br) – (21) 3907-2534 / 0800 015 1414  
[www.biosys.com.br](http://www.biosys.com.br)