

## **MassTox IMMUNOSUPPRESSANTS IN WHOLE BLOOD** (**MassTox Imunossuppressores em sangue total**)

**Reagente diagnóstico para determinação quantitativa de ciclosporina A, tacrolimus, everolimus e sirolimus em amostras de sangue total em EDTA por LC-MS/MS (cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa).**

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

| Artigo | Apresentação   |
|--------|--|
| 93000  | Kit Reagente por LC-MS/MS (Cromatografia líquida - espectrofotômetro de massa / espectrofotômetro de massa) para análise da ciclosporina A, everolimus, sirolimus, e tacrolimus no sangue total. |

**Para informações detalhadas sobre o método e procedimentos, favor consultar o Manual de Instruções Masstox Imunossuppressants in whole blood no site [www.biosys.com.br](http://www.biosys.com.br).**

### SUMÁRIO

O kit é um dispositivo de diagnóstico *in vitro*, a ser utilizado nos laboratórios clínicos para a detecção quantitativa de ciclosporina A, everolimus, sirolimus e tacrolimus em sangue total (EDTA) por cromatografia líquida-espectrometria de massa. É indicado como um teste de acompanhamento em pacientes em tratamento com imunossuppressores e como uma ajuda para garantir os níveis das drogas dentro da faixa terapêutica.

### MÉTODO

Cromatografia líquida acoplada a espectrofotômetro de massa em tandem (LC-MS/MS).

### PRINCÍPIO

A preparação manual da amostra é limitada a um simples e eficaz processo de precipitação de proteínas. Os analitos são enriquecidos, e as substâncias interferentes são removidas através de uma coluna de captura (Trap Column). A separação cromatográfica é então realizada por uma coluna de análise ligada a uma válvula de 6 portas na posição 2, ou de 10 portas na posição 2. O uso de padrões internos deuterados garante a precisão e a robustez do método e compensa os efeitos da matriz (tal como a supressão de íons).

### REAGENTES FORNECIDOS NO KIT

Componentes e Composições:

| Componente                                       | Composição   | 400 testes                         | 1200 testes                         |
|--|--|------------------------------------|-------------------------------------|
| Fase móvel A (Mobile Phase)                      | Metanol 25%  | 1000 mL                            | 3 x 1000 mL                         |
| Fase móvel B (Mobile Phase)                      | Metanol 50-100%,<br>Tetrahidrofurano<br>no<br>≤ 2,5% | 1000 mL                            | 3 x 1000 mL                         |
| Solução de Lavagem (Rinsing Solution)            | Metanol 25-50%                                       | 1000 mL                            | 2 x 1000 mL                         |
| Reagente de Precipitação (Precipitation Reagent) | Acetonitrila 50-100%                                 | 100 mL                             | 3 x 100 mL                          |
| Tampão de extração (Extraction Buffer)           | Metanol 10-25%                                       | 40 mL                              | 3 x 40 mL                           |
| Internal Standard Set                            | IS (Ciclosporina A-d4;<br>Everolimus-d4;             | 1 conjunto<br><br>(IS 4 x 2,5 ml + | 3 conjuntos<br><br>(IS 4 x 2,5 ml + |

|                                    |   |                                 |                                 |
|------------------------------------|---|---------------------------------|---------------------------------|
|                                    | Sirolimus-d3;<br>Tacrolimus-13C d2)<br><br>Tampão de reconstituição<br>:<br>propano-2-ol 25-50%;<br>ácido edético 50-100% | Tampão reconstituído 1 x 10 ml) | Tampão reconstituído 1 x 10 ml) |
| Frascos de reação (Reaction vials) | -   | 4 x 100 unidades                | 12 x 100 unidades               |

### INSTRUÇÕES DE ARMAZENAMENTO E ESTABILIDADE DOS REAGENTES

Os reagentes não abertos são estáveis até a data de validade indicada nos rótulos, desde que as condições de armazenamento estabelecidas sejam obedecidas.

| Produto                     | Temperatura     |
|-----------------------------|-----------------|
| Fase móvel A                | +18 a +30°C     |
| Fase móvel B                | +18 a +30°C     |
| Solução de lavagem          | +18 a +30°C     |
| Reagente de precipitação    | +18 a +30°C     |
| Tampão de Extração          | +18 a +30°C     |
| Conjunto de Padrão interno: |                 |
| • IS (Padrão interno)       | Abaixo de -18°C |
| • Tampão de reconstituição  | Abaixo de -18°C |
| Frascos de reação           | +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 e B, a Solução de Lavagem, o Reagente de Precipitação, o Padrão Interno reconstituído, o Tampão de Extração e o Tuning Mix contêm solventes orgânicos e devem ser descartados como resíduos químicos livres de halogênio. Os resíduos das amostras preparadas, assim como de controles e calibradores devem ser descartados como lixo potencialmente infeccioso.

Descarte de acordo com as diretrizes e regulamentos locais em vigor.

## PREPARO DOS REAGENTES

**Fase Móvel A e Fase Móvel B:** prontos para uso.

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

**Reagente de Precipitação:** pronto para uso.

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

### Padrão Interno (liofilizado)

1. Descongelar um frasco de Padrão Interno (93004) liofilizado
2. Adicionar 2,5 ml de Tampão de reconstituição (93006)
3. Fechar com uma tampa preta fornecida e deixar por cerca de 5 minutos à temperatura ambiente, agitar cuidadosamente ocasionalmente até homogeneização do conteúdo. **Evitar a luz direta!**

**NOTA:** O Tampão de reconstituição contém aditivos de estabilização. Para garantir a estabilidade do Padrão Interno, deve-se usar o Tampão de reconstituição.

**Estabilidade do Padrão Interno reconstituído:** o Padrão Interno reconstituído é estável por até 2 semanas se mantido bem fechado, refrigerado em temperatura entre 2 e 8°C e protegido da luz. Para períodos maiores de armazenamento (máximo 3 meses), aliquotar e conservar congelado (abaixo de -18°C).

## MATERIAIS REQUERIDOS, NÃO FORNECIDOS NO KIT

Coluna analítica equilibrada (Chromsystems art. 93100).

Coluna Trap equilibrada (Chromsystems art. 93110).

Immunosuppressants whole blood control, Four-level (I + II + III + IV) (Chromsystems art. 0081).

6plus1 Multilevel Calibrator Set Immunosuppressants in Whole Blood

(Chromsystems art. 28039).

Água tipo I ou grau HPLC.

## AMOSTRA

Deverão ser analisadas amostras de sangue total colhidas em EDTA.

**Estabilidade da amostra:** as amostras coletadas desta forma são estáveis por 7 dias se mantidas refrigeradas, em temperatura entre +2 e +8°C.

## PROCEDIMENTO DO TESTE

### Ajustes do instrumento:

Amostrador:

Volume de injeção: 5 – 25 µl (depende do equipamento)

Tempo de corrida: 4,5 min

Temperatura da coluna: 70°C (forno para coluna)

Solução de lavagem

Solução de lavagem (93009)

para o injetor:

### Fluxo de gradiente:

| Tempo (min) | Concentração de Fase Móvel B (%) | Fluxo (ml/min) | Posição da válvula |
|-------------|----------------------------------|----------------|--------------------|
| 0,00        | 0                                | 1,0            | Trap               |
| 1,00        | 0                                |                |                    |
| 1,01        | 55                               | 0,6            | MS/MS              |
| 1,75        | 55                               |                |                    |
| 1,76        | 98                               |                |                    |
| 3,25        | 98                               |                |                    |
| 3,50        | 0                                |                |                    |

### Procedimento de preparo de amostras:

Utilizar os tubos de reação que acompanham o kit, para que as amostras sejam protegidas da exposição à luz ambiente.

1. Pipetar 50µl de amostra/calibrador/controle ao frasco de reação de 1,5 mL

2. Adicionar 25µl de Padrão Interno (IS) reconstituído.

3. Adicionar 100 µL de Tampão de extração e agitar em vortex por 10 segundos, incubar 2 minutos à temperatura ambiente

4. Adicionar 250 µL de reagente de precipitação e agitar em vortex por 1 minuto, incubar 2 minutos à temperatura ambiente

5. Centrifugar por 5 min a 15000 g.

6. Transferir o sobrenadante para um frasco do amostrador e injetar 5 a 25 µL do sobrenadante no sistema de HPLC-MS/MS.

Controles devem ser incluídos em todas as séries de análise para monitorar a exatidão e precisão do sistema.

Para determinar o volume de injeção ótimo, injetar volumes crescentes de 5 a 25 µL do calibrador 1 (28031) preparado até que a intensidade de sinal requerida seja obtida. Então usar o calibrador 6 (28036) preparado para ter certeza que todos os analitos estejam dentro da variação de trabalho linear do sistema MS/MS.

### Estabilidade das amostras preparadas

As amostras preparadas podem ser mantidas por 2 dias a temperatura ambiente (+20 a +25°C) ou refrigeradas (+2 a +8°C) por 5 dias (**em frasco de vidro protegidas da luz**).

Para períodos maiores de armazenamento (máximo de 6 semanas), congelar (abaixo de -18°C).

### MRMs dos analitos e IS (padrão interno):

A tabela abaixo inclui todas as MRMs para os analitos e os padrões internos deuterados. Todas as substâncias são medidas em modo de ionização positivo. É utilizado como precursor um ião amônio "adduct" [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

| Analito                                   | Fórmula molecular  | Massa exata (g/mol) | MRM               |
|---|--|---------------------|-------------------|
| Ciclosporina A                            | C <sub>62</sub> H <sub>111</sub> N <sub>11</sub> O <sub>12</sub>                   | 1201,8              | 1219,9<br>→1202,8 |
| Ciclosporina A-d <sub>4</sub>             | C <sub>62</sub> H <sub>107</sub><br>D <sub>4</sub> N <sub>11</sub> O <sub>12</sub> | 1205,8              | 1223,9<br>→1206,8 |
| Everolimus                                | C <sub>53</sub> H <sub>83</sub> NO <sub>14</sub>                                   | 957,6               | 975,6 →<br>908,5  |
| Everolimus-d <sub>4</sub>                 | C <sub>53</sub> H <sub>79</sub> D <sub>4</sub> NO <sub>14</sub>                    | 961,6               | 979,6 →912,5      |
| Sirolimus                                 | C <sub>51</sub> H <sub>79</sub> NO <sub>13</sub>                                   | 913,6               | 931,6 →864,5      |
| Sirolimus-d <sub>3</sub>                  | C <sub>51</sub> H <sub>76</sub> NO <sub>13</sub> D <sub>3</sub>                    | 916,6               | 934,6 → 864,5     |
| Tacrolimus                                | C <sub>44</sub> H <sub>69</sub> NO <sub>12</sub>                                   | 803,5               | 821,5 →768,6      |
| Tacrolimus- <sup>13</sup> Cd <sub>2</sub> | C <sub>43</sub> <sup>13</sup> CH <sub>67</sub><br>D <sub>2</sub> NO <sub>12</sub>  | 806,5               | 824,5 →771,6      |

As massas listadas acima servem somente como um guia. A posição exata do sinal máximo para cada pico de massa varia de sistema para sistema MS e deve ser determinada individualmente e otimizada, pelo menos com uma casa decimal.

## CÁLCULOS

$$C_{\text{Amostra}} = \frac{(A_{\text{amostra}} / IS_{\text{amostra}}) - b}{a}$$

Área/altura do pico do analito A no cromatograma MRM =  $A_{\text{amostra}}$

Área/altura do pico do padrão interno (IS) no cromatograma MRM =  $IS_{\text{amostra}}$

Inclinação da curva de calibração = a

Intercepção Y da curva de calibração = b

Fatores de conversão:

| Analito        | nmol/L para µg/L | µg/L para nmol/L |
|----------------|------------------|------------------|
| Ciclosporina A | 1,202            | 0,832            |
| Everolimus     | 0,958            | 1,044            |
| Sirolimus      | 0,914            | 1,094            |
| Tacrolimus     | 0,804            | 1,244            |

## CALIBRADORES E CONTROLES

A Chromsystems disponibiliza os seguintes produtos:

| Produto   | Apresentação   |
|---|----------------|
| 6plus1 Multilevel Calibrator Set<br>Immunosuppressants in Whole Blood     | 7 x 2 mL       |
| Immunosuppressants Whole Blood<br>Control, Four-level (I + II + III + IV) | 4 x (2 x 2 mL) |

## CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO

Os estudos foram realizados utilizando-se os seguintes espectrômetros de massa:

- AB Sciex API4000
- Waters TQD
- Thermo TSQ Ultra

O uso do kit em outras plataformas deve ser validado pelo próprio laboratório.

## Recuperação

| Analito        | API 4000 (%) | TSQ Ultra (%) | Waters TQD (%) |
|----------------|--------------|---------------|----------------|
| Ciclosporina A | 95,2         | 89,5          | 96,9           |
| Everolimus     | 100,6        | 94,7          | 97,8           |
| Sirolimus      | 105,1        | 96,6          | 96,2           |
| Tacrolimus     | 107,8        | 97,7          | 96,1           |

## Linearidade e limite de detecção

O método é linear do LLOQ até o limite superior indicado abaixo:

| Analito        | API 4000 (ug/L) | TSQ Ultra (ug/L) | Waters TQD (ug/L) | Linearidade de até (ug/L) |
|----------------|-----------------|------------------|-------------------|---------------------------|
| Ciclosporina A | 5               | 5                | 5                 | 2000                      |
| Everolimus     | 0,5             | 1                | 1                 | 80                        |
| Sirolimus      | 0,5             | 1                | 1                 | 80                        |
| Tacrolimus     | 0,5             | 0,5              | 0,5               | 80                        |

## Precisão intra-ensaio:

A determinação da precisão intra-ensaio foi determinada para 4 concentrações diferentes pelas médias de múltiplos preparos (n=10) do mesmo espécime:

### API 4000

| Analito        | CV % (Concentração µg/L) |            |            |            |
|----------------|--------------------------|------------|------------|------------|
| Ciclosporina A | 3.8 (69.4)               | 2.5 (235)  | 1.8 (522)  | 1.9 (1190) |
| Everolimus     | 4.6 (2.8)                | 4.4 (5.0)  | 3.9 (10.1) | 3.4 (34.9) |
| Sirolimus      | 5.5 (3.3)                | 2.1 (11.1) | 3.9 (21.4) | 3.0 (42.0) |
| Tacrolimus     | 3.6 (2.7)                | 2.5 (7.4)  | 4.0 (15.6) | 2.8 (33.6) |

### TSQ Quantum Ultra

| Analito        | CV % (Concentração µg/L) |            |            |            |
|----------------|--------------------------|------------|------------|------------|
| Ciclosporina A | 2,9 (53,2)               | 2,1 (276)  | 1,9 (514)  | 1,5 (1111) |
| Everolimus     | 5,6 (2,3)                | 4,1 (4,4)  | 4,2 (8,5)  | 1,8 (28,8) |
| Sirolimus      | 6,0 (2,9)                | 4,4 (10,1) | 2,9 (20,4) | 2,9 (38,5) |
| Tacrolimus     | 3,5 (2,6)                | 3,4 (7,3)  | 2,5 (16,7) | 1,6 (34,2) |

### WATERS TQD

| Analito        | CV % (Concentração µg/L) |            |            |            |
|----------------|--------------------------|------------|------------|------------|
| Ciclosporina A | 2,8 (53,2)               | 1,3 (276)  | 1,4 (522)  | 1,1 (1190) |
| Everolimus     | 8,8 (2,3)                | 4,6 (4,4)  | 3,6 (10,1) | 4,0 (34,9) |
| Sirolimus      | 5,5 (2,9)                | 6,5 (10,1) | 4,3 (21,4) | 2,9 (42,0) |
| Tacrolimus     | 3,0 (2,6)                | 3,6 (7,3)  | 2,0 (15,6) | 2,7 (33,6) |

## Precisão inter-ensaio:

A precisão inter-ensaio foi determinada para 4 concentrações diferentes pelas médias de múltiplos preparos (n=10) do mesmo espécime em 10 dias diferentes:

### API 4000

| Analito        | CV % (Concentração µg/L) |            |            |            |
|----------------|--------------------------|------------|------------|------------|
| Ciclosporina A | 3,2 (69,4)               | 2,9 (235)  | 3,0 (522)  | 2,8 (1190) |
| Everolimus     | 7,1 (2,8)                | 5,5 (5,0)  | 5,4 (10,1) | 4,0 (34,9) |
| Sirolimus      | 6,7 (3,3)                | 4,5 (11,1) | 4,2 (21,4) | 4,0 (42,0) |
| Tacrolimus     | 4,7 (2,7)                | 3,5 (7,4)  | 3,6 (15,6) | 3,3 (33,6) |

### TSQ Quantum Ultra

| Analito        | CV % (Concentração µg/L) |            |            |            |
|----------------|--------------------------|------------|------------|------------|
| Ciclosporina A | 5,6 (53,2)               | 6,1 (276)  | 6,0 (514)  | 5,2 (1111) |
| Everolimus     | 8,3 (2,3)                | 5,1 (4,4)  | 5,1 (8,5)  | 4,8 (28,8) |
| Sirolimus      | 7,8 (2,9)                | 5,2 (10,1) | 4,8 (20,4) | 4,8 (38,5) |
| Tacrolimus     | 5,5 (2,6)                | 3,8 (7,3)  | 3,7 (16,7) | 2,6 (34,2) |

### WATERS TQD

| Analito        | CV % (Concentração µg/L) |            |            |            |
|----------------|--------------------------|------------|------------|------------|
| Ciclosporina A | 2,3 (53,2)               | 2,0 (276)  | 1,8 (522)  | 1,9 (1190) |
| Everolimus     | 11,0 (2,3)               | 8,4 (4,4)  | 5,3 (10,1) | 4,9 (34,9) |
| Sirolimus      | 10,4 (2,9)               | 5,5 (10,1) | 4,7 (21,4) | 4,8 (42,0) |
| Tacrolimus     | 5,4 (2,6)                | 4,0 (7,3)  | 3,7 (15,6) | 3,1 (33,6) |

## Interferentes endógenos

Amostras potencialmente problemáticas foram analisadas para verificar a interferência nos testes por presença de hemólise, icterícia e lipemia.

Os experimentos foram realizados com concentrações dos analitos em níveis subterapêuticos. As amostras foram sobrecarregadas com concentrações conhecidas dos imunossuppressores nas seguintes concentrações:

|                 |           |
|-----------------|-----------|
| Ciclosporina A: | 42,6 µg/L |
| Tacrolimus:     | 1,3 µg/L  |
| Sirolimus:      | 2,0 µg/L  |
| Everolimus:     | 1,4 µg/L  |

Em muitos casos não houve influência significativa da matriz nos resultados quantitativos.

Apenas algumas amostras apresentaram desvios maiores que 15%.

| Analito        | Número de amostras com desvio >15% (porcentagem com desvio >15%) |                 |                 |
|----------------|--|-----------------|-----------------|
|                | hemolítica (n=25)  | Lipêmica (n=25) | Ictérica (n=24) |
| Ciclosporina A | 4 (16)   | 7 (28)          | 2 (8)           |
| Everolimus     | 1 (4)  | 4 (16)          | 4 (17)          |
| Sirolimus      | 0 (0)  | 0 (0)           | 1 (4)           |
| Tacrolimus     | 1 (4)  | 1 (4)           | 0 (0)           |

**Obs:** exceto 2 amostras lipêmicas para ciclosporina A, nenhuma das demais amostras com desvio >15% foi >25%.

Não se observou correlação entre as quantidades de bilirrubina, hemoglobina e lipídeos e os desvios observados (comparado a matriz livre) das drogas imunossupressoras testadas.

## Interferência de drogas

Foram testadas 53 drogas comumente utilizadas na clínica. Amostras de sangue foram sobrecarregadas com as mesmas. Nenhum desvio >15% foi observado pela presença das drogas citadas abaixo nas concentrações relevantes das mesmas.

**Não houve interferência a 1 mg/mL de:**

Acetazolamida, aciclovir, ampicilina, anfotericina B, ampicilina, azatioprina, captopril, carbamazepina, cefasloprina, cloranfenicol, cimetidina, ciprofloxacino, digitoxina, digoxina, disopiramide, eritromicina, furosemida, ganciclovir, gentamicina, ibuprofeno, intralipídeo, itraconazol, kanamicina, cetoconazol, lidocaína, meticilina, metilprednisolona, metoprolol, ácido micofenólico, N-acetilprocainamida, badolol, neomicina, nifedipina, omeprazol, paracetamol, penicilina G, penicilina V, fenitoína, prazosin, prednisona, prednisolona, procainamida, propranolol, ranitidina, ácido salicílico, espectinomicina, estereptomicina, tobramicina, triamterene, ácido valpróico, vancomicina, verapamil.

**Não houve interferência a 50 ug/mL de:**

Ganciclovir

**LIMITAÇÕES CLÍNICAS**

Não há valores universais estabelecidos para ciclosporina A, everolimus, sirolimus e tacrolimus em sangue total. Valores obtidos com diferentes métodos de ensaio não podem ser usados de forma intercambiável. Os laboratórios devem incluir a identificação do método utilizado para o ensaio com o objetivo de auxiliar a interpretação dos resultados.

Valores individuais não podem ser usados como únicos indicadores para realizar mudanças no regime de tratamento. Cada paciente deve ser completamente avaliado clinicamente antes de serem feitos ajustes no tratamento, e cada usuário deve estabelecer seus ou suas faixas, baseado em avaliações clínicas. É recomendado o uso consistente de um ensaio para pacientes individuais. Fatores de conversão obtidos de comparações entre métodos de ensaios não devem ser utilizados para prever valores individuais dos pacientes.

A complexidade do estado clínico, diferenças individuais em sensibilidade aos imunossupressores e efeitos nefrotóxicos da ciclosporina A, everolimus, sirolimus, e tacrolimus, a coadministração de outros imunossupressores, o tipo de transplante, o tempo pós-transplante, e um número de outros fatores contribuem para diferentes requerimentos para níveis ótimos sanguíneos desses imunossupressores.

**VALORES DE REFERÊNCIA****Ciclosporina A: faixa terapêutica para sangue total (µg/l) [2, 3]**

|                        | Terapia Inicial (µg/L) | Terapia de manutenção (µg/L) |
|------------------------|------------------------|------------------------------|
| Transplante renal      | 150 - 225              | 100 - 150                    |
| Transplante hepático   | 225 - 300              | 100 - 150                    |
| Transplante de coração | 250 - 350              | 150 - 250                    |

**Everolimus: faixa terapêutica para sangue total (µg/l) [2, 3]**

|   | Mínimo (µg/L) |
|---|---------------|
| Paciente com transplante de rim - terapia tripla com ciclosporina A, corticosteróides, e everolimus | 3 - 8         |

**Sirolimus: faixa terapêutica para sangue total (µg/l)**

|  | Mínimo (µg/L) |
|--|---------------|
| Transplante de rim [2]   |               |
| • Combinação de esteróides e micofenolato de mofetil (MMF)         | 5 - 10        |
| • Combinação de esteróides sem micofenolato de mofetil (MMF)       | 8 - 12        |
| Transplante de rim [3]   |               |
| • Terapia tripla com ciclosporina A, corticosteróides, e sirolimus | 4 - 12        |
| • Terapia dupla com corticosteróides e sirolimus                   | 12 - 20       |
| Transplante de fígado [3]  |               |
| • Terapia com ciclosporina A ou tacrolimus, sirolimus, e,          | 3 - 6         |

|  |       |
|--|-------|
| quando apropriado, corticosteróides                            |       |
| • Terapia com sirolimus e, quando apropriado, corticosteróides | 5 - 8 |

**Tacrolimus: faixa terapêutica para sangue total (µg/l)**

|                        | Terapia Inicial (µg/L) |      | Manutenção da terapia (µg/L) |      |
|------------------------|------------------------|------|------------------------------|------|
|                        | [2]                    | [3]  | [2]                          | [3]  |
| Transplante renal      | 10-15                  | 9-13 | 5-10                         | 4-9  |
| Transplante hepático   | 10-15                  | 9-13 | 5-10                         | 4-9  |
| Transplante de coração | 10-18                  | 9-15 | 8-15                         | 7-13 |

Todas as faixas terapêuticas listada aqui são retiradas da literatura. Entretanto, não há valores universais estabelecidos para ciclosporina A, everolimus, sirolimus e tacrolimus em sangue total. Valores obtidos com diferentes métodos de ensaio não podem ser usados de forma intercambiável. Os laboratórios devem incluir a identificação do método utilizado para o ensaio com o objetivo de auxiliar a interpretação dos resultados.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke: Allgemeine und spezifische Pharmakologie und Toxikologie, 9<sup>th</sup> Edition, Elsevier, Munich (2005)
2. Gressner AM, Arndt T (eds). Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik 2. Aufl, Springer Medizin Verlag, Heidelberg (2013)
3. Thomas L (ed). Labor und Diagnose, 8 Aufl, Verlag TH-Books, Frankfurt/Main (2012).

**Símbolos Usados**

Fabricante



Limites de temperatura



Diagnóstico in vitro



Cuidado, consulte documentos anexos



Consulte instruções de uso



Material Reciclável



Não rejeitar diretamente para o ambiente



Lote



Data de Fabricação



Validade



Risco Biológico



Altamente tóxico



Corrosivo



Nocivo

Fabricado por: Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH  
 Importado e Distribuído por: BioSys Ltda  
 Rua Coronel Gomes Machado, 358, Centro, Niterói, RJ  
 Cep: 24020-112  
 CNPJ: 02.220.795/0001-79  
 MS - nº 10350840243  
 SAC: [sac@biosys.com.br](mailto:sac@biosys.com.br) - (21) 3907-2534 / 0800 015 1414  
[www.biosys.com.br](http://www.biosys.com.br)