

MassTox® TDM Series A PARAMETER Set – Antimycotic Drugs/EXTENDED in Serum/Plasma

Reagente diagnóstico para determinação quantitativa *in vitro* de drogas antimicóticas por LC-MS/MS.

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

Artigo	Apresentação
92922/XT	MassTox TDM Serie A Conjunto de Parâmetros – Drogas Antimicóticas, para Monitoramento de Drogas Antimicóticas em soro/plasma

Para informações detalhadas sobre o método e procedimento, favor consultar o Manual de Instruções MassTox® TDM Series A PARAMETER Set – Antimycotic Drugs – LC-MS/MS no site www.biosys.com.br.

SUMÁRIO

O conjunto de parâmetros da Chromsystems MassTox® TDM Series A Drogas antimicóticas em Soro/Plasma é uma ferramenta de diagnóstico *in vitro* para ser utilizada em laboratórios clínicos para detecção quantitativa de 5-Flucitosina, Anidulafungina, Caspofungina, Fluconazol, Hidroxi-itraconazol, Isavuconazol, Itraconazol, Cetoconazol, Micafungina, Posaconazol e Voriconazol em amostras de soro ou plasma de pacientes através de cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-MS/MS). Este kit é indicado como um teste de monitoramento para pacientes tratados com uma ou várias drogas antimicóticas listadas acima e com o objetivo de assegurar os níveis da droga dentro da faixa terapêutica.

MÉTODO

Deteção por espectrometria de massa em *tandem*.

PRINCÍPIO

O kit de reagentes **MassTox® TDM Series A** permite a rápida determinação quantitativa de múltiplas drogas em soro ou plasma por LC-MS/MS. Para realizar a análise, você vai precisar do **MassTox® TDM BASIC kit A**, o conjunto específico para as substâncias **MassTox® TDM PARAMETER Set – Antimycotic Drugs/EXTENDED** e a coluna MassTox® MasterColumn Series A.

O preparo de amostras é o mesmo para todos os parâmetros, baseado em um simples e eficiente processo de precipitação de proteínas. O uso de padrões internos com isótopos marcados (deuterados) estáveis garantem uma quantificação reproduzível e confiável dos analitos em menos de quatro minutos.

É fortemente recomendado verificar a acurácia das massas do sistema MS/MS antes de se iniciar a análise, para calibrar novamente o sistema se necessário e para ajustar os MRMs, utilizando o Tuning Mix.

REAGENTES

Componentes e Composições:

Produto	Composição	Apresentação
3PLUS1® Multilevel Plasma Calibrator Set MassTox® Antimycotic Drugs/EXTENDED	Plasma humano e sais das drogas associadas	4 x 1.0 ml (liof.)
MassCheck® Antimycotic Drugs/EXTENDED Plasma Control Level I	Plasma humano e sais das drogas associadas	5 x 1.0 ml (liof.)
MassCheck® Antimycotic Drugs/EXTENDED Plasma Control Level II	Plasma humano e sais das drogas associadas	5 x 1.0 ml (liof.)

Internal Standard MassTox Antimycotic Drugs/EXTENDED	Acetonitrila, metanol e sais das drogas associadas	1 x 3.8 ml
Tuning Mix Antimycotic Drugs/EXTENDED	Metanol e sais das drogas associadas	1 x 1 ml

INSTRUÇÕES DE ARMAZENAMENTO 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. A tabela abaixo mostra a temperatura de armazenagem dos reagentes do kit.

Produto	Condições de Armazenamento
Internal Standard	Abaixo de -18°C
3PLUS1® Multilevel Plasma Calibrator Set	Abaixo de -18°C
MassCheck® Antimycotic Drugs/Extended Plasma Control	Abaixo de -18°C
Tuning Mix MassTox Antimycotic Drugs/Extended	Abaixo de -18°C

CUIDADOS E PRECAUÇÕES

Por favor, consulte a ficha de segurança dos reagentes e tome as precauções necessárias para o manuseio de reagentes de laboratório.

GARANTIA

Estas instruções de uso devem ser lidas atentamente antes da utilização do produto e 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

O Mix de Padrão Interno e o Tuning Mix contém solventes orgânicos. Descarte os resíduos dos produtos em um recipiente para solventes orgânicos livres de halogênio.

Os resíduos de amostras de pacientes e amostras preparadas, assim como controles e calibradores devem ser coletados e descartados como resíduos potencialmente infecciosos.

As soluções mencionadas não devem ser eliminadas juntamente com o lixo doméstico. Não circule no abastecimento de água principal. Descarte em conformidade com requisitos nacionais e locais. Seguir as disposições da resolução sobre o regulamento técnico para gerenciamento de resíduos de serviços de saúde, bem como outras práticas de biossegurança equivalentes em vigor. Os recipientes de resíduos devem ser armazenados de forma adequada e apenas o acesso permitido a partes autorizadas.

PREPARO DOS REAGENTES

Internal Standard (Padrão Interno): O Mix de Padrão Interno é adicionado a cada amostra em quantidades definidas e passa pelo processo de preparo de amostras inteiro.

Para o preparo de amostras, pipete 800 µl do Mix de Padrão Interno (artigo 92644/XT) em 12.0 ml do Reagente de Precipitação (artigo 92003, componente do kit **MassTox®** TDM Series A – Basic Kit, material necessário não fornecido).

Estabilidade: O Mix de Padrão Interno é estável abaixo de -18°C até a data de validade estipulada no rótulo.

No Reagente de Precipitação, o Mix de Padrão Interno pode ser mantido por até 2 semanas se armazenado em frascos de vidros bem fechados e protegidos da luz em um local refrigerado (+2 a +8°C). Para períodos maiores de armazenamento (até no máximo 2 meses), congele em temperaturas abaixo de -18°C. Permite 3 ciclos de congelamento/descongelamento.

3PLUS1® Multilevel Plasma Calibrator Set (Calibrador em plasma): Após a reconstituição, os calibradores são submetidos ao completo processo de preparo de amostra, de forma análoga as amostras de pacientes. Os calibradores assim preparados, são usados para calibrar o sistema LC-MS/MS. Para reconstituir o calibrador liofilizado pipete exatamente 1.0 ml de água de alta pureza no frasco de vidro. Deixe os frascos em temperatura ambiente por aproximadamente 10-15 min, mexendo ocasionalmente e gentilmente até que o conteúdo dos frascos esteja homogêneo. As concentrações a serem obtidas dependem do lote e são fornecidas na bula em inglês que acompanha o conjunto de calibradores.

Estabilidade dos calibradores reconstituídos:

Temperatura armazenamento	Armazenamento	Outras condições
+20 a + 25 °C	Anidulafungina e Micafungina: 2 dias Demais analitos: 7 dias	Frasco de vidro bem fechado, protegido da luz
+2 a + 8 °C	2 semanas	Frasco de vidro bem fechado e protegido da luz
Abaixo de -18 °C	3 meses (3 ciclos de congelamento/ descongelamento)	Ver nota abaixo

Nota: Aliquotar os calibradores antes de congelar para evitar ciclos desnecessários de congelamento/ descongelamento

MassCheck® Plasma Control (Controles em plasma): Os controles **MassCheck®** (artigos 0253/XT e 0254/XT) são submetidos ao mesmo processo de preparo de amostras de pacientes. Os controles preparados são incluídos em cada série de analitos para verificar se a análise foi realizada corretamente.

Para reconstituir os controles liofilizados pipete exatamente 1.0 ml de água de alta pureza em cada um dos frascos. Deixe os frascos em temperatura ambiente por aproximadamente 10-15 min, mexendo ocasionalmente e gentilmente até que o conteúdo dos frascos esteja homogêneo. As concentrações a serem obtidas dependem do lote e são fornecidas na bula em inglês que acompanha os controles.

Estabilidade dos Controles reconstituídos:

Temperatura armazenamento	Armazenamento	Outras condições
+20 a + 25 °C	Anidulafungina e Micafungina: 2 dias Demais analitos: 7 dias	Frasco de vidro bem fechado, protegido da luz
+2 a + 8 °C	2 semanas	Frasco de vidro bem fechado e protegido da luz
Abaixo de -18 °C	3 meses (3 ciclos de congelamento/ descongelamento)	Ver nota abaixo

Nota: Aliquotar os controles antes de congelar para evitar ciclos desnecessários de congelamento/ descongelamento

MATERIAIS REQUERIDOS, MAS NÃO FORNECIDOS

- **MassTox®** TDM Series A – Basic Kit
- Espectrômetro de massas em tandem com software para avaliação
- Sistema de HPLC gradiente e com amostrador (preferencialmente com função de refrigeração)
- Pipetas e ponteiras para pipetas
- Centrífuga de bancada
- Vortex™

AMOSTRA

Para a análise são utilizados plasma (EDTA/heparina) ou soro.

Para análise da anidulafungina recomenda-se o uso de plasma (EDTA/heparina) em vez de soro, devido a possibilidade de interferência dependendo do tipo de sistema de coleta utilizado (veja ítem interferentes).

O tempo de armazenamento é de até 2 semanas a +2 a +8°C.

Para períodos maiores de armazenamento congele a temperaturas abaixo de -18°C por no máximo 2 meses.

Para armazenamento em temperatura ambiente (+20 a +25°C) o tempo máximo é de 2 dias exceto para anidulafungina e micafungina cujo tempo é de 24 horas.

Estes dados de estabilidade foram estabelecidos a partir de amostras de soro/plasma fortificadas. A estabilidade dos analitos nas amostras de pacientes podem variar destes resultados.

É de responsabilidade do laboratório utilizar todas as referências disponíveis e/ou seus próprios estudos para determinar critérios específicos de estabilidade para seu laboratório.

Preparo das amostras

O preparo de amostras deve ser realizado de acordo com o procedimento descrito nas Instruções de Uso do produto **MassTox®** TDM BASIC kit A.

Estabilidade das amostras preparadas:

Após o preparo as amostras – protegidas da luz e bem fechadas – possuem as seguintes estabilidades:

Temperatura de armazenamento	Armazenamento	Outras condições de armazenamento
+20 a + 25 °C	5 dias	Frasco de vidro bem fechado e protegido da luz
+2 a + 8 °C	12 dias	Frasco de vidro bem fechado e protegido da luz
Abaixo de -18 °C	12 dias (1 ciclo de congelamento/ descongelamento)	Frasco de vidro bem fechado e protegido da luz

Nota: As amostras descongeladas devem ser bem homogeneizadas antes da injeção.

PROCEDIMENTOS DO TESTE

Otimização das massas

Utilizar o Tuning Mix para otimização das massas.

Os MRMs podem ser ajustados da seguinte forma:

1. Dilua o Tuning Mix (artigo 92039/XT) com a Fase Móvel 2 (artigo 92002, componente do kit **MassTox®** TDM Series A – Basic Kit, material necessário não fornecido), de acordo com o instrumento utilizado (exemplo 1:5 para SCIEX 4500MD).
2. Introduza a mistura via conexão-T ou bomba de infusão em 100% de Fase Móvel 2 a um fluxo de 0.6 ml/min.
3. Inicie uma varredura Q1 contínua (MS scan). Otimize todos os parâmetros de fonte de íons, especialmente voltagem, temperatura, potencial de declínio e taxas de fluxo de gás. Assegure que o spray esteja estável e bem formado.
4. Alterne para o modo MRM. Para cada substância. Otimize a energia de colisão e o potencial de saída celular.
5. Analitos com baixa sensibilidade deve ser otimizados novamente.

Ajustes do instrumento:

Amostrador	Recomendado resfriado
Volume de injeção	0,5 a 50 µL (depende do espectrômetro de massas).
Tempo de corrida	3,2 minutos
Fluxo	0,6 mL/min
Temperatura da coluna	Ambiente (20-25 °C)
Solução de lavagem da agulha	Artigo 92009

Perfil de gradiente:

A separação das drogas antimicóticas é feita com um gradiente de eluição; o perfil pode ter que ser ajustado devido aos diferentes volumes mortos dos sistemas de HPLC. O perfil de gradiente apresentado aqui é indicado como uma base para otimização.

Tempo [min.]	Fase Móvel A [%]	Fase Móvel B [%]
0.00	70	30
0.50	70	30
0.51	0	100
2.80	0	100
2.81	70	30
3.20	70	30

Diluição e volumes de injeção

A diluição do sobrenadante é variável e depende da sensibilidade do instrumento. A tabela a seguir mostra os intervalos de diluição verificados. Comece a otimizar com diluição em negrito. Se os sinais do sistema LC-MS/MS forem muito baixos para fornecer resultados precisos, use uma diluição mais baixa em combinação com alto volume de injeção, se o sinal dos sistemas LC-MS/MS for muito alto e detectar a saturação, use uma diluição mais alta em combinação com baixo volume de injeção.

A diluição em negrito é o ponto de partida recomendado para otimizar a diluição:

Diluição	Diluição média	Volume de injeção
Não diluído	-	05,-50µL
1+1	Tampão de diluição 2	
1+2	Tampão de diluição 2	

MRMs dos analitos e dos padrões internos

Transcrições MRM recomendadas (modo ionização positiva)

Analito	Padrão Interno (IS) (MRM 1)	MRM 1	MRM 2	MRM 3
Anidulafungina	IS9 (1151,3>354,1)	1140,5 > 343,1	1140,5 > 1104,5	1140,5 > 1086,5
Caspofungina	IS10 (549,8>131,1)	547,3 > 137,1	547,3 > 131,1	na
Fluconazol	IS2 (311,1>223,1)	308,1 > 220,1	308,1 > 238,1	308,1 > 169,1
5-Flucitosina	IS1 (133,0>115,0)	130,0 > 113,0	130,0 > 58,0	130,0 > 85,0
Isavuconazole	IS8 (442,1>224,1)	440,1 > 225,1	439,1 > 369,1	440,1 > 215,1
Itraconazol	IS6 (714,3>401,1)	705,3 > 392,1	705,3 > 432,1	705,3 > 335,1
Hidroxi-itraconazol	IS7 (729,3>400,1)	721,3 > 392,1	721,3 > 430,1	721,3 > 408,1
Cetoconazol	IS4 (539,2>497,1)	532,2 > 489,1	532,2 > 83,0	532,2 > 244,1
Posaconazol	IS12 (706,3>619,3)	701,3 > 614,3	701,3 > 683,3	701,3 > 343,1
Voriconazol	IS3 (353,1>284,1)	351,1 > 281,1	351,1 > 224,1	350,1 > 155,1

Transcrições MRM recomendadas (modo ionização negativa)

Analito	Padrão Interno (IS) (MRM 1)	MRM 1	MRM 2	MRM 3
Micafungina	IS11 (1279,4>469,1)	1268,4 > 469,1	1268,4 > 320,1	1268,4 > 300,1

DESEMPENHO / CARACTERÍSTICAS

Linearidade / limite de quantificação

Limites de quantificação, determinação no espectrômetro de massa SCIEX Triple Quad™ Citrine™.

Analito	Limite inferior mg/L	Limite superior mg/L
Anidulafungina	0,269	20,0
Caspofungina	0,153	27,6
Fluconazol	0,035	37,5
5-Flucitosina	1,16	250
Isavuconazole	0,2119	44,0
OH-Itraconazol	0,043	5,26
Itraconazol	0,009	4,0
Cetoconazol	0,039	25,0
Micafungina	1,02	130
Posaconazol	0,068	10,0
Voriconazol	0,065	16,0

Recuperação

Recuperação em soro, determinação no espectrômetro de massa SCIEX Triple Quad® Citrine™.

Analito	Recuperação em soro (concentração do analito mg/L)	
Anidulafungina	98% (2,56)	101% (8,20)
Caspofungina	98% (3,48)	100% (11,0)
Fluconazol	101% (5,34)	100% (17,8)
5-Flucitosina	100% (33,2)	101% (104)
Isavuconazole	101% (5,11)	101% (18,0)
OH-Itraconazol	100% (0,710)	100% (2,00)
Itraconazol	100% (0,690)	97% (2,00)
Cetoconazol	101% (2,95)	97% (10,6)
Micafungina	101% (15,2)	99% (51,6)
Posaconazol	104% (1,26)	99% (4,30)
Voriconazol	103% (2,12)	102% (7,30)

Recuperação em plasma, determinação no espectrômetro de massa SCIEX Triple Quad™ Citrine™.

Analito	Recuperação em plasma (concentração do analito mg/L)	
Anidulafungina	99% (2,56)	93% (8,20)
Caspofungina	101% (3,48)	98% (11,0)
Fluconazol	100% (5,34)	96% (17,8)
5-Flucitosina	103% (33,2)	99% (104)
Isavuconazole	102% (5,11)	94% (18,0)
OH-Itraconazol	103% (0,710)	93% (2,00)
Itraconazol	104% (0,690)	96% (2,00)
Cetoconazol	100% (2,95)	95% (10,6)
Micafungina	107% (15,2)	93% (51,6)
Posaconazol	104% (1,26)	97% (4,30)
Voriconazol	103% (2,12)	97% (7,30)

Precisão (repetibilidade e precisão intra-laboratorial)

Determinação com espectrômetro de massa SCIEX Triple Quad™ Citrine™.

Analito	Amostra	Média mg/L	CV %	95% IC %	CV %	95% IC %	
Anidulafungina	Soro 1	0.217	5.9	4.5-8.5	9.3	7.4-12.8	
	Soro 2	3.16	5.3	4.0-7.6	6.6	5.3-8.7	
	Soro 3	7.10	3.3	2.6-4.8	5.9	4.6-8.2	
	Soro 4	10.6	3.4	2.6-5.0	5.3	4.2-7.3	
	Plasma 1	0.217	7.5	5.7-10.8	10.7	8.4-14.5	
	Plasma 2	3.30	7.9	3.5-6.6	5.8	4.7-7.7	
	Plasma 3	7.05	5.2	3.9-7.4	7.8	6.2-10.4	
	Plasma 4	10.9	4.2	3.2-6.1	5.2	4.2-6.8	
	Caspofungina	Soro 1	0.610	7.2	5.5-10.4	12.8	10.1-17.6
		Soro 2	3.94	9.1	7.0-13.2	9.9	8.0-12.8
Soro 3		8.77	8.3	6.4-12.0	9.7	7.9-12.5	
Soro 4		13.6	10.2	7.8-14.7	10.7	8.7-13.9	
Plasma 1		0.574	8.0	6.1-11.6	9.7	7.9-12.7	
Plasma 2		4.01	9.7	7.4-13.9	12.5	10.0-16.8	
Plasma 3		8.68	10.1	7.7-14.6	10.7	8.8-13.8	
Plasma 4		12.9	7.3	5.6-10.6	9.9	7.8-13.5	
Fluconazol		Soro 1	0.666	7.0	5.3-10.1	10.3	8.2-13.9
		Soro 2	8.21	2.8	2.1-4	4.3	3.4-6.0
	Soro 3	18.6	3.5	2.7-5	4.8	3.9-6.3	
	Soro 4	28.5	2.8	2.2-4.1	3.8	3.0-5.2	
	Plasma 1	0.667	5.4	4.1-7.8	9.1	7.2-12.4	
	Plasma 2	8.46	3.5	2.7-5	4.3	3.5-5.6	
	Plasma 3	18.2	2.6	2.0-3.8	2.9	2.4-3.8	
	Plasma 4	28.3	2.1	1.6-3.0	2.9	2.3-3.9	
	5-Flucitosina	Soro 1	8.55	12.1	9.2-17.4	13.6	11.1-17.7
		Soro 2	40.2	3.7	2.9-5.4	5.0	4.0-6.7
Soro 3		90.3	2.8	2.2-4.1	3.4	2.8-4.4	
Soro 4		137	2.6	2.0-3.7	3.9	3.1-5.3	
Plasma 1		8.47	8.3	6.4-12	10.2	8.3-13.4	
Plasma 2		41.8	3.8	2.9-5.5	4.3	3.5-5.5	
Plasma 3		89.8	2.4	1.8-3.5	2.8	2.3-3.6	
Plasma 4		137	1.4	1.1-2.1	2.8	2.2-3.9	
Isavuconazol		Soro 1	0.299	5.8	4.5-8.4	8.2	6.5-10.8
		Soro 2	7.57	2.2	1.6-3.1	4.0	3.2-5.6
	Soro 3	17.3	2.5	1.9-3.6	3.3	2.7-4.3	
	Soro 4	26.2	2.1	1.6-3.0	3.1	2.5-4.1	
	Plasma 1	0.299	6.0	4.6-8.6	10.5	8.3-14.4	
	Plasma 2	7.82	2.6	2.0-3.7	3.6	2.9-4.8	
	Plasma 3	17.0	2.4	1.8-3.5	2.7	2.2-3.5	
	Plasma 4	26.3	2.6	2.0-3.7	3.4	2.8-4.5	
	Hidroxi-itraconazol	Soro 1	0.234	4.5	3.5-6.6	5.6	4.5-7.3
		Soro 2	1.26	3.1	2.4-4.5	3.7	3.0-4.8
Soro 3		2.75	2.5	1.9-3.6	3.1	2.4-4.1	
Soro 4		4.14	2.8	2.1-4.0	3.5	2.8-4.6	

	Plasma 1	0.230	4,6	3.5-6.6	6,3	5.1-8.4	
	Plasma 2	1.25	2,9	2.2-4.2	3,6	2.9-4.7	
	Plasma 3	2.80	2,3	1.7-3.3	3,1	2.5-4.1	
	Plasma 4	4.17	2,6	2.0-3.7	3,2	2.6-4.3	
Itraconazol	Soro 1	0.135	1,3	1.0-1.9	3,2	2.5-4.5	
	Soro 2	0.821	1,5	1.1-2.1	2,2	1.8-2.9	
	Soro 3	1.78	1,3	1.0-1.9	1,7	1.3-2.2	
	Soro 4	2.71	0,9	0.7-1.3	1,7	1.3-2.3	
	Plasma 1	0.131	1,6	1.2-2.3	5,4	4.1-7.9	
	Plasma 2	0.801	1,2	0.9-1.7	2,9	2.2-4.1	
	Plasma 3	1.8	1,4	1.1-2.1	3,4	2.7-4.9	
	Plasma 4	2.67	1,6	1.2-2.3	2,7	2.2-3.7	
Cetoconazol	Soro 1	0.269	7,5	5.7-10.8	7,8	6.4-10.0	
	Soro 2	5.14	4,0	3.1-5.8	4,1	3.4-5.3	
	Soro 3	11.5	3,0	2.3-4.3	5,6	4.4-7.8	
	Soro 4	16.9	3,0	2.3-4.3	5,2	4.1-7.1	
	Plasma 1	0.265	7,0	5.4-10.1	8,7	6.9-11.5	
	Plasma 2	5.34	2,3	1.8-3.4	4,6	3.6-6.4	
	Plasma 3	11.2	2,7	2.1-3.9	5,3	4.2-7.5	
	Plasma 4	16.5	2,7	2.1-4.0	5,0	3.8-7.0	
Micafungina	Soro 1	1.57	11,4	8.7-16.4	17,3	13.7-23.5	
	Soro 2	19.1	5,3	4.0-7.6	5,5	4.5-7.1	
	Soro 3	45.2	4,2	3.2-6.1	6,4	5.1-8.5	
	Soro 4	69.9	7,9	6.0-11.3	10,7	8.6-14.2	
	Plasma 1	1.63	8,0	6.1-11.5	13,3	10.5-18.0	
	Plasma 2	19.7	5,0	3.8-7.2	7,2	5.8-9.7	
	Plasma 3	43.9	5,6	4.3-8.2	7,9	6.3-10.6	
	Plasma 4	69.7	5,5	4.2-7.9	8,0	6.3-10.8	
	Posaconazol	Soro 1	0.220	12,2	9.3-17.6	18,5	14.7-25.1
		Soro 2	1.94	5,4	4.2-7.8	5,7	4.7-7.4
Soro 3		4.24	5,7	4.3-8.2	6,6	5.4-8.6	
Soro 4		6.32	4,5	3.4-6.5	5,4	4.3-7.3	
Plasma 1		0.216	13,9	10.6-20	18,9	15.2-25.0	
Plasma 2		1.92	6,6	5.0-9.5	7,7	6.2-10.0	
Plasma 3		4.33	5,7	4.4-8.2	6,6	5.4-8.7	
Plasma 4		6.4	4,1	3.1-5.9	5,7	4.6-7.5	
Voriconazol		Soro 1	0.326	6,2	4.7-8.9	7,0	5.7-9.3
		Soro 2	3.06	5,0	3.8-7.2	5,9	4.8-7.6
	Soro 3	6.82	3,9	3.0-5.6	5,4	4.3-7.1	
	Soro 4	10.5	5,6	4.3-8.1	6,5	5.3-8.4	
	Plasma 1	0.320	6,8	5.2-9.8	9,0	7.2-11.8	
	Plasma 2	2.94	5,0	3.9-7.3	7,1	5.6-9.6	
	Plasma 3	6.72	7,0	5.4-10.1	7,4	6.0-9.5	
	Plasma 4	10.0	5,1	3.9-7.3	5,9	4.8-7.7	

Reprodutibilidade

Determinação com SCIEX Triple Quad™ Citrine™, Waters® Xevo™ TQ-S e espectrômetro de massa SCIEX 4500MD™

Analito	Amostra plasma	Média mg/L	CV %	95% IC %
Anidulafungina	baixo	3,53	7,5	4,9-16,2
	médio	5,93	6,1	4,6-8,8
Caspofungina	alto	8,52	6,8	5,4-9,1
	baixo	0,756	12,1	7,4-31,0
	médio	5,02	6,5	5,5-7,8
Fluconazol	alto	9,44	6,3	5,4-7,6
	baixo	0,859	6,5	4,8-10,1
	médio	7,17	6,4	3,8-19
5-Flucitosina	alto	16,2	5,8	3,8-11,9
	baixo	18,5	3,3	2,3-5,7
	médio	44,4	3,2	2,1-7,2
Isavuconazol	alto	68,6	3,7	2,9-5,0
	baixo	0,406	6,8	5,3-9,3
	médio	9,84	5,7	4,0-10,1
Hidroxi-itraconazol	alto	21,9	5,0	4,3-6,1
	baixo	0,362	6,5	4,2-14,1
	médio	2,09	5,4	3,5-11,3
Itraconazol	alto	4,01	5,5	4,3-7,4
	baixo	0,386	5,1	3,4-9,8
	médio	1,63	5,7	3,4-16,8
Cetoconazol	alto	2,71	5,7	4,1-9,1
	baixo	0,258	11,1	8,5-16,1
	médio	3,04	6,1	3,7-16,3
Micafungina	alto	5,77	6,3	4,5-10,8
	baixo	4,96	6,3	4,7-9,3
	médio	34,9	5,4	3,9-8,9
Posaconazol	alto	64,2	5,7	4,8-6,8
	baixo	0,531	7,1	4,4-17,2
	médio	3,06	7,9	4,7-23,7
Voriconazol	alto	5,63	7,1	4,8-13,5
	baixo	0,501	6,8	4,8-12,1
	médio	3,35	7,8	5,2-15,5
	alto	6,56	7,7	5,9-11,1

FAIXAS TERAPÊUTICAS

Devido à rápida metabolização hepática do itraconazol no composto ativo hidróxi-itraconazol, sempre é necessário observar a concentração total do itraconazol (=Σitraconazol + metabólito-OH). Em equilíbrio, o itraconazol e o hidróxi-itraconazol podem ser encontrados no plasma numa taxa típica de 1:1 a 1:2.

As tabelas abaixo listam as faixas terapêuticas baseadas em dados da literatura [1-5]. Favor notar que os níveis podem variar dependendo da população e método de medição.

Assim, recomendamos que esta lista seja usada somente como um guia. Cada laboratório deve estabelecer seus próprios valores de referência.

Analito	Faixa terapêutica mg/l				Pico de concentração plasma
	[1]	[2]	[3]	[4]	
Anidulafungina	-	-	-	-	3,32-7,57
Caspofungina	aprox. 1-11	-	-	-	8,7-20,9
Fluconazol	1-5	-	1-5	5-15	1,5-14,1
5-Flucitosina	25-70	20-50	35-70	25-50	30-80
Isavuconazol	-	-	-	-	0,45-20
Itraconazol + Hidróxi-itraconazol	aprox. 0,4-2**	0,5-2**	0,4-2**	1-4**	Itraconazol: 1,96-2,86 Hidroxi-itraconazol: 1,91-3,49
Cetoconazol	1-6(-10)	-	1-3	0,3-0,5	-
Micafungina	-	-	-	-	4,9-60,8
Posaconazol	-	0,5-1,5	>0,7*	-	0,24-2,3
Voriconazol	aprox. 2-6	0,5-6	2-6	0,5-5	0,69-11,4

*para aspergilose invasiva; ** somente itraconazol

INTERFERENTES

Na presença das seguintes substâncias podem ocorrer interferências:

Analito	Interferência	Transição de massa afetada	Transição de massa não afetada	Comentário
Fluconazol	Zaleflon	MRM2 308,1>238,1	MRM1 308,1>220,1	MRM não é aplicável para confirmar resultados quantitativos
Fluconazol	Zolpiden	MRM1 308,1>220,1	MRM2 308,1>238,1 MRM3 308,1>169,1	-
5-Flucitosina	Metformina	MRM1 130,0>113,0 MRM3 130,0>85,0	MRM2 130,0>58,0	-
5-Flucitosina	Entricitabina	todos	-	-
Itraconazol	Atazanavir	MRM 705,3>335,1	MRM1 705,3>392,1 MRM2 705,3>432,1	Interfere no eluato aprox. 0,2 min antes pico do analito. MRM3 não é aplicável para confirmar resultados quantitativos
Hidroxi-itraconazol	Ritonavir	MRM1 721,3>392,1 MRM3 721,3>408,1	MRM2 721,3>430,1	-

Os seguintes sistemas de amostragem de soro podem influenciar a precisão dos resultados (>15%):

Interferência	analito
todos os sistemas de amostragem de soro	Anidulafungina
Sarstedt gel/ativador de coagulação BD Vacutainer ativador de coagulação	Isavuconazol Itraconazol
BD gel/ativador de coagulação	Isavuconazol Hidroxi-itraconazol Itraconazol Cetoconazol Micafungina Posaconazol Voriconazol
Greiner BIO-ONE gel/ativador de coagulação	Micafungina

As seguintes substâncias foram testadas e não apresentaram interferência significativa nos resultados quantitativos (desvio <15%).

Drogas comumente usadas e compostos relacionados à estrutura:

3-Metilxantina, 4-aminofenol, 4-hidroxi fenitoína, 8-hidroxi guanina, acetazolomida, acetilcisteína, ácido acetilsalicílico, aciclovir, alopurinol, aloxantina, amicacina, amlodipina, amoxicilina, ampicilina, amprenavir, azafiofina, ozifromicina, bisoprolol, captopril, corbamozequina, carbomazequina -10, 11- epóxido, cefepime, ceftazidima, cefrodina, clorofenicol, clordiozepóxido, cimetidina, ciprofloxacina, claritromicina, ciclosporina A, citosina, darunovir, deloviridina, dexometasona, diazepam, diclofenaco, digitoxina, digoxina, dihidrocodeína, dihidrouracil, disopiramida, efavirenz, elvitegravir, enalaprilato, enterodiol, eritromicina, etravirina, everolimus, furosemida, ganciclovir, gangliosídeo GM3 (d18: 1/16:0), gentamicina, glicogênio, hidroclorotiazida, ibuprofeno, indinavir, isossorbiddinitrato, levofloxacina, levotiroxina, lidocaína, linezolida, lopinavir, lorazepa m, M 8-Nelfinavir, maltofetraose, maraviroc, meropenem, metilicina, metilprednisolona, metoclopramida, metoprolol, ácido micofenólico, ácido micofenólico glicuronídeo, N-Acetil-Procaïnâmica, nadolol, Natriumfluoride, N-Desmetildiazepam, nelfinavir, neomicina, nevirapina, nifedipina, norverapamil, omeprazol, oxazepam, paracetamol, penicilina G, penicilina V, fenitoína, piperacilina, prazosina, prednisolona, prednisona, procaïnâmica, (1)-propranolol, raltegravir, ranitidina, rifampicina, rilpivirina, risperidona, salbutamol, ácido salicílico, saquinavir, estreptomina, sulbactam, sulfametoxazol, sirolimus, tacrolimus, tazobactam, timina, tipranavir, tramacol, triantereno, trimetoprim, ácido valpróico, vancomicina, verapamil, vigabatrina, xantina.

E ainda não se observou interferência significativa (desvio \leq 15%) de hemólise até 500 mg/dl de hemoglobina, lipemia até 10 g/L de uma emulsão gordurosa, icterícia até 0,2 g/L de bilirrubina.

Sistemas de amostragem de plasma:

Os seguintes sistemas de amostragem de plasma não apresentaram influência na precisão dos resultados (<15%): Sarstedt Lítio-Heparina (LH), Sódio-heparina (NH), EDTA (K2E e K3E) E Greiner BIO-ONE EDTA (K2E e K3E).

Literatura

1. Ludwig R, Regenthal R (Hrsg). Akute Vergiftungen und Arzneimittellüberdosierungen. 11. Aufl, WVG Stuttgart, (2015).
2. Andes D, Pascual A, Marchetti O. (2009) Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother* **53**(1): 24-34.
3. Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A. (2012) Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. *Crit Care* **16**(4): R136. Published online 2012 July 26. doi: 10.1186/cc 11441
4. TIAFT reference blood level list of therapeutic and toxic substances. September 2004
5. Radboud University Medical Center Nijmegen. Fungal Pharmacology Website: Pharmacokinetic properties (Stand März 2020). www.fungalpharmacology.org/pk.
6. MedTech Europe. Clinical evidence requirements for CE certification under the In-Vitro Diagnostic Regulation in the European Union. May 2020.

Símbolos Usados



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 10350840346

SAC: sac@biosys.com.br – (21) 3907-2534 / 0800 015 1414

www.biosys.com.br