

É exclusivamente destinado à exportação – não se destina a venda nos EUA

ARK™ Methylphenidate Metabolite Assay

Leia este folheto informativo da ARK Diagnostics, Inc. antes de utilizar o Ensaio do metabólito de metilfenidato ARK. As instruções constantes no folheto informativo têm de ser rigorosamente observadas. O ensaio proporciona um procedimento de rastreio analítico simples e rápido para a detecção do metabólito de metilfenidato na urina. Não é possível garantir a fiabilidade dos resultados do ensaio caso não se observem as instruções constantes neste folheto informativo.

Comunique ao fabricante qualquer incidente grave que tenha ocorrido relativamente ao dispositivo, assim como à autoridade competente adequada.

Assistência ao cliente



ARK Diagnostics, Inc.

48089 Fremont Blvd
Fremont, CA 94538 USA
Tel: 1-877-869-2320
Fax: 1-510-270-6298

customersupport@ark-tdm.com

www.ark-tdm.com
SRN: US-MF-000023925



2797











EC REP

Emergo Europe
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
The Netherlands

CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Switzerland

Símbolos utilizados

	Código do lote	 YYYY-MM-DD	Data de validade
	Número de Catálogo		Fabricante
	Representante Autorizado	 2797	Marcação CE com número do organismo notificado
	Consulte as Instruções de Utilização		Reagente 1 / Reagente 2
	Limite de temperatura		Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>
Rx Only	Para uso exclusivo sujeito a receita médica		

1 Nome

ARK™ Methylphenidate Metabolite Assay

2 Utilização prevista

O Ensaio do metabólito de metilfenidato ARK é um imunoenensaio destinado à determinação qualitativa e/ou semiquantitativa do metabólito de metilfenidato na urina humana, com uma concentração limiar de 100 ng/mL. O ensaio destina-se a ser utilizado em laboratórios com analisadores automáticos de química clínica. Este dispositivo para diagnóstico *in vitro* é de uso exclusivo sujeito a receita médica.

O modo semiquantitativo tem a finalidade de (1) permitir aos laboratórios determinar uma diluição adequada da amostra para confirmação através de um método confirmatório, como por exemplo cromatografia de gases acoplada a espectrometria de massas (GC/MS) ou cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas em simultâneo (LC-MS/MS), ou (2) permitir aos laboratórios estabelecer procedimentos de controlo de qualidade.

O Ensaio do metabólito de metilfenidato ARK proporciona apenas um resultado de teste analítico preliminar. Terá de utilizar-se um método químico alternativo mais específico para obter um resultado analítico confirmado. A cromatografia de gases acoplada a espectrometria de massas (GC/MS) ou cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas em simultâneo (LC-MS/MS) é o método de confirmação preferencial. Deve usar-se de consideração clínica e discernimento profissional com qualquer resultado de teste a um fármaco, sobretudo quando o resultado do teste preliminar é positivo.

3 Resumo e explicação do teste

O metilfenidato (Ritalin®) é um estimulante ligeiro do sistema nervoso central utilizado no tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH)¹. O metilfenidato, uma substância da lista II da Lei das Substâncias Controladas dos Estados Unidos², tem um elevado potencial de abuso devido às suas propriedades farmacológicas semelhantes às das anfetaminas e da cocaína³. O metilfenidato é metabolizado principalmente através da desesterificação em ácido ritalínico (metabolito do metilfenidato) com 80% da dose excretada na urina como ácido ritalínico^{3,4}, e menos de 11% excretada na urina como metilfenidato inalterado^{4,5}.

4 Princípios do procedimento

O Ensaio do metabólito de metilfenidato ARK é uma técnica de imunoenensaio enzimático homogéneo, utilizada para a análise do metabólito de metilfenidato na urina humana. O ensaio baseia-se na competição, pelos locais de ligação ao anticorpo, entre o fármaco presente na amostra e o fármaco marcado com a enzima glicose-6-fosfato desidrogenase recombinante (rG6PDH). À medida que se dá a ligação deste último ao anticorpo, a actividade enzimática diminui. Na presença de fármaco proveniente da amostra, a actividade enzimática aumenta, sendo directamente proporcional à concentração do fármaco. A enzima activa

converte a nicotinamida-adenina dinucleótido (NAD) em NADH na presença da glicose-6-fosfato (G6P), o que resulta numa alteração da absorvância, que é medida através de espectrofotometria. A G6PDH endógena não interfere porque a coenzima NAD funciona apenas com a enzima bacteriana usada no ensaio.

5 Reagentes

REF	Descrição do Produto	Quantidade/Volume
5042-0001-00	ARK Methylphenidate Metabolite Assay Reagente R1 – Anticorpo/Substrato Anticorpos policlonais de coelho contra o metabólito de metilfenidato, glicose-6-fosfato, nicotinamida adenina dinucleótido, seralbumina bovina, azida sódica e estabilizadores	1 x 28 mL
	Reagente R2 – Enzima Derivado do metabólito de metilfenidato, marcado com glicose-6-fosfato desidrogenase recombinante (rG6PDH), seralbumina bovina, tampão, azida sódica e estabilizadores	1 x 14 mL

Manuseamento e armazenamento do reagente

Os reagentes para o Ensaio do metabólito de metilfenidato ARK são fornecidos na forma líquida, pronta a usar, e podem ser usados imediatamente depois de retirar do frigorífico. Quando não estiverem a uso, os reagentes têm de ser armazenados a 2 – 8°C (36 – 46°F), na posição vertical e com as tampas de rosca bem fechadas. Se armazenados conforme as instruções, os reagentes são estáveis até à data de validade impressa no rótulo. Não congelar os reagentes. Evitar a exposição prolongada a temperaturas acima de 32°C (90°F). **O armazenamento inadequado de reagentes pode afectar o desempenho do ensaio.**

Os produtos do metabólito de metilfenidato ARK contêm ≤ 0,09% de azida sódica. Como medida de precaução, a canalização afectada e a instrumentação devem ser devidamente enxaguadas com água para mitigar a possível acumulação de azidas metálicas explosivas. Não são necessárias precauções especiais para o manuseamento dos outros componentes do ensaio.

6 Advertências e precauções

- Para utilização em diagnóstico *in vitro*. Requer prescrição médica.
- Os reagentes R1 e R2 são fornecidos como conjunto, e não devem ser trocados com reagentes com números de lote diferentes.
- Não utilizar os reagentes após o fim do prazo de validade.
- Os reagentes contêm ≤ 0,09% de azida sódica.

7 Colheita de amostras e preparação para análise

- Cada laboratório é responsável por fornecer uma amostra válida para análise segundo os respectivos procedimentos de qualidade.
- É necessária urina humana. Trate como sendo material potencialmente infeccioso.

- Proceda à colheita de urina utilizando os frascos e procedimentos de amostragem padrão. Deve ter-se o cuidado de preservar a integridade química e física da amostra de urina, desde o momento da colheita até ao momento do ensaio, incluindo durante o transporte. Sugere-se a utilização de amostras frescas de urina.
- Tape a amostra de urina imediatamente após a colheita, conserve-a refrigerada a 2-8°C (36–46°F) e proceda ao ensaio nos 7 dias após a colheita. Se não for possível realizar o ensaio no prazo de 7 dias, conserve a amostra de urina congelada, a -20°C⁶.
- Não induzir a formação de espuma e evitar congelamento e descongelamento repetidos para preservar a integridade da amostra desde o momento da sua colheita até ao ensaio.
- A presença de bolhas ou espuma nas amostras pode levar a uma entrega de amostra incompleta e a resultados incorretos.
- As amostras congeladas terão de ser descongeladas e devidamente agitadas antes da análise.
- Antes de testar, centrifugue as amostras que apresentem elevada turbidez ou matéria particulada visível.
- Cada laboratório deve consultar a literatura disponível e os dados internos relativos à estabilidade das amostras. O intervalo de pH recomendado para as amostras de urina é de 4,0 – 11,0⁷.
- Caso haja suspeita de adulteração da amostra, obtenha outra amostra para teste. A adulteração das amostras de urina pode afectar o resultado do teste.

8 Procedimento

Materiais fornecidos

Ensaio do metabólito de metilfenidato ARK – REF 5042-0001-00

Materiais necessários – Fornecidos separadamente

Calibrador do metabólito de metilfenidato ARK – REF 5042-0002-00

Calibrador A (Negativo) do metabólito de metilfenidato ARK – REF 5042-0002-01

Calibrador B (Limiar) do metabólito de metilfenidato ARK – REF 5042-0002-02

Controlos de qualidade – Controlo do metabólito de metilfenidato ARK – REF 5042-0003-00

Instrumentação

Antes de serem usados, os reagentes R1 e R2 podem precisar de ser transferidos para recipientes específicos do analisador. Evite a contaminação cruzada de R1 e R2. Muitos analisadores automatizados de química clínica com determinação fotométrica da taxa a 340 nm são adequados. Consulte a folha de aplicação específica do analisador para a programação do Ensaio do metabólito de metilfenidato de ARK, disponível junto do seu distribuidor ou da Assistência ao Cliente da ARK. As Folhas de Protocolo de Aplicação que ostentam a marcação CE foram verificadas pelo fabricante. O laboratório tem a responsabilidade de

proceder a toda a validação adequada para a utilização do ensaio com outras configurações ou outros analisadores.

Consulte o manual do operador específico do instrumento quanto à manutenção diária.

Sequência do ensaio

Para executar ou calibrar o ensaio, consulte o manual do operador.

Resultados qualitativos

Utilize o calibrador B, de 100 ng/ml, como Calibrador Limiar para distinguir as amostras negativas e positivas. Execute os Controlos do metabólito de metilfenidato ARK Baixo (50 ng/mL) e Alto (150 ng/mL) como, respectivamente, Negativo e Positivo. Registe os resultados do teste inferiores ao valor de resposta para o calibrador limiar como sendo Negativos. Registe os resultados maiores ou iguais ao valor de resposta para o Calibrador Limiar como Positivos.

Resultados semiquantitativos

Faça um procedimento de calibração de 5 pontos; execute os calibradores em duplicado. Verifique a curva de calibração com os controlos de qualidade do metabólito de metilfenidato ARK Low (baixo) (50 ng/mL) e High (alto) (150 ng/mL), segundo o plano de garantia de qualidade laboratorial estabelecido. As amostras com resultados acima do nível mais elevado de calibrador do metabólito de metilfenidato da ARK (1000 ng/mL) podem diluir-se em Calibrador A do metabólito de metilfenidato da ARK (urina Negativa) e testar-se novamente.

Quando recalibrar

- Sempre antes da utilização de reagentes de um número de lote novo
- Sempre que necessário, com base nos resultados do controlo de qualidade
- Sempre que esteja previsto pelos protocolos padrão de laboratório
- Com base nos dados disponíveis, uma curva de calibração guardada revelou-se eficaz durante, pelo menos, 8 dias.

Controlo de qualidade (CQ) e calibração

Os laboratórios devem estabelecer procedimentos de CQ para o Ensaio do metabólito de metilfenidato ARK. Todos os requisitos de controlos de qualidade e de testes devem ser realizados em conformidade com os regulamentos locais, regionais ou nacionais, ou com os requisitos de acreditação.

Cada laboratório deve estabelecer os seus próprios intervalos para cada novo lote de controlos. Os resultados do controlo devem encontrar-se dentro de intervalos estabelecidos, conforme determinado através dos procedimentos e orientações laboratoriais. O Controlo do metabólito de metilfenidato ARK destina-se a ser utilizado no controlo de qualidade do Ensaio do metabólito de metilfenidato ARK.

No modo qualitativo, o Controlo baixo (Low) deve ser Negativo e o Controlo alto (High) deve ser Positivo relativamente ao Calibrador limiar de 100 ng/mL.

9 Resultados e valores esperados

Não é possível determinar a concentração real do metabólito de metilfenidato. É necessário um método de confirmação.

Análise qualitativa – resultados negativos

Uma amostra que apresenta um valor de resposta inferior ao valor de resposta de Corte do Calibrador B do metabólito de metilfenidato de ARK é interpretada como negativa; isso indica que a amostra não contém metabólito de metilfenidato ou que o metabólito de metilfenidato está presente em uma concentração abaixo do nível de corte deste ensaio.

Análise qualitativa – resultados positivos

Uma amostra que dê um valor de resposta maior ou igual ao valor de resposta de Corte do Calibrador B do metabólito de metilfenidato ARK é interpretada como sendo positiva, indicando que o metabólito de metilfenidato está presente.

Análise semiquantitativa

A semiquantificação dos resultados positivos permite ao laboratório determinar uma diluição adequada da amostra para o método confirmatório. A semiquantificação também permite ao laboratório estabelecer procedimentos de controle de qualidade e avaliar a reprodutibilidade. As amostras com resultados acima do nível mais elevado de calibrador do metabólito de metilfenidato da ARK (1000 ng/mL) podem diluir-se em Calibrador A do metabólito de metilfenidato da ARK (urina Negativa) e testar-se novamente.

Os resultados deste teste devem ser sempre interpretados em conjunto com a história médica, a apresentação clínica e outros achados do doente.

10 Limitações

- O ensaio destina-se exclusivamente a ser utilizado com urina humana.
- Os reagentes, calibradores e controles do Ensaio do metabólito de metilfenidato ARK foram desenvolvidos como produtos complementares. Não é possível garantir o desempenho com produtos de substituição.
- Um resultado positivo utilizando o Ensaio do metabólito de metilfenidato ARK indica apenas a presença do metabólito de metilfenidato e não está necessariamente correlacionado com a extensão dos efeitos fisiológicos e psicológicos.
- **Não utilize ácido bórico como conservante.**
- A interpretação dos resultados terá de ter em consideração que as concentrações de urina podem variar largamente com a ingestão de líquidos e outras variáveis biológicas.
- É possível que a presença de outras substâncias, que não as testadas no estudo de especificidade, possa interferir com o teste e dar origem a resultados falsos.

11 Características específicas do desempenho

As seguintes características de desempenho foram determinadas para o analisador automático de química clínica Beckman Coulter AU480®, utilizando o Ensaio do metabólito de metilfenidato ARK.

Precisão

Suplementou-se urina humana isenta de fármaco e negativa com o metabólito de metilfenidato (0,00 a 200,0 ng/mL). Cada nível foi ensaiado em quadruplicado, duas vezes por dia, durante 20 dias (N = 160) em modos qualitativo e semiquantitativo. Os resultados encontram-se resumidos nas tabelas abaixo.

Precisão qualitativa

Urina humana (ng/ml)	Corte %	# de determinações	Resultados
0,0	-100	160	160 negativos
50,0	-50	160	160 negativos
75,0	-25	160	160 negativos
100,0	Limiar	160	69 negativos/ 91 positivos
125,0	+25	160	160 positivos
150,0	+50	160	160 positivos
200,0	+100	160	160 positivos

Precisão semiquantitativa

Urina humana (ng/ml)	% do limiar relativo	# de determinações	Média (ng/ml)	Resultados	Repetibilidade (Precisão na execução)		Dentro do laboratório (Precisão total)	
					DP	%CV	DP	%CV
0,0	-100	160	1,2	160 negativos	1,22	ND	1,76	ND
50,0	-50	160	51,7	160 negativos	3,58	6,9	4,84	9,4
75,0	-25	160	74,8	160 negativos	4,59	6,1	6,35	8,5
100,0	Limiar	160	99,6	92 negativos/ 68 positivos	5,37	5,4	7,48	7,5
125,0	+25	160	125,2	160 positivos	5,50	4,4	8,15	6,5
150,0	+50	160	149,2	160 positivos	7,03	4,7	9,31	6,2
200,0	+100	160	201,1	160 positivos	7,75	3,9	11,34	5,6

Recuperação analítica

Avaliou-se a recuperação ao longo do intervalo de ensaio, utilizando o modo semiquantitativo. Suplementou-se urina humana negativa, isenta de fármaco, com o metabólito de metilfenidato (1.250 ng/ml) e fizeram-se diluições proporcionais com urina humana isenta de fármaco. As concentrações do metabólito de metilfenidato variaram entre os 0,0 a 1000,0 ng/mL. Em cada nível, calculou-se a recuperação percentual com base na concentração média (N = 6) em comparação com a concentração esperada. Os resultados encontram-se resumidos na tabela abaixo.

Concentração teórica (ng/ml)	Concentração média (ng/ml)	Recuperação (%)
0,0	1,5	ND
25,0	23,8	95,1
50,0	47,8	95,6
100,0	99,8	99,8
200,0	195,1	97,6
400,0	386,5	96,6
600,0	563,3	93,9
800,0	756,1	94,5
1000,0	923,7	92,4

Especificidade analítica

A reatividade cruzada de compostos estruturalmente relacionados foi avaliada através da adição destes compostos a urina humana negativa e isenta de fármaco e testada com o Ensaio do metabólito de metilfenidato ARK nos modos qualitativo e semiquantitativo. Os compostos enumerados no quadro seguinte foram negativos nas concentrações testadas com o Ensaio do metabólito de metilfenidato ARK.

Composto	Concentração testada (µg/mL)
6-Acetil morfina	10
Amitriptilina	100
Anfetamina	100
Clorpromazina	50
Clomipramina	50
Ciclobenzaprina	10
Desipramina	50
Dextrometorfano	100
Doxepina	50
EDDP	100
EMDP	50
Fentanilo	100
Fluoxetina	50
Imipramina	30
Cetamina	100
Meperidina	100
Metadona	100
Metapirileno	10
Metilfenidato	25
Morfina	100
Morfina-3-glucoronido	50
Norcodeína	50
Norfentanilo	100
Norcetamina	100
Normeperidina	100
Normorfina	50
Noroxicodona	50
Nortriptilina	25

Composto	Concentração testada (µg/mL)
Pentazocina (Talwin)	10
Fenciclidina	100
Risperidona	2
Tioridazina	50
Tramadol	100
N-desmetil-tramadol	100
O-desmetil-tramadol	100
Trazodona	10
Venlafaxina	100
4-hidroxibenzoato de propilo	100
4-hidroxibenzoato de metilo	100

Interferência – compostos não estruturalmente relacionados

Foram adicionadas concentrações elevadas dos seguintes compostos estruturalmente não relacionados à urina adicionada com metabolito de metilfenidato (\pm 50% da concentração de corte) e testadas com o Ensaio do metabolito de metilfenidato ARK nos modos qualitativo e semiquantitativo. As substâncias listadas abaixo não produziram um resultado falso em relação ao limiar de 100 ng/mL.

Composto	Concentração testada (µg/ml)	50 ng/mL (-50% do limiar)	150 ng/mL (+50% do limiar)
Acetaminofeno	500	Negativo	Positivo
Ácido acetilsalicílico	1000	Negativo	Positivo
Albuterol	100	Negativo	Positivo
Amobarbital	100	Negativo	Positivo
Benzoilecgonina	100	Negativo	Positivo
Buprenorfina	100	Negativo	Positivo
Buprenorfina glucoronido	10	Negativo	Positivo
Bupropiona	50	Negativo	Positivo
Cafeína	100	Negativo	Positivo
Carbamazepina	100	Negativo	Positivo
Codeína	100	Negativo	Positivo
Di-hidrocodeína	100	Negativo	Positivo
Ecgonina	100	Negativo	Positivo
Efedrina	100	Negativo	Positivo
Flufenazina	25	Negativo	Positivo
Heroína	50	Negativo	Positivo
Hidrocodona	100	Negativo	Positivo
Hidromorfona	100	Negativo	Positivo
Ibuprofeno	500	Negativo	Positivo
Levorfanol	50	Negativo	Positivo

Composto	Concentração testada (µg/ml)	50 ng/mL (-50% do limiar)	150 ng/mL (+50% do limiar)
Lidocaína	50	Negativo	Positivo
Meprotilina	50	Negativo	Positivo
Metaqualona	50	Negativo	Positivo
Metronidazol	300	Negativo	Positivo
Naloxona	50	Negativo	Positivo
Naltrexona	50	Negativo	Positivo
Nicotina	10	Negativo	Positivo
Norbuprenorfina	50	Negativo	Positivo
Oxazepam	100	Negativo	Positivo
Oxicodona	100	Negativo	Positivo
Oximorfona	50	Negativo	Positivo
Fenobarbital	100	Negativo	Positivo
Propoxifeno	50	Negativo	Positivo
Ranitidina	100	Negativo	Positivo
Secobarbital	100	Negativo	Positivo
Tapentadol	50	Negativo	Positivo
Tilidina	50	Negativo	Positivo
Ácido valpróico	500	Negativo	Positivo

Interferência – substâncias endógenas

Adicionaram-se concentrações elevadas das seguintes substâncias endógenas a urina proposadamente adicionada com metabólito de metilfenidato ($\pm 50\%$ da concentração limiar). Não se observou interferência ao testar com o Ensaio do metabólito de metilfenidato ARK nos modos qualitativo e semiquantitativo.

Composto	Concentração testada (mg/dl)	50 ng/mL (-50% do limiar)	150 ng/mL (+50% do limiar)
Acetona	1000	Negativo	Positivo
Ácido ascórbico	200	Negativo	Positivo
Bilirrubina (conjugada)	2	Negativo	Positivo
Bilirrubina (não conjugada)	2	Negativo	Positivo
Creatinina	400	Negativo	Positivo
Etanol	1000	Negativo	Positivo
Galactose	10	Negativo	Positivo
Glicose	3000	Negativo	Positivo
Hemoglobina	300	Negativo	Positivo
Albumina humana	500	Negativo	Positivo

Composto	Concentração testada (mg/dl)	50 ng/mL (-50% do limiar)	150 ng/mL (+50% do limiar)
Gamaglobulina humana	500	Negativo	Positivo
Ácido oxálico	30	Negativo	Positivo
Riboflavina	3,75	Negativo	Positivo
Cloreto de sódio	900	Negativo	Positivo
Ureia	1000	Negativo	Positivo

Interferência – ácido bórico

Adicionou-se um por cento (1%) p/v de ácido bórico a urina proposadamente adicionada com metabolito de metilfenidato ($\pm 50\%$ da concentração de corte) e testada com o Ensaio do metabolito de metilfenidato ARK nos modos qualitativo e semiquantitativo. Os resultados encontram-se apresentados na tabela abaixo.

Composto	Concentração testada	50 ng/mL (-50% do limiar)	150 ng/mL (+50% do limiar)
Ácido bórico	1% p/v	Negativo	Negativo

Interferência – gravidade específica e pH

Testaram-se amostras de urina com valores de gravidade específica entre 1,000 a 1,035 e com valores de pH entre 3,0 a 11,0 na presença dos dois níveis de metabolito de metilfenidato a $\pm 50\%$ da concentração limiar. Não se observou interferência ao testar com o Ensaio do metabolito de metilfenidato ARK nos modos qualitativo e semiquantitativo.

Comparação dos métodos

Um total de cento e dezenove (119) amostras clínicas de urina não adulteradas, não identificáveis individualmente, foram analisadas quanto à presença de metabolito de metilfenidato com o Ensaio do metabolito de metilfenidato ARK, tanto nos modos qualitativo quanto semiquantitativo, e os resultados foram comparados com LC-MS/MS. O método de confirmação LC-MS/MS foi realizado por um laboratório de referência autorizado. Os resultados encontram-se resumidos nas tabelas abaixo.

		LC-MS/MS	
		(+)	(-)
Ensaio do metabolito de metilfenidato ARK (valor de corte de 100 ng/mL)	(+)	64	1*
	(-)	0	54

*Resultado discordante

Número de ID da amostra	Resultado Qualitativo ARK	Resultado Semi-quantitativo ARK	Resultado LC-MS/MS
11P	Positivo	123,7 ng/mL	94 ng/mL

12 Bibliografia

1. *Prescribing Information* [Informações para Prescrição]. 2017. Ritalin®. Novartis Pharmaceuticals Corporation (East Hanover, New Jersey).
2. *United States Drug Enforcement Administration (DEA)* [Administração de Fiscalização de Drogas dos Estados Unidos (DEA)]. *Controlled Substances Act (CSA)* [Lei das Substâncias Controladas (CSA)].
3. Morton, W.A & Stockton, G.G. 2000. *Methylphenidate Abuse and Psychiatric Side Effects* [Abuso de metilfenidato e efeitos secundários psiquiátricos]. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry*. **2(5)**: 159-164.
4. Hungund, B.L. et al. 1979. *Pharmacokinetics of Methylphenidate in Hyperkinetic Children* [Farmacocinética do metilfenidato em crianças hipercinéticas]. *Br. J. Clin. Pharmac.* **8**: 571-576.
5. Wells, R. et al. 1974. *Gas-Liquid Chromatographic Procedure for Measurement of Methylphenidate Hydrochloride and Its Metabolite, Ritalinic Acid, in Urine* [Procedimento de cromatografia gás-líquido para medição do cloridrato de metilfenidato e do seu metabolito, ácido ritalínico, na urina]. *Clin. Chem.* **20(4)**: 440-443.
6. *Department of Health and Human Services (DHHS), Substance Abuse and Mental Health Services Administration* [Departamento de Saúde e Serviços Humanos (DHHS), Administração de Serviços de Abuso de Substâncias e Saúde Mental]. *Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs* [Diretrizes obrigatórias para os programas federais de testes de fármacos no local de trabalho]. *Federal Register* [Diário Oficial Federal] / Vol. 69, No. 71 / Terça-feira, 13 de abril de 2004 (data de vigência: 1º de novembro de 2004) / Avisos.
7. *Department of Health and Human Services (DHHS), Substance Abuse and Mental Health Services Administration* [Departamento de Saúde e Serviços Humanos (DHHS), Administração de Serviços de Abuso de Substâncias e Saúde Mental]. *Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs* [Diretrizes obrigatórias para os programas federais de testes de fármacos no local de trabalho]. *Federal Register* [Diário Oficial Federal] / Vol. 82, No. 13 / 23 de janeiro de 2017 (data de vigência: October 1, 2017) / Notices.

13 Marcas comerciais

ARKTM é uma marca comercial da ARK Diagnostics, Inc.

Outros nomes de marcas ou produtos são marcas comerciais dos respectivos titulares.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 EUA

Revisto em Julho de 2025
1600-0632-00PT Rev 05