

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

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

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

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

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

### SUMÁRIO

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

### MÉTODO

Deteção por espectrometria de massa em *tandem*.

### PRINCÍPIO

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

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

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

### REAGENTES

Componentes e Composições:

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

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

### INSTRUÇÕES DE ARMAZENAMENTO E ESTABILIDADE DOS REAGENTES

Os reagentes não abertos são estáveis até a data de validade indicada no rótulo, desde que as condições de armazenamento estabelecidas sejam obedecidas. A tabela abaixo mostra a temperatura de armazenagem dos reagentes do kit.

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

### CUIDADOS E PRECAUÇÕES

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

### GARANTIA

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

### DESCARTE

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

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

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

## PREPARO DOS REAGENTES

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

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

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

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

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

### Estabilidade dos calibradores reconstituídos:

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

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

**MassCheck® Plasma Control (Controles em plasma):** Os controles **MassCheck®** (artigos 0253/XT e 0254/XT) são submetidos ao mesmo processo de preparo de amostras de pacientes. Os controles preparados são incluídos em cada série de analitos para verificar se a análise foi realizada corretamente. **Para reconstituir os controles liofilizados pipete exatamente 1.0 ml de água de alta pureza em cada um dos frascos.** Deixe os frascos em temperatura ambiente por aproximadamente 10-15 min, mexendo ocasionalmente e gentilmente até que o conteúdo dos frascos esteja homogêneo. As concentrações a serem obtidas dependem do lote e são fornecidas na bula em inglês que acompanha os controles.

### Estabilidade dos Controles reconstituídos:

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

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

## MATERIAIS REQUERIDOS, MAS NÃO FORNECIDOS

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

## AMOSTRA

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

O tempo de armazenamento é de até 2 semanas a +2 a +8°C. Para períodos maiores de armazenamento congele a temperaturas abaixo de -18°C por no máximo 2 meses.

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

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

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

### Preparo das amostras

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

### Estabilidade das amostras preparadas:

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

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

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

## PROCEDIMENTOS DO TESTE

### Otimização das massas

Utilizar o Tuning Mix para otimização das massas.

Os MRMs podem ser ajustados da seguinte forma:

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

### Ajustes do instrumento:

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

### Perfil de gradiente:

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

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

### Diluição e volumes de injeção

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

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

Diluição	Diluição média	Volume de injeção
Não diluído	-	0,5-50 µL
1+1	Tampão de diluição 2	
1+2	Tampão de diluição 2	

### MRMs dos analitos e dos padrões internos

#### Transcrições MRM recomendadas (modo ionização positiva)

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

#### Transcrições MRM recomendadas (modo ionização negativa)

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

### DESEMPENHO / CARACTERÍSTICAS

#### Linearidade / limite de quantificação

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

Analito	Limite inferior mg/L	Limite superior mg/L
Anidulafungina	0,269	20,0
Caspofungina	0,153	27,6
Fluconazol	0,035	37,5
5-Flucitosina	1,16	250
Isavuconazole	0,219	44,0
OH-Itraconazol	0,043	5,26
Itraconazol	0,009	4,0
Cetoconazol	0,039	25,0
Micafungina	1,02	130
Posaconazol	0,068	10,0
Voriconazol	0,065	16,0

#### Recuperação

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

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

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

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

#### Precisão (repetibilidade e precisão intra-laboratorial)

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

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

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

### Reprodutibilidade

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

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

### FAIXAS TERAPÊUTICAS

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

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

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

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

\*para aspergilose invasiva; \*\* somente itraconazol

### INTERFERENTES

Na presença das seguintes substâncias podem ocorrer interferências:

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

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

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

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

#### **Drogas comumente usadas e compostos relacionados à estrutura:**

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

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

#### **Sistemas de amostragem de plasma:**

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

#### **Literatura**

1. Ludwig R, Regenthal R (Hrsg). Akute Vergiftungen und Arzneimittellüberdosierungen. 11. Aufl, WVG Stuttgart, (2015).
2. Andes D, Pascual A, Marchetti O. (2009) Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother* **53**(1): 24-34.
3. Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A. (2012) Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. *Crit Care* **16**(4): R136. Published online 2012 July 26. doi: 10.1186/cc11441
4. TIAFT reference blood level list of therapeutic and toxic substances. September 2004
5. Radboud University Medical Center Nijmegen. Fungal Pharmacology Website: Pharmacokinetic properties (Stand März 2020). [www.fungalpharmacology.org/pk](http://www.fungalpharmacology.org/pk).
6. MedTech Europe. Clinical evidence requirements for CE certification under the In-Vitro Diagnostic Regulation in the European Union. May 2020.

#### **Símbolos Usados**



**Fabricado por: Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH**

**Importado e Distribuído por: BioSys Ltda**

**Rua Coronel Gomes Machado, 358, Centro, Niterói, RJ**

**Cep: 24020-112**

**CNPJ: 02.220.795/0001-79**

**MS – nº 10350840346**

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

**[www.biosys.com.br](http://www.biosys.com.br)**