

MassChrom® Amino Acid Analysis in plasma/serum - LC-MS/MS

Reagente diagnóstico para determinação quantitativa *in vitro* de aminoácidos em plasma/soro por LC-MS/MS.

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

Artigo	Apresentação
75111 75111/DWP	Kit de Reagentes LC-MS/MS MassChrom® para Análise de Aminoácidos em plasma/soro (3 x 96 análises)

Para informações detalhadas sobre o método e procedimentos, favor consultar o Manual de Instruções MassChrom® para análise de aminoácidos em plasma/soro – LC-MS/MS no site www.biosys.com.br.

SUMÁRIO

O kit de reagentes MassChrom® da Chromsystems para análise de aminoácidos é um dispositivo de diagnóstico *in vitro* a ser usado em laboratórios clínicos para a determinação quantitativa de aminoácidos e produtos metabólicos em amostras de plasma/soro humano utilizando cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas (LC-MS/MS). O kit destina-se ao rastreamento metabólico de aminoácidos, à confirmação de um diagnóstico provisório e à monitorização do tratamento de indivíduos diagnosticados com distúrbio metabólico.

MÉTODO

Cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas (LC-MS/MS).

PRINCÍPIO

Este kit de reagentes da Chromsystems MassChrom® Análise de Aminoácidos em plasma/soro permite a determinação quantitativa de 48 aminoácidos e produtos metabólicos em plasma/soro. O kit produz perfil completo de aminoácidos em menos de 20 minutos. A análise com um tempo de execução mais curto, inferior a 9 minutos, é possível para diagnóstico e monitorização terapêutica de PKU e MSUD utilizando gradiente modificado (painel PKU/MSDU).

A preparação da amostra consiste numa etapa de precipitação de proteínas rápida e fácil. O ensaio está disponível em vials de reação ou placas de poços. O método não requer derivatização, o que o torna robusto e poupa tempo. Os compostos isobáricos são separados cromatograficamente. É utilizado um padrão interno separado para cada analito, garantindo resultados reprodutíveis e confiáveis. O conjunto 3PLIUS®@1 Calibrador Multilevel e os controles MassCheck® são obtidos a partir de plasma humano para assegurar que sua composição se aproxime da amostra do paciente.

Quadro 1: Resumo dos parâmetros, perfil completo de aminoácidos (Painel completo)

Aminoácidos		
Acetil-tirosina	Cistationina	Hidroxilisina
Ácido α-Aminobutírico	Cistina	Metionina
Ácido β-Aminoisobutírico	Homocistina	Ornitina
Ácido γ-Aminobutírico	Sulfato Cisteína	Fenilalanina
4-Hidroxi prolina	Adenosilhomocisteína	Fosfoetanolamina
Alanina	Etanolamina	Fosfoserina
Ácido α-Amino adipico	Glutamina	Ácido pipecólico
Anserina	Ácido Glutâmico	Prolina
Arginina	Glicina	Sacaropina
Ácido Arginossuccínico	Histidina	Sarcosina
Asparagina	1-metilhistidina	Serina
Ácido Aspartico	3-metilhistidina	Taurina
β-Alanina	Leucina	Treonina
Carnosina	Isoleucina	Triptofano
Citrulina	Alo-Isoleucina	Tirosina
Homocitrulina	Lisina	Valina

Quadro 2: Resumo dos parâmetros, diagnóstico PKU/MSDU (Painel PKU/MSDU)

Xarope de Bordo	Fenilcetonúria	Outros
Valina	Fenilalanina	Metionina
Leucina	Tirosina	
Isoleucina		
Alo-isoleucina		

REAGENTES

Componentes e Composições:

Produto	Composição	Apresentação
Fase móvel A (Mobile Phase)	Acetonitrila Ácido fórmico	4 X 950 mL
Fase móvel B (Mobile Phase)	Acetonitrila Ácido fórmico	1 X 950 mL
Solução de Lavagem (Rinsing solution)	Acetonitrila	500 mL
Padrão Interno (Internal Standard) constituído por:		
Mix de padrão interno	Analitos marcados isotopicamente	3 x 5 mL (liof)
Tampão de reconstituição	Solução aquosa >99%	3 x 5,5 mL
Reagente de precipitação (Precipitation Reagent)	Acetonitrila	3 x 40 mL

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.

A tabela abaixo mostra a temperatura de armazenagem para os reagentes do kit.

Artigo	Produto	Temperatura
75001	Fase móvel A	+18 a +30°C
75002	Fase móvel B	+18 a +30°C
75009	Solução de lavagem	+18 a +30°C
75104	Padrão interno mix	Abaixo - 18°C
75106	Tampão de reconstituição	Abaixo - 18°C
75105	Reagente de precipitação	+18 a +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 A, o Reagente de Precipitação e a solução de verificação de sistema contêm solventes orgânicos. Descarte os resíduos do produto 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

Fase Móvel A: pronto para uso.

Fase Móvel B: pronto para uso.

Solução de Lavagem: pronto para uso.

Reagente de Precipitação: pronto para uso.

Mix de Padrão Interno: Antes do preparo da amostra, reconstitua o padrão interno (75104) da seguinte forma: pipete 5,0 mL do tampão de reconstituição (artigo 75106, componente do artigo 75146), no frasco original (artigo 75104, componente do artigo 75146). Reconstitua por aproximadamente 5 minutos a temperatura + 20 a + 25 °C girando repetidamente. Verifique se o conteúdo está homogêneo. Se as substâncias ainda forem visíveis prolongue o tempo de reconstituição.

Nota: a mesma solução de padrão interno deve ser usada para todas as amostras dentro de uma sequência. Caso trabalhe com grandes lotes, reúna uma quantidade suficiente de padrão interno reconstituído.

Estabilidade do Mix de Padrão Interno após reconstituição:

Temperatura de armazenamento	Armazenamento	Outras condições de armazenamento
+20 a + 25 °C	1 semana	Frasco de vidro bem fechado e protegido da luz
+2 a + 8 °C	2 semanas	Frasco de vidro bem fechado e protegido da luz
Abaixo de - 18 °C	3 semanas	Frasco de vidro bem fechado e protegido da luz

MATERIAIS REQUERIDOS, MAS NÃO FORNECIDOS

-Sistema de cromatografia líquida acoplada a Espectrômetro de massa triplo quadrupolo com ESI (fornecido com sensibilidade suficiente)

-Coluna cromatográfica equilibrada (Chromsystems art. 75100).

Controles e Calibradores:

-3PLUS1® Multilevel Plasma Calibrator Set – MassChrom® Amino Acid Analysis in plasma/sérum (Chromsystems art. 75128)

-MassCheeck® Amino Acid Analysis Plasma Control Level I (Chromsystems art. 0471)

-MassCheeck® Amino Acid Analysis Plasma Control Level II (Chromsystems art. 0472)

-MassCheeck® Amino Acid Analysis Plasma Control Level III (Chromsystems art. 0473)

-System Check Solution MassChrom® Amino Acid Analysis (Chromsystems art. 75010)

-Tuning Mix 1 MassChrom®, Analytes and Internal Standards (Chromsystems art. 75015)

-Tuning Mix 2 MassChrom®, Analytes and Internal Standards (Chromsystems art. 75016)

-Tuning Mix 3 MassChrom®, Analytes and Internal Standards (Chromsystems art. 75017)

-Tuning Mix 4 MassChrom®, Analytes and Internal Standards (Chromsystems art. 75018)

-Tuning Mix 5 MassChrom®, Analytes and Internal Standards (Chromsystems art. 75019)

Usando vials de reação:

-Agitador tipo vórtex

-Centrifuga para 16000 x g

-Fracos do amostrador automático, pescoço de rosca, vidro âmbar, 1,5 ml (Vial) (Chromsystems art.J0601)

-Tampas de rosca em PP, septos de borracha/PTFE, 9 mm (Chromsystems art.J0504)

-Tampas de rosca em PP, septos perfuráveis de silicone/PTFE, 1,0 mm (Chromsystems art.J0410)

- Micro-insert para frascos de amostrador automático, vidro transparente (Chromsystems art.J0505)

- frascos (vials) (Chromsystems art. 33006)

Água tipo I ou grau HPLC.

Metanol grau HPLC.

Acetonitrila grau HPLC.

Material geral de laboratório.

Usando placas de 96 poços SPE Amino Acid Analysis:

-Agitador para placas de 96 poços

-Centrifuga para 2000 x g

-Seladora de placas

-placas (Chromsystems art. 75156)

-placas (Chromsystems art 75058)

-Selo para placa (Chromsystems art 75060)

Água tipo I ou grau HPLC.

Metanol grau HPLC.

Acetonitrila grau HPLC.

Material geral de laboratório.

AMOSTRA

- Deverão ser analisadas amostras de plasma ou soro. Recomendamos o uso do plasma em EDTA, devido aos efeitos de inibidores da enzima e, portanto, estabilizadores.

- A amostra de sangue deve ser colhida em jejum.[2] Amostras de sangue em jejum são essenciais para testes de glicina, serina, metionina, prolina e citrulina.[17] Uma exceção se aplica ao exame de hiperamonemia, onde o sangue pós-prandial é mais adequado se os níveis de amônia sanguínea forem determinados.[2]

- O uso de medicamentos (por exemplo, acetilcisteína ou penicilamina) capazes de quebrar pontes de bissulfeto de aminoácidos deve ser evitado devido ao risco de produzir falsamente baixas concentrações dos aminoácidos homocistina, cistina e sulfato de cisteína.

- A separação das células sanguíneas do plasma/soro é essencial e deve ser feita rapidamente a fim de inibir as atividades enzimáticas (arginina convertida em ornitina, por exemplo). [2, 17]. Centrifugar o sangue total o mais rápido possível. Evitar hemólise. Devido aos processos de transformação enzimática, é aconselhável uma análise imediata. Analisar as amostras o mais rápido possível.

- As amostras de plasma/soro para análise de aminoácidos devem ser transportadas congeladas.

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

Estabilidade da amostra: A estabilidade dos analitos endógenos foi investigada através do armazenamento de plasma/soro de 10 doadores:

Quadro 3: Estabilidade de analitos endogenos em plasma em EDTA, plasma em Heparina e soro

Substância	Estabilidade de +2 a +8 °C			Estabilidade abaixo de -18 °C		
	EDTA	Heparina	Soro	EDTA	Heparina	Soro
1-metilhistidina	Instável	Instável	14 dias	Instável	1 dia	1 dia
Ácido α-Aminobutírico	14 dias	14 dias	28 dias	28 dias	28 dias	28 dias
3-metilhistidina	28 dias	instável	instável	28 dias	Instável	Instável
4-Hidroxiprolina	14 dias	14 dias	28 dias	28 dias	28 dias	28 dias
Alanina	14 dias	7 dias	7 dias	28 dias	Instável	1 dia
Arginina	14 dias	7 dias	5 dias	28 dias	1 dia	28 dias
Asparagina	5 dias	14 dias	28 dias	28 dias	28 dias	28 dias
Ácido Aspártico	<LLOQ	<LLOQ	Instável	<LLOQ	<LLOQ	Instável
β-Alanina	5 dias	Instável	Instável	28 dias	Instável	Instável
Citrulina	7 dias	14 dias	1 dia	28 dias	28 dias	1 dia
Cistina	Instável	Instável	Instável	Instável	Instável	Instável
Glutamina	28 dias	14 dias	14 dias	28 dias	28 dias	28 dias
Ácido Glutâmico	Instável	Instável	Instável	Instável	Instável	28 dias
Glicina	7 dias	5 dias	1 dia	28 dias	28 dias	28 dias
Histidina	28 dias	1 dia	1 dia	28 dias	28 dias	28 dias
Isoleucina	14 dias	7 dias	7 dias	28 dias	28 dias	28 dias
Leucina	28 dias	14 dias	5 dias	28 dias	28 dias	28 dias
Lisina	5 dias	5 dias	5 dias	28 dias	28 dias	28 dias
Metionina	14 dias	14 dias	14 dias	28 dias	28 dias	28 dias
Ornitina	1 dia	7 dias	1 dia	28 dias	28 dias	28 dias
Fenilalanina	28 dias	14 dias	1 dia	28 dias	28 dias	28 dias
Prolina	28 dias	14 dias	7 dias	28 dias	28 dias	28 dias
Serina	14 dias	7 dias	Instável	28 dias	1 dia	28 dias
Taurina	28 dias	28 dias	28 dias	28 dias	28 dias	28 dias
Treonina	28 dias	14 dias	28 dias	28 dias	28 dias	28 dias
Triptofano	28 dias	14 dias	14 dias	28 dias	28 dias	28 dias
Tirosina	28 dias	14 dias	7 dias	28 dias	28 dias	28 dias
Valina	28 dias	14 dias	28 dias	28 dias	28 dias	28 dias

Quadro 4: Estabilidade de analitos enriquecidos em plasma em EDTA e soro

Substância	Estabilidade de +2 a +8 °C		Estabilidade abaixo de -18 °C	
	EDTA	Soro	EDTA	Soro
Ácido β-Aminoisobutírico	3 meses	3 meses	3 meses	3 meses
Acetil tirosina	3 meses	3 meses	3 meses	3 meses
Adenosilhomocisteína	3 meses	3 meses	3 meses	3 meses
Alo-isoleucina	3 meses	3 meses	3 meses	3 meses
Ácido α-Aminoapírico	3 meses	3 meses	3 meses	3 meses
Anserina	3 meses	Indeterminado*	3 meses	Indeterminado*
Ácido Arginossuccínico	2 dias	2 dias	3 meses	3 meses
Ácido Aspártico	3 meses	3 meses	3 meses	3 meses
Carnosina	3 meses	Indeterminado*	3 meses	Indeterminado*
Cistationina	3 meses	3 meses	3 meses	3 meses
Sulfato cisteína	20 horas	20 horas	20 horas	Instável
Etanolamina	3 meses	20 horas	3 meses	3 meses
Ácido γ-Aminobutírico	3 meses	3 meses	3 meses	3 meses
Homocitrulina	3 meses	3 meses	3 meses	3 meses
Homocistina	Instável	Instável	20 horas	Instável
Hidroxilisina	3 meses	3 meses	3 meses	3 meses
Fosfoetanolonamina	3 meses	20 horas	3 meses	3 meses
Fosfoserina	3 meses	Instável	3 meses	3 meses
Ácido piperólico	3 meses	3 meses	3 meses	3 meses
Sacaropina	3 meses	3 meses	3 meses	3 meses
Sarcosina	3 meses	3 meses	3 meses	3 meses

*Níveis não determináveis porque essas substâncias são imediatamente decompostas por atividades enzimáticas.

Estabilidade das amostras preparadas (eluatós): Bem seladas em placas coletoras, as amostras preparadas podem ser mantidas por 7 dias em temperatura entre +2 e +8°C. Se esta não for uma opção, os extratos precisam ser transferidos para frascos de vidro bem fechados e protegidos da luz, e armazenados a temperatura ambiente + 20 a + 25°C por 1 semana, ou por 1 semana entre +2 e +8°C ou abaixo de -18°C por 2 semanas.

PROCEDIMENTOS DO TESTE

Ajustes do instrumento:

Amostrador:	Volume de injeção de 2-5µL (depende do espectrômetro de massas). Tempo de corrida 20 min para todos analitos (48). Tempo de corrida 9 minutos para testar PKU e MSDU (9 analitos).
Fluxo:	1,3 mL/min (0,3-1,8 mL/min)
Temperatura da coluna:	Ambiente (aprox. 25 °C)
Solução de lavagem da agulha: Fluxo: 0,3-1,8 mL/min (perfil de gradiente)	Artigo 75009

Perfil de gradiente:

O perfil de gradiente apresentado aqui é indicado como uma base para otimização. O perfil pode precisar ser modificado devido a diferenças no volume morto entre os sistemas de HPLC.

Tabela 1: Perfil de gradiente para painel completo

Hora	Fase Móvel A (%)	Fase Móvel B (%)	Fluxo (mL/min)
0	100	0	0,8
0,5	89	11	0,8
5	89	11	0,8
12	83	17	0,8
13	73	27	0,8
13,5	0	100	0,8
14,9	0	100	0,8
15,0	0	100	0,3
15,8	0	100	0,3
15,9	0	100	0,8
16,5	0	100	0,8
16,6	100	0	0,8
17,4	100	0	0,8
18,2	100	0	1,8
18,7	100	0	1,8
18,9	100	0	0,8

Tabela 2: Perfil de gradiente para painel PKU/MSUD

Fase Móvel A (%)	Fase Móvel B (%)	Fluxo (mL/min)
89	11	0,8

Perfil de alternância MS/descarte:

Uma alternância entre MS/descarte é um recurso opcional que transporta o solvente para o descarte depois que ele passa pela coluna analítica. A posição da válvula é alterada antes da eluição do analito (MS/MS)

Tabela 3: Perfil de alternância MS/Descarte

Posição da válvula	Painel completo	Painel PKU/MSDU
Descarte	0-2,4 min	0-3,0 min
MS/MS	2,5-18,1 min	3,1-7,3 min
Descarte	18,2-18,9 min	7,4-9,0 min

Procedimento de preparo de amostras:

Para preparar amostras de pacientes, controles e calibradores para análise, execute as etapas seguintes na ordem apresentada.

Preparação manual de amostras:

1. Pipetar 25µL de amostra/calibrador/controles em frasco de reação (art 33006)
2. Acrescentar 50µL da mistura de padrão interno reconstituído (art 75146)
3. Adicionar 400µL de Reagente de Precipitação (art 75105)
4. Agitar por 30 segundos (vórtex)
5. Centrifugar por 5 minutos a 16.000 x g
6. Transferir 200µL do sobrenadante para vial
7. Injetar até 5 µL da amostra preparada no sistema de LC-MS/MS

Preparação de amostras com placas de poço profundo:

1. Pipetar 25µL de amostra/calibrador/controles em placa de poço profundo 96 (art 75156)
2. Acrescentar 50µL da mistura de padrão interno reconstituído (art 75146)
3. Adicionar 400µL de Reagente de Precipitação (art 75105)
4. Agitar a placa por 2 minutos a 1.200 x g (agitador de placas)
5. Centrifugar por 5 minutos a 2.000 x g
6. Transferir 200µL do sobrenadante para placa de coleta (art 75058)
7. Injetar até 5 µL da amostra preparada no sistema de LC-MS/MS

Tempo de retenção esperado para Painel completo:

Analito	Tempo aprox. (minutos)
1-metilhistidina	12,6
Ácido α-Aminobutírico	7,3
Ácido β-Aminoisobutírico	3,9
3-metilhistidina	13,4
4-Hidroxiprolina	11,3
Acetil tirosina	3,1
Adenosilhomocisteína	13,4
Alanina	8,4
Alo-isoleucina	5,4
Ácido α-Aminoapírico	9,0
Anserina	14,2
Arginina	11,3
Ácido Arginossuccínico	15,1
Asparagina	11,8
Ácido Aspártico	14,0
β-Alanina	4,7
Carnosina	12,5
Citrulina	13,9
Cistationina	15,3
Sulfato cisteína	17,2
Cistina	15,4
Etanolamina	3,6
Ácido γ-Aminobutírico	3,3
Glutamina	12,0
Ácido Glutâmico	10,6
Glicina	10,0
Histidina	11,6
Homocitrulina	12,9
Homocistina	15,2
Hidroxilisina	13,5
Isoleucina	5,1
Leucina	4,9
Lisina	12,5
Metionina	6,0
Ornitina	12,5
Fenilalanina	5,1
Fosfoetanolonamina	15,3
Fosfoserina	17,4
Ácido piperólico	8,3
Prolina	10,0
Sacaropina	15,4
Sarcosina	10,1
Serina	11,0
Taurina	7,7
Treonina	9,7

Triptofano	4,8
Tirosina	6,3
Valina	6,2

Tempo de retenção esperado para Painel PKU/MSUD:

Analito	Tempo aprox. (minutos)
Alo-isoleucina	4,7
Isoleucina	4,3
Leucina	4,15
Metionina	5,3
Fenilalanina	4,3
Tirosina	5,5
Valina	5,5

Transições MRMs para Painel Completo:

Analito/Padrão interno	MRM 1	MRM 2
1-metilhistidina	170 > 81	170 > 83
1-metilhistidina ISTD	173 > 81	
Ácido α-Aminobutírico	104 > 58	104 > 41
Ácido α-Aminobutírico ISTD	107 > 61	
Ácido β-Aminoisobutírico	104 > 86	104 > 30
Ácido β-Aminoisobutírico ISTD	107 > 89	
3-metilhistidina	171 > 110	171 > 97
3-metilhistidina ISTD	173 > 112	
4-Hidroxiprolina	132 > 86	132 > 68
4-Hidroxiprolina ISTD	135 > 89	
Acetilrosina	224 > 136	224 > 178
Acetilrosina ISTD	227 > 137	
Adenosilhomocisteína	385 > 136	385 > 88
Adenosilhomocisteína ISTD	389 > 138	
Alanina	91 > 45	90 > 29
Alanina ISTD	94 > 48	
Alo-isoleucina	132 > 69	132 > 44
Alo-isoleucina ISTD	142 > 78	
Ácido α-Aminoapírico	162 > 98	162 > 116
Ácido α-Aminoapírico ISTD	165 > 101	
Anserina	241 > 109	241 > 96
Anserina ISTD	245 > 109	
Arginina	176 > 71	176 > 60
Arginina ISTD	176 > 117*	
Arginina ISTD	181 > 74	
Ácido Arginosuccínico	291 > 70	291 > 116
Ácido Arginosuccínico ISTD	301 > 75	
Asparagina	133 > 74	133 > 87
Asparagina ISTD	138 > 76	
Ácido Aspartico	134 > 74	134 > 88
Ácido Aspartico ISTD	137 > 75	
β-Alanina	90 > 30	90 > 72
β-Alanina ISTD	94 > 32	
Carnosina	227 > 156	227 > 210
Carnosina ISTD	231 > 156	
Citrulina	176 > 70	177 > 160
Citrulina ISTD	180 > 74	
Cistationina	223 > 88	223 > 134
Cistationina ISTD	227 > 92	
Sulfato cisteína	202 > 120	202 > 74
Sulfato cisteína ISTD	205 > 123	
Cistina	241 > 152	241 > 120
Cistina ISTD	245 > 154	
Etanolamina	62 > 44	
Etanolamina ISTD	66 > 48	
Ácido γ-Aminobutírico	104 > 87	104 > 69
Ácido γ-Aminobutírico ISTD	110 > 93	
Glutamina	148 > 131	148 > 85
Glutamina ISTD	154 > 136	
Ácido Glutâmico	149 > 131	149 > 85
Ácido Glutâmico ISTD	151 > 133	
Glicina	76 > 30	76 > 48
Glicina ISTD	79 > 32	
Histidina	157 > 84	157 > 94
Histidina ISTD	159 > 85	
Homocitrulina	190 > 173	190 > 84
Homocitrulina ISTD	193 > 176	
Homocistina	269 > 136	269 > 88
Homocistina ISTD	277 > 140	
Hidroxislisina	163 > 82	163 > 128
Hidroxislisina ISTD	168 > 87	
Isoleucina	132 > 69	132 > 41
Isoleucina ISTD	139 > 74	
Leucina	132 > 43	132 > 44
Leucina ISTD	135 > 46	
Lisina	147 > 56	148 > 85
Lisina ISTD	150 > 59	
Metionina	150 > 61	150 > 56
Metionina ISTD	153 > 64	
Ornitina	134 > 71	134 > 117
Ornitina ISTD	139 > 76	
Fenilalanina	167 > 77	167 > 104
Fenilalanina ISTD	171 > 81	
Fosfoetanolonamina	142 > 44	
Fosfoetanolonamina ISTD	146 > 48	

Fosfoserina	186 > 88	186 > 70
Fosfoserina ISTD	190 > 92	
Ácido pipecólico	130 > 56	131 > 85
Ácido pipecólico ISTD	139 > 61	
Prolina	117 > 71	116 > 43
Prolina ISTD	123 > 77	
Sacaropina	277 > 84	277 > 213
Sacaropina ISTD	281 > 88	
Sarcosina	90 > 44	
Sarcosina ISTD	93 > 47	
Serina	106 > 60	106 > 42
Serina ISTD	109 > 63	
Taurina	126 > 44	126 > 30
Taurina ISTD	130 > 48	
Treonina	120 > 102	120 > 56
Treonina ISTD	125 > 107	
Triptofano	206 > 119	206 > 147
Triptofano ISTD	210 > 122	
Tirosina	183 > 137	183 > 166
Tirosina ISTD	186 > 140	
Valina	119 > 73	119 > 55
Valina ISTD	126 > 80	

*Transição opcional se usar equipamento Waters®.

Transições MRMs para Painel PKU/MSDU:

Analito/Padrão interno	MRM 1	MRM 2
Alo-isoleucina	132 > 69	132 > 44
Alo-isoleucina ISTD	142 > 78	
Isoleucina	132 > 69	132 > 41
Isoleucina ISTD	139 > 74	
Leucina	132 > 43	132 > 44
Leucina ISTD	135 > 46	
Metionina	150 > 61	150 > 56
Metionina ISTD	153 > 64	
Fenilalanina	167 > 77	167 > 104
Fenilalanina ISTD	171 > 81	
Tirosina	183 > 137	183 > 166
Tirosina ISTD	186 > 140	
Valina	119 > 73	119 > 55
Valina ISTD	126 > 80	

As massas listadas acima servem apenas como um ponto de partida. A posição exata dos sinais pode variar de sistema MS para sistema MS e deve ser determinada individualmente e otimizada, pelo menos com uma casa decimal.

CÁLCULOS

Cálculo manual: Os coeficientes das intensidades de sinal dos analitos divididos pelas intensidades de sinal do padrão interno traçado contra as concentrações do analito produzem uma curva de calibração por regressão linear, ponderada 1/X. A equação resultante é aplicada para cada substância.

$$C_{amostra} [mg//L] = \frac{A_{amostra} \times IS_{amostra} - b}{a}$$

Para o cálculo manual, são necessários os seguintes dados:

Área ou altura do pico do analito A no cromatograma MRM = Amostra

Área ou altura do pico do padrão interno no cromatograma MRM = IS_{amostra}

Inclinação da curva de calibração = a

Interceptação em Y da curva de calibração = b

Tabela 4: Fatores de conversão:

Analito	mg/L para μmol/L	μmol/L para mg/L
1-metilhistidina	5,9108	0,1692
Ácido α-Aminobutírico	9,6974	0,1031
Ácido β-Aminoisobutírico	9,6974	0,1031
3-metilhistidina	5,9108	0,1692
4-Hidroxiprolina	7,6260	0,1311
Acetilrosina	4,4799	0,2232
Adenosilhomocisteína	2,6014	0,3844
Alanina	11,225	0,0891
Alo-isoleucina	7,6237	0,1312
Ácido α-Aminoapírico	6,2052	0,1612
Anserina	4,1622	0,2403
Arginina	5,7405	0,1742
Ácido Arginosuccínico	3,4450	0,2903
Asparagina	7,5700	0,1321
Ácido Aspartico	7,5126	0,1331
β-Alanina	11,225	0,0891
Carnosina	4,4203	0,2262
Citrulina	5,7081	0,1752
Cistationina	4,4992	0,2223
Sulfato cisteína	4,9697	0,2012
Cistina	4,1615	0,2403
Etanolamina	16,372	0,0611

Ácido γ-Aminobutírico	9,6974	0,1031
Glutamina	6,8428	0,1461
Ácido Glutâmico	6,7967	0,1471
Glicina	13,321	0,0751
Histidina	6,4452	0,1552
Homocitrulina	5,2851	0,1892
Homocistina	3,7265	0,2684
Hidroxislisina	6,1657	0,1622
Isoleucina	7,6237	0,1312
Leucina	7,6237	0,1312
Lisina	6,8404	0,1462
Metionina	6,7020	0,1492
Ornitina	7,5666	0,1322
Fenilalanina	6,0536	0,1652
Fosfoetanolonamina	7,0890	0,1411
Fosfoferina	5,4034	0,1851
Ácido pipécólico	7,7425	0,1292
Prolina	8,6858	0,1151
Sacaropina	3,6194	0,2763
Sarcosina	11,224	0,0891
Serina	9,5157	0,1051
Taurina	7,9911	0,1251
Treonina	8,3950	0,1191
Triptofano	4,8964	0,2042
Tirosina	5,5191	0,1812
Valina	8,5360	0,1172

DESEMPENHO / CARACTERÍSTICAS

Linearidade / limite de quantificação:

Limite inferior de quantificação (LLOQ) e linearidade (limite superior de quantificação)

A linearidade foi determinada pelo pico das amostras de plasma e soro com quantidades definidas de substâncias padrão. O limite inferior de quantificação (LLOQ) foi determinado usando diluições definidas de amostras de plasma e soro com matriz livre de analitos.

O método é linear desde o limite inferior de quantificação (LLOQ) até o limite superior de quantificação declarado (intervalo linear).

Tabela 5: Limite de quantificação e linearidade, determinação com espectrometro de massas SCIEX 4500™

Substância	Matriz	Sciex 4500™	
		LLOQ (µmol/L)	Linear até (µmol/L)
1-metilhistidina	plasma	0,534	60
	soro	0,275	60
Ácido α-Aminobutírico	plasma	0,549	360
	soro	0,407	360
Ácido β-Aminoisobutírico	plasma	0,248	150
	soro	0,745	150
3-metilhistidina	plasma	1,46	360
	soro	1,91	360
4-Hidroxi prolina	plasma	2,06	677
	soro	1,45	677
Acetil tirosina	plasma	0,991	150
	soro	0,331	150
Adenosilhomocisteína	plasma	0,266	150
	soro	0,108	150
Alanina	plasma	17,2	3687
	soro	11,8	3687
Alo-isoleucina	plasma	0,275	500
	soro	0,611	500
Ácido α-Aminoapírico	plasma	1,20	72,1
	soro	0,721	72,1
Anserina	plasma	0,271	60
	soro	0,295	60
Arginina	plasma	2,62	946
	soro	5,68	946
Ácido Arginossuccínico	plasma	0,702	1000
	soro	1,07	900
Asparagina	plasma	1,40	900
	soro	2,07	900
Acido Aspartico	plasma	3,57	840
	soro	4,58	840
β-Alanina	plasma	3,02	363
	soro	4,27	363
Carnosina	plasma	2,65	150
	soro	0,655	150
Citrulina	plasma	3,46	900
	soro	2,59	900
Cistationina	plasma	0,255	194
	soro	0,204	194
Sulfato cisteína	plasma	2,95	180
	soro	2,80	175
Cistina	plasma	1,56	600
	soro	0,667	1000
Etanolamina	plasma	5,44	900
	soro	4,94	900

Ácido γ-Aminobutírico	plasma	1,82	60
	soro	0,712	60
Glutamina	plasma	73,3	6600
	soro	41,3	6600
Ácido Glutâmico	plasma	8,84	2254
	soro	4,35	2254
Glicina	plasma	19,8	4496
	soro	22,4	4496
Histidina	plasma	10,5	840
	soro	13,7	840
Homocitrulina	plasma	0,470	160
	soro	0,168	160
Homocistina	plasma	1,24	90
	soro	1,30	90
Hidroxislisina	plasma	0,935	120
	soro	1,31	120
Isoleucina	plasma	9,29	820
	soro	10,9	1006
Leucina	plasma	2,67	2104
	soro	5,36	2104
Lisina	plasma	3,27	2355
	soro	4,38	2355
Metionina	plasma	0,972	420
	soro	1,44	420
Ornitina	plasma	1,84	1002
	soro	2,62	1002
Fenilalanina	plasma	8,14	1400
	soro	11,1	1400
Fosfoetanolonamina	plasma	1,25	480
	soro	2,50	480
Fosfoferina	plasma	1,50	660
	soro	0,732	660
Ácido pipécólico	plasma	0,961	120
	soro	0,680	120
Prolina	plasma	3,67	2232
	soro	5,44	2232
Sacaropina	plasma	1,89	60
	soro	0,399	60
Sarcosina	plasma	1,98	120
	soro	1,27	120
Serina	plasma	14,1	2373
	soro	4,90	2373
Taurina	plasma	0,983	1650
	soro	1,16	1650
Treonina	plasma	2,05	2018
	soro	5,08	2018
Triptofano	plasma	1,77	840
	soro	0,976	840
Tirosina	plasma	2,81	1400
	soro	4,27	1400
Valina	plasma	20,3	2028
	soro	14,1	2028

Tabela 6: Limite de quantificação e linearidade, determinação com espectrometro de massas Waters® Xevo™ TQ-S micro

Substância	Matriz	Waters® Xevo™ TQ-S micro	
		LLOQ (µmol/L)	Linear até (µmol/L)
1-metilhistidina	plasma	0,333	60
	soro	0,270	60
Ácido α-Aminobutírico	plasma	1,35	360
	soro	2,13	360
Ácido β-Aminoisobutírico	plasma	1,18	150
	soro	0,795	150
3-metilhistidina	plasma	1,67	360
	soro	1,85	360
4-Hidroxi prolina	plasma	4,12	677
	soro	3,61	677
Acetil tirosina	plasma	1,16	150
	soro	0,845	150
Adenosilhomocisteína	plasma	0,665	150
	soro	0,586	150
Alanina	plasma	31,7	3687
	soro	45,9	3687
Alo-isoleucina	plasma	1,33	500
	soro	0,549	500
Ácido α-Aminoapírico	plasma	0,239	72,1
	soro	0,719	72,1
Anserina	plasma	1,38	60
	soro	1,15	60
Arginina	plasma	6,35	900
	soro	4,53	946
Ácido Arginossuccínico	plasma	0,440	1000
	soro	0,540	1000
Asparagina	plasma	2,76	900
	soro	2,03	900
Acido Aspartico	plasma	3,55	840
	soro	4,31	840
β-Alanina	plasma	3,43	363
	soro	4,55	363

Carnosina	plasma	3,51	150
	soro	0,659	150
Citrulina	plasma	1,73	900
	soro	2,50	900
Cistationina	plasma	0,638	180
	soro	0,972	194
Sulfato cisteína	plasma	1,84	180
	soro	1,60	175
Cistina	plasma	0,312	600
	soro	3,21	1000
Etanolamina	plasma	20	900
	soro	20	900
Ácido γ-Aminobutírico	plasma	1,94	60
	soro	0,700	60
Glutamina	plasma	74,00	6600
	soro	41	6600
Ácido Glutâmico	plasma	21,2	2254
	soro	11,1	2254
Glicina	plasma	47,3	4496
	soro	79,3	4496
Histidina	plasma	12,3	840
	soro	15,7	840
Homocitrulina	plasma	1,18	160
	soro	1,57	160
Homocistina	plasma	0,775	90
	soro	0,615	90
Hidroxislisina	plasma	0,585	120
	soro	0,603	120
Isoleucina	plasma	5,06	1006
	soro	4,56	1006
Leucina	plasma	5,22	2007
	soro	5,22	2104
Lisina	plasma	5,77	2355
	soro	3,56	2355
Metionina	plasma	2,00	420
	soro	2,91	420
Ornitina	plasma	6,16	1002
	soro	5,80	1002
Fenilalanina	plasma	8,46	1400
	soro	5,70	1400
Fosfoetanolonamina	plasma	0,783	480
	soro	2,49	480
Fosfoserina	plasma	0,301	660
	soro	3,87	660
Ácido pipercolico	plasma	0,120	120
	soro	0,619	120
Prolina	plasma	6,89	2232
	soro	5,39	2232
Sacaropina	plasma	2,01	60
	soro	0,294	60
Sarcosina	plasma	1,33	120
	soro	1,33	120
Serina	plasma	28,5	2373
	soro	31,8	2373
Taurina	plasma	4,09	1650
	soro	4,63	1650
Treonina	plasma	6,24	2018
	soro	4,97	2018
Triptofano	plasma	5,03	840
	soro	3,95	840
Tirosina	plasma	3,05	1400
	soro	4,55	1400
Valina	plasma	18,7	2028
	soro	24,8	2028

Tabela 7: Limite de quantificação e linearidade para Painel PKU/MSUD, determinação com espectrometro de massas SCIEX 4500™

Substância	Matriz	Sciex 4500™	
		LLOQ (µmol/L)	Linear até (µmol/L)
Alo-isoleucina	plasma	0,301	500
	soro	0,465	500
Isoleucina	plasma	6,06	1000
	soro	10,9	1000
Leucina	plasma	5,26	2000
	soro	5,35	2000
Metionina	plasma	0,958	420
	soro	1,50	420
Fenilalanina	plasma	4,70	1400
	soro	5,83	1400
Tirosina	plasma	5,78	1400
	soro	8,41	1400
Valina	plasma	18,4	2028
	soro	10,9	2028

Recuperação:

A recuperação relativa foi determinada em matriz de plasma em EDTA, plasma em heparina e soro. A matriz foi fortificada repetidamente com os analitos para este propósito. Três níveis de concentração dentro das faixas de trabalho dos analitos

foram investigados para este propósito. A recuperação é calculada usando a seguinte fórmula:

$$\text{Recuperação}[\%] = \frac{\text{Conc.medida na amostra fortificada} - \text{Conc.medida na amostra simples} \times 100}{\text{Conc.fortificada}}$$

Tabela 8: Taxas de recuperação, determinação com espectrometro de massas SCIEX 4500™

Substância	Matriz	Concentração [µmol/L]	Taxa de recuperação		
			Média (%)	Faixa (%)	
1-metilhistidina	soro	2,10	101	91,4-114	
	EDTA		104	94-112	
	Heparina		100	86,9-107	
	soro	10,5	100	98,4-105	
	EDTA		101	95,1-109	
	Heparina		97	85,3-101	
Ácido α-Aminobutírico	soro	12,9	100	94,7-107	
	EDTA		99	88,1-110	
	Heparina		103	94,4-111	
	soro	64,5	103	100-107	
	EDTA		102	97,2-108	
	Heparina		98	87,0-104	
Ácido β-Aminoisobutírico	soro	5,69	104	97,9-113	
	EDTA		99	90,7-109	
	Heparina		102	95,8-109	
Ácido β-Aminoisobutírico	soro	28,4	103	95,7-111	
	EDTA		100	97,8-105	
	Heparina		102	93,3-107	
3-metilhistidina	soro	9,14	98	90,5-114	
	EDTA	11,6	102	87,8-114	
	Heparina	90,1	100	85,1-113	
	soro	58,2	104	101-111	
	EDTA		100	96-106	
	Heparina		109	101-114	
4-Hidroxi prolina	soro	24,3	99	93,7-106	
	EDTA		103	96,3-113	
	Heparina		99	91,4-106	
	soro	121	101	99,1-105	
	EDTA		102	97,4-107	
	Heparina		98	89,3-103	
Acetil tirosina	soro	5,46	103	97,3-106	
	EDTA		103	96,8-107	
	Heparina		101	95,9-105	
	soro	27,3	101	98,9-103	
	EDTA		102	97,9-106	
	Heparina		99	88,6-102	
Adenosilhomocisteína	soro	5,84	103	99,6-108	
	EDTA		101	96,9-108	
	Heparina		100	91,3-105	
	soro	29,2	99	96,3-102	
	EDTA		99	94,5-106	
	Heparina		97	87,5-101	
Alanina	soro	137	98	91,8-106	
	EDTA		99	87,8-111	
	Heparina		103	85,8-115	
	soro	687	99	96-105	
	EDTA		100	95,1-107	
	Heparina		99	85,9-104	
Alo-isoleucina	soro	13,7	103	101-107	
	EDTA		104	98,1-109	
	Heparina		101	94,4-106	
	soro	68,4	100	98,1-105	
	EDTA		105	99,8-110	
	Heparina		98	89,6-102	
Ácido α-Amino adipico	soro	2,48	101	95,9-105	
	EDTA		100	90,3-112	
	Heparina		97	86,7-106	
	soro	12,4	101	96,2-105	
	EDTA		100	96,5-103	
	Heparina		98	86,3-106	
Anserina	soro	6,78	95	89,6-104	
	EDTA	2,35	103	94,8-112	
	Heparina	6,78	95	88,2-102	
	soro	15	103	94,5-111	
	EDTA		11,8	101	89,2-115
	Heparina		15	91	85,6-102
Arginina	soro	31,7	98	87,0-110	
	EDTA		103	93,1-114	
	Heparina		105	92,4-110	
	soro	159	101	95,8-108	
	EDTA		105	95,5-115	
	Heparina		100	93,0-111	
Ácido Arginosuccinico	soro	6,18	94	87,6-97,8	
	EDTA		97	92,7-104	
	Heparina		93	85,1-102	
	soro	30,9	95	88,8-104	
	EDTA		95	90,2-100	
	Heparina		93	86,1-97,5	

Asparagina	soro	31,6	102	97,1-109
	EDTA		99	89,2-108
	Heparina		101	87,9-110
	soro	158	99	96,9-102
	EDTA		100	94,8-107
	Heparina		98	87,7-103
Acido Aspartico	soro	30	95	86,2-114
	EDTA		92	85,9-99,2
	Heparina		93	87-108
	soro	150	97	88,5-102
	EDTA		102	94,9-109
	Heparina		95	88-103
β-Alanina	soro	18,9	104	94,4-113
	EDTA	12,7	108	100-113
	Heparina	18,9	108	97,5-115
	soro	90	108	100-114
	EDTA	63,5	107	98-114
	Heparina	90	110	106-114
Carnosina	soro	16,5	98	90,3-102
	EDTA	7,24	104	85,2-114
	Heparina	16,5	104	97-109
	soro	37,5	99	93,7-102
	EDTA	36,2	101	91-114
	Heparina	37,5	99	93,2-104
Citulina	soro	12,1	98	87,7-113
	EDTA		102	93-114
	Heparina		104	89,8-114
	soro	60,3	99	95,4-107
	EDTA		103	94,6-111
	Heparina		106	96,5-114
Cistationina	soro	5,89	99	95,8-102
	EDTA		103	99,6-109
	Heparina		104	95,5-112
	soro	29,4	99	95,0-103
	EDTA		99	94,6-105
	Heparina		100	88,8-106
Sulfato cisteína	soro	18,4	95	85,3-111
	EDTA	6,42	105	94,8-113
	Heparina	18,4	99	93,3-103
	soro	45	98	91,6-105
	EDTA	32,1	93	85,2-102
	Heparina	45	98	91,5-103
Cistina	soro	9,72	101	91,2-113
	EDTA	20,2	89	85,3-98,0
	Heparina	9,72	108	92,5-115
	soro	150	101	100-104
	EDTA	101	90	85,1-96,8
	Heparina	150	102	97,3-105
Etanolamina	soro	34,9	110	104-115
	EDTA		98	89,1-109
	Heparina		110	102-114
	soro	174	107	102-111
	EDTA		102	99,7-106
	Heparina		103	91,3-109
Ácido γ-Aminobutírico	soro	2,10	102	90,8-110
	EDTA		106	94,9-115
	Heparina		103	96,7-107
	soro	10,5	104	100-106
	EDTA		101	97,2-106
	Heparina		102	92,0-106
Glutamina	soro	200	91	87,8-96,8
	EDTA		100	87,4-112
	Heparina		102	87,3-115
	soro	998	93	90,5-97,4
	EDTA		105	96,7-112
	Heparina		96	88,3-105
Ácido Glutâmico	soro	90,5	105	101-110
	EDTA		101	92,5-106
	Heparina		101	95,7-105
	soro	453	102	100-105
	EDTA		102	98,4-106
	Heparina		99	90,9-103
Glicina	soro	160	101	97,1-104
	EDTA		100	92-106
	Heparina		98	87,2-109
	soro	798	100	97,3-102
	EDTA		101	96,6-109
	Heparina		98	85,3-103
Histidina	soro	27,7	108	91,2-115
	EDTA		98	85,9-108
	Heparina		100	86-113
	soro	139	110	104-114
	EDTA		101	94,2-108
	Heparina		109	96,1-114
Homocitrulina	soro	4,36	106	96-114
	EDTA		102	96-109
	Heparina		98	90,9-104
	soro	21,8	103	101-106
	EDTA		101	96,4-104
	Heparina		99	90,7-103
Homocistina	soro	7,75	99	90-108

	EDTA	22,5	100	95,2-108	
	Heparina		98	89,8-104	
	soro		101	97-104	
Hidroxisilina	EDTA	4,10	103	99,3-105	
	Heparina		99	94-105	
	soro		102	86,8-109	
	EDTA	20,5	101	95,1-104	
	Heparina		109	98,8-115	
	soro		100	91,6-106	
Isoleucina	EDTA	24	103	97,6-109	
	Heparina		103	98,8-111	
	soro		99	87,2-107	
	EDTA	120	98	88,2-110	
	Heparina		100	85,4-112	
	soro		99	94,9-104	
Leucina	EDTA	54,2	98	91,4-104	
	Heparina		97	86,3-107	
	soro		100	90,9-108	
	EDTA	271	98	85,8-107	
	Heparina		98	87,8-111	
	soro		100	96,3-103	
Lisina	EDTA	103	100	92,4-105	
	Heparina		98	86,5-103	
	soro		98	86,4-113	
	EDTA	515	99	88,3-115	
	Heparina		97	89,1-108	
	soro		99	94,3-103	
Metionina	EDTA	15,1	107	99,8-114	
	Heparina		99	92,8-103	
	soro		101	89,7-107	
	EDTA	75,7	100	91,7-110	
	Heparina		102	86,7-111	
	soro		100	97,3-104	
Ornitina	EDTA	22,8	101	96,4-107	
	Heparina		99	86,9-104	
	soro		100	85,1-115	
	EDTA	114	100	87,3-114	
	Heparina		99	85,9-113	
	soro		99	89,6-103	
Fenilalanina	EDTA	32,6	99	91-106	
	Heparina		105	98,3-113	
	soro		100	90,8-114	
	EDTA	163	101	88,6-110	
	Heparina		102	98,9-104	
	soro		101	96,9-104	
Fosfoetanolonamina	EDTA	16,8	101	88,1-106	
	Heparina		91	86,5-96,6	
	soro		103	97,5-111	
	EDTA	83,9	96	85,3-104	
	Heparina		97	92-102	
	soro		101	97,8-105	
Fosfoserina	EDTA	24,3	93	85,7-97,1	
	Heparina		91	87,8-102	
	soro		104	102-107	
	EDTA	9,40	102	95,1-113	
	Heparina		93	87,6-96,4	
	soro		103	97,3-106	
	EDTA	122	101	95,7-105	
	Heparina		101	96,4-107	
	soro		102	95,9-104	
Ácido piperólico	EDTA	4,01	98	91,1-106	
	Heparina		100	97,4-103	
	soro		97	86,7-101	
	EDTA	20,1	94	88,8-103	
	Heparina		97	88,2-104	
	soro		98	87,2-109	
Prolina	EDTA	76,3	95	90,5-100	
	Heparina		98	93,5-104	
	soro		95	85,8-99,5	
	EDTA	0,968	98	86,8-107	
	Heparina		6,29	94	85-107
	soro		0,968	99	85,3-113
Sacaropina	EDTA	4,84	97	92,7-103	
	Heparina		15	101	96,6-111
	soro		4,84	96	85,1-102
	EDTA	4,33	100	86,8-109	
	Heparina		96	86,7-107	
	soro		98	85,3-107	
Sarcosina	EDTA	21,6	100	94,5-105	
	Heparina		100	93,5-108	
	soro		98	89,5-104	
	EDTA	102	105	98,3-113	
	Heparina		102	97,4-110	
	soro		109	96,9-113	
Serina	EDTA	509	103	102-107	
	Heparina		102	97,7-107	
	soro		102	88-109	
Taurina	EDTA	59,7	101	96,3-107	
	soro		101	96,8-104	

	Heparina	299	97	86-104
	soro		101	99,4-104
	EDTA		101	97,2-107
Treonina	Heparina	71,5	98	87,4-103
	soro		102	89,4-109
	EDTA		100	94,3-107
	Heparina	358	105	94,6-111
	soro		101	99,7-104
	EDTA		102	96,7-106
Tryptofano	Heparina	29,5	100	86,4-104
	soro		98	88,5-106
	EDTA		97	88,8-106
	Heparina	147	98	86,5-111
	soro		100	97-104
Tirosina	Heparina	31,6	101	95,2-106
	soro		99	87,3-103
	EDTA		99	91,8-103
	Heparina	158	97	89,3-103
	soro		104	90,2-113
Valina	Heparina	66,5	101	96,5-108
	soro		103	95,4-112
	EDTA		98	88,9-102
	Heparina	333	99	89,4-108
	soro		100	89,4-113
	EDTA		100	85,8-115
	Heparina		100	94,4-106
	soro		97	94-102
	EDTA		100	85,5-106

Tabela 9: Taxas de recuperação, determinação com espectrometro de massas Waters® Xevo™ TQ-S micro

Substância	Matriz	Concentração [µmol/L]	Taxa de recuperação		
			Média (%)	Faixa (%)	
1-metilhistidina	soro	2,10	101	88,1-113	
	EDTA		102	92,0-113	
	Heparina		104	93,5-115	
Ácido α-Aminobutírico	soro	10,5	99	86,1-104	
	EDTA		100	90,4-113	
	Heparina		101	95,8-111	
Ácido β-Aminoisobutírico	soro	5,69	105	92,8-113	
	EDTA		101	90,1-111	
	Heparina		102	91,3-111	
	soro		101	96,1-107	
Ácido γ-Aminobutírico	EDTA	28,4	103	95,5-112	
	Heparina		102	97,9-107	
	soro		101	91,5-110	
	EDTA		99	93,2-104	
	Heparina		97	85,3-115	
3-metilhistidina	soro	9,14	99	90,1-105	
	EDTA		103	98,2-108	
	Heparina		95	87,6-105	
	soro	11,6	98	85,8-112	
	EDTA		104	87,0-114	
	Heparina		100	85,7-112	
4-Hidroxi prolina	soro	24,3	90,1	97	91,6-99,8
	EDTA		99	89,8-106	
	Heparina		109	103-115	
	soro		99	92,3-102	
	EDTA		100	95,0-105	
Acetil tirosina	Heparina	121	98	85,5-109	
	soro		99	95,1-102	
	EDTA		101	95,3-106	
	Heparina		100	94,8-105	
	soro		99	89,5-112	
Adenosilhomocisteína	EDTA	5,46	103	96,4-109	
	Heparina		100	88,4-113	
	soro		103	89,0-113	
	EDTA		27,3	103	97,6-111
	Heparina		99	90,3-112	
Alanina	soro	5,84	102	98,3-104	
	EDTA		100	93,0-107	
	Heparina		101	93,1-107	
	soro		100	96,3-103	
	EDTA		29,2	102	98,1-109
Alo-isoleucina	Heparina	137	99	96,1-101	
	soro		104	90,5-114	
	EDTA		98	89,6-106	
	Heparina		102	94,1-114	
	soro		100	93,8-109	
Ácido α-Aminoapírico	EDTA	687	101	97,9-107	
	Heparina		102	96,8-108	
	soro		97	94,3-101	
	EDTA		13,7	100	95,1-110
	Heparina		102	95,2-111	
Ácido γ-Aminobutírico	soro	68,4	99	94,9-103	
	EDTA		102	96,2-108	
	Heparina		101	94,9-105	
	soro		102	90,3-114	
	EDTA		2,48	98	93,2-107
	Heparina	12,4	100	93,8-110	
	soro		101	97,3-105	
	EDTA		101	97,3-105	

	EDTA	299	100	90,8-105	
	Heparina		100	96,3-103	
	soro		104	93,9-111	
Anserina	soro	6,78	103	87,8-115	
	EDTA		99	89,9-107	
	Heparina		104	94,4-110	
	soro	159	11,8	102	85,6-115
	EDTA		102	100-106	
	Heparina		15	98	91,1-109
Arginina	soro	31,7	104	89,4-114	
	EDTA		105	90,3-112	
	Heparina		101	91,9-110	
	soro		103	95,3-109	
	EDTA		106	96,7-111	
Ácido Arginosuccínico	Heparina	6,18	95	87,4-103	
	soro		98	90,6-107	
	EDTA		90	85,2-94,0	
	Heparina		98	88,1-104	
	soro		98	89,7-109	
Asparagina	EDTA	30,9	93	85,9-99,7	
	Heparina		101	94,0-105	
	soro		101	93,4-113	
	EDTA		102	90,2-111	
	Heparina		100	96,7-104	
Acido Aspártico	soro	158	101	96,3-106	
	EDTA		100	94,5-103	
	Heparina		97	86,1-106	
	soro		97	91,1-105	
	EDTA		101	95,0-108	
β-Alanina	Heparina	30	101	97,9-104	
	soro		99	93,4-106	
	EDTA		97	90,5-105	
	Heparina		110	97,4-115	
	soro		18,9	102	87,4-113
Carnosina	EDTA	12,1	102	87,4-113	
	Heparina		109	94,9-115	
	soro		111	106-115	
	EDTA		104	92,7-113	
	Heparina		90	101-114	
Citulina	soro	60,3	94	88,4-100	
	EDTA		91	86,6-96,3	
	Heparina		94	89,8-97,5	
	soro		95	92,0-101	
	EDTA		99	92,3-107	
Cistationina	Heparina	37,5	92	86,7-103	
	soro		99	90,0-108	
	EDTA		104	92,9-115	
	Heparina		101	92,9-107	
	soro		102	98,2-105	
Sulfato cisteína	EDTA	29,4	100	91,2-107	
	Heparina		100	95,8-105	
	soro		108	103-113	
	EDTA		103	98,3-108	
	Heparina		104	101-108	
Cistina	soro	5,89	102	97,9-105	
	EDTA		98	93,4-103	
	Heparina		100	94,7-103	
	soro		18,4	105	98,9-111
	EDTA		6,42	92	87,3-99,8
Etanolamina	Heparina	18,4	97	93,9-101	
	soro		100	94,7-107	
	EDTA		32,1	88	85,2-93,5
	Heparina		45	97	88,9-104
	soro		9,72	100	95,8-102
Glutamina	EDTA	20,2	92	87,2-99,7	
	Heparina		9,72	102	96,5-107
	soro		150	102	98,6-104
	EDTA		101	91	85,7-97,8
	Heparina		150	102	98,3-104
Ácido γ-Aminobutírico	soro	34,9	99	86,8-108	
	EDTA		98	86,0-114	
	Heparina		104	87,9-114	
	soro		102	92,6-109	
	EDTA		174	97	85,3-115
Alanina	Heparina	2,10	104	90,6-112	
	soro		109	106-113	
	EDTA		100	85,6-109	
	Heparina		95	86,7-102	
	soro		107	101-114	
Ácido Glutâmico	EDTA	10,5	101	93,6-111	
	Heparina		99	94,9-105	
	soro		98	87,2-108	
	EDTA		200	100	89,5-112
	Heparina		101	87,6-112	
Valina	soro	998	101	97,8-103	
	EDTA		103	95,3-115	
	Heparina		100	97,4-104	
	soro		100	87,6-110	
	EDTA		90,5	98	93,3-102
	Heparina	453	95	90,4-100	
	soro		101	95,9-109	
	EDTA		100	96,4-104	

	Heparina		96	88,6-100
Glicina	soro	160	99	88,6-114
	EDTA		103	96,4-109
	Heparina		103	94,4-111
	soro	798	101	98,7-107
	EDTA		102	96,5-107
Histidina	Heparina	27,7	101	95,2-105
	soro		101	88,8-113
	EDTA		98	85,7-109
	Heparina	139	101	91,5-105
	soro		108	105-112
Homocitrulina	EDTA	4,36	100	91,4-106
	Heparina		107	101-114
	soro		107	103-115
	EDTA	21,8	99	96,2-101
	Heparina		102	97,6-107
Homocistina	soro	7,75	100	95,4-103
	EDTA		96	93,1-99,9
	Heparina		102	100-103
	soro	22,5	99	96,1-102
	EDTA		101	99,5-102
Hidroxisilina	Heparina	4,10	101	98,6-104
	soro		98	95,4-101
	EDTA		102	94,8-112
	Heparina	20,5	107	98,2-114
	soro		106	100-112
Isoleucina	EDTA	24	102	97,1-104
	Heparina		103	96-109
	soro		101	96,5-106
	EDTA	120	98	88,4-108
	Heparina		100	86,8-114
Leucina	soro	54,2	98	86,2-109
	EDTA		98	82,7-103
	Heparina		101	88,9-105
	soro	271	98	95,1-102
	EDTA		101	87,6-108
Lisina	Heparina	103	101	95,8-106
	soro		101	91,2-109
	EDTA		101	92,7-103
	soro	515	101	88,9-105
	EDTA		102	98,2-114
Metionina	Heparina	15,1	102	91,5-113
	soro		106	95,8-114
	EDTA		101	91,2-109
	Heparina	75,7	101	91,2-109
	soro		102	98,2-107
Ornitina	EDTA	22,8	105	99,3-110
	Heparina		100	94,7-103
	soro		100	96,2-110
	EDTA	114	96	90,9-105
	Heparina		99	91-109
Fenilalanina	soro	32,6	99	91-109
	EDTA		100	92,7-104
	Heparina		98	89,6-105
	soro	163	99	90-102
	EDTA		107	99,7-115
Fosfoetanolonamina	Heparina	16,8	101	88,2-114
	soro		101	85,4-112
	EDTA		103	98,6-107
	soro	83,9	100	94-106
	EDTA		100	96,4-104
Fosfoserina	Heparina	24,3	97	86-108
	soro		97	87,9-110
	EDTA		97	87,6-105
	soro	9,40	101	96,7-104
	EDTA		101	98,9-106
Ácido pipercolico	Heparina	4,01	96	88,9-103
	soro		103	92,7-113
	EDTA		104	98,9-114
	soro	20,1	91	85,3-97,6
	EDTA		100	92,4-106
Prolina	Heparina	76,3	102	96,4-105
	soro		95	87,1-99,6
	EDTA		92	86,3-98,4
	soro	381	106	102-110
	EDTA		105	100-111

Sacaropina	soro	0,968	99	90,7-109	
	EDTA		6,29	97	87,9-106
	Heparina		0,968	93	86,5-102
	soro	4,84	102	91,9-115	
	EDTA		15	104	95-114
Sarcosina	Heparina	4,33	99	87,2-112	
	soro		102	85,7-114	
	EDTA		102	90-113	
	soro	21,6	99	86,8-114	
	EDTA		100	91,2-109	
Serina	Heparina	102	100	93,6-109	
	soro		100	94,7-109	
	EDTA		103	95-107	
	soro	509	100	86,3-105	
	EDTA		105	93,7-109	
Taurina	Heparina	59,7	103	100-106	
	soro		101	96,5-108	
	EDTA		102	94,3-105	
	soro	299	96	90,9-100	
	EDTA		101	95,3-106	
Treonina	Heparina	71,5	100	90,7-107	
	soro		99	94,8-104	
	EDTA		101	96,4-105	
	soro	358	100	96,6-103	
	EDTA		102	92,8-113	
Triptofano	Heparina	29,5	99	85,5-106	
	soro		101	92,7-107	
	EDTA		100	95,1-104	
	soro	147	102	94,9-109	
	EDTA		99	96,8-101	
Tirosina	Heparina	31,6	100	96,8-101	
	soro		97	87,6-111	
	EDTA		97	85,1-112	
	soro	158	101	85-113	
	EDTA		101	94,8-109	
Valina	Heparina	66,5	100	91,4-111	
	soro		100	95,2-106	
	EDTA		100	92,2-106	
	soro	333	97	87,2-110	
	EDTA		101	88,9-113	

Tabela 10: Taxas de recuperação, determinação com espectrometro de massas SCIEX 4500™ para Painel PKU/MSUD

Substância	Matriz	Concentração [µmol/L]	Taxa de recuperação	
			Média (%)	Faixa (%)
Alo-isoleucina	soro	13,7	99	93,7-104
	EDTA		101	95,1-106
	Heparina		100	93,1-111
	soro	68,4	101	95,9-106
	EDTA		100	93,8-106
Isoleucina	Heparina	24	99	94,6-104
	soro		102	88,9-112
	EDTA		99	85,8-107
	soro	120	102	88,7-113
	EDTA		101	95,4-105
Leucina	Heparina	54,2	101	92,9-107
	soro		101	94,7-106
	EDTA		100	91-105
	soro	271	100	88,9-111
	EDTA		101	91,2-109
Metionina	Heparina	15,1	101	97,5-104
	soro		99	94,9-101
	EDTA		97	91,6-105
	soro	75,7	97	86,8-110
	EDTA		98	86,4-108
Fenilalanina	Heparina	32,6	96	90,6-102
	soro		100	94,1-111
	EDTA		96	92,4-98
	soro	163	101	90,3-109
	EDTA		96	87,1-111
Tirosina	Heparina	31,6	101	89,5-115
	soro		101	96,9-106
	EDTA		99	91,8-105
	soro	158	100	95,5-104
	EDTA		100	94,6-107
Valina	Heparina	66,5	100	90,7-112
	soro		103	97,8-107
	EDTA		101	97,8-107
	soro	333	102	95,8-110
	EDTA		101	97,7-105

Treonina	3,8 - 71,2	4,7 - 249	5,0 - 489
Triptofano	4,3 - 20,7	5,0 - 106	5,0 - 198
Tirosina	5,1 - 41,9	6,1 - 127	5,9 - 220
Valina	6,1 - 122	6,4 - 150	5,5 - 449

Tabela 15: Precisão inter-ensaio, determinação com espectrômetro de massas Waters® Xevo™ TQ-S micro para Painel Completo

Substância	Coef. de variação (%) - Conc. da substância (µmol/L)		
1-metilhistidina	7,1 - 2,67	6,9 - 10,3	7,5 - 14,2
Ácido α-Aminobutírico	4,7 - 8,75	4,4 - 46,6	4,5 - 87,6
Ácido β-Aminoisobutírico	5,4 - 4,89	3,9 - 22,4	4,6 - 38,2
3-metilhistidina	8,3 - 7,51	5,2 - 40,6	5,6 - 78,9
4-Hidroxi prolina	5,3 - 10,1	4,1 - 88,0	4,4 - 165
Acetil tirosina	10,5 - 4,95	10,0 - 21,6	10,3 - 37,2
Adenosilhomocisteína	10,7 - 5,44	9,5 - 20,7	9,3 - 39,5
Alanina	4,6 - 236	4,0 - 620	4,4 - 939
Alo-isoleucina	5,5 - 5,11	4,9 - 49,2	5,0 - 94,8
Ácido α-Amino adipico	4,2 - 6,03	3,7 - 10,7	4,3 - 16,7
Anserina	9,6 - 5,54	11,9 - 10,8	11,3 - 15,9
Arginina	7,6 - 12,3	5,6 - 104	5,4 - 216
Ácido Argininosuccínico	7,8 - 3,45	10,6 - 22,4	10,6 - 42,7
Asparagina	4,3 - 42,9	4,0 - 119	4,4 - 215
Ácido Aspartico	6,9 - 44,2	4,6 - 96,8	4,7 - 204
β-Alanina	9,4 - 9,89	5,6 - 50,1	6,1 - 87,7
Carnosina	7,9 - 13,6	8,3 - 31,5	9,4 - 50,9
Citrulina	6,1 - 14,6	4,8 - 51,2	5,1 - 82,3
Cistionina	6,2 - 5,33	6,0 - 22,1	6,8 - 39,0
Sulfato cisteína	5,5 - 14,9	5,3 - 23,2	5,1 - 44,3
Cistina	5,3 - 7,8	5,3 - 69,7	5,2 - 139
Etanolamina	Nd <20	6,8 - 132	6,7 - 239
Ácido γ-Aminobutírico	9,2 - 4,90	8,0 - 9,71	8,3 - 14,4
Glutamina	4,9 - 316	8,0 - 579	5,5 - 1282
Ácido Glutâmico	4,8 - 123	3,8 - 405	4,0 - 607
Glicina	4,2 - 269	3,9 - 669	4,4 - 1080
Histidina	5,4 - 51,3	5,8 - 92,9	5,8 - 186
Homocitrulina	6,2 - 9,68	4,1 - 19,5	4,3 - 28,8
Homocistina	6,5 - 6,36	15,0 - 17,2	7,3 - 35,2
Hidroxi lisina	6,3 - 4,72	5,9 - 16,6	6,3 - 27,8
Isoleucina	5,9 - 46,8	4,6 - 59,2	4,5 - 168
Leucina	4,3 - 93,2	3,9 - 226	4,4 - 371
Lisina	7,2 - 57,7	7,0 - 297	7,1 - 721
Metionina	4,0 - 13,0	3,9 - 54,2	4,0 - 102
Ornitina	7,3 - 20,5	4,9 - 84,9	4,6 - 153
Fenilalanina	5,8 - 54,3	5,4 - 99,6	5,0 - 224
Fosfoetanolonamina	5,1 - 5,97	4,5 - 64,6	5,1 - 113
Fosfoserina	6,0 - 6,48	5,5 - 86,5	5,7 - 166
Ácido pipercolico	4,0 - 4,95	3,8 - 15,7	4,3 - 27,6
Prolina	4,5 - 100	4,0 - 288	4,5 - 518
Sacaropina	9,4 - 5,54	9,5 - 8,45	11,6 - 6,42
Sarcosina	5,4 - 5,09	4,3 - 18,0	4,3 - 29,4
Serina	5,0 - 128	4,2 - 320	4,6 - 742
Taurina	4,7 - 23,0	4,6 - 211	4,6 - 400
Treonina	3,1 - 71,7	3,9 - 246	4,6 - 486
Triptofano	7,4 - 21,1	5,8 - 106	6,2 - 197
Tirosina	5,5 - 43,1	4,7 - 127	4,6 - 217
Valina	4,8 - 121	3,9 - 151	4,5 - 456

Tabela 16: Precisão intra-ensaio, determinação com espectrômetro de massas SCIEX 4500™ para Painel PKU/MSUD

Substância	Coef. de variação (%) - Conc. da substância (µmol/L)		
Alo-isoleucina	6,2 - 5,11	6,0 - 49,3	5,7 - 97,1
Isoleucina	4,4 - 45,5	5,6 - 55,8	6,5 - 167
Leucina	4,1 - 92,1	4,4 - 225	4,7 - 367
Metionina	4,8 - 12,9	5,1 - 54,4	6,1 - 102
Fenilalanina	5,1 - 53,9	5,2 - 100	6,2 - 226
Tirosina	5,9 - 42,1	5,8 - 124	6,5 - 215
Valina	4,9 - 123	5,0 - 152	5,0 - 455

Esses dados foram estabelecidos no nosso laboratório apenas para verificar o desempenho do kit de reagentes e cumprir requisitos regulamentares. Enfatizamos que estes dados não são adequados para comparar os sistemas de mediação utilizados, nem para fazer qualquer declaração relativa ao seu desempenho geral.

- Drift

Para identificar qualquer desvio da concentração dos analitos ao longo do tempo, a concentração de todos os analitos nos três níveis de controle foi comparada ao longo de um período de 20 dias. Não se observou qualquer desvio para nenhum dos analitos.

VALORES DE REFERÊNCIA

Os valores de referência especificados são baseados na literatura [2 a 15]. Eles podem diferir de outros dados publicados. Como os níveis variam dependendo da população de pacientes e do método de medição, determine os valores de referência específicos para o seu laboratório. Ao determinar os

valores de referência certifique-se de cumprir todas as exigências nacionais locais.

Tabela 17: Valores de Referência

Substância	Idade	Matriz	Método	Valor de Referência µmol/L	Literatura
1-metilhistidina	Bebês prematuros	Plasma	HPLC	5-33	[1]
	0-1 mês		HPLC	0-5	
	1-24 meses		HPLC	0-5	
	2-18 anos		HPLC	0-5	
	>18 anos		HPLC	0	
Ácido α-Aminobutírico	Bebês prematuros	Plasma	HPLC	14-52	[1]
	0-1 mês		HPLC	8-24	
	1-24 meses		HPLC	3-26	
	2-18 anos		HPLC	4-31	[2]
	>18 anos		HPLC	5-41	
	<3 meses		n.s.	3-24	
	Crianças		HPLC	12-43	
	Adolescentes		HPLC	8-36	
	Adultos fem		HPLC	7-35	
	Adultos mas		HPLC	15-35	
Ácido β-Aminoisobutírico	Bebês prematuros	Plasma	HPLC	0	[1]
	0-1 mês		HPLC	0	
	1-24 meses		HPLC	0	
	2-18 anos		HPLC	0	
	>18 anos		HPLC	0	
3-metilhistidina*	Bebês prematuros	Plasma	HPLC	4-28	[1]
	0-1 mês		HPLC	0-43	
	1-24 meses		HPLC	0-44	
4-Hidroxi prolina	Bebês prematuros	Plasma	HPLC	0-80	[1]
	0-1 mês		HPLC	0-91	
	1-24 meses		HPLC	0-63	
	2-18 anos		HPLC	3-45	
	>18 anos		HPLC	0-53	
Acetil tirosina	Não há dados disponíveis				
Adenosilhomocisteína	n.s.	Plasma	n.s.	0,009-0,045	[10]
	n.s.		n.s.	0,015-0,045	[11]
Alanina	6 meses	Plasma	HPLC	182-396	[9]
	2 anos		HPLC	173-349	
	6 anos		HPLC	182-319	
	16 anos		HPLC	240-482	
	Bebês prematuros		HPLC	212-504	[1]
	0-1 mês		HPLC	131-710	
	1-24 meses		HPLC	143-439	
	2-18 anos		HPLC	152-547	
	>18 anos		HPLC	177-583	
	<3 meses		n.s.	142-421	[2]
Crianças	HPLC	120-600			
Adolescentes	HPLC	242-594			
Adultos fem	HPLC	218-474	[7]		
Adultos mas	HPLC	146-494			
<28 dias	n.s.	185-645			
4 meses	n.s.	110-550			
1-12 meses	n.s.	100-310			
Adultos fem	n.s.	200-550			
Adultos mas	n.s.	240-600			
Alo-isoleucina	n.s.	Plasma	HPLC	0-5	[12]
	<3 anos		HPLC	0,5-2,6	[13]
	3-11 anos		HPLC	0,7-2,5	
	adultos		HPLC	0,7-3,4	
	Bebês prematuros (<6 semanas)		HPLC	0	[4]
0-1 mês	HPLC	0			
1-24 meses	HPLC	0			
2-18 anos	HPLC	0			
Adultos	HPLC	0			
Ácido α-Amino adipico	Bebês prematuros	Plasma	HPLC	0	[1]
	0-1 mês		HPLC	0	
	1-24 meses		HPLC	0	
	2-18 anos		HPLC	0	
>18 anos	HPLC	0-6	[8]		
n.s.	HPLC	<5			
Anserina	Bebês prematuros	Plasma	HPLC	-	[1]
	0-1 mês		HPLC	0	

	1-24 meses		HPLC	0	
	2-18 anos		HPLC	0	
	>18 anos		HPLC	0	
Arginina	6 meses	Plasma	HPLC	43-120	[9]
	2 anos		HPLC	46-90	
	6 anos		HPLC	50-99	
	16 anos		HPLC	68-128	[1]
	Bebês prematuros		HPLC	34-96	
	0-1 mês		HPLC	6-140	
	1-24 meses		HPLC	12-133	[2]
	2-18 anos		HPLC	10-140	
	>18 anos		HPLC	15-128	
	<3 meses		HPLC	7-128	[7]
	Crianças		HPLC	12-112	
	Adolescentes		HPLC	1-81	
	Adultos fem		HPLC	28-108	[7]
	Adultos mas		HPLC	28-96	
	<28 dias		n.s.	65-200	
4 meses	n.s.	41-190	[7]		
1-12 meses	n.s.	10-65			
Adultos fem	n.s.	25-125			
Adultos mas	n.s.	35-140			
Ácido Arginosuccínico	<28 dias	Plasma	n.s.	<2	[7]
Asparagina	6 meses	Plasma	HPLC	31-56	[9]
	2 anos		HPLC	29-56	
	6 anos		HPLC	31-67	
	16 anos		HPLC	37-81	[1]
	Bebês prematuros		HPLC	90-295	
	0-1 mês		HPLC	29-132	
	1-24 meses		HPLC	21-95	[2]
	2-18 anos		HPLC	23-112	
	>18 anos		HPLC	35-74	
	<3 meses		HPLC	38-121	[2]
	Crianças		HPLC	15-83	
	Adolescentes		HPLC	34-94	
	Adultos fem		HPLC	26-74	[2]
	Adultos mas		HPLC	32-92	
	6 meses		HPLC	4-18	
2 anos	HPLC	3-8			
6 anos	HPLC	3-6			
16 anos	HPLC	2-5	[1]		
Bebês prematuros	HPLC	24-50			
0-1 mês	HPLC	20-129			
1-24 meses	HPLC	0-23	[2]		
2-18 anos	HPLC	1-24			
>18 anos	HPLC	1-25			
<3 meses	n.s.	0-31	[2]		
Crianças	HPLC	1-17			
Adolescentes	HPLC	3-15			
Adultos fem	HPLC	3-6	[2]		
Adultos mas	HPLC	2-9			
Bebês prematuros	HPLC	0		[1]	
0-1 mês	HPLC	0-10			
1-24 meses	HPLC	0-7			
2-18 anos	HPLC	0-7	[5]		
>18 anos	HPLC	0-12			
Recém-nascidos	HPLC	0-10			
Crianças	HPLC	0-7	[5]		
Adultos	HPLC	0-12			
Bebês prematuros	HPLC	-		[1]	
0-1 mês	HPLC	0-19			
1-24 meses	HPLC	0			
2-18 anos	HPLC	0	[1]		
>18 anos	HPLC	0			
Bebês prematuros	HPLC	14-32		[9]	
2 anos	HPLC	17-35			
6 anos	HPLC	23-37			
16 anos	HPLC	23-39	[1]		
Bebês prematuros	HPLC	20-87			
0-1 mês	HPLC	10-45			
1-24 meses	HPLC	3-35	[2]		
2-18 anos	HPLC	1-46			
>18 anos	HPLC	12-55			
<3 meses	n.s.	8-36	[2]		
Crianças	HPLC	8-47			
Adolescentes	HPLC	19-52			
Adultos fem	HPLC	10-58	[7]		
Adultos mas	HPLC	19-47			
<28 dias	n.s.	13-45			
4 meses	n.s.	8-36	[7]		
1-12 meses	n.s.	10-30			
Adultos fem	n.s.	15-55			
Adultos mas	n.s.	20-55			
Cistationina	Bebês prematuros	Plasma	HPLC	5-10	[1]

	0-1 mês		HPLC	0-3	
	1-24 meses		HPLC	0-5	
	2-18 anos		HPLC	0-3	
	>18 anos		HPLC	0-3	
	n.s.	Plasma / soro	n.s.	<1	[6]
Sulfato cisteína	n.s.	Plasma / Soro	n.s.	<1	[6]
Cistina	6 meses	Plasma	HPLC	21-53	[9]
	2 anos		HPLC	27-52	
	6 anos		HPLC	33-54	
	16 anos		HPLC	36-61	[1]
	Bebês prematuros		HPLC	15-70	
	0-1 mês		HPLC	17-98	
	1-24 meses		HPLC	16-84	[2]
	2-18 anos		HPLC	5-45	
	>18 anos		HPLC	5-82	
	<3 meses		n.s.	6-43	[2]
	Crianças		HPLC	23-68	
	Adolescentes		HPLC	36-58	
	Adultos fem		HPLC	31-49	[2]
	Adultos mas		HPLC	24-54	
	Bebês prematuros		HPLC	-	
0-1 mês	HPLC	0-115			
1-24 meses	HPLC	0-4			
2-18 anos	HPLC	0-7	[1]		
>18 anos	HPLC	0-153			
Bebês prematuros	HPLC	0		[1]	
0-1 mês	HPLC	0-2			
1-24 meses	HPLC	0			
2-18 anos	HPLC	0	[3]		
>18 anos	HPLC	0			
<1 ano	Soro	HPLC		0,12-0,5	
>1 ano	HPLC	0,12-0,5	[9]		
6 meses	HPLC	474-737			
2 anos	HPLC	473-692			
6 anos	HPLC	493-724	[1]		
16 anos	HPLC	551-797			
Bebês prematuros	HPLC	248-850			
0-1 mês	HPLC	376-709	[2]		
1-24 meses	HPLC	246-1182			
2-18 anos	HPLC	254-823			
>18 anos	HPLC	205-756	[2]		
<3 meses	n.s.	402-776			
Crianças	HPLC	333-809			
Adolescentes	HPLC	457-857	[2]		
Adultos fem	HPLC	340-696			
Adultos mas	HPLC	466-798			
<28 dias	n.s.	380-710	[7]		
4 meses	n.s.	200-720			
1-12 meses	n.s.	60-470			
Adultos fem	n.s.	440-810	[9]		
Adultos mas	n.s.	550-830			
6 meses	HPLC	31-113		[1]	
2 anos	HPLC	25-81			
6 anos	HPLC	13-65			
16 anos	HPLC	11-46	[1]		
Bebês prematuros	HPLC	107-276			
0-1 mês	HPLC	62-620			
1-24 meses	HPLC	10-133	[2]		
2-18 anos	HPLC	5-150			
>18 anos	HPLC	10-131			
<3 meses	n.s.	8-179	[2]		
Crianças	HPLC	14-78			
Adolescentes	HPLC	17-69			
Adultos fem	HPLC	6-38	[9]		
Adultos mas	HPLC	6-62			
6 meses	HPLC	138-276		[1]	
2 anos	HPLC	138-276			
6 anos	HPLC	144-282			
16 anos	HPLC	183-322	[1]		
Bebês prematuros	HPLC	298-602			
0-1 mês	HPLC	232-740			
1-24 meses	HPLC	81-436	[2]		
2-18 anos	HPLC	127-341			
>18 anos	HPLC	151-490			
<3 meses	n.s.	154-338	[2]		
Crianças	HPLC	107-343			
Adolescentes	HPLC	166-330			
Adultos fem	HPLC	100-384	[5]		
Adultos mas	HPLC	147-299			
Recém-nascidos	HPLC	220-500			
Crianças	HPLC	100-400			

Histidina	Adultos	Plasma	HPLC	120-550	[9]
	6 meses		HPLC	61-91	
	2 anos		HPLC	61-91	
	6 anos		HPLC	63-93	
	16 anos		HPLC	77-107	
	Bebês prematuros		HPLC	72-134	[1]
	0-1 mês		HPLC	30-138	
	1-24 meses		HPLC	41-101	
	2-18 anos		HPLC	41-125	
	>18 anos		HPLC	0-8	[2]
	<3 meses		n.s.	37-83	
	Crianças		HPLC	47-135	
	Adolescentes		HPLC	68-108	
	Adultos fem		HPLC	68-104	
Adultos mas	HPLC	72-108			
Homocistina	Bebês prematuros	Plasma	HPLC	3-20	[1]
	0-1 mês		HPLC	0	
	1-24 meses		HPLC	0	
	2-18 anos		HPLC	0-5	
	>18 anos		HPLC	0	
	n.s.		n.s.	<1	[6]
Hidroxilisina	Bebês prematuros	Plasma	HPLC	0	[1]
	0-1 mês		HPLC	0-7	
	1-24 meses		HPLC	0-7	
	2-18 anos		HPLC	0-2	
	>18 anos		HPLC	0	
	n.s.		n.s.	indeterminado	[8]
Isoleucina	6 meses	Plasma	HPLC	39-76	[9]
	2 anos		HPLC	4-78	
	6 anos		HPLC	40-69	
	16 anos		HPLC	47-74	
	Bebês prematuros		HPLC	23-85	[1]
	0-1 mês		HPLC	26-91	
	1-24 meses		HPLC	31-86	
	2-18 anos		HPLC	22-107	
	>18 anos		HPLC	30-108	[2]
	<3 meses		n.s.	12-77	
	Crianças		HPLC	6-122	
	Adolescentes		HPLC	34-106	
	Adultos fem		HPLC	39-67	
	Adultos mas		HPLC	46-90	
	Bebês prematuros (<6 semanas)		HPLC	23-85	[4]
	0-1 mês		HPLC	26-91	
	1-24 meses		HPLC	31-86	
	2-18 anos adultos		HPLC	22-107	
Leucina	6 meses	Plasma	HPLC	77-153	[9]
	2 anos		HPLC	79-147	
	6 anos		HPLC	86-136	
	16 anos		HPLC	101-159	
	Bebês prematuros		HPLC	151-220	[1]
	0-1 mês		HPLC	48-160	
	1-24 meses		HPLC	47-155	
	2-18 anos		HPLC	49-216	
	>18 anos		HPLC	72-201	[2]
	<3 meses		n.s.	46-147	
	Crianças		HPLC	30-246	
	Adolescentes		HPLC	86-206	
	Adultos fem		HPLC	98-142	
	Adultos mas		HPLC	113-205	
Bebês prematuros (<6 semanas)	HPLC	151-200	[4]		
0-1 mês	HPLC	48-160			
1-24 meses	HPLC	47-155			
2-18 anos adultos	HPLC	49-216			
Lisina	6 meses	Plasma	HPLC	87-171	[9]
	2 anos		HPLC	88-172	
	6 anos		HPLC	96-181	
	16 anos		HPLC	157-242	
	Bebês prematuros		HPLC	128-255	[1]
	0-1 mês		HPLC	92-325	
	1-24 meses		HPLC	52-196	
	2-18 anos		HPLC	48-284	
	>18 anos		HPLC	0-39	[2]
	<3 meses		n.s.	69-200	
	Crianças		HPLC	66-270	
	Adolescentes		HPLC	116-276	
	Adultos fem		HPLC	119-203	
	Adultos mas		HPLC	135-243	
Metionina	<28 dias	Plasma	n.s.	110-330	[7]
	4 meses		n.s.	60-275	
	1-12 meses		n.s.	45-145	
	Adultos fem		n.s.	115-250	
	Adultos mas		n.s.	135-260	
	6 meses		HPLC	14-38	[9]
	2 anos		HPLC	13-22	
	6 anos		HPLC	14-25	
	16 anos		HPLC	20-34	
	Bebês prematuros		HPLC	37-91	[1]
	0-1 mês		HPLC	10-60	
	1-24 meses		HPLC	9-42	
	2-18 anos		HPLC	7-47	
	>18 anos		HPLC	10-42	
<3 meses	n.s.	9-44			
Crianças	HPLC	3-43	[2]		
Adolescentes	HPLC	13-41			
Adultos fem	HPLC	14-30			
Adultos mas	HPLC	13-37			
Recém-nascidos	HPLC	1-400			
Crianças	HPLC	2-59	[5]		
Adultos	HPLC	6-40			
Ornitina	6 meses	Plasma	HPLC	25-103	[9]
	2 anos		HPLC	24-60	
	6 anos		HPLC	25-50	
	16 anos		HPLC	37-62	
	Bebês prematuros		HPLC	77-212	[1]
	0-1 mês		HPLC	48-211	
	1-24 meses		HPLC	22-103	
	2-18 anos		HPLC	10-163	
	>18 anos		HPLC	48-195	[2]
	<3 meses		n.s.	41-129	
	Crianças		HPLC	20-136	
	Adolescentes		HPLC	47-195	
	Adultos fem		HPLC	36-96	
	Adultos mas		HPLC	55-135	
<28 dias	n.s.	55-420	[7]		
4 meses	n.s.	28-150			
1-12 meses	n.s.	10-110			
Adultos fem	n.s.	20-90			
Adultos mas	n.s.	30-100	[9]		
6 meses	HPLC	38-78			
2 anos	HPLC	39-65			
6 anos	HPLC	40-61			
16 anos	HPLC	47-74			
Bebês prematuros	HPLC	98-231			
0-1 mês	HPLC	38-137	[1]		
1-24 meses	HPLC	31-75			
2-18 anos	HPLC	26-91			
>18 anos	HPLC	35-85			
<3 meses	n.s.	25-74	[2]		
Crianças	HPLC	26-98			
Adolescentes	HPLC	34-86			
Adultos fem	HPLC	42-62			
Adultos mas	HPLC	46-74			
Bebês prematuros	HPLC	5-35		[1]	
0-1 mês	HPLC	3-27			
1-24 meses	HPLC	0-6			
2-18 anos	HPLC	0-69			
>18 anos	HPLC	0-40	[1]		
Bebês prematuros	HPLC	10-45			
0-1 mês	HPLC	7-47			
1-24 meses	HPLC	1-20			
2-18 anos	HPLC	1-30			
>18 anos	HPLC	2-14			
Ácido Pipecólico	<1 semana	Plasma	CG-MS	3,75-10,8	[14]
	>1 semana		CG-MS	0,70-2,46	
	Recém nascidos		n.s.	6,4-17,6	[8]
Prolina	Adultos	Plasma	n.s.	0,5-3,7	[16]
	6 meses		HPLC	93-265	
	2 anos		HPLC	93-220	
	6 anos		HPLC	93-201	
	16 anos		HPLC	113-271	
	Bebês prematuros		HPLC	92-310	[1]
	0-1 mês		HPLC	110-417	
	1-24 meses		HPLC	52-298	
	2-18 anos		HPLC	59-369	
	>18 anos		HPLC	97-329	[2]
	<3 meses		n.s.	97-254	
	Crianças		HPLC	40-332	
	Adolescentes		HPLC	58-324	
	Adultos fem		HPLC	112-220	

	Adultos mas		HPLC	97-297	
	<28 dias		n.s.	120-310	
	4 meses		n.s.	64-272	
	1-12 meses		n.s.	50-190	[7]
	Adultos fem		n.s.	70-270	
	Adultos mas		n.s.	100-3800	
Sacaropina	n.s.	Plasma	n.s.	Indeterminado	[8]
Sarcosina	Bebês prematuros	Plasma	HPLC	0	[1]
	0-1 mês		HPLC	0-625	
	1-24 meses		HPLC	0	
	2-18 anos		HPLC	0-9	
	>18 anos		HPLC	0	
Serina	6 meses	Plasma	HPLC	98-160	[1]
	2 anos		HPLC	97-154	
	6 anos		HPLC	96-155	
	16 anos		HPLC	101-177	
	Bebês prematuros		HPLC	127-248	
	0-1 mês		HPLC	99-395	
	1-24 meses		HPLC	71-186	
	2-18 anos		HPLC	69-187	
	>18 anos		HPLC	58-181	
	<3 meses		n.s.	92-178	
	Crianças		HPLC	70-194	
	Adolescentes		HPLC	92-196	
	Adultos fem		HPLC	78-166	
	Adultos mas		HPLC	89-165	
	Taurina		6 meses	Plasma	
2 anos		HPLC	39-80		
6 anos		HPLC	41-69		
16 anos		HPLC	41-66		
Bebês prematuros		HPLC	151-411		
0-1 mês		HPLC	46-492		
1-24 meses		HPLC	15-143		
2-18 anos		HPLC	10-170		
>18 anos		HPLC	54-210		
<3 meses		n.s.	10-167		
Crianças		HPLC	20-120		
Adolescentes		HPLC	2-90		
Adultos fem		HPLC	18-66		
Adultos mas		HPLC	27-95		
Treonina		6 meses	Plasma		HPLC
	2 anos	HPLC		61-115	
	6 anos	HPLC		65-125	
	16 anos	HPLC		104-188	
	Bebês prematuros	HPLC		150-330	
	0-1 mês	HPLC		90-329	
	1-24 meses	HPLC		24-174	
	2-18 anos	HPLC		35-226	
	>18 anos	HPLC		60-225	
	<3 meses	n.s.		46-222	
	Crianças	HPLC		40-204	
	Adolescentes	HPLC		102-246	
	Adultos fem	HPLC		93-197	
	Adultos mas	HPLC		92-180	
	Triptofano	6 meses		Plasma	HPLC
2 anos		HPLC	35-73		
6 anos		HPLC	37-76		
16 anos		HPLC	54-93		
Bebês prematuros		HPLC	28-136		
0-1 mês		HPLC	0-60		
1-24 meses		HPLC	23-71		
2-18 anos		HPLC	0-79		
>18 anos		HPLC	10-140		
<3 meses		n.s.	21-75		
Crianças		HPLC	12-69		
Adolescentes		HPLC	-		
Adultos fem		HPLC	17-53		
Adultos mas		HPLC	25-65		
Tirosina		6 meses	Plasma		HPLC
	2 anos	HPLC		40-77	
	6 anos	HPLC		39-65	
	16 anos	HPLC		46-87	
	Bebês prematuros	HPLC		147-420	
	0-1 mês	HPLC		55-147	
	1-24 meses	HPLC		22-108	
	2-18 anos	HPLC		24-115	
	>18 anos	HPLC		34-112	
	<3 meses	n.s.		13-91	
	Crianças	HPLC		19-119	
	Adolescentes	HPLC		35-107	
	Adultos fem	HPLC		26-78	
	Adultos mas	HPLC		37-77	
	Valina	6 meses		Plasma	HPLC
2 anos		HPLC	147-255		
6 anos		HPLC	165-234		

	16 anos		HPLC	178-275	
	Bebês prematuros		HPLC	99-220	
	0-1 mês		HPLC	86-190	[1]
	1-24 meses		HPLC	64-294	
	2-18 anos		HPLC	74-321	
	>18 anos		HPLC	119-336	
	<3 meses		n.s.	79-217	
	Crianças		HPLC	132-480	[2]
	Adolescentes		HPLC	155-343	
	Adultos fem		HPLC	172-248	
	Adultos mas		HPLC	179-335	
	Bebês prematuros (<6 semanas)		HPLC	99-220	[4]
	0-1 mês		HPLC	86-190	
	1-24 meses		HPLC	64-294	
	2-18 anos		HPLC	74-321	
	adultos		HPLC	119-336	

INTERFERENTES CONHECIDOS

As amostras de plasma foram contaminadas com compostos isobáricos, metabolitos e drogas nas concentrações mais prováveis e testadas para interferências em espectrômetro de massas SCIEX 4500™. Alguns tubos de coleta para plasma EDTA apresentaram contaminação com sarcosina, conforme estudos próprios e descrito na literatura [16]. As seguintes substâncias foram testadas sem que fossem detectadas quaisquer interferências significativas. Os resultados quantitativos não foram afetados (desvios $\leq 15\%$):

Metabolitos e compostos isobáricos: Abacavir, acetazolamida, ácido acetilsalicílico, aciclovir, alopurinol, ácido aminocapróico, ácido málico, ácido ascórbico, atropina, ácido benzóico, ácido succínico, biotina, ácido carbamóil glutâmico, catinona, clordiazepóxido, ácido clavulânico, creatina, desmetilflunitrazepam, dextrometorfano, etambutol, etilefrina, flucitosina, flurbiprofeno, ácido fumárico, gabapentina, ácido gentísico, guaifenesina, hidralazina, hidroclorotiazida, isocitrato, isoniazida, mononitrato de isossorbida, ácido cetoglutárico, lamivudina, levodopa, manitol, mercaptopurina, meropenem, metionina sulfona, amina sulfóxido de metionina, metocarbamol, 4-metoxiamfetamol, metoclopramida, metronidazol, misoprostol, moxonidina, fenilbutirato de sódio, nicotina, nitisinona, norepinefrina, ácido oxaloacético, oxazepam, oxipurinol, pantoprazol, paracetamol, prazosina, pregabalina, pseudoefedrina, pirazinamida, piridostigmina, piridoxina, salbutamol, salicilamida, sapropterina, sulfisoxazol, tapol, terazosina, terbutalina, tiamazol, tr anilcipromina, tricloroetanol, urapidil, ácido valpróico.

Drogas: Acetazolamida, ampicilina, amlodipina, amoxicilina, anfotericina B, ampicilina, azatioprina, azitromicina, betaína, bisoprolol, captopril, carbamazepina, carbamazepina-10,11-epóxido, cefaclor, cefixima, cefotaxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefradina, hidrato de cloral, cloranfenicol, cimetidina, ciprofloxacina, claritromicina, clemastina, clindamicina, clobazam, clonazepam, dexametasona, diazepam, diclofenaco, digitoxina, digoxina, dihidrocodeína, dimenidrinato, dimetindeno, disopiramida, doxiciclina, enalaprilato, eritromicina, etossuximida, cina, flucloxacilina, furosemida, ganciclovir, gentamicina, hidroclorotiazida, ibuprofeno, dinitrato de isossorbida, itraconazol, ácido α -hidroxibutírico, cetamina, cetoconazol, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, levofloxacina, levotiroxina, lidocaína, lorazepam, metamidol, metilclina, metilprednisolona, metoprolol, metronidazol, midazolam, ácido micofenólico, ácido micofenólico, N-acetilprocainamida, nadolol, fluoreto de sódio, N-desmetildiazepam, neomicina, nifedipina, norverapamil, omeprazol, oxcarbazepina, penicilina G, penicilina V, fenobarbital, fenitoína, piperacilina, prednisona, procainamida, propofol, propranolol, ramipril, ranitidina, rifampicina, risperidona, ácido salicílico, espironolactona, estreptomicina, sulbactam, sultiame, tacrolimus, tazobactam, teicoplanina, tobramicina, tramadol, triantereno, trimetoprima, verapamil.

Foram observadas interferências na presença das seguintes substâncias:

- Vigabatrina, medicamento antiepléptico, produz resultados falso-positivos de γ -aminobutírico. Ambos os MRMs são afetados.

- A vancomicina, antibiótico glicopeptídeo, produz resultados falso-positivos de cistina. Ambos os MRMs são afetados.

DESEMPENHO CLÍNICO

Amostras de 102 indivíduos saudáveis e 27 pacientes com doença do xarope de bordo e fenilcetonúria foram analisados utilizando o painel completo e o painel PKU/MSUD. Os resultados obtidos demonstraram:

Painel completo

Sensibilidade diagnóstica = 100%

Especificidade diagnóstica = 83,3%

Painel PKU/MSUD

Sensibilidade diagnóstica = 100%

Especificidade diagnóstica = 84,3%

LITERATURA

1. Shapira E, Blitzer MG, Miller JB, Africk DK (Ed). Diagnostic Tests for Metabolic Disorders. In: Biochemical Genetics - A Laboratory Manual. Pp 94-95. Oxford University Press New York Oxford (1989).
2. Shih VE. Amino Acid Analysis. In: Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM (Hrsg). Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. 2. Aufl, 11-26, Springer Medizinverlag, Heidelberg (2003).
3. Jaeken J, de Koning T, van Hove J. Disorders of GABA, Glycine, Serine and Proline. In: Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM (Hrsg). Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. 2. Aufl, 123-40, Springer Medizinverlag, Heidelberg (2003).
4. Gibson KM, Elpeleg ON, Morton DH, Wappner RS. Disorders of Leucine Metabolism. In: Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM (Hrsg). Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. 2. Aufl, 165-90, Springer Medizinverlag, Heidelberg (2003).
5. Nyhan WL, Gibson KM. Disorders of Valine-Isoleucine Metabolism. In: Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM (Hrsg). Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. 2. Aufl, 191-214, Springer Medizinverlag, Heidelberg (2003).
6. Skovby F. Disorders of Sulfur Amino Acids. In: Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM (Hrsg). Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. 2. Aufl, 243-60, Springer Medizinverlag, Heidelberg (2003).
7. Bachmann C. Inherited Hyperammonemias. In: Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM (Hrsg). Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. 2. Aufl, 261-76, Springer Medizinverlag, Heidelberg (2003).
8. Przyrembel H. Disorders of Ornithine, Lysine and Tryptophan. In: Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM (Hrsg). Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. 2. Aufl, 277-300, Springer Medizinverlag, Heidelberg (2003).
9. Lepage N, McDonald N, Dallaire L, Lambert M. (1997) Age-specific distribution of plasma amino acid concentrations in a healthy pediatric population. Clin Chem 43:12;2397-2402.
10. Bjursell MK, Blom HJ, Cayuela JA, Engvall ML, Lesko N, Balasubramaniam S, Brandberg G, Halldin M, Falkenberg M, Jakobs C, Smith D, Struys E, von Döbeln U, Gustafsson CM, Lundberg J, Wedell A. (2011) Adenosine kinase deficiency disrupts the methionine cycle and causes hypermethioninemia, encephalopathy, and abnormal liver function. Am J Hum Genet 89(4): 507- 15.
11. Barić I, Fumić K, Glenn B, Čuk M, Schulze A, Finkelstein JD, James SJ, Mejaški-Bošnjak V, Pažanin L, Pogribny IP, Radoš M, Sarnavka V, Šćukanec-Špoljar, Allen RH, Stabler S, Uzelac L, Vugrek O, Wagner C, Zeiselo S, Mudd SH. (2003) S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency in a human: a

genetic disorder of methionine metabolism. Proc Natl Acad Sci U S A 101(12): 4234-9.

12. Waterval WA, Scheijen JL, Ortmans-Ploemen MM, Habets-van der Poel CD, Bierau J. (2009) Quantitative UPLC-MS/MS analysis of underivatized amino acids in body fluids is a reliable tool for the diagnosis and follow-up of patients with inborn errors of metabolism. Clin Chim Acta 407(1-2): 36-42.
13. Schadowaldt P, Bodner-Leidecker A, Hammen HW, Wendel U. (1999) Significance of L- alloisoleucine in plasma for diagnosis of maple syrup urine disease. Clin Chem 45(10): 1734-40.
14. Kok RM, Kaster L, de Jong AP, Poll-Thé B, Saudubray JM, Jakobs C. (1987) Stable isotope dilution analysis of pipercolic acid in cerebrospinal fluid, plasma, urine and amniotic fluid using electron capture negative ion mass fragmentography. Clin Chim Acta 168(2): 143-52.
15. Zschocke J, Hoffmann GF. Vademecum Metabolicum: Diagnose und Therapie erblicher Stoffwechselerkrankungen. 4. Aufl, Verlag Schattauer (2012).
16. Paglia G, Del Greco FM, Sigurdsson BB, Rainer J, Volani C, Hicks AA, Pramstaller PP, Smarason SV. (2018) Influence of collection tubes during quantitative targeted metabolomics studies in human blood samples. Clin Chim Acta 486: 320-28.
17. Duran M. Amino Acids. In: Blau N, Duran M, Gibson MK. Laboratory Guide to the Methods in Biochemical Genetics. Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2008).
18. CLSI Guideline NBS04. Newborn Screening by Tandem Mass Spectrometry, 2nd Edition, May (2017).
19. Screening-Labor Hannover. Verborgenen Krankheiten auf der Spur: Laboruntersuchungen zum erweiterten Neugeborenen-Screening, Informationen für Einsender, Stand (2015).
20. Bi X, Henry CJ. (2017) Plasma-free amino acid profiles are predictors of cancer and diabetes development. Nutr Diabetes 7(3):e249. doi: 10.1038/nutd.2016.55.

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 - nº10350840419

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

www.biosys.com.br