

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Virgínia Coldebella

Avaliação de possíveis resultados falso-positivos na metodologia de imunoensaio de fluxo lateral para triagem de drogas de abuso e medicamentos

Florianópolis

2022

Virgínia Coldebella

Avaliação de possíveis resultados falso-positivos na metodologia de imunoenensaio de fluxo lateral para triagem de drogas de abuso e medicamentos

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para obtenção do título de Bacharela em Farmácia.
Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Cláudia Regina dos Santos.

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Coldebella, Virginia

 Avaliação de possíveis resultados falso-positivos na metodologia de imunoensaio de fluxo lateral para triagem de drogas de abuso e medicamentos / Virginia Coldebella ; orientadora, Claudia Regina dos Santos , 2022.

 69 p.

 Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2022.

 Inclui referências.

 1. Farmácia. 2. Toxicologia. 3. Imunoensaio de fluxo lateral. 4. Triagem toxicológica. 5. Reações falso positivas. I. , Claudia Regina dos Santos. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Virgínia Coldebella

Avaliação de possíveis resultados falso-positivos na metodologia de imunoensaio de fluxo lateral para triagem de drogas de abuso e medicamentos

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Bacharela em Farmácia e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 20 de julho de 2022.



Documento assinado digitalmente
Liliete Canes Souza Cordeiro
Data: 25/07/2022 18:43:32-0300
CPF: 572.397.380-00
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof^a. Dr^a. Liliete Canes de Souza
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:



Documento assinado digitalmente
Claudia Regina dos Santos
Data: 25/07/2022 10:05:49-0300
CPF: 000.072.079-80
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof^a. Dr^a. Claudia Regina dos Santos
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina



Documento assinado digitalmente
Camila Marchioni
Data: 23/07/2022 10:11:45-0300
CPF: 321.366.068-08
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof^a. Dr^a. Camila Marchioni
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina



Documento assinado digitalmente
IZABEL GALHARDO DEMARCHI
Data: 25/07/2022 09:26:53-0300
CPF: 046.479.779-94
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof^a. Dr^a. Izabel Galhardo Demarchi
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha mãe Margarida que me encorajou a seguir meu próprio caminho e sempre fez de tudo para me ajudar. Mãe, se não fosse pela senhora, eu não teria chego tão longe. Eu te amo muito. Agradeço também ao meu pai, que se faz presente diariamente no meu coração me dando forças para continuar.

Agradeço à toda minha pequena família, tia Mari, minha mãe Nayara, meu padrasto Gilmar, meu irmão Miguel, meus padrinhos Adriano e Tatiana e minha prima Julia, que mesmo de longe me apoiaram e fizeram parte dessa jornada de alguma forma.

Ao meu namorado Lucas por ter participado dessa jornada tão próximo a mim. Todo o seu companheirismo, apoio e senso de humor foram essenciais em todos esses anos. Agradeço também à minha segunda família, Lucy e Gilberto, vocês me adotaram com o coração e eu sou muito grata por tudo. Aos meus cunhados Patrícia, Lucas e meu afilhado Henrique, por todo apoio desde a época do vestibular e pelas férias sempre maravilhosas.

Agradeço às minhas amigas Bruna, Hanna, Vitória, Victória, Thaís e Yasmim e ao João. Vocês transformaram essa experiência em algo mais leve e engraçado, sendo possível sorrir mesmo em meio ao caos. Muito obrigada pela companhia nas aulas, grupos de estudos e noites de cachorro-quente. Agradeço também a todos os amigos e colegas que de alguma forma estiveram presente e contribuíram nessa jornada.

À professora Dr^a. Claudia Regina dos Santos pela orientação, conselhos e por ter confiado em meu trabalho. Aos colegas do CIATox/SC, lugar que se tornou minha segunda casa nesses últimos meses, e do LPTox, por todos os ensinamentos diários, acolhimento e incentivo.

Finalmente à Universidade Federal de Santa Catarina pela educação pública, gratuita e de qualidade.

RESUMO

A análise de drogas de abuso e medicamentos tem sido aplicada em diferentes contextos, principalmente no setor de emergência. Várias metodologias podem ser empregadas para este fim, sendo os imunoenaios os mais utilizados. Nas situações onde não se sabe o agente causador da intoxicação, a triagem pode ser realizada de forma qualitativa, sendo o imunoenasão de fluxo lateral (IFL) a metodologia mais utilizada. O IFL possui como vantagem a simplicidade, economia e rapidez no resultado. Os imunoenaios têm como princípio do método a captura do antígeno (droga ou medicamento) por um anticorpo específico, em uma reação *in vitro*. Assim, uma das desvantagens de utilizar o imunoenasão é a possibilidade de reação cruzada com substâncias diferentes do analito de interesse na amostra, que reagem de forma inespecífica com o anticorpo, causando baixa especificidade na análise. As reações cruzadas causam interferências no resultado, gerando resultados falso-positivo ou falso-negativo. Vários estudos pesquisam a interferência de substâncias no resultado de imunoenaios, porém há escassez de pesquisas focadas no IFL para drogas de abuso e medicamentos. O objetivo desse trabalho foi investigar a possibilidade de diversas substâncias causarem reações falso-positivas na metodologia do IFL. Para isso, foram preparadas amostras enriquecidas com diferentes substâncias e testadas no dispositivo. As substâncias testadas foram escolhidas a partir de estudos similares encontrados na literatura e do perfil de consumo do brasileiro. O procedimento e a interpretação dos resultados foram realizados de acordo com as normas do fabricante. Os resultados do estudo demonstraram apenas interferência da efedrina na área do teste para metanfetamina e da prometazina para antidepressivos tricíclicos, gerando resultados falso-positivos. Estudos futuros precisam ser realizados para confirmar a possibilidade de interferência com as substâncias escolhidas, visto que o estudo foi limitado a testagem das substâncias inalteradas, não sendo possível a análise da maioria dos produtos de biotransformação.

Palavras-chave: toxicologia; imunoenasão de fluxo lateral; triagem toxicológica; reações falso-positivas.

ABSTRACT

The screening for drugs of abuse and medications has been applied in different contexts, especially in the emergency room. Several methodologies can be applied for this purpose, being immunoassays the most used. In situations where the intoxicating agent is not known, screening can be performed qualitatively, with lateral flow immunoassay (IFL) being the most used methodology. The IFL has the advantage of simplicity, economy and speed in the result. The principle of the immunoassay method is the capture of the antigen (drug or medication) by a specific antibody in an *in vitro* reaction. Thus, one of the disadvantages of using immunoassay is the possibility of cross-reaction with substances other than the analyte of interest in the sample, which reacts nonspecifically with the antibody, causing low specificity in the analysis. Cross-reactions interfere with the results, generating false-positive or false-negative results. Several studies have investigated the interference of substances in immunoassay results, but there is a lack of research focused on IFL for drugs of abuse and medications. This work aimed to investigate the possibility of several substances causing false-positive reactions in the IFL methodology. To this end, samples enriched with different substances were prepared and tested on the device. The substances tested were chosen from similar studies found in the literature and from the Brazilian consumption profile. The procedure and interpretation of the results were performed according to the manufacturer's standards. The study results showed only interference of ephedrine in the test area for methamphetamine and promethazine for tricyclic antidepressants, generating false-positive results. Future studies need to be carried out to confirm the possibility of interference with the chosen substances, since the study was limited to testing the unchanged substances, not being possible to analyze most biotransformation products.

Keywords: toxicology; lateral flow immunoassay; toxicological screening; false positive reactions.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Esquema dos componentes de um imunoensaio de fluxo lateral competitivo.	19
Figura 2 – Esquema da reação durante a aplicação da amostra no IFL.....	19
Figura 3 – Esquema de possíveis interferências durante a aplicação da amostra no IFL.....	20
Figura 4 – Foto do dispositivo do teste <i>Multi 12 Drugs Assure Test</i>	23
Figura 5 – Fluxograma do preparo das soluções a partir de cápsulas e comprimidos.	25
Figura 6 – Interpretação do teste rápido para triagem de drogas de abuso e medicamentos....	27
Figura 7 – Fluxograma ilustrando as etapas do procedimento experimental.	27
Figura 8 – Estruturas moleculares da amitriptilina e da carbamazepina.	32
Figura 9 – Estruturas moleculares da fenciclidina e dextrometorfano.	34
Figura 10 – Estruturas moleculares do dextrometorfano, levorfanol e morfina.....	34
Figura 11 – Estruturas moleculares da anfetamina, metanfetamina e fenilefrina.	36
Figura 12 – Estruturas moleculares da sertralina e lorazepam.	42
Figura 13 – Estruturas moleculares da fenciclidina e do tramadol.....	43
Figura 14 – Estruturas moleculares da imipramina e da quetiapina.....	46
Figura 15 – Foto do resultado obtido após aplicação da ULDM fortificada com prometazina na concentração de 200 µg/mL.	48
Figura 16 – Fotos dos resultados obtidos após aplicação das ULDM fortificadas com prometazina nas concentrações de 100 µg/mL (A) e 50 µg/mL (B).	48
Figura 17 – Estruturas moleculares da prometazina (A), imipramina (B) e amitriptilina (C).	49
Figura 18 – Estruturas moleculares da β-feniletilamina, efedrina e pseudoefedrina.....	51
Figura 19 – Análise da ULDM fortificada com efedrina.	53
Figura 20 – Esquema de biotransformação da efedrina.	53
Figura 21 – Fotos dos resultados obtidos após aplicação das ULDM fortificadas com efedrina e fenilpropanolamina.	55
Figura 22 – Estruturas moleculares da efedrina e metanfetamina.....	55

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Substâncias testadas para reação cruzada pelo fabricante do teste imunocromatográfico.....	14
Quadro 2 – Tempo de detecção aproximado de algumas drogas de abuso.	17
Quadro 3 – Medicamentos escolhidos a partir do perfil de automedicação dos brasileiros e dos medicamentos distribuídos gratuitamente pelo programa “Aqui Tem Farmácia Popular”.....	29
Quadro 4 – Solventes utilizados para dissolução dos medicamentos utilizados no estudo.....	30
Quadro 5 – Substâncias incluídas no estudo a partir da busca na literatura e possível hipótese de interferência descrita.....	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMP	Anfetaminas
BAR	Barbitúricos
BZO	Benzodiazepínicos
CEDIA	Imunoensaio com doador de enzima clonado, do inglês <i>cloned enzyme donor immunoassay</i>
CG-EM	Cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas
CG-DNP	Cromatografia em fase gasosa com detector de nitrogênio e fósforo
CL-EM	Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas
CLAE-EM	Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas
CLAE-EM/EM	Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas sequencial
CLAE-DAD	Cromatografia líquida de alta eficiência com detector de arranjo de fotodiodos
COC	Cocaína
ELISA	Ensaio imunoenzimático, do inglês <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EF	Efedrina
EMIT	Imunoensaio multiplicado por enzimas, do inglês <i>enzyme-multiplied immunoassay technique</i>
FPIA	Imunoensaio de fluorescência polarizada, do inglês <i>fluorescence polarization immunoassay</i>
FPP	Fenilpropranolamina
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFL	Imunoensaio de fluxo lateral
KIMS	Imunoensaio baseado em interação cinética de micropartículas em solução, do inglês <i>kinetic interaction of microparticles in solution</i>
LPTox	Laboratório de Pesquisas Toxicológicas
MEEF	Metilefedrina
MET	Metanfetamina
MDMA	3,4-metilenodioximetanfetamina
MTD	Metadona
PCP	Fenciclidina

PPX	Propoxifeno
PSEF	Pseudoefedrina
TCA	Antidepressivos tricíclicos
THC	Tetrahydrocannabinol
ULDM	Urina livre de drogas e medicamentos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1	TRIAGEM DE DROGAS DE ABUSO E MEDICAMENTOS.....	15
2.2	IMUNOENSAIO DE FLUXO LATERAL	18
3	OBJETIVOS	21
3.1	OBJETIVO GERAL	21
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
4	METODOLOGIA.....	22
4.1	MATERIAIS.....	22
4.1.1	Substâncias interferentes	22
4.1.2	Imunoensaio de fluxo lateral.....	23
4.1.3	Amostra de urina livre de drogas e medicamentos (ULDM).....	24
4.2	Preparo das amostras	24
4.2.1	Preparo das soluções das substâncias interferentes	24
4.2.2	Fortificação da amostra de urina livre de drogas e medicamentos com as substâncias interferentes	25
4.3	APLICAÇÃO E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS	26
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	28
5.1	ESCOLHA DAS SUBSTÂNCIAS.....	28
5.2	RESULTADOS DAS ANÁLISES	29
5.3	RESULTADOS NÃO DETECTADOS	31
5.3.1	Substâncias escolhidas a partir da literatura	31
5.3.1.1	<i>Bupropiona</i>	31
5.3.1.2	<i>Carbamazepina.....</i>	31
5.3.1.3	<i>Clorpromazina.....</i>	32
5.3.1.4	<i>Dextrometorfano.....</i>	33
5.3.1.5	<i>Efavirenz.....</i>	35

5.3.1.6	<i>Fenilefrina</i>	35
5.3.1.7	<i>Fenofibrato</i>	36
5.3.1.8	<i>Hidroxizina</i>	37
5.3.1.9	<i>Ibuprofeno e Naproxeno</i>	38
5.3.1.10	<i>Imipramina</i>	39
5.3.1.11	<i>Lamotrigina</i>	39
5.3.1.12	<i>Levomepromazina</i>	40
5.3.1.13	<i>Metformina</i>	40
5.3.1.14	<i>Sabonete líquido</i>	41
5.3.1.15	<i>Sertralina</i>	41
5.3.1.16	<i>Tramadol</i>	42
5.3.1.17	<i>Tioridazina</i>	43
5.3.1.18	<i>Verapamil</i>	44
5.3.2	Medicamentos escolhidos a partir do perfil de consumo brasileiro	44
5.3.3	Outros resultados observados	45
5.3.3.1	<i>Pantoprazol</i>	45
5.3.3.2	<i>Quetiapina</i>	45
5.4	RESULTADOS DETECTADOS	47
5.4.1	Prometazina	47
5.4.2	Efedrina	50
6	CONCLUSÃO	56
	REFERÊNCIAS	57
	APÊNDICE A – Substâncias incluídas no estudo a partir da busca na literatura	65
	ANEXO A – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa	66

1 INTRODUÇÃO

A utilização de testes rápidos para detecção de drogas de abuso e medicamentos tornou-se essencial na prática hospitalar para auxiliar a equipe médica no diagnóstico e no tratamento de pacientes com suspeita de intoxicação. De acordo com as estatísticas anuais registradas pelo Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Santa Catarina (CIATox/SC), em 2020, foram registrados 17643 casos de intoxicações em humanos. Desses, 31,3% das intoxicações foram causadas por medicamentos, com taxa de letalidade de 1,27 óbitos/1000 atendimentos, e 1,71% causadas por drogas de abuso, com letalidade correspondendo a 33,11 óbitos/1000 atendimentos (CIATox/SC, 2020). Esses dados demonstram uma grande demanda no atendimento e tratamento de intoxicações exógenas no estado de Santa Catarina, além de evidenciar que a intoxicação pode ser letal dependendo da substância e da circunstância envolvida.

Vários estudos pesquisam a interferência de substâncias no resultado de imunoenaios (CURTIN; CAWLEY, 2012; GOMILA *et al.*, 2017; KING *et al.*, 2013; LECLERCQ *et al.*, 2020). Porém, há escassez de pesquisas focadas no imunoensaio cromatográfico de fluxo lateral para drogas de abuso e medicamentos, e os resultados encontrados em outras tecnologias não podem ser extrapolados para a imunocromatografia (RIVAS-COPPOLA *et al.*, 2015; RODRIGUES-SILVA; VENÂNCIO, 2012). Inclusive, mesmo entre testes com a mesma tecnologia, os resultados de reação cruzada podem não ser os mesmos, pois dependem do antígeno e do anticorpo utilizados.

A problemática estende-se também nas situações em que o resultado não é condizente com o relato do paciente ou familiares e/ou com os sintomas apresentados. Nesses casos, pode-se ter o viés da história, onde há omissão das informações sobre o uso de substâncias, ou mesmo desconhecimento. Porém, também é preciso levar em consideração a presença de reação cruzada com outra substância que o paciente tenha entrado em contato. Isso demonstra que é preciso avaliar a presença de reação cruzada também pelas consequências que podem ocorrer, como por exemplo nos casos com menores de idade, em que a detecção de uma substância ilícita pode acarretar em processos legais.

O teste imunocromatográfico utilizado neste estudo indica em sua bula as substâncias que foram testadas e não produziram reatividade cruzada (Quadro 1). Entretanto, demonstra alguns erros, como a afirmação de que metadona não gera reatividade cruzada, mesmo a metadona possuindo uma área de teste própria, ou seja, sendo um analito analisado no teste.

Também não testou medicamentos muito utilizados pela população brasileira, além de não demonstrar nenhum resultado falso-positivo. Portanto, visto que resultados incongruentes são observados na prática e relatados na literatura, e que os resultados de reação cruzada informados pelo fabricante do teste não são confiáveis, vê-se a necessidade de testar mais substâncias.

Quadro 1 – Substâncias testadas para reação cruzada pelo fabricante do teste imunocromatográfico.

<p>Substâncias testadas em concentrações de até 100 µg/mL</p>	<p>(-)-Efedrina, Clorfeniramina, Ácido Oxálico, (+)-Naproxeno, Creatinina, Penicilina G, (+/-)-Efedrina, Dextrometorfano, Feniramina, 4-Dimetyllaminoantirine, Tartarato de dextrorfano, Fenotiazina, Acetaminofeno, Dopamina, Procaína, Acetona, Eritromicina, Protonix, Albumina, Etanol, Pseudoefedrina, Amitriptilina, Furosemida, Quinidina, Ampicilina, Glicose, Ranitidina, Aspartamo, Éter Gliceril Guaiacol, Sertralina, Aspirina, Hemoglobina, Tiramina, Benzocaína, Ibuprofeno, Ácido Ascórbico, Bilirrubina, Imipramina, Trimeprazina, b-Feniletilamina, Isoproterenol, Venlafaxina, Cafeína, Lidocaína, Cloroquina e Metadona.</p>
--	---

Fonte: (ASSURE TECH, 2015).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 TRIAGEM DE DROGAS DE ABUSO E MEDICAMENTOS

A análise de drogas de abuso não se limita apenas às drogas ilícitas que conhecemos como a cocaína, heroína e ecstasy, por exemplo. Esse termo é uma tradução direta do inglês “*drugs abuse*”, porém no Brasil a tradução do termo *drug* é complexa e se diferencia em droga e fármaco. A denominação droga é usada para se referir a substâncias lícitas ou ilícitas que atuam no sistema nervoso central, causando alterações na percepção, comportamento e humor do indivíduo, sem finalidade terapêutica. Já o termo fármaco é designado como o princípio ativo de um medicamento, que é um produto farmacêutico tecnicamente elaborado ou obtido, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (BRASIL, 1998).

Alguns medicamentos são classificados como entorpecentes (sendo utilizados para anestésiar, insensibilizar) ou como psicotrópicos (quando utilizados para manejo da ansiedade, depressão, angústia, insônia e agitação). Esses medicamentos também possuem ação no Sistema Nervoso Central e a comercialização é sujeita a controle especial, visto a possibilidade de causar dependência física ou química (BRASIL, 1998; LAUREANO *et al.*, 2015). Droga de abuso é definida como qualquer substância que, por causa do efeito, é utilizada com propósito não médico, visando especialmente a sensação de prazer e sustentação do vício. Desta forma, as análises toxicológicas de drogas de abuso englobam tanto drogas, como maconha e cocaína, quanto medicamentos entorpecentes e psicotrópicos, como morfina, benzodiazepínicos e antidepressivos tricíclicos.

A análise de drogas de abuso e de medicamentos é uma ferramenta importante utilizada em vários cenários. Muito utilizada em setores de emergência, estas determinações geralmente são realizadas em quadros clínicos de urgência para auxiliar no diagnóstico e adequar o tratamento do paciente que encontra-se com alteração do estado mental e/ou com dificuldade de anamnese (LAGER *et al.*, 2018). A diretriz para Análises Laboratoriais para Pacientes Intoxicados do Reino Unido, de 2014, classifica a triagem de drogas de abuso como um ensaio especializado. Várias metodologias estão disponíveis no mercado, principalmente imunoenaios, como imunoensaio multiplicado por enzimas (EMIT, *enzyme-multiplied immunoassay technique*), ensaio imunoenzimático (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) e imunoensaio de fluorescência polarizada (FPIA, *fluorescence polarization immunoassay*) e cromatografia, sendo desenvolvidos para a pesquisa de substâncias específicas. Isso acarreta em que muitas substâncias não são detectadas, dessa forma o resultado do teste é

presuntivo e um resultado não detectado não descarta a intoxicação (MOELLER *et al.*, 2017; THOMPSON *et al.*, 2014).

Nesses casos, o uso de metodologias mais robustas e com detecção de uma ampla gama de substâncias é indicado. A diretriz norte americana elaborada pela *National Academy of Clinical Biochemistry*, de 2003, especifica que para a triagem de drogas de abuso, o uso de cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) é o método mais recomendado. Porém, o uso dessa metodologia como rotina é impraticável pelo tempo decorrido para a análise e o custo envolvido. Desta forma, a diretriz orienta que os laboratórios hospitalares não realizem rotineiramente as análises confirmatórias dos resultados de triagem presuntivamente positivos. Assim, as amostras que resultam em detecção na triagem de drogas de abuso e medicamentos devem ser armazenadas por um longo período de tempo (de 3 meses a 1 ano) para permitir testes confirmatórios caso ocorra envolvimento legal ou social (WU *et al.*, 2003).

Várias matrizes biológicas podem ser utilizadas para pesquisa de drogas de abuso, como urina, sangue, saliva, cabelo, unhas, suor e mecônio. Tanto a droga original quanto seus produtos de biotransformação podem ser pesquisados e o tempo de detecção é diferente em cada matriz, na grande parte das vezes podendo ser detectado por mais tempo na urina (Quadro 2) (WIENCEK; COLBY; NICHOLS, 2017). Os canabinoides, por exemplo, podem ser detectados em até 14 dias no sangue quando do uso crônico, enquanto que na urina podem ser detectados até 90 dias após o uso. É preciso frisar que o tempo de detecção do agente tóxico pode variar dependendo da dose utilizada, do tempo decorrido desde a ingestão, se o uso é crônico ou casual, além das características fisiológicas de cada organismo, como função hepática e renal (MOELLER *et al.*, 2017).

Desta forma, a amostra mais utilizada para esses testes é a urina, visto que é obtida de forma fácil, geralmente não invasiva, com volume satisfatório para repetição do teste, contém maior concentração da substância e seus produtos de biotransformação, além de refletir tanto a ingestão aguda quanto crônica, diferentemente de outras matrizes (MOELLER *et al.*, 2017; PRITSCH, 2020; WIENCEK; COLBY; NICHOLS, 2017).

Quadro 2 – Tempo de detecção aproximado de algumas drogas de abuso.

	Urina		Sangue	Fluido Oral
	Uso casual	Uso crônico		
Anfetamina	1-3 dias	9 dias	12-48h	12-24h
Barbitúricos	1-3 dias	15 dias (barbitúricos de ação prolongada)		
Benzodiazepínicos	1-3 dias	30 dias		
Canabinoides/THC	2-8 dias	14-90 dias	5-36 horas (até 14 dias se uso crônico)	12-34h
Cocaína/BZE	2-4 dias	8 dias	12-48 horas	5-24h
Metadona	1-4 dias			
Opiáceos	1-2 dias	4 dias	12-20 horas	12-24h

Legenda: BZE, benzoilecgonina; THC, 11-nor-delta-9-tetraidrocanabidiol carboxílico. Fonte: Adaptado de WIENCEK; COLBY; NICHOLS, 2017.

Quando existe a suspeita de uma intoxicação, mas não se sabe qual o agente causador, pode-se ampliar a pesquisa e selecionar uma metodologia de triagem que forneça resultados de mais de uma substância ao mesmo tempo. Nesses casos, comumente se utiliza o método de imunoenensaio de fluxo lateral (IFL), baseado em imunocromatografia, que oferece diversas vantagens sobre os imunoenaios tradicionais como simplicidade, economia e rapidez no resultado, que pode ser liberado entre 5 e 15 minutos – o que permite chamar esta metodologia também de teste rápido (PINTO *et al.*, 2015; SYEDMORADI *et al.*, 2017). A maioria dos IFL são interpretados sem a necessidade de equipamento, dependendo somente da visualização do desenvolvimento ou não de coloração na linha do teste e do controle (SUKUMARAN *et al.*, 2021).

Uma limitação do IFL é que os resultados são geralmente qualitativos. Desta forma, são utilizados amplamente para triagem em situações que não seja necessário quantificar, e sim avaliar a presença ou não da substância, como por exemplo, em emergências hospitalares (WONG; TSE, 2009).

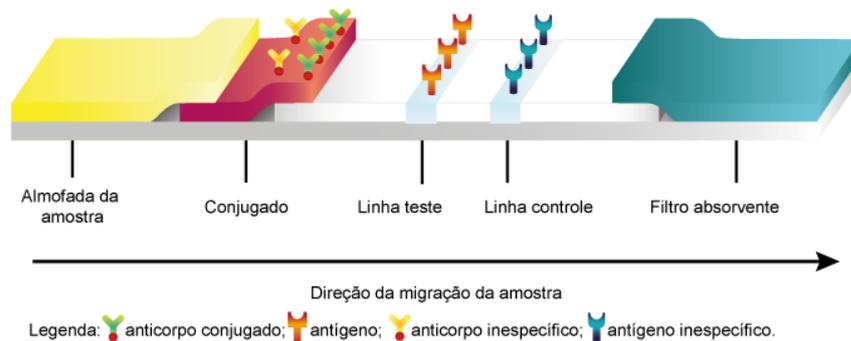
2.2 IMUNOENSAIO DE FLUXO LATERAL

O princípio base do método consiste na captura do antígeno presente na amostra por um anticorpo *in vitro*. Assim, tanto os imunoenaios quantitativos quanto os qualitativos têm como desvantagem a possibilidade de interferência com diferentes compostos, reduzindo a especificidade, gerando falsos resultados (PINTO *et al.*, 2015). Antigamente, utilizava-se anticorpos policlonais devido a facilidade de obtenção, porém, possuíam alta reatividade cruzada. Após a implementação de anticorpos monoclonais, a especificidade e a sensibilidade aumentaram. Entretanto, a reatividade cruzada continua presente, mesmo que em menor frequência, e continua sendo motivo de preocupação no desenvolvimento de um dispositivo de imunoenensaio de fluxo lateral (MOELLER *et al.*, 2017; SUKUMARAN *et al.*, 2021).

Em IFL competitivos, o antígeno imobilizado possui um papel tão importante no desempenho do teste quanto o anticorpo, visto que é o responsável por imobilizar o anticorpo não conjugado ao analito de interesse (WONG; TSE, 2009). O imunoenensaio de fluxo lateral competitivo é o método mais utilizado para detecção de moléculas de baixo peso molecular, como drogas de abuso e medicamentos. A multiplexação é uma estratégia que pode ser utilizada para permitir a detecção de vários analitos em um único teste, resultando em redução no custo e no tempo do ensaio (SUKUMARAN *et al.*, 2021; SYEDMORADI *et al.*, 2017).

No teste de competição, o anticorpo específico conjugado com partículas coloridas para cada analito é fixado próximo à linha teste. Na linha do teste, está imobilizado o antígeno correspondente a cada anticorpo específico imobilizado na região. A linha controle possui anticorpos inespecíficos que geram uma reação imunológica independente, portanto, a cor desenvolverá sempre que a amostra migrar pela membrana de nitrocelulose e alcançar a linha controle. Por fim, o filtro absorvente tem a função de absorver toda a amostra que migrou e auxiliar que a membrana de nitrocelulose permaneça com a coloração de fundo o mais claro possível – considerando que a urina normal possui coloração amarelo citrino, auxiliando na interpretação do resultado (Figura 1)(ASSURE TECH, 2015; SUKUMARAN *et al.*, 2021).

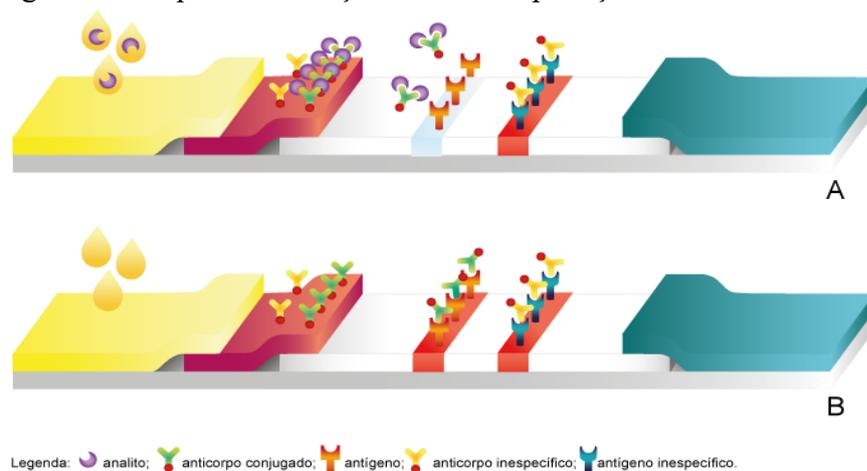
Figura 1- Esquema dos componentes de um imunoenensaio de fluxo lateral competitivo.



Fonte: Elaborado pela autora.

Ao adicionar a amostra, a mesma reage com os anticorpos conjugados e migra através da membrana de nitrocelulose por capilaridade até a área de visualização do teste. Na presença suficiente do analito de interesse, os anticorpos conjugados com partículas coloridas estarão saturados, não conseguindo se ligar aos antígenos imobilizados, conseqüentemente não haverá formação de uma faixa colorida (Figura 2A). Caso a amostra não contenha o analito, os anticorpos irão se ligar aos antígenos imobilizados, gerando a faixa colorida na área do teste (Figura 2B). Desta forma, um teste detectado é obtido quando há ausência de coloração na área, e um teste não detectado é obtido quando há coloração (ASSURE TECH, 2015; SUKUMARAN *et al.*, 2021).

Figura 2 – Esquema da reação durante a aplicação da amostra no IFL.



Legenda: A) Esquema representando um teste detectado; B) Esquema representando um teste não detectado.

Fonte: Elaborado pela autora.

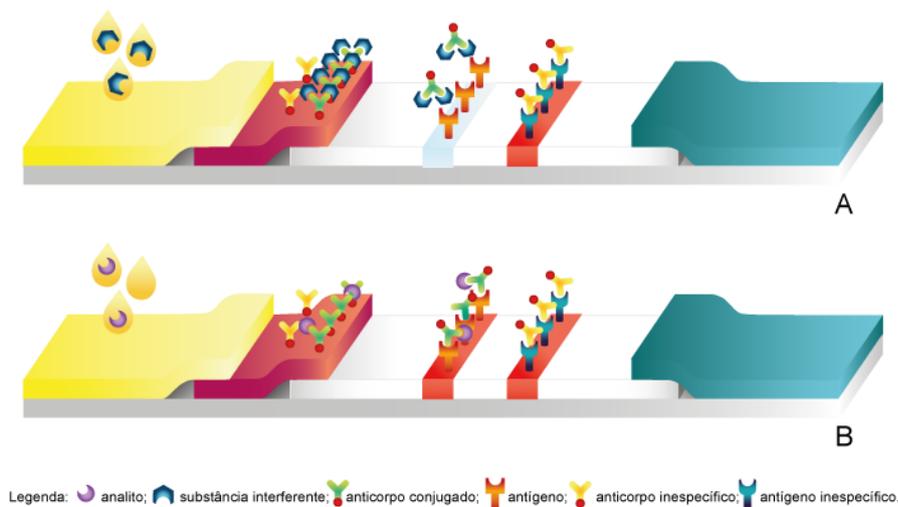
Vários são os fatores que podem interferir no teste e causar resultados errôneos. Dentre esses são relatados problemas na produção do teste, erro de operador, interferências de

alimentos e suplementos, fatores ambientais, manipulação da amostra e reações cruzadas (WONG; TSE, 2009). Portanto, todos os resultados obtidos por imunoenensaio devem ser considerados presuntivos, e caso seja necessário, a confirmação deve ser realizada por um método mais robusto e confiável (MOELLER *et al.*, 2017; PRITSCH, 2020).

É importante esclarecer que se considera *cut-off* como a concentração mínima necessária para produzir um resultado detectado no imunoenensaio. Esse valor é estabelecido para minimizar resultados falso-positivos. Sendo assim, uma amostra com concentração abaixo do *cut-off* será reportada como não detectado, portanto, estes resultados não confirmam a ausência da substância na amostra (MOELLER *et al.*, 2017).

O erro no resultado pode ser tanto um falso-positivo quanto um falso-negativo. Um resultado falso-positivo ocorre quando o resultado do teste indica a presença da substância com concentrações acima do *cut-off* (ponto de corte), mesmo que não seja detectada a substância na amostra (Figura 3A). Uma das hipóteses para um resultado falso-positivo é reação inespecífica de alguma substância presente na amostra, formando complexo com o anticorpo conjugado. Já o resultado falso-negativo é visto quando o resultado do teste é não detectado, mas a substância é encontrada em concentração abaixo do *cut-off*, por CG-EM ou cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas CL-EM (Figura 3B) (WONG; TSE, 2009).

Figura 3 – Esquema de possíveis interferências durante a aplicação da amostra no IFL.



Legenda: A) Esquema representando um resultado falso-positivo; B) Esquema representando um resultado falso-negativo. Fonte: Elaborado pela autora.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar possíveis resultados falsos-positivos na metodologia de imunoensaio de fluxo lateral para triagem de drogas de abuso e medicamentos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar substâncias interferentes na triagem de drogas de abuso e medicamentos na literatura científica;
- Definir as substâncias a serem utilizadas;
- Testar as substâncias no IFL para drogas de abuso e medicamentos;
- Verificar a reatividade cruzada dos diferentes analitos para a triagem de drogas de abuso e medicamentos;
- Apresentar e analisar os resultados obtidos.

4 METODOLOGIA

O presente trabalho consistiu em uma pesquisa laboratorial que foi realizada no Laboratório de Pesquisas Toxicológicas (LPTox), situado no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina.

Para definir quais substâncias seriam utilizadas no estudo, foram considerados os conhecimentos existentes quanto a suspeita de reação cruzada e informações da literatura, além de uma pesquisa quanto aos medicamentos mais utilizados no Brasil. Como critério de inclusão na pesquisa, utilizou-se a possibilidade de acesso do padrão primário, padrão secundário ou mesmo o medicamento comercializado no Brasil.

A metodologia empregada nesse estudo levou em consideração a fortificação da matriz com as substâncias escolhidas, alcançando uma concentração conhecida e posterior análise. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, sob protocolo nº 5.386.772 (Anexo A).

4.1 MATERIAIS

4.1.1 Substâncias interferentes

Inicialmente foi realizada uma pesquisa de estudos similares ao proposto na literatura. Para a busca nas bases de dados PubMed e ScienceDirect foram utilizados os descritores DeCS e MeSH “*cross-reactivity*”, “*urine*” e “*drug screen*”. Foram encontrados 2415 resultados. Elencou-se como critérios de inclusão: artigos científicos redigidos em inglês e português, publicados de 2012 à 2022 e que possuíssem resumo. A busca final resultou em 137 artigos.

Após a leitura do título e do resumo, foram excluídos os artigos que:

- a) pesquisaram interferentes em analitos que não são pesquisados no teste utilizado neste estudo;
- b) utilizaram drogas de *designer*;
- c) realizaram análise em outras metodologias que não imunoensaios;
- d) realizaram desenvolvimento e validação de método;
- e) e/ou pesquisaram resultados falso-negativo.

Obteve-se então 27 artigos que foram lidos e selecionados a partir da possibilidade de acesso ao padrão primário, padrão secundário ou medicamento comercializado, resultando em 10 artigos utilizados.

Considerando que a triagem de drogas de abuso e medicamentos é geralmente realizada na emergência e que os pacientes podem ter utilizado medicamentos isentos de prescrição, foi pesquisado o perfil de automedicação do brasileiro. Utilizou-se duas pesquisas, uma realizada pelo Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade em 2018 e outra realizada em 2019 pelo Conselho Federal de Farmácia de São Paulo, por meio do Instituto Datafolha, que demonstraram o perfil dos medicamentos mais utilizados pela população.

O guia INTERFARMA de 2020 foi consultado para conhecimento dos medicamentos mais vendidos em farmácias comerciais. Foi utilizada a Pesquisa Nacional de Saúde de 2019, desenvolvida pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), para escolher os medicamentos mais utilizados para tratamento de doenças crônicas não transmissíveis.

4.1.2 Imunoensaio de fluxo lateral

Nesse estudo foi utilizado o teste *Multi 12 Drugs Assure Test* (Assure Tech, China) (Figura 4). Esse teste é um imunoensaio de fluxo lateral, de uma etapa e multiplex que realiza a detecção qualitativa de drogas de abuso e medicamentos em urina humana. Neste, são analisadas 15 substâncias simultaneamente, as quais: barbitúricos (BAR), 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), metadona (MTD), tetrahydrocannabinol (THC), cocaína (COC), fenciclidina (PCP) benzodiazepínicos (BZO), anfetaminas (AMP), morfina (MOR), antidepressivos tricíclicos (TCA), metanfetamina (MET) e propoxifeno (PPX).

Figura 4 – Foto do dispositivo do teste *Multi 12 Drugs Assure Test*.



Fonte: (SABRE SAFETY, [s.d.]).

4.1.3 Amostra de urina livre de drogas e medicamentos (ULDM)

A amostra utilizada para o estudo foi urina livre de drogas e medicamentos (ULDM). Foram utilizadas as amostras de urina com resultado não detectado utilizando este dispositivo e que seriam descartadas pelo LPTox. Preparou-se um pool com as amostras impossibilitando a identificação da origem. Assim, a identidade dos pacientes foi preservada. Inicialmente foi realizado o exame físico-químico do *pool* com o auxílio de uma fita reagente que analisa de forma semiquantitativa a presença de urobilinogênio, bilirrubina, cetonas, sangue, proteínas, nitritos, leucócitos, glicose, gravidade específica e pH.

Uma parte do *pool* foi então alíquotado em tubos Falcon (4 mL), sendo chamado alíquota de trabalho. O restante do *pool* foi alíquotado para estoque em volumes maiores (12 mL), a fim de ser utilizado posteriormente para completar o volume das soluções, como explicado no item 4.2.2. Todas as alíquotas, de trabalho e de estoque, foram congeladas em *freezer* à -20°C, para aumentar o tempo de utilização do mesmo pool e evitar mudanças bruscas das características físico-químicas da amostra.

4.2 PREPARO DAS AMOSTRAS

4.2.1 Preparo das soluções das substâncias interferentes

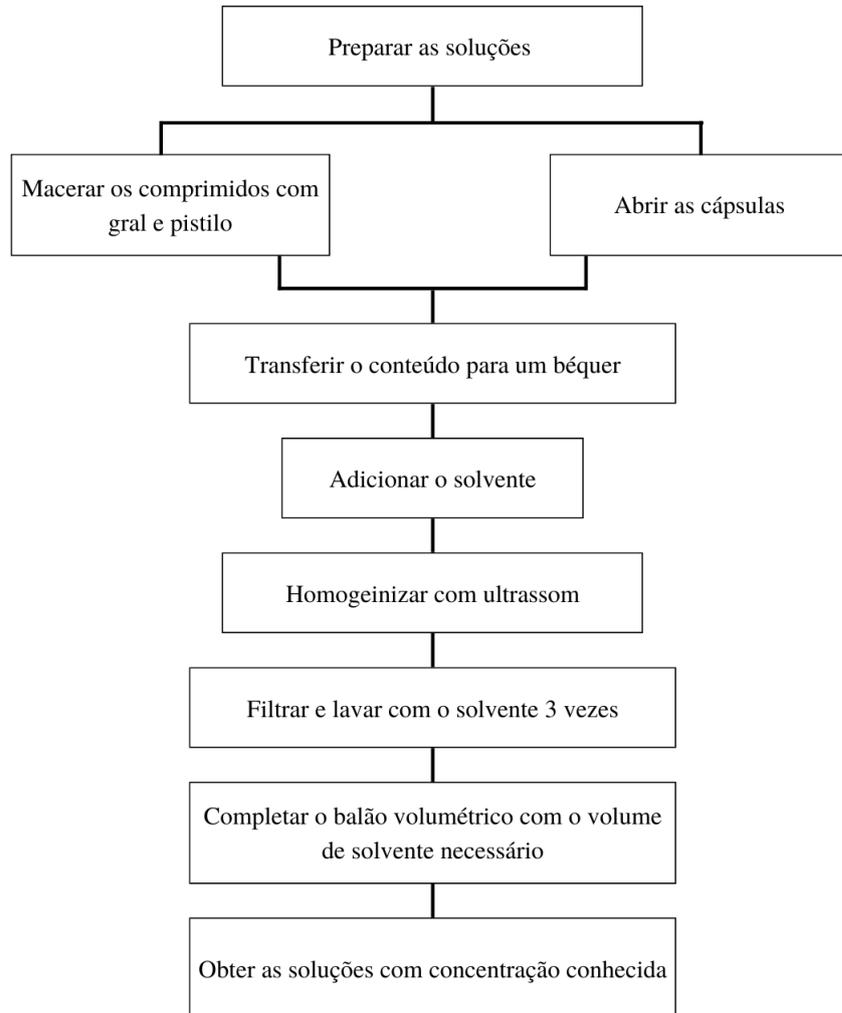
A dissolução foi realizada considerando a solubilidade informada nas monografias disponíveis (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019; MOFFAT *et al.*, 2011; PUBCHEM, [s.d.]). Foram utilizados os reagentes acetona, ácido acético, água, etanol e metanol, a depender da solubilidade do fármaco.

As substâncias escolhidas que possuíam apresentação em comprimidos ou cápsulas precisaram passar por um preparo inicial. No caso de comprimidos, os mesmos foram macerados em gral com pistilo e realizada a dissolução com o solvente escolhido para cada substância com o auxílio do ultrassom. A solução de cada medicamento foi filtrada em um balão volumétrico e o corpo de fundo referente aos componentes não solúveis (excipientes do comprimido) foi lavado com o solvente três vezes para melhor extração.

As cápsulas foram abertas e seu conteúdo foi transferido para um béquer. O procedimento para dissolução do conteúdo seguiu-se o mesmo do realizado para comprimidos. Para as substâncias as quais foram obtidas o padrão primário, o procedimento consistiu em pesar 0,25 mg, adicionar em um balão volumétrico de 10 mL e dissolver com o solvente

escolhido. Desta forma, obteve-se soluções com concentração intermediária conhecida, conforme demonstrado no fluxograma abaixo (Figura 5).

Figura 5 – Fluxograma do preparo das soluções a partir de cápsulas e comprimidos.



Fonte: Elaborado pela autora.

4.2.2 Fortificação da amostra de urina livre de drogas e medicamentos com as substâncias interferentes

A bula do teste utilizado no estudo refere que a interferência de algumas substâncias foi testada em concentrações de até 100 $\mu\text{g/mL}$ (ASSURE TECH, 2015). Sendo assim, foi escolhida a concentração inicial de 200 $\mu\text{g/mL}$ para todas as amostras, a fim de padronizar as quantidades utilizadas de cada substância e assegurar que as mesmas estivessem em quantidade suficiente para interagir com o sítio de ligação dos anticorpos.

Os medicamentos obtidos na forma líquida foram adicionados diretamente na ULDM, sendo transferido volume suficiente para atingir concentração de 200 µg/mL. Por exemplo, para o verapamil foi utilizado uma ampola que informava a concentração de 2,5 mg/mL. Foi então transferido 400 µL do medicamento com o auxílio de uma micropipeta para um tubo Falcon e completado com ULDM até o volume total de 5 mL, para obter a concentração final de 200 µg/mL.

O mesmo foi realizado com as soluções das substâncias sólidas. Após o preparo das soluções conforme descrito anteriormente, foi transferida a quantidade calculada de cada solução à ULDM para obtenção da concentração final desejada, e completado com ULDM em quantidade suficiente para atingir a concentração final de 200 µg/mL.

Para aplicação do sabonete líquido, a única substância relatada causando interferência que não era um medicamento, foi adaptada a metodologia proposta por Cotten e colaboradores (2012). Adicionou-se 0,5 mL do sabonete líquido à 6,2 mL de ULDM, sendo homogeneizado em vórtex por 15 segundos. Assim, foi obtida a ULDM fortificada com o sabão e seguida com posterior análise.

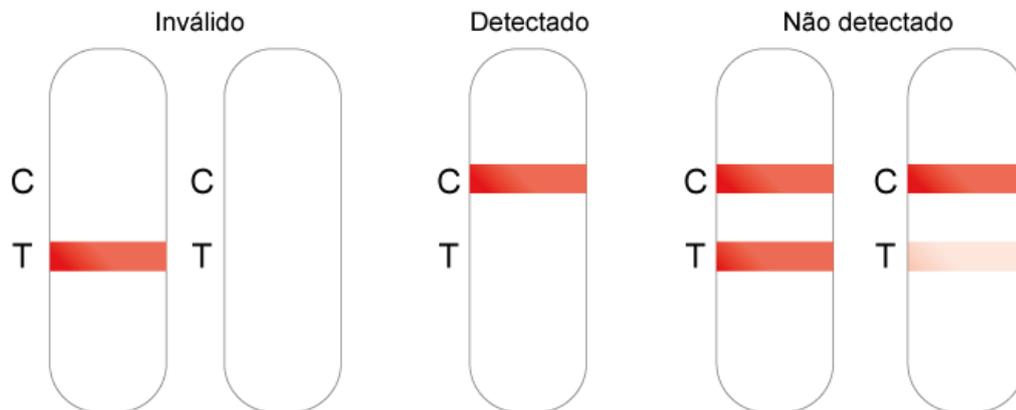
4.3 APLICAÇÃO E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

As amostras fortificadas foram aplicadas conforme instruções do fabricante do teste. O dispositivo foi retirado da embalagem, identificado com o nome da amostra, e disposto em uma área limpa da bancada de trabalho. A amostra foi descongelada e após atingir temperatura ambiente foi transferida com o auxílio da pipeta plástica descartável que acompanha o dispositivo. Foram dispensadas 3 gotas da amostra em cada almofada do teste. O tempo foi controlado por cronômetro e o resultado foi lido após 5 minutos.

A interpretação do resultado foi realizada pela visualização a olho nu da formação de cor na região teste e controle. Na região teste (T), o teste foi detectado quando não houve o aparecimento de uma linha de coloração vermelha, e não detectado quando houve o aparecimento da cor. O controle de qualidade do teste foi avaliado pelo aparecimento de uma linha vermelha na região controle (C), que confirmou que foi utilizado um volume suficiente de amostra e que o procedimento foi executado corretamente. O esquema abaixo ilustra a interpretação (Figura 6).

Os dados foram incluídos em uma planilha no programa Microsoft Excel® com a identificação da substância testada e o respectivo resultado (detectado ou não detectado).

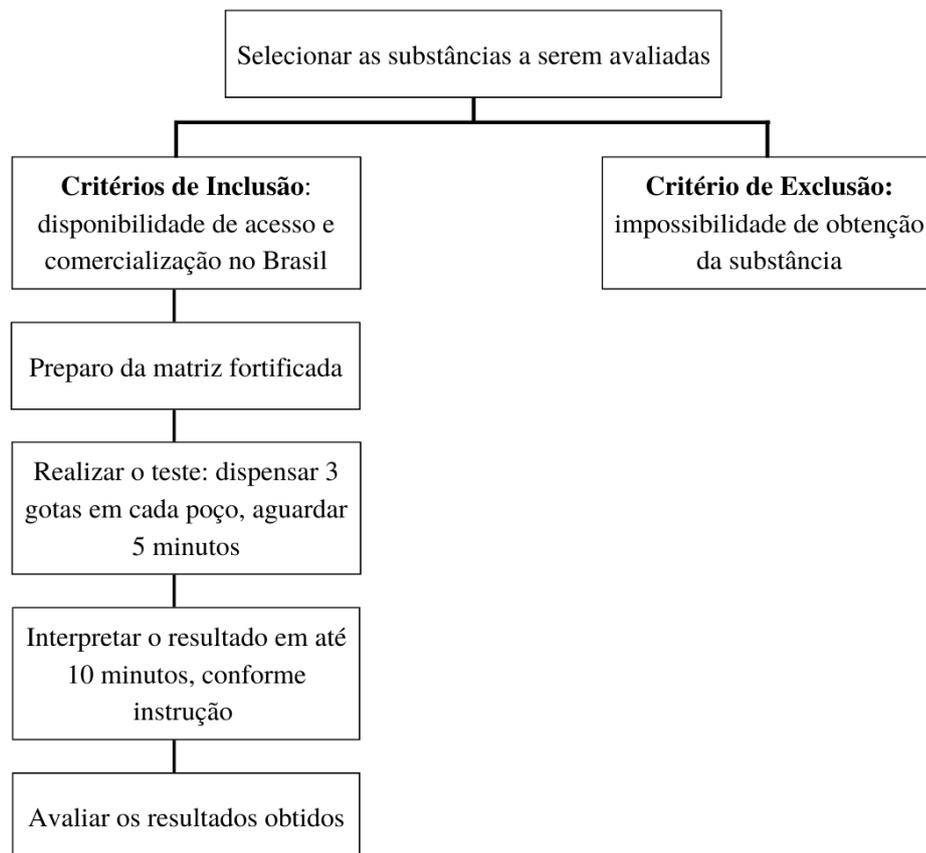
Figura 6 – Interpretação do teste rápido para triagem de drogas de abuso e medicamentos.



Fonte: Elaborado pela autora.

O fluxograma do procedimento experimental está ilustrado na Figura 7.

Figura 7 – Fluxograma ilustrando as etapas do procedimento experimental.



Fonte: Elaborado pela autora.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ESCOLHA DAS SUBSTÂNCIAS

O norteador deste trabalho considerou o embasamento teórico, através de revisão na literatura e a possibilidade de acesso as substâncias. A escolha das substâncias a serem utilizadas teve como critério de inclusão final a possibilidade de acesso ao padrão primário, padrão secundário ou medicamento comercializado. Considerando então a revisão realizada e as substâncias disponíveis foram utilizados 10 artigos. Foi possível o acesso aos padrões dos medicamentos carbamazepina, difenidramina, efedrina, prometazina, paracetamol e tioridazina. Os outros medicamentos foram analisados utilizando as apresentações comerciais disponíveis. As substâncias que foram então testadas são apresentadas no Apêndice A.

A pesquisa realizada pelo Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade, em 2018, demonstrou que 79% da população maior de 16 anos confirmam tomar medicamentos sem prescrição médica ou farmacêutica. Dos medicamentos mais consumidos por conta própria 48% eram analgésicos, seguidos por anti-inflamatórios (31%), relaxante muscular (26%), antitérmicos (19%), descongestionante nasal (15%), expectorante (13%), antiácido (10%) e antibióticos (10%) (INSTITUTO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E QUALIDADE, 2018). Outra pesquisa sobre o tema, realizada em 2019 pelo Conselho Federal de Farmácia de São Paulo, por meio do Instituto Datafolha, confirma os dados obtidos em relação ao tipo de medicamento utilizado (analgésicos, antitérmicos, antibióticos e relaxantes musculares), além de constatar que 88% dos brasileiros compram em farmácias comerciais os medicamentos que utilizam (CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2019).

Segundo o último Guia INTERFARMA, publicado em 2020, entre os 10 medicamentos mais vendidos em farmácias comerciais, 4 são analgésicos, anti-inflamatórios e antitérmicos, sendo eles Dorflex[®], Neosaldina[®], Torsilax[®] e Novalgina[®]. Estes medicamentos são compostos na sua maioria por dipirona ou paracetamol, associado a outros compostos que atuam em sinergismo para ação do medicamento. Desta forma, a dipirona e o paracetamol foram adicionados à lista de substâncias a serem testadas pela ampla utilização da população (ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA, 2020).

Por fim, como demonstrado na Pesquisa Nacional de Saúde de 2019, desenvolvida pelo IBGE, as doenças crônicas não transmissíveis são doenças de alta prevalência no país, e em muitos casos são necessários tratamentos medicamentosos para o controle das doenças. Segundo o estudo, da população maior de 18 anos, 23,9% referiram diagnóstico de hipertensão

arterial, 7,7% de diabetes *mellitus*, 14,6% de hipercolesterolemia e 5,3% de asma. O programa “Aqui Tem Farmácia Popular” é um programa governamental destinado a distribuição gratuita ou com desconto de medicamentos para controle das DCNT (MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2020). Desta forma, foram escolhidos os medicamentos distribuídos gratuitamente para tratamento de hipertensão arterial e diabetes *mellitus*, visto a alta prevalência no uso pela população brasileira. Também foi escolhido o medicamento albendazol, utilizado para o tratamento de helmintíases e parasitoses, visto a necessidade de medicamentos dessa classe pela população, principalmente pela falta de acesso a saneamento básico. Todos os medicamentos escolhidos a partir do perfil de uso dos brasileiros podem ser visualizados no Quadro 3.

Quadro 3 – Medicamentos escolhidos a partir do perfil de automedicação dos brasileiros e dos medicamentos distribuídos gratuitamente pelo programa “Aqui Tem Farmácia Popular”.

Medicamentos escolhidos a partir do perfil de automedicação da população brasileira	
Dipirona	Paracetamol
Medicamentos distribuídos gratuitamente pelo programa “Aqui Tem Farmácia Popular”	
Albendazol	Glibenclamida
Atenolol	Hidroclorotiazida
Captopril	Losartana
Enalapril	Propranolol

Fonte: (ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2020).

5.2 RESULTADOS DAS ANÁLISES

A primeira avaliação realizada foi o teste físico-químico com a tira reagente no *pool* de urina, sendo observado que ele estava adequado para as análises, com pH de 6,5 e gravidade específica de 1,010. Não foram observadas alterações significativas de glicose, leucócitos, nitritos, proteína, sangue, cetonas, bilirrubinas e urobilinogênio.

O *pool* de urina foi inicialmente analisado sem adição de nenhuma substância. Nenhuma substância foi detectada, servindo assim como controle negativo. Os solventes utilizados para realização das dissoluções também foram testados, a fim de analisar se os mesmos poderiam causar interferência no resultado. Foi adicionado 500 µL de cada solvente a

4,5 mL de ULDM, homogeneizado em vórtex por 15 segundos e analisado. Nenhum resultado detectado foi observado, e os controles ao final da tira reagente desenvolveram cor, validando assim a utilização de todos os solventes.

Para o preparo das soluções, seguiu-se a metodologia desenhada para o estudo e a escolha dos solventes pode ser visualizada no quadro abaixo (Quadro 4).

Quadro 4 – Solventes utilizados para dissolução dos medicamentos utilizados no estudo.

MEDICAMENTO	SOLVENTE	MEDICAMENTO	SOLVENTE
Albendazol	Ácido acético	Hidroxicina	Etanol
Atenolol	Metanol	Ibuprofeno	Etanol
Bupropiona	Etanol	Imipramina	Água
Captopril	Água	Lamotrigina	Metanol
Carbamazepina	Metanol	Losartana	Água
Difenidramina	Água	Metformina	Água
Dipirona	Água	Naproxeno	Etanol
Efavirenz	Metanol	Pantoprazol	Água
Efedrina	Água	Paracetamol	Etanol
Enalapril	Metanol	Prometazina	Água
Fenilefrina	Água	Propranolol	Água
Fenofibrato	Acetona	Quetiapina	Água
Glibenclamida	Etanol	Sertralina	Etanol
Hidroclorotiazida	Etanol		

Fonte: (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019; MOFFAT *et al.*, 2011; PUBCHEM, [s.d.]).

Os resultados obtidos após a análise foram interpretados conforme o procedimento descrito pelo fabricante do teste (ver item 4.3) e foram anotados em uma tabela no Excel®. Para melhor apresentação dos resultados, os mesmos serão divididos em três seções a seguir.

5.3 RESULTADOS NÃO DETECTADOS

5.3.1 Substâncias escolhidas a partir da literatura

5.3.1.1 Bupropiona

A bupropiona é um antidepressivo atípico e foi descrita causando resultado falso-positivo para anfetamina e metanfetamina por dois estudos. Os autores Paul e Sadrzadeh (2020) apresentaram um relato de caso envolvendo uma adolescente de 15 anos que consumiu um comprimido desconhecido oferecido por um parente para manejo de uma cefaleia. Após uma evolução com rebaixamento de nível de consciência e um episódio de convulsão, foi levada à emergência e realizado uma triagem de drogas de abuso e medicamentos na amostra de urina da paciente, resultando em detectado para anfetaminas. A confirmação por CL-EM não identificou anfetamina ou metanfetamina, e a análise por CG-EM confirmou a presença de bupropiona na amostra.

Rivas-Coppola e colaboradores (2015) também relataram um caso de intoxicação com bupropiona, porém em uma paciente pediátrica de 15 meses, que após apresentar episódios de convulsão tônico-clônica generalizada, foi transferida para o hospital, onde permaneceu no estado de mal epilético e apresentou parada cardiorrespiratória. A triagem de drogas na urina detectou anfetaminas e a análise por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas confirmou a presença de bupropiona. O estudo discute sobre a semelhança estrutural das moléculas de bupropiona, eritrohidrobupropiona e treohidrobupropiona com a molécula da anfetamina, sendo a hipótese apresentada para o resultado falso-positivo.

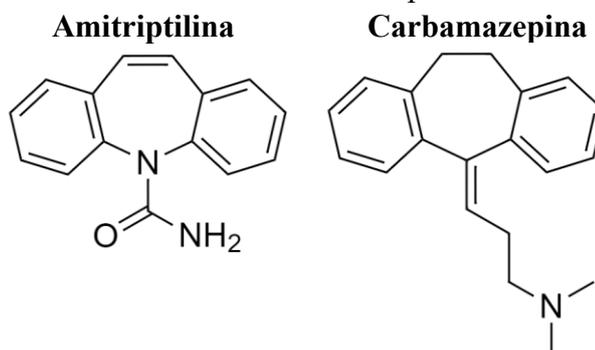
Ao testar a bupropiona não foi observado resultado falso-positivo para nenhum analito do teste. Porém, considerando que esse medicamento é extensamente biotransformada e, conforme relatado na literatura, apenas 0,3% da bupropiona é excretada inalterada na urina, estudos mais aprofundados podem ser realizados utilizando os produtos de biotransformação (MASTERS *et al.*, 2016).

5.3.1.2 Carbamazepina

Os autores Stellpflug e colaboradores (2020) citam a carbamazepina como um possível interferente no teste de antidepressivos tricíclicos. A carbamazepina é um medicamento

anticonvulsivante que possui similaridade estrutural com os antidepressivos tricíclicos pela presença de três anéis conectados entre si, como mostra a Figura 8.

Figura 8 – Estruturas moleculares da amitriptilina e da carbamazepina.



Fonte: Elaborado pela autora.

Em função desta semelhança, era passível que o anticorpo específico para antidepressivos tricíclicos interagisse com os produtos de biotransformação da carbamazepina presentes na urina. Inclusive, até o ano 2000, a carbamazepina era um dos medicamentos que mais causava este falso-positivo. Atualmente os anticorpos utilizados para este teste sofreram modificações para melhorar a especificidade, diminuindo a probabilidade de interferência (SAITMAN; PARK; FITZGERALD, 2014).

A carbamazepina foi então escolhida para verificação da especificidade do anticorpo e do antígeno e apresentou resultado não detectado para todos os analitos testados. Este medicamento é biotransformado por várias vias de biotransformação e somente 1 a 2% é excretado inalterado na urina (TOMSON, 1987), portanto, mais estudos podem ser realizados para avaliar a interferência da carbamazepina na detecção de antidepressivos tricíclicos.

5.3.1.3 Clorpromazina

A clorpromazina é um antipsicótico típico e é citada pela revisão realizada por Saitman, Park e Fitzgerald (2014) como possível causa de reação falso-positiva para anfetaminas.

O estudo proposto por Melanson e colaboradores (2006) analisou seis amostras de pacientes que apresentaram triagem de drogas de abuso pela metodologia EMIT para anfetamina/metanfetamina e detecção de clorpromazina sérica por cromatografia líquida de alta eficiência com detector de arranjo de fotodiodos (CLAE-DAD). Todas foram confirmadas por

CLAE-DAD, não sendo detectado anfetaminas. Os autores analisaram em outros três kits de triagem de drogas de abuso para anfetamina. Houve reprodução de apenas um resultado falso-positivo, em um dispositivo baseado em IFL.

Em outro estudo foi analisada a interferência do fármaco com o imunoenensaio baseado em interação cinética de micropartículas em solução (KIMS) para metadona, onde a concentração de 20 µg/mL de clorpromazina foi suficiente para causar resultado falso-positivo para metadona, com ponto de corte de 0,300 µg/mL (LANCELIN *et al.*, 2005).

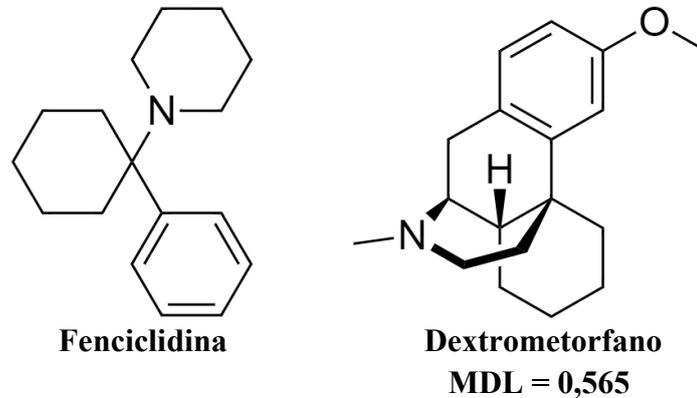
Neste estudo, a clorpromazina não resultou em detecção para nenhuma substância. Assim, mais estudos podem ser realizados envolvendo os produtos de biotransformação para avaliação da interação.

5.3.1.4 *Dextrometorfano*

O medicamento dextrometorfano é um antitussígeno presente em diversas formulações para tratamento da tosse e é vendido sem apresentação de receita. Em sobredosagem, este medicamento pode gerar efeitos psicológicos e fisiológicos semelhantes à da fenciclidina, inclusive havendo relatos de falso-positivos em triagens de drogas de abuso e medicamentos como citado no estudo proposto por Stellpflug e colaboradores (2020).

Um relato de caso observou o resultado da triagem de drogas de abuso de uma paciente de 24 meses detectado para fenciclidina, utilizando uma metodologia de IFL. A análise por CG-EM confirmou a presença de dextrometorfano, caracterizando o resultado obtido na triagem inicial como um falso-positivo. Neste artigo é discutido que mesmo não havendo semelhança estrutural entre as moléculas, sobredosagens parecem causar interferência com o antígeno e com o anticorpo para fenciclidina (MARCHEI *et al.*, 2007). Porém, em outro estudo sobre interferentes da fenciclidina, o dextrometorfano é descrito como uma das moléculas com maior similaridade estrutural por estudo computacional, conforme mostrado na Figura 9. Ressalta-se que uma similaridade de 1 implica em similaridade máxima, enquanto 0 significa dissimilaridade máxima (KING *et al.*, 2013).

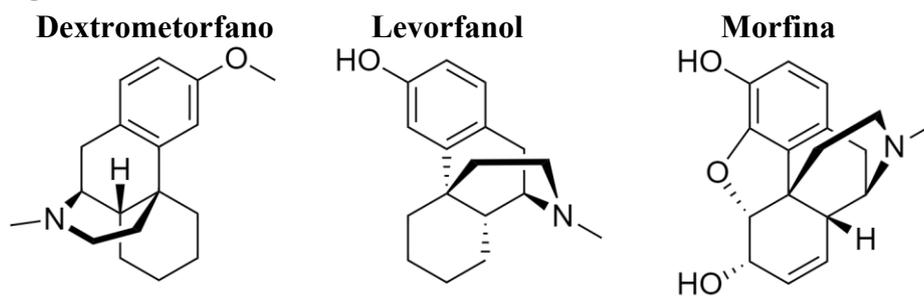
Figura 9 – Estruturas moleculares da fenciclidina e dextrometorfano.



Legenda: A semelhança é avaliada pela comparação entre o composto alvo (fenciclidina) e o composto de interesse. O dextrometorfano demonstrou MDL = 0,565. Fonte: Adaptado de King et. al (2013).

O dextrometorfano também se assemelha com alguns opioides, sendo a forma dextrogiro metilada do levorfanol (Figura 10), como relatado pelos artigos supracitados. Diante disso, reações falso-positivas envolvendo a detecção de opioides por dextrometorfano foram relatadas. O estudo proposto por Finn e colaboradores (2015) identificou resultados falso-positivos na metodologia de EMIT para opiáceos com concentrações de dextrometorfano acima de 400 µg/mL na urina. Concluiu-se que, assim como já havia sido relatado por outros estudos, o uso em sobredosagem é mais provável de causar falso-positivo do que o uso terapêutico.

Figura 10 – Estruturas moleculares do dextrometorfano, levorfanol e morfina.



Fonte: Elaborado pela autora.

A análise neste estudo não resultou falso-positivo para nenhum analito com a concentração de 200 µg/mL. Uma possível hipótese para o resultado obtido seria que o levorfanol não é citado na bula do teste como detectado nas áreas de morfina e opioides. Ademais, estudos com diversas concentrações podem ser realizados, pois como relatado anteriormente, o dextrometorfano é mais passível de causar interferência para fenciclidina e opioides quando em sobredosagem.

5.3.1.5 Efavirenz

O efavirenz é um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa, utilizado para o tratamento do HIV e demonstrou resultado falso-positivo para benzodiazepínicos e canabinoides, conforme citado na revisão realizada por Saitman, Park e Fitzgerald (2014).

Um dos artigos realizou um estudo cego com 100 pacientes em que metade utilizou doses terapêuticas de efavirenz e metade recebeu placebo. Foram utilizados três kits de triagem baseado em IFL para realização do estudo, resultando na detecção para benzodiazepínicos em pelo menos um teste para 46 dos 50 pacientes que receberam efavirenz e 1 dos 50 pacientes que receberam placebo. No mesmo estudo também foi analisada a interferência para canabinoides, com a detecção de 45 dos 50 pacientes utilizando efavirenz e 3 de 50 dos que receberam placebo. As amostras presuntivamente positivas foram confirmadas com cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas sequencial (CLAE-EM/EM), resultando em não detecção de benzodiazepínicos e tetrahydrocannabinol para todas as amostras (BLANK *et al.*, 2009)

Após realização de experimentos com a fortificação de amostras com os padrões de efavirenz e seu produtos de biotransformação oxidados, 8-hidroxi-efavirenz e 8,14-dihidroxi-efavirenz, os autores concluíram que a interferência com benzodiazepínicos se dá pela semelhança estrutural com o efavirenz. Como o fármaco não é encontrado inalterado na urina, o produto de biotransformação 8-hidroxi-efavirenz parece ser o responsável pela interferência. A interferência com os canabinoides foi atribuída à estrutura glicuronidada dos produtos de biotransformação, assim como corroborado por outros artigos (BLANK *et al.*, 2009; ROSSI *et al.*, 2006).

Como esperado, a análise do efavirenz adicionado à ULDM neste estudo não resultou em reação falso-positiva. A principal hipótese é pelas interferências relatadas terem sido causadas pelos produtos de biotransformação, dessa forma, mais estudos devem ser realizados para verificar a possível interferência.

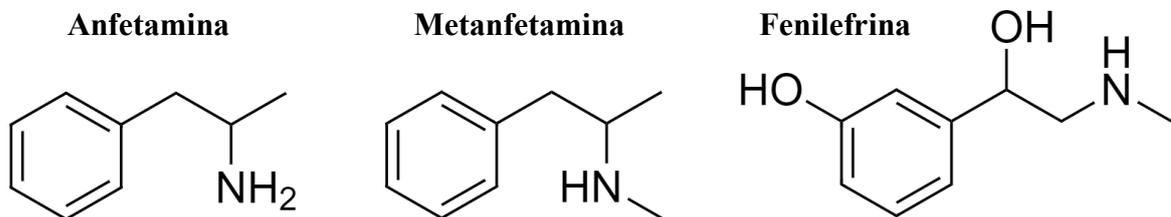
5.3.1.6 Fenilefrina

A fenilefrina é um agonista alfa-adrenérgico semelhante estruturalmente às anfetaminas e metanfetamina (Figura 11), portanto possui potencial de causar reação cruzada

em triagem de drogas de abuso e medicamentos, assim como citado por Stellpflug e colaboradores (2020).

Curtin e Cawley (2012) relataram um caso de uma paciente de 36 anos que foi admitida na emergência após suspeita de convulsões e parada cardiorrespiratória em casa. Uma triagem de drogas de abuso e medicamentos por imunoensaio foi realizada, com detecção apenas de opioides e benzodiazepínicos, relacionados aos medicamentos de uso crônico da paciente. Foi transferida para a unidade de terapia intensiva após as convulsões se tornarem refratárias e apresentar hipotensão, sendo manejada com infusão de fenilefrina. Após o tratamento sintomático e suportivo, foi confirmado a morte encefálica e encaminhada para doação de órgãos, onde foi realizado uma segunda triagem de drogas de abuso, que acusou detecção para opioides, benzodiazepínicos e metanfetaminas. A confirmação com CG-EM não detectou anfetamina, metanfetamina, 3,4-metilenodioximetanfetamina ou outro produto de biotransformação, e detectou a presença de fenilefrina e seus produtos de biotransformação.

Figura 11 – Estruturas moleculares da anfetamina, metanfetamina e fenilefrina.



Fonte: Elaborado pela autora.

Não foi verificado nenhum resultado detectado na análise realizada neste estudo com a aplicação de fenilefrina. Considerando que a porcentagem de fenilefrina excretada inalterada na urina é muito baixa, cerca de 0,5%, mais estudos devem ser realizados envolvendo os produtos de biotransformação do fármaco para analisar as possíveis reações cruzadas (GELOTTE; ZIMMERMAN, 2015).

5.3.1.7 Fenofibrato

Os autores Dadlani, Farrar e Jones (2017) citam o fenofibrato como a possível causa de reação falso-positiva na detecção de anfetaminas e seus análogos. O estudo apresenta três relatos de caso envolvendo pacientes em uso do fenofibrato e que apresentaram resultado de triagem de drogas de abuso detectada para anfetamina. Para um caso foi realizada a confirmação

com espectrometria de massa e não foi detectado a presença de anfetamina na amostra do paciente.

O fenofibrato é um agente hipolipemiante e pró-fármaco, sendo completamente biotransformado no produto ativo ácido fenofibrico após administração por via oral. O ácido fenofibrico é encontrado na urina principalmente como ácido fenofibrico glicuronídeo, e uma pequena quantidade na forma de benzidrol e seu glicuronídeo. O estudo realizado por Quesada e colaboradores (2015) envolveu a fortificação de uma urina com ácido fenofibrico e fenofibrato, baseado em um relato de caso em que ocorreu um resultado falso-positivo para MDMA com o uso terapêutico do medicamento. Os resultados obtidos pelo estudo demonstraram que aproximadamente 225 µg/mL de ácido fenofibrico e 150 µg/mL de fenofibrato foram suficientes para causar falso-positivo em um imunoenensaio enzimático homogêneo com ponto de corte de 500 ng/mL para MDMA.

A análise do fenofibrato no teste deste estudo não resultou em nenhum resultado detectado para anfetamina, metanfetaminas e MDMA. Isso pode ser explicado pelo fato do fenofibrato ser um pró-fármaco, bem como possuir diversos produtos de biotransformação, que como já demonstrado na literatura, parecem ser os responsáveis pela interferência (QUESADA *et al.*, 2015).

5.3.1.8 Hidroxizina

A hidroxizina é um medicamento anti-histamínico de primeira geração e possui como produto de biotransformação a cetirizina. Os dois compostos foram testados por Dasgupta, Wells e Datta (2007) em imunoenaios do tipo FPIA com anticorpos policlonais para carbamazepina e antidepressivos tricíclicos, sendo adicionados a alíquotas de soro em diversas concentrações de 50 ng/mL à 40 µg/mL. Outras alíquotas foram realizadas com concentrações maiores, até 102,7 µg/mL de hidroxizina, para representar as concentrações séricas em dois pacientes que sofreram ingesta aguda de hidroxizina.

Nenhum resultado falso-positivo foi observado com o FPIA para carbamazepina, no entanto, foi observado que concentrações de hidroxizina e de cetirizina acima de 500 ng/mL foram suficientes para causar concentração aparente de TCA acima do ponto de corte, resultando em um falso-positivo. Concluiu-se então que pacientes com relato de ingesta de altas doses de hidroxizina podem gerar resultados falso-positivos se utilizado um ensaio de FPIA para a triagem de drogas de abuso e medicamentos.

Neste estudo, não foi obtido nenhum resultado detectado com a aplicação de hidroxizina. A bula do teste não especifica se os anticorpos utilizados são do tipo monoclonal ou policlonal. Sabe-se que anticorpos policlonais tendem a causar mais interferência do que monoclonais, portanto, a interferência visualizada no artigo pode estar relacionada com a especificidade do anticorpo.

5.3.1.9 *Ibuprofeno e Naproxeno*

O ibuprofeno e o naproxeno são classificados como anti-inflamatórios não esteroidais e são citados nas revisões propostas por Saitman, Park e Fitzgerald (2014) e Stellpflug, Cole e Greller (2020) como responsáveis por causar reação falso-positiva para barbitúricos, benzodiazepínicos e canabinoides, além do ibuprofeno também ter sido relatado para fenciclidina.

Um artigo obteve 510 amostras de urinas dos voluntários participantes do estudo em uso de ibuprofeno ou naproxeno durante o cronograma do estudo. Cada urina foi analisada para canabinoides e barbitúricos utilizando metodologia de radioimunoensaio, EMIT e FPIA e para benzodiazepínicos por EMIT e FPIA. Os dados obtidos mostraram uma pequena probabilidade de falso-positivo para canabinoides, benzodiazepínicos ou barbitúricos após ingestão aguda ou crônica de ibuprofeno ou crônica de naproxeno. Das 21 amostras com resultados detectados, 17 foram confirmadas, por CG-EM, por não conter canabinoides, benzodiazepínicos, barbitúricos ou qualquer outro produto de biotransformação ou medicamento além dos administrados no estudo (ROLLINS; JENNISON; JONES, 1990).

Para a fenciclidina, outro artigo cita que na literatura já foram relatados alguns resultados falso-positivos em vários imunoensaios de PCP. No artigo foram relatados três casos pediátricos que resultaram em detecção de PCP na triagem toxicológica com um dispositivo baseado em IFL. Os pesquisadores avaliaram então a adição de ibuprofeno em urina livre de drogas em concentrações variando entre 10^3 µg/L a 10^7 µg/L. O teste produziu resultado de fenciclidina detectada em concentração acima de 4×10^6 µg/L. O artigo conclui que mesmo os valores sugerindo uma baixa reatividade cruzada, os valores podem se tornar significativos em casos de sobredosagem (MARCHEI *et al.*, 2007).

As análises de ibuprofeno e de naproxeno não geraram nenhum resultado detectado neste estudo. Desta forma, mais estudos podem ser realizados envolvendo os produtos de biotransformação dos medicamentos.

5.3.1.10 Imipramina

A imipramina é um antidepressivo tricíclico citada por Stellpflug, Cole e Greller (2020) como causadora de falso-positivo para opioides. O artigo cita a bula do imunoensaio com doador de enzima clonado (CEDIA) (Thermo Scientific, CA, USA), onde é possível visualizar a reação cruzada da imipramina quando em concentração acima de 90 µg/mL (THERMO SCIENTIFIC, [s.d.]).

Na análise deste teste, a aplicação da imipramina não resultou em detecção de opioides com a aplicação da imipramina. A bula do teste citado pelo artigo não especifica como foi realizada a análise da reação cruzada, portanto, mais pesquisas podem ser realizadas envolvendo a pesquisa de produtos de biotransformação.

Assim como esperado, a análise resultou em detecção para antidepressivos tricíclicos, visto que o ponto de corte da imipramina é de 2500 ng/mL, segundo a bula do teste. Esse resultado, por mais que não entre no objetivo principal do estudo, corrobora para a validade da metodologia, mostrando que a adição de fármacos diretamente na urina também possui a capacidade de interagir com os antígenos e anticorpos do teste.

5.3.1.11 Lamotrigina

A lamotrigina é um medicamento anticonvulsivante e foi relatado como interferente para a detecção de fenciclidina. Os relatos apresentados por Geraci e colaboradores (2010) mostram dois casos em que a triagem de drogas de abuso realizada com dispositivo baseado em IFL apontaram detecção de fenciclidina, sendo que os pacientes negavam o uso da droga.

Os autores realizaram uma busca na literatura sobre todos os medicamentos envolvidos nos casos e a possível relação com o resultado positivo para fenciclidina. Todas as hipóteses foram descartadas e nenhum outro relato foi publicado na literatura envolvendo a interferência pela lamotrigina. Após contato com o suporte técnico do produtor do teste, foi enviado aos autores um guia não publicado sobre reações cruzadas, onde cita a lamotrigina como o único medicamento conhecido a causar resultados falso-positivos para fenciclidina (GERACI *et al.*, 2010).

O medicamento foi então selecionado e testado neste estudo, sem detecção de nenhuma substância. Assim, pesquisas mais aprofundadas podem ser realizadas para avaliar a interferência do fármaco com a droga.

5.3.1.12 Levomepromazina

Os autores Rodrigues-Silva e Venâncio (2012) relataram o caso de um paciente que estava em uso de levomepromazina, um antipsicótico típico, e obteve um resultado falso-positivo para opioides, analisado em um dispositivo para triagem de drogas de abuso na urina baseado em IFL.

O paciente foi admitido em uma unidade de internação psiquiátrica e a primeira triagem de drogas de abuso resultou apenas em canabinoides, que o paciente confirmou fazer uso. Iniciou então a utilização terapêutica de risperidona, lorazepam e levomepromazina. A triagem foi repetida no dia 7 da internação, detectando canabinoides e opioides, que o paciente negou realizar o uso. O teste foi repetido mais cinco vezes, a cada dois dias, permanecendo com o mesmo resultado. Uma amostra de soro foi testada com outra metodologia, confirmando a ausência de opioides no organismo do paciente. A levomepromazina foi descontinuada e a triagem de drogas de abuso repetida, não detectando opioides. Segundo os autores, esse foi o primeiro relato sugerindo a reatividade cruzada entre as substâncias (RODRIGUES-SILVA; VENÂNCIO, 2012).

A análise neste estudo não resultou em detecção para morfina e opioides. A levomepromazina não parece ter uma semelhança estrutural com os opioides comumente detectados, porém, o desconhecimento do epítipo de ligação do antígeno e do anticorpo envolvido no teste impede a correlação dos achados.

5.3.1.13 Metformina

A metformina é um antidiabético oral da classe das biguanidas e foi descrita como possível causa de um resultado falso-positivo para anfetamina. Fucci (2012) relata um caso de um paciente de 60 anos que utiliza o medicamento a muitos anos para o tratamento de diabetes *mellitus* do tipo 2 que realizou uma triagem para drogas de abuso com um imunoensaio e recebeu um resultado detectado para anfetaminas. O paciente recorreu do resultado e foi realizado um teste confirmatório por CG-EM que confirmaram não haver a presença de anfetaminas na amostra do paciente. Nenhuma hipótese para a interferência foi levantada pela autora da publicação.

O fármaco foi analisado neste estudo e não resultou em interferência, obtendo resultado não detectado para todas as áreas testadas.

5.3.1.14 Sabonete líquido

Conforme citado no artigo de revisão proposto por Saitman, Park e Fitzgerald (2014), vários produtos à base de sabão foram testados em um imunoenensaio para canabinoides, causando resultado falso-positivo.

A hipótese de que esses produtos estariam causando interferência partiu do aumento de resultados detectados para canabinoides na realização de triagem de drogas de abuso em neonatos em um determinado hospital. Os autores decidiram examinar todos os produtos específicos do berçário que poderiam entrar em contato com as amostras de urina coletados dos recém-nascidos. Dos produtos analisados, todos causaram algum nível de reação cruzada com o imunoenensaio, exceto o sabão hospitalar. A adição do sabonete líquido Johnson's da Cabeça aos Pés[®], em diversas concentrações relevou o aumento da reação cruzada dependente da dose. Os autores também testaram os componentes específicos dos sabonetes líquidos, avaliando o poliquatérnio 11, o cocamidopropil betaína e uma mistura de PEG 80, laurato de sorbinato e cocoamidopropil betaína, observando forte reatividade (COTTEN *et al.*, 2012).

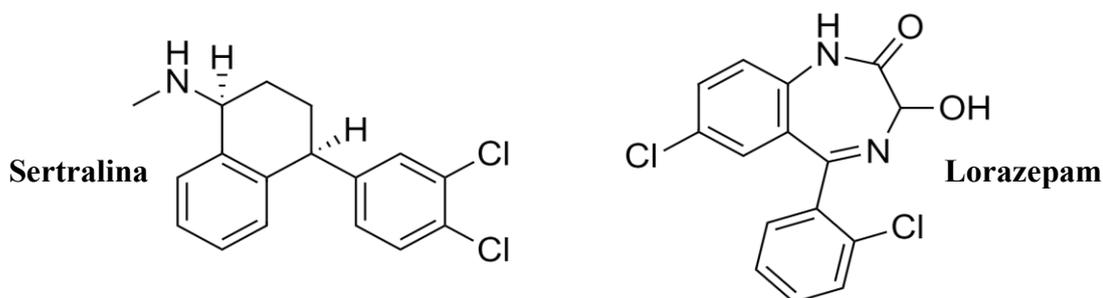
Para a análise neste estudo foi utilizado apenas o sabonete líquido Johnson's da Cabeça aos Pés[®], pelo mesmo possuir em sua composição as substâncias específicas testadas. Não foi observado resultado detectado em nenhuma área do teste. Mais estudos podem ser realizados com outros sabonetes disponíveis no mercado, além de utilizar concentrações mais altas.

5.3.1.15 Sertralina

A sertralina é um antidepressivo da classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina. Nasky, Cowan e Knittel (2009) realizaram uma revisão retrospectiva de 2 anos dos prontuários das amostras que apresentaram resultados positivos para benzodiazepínicos nas plataformas de imunoenensaio, mas foram descartadas por CG-EM. Foi observado que dos 160 registros reanalisados por método confirmatório, 26 estavam associados à prescrição de sertralina. Os autores não chegaram a uma conclusão sobre o motivo da interferência e discutiram sobre a falta de evidências na literatura.

Neste estudo a aplicação da ULDM fortificada com sertralina não apresentou resultado detectado para nenhuma área do teste. Na figura abaixo (Figura 12) são mostradas as moléculas da sertralina e do lorazepam, um medicamento da classe dos benzodiazepínicos. Mais estudos podem ser desenvolvidos, inclusive pesquisando *in silico* a semelhança entre as estruturas.

Figura 12 – Estruturas moleculares da sertralina e lorazepam.



Fonte: Elaborado pela autora.

5.3.1.16 Tramadol

O tramadol é um opioide sintético que demonstrou causar interferência em imunoenaios de buprenorfina e de fenciclidina (SAITMAN; PARK; FITZGERALD, 2014; STELLPFLUG; COLE; GRELLER, 2020).

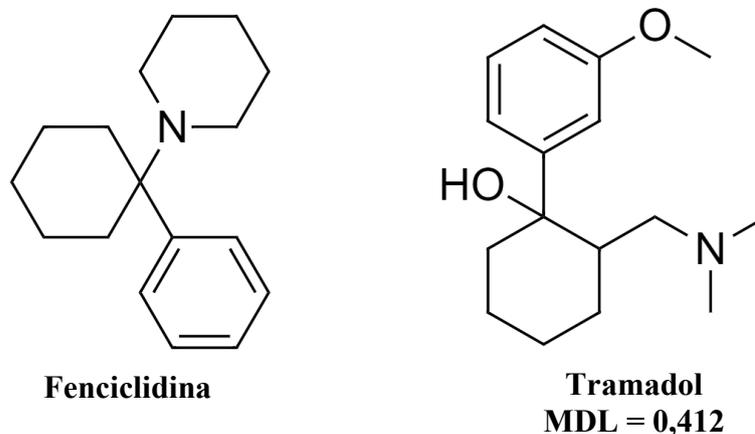
A buprenorfina é um analgésico opioide parcial e é identificado no teste utilizado no nosso estudo na área da morfina. Um estudo reportou que o uso do tramadol poderia causar resultado falso-positivo para buprenorfina em três imunoenaios baseado em IFL e um imunoenasiao CEDIA. Foram analisadas urina de 29 pacientes utilizando tramadol, destas, 10 resultaram em detecção para buprenorfina em pelo menos um imunoenasiao. Também testaram amostras com padrão de tramadol e de seus produtos de biotransformação O-desmetiltramadol e N-desmetiltramadol. Para os IFL, um dispositivo não sofreu interferência, enquanto que o tramadol e o O-desmetiltramadol em concentração de 100 µg/mL resultaram reação falso-positiva para um dispositivo. Somente um dispositivo de IFL teve resultado falso-positivo com 50 µg/mL de tramadol (SHAIKH *et al.*, 2008).

Um relato de caso publicado por Ly e colaboradores (2012) envolveu dois casos de resultados falso-positivos para fenciclidina quando realizada a triagem qualitativa de drogas de abuso, durante o uso indevido ou abuso de tramadol. Foi confirmada a ausência de fenciclidina nas amostras por CG-EM. Testes *in vitro* foram realizados com a fortificação de uma amostra de urina com tramadol e seu produto de biotransformação ativo n-desmetiltramadol, nas concentrações de 1000, 2000 e 5000 µg/mL. Somente a concentração mais alta gerou resultado acima do ponto de corte do imunoenasiao.

Outro estudo demonstra a similaridade estrutural entre a fenciclidina e o tramadol e seu produto de biotransformação, concluindo que os dois possuem similaridade suficiente para

produzir resultados falsos-positivos devido à interação com o antígeno ou anticorpo do teste (KING *et al.*, 2013). A fenciclidina e o tramadol são ilustrados a seguir:

Figura 13 – Estruturas moleculares da fenciclidina e do tramadol.



Legenda: Usando PCP como o composto alvo, as semelhanças moleculares com as chaves públicas MDL mostraram que o tramadol possui similaridade de 0,412. Fonte: Adaptado de King *et al.* (2013).

Neste estudo não foi observado nenhum resultado detectado envolvendo a aplicação do tramadol. Visto a similaridade dos compostos e os relatos envolvidos, mais estudos podem ser realizados para verificar se a interferência pode ocorrer em maiores concentrações.

5.3.1.17 Tioridazina

A tioridazina é um medicamento antipsicótico, pertencente à classe das fenotiazinas, e é citado por Saitman, Park e Fitzgerald (2014) como provável causador de resultados falso-positivos para metadona. Segundo o artigo proposto por Lancelin e colaboradores (2005), após a troca do anticorpo policlonal por um anticorpo monoclonal pelo fabricante do imunoensaio, inesperadamente a especificidade reduziu. Começou a ser relatado detecção de metadona em pacientes sem histórico da ingestão do medicamento. Foi realizado uma análise dos prontuários, onde observou-se o uso de ciamemazina ou levomepromazina associado a alimemazina. Esses medicamentos também fazem parte da classe das fenotiazinas, assim como a tioridazina.

Os autores fortificaram uma urina livre de drogas com diferentes substâncias antipsicóticas ou antidepressivas, com concentrações finais variando de 5 a 100 µg/mL. Com a tioridazina foi observado que uma concentração de 100 µg/mL foi suficiente para causar resultado falso-positivo (LANCELIN *et al.*, 2005).

A aplicação da tioridazina no dispositivo utilizado neste estudo não produziu resultado detectado para nenhuma área do teste.

5.3.1.18 Verapamil

O verapamil é um agente bloqueador dos canais de cálcio, utilizado no tratamento de hipertensão e arritmias cardíacas. Lichtenwalner e colaboradores (1998) realizaram um estudo sobre esse fármaco interferir na triagem toxicológica com imunoensaios para metadona. Foram incluídas no estudo 36 amostras de urina com resultado detectado para metadona pelo imunoensaio, sendo confirmadas por CG-EM. Destas, o verapamil e seus produtos de biotransformação foram identificados em 20 amostras em pequenas quantidades.

O verapamil inalterado na urina foi recuperado em seis amostras de urina humana em concentrações pequenas até 5 µg/mL, sendo explicado pela extensa biotransformação do verapamil e geração de diversos produtos de biotransformação. Os autores concluíram que, embora as concentrações dos produtos de biotransformação não fossem suficientes para atingir o ponto de corte do imunoensaio, a combinação dos vários compostos pode explicar a interferência visualizada (LICHTENWALNER *et al.*, 1998).

A análise do verapamil não gerou nenhum resultado detectado. Esse resultado pode ser devido a probabilidade de visualização de um resultado falso-positivo ser maior em produtos de biotransformação que possuem o nitrogênio metilado (LICHTENWALNER *et al.*, 1998). Portanto, mais estudos podem ser realizados envolvendo os produtos de biotransformação para verificação da interferência.

5.3.2 Medicamentos escolhidos a partir do perfil de consumo brasileiro

Dos medicamentos de venda livre (dipirona e paracetamol), de distribuição gratuita para o tratamento das DCNT (atenolol, captopril, enalapril, glibenclamida, hidroclorotiazida, losartana e propranolol) e para o tratamento de helmintíases e parasitoses (albendazol) analisados neste estudo, nenhum causou resultado detectado para algum analito do teste.

Esse é um achado importante, visto o grande uso desses medicamentos pela população. Porém, como este estudo se limitou a testar os fármacos originais, mais estudos devem ser realizados envolvendo os produtos de biotransformação para confirmar a não interação dos medicamentos com o teste.

5.3.3 Outros resultados observados

5.3.3.1 Pantoprazol

O pantoprazol é um inibidor da bomba de prótons e foi descrito por Gomila e colaboradores (2017) como potencial causador de resultado falso-positivo para canabinoides.

O estudo utilizou amostras de voluntários saudáveis para fortificar com o padrão de pantoprazol em concentrações variando entre 1 a 12000 µg/mL. As amostras de pacientes e as amostras fortificadas com três imunoenaios distintos. Somente em um imunoenasão foi observado resultado detectado para canabinoides nas amostras fortificadas acima de 1000 µg/mL. Todas as amostras de pacientes obtiveram resultado detectado para o mesmo teste citado com no mínimo uma dose de pantoprazol. A confirmação foi realizada com CG-EM que não detectou nenhum produto de biotransformação de THC. O pantoprazol é extensamente biotransformado, não sendo encontrado medicamento inalterado na urina, portanto, a interferência é atribuída aos produtos de biotransformação (GOMILA *et al.*, 2017).

O pantoprazol foi obtido na apresentação de cápsulas, e ao abrir e retirar seu conteúdo, apresentava variação nas características físicas observadas, provavelmente pelo prazo de validade excedido e pelo armazenamento incorreto. Ao realizar a dissolução, obteve-se um líquido marrom, não condizente com o esperado (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019). Assim, foi necessário excluí-lo da pesquisa por possível alteração na estabilidade do produto.

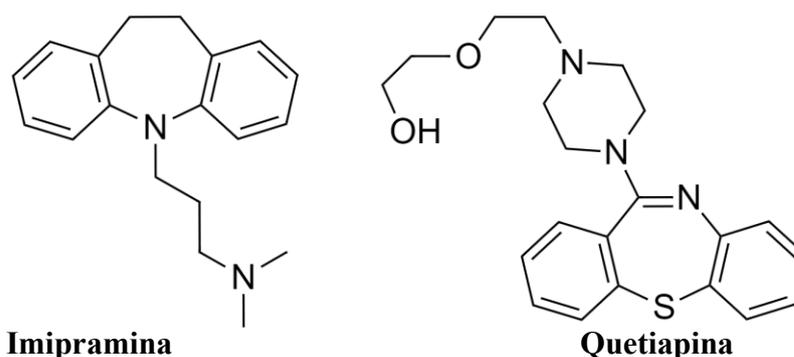
5.3.3.2 Quetiapina

A quetiapina é um antipsicótico atípico e Saitman, Park e Fitzgerald (2014) citam estudos que relacionam o fármaco com resultados falso-positivos para antidepressivos tricíclicos e metadona.

Dois estudos avaliaram a interferência com antidepressivos tricíclicos. Um dos artigos demonstrou que a quetiapina em uma concentração de 7 µg/mL foi suficiente para gerar resultado falso-positivo em uma imunoenasão enzimático homogêneo (SLOAN; HAVER; SAXON, 2000). O segundo estudo relatou que os falsos-positivos ocorreram com concentração de 10 µg/mL de quetiapina em um imunoenasão enzimático homogêneo e com 100 µg/mL para um imunoenasão baseado em IFL (HENDRICKSON; MOROCCO, 2003).

O mesmo estudo analisou a amostra de uma paciente, coletada após 4h da ingestão de uma dose terapêutica de quetiapina, por cromatografia em fase gasosa com detector de nitrogênio e fósforo (CG-DNP), determinando que na amostra continha 0,2 µg/mL do composto original. A amostra foi aplicada nos dois imunoenaios, resultando falso-positivo em ambos. Concluiu-se então que a discrepância entre a concentração necessária para causar interferência *in vivo* foi muito menor que a verificada *in vitro* pelos produtos de biotransformação presentes na amostra da paciente (HENDRICKSON; MOROCCO, 2003). Na Figura 14 é possível verificar a semelhança visual entre as estruturas da imipramina e da quetiapina, o que pode explicar a interferência da quetiapina com a classe de antidepressivos tricíclicos.

Figura 14 – Estruturas moleculares da imipramina e da quetiapina.



Fonte: Elaborado pela autora.

Em relação à metadona, a revisão cita alguns relatos de casos observados, além de um artigo que relatou que doses de 125 mg/dia foram suficientes para produzir um resultado falso-positivo na triagem com um imunoenensaio para metadona (SAITMAN; PARK; FITZGERALD, 2014).

Infelizmente ao longo das análises foram encontrados problemas de solubilidade. Para a quetiapina, foi possível o acesso apenas da formulação de liberação prolongada. Tentou-se realizar a dissolução com a água, porém apresentou elevada viscosidade ao realizar a homogeneização, provavelmente pelos excipientes utilizados nesta apresentação. Isso impossibilitou a filtração e posterior análise, sendo necessário excluir do estudo.

5.4 RESULTADOS DETECTADOS

5.4.1 Prometazina

A prometazina é um medicamento derivado das fenotiazinas, sendo sintetizado pela primeira vez em 1944. Pelo antagonismo em receptores H1 possui ações anti-histamínicas, sendo indicado para uma variedade de reações alérgicas, como rinite alérgica sazonal, urticária e angioedema. Um dos efeitos colaterais deste medicamento é a sedação, proveniente do antagonismo de receptores dopaminérgicos e alfa-adrenérgicos no cérebro (COOKSON, 2019; SOUTHARD; AL KHALILI, 2022). Assim, seu uso como antialérgico passou a ser mais restrito, enquanto em contrapartida, ganhou um grande papel na psiquiatria.

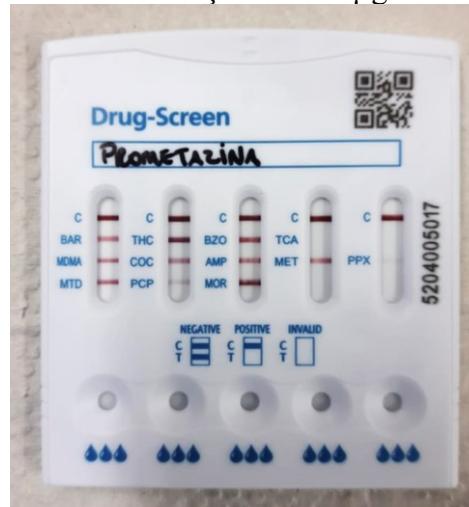
A revisão proposta por Saitman, Park e Fitzgerald (2014) cita que a prometazina e a clorpromazina foram investigadas como possíveis responsáveis de resultados falso-positivos para anfetaminas nas triagens de drogas de abuso (sobre a clorpromazina, ver item 5.3.1.3).

Para o estudo foi realizada uma revisão retrospectiva que selecionou 22 pacientes que tiveram prometazina identificada na amostra de soro e que também tinham tido realizada a triagem toxicológica na urina por EMIT. Utilizando CLAE-DAD foi confirmado que nenhum composto relacionado às anfetaminas foi detectado no soro dos pacientes incluídos no estudo. Desses, 8 pacientes (36%) apresentaram resultado falso-positivo para anfetamina (MELANSON *et al.*, 2006).

Em outro estudo, 18 presidiários que estavam recebendo 50 mg de prometazina diariamente tiveram suas amostras analisadas para anfetaminas por EMIT. Três amostras (17%) geraram resultado falso-positivo e nenhuma interferência foi observada com a administração de prometazina abaixo de 50 mg/dia. Todas as amostras foram confirmadas com CG-EM, sem a identificação de anfetaminas. Análises complementares foram realizadas com a adição de prometazina em amostras livres de droga, onde observou-se que concentrações de até 3000 µg/mL não geraram resultado falso-positivo. Os autores concluíram então que a dose ingerida e os produtos de biotransformação do medicamento são os principais responsáveis para a interferência na análise (SMITH-KIELLAND; OLSEN; CHRISTOPHERSEN, 1995).

Ao analisar a prometazina em nosso estudo, não foi observado interferência com as anfetaminas, conforme era esperado. Supreendentemente, foi observada a ausência da formação da linha vermelha na área do teste para antidepressivos tricíclicos, indicando um resultado detectado e caracterizando o resultado como um falso-positivo (Figura 15).

Figura 15 – Foto do resultado obtido após aplicação da ULDM fortificada com prometazina na concentração de 200 $\mu\text{g/mL}$.

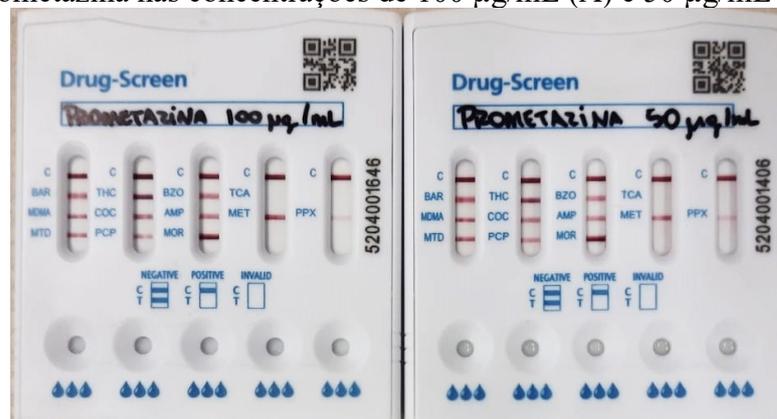


Fonte: A autora.

Frente ao resultado obtido, foram realizadas mais duas análises afim de verificar se em concentrações menores o resultado continuaria se reproduzindo. Partindo da solução de 200 $\mu\text{g/mL}$, foram realizadas diluições para obtenção 100 $\mu\text{g/mL}$ e 50 $\mu\text{g/mL}$. As duas amostras foram analisadas e continuaram reproduzindo o resultado falso-positivo (Figura 16).

Realizou-se então uma busca nas bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *Google Scholar* com o objetivo de verificar se essa interferência já havia sido relatada. Nenhum estudo ou relato de caso foi encontrado relacionando a prometazina com resultados falso-positivos para antidepressivos tricíclicos em imunoenaios. A bula do fabricante também não cita ter testado a prometazina no ensaio para reação cruzada.

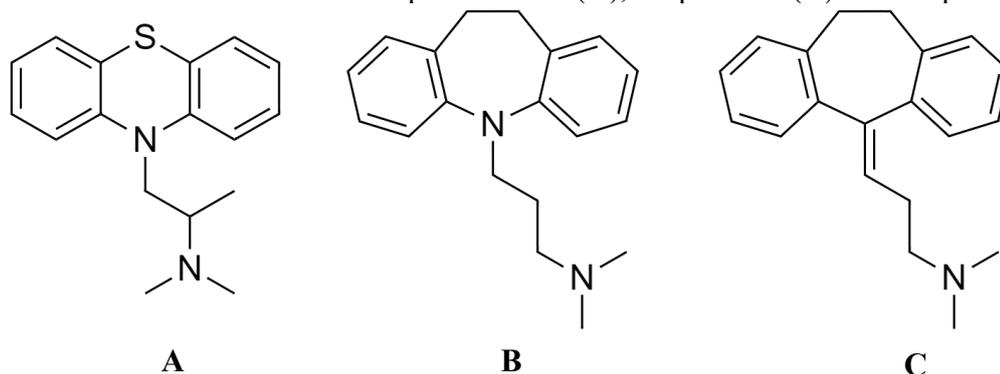
Figura 16 – Fotos dos resultados obtidos após aplicação das ULDM fortificadas com prometazina nas concentrações de 100 $\mu\text{g/mL}$ (A) e 50 $\mu\text{g/mL}$ (B).



Fonte: A autora.

Conforme ilustrado na Figura 17, visualmente a prometazina (A) é similar aos antidepressivos tricíclicos (B, C), possuindo também três ciclos ligados entre si, um nitrogênio inserido no anel central (assim como a imipramina) e uma cadeia carbônica com uma amina terciária terminal. Porém, a similaridade só pode ser comprovada a partir de análises computacionais.

Figura 17 – Estruturas moleculares da prometazina (A), imipramina (B) e amitriptilina (C).



Fonte: Elaborado pela autora.

A prometazina é bem absorvida por via oral, embora sua disponibilidade sistêmica seja muito baixa ($F = 0,25$) (TAYLOR *et al.*, 1983). Isso é explicado pela extensa biotransformação de primeira passagem pela CYP2D6, sofrendo principalmente hidroxilação aromática, S-oxidação e N-desmetilação, que resulta na formação dos produtos hidroxiprometazina, sulfóxido de prometazina e norprometazina (NAKAMURA *et al.*, 1996).

Diversos estudos foram realizados para obter a concentração plasmática da prometazina. Moolenaar e colaboradores (1981) descreveram uma $C_{máx}$ de $39,2 \pm 8,2$ ng/mL após administração de prometazina 50 mg via oral, e $11,2 \pm 2,6$ ng/mL para administração de 25 mg via oral. Taylor e colaboradores (1983) encontraram que após a administração oral de 25 mg, foi obtido concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) de 18 ng/mL. No mesmo estudo é citado que outros autores reportaram uma $C_{máx}$ de 22 ng/mL após uma administração intramuscular de 25 mg de prometazina (DIGREGORIO; RUCH, 1980 *apud* TAYLOR *et al.*, 1983). Um estudo mais recente obteve uma $C_{máx}$ média de $13,533 \pm 4,786$ ng/mL após a administração de 22,5 mg de prometazina via oral (LIU *et al.*, 2009). Não foram encontrados estudos que informassem a concentração urinária da prometazina ou de seus produtos de biotransformação.

Menos de 1% da dose de prometazina é excretada inalterada na urina, sendo o sulfóxido de prometazina o produto mais encontrado (10,29%) após uma administração intravenosa do medicamento. O *clearance* urinário para a prometazina é de aproximadamente 26,7 mL/min, enquanto que para o sulfóxido de prometazina é de 90 mL/min (TAYLOR *et al.*, 1983). Assim, frente a grande biotransformação, baixa excreção na forma inalterada e inacessibilidade dos seus produtos de biotransformação, não foi possível realizar análises complementares neste estudo.

A prometazina é amplamente utilizada em emergências hospitalares para tranquilização rápida de pacientes agitados ou violentos, seja por consequência de doenças psiquiátricas graves ou relacionado ao abuso de drogas e medicamentos (HUF; COUTINHO; ADAMS, 2009). As diretrizes envolvendo o tema recomendam que os pacientes sejam verbalmente tranquilizados, que a história seja colhida com mais detalhes e exames físicos e laboratoriais sejam realizados antes do tratamento farmacológico (BALDAÇARA *et al.*, 2021; NICE, 2015). Na prática, a urgência da situação faz com que a equipe recorra aos medicamentos precocemente.

Desde 2015, a diretriz sobre Violência e Agressão, elaborada pela NICE (*National Institute of Clinical Excellence*, do Reino Unido), recomenda a utilização intramuscular de haloperidol associado à prometazina para a tranquilização rápida em adultos, com algumas ressalvas (NICE, 2015). Essa combinação é muito utilizada no Brasil devido ao baixo custo de ambos os medicamentos, além de fazerem parte da lista dos medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (HUF; COUTINHO; ADAMS, 2009).

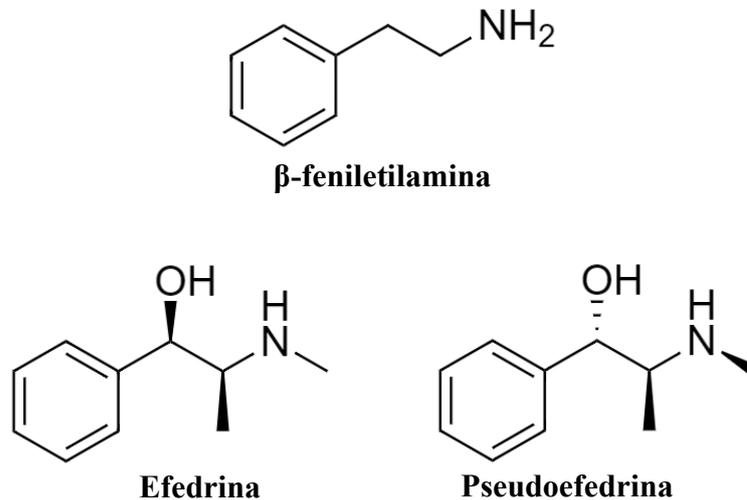
Um paciente admitido na emergência hospitalar com sintomas de agitação e história pouco elucidada, pode receber como diagnóstico diferencial uma intoxicação envolvendo drogas ou medicamentos. Dessa forma, seria interessante que trabalhos futuros avaliassem a possível interferência dos produtos de biotransformação da prometazina em imunoenaios, visto que este medicamento é amplamente utilizado em emergências hospitalares.

5.4.2 Efedrina

A efedrina é um pseudoalcaloide, inicialmente obtida a partir da extração das plantas pertencentes ao gênero *Ephedra* (Ephedraceae). A estrutura central é composta pela β -feniletilamina (Figura 18), fazendo com que a efedrina e seus análogos sejam cinética e dinamicamente similares aos derivados tipo anfetaminas, que possuem efeitos estimulantes,

psicodélicos, anorexígenos, broncodilatadores, descongestionantes e antidepressivos (LIMBERGER *et al.*, 2013).

Figura 18 – Estruturas moleculares da β -feniletilamina, efedrina e pseudoefedrina.



Fonte: Elaborado pela autora.

Por ser um agonista simpaticomimético, com ação em receptores alfa e beta adrenérgicos, possui efeitos de aumentar a frequência e contratilidade cardíaca, vasoconstrição periférica, broncodilatação e estimulação do sistema nervoso central. Dessa forma, a efedrina vem sendo utilizada para o tratamento da hipotensão arterial intraoperatória, broncoespasmo e congestão nasal. Como a efedrina possui efeitos termogênicos, passou a ser usada para promover a perda de peso e melhorar o desempenho de atletas, perdendo uso conforme as reações adversas ao medicamento foram relatadas. Os efeitos adversos gerais são descritos como medo, ansiedade, confusão, irritabilidade e efeitos psicóticos. Além desses, rubor, taquicardia, arritmias, angina, palpitações, hipotensão, tonturas, desmaios e parada cardíaca também são relatados (LIMBERGER *et al.*, 2013).

A efedrina já foi descrita causando interação com imunoenaios para detecção de anfetamina e metanfetamina. Os autores Stout, Klette e Horn (2004) realizaram um estudo para avaliar se a efedrina (EF), pseudoefedrina (PSEF) e fenilpropanolamina (FPP) em amostras de urina humana poderiam causar interferência em dois imunoenaios baseados em interação cinética de micropartículas em solução (KIMS) para detecção de anfetaminas e metanfetamina. De 27400 amostras analisadas, 1104 demonstraram resultado detectado para anfetamina em um dos imunoenaios, sendo confirmada a presença de anfetaminas por CG-EM em apenas 22

(1,99%) amostras. Para o outro imunoenensaio, 317 amostras foram presuntivamente positivas para anfetaminas, sendo apenas 7,94% verdadeiramente positivas para anfetaminas, após confirmação por CG-EM.

Das 1104 amostras que demonstraram resultado falso-positivo para anfetaminas, foi confirmada a presença de efedrina, pseudoefedrina e fenilpropanolamina para 833 amostras. Destas amostras, todas possuíam a presença de pseudoefedrina, aproximadamente 247 amostras possuíam efedrina, e 219 a presença de fenilpropanolamina (STOUT; KLETTE; HORN, 2004).

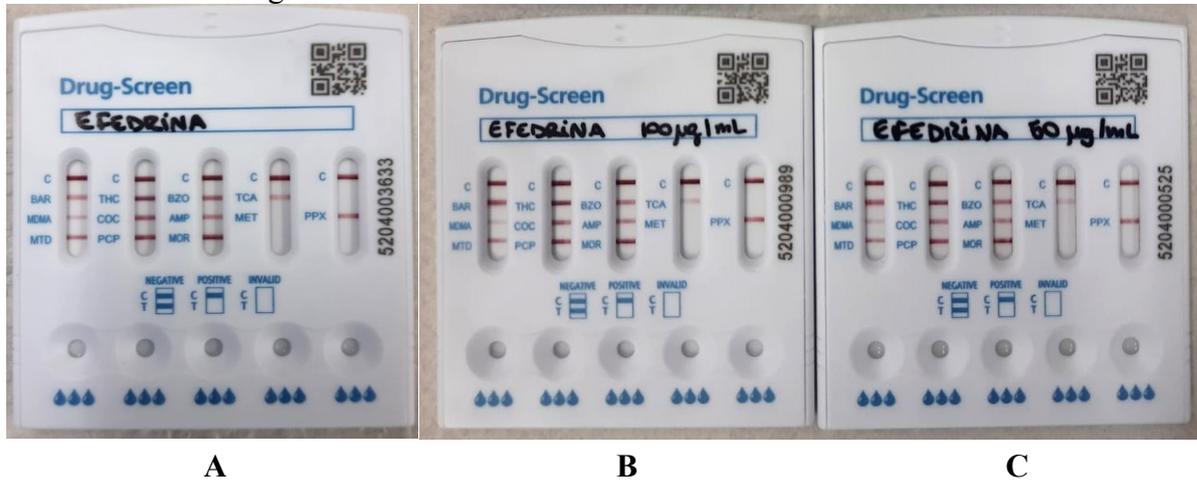
Outro estudo avaliou a reação cruzada de seis imunoenensaio para anfetamina e metanfetamina com os isômeros da FPP e EF na urina. Dois esteroisômeros de FPP e quatro esteroisômeros de EF foram testados utilizando urina fortificada em concentrações de 100 µg/mL e 1000 µg/mL. O estudo conclui que todas as amostras fortificadas com 100 µg/mL não causaram resultados falso-positivos nos seis imunoenensaio. Das amostras fortificadas com 1000 µg/mL, todas foram positivas por EMIT, enquanto que todas as amostras com l-efedrina e d-pseudoefedrina foram positivas para dois radioimunoenensaio para metanfetamina. Também analisaram 60 amostras de urina contendo quantidades variadas de FPP e EF, onde três amostras foram positivas por EMIT e uma amostra foi positiva por radioimunoenensaio para anfetamina e metanfetamina, sendo confirmada a ausência de anfetaminas por CG-MS. Das três amostras de pacientes que causaram interferência, possuíam FPP e EF/pseudoefedrina abaixo de 100 µg/mL, o que levou à hipótese de que outro produto de biotransformação tenha sido o responsável por interferir no resultado (D'NICUOLA *et al.*, 1992).

Apollonio e colaboradores (2007) analisaram a reação cruzada de substâncias tipo-anfetamina, análogos de *designer* e amins putrefativas em imunoenensaio do tipo ELISA para anfetamina e metanfetamina. Das substâncias tipo-anfetamina, testaram a efedrina, pseudoefedrina e fentermina adicionadas à um tampão fosfato-salino na concentração de 50 ng/mL. Foi observado que várias das substâncias testadas no imunoenensaio para metanfetamina causaram um resultado positivo, incluindo PSEF (19%) e EF (9%), enquanto as mesmas não causaram resultado positivo no imunoenensaio para anfetamina. Os autores concluíram que na triagem toxicológica para metanfetamina, a reatividade cruzada de pseudoefedrina e efedrina é preocupante, devido ao potencial de causar falsos positivos em amostras não confirmadas.

A aplicação da amostra fortificada com 200 µg/mL no IFL utilizado neste estudo resultou na detecção de metanfetamina, sendo consequentemente interpretado como um resultado falso-positivo. Seguiu-se então com o preparo de soluções à 100 µg/mL e 50 µg/mL

e posterior análise, onde o resultado detectado prosseguiu sendo observado, conforme mostrado na Figura 19.

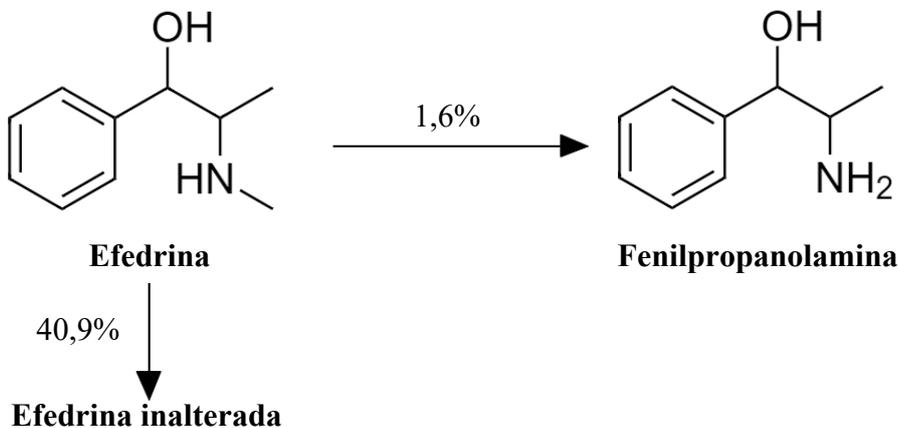
Figura 19 – Análise da ULDM fortificada com efedrina.



Legenda: Fotos mostrando o resultado obtido na aplicação de efedrina, observando resultado falso-positivo para metanfetamina nas concentrações de 200 µg/mL (A), 100 µg/mL (B) e 50 µg/mL (C), respectivamente. Fonte: A autora.

A EF é majoritariamente biotransformada em FPP por N-desmetilação, seguida pelo ácido benzoico e seus conjugados e 1,2-dihidroxi-propilbenzeno e seus conjugados (SEVER; DRING; WILLIAMS, 1975). O esquema da biotransformação da efedrina é proposto na Figura 20. No estudo proposto por Tseng, Shieh e Kuo (2006), a EF foi 40,9% recuperada inalterada na urina enquanto que seu principal produto de biotransformação, a FPP, foi 1,6% recuperada. Não foram identificados os outros produtos de biotransformação da efedrina, possivelmente responsáveis pelos outros 57,5% excretado.

Figura 20 – Esquema de biotransformação da efedrina.



Fonte: Adaptado de Tseng, Shieh e Kuo (2006).

Frente à farmacocinética das efedrinas, o estudo identificou os produtos de biotransformação excretados na urina após administração oral de uma dose única de EF, PSEF, FPP, metilefedrina (MEEF) e catina por CG-EM e quantificado por CG-DNP. Seis voluntários adultos ingeriram mais de um medicamento, com um intervalo de 7 dias, nas doses: EF 25 mg, PSEF 30 mg, FPP 40 mg e MEEF 20 mg. A recuperação de EF inalterada na urina atingiu pico de concentração entre 2-6 horas e foi quase completamente excretada entre 24 e 48 horas. Após 4 horas da ingesta, a concentração média de EF encontrada inalterada na urina foi de $26,9 \pm 29,2 \mu\text{g/mL}$. A tabela abaixo foi adaptada do estudo e mostra a concentração média de cada composto inalterado na urina ao longo de 72 horas (TSENG; SHIEH; KUO, 2006).

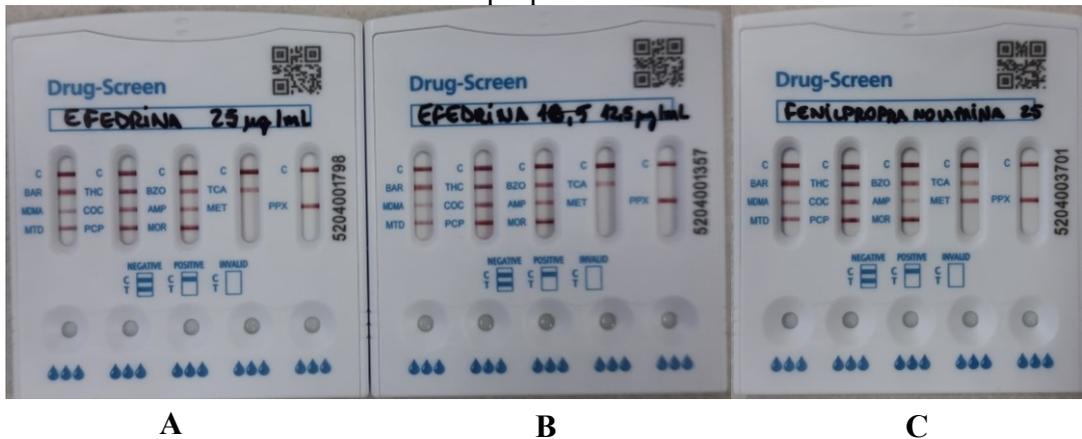
Tabela 1 - Concentração média dos compostos inalterados na urina ao longo de 72h.

Hora (h)	Média \pm SD ($\mu\text{g/mL}$)			
	EF	PSEF	FPP	MEEF
0	0	0	0	0
2	$22,3 \pm 16,1$	$50,6 \pm 52,6$	$67,7 \pm 77,8$	$1,0 \pm 1,8$
4	$26,9 \pm 29,2$	$76,6 \pm 53,0$	$62,5 \pm 38,2$	$8,3 \pm 7,7$
6	$24,1 \pm 21,0$	$115,5 \pm 143,8$	$37,7 \pm 27,9$	$3,0 \pm 1,4$
8	$12,5 \pm 6,2$	$47,0 \pm 4,9$	$25,9 \pm 12,6$	$4,0 \pm 3,8$
12	$9,3 \pm 4,6$	$26,5 \pm 4,9$	$13,0 \pm 6,8$	$6,1 \pm 6,0$
24	$3,7 \pm 1,1$	$6,4 \pm 4,9$	$5,8 \pm 2,0$	$0,2 \pm 0,2$
48	0	$0,4 \pm 0,6$	0	$0,2 \pm 0,4$
72	0	0	0	0

Legenda: EF, efedrina; PSEF, pseudoefedrina; FPP, fenilpropanolamina; MEEF, metilefedrina. Fonte: Adaptado de Tseng, Shieh e Kuo (2006).

Foram realizadas novas análises com a fortificação de ULDM com EF na concentração de $25 \mu\text{g/mL}$ e $12,5 \mu\text{g/mL}$, referentes à concentração urinária após 4 e 8 horas da administração, respectivamente. Foi possível o acesso à FPP, a qual foi analisada nas mesmas concentrações da EF. Após a aplicação no dispositivo, observou-se que a EF continuou causando um resultado falso-positivo para metanfetamina, enquanto que a FPP não resultou em detecção para nenhuma substância (Figura 21).

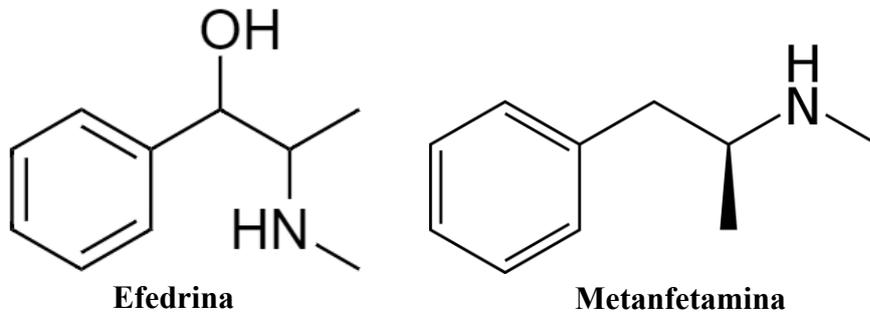
Figura 21 – Fotos dos resultados obtidos após aplicação das ULDM fortificadas com efedrina e fenilpropanolamina.



Legenda: Fotos mostrando o resultado obtido na aplicação de efedrina na concentração de 25 µg/mL (A) e 12,5 µg/mL (B) e fenilpropanolamina em 25 µg/mL (C). Fonte: A autora.

A efedrina e a metanfetamina parecem ser semelhantes estruturalmente (Figura 22), sendo a principal hipótese para a interferência causada. Em vista do que foi observado, mais estudos podem ser realizados envolvendo mais produtos de biotransformação, além de análises com voluntários para verificar a interferência *in vivo* da efedrina.

Figura 22 – Estruturas moleculares da efedrina e metanfetamina.



Fonte: Elaborado pela autora.

6 CONCLUSÃO

As substâncias testadas neste trabalho foram definidas a partir da busca na literatura de estudos similares e da pesquisa sobre os medicamentos comumente utilizados pela população brasileira. A possibilidade do acesso ao padrão primário, secundário ou mesmo a apresentação comercial do medicamento serviu como critério de inclusão. A metodologia foi estabelecida com a fortificação de um *pool* de amostras de urina livre de drogas e medicamentos, com a concentração de 200 µg/mL para todas as substâncias.

Analisando as substâncias, somente a efedrina e prometazina resultaram em interferência falso-positiva. Análises adicionais em menores concentrações foram realizadas para as duas substâncias. Para a prometazina foi testado uma concentração mínima de 50 µg/mL, que ainda resultou em falso-positivo para antidepressivos tricíclicos. Entretanto é extensamente biotransformada e excretada em pequenas quantidades na forma inalterada, mas infelizmente não foi possível o acesso aos seus produtos de biotransformação para análises complementares. A efedrina é eliminada na urina principalmente na forma inalterada e no produto de biotransformação N-desmetilado, a fenilpropanolamina. A fenilpropanolamina não resultou em interferência, e a efedrina causou reação falso-positiva para metanfetamina na menor concentração testada (12,5 µg/mL), concentração referente à concentração urinária após 8 horas da ingestão de 25 mg de efedrina.

Com este trabalho foi possível expandir o conhecimento sobre resultados falso-positivos na utilização do imunoensaio de fluxo lateral para detecção de drogas de abuso e medicamentos. Ampliou-se o conhecimento quanto as reações cruzadas já descritas na literatura, além de ter sido avaliado de forma prática se alguns medicamentos de uso comum podem interferir no resultado fornecido pelo dispositivo utilizado na rotina laboratorial. Teve como limitação ser uma análise *in vitro* com a fortificação de um *pool* de urina livre de drogas e medicamentos apenas com os compostos originais inalterados, não abrangendo a maioria dos produtos de biotransformação. Desta forma, estudos futuros podem ser realizados envolvendo os produtos de biotransformação e a análise de amostras advindas de voluntários que utilizem os medicamentos.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira**. 6^a ed. Brasileira. v. 2 Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/6a-edicao-volume-2>. Acesso em: 3 maio. 2022.

ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA. **Guia 2020 INTERFARMA**. 2020. Disponível em: https://www.interfarma.org.br/app/uploads/2020/12/2020_VD_JAN.pdf. Acesso em: 4 abr. 2022.

ASSURE TECH. **Instruções de uso: Multi 12 Drugs Assure Test**. 2015. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351606691201403/>. Acesso em: 26 jan. 2022.

BALDAÇARA, Leonardo et al. Diretrizes brasileiras para o manejo da agitação psicomotora: abordagem farmacológica 1 – tranquilização rápida. **Debates em Psiquiatria**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 28–35, 2021. DOI: 10.25118/2763-9037.2021.v11.11. Disponível em: <https://revistardp.org.br/revista/article/view/11>. Acesso em: 17 jun. 2022.

BLANK, Antje; HELLSTERN, Victoria; SCHUSTER, Dieter; HARTMANN, Martin; MATTHÉE, Anne K.; BURHENNE, Jürgen; HAEFELI, Walter E.; MIKUS, Gerd. Efavirenz Treatment and False-Positive Results in Benzodiazepine Screening Tests. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.], v. 48, n. 12, p. 1787–1789, 2009. DOI: 10.1086/599109. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/599109>. Acesso em: 16 jun. 2022.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. **Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998**, Brasília, 1998. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html. Acesso em: 25 jan. 2022.

CIATOX/SC. **Estatísticas anuais: 2020**. 2020. Disponível em: https://ciatox.sc.gov.br/wp-content/uploads/2021/07/Tabela_6_Desfecho_2020.pdf. Acesso em: 26 fev. 2022.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. **Pesquisa aponta que 77% dos brasileiros têm o hábito de se automedicar**. 2019. Disponível em: <http://www.crfsp.org.br/noticias/10535-pesquisa-aponta-que-77-dos-brasileiros-t%C3%AAm-o-h%C3%A1bito-de-se-automedicar.html>. Acesso em: 6 abr. 2022.

COOKSON, John. Histamine in psychiatry: promethazine as a sedative anticholinergic. **BJPsych Advances**, [S. l.], v. 25, n. 4, p. 265–268, 2019. DOI: 10.1192/bja.2019.21. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/bjpsych-advances/article/histamine-in-psychiatry-promethazine-as-a-sedative-anticholinergic/C4F63E350010C5FF15FA4C6326CCCA35>. Acesso em: 17 jun. 2022.

COTTEN, Steven W.; DUNCAN, Daniel L.; BURCH, Elizabeth A.; SEASHORE, Carl J.; HAMMETT-STABLER, Catherine A. Unexpected interference of baby wash products with a

cannabinoid (THC) immunoassay. **Clinical Biochemistry**, [S. l.], v. 45, n. 9, p. 605–609, 2012. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.02.029.

CURTIN, Lindsay B.; CAWLEY, Michael J. Immunoassay Cross-Reactivity of Phenylephrine and Methamphetamine. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, [S. l.], v. 32, n. 5, p. e98–e102, 2012. DOI: 10.1002/j.1875-9114.2012.01030.x. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/j.1875-9114.2012.01030.x>. Acesso em: 30 abr. 2022.

DADLANI, Navin; FARRAR, Anna; JONES, Graham. Variability amongst urine toxicology amphetamine readings with concurrent administration of fenofibrate. **Australasian Psychiatry: Bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists**, [S. l.], v. 26, n. 1, p. 24–26, 2018. DOI: 10.1177/1039856217715991.

DASGUPTA, Amitava; WELLS, Alice; DATTA, Pradip. False-positive Serum Tricyclic Antidepressant Concentrations Using Fluorescence Polarization Immunoassay Due to the Presence of Hydroxyzine and Cetirizine. **Therapeutic Drug Monitoring**, [S. l.], v. 29, n. 1, p. 134–139, 2007. DOI: 10.1097/01.ftd.0000246767.12872.5b. Disponível em: https://journals.lww.com/drug-monitoring/Fulltext/2007/02000/False_positive_Serum_Tricyclic_Antidepressant.24.aspx. Acesso em: 16 jun. 2022.

DIGREGORIO, G. J.; RUCH, E. Human whole blood and parotid saliva concentrations of oral and intramuscular promethazine. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 69, n. 12, p. 1457–1459, 1980. DOI: 10.1002/jps.2600691234.

D'NICUOLA, Jeffrey; JONES, Robert; LEVINE, Barry; SMITH, Michael L. Evaluation of Six Commercial Amphetamine and Methamphetamine Immunoassays for Cross-Reactivity to Phenylpropanolamine and Ephedrine in Urine*. **Journal of Analytical Toxicology**, [S. l.], v. 16, n. 4, p. 211–213, 1992. DOI: 10.1093/jat/16.4.211. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jat/16.4.211>. Acesso em: 19 jun. 2022.

FINN, Naomi; WOLF, John; LOUIE, June; SU, Bing. High concentrations of dextromethorphan result in false-positive in opiate immunoassay test. **Clinica Chimica Acta**, [S. l.], v. 448, p. 247, 2015. DOI: 10.1016/j.cca.2015.07.015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898115003447>. Acesso em: 31 maio. 2022.

FUCCI, Nadia. False positive results for amphetamine in urine of a patient with diabetes mellitus. **Forensic Science International**, [S. l.], v. 223, n. 1, p. e60, 2012. DOI: 10.1016/j.forsciint.2012.08.010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073812003738>. Acesso em: 17 jun. 2022.

GELOTTE, Cathy K.; ZIMMERMAN, Brenda A. Pharmacokinetics, Safety, and Cardiovascular Tolerability of Phenylephrine HCl 10, 20, and 30 mg After a Single Oral Administration in Healthy Volunteers. **Clinical Drug Investigation**, [S. l.], v. 35, n. 9, p. 547–558, 2015. DOI: 10.1007/s40261-015-0311-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4559581/>. Acesso em: 16 jun. 2022.

GERACI, Matthew J.; PEELE, James; MCCOY, Stacey L.; ELIAS, Brad. Phencyclidine false positive induced by lamotrigine (Lamictal®) on a rapid urine toxicology screen. **International Journal of Emergency Medicine**, [S. l.], v. 3, n. 4, p. 327–331, 2010. DOI: 10.1007/s12245-010-0235-3. Disponível em: <https://intjem.biomedcentral.com/articles/10.1007/s12245-010-0235-3>. Acesso em: 17 jun. 2022.

GOMILA, Isabel; BARCELÓ, Bernardino; ROSELL, Antonio; AVELLA, Sonia; SAHUQUILLO, Laura; DASTIS, Macarena. Cross-Reactivity of Pantoprazole with Three Commercial Cannabinoids Immunoassays in Urine. **Journal of Analytical Toxicology**, [S. l.], v. 41, n. 9, p. 760–764, 2017. DOI: 10.1093/jat/bkx047. Acesso em: 31 maio. 2022.

HENDRICKSON, Robert G.; MOROCCO, Anthony P. Quetiapine Cross-Reactivity Among Three Tricyclic Antidepressant Immunoassays: ARTICLE. **Journal of Toxicology: Clinical Toxicology**, [S. l.], v. 41, n. 2, p. 105–108, 2003. DOI: 10.1081/CLT-120019122. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1081/CLT-120019122>. Acesso em: 17 jun. 2022.

HUF, Gisele; COUTINHO, Evandro Silva Freire; ADAMS, Clive Elliot. Haloperidol mais prometazina para pacientes agitados - uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 31, p. 265–270, 2009. DOI: 10.1590/S1516-44462009000300014. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/rbp/a/KfjYJfRKjHK7FKRvGvyBfSj/?lang=pt>. Acesso em: 17 jun. 2022.

INSTITUTO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E QUALIDADE. **Automedicação no Brasil**. 2018. Disponível em: <https://ictq.com.br/pesquisa-do-ictq/871-pesquisa-automedicacao-no-brasil-2018>. Acesso em: 4 abr. 2022.

KING, Andrew M.; PUGH, Jennifer L.; MENKE, Nathan B.; KRASOWSKI, Matthew D.; LYNCH, Michael J.; PIZON, Anthony F. Nonfatal tramadol overdose may cause false-positive phencyclidine on Emit-II assay. **The American Journal of Emergency Medicine**, [S. l.], v. 31, n. 2, p. 444.e5-444.e9, 2013. DOI: 10.1016/j.ajem.2012.05.028. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735675712002574>. Acesso em: 31 maio. 2022.

LAGER, P. S.; ATTEMA-DE JONGE, M. E.; GORZEMAN, M. P.; KERKVLIT, L. E.; FRANSSSEN, E. J. F. Clinical value of drugs of abuse point of care testing in an emergency department setting. **Toxicology Reports**, [S. l.], v. 5, p. 12–17, 2018. DOI: 10.1016/j.toxrep.2017.12.001. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221475001730104X>. Acesso em: 12 fev. 2022.

LANCELIN, Frédérique; KRAOUL, Linda; FLATISCHLER, Nadia; BROVEDANI-ROUSSET, Sophie; PIKETTY, Marie-Liesse. False-Positive Results in the Detection of Methadone in Urines of Patients Treated with Psychotropic Substances. **Clinical Chemistry**, [S. l.], v. 51, n. 11, p. 2176–2177, 2005. DOI: 10.1373/clinchem.2005.055350. Disponível em: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.055350>. Acesso em: 16 jun. 2022.

LAUREANO, Fernanda Rocha Couto; FALONE, Valdivina Eterna; FILHO, Waldemar Naves do Amaral; AMARAL, Waldemar Naves Do. Revista Goiana de Medicina. **Medicamentos psicotrópicos: uso, prescrição e controle**, [S. l.], v. 47, n. 01, p. 22–26, 2015. Disponível em: <http://repositorio.bc.ufg.br/handle/ri/18462>. Acesso em: 25 jan. 2022.

LECLERCQ, Marion; SOICHOT, Marion; DELHOTAL-LANDES, Brigitte; BOURGOGNE, Emmanuel; GOURLAIN, Hervé; MÉGARBANE, Bruno; LABAT, Laurence. False positive amphetamines and 3,4-methylenedioxymethamphetamine immunoassays in the presence of metoprolol-two cases reported in clinical toxicology. **Journal of Analytical Toxicology**, [S. l.], v. 44, n. 2, p. 200–205, 2020. DOI: 10.1093/jat/bkz051.

LICHTENWALNER, Mark R.; MENCKEN, Thomas; TULLY, Robert; PETOSA, Maria. False-Positive Immunochemical Screen for Methadone Attributable to Metabolites of Verapamil. **Clinical Chemistry**, [S. l.], v. 44, n. 5, p. 1039–1041, 1998. DOI: 10.1093/clinchem/44.5.1039. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/clinchem/44.5.1039>. Acesso em: 16 jun. 2022.

LIMBERGER, Renata Pereira; JACQUES, Ana Laura Bemvenuti; SCHMITT, Gabriela Cristina; ARBO, Marcelo Dutra. Pharmacological Effects of Ephedrine. *Em*: RAMAWAT, Kishan Gopal; MÉRILLON, Jean-Michel (org.). **Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes**. Berlin, Heidelberg: Springer, 2013. p. 1217–1237. DOI: 10.1007/978-3-642-22144-6_41. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-642-22144-6_41. Acesso em: 19 jun. 2022.

LIU, Ping; LIANG, Sun; WANG, Ben-Jie; GUO, Rui-Chen. Development and validation of a sensitive LC-MS method for the determination of promethazine hydrochloride in human plasma and urine. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, [S. l.], v. 34, n. 3–4, p. 177–184, 2009. DOI: 10.1007/BF03191171.

LY, Binh T.; THORNTON, Stephen L.; BUONO, Colleen; STONE, Judith A.; WU, Alan H. B. False-Positive Urine Phencyclidine Immunoassay Screen Result Caused by Interference by Tramadol and Its Metabolites. **Annals of Emergency Medicine**, [S. l.], v. 59, n. 6, p. 545–547, 2012. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2011.08.013. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196064411015368>. Acesso em: 16 jun. 2022.

MARCHEI, Emilia; PELLEGRINI, Manuela; PICHINI, Simona; MARTÍN, Itziar; GARCÍA-ALGAR, Óscar; VALL, Oriol. Are False-Positive Phencyclidine Immunoassay Instant-View Multi-Test Results Caused by Overdose Concentrations of Ibuprofen, Metamizol, and Dextromethorphan? **Therapeutic Drug Monitoring**, [S. l.], v. 29, n. 5, p. 671–673, 2007. DOI: 10.1097/FTD.0b013e318156e983. Disponível em: https://journals.lww.com/drug-monitoring/Fulltext/2007/10000/Are_False_Positive_Phencyclidine_Immunoassay.22.aspx. Acesso em: 15 jun. 2022.

MASTERS, Andrea R.; GUFFORD, Brandon T.; LU, Jessica Bo Li; METZGER, Ingrid F.; JONES, David R.; DESTA, Zeruesenay. Chiral Plasma Pharmacokinetics and Urinary Excretion of Bupropion and Metabolites in Healthy Volunteers. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, [S. l.], v. 358, n. 2, p. 230–238, 2016. DOI: 10.1124/jpet.116.232876. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4959100/>. Acesso em: 15 jun. 2022.

MELANSON, Stacy E. F.; LEE-LEWANDROWSKI, Elizabeth; GRIGGS, David A.; LONG, William H.; FLOOD, James G. Reduced Interference by Phenothiazines in Amphetamine Drug of Abuse Immunoassays. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, [S. l.], v. 130, n. 12, p. 1834–1838, 2006. DOI: 10.5858/2006-130-1834-RIBPIA. Disponível em:

<https://meridian.allenpress.com/aplm/article/130/12/1834/459751/Reduced-Interference-by-Phenothiazines-in>. Acesso em: 16 jun. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional de Saúde de 2019**. 2020. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101764.pdf>.

MOELLER, Karen E.; KISSACK, Julie C.; ATAYEE, Rabia S.; LEE, Kelly C. Clinical Interpretation of Urine Drug Tests. **Mayo Clinic Proceedings**, [S. l.], v. 92, n. 5, p. 774–796, 2017. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.12.007. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619616308254>. Acesso em: 25 jan. 2022.

MOFFAT, Anthony C.; OSSELTON, M. David; WIDDOP, Brian; WATTS, Jo (ORG.). **Clarke's analysis of drugs and poisons: in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material**. 4. ed. London; Chicago: Pharmaceutical Press, 2011.

MOOLENAAR, Frits; ENSING, Jaap G.; BOLHUIS, Ben G.; VISSER, Jan. Absorption rate and bioavailability of promethazine from rectal and oral dosage forms. **International Journal of Pharmaceutics**, [S. l.], v. 9, n. 4, p. 353–357, 1981. DOI: 10.1016/0378-5173(81)90039-9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0378517381900399>. Acesso em: 17 jun. 2022.

NAKAMURA, K.; YOKOI, T.; INOUE, K.; SHIMADA, N.; OHASHI, N.; KUME, T.; KAMATAKI, T. CYP2D6 is the principal cytochrome P450 responsible for metabolism of the histamine H1 antagonist promethazine in human liver microsomes. **Pharmacogenetics**, [S. l.], v. 6, n. 5, p. 449–457, 1996. DOI: 10.1097/00008571-199610000-00009.

NICE, National Collaborating Center for Mental Health (UK). **Violence and Aggression: Short-Term Management in Mental Health, Health and Community Settings: Updated edition**. London: British Psychological Society (UK), 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305020/>. Acesso em: 17 jun. 2022.

PINTO, G. A. T.; FREITAS, L. G.; MACHADO, Y.; MARINHO, Pablo Alves. Avaliação da técnica de imunocromatografia para análise de drogas de abuso no contexto da química forense. **Revista Brasileira de Criminalística**, [S. l.], v. 4, n. 3, p. 28–37, 2015. DOI: 10.15260/rbc.v4i3.105. Disponível em: <https://revista.rbc.org.br/index.php/rbc/article/view/105>. Acesso em: 12 fev. 2022.

PRITSCH, Izanara. Toxicologia forense: o estudo dos agentes tóxicos nas ciências forenses. **Revista Criminalística e Medicina Legal**, [S. l.], v. 05, n. 01, 2020. DOI: 10.51147/rcml039.2020. Disponível em: <http://revistacml.com.br/2020/12/15/toxicologia-forense-o-estudo-dos-agentes-toxicos-nas-ciencias-forenses/>. Acesso em: 12 fev. 2022.

PUBCHEM. **PubChem**. [s.d.]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 3 maio. 2022.

QUESADA, Loreto; GOMILA, Isabel; FE, Antonia; SERVERA, Miguel A.; YATES, Christopher; MORELL-GARCIA, Daniel; CASTANYER, Bartomeu; BARCELÓ, Bernardino. Fenofibric Acid Can Cause False-Positive Urine Methylenedioxymethamphetamine

Immunoassay Results. **Journal of Analytical Toxicology**, [S. l.], v. 39, n. 9, p. 734–740, 2015. DOI: 10.1093/jat/bkv074. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jat/bkv074>. Acesso em: 16 jun. 2022.

RIVAS-COPPOLA, Marianna S.; PATTERSON, Amy L.; MORGAN, Robin; WHELESS, James W. Bupropion Overdose Presenting as Status Epilepticus in an Infant. **Pediatric Neurology**, [S. l.], v. 53, n. 3, p. 257–261, 2015. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.05.018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887899415002787>. Acesso em: 31 maio. 2022.

RODRIGUES-SILVA, N.; VENÂNCIO, Â. P-82 - Please, believe me! opioids false-positive in urine drug screening: levomepromazine cross-reactivity. **European Psychiatry**, Abstracts of the 20th European Congress of Psychiatry. [S. l.], v. 27, Abstracts of the 20th European Congress of Psychiatry, p. 1, 2012. DOI: 10.1016/S0924-9338(12)74249-9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924933812742499>. Acesso em: 31 maio. 2022.

ROLLINS, D. E.; JENNISON, T. A.; JONES, G. Investigation of interference by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in urine tests for abused drugs. **Clinical Chemistry**, [S. l.], v. 36, n. 4, p. 602–606, 1990. DOI: 10.1093/clinchem/36.4.602. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/clinchem/36.4.602>. Acesso em: 16 jun. 2022.

ROSSI, Steven; YAKSH, Tony; BENTLEY, Heather; VAN DEN BRANDE, Geoffrey; GRANT, Igor; ELLIS, Ronald. Characterization of Interference with 6 Commercial Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Immunoassays by Efavirenz (Glucuronide) in Urine. **Clinical Chemistry**, [S. l.], v. 52, n. 5, p. 896–897, 2006. DOI: 10.1373/clinchem.2006.067058. Disponível em: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.067058>. Acesso em: 16 jun. 2022.

SAITMAN, Alec; PARK, Hyung-Doo; FITZGERALD, Robert L. False-positive interferences of common urine drug screen immunoassays: a review. **Journal of Analytical Toxicology**, [S. l.], v. 38, n. 7, p. 387–396, 2014. DOI: 10.1093/jat/bku075.

SEVER, P. S.; DRING, L. G.; WILLIAMS, R. T. The metabolism of (–)-ephedrine in man. **European Journal of Clinical Pharmacology**, [S. l.], v. 9, n. 2, p. 193–198, 1975. DOI: 10.1007/BF00614017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF00614017>. Acesso em: 19 jun. 2022.

SHAIKH, Salima; HULL, Mindy J.; BISHOP, Kenneth A.; GRIGGS, David A.; LONG, William H.; NIXON, Andrea L.; FLOOD, James G. Effect of tramadol use on three point-of-care and one instrument-based immunoassays for urine buprenorphine. **Journal of Analytical Toxicology**, [S. l.], v. 32, n. 5, p. 339–343, 2008. DOI: 10.1093/jat/32.5.339.

SLOAN, Kevin L.; HAVER, Virginia M.; SAXON, Andrew J. Quetiapine and False-Positive Urine Drug Testing for Tricyclic Antidepressants. **American Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 157, n. 1, p. 148- a, 2000. DOI: 10.1176/ajp.157.1.148-a. Disponível em: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/ajp.157.1.148-a>. Acesso em: 17 jun. 2022.

SMITH-KIELLAND, A.; OLSEN, K. M.; CHRISTOPHERSEN, A. S. False-positive results with Emit II amphetamine/methamphetamine assay in users of common psychotropic drugs.

Clinical Chemistry, [S. l.], v. 41, n. 6 Pt 1, p. 951–952, 1995. Disponível em: <https://academic.oup.com/clinchem/article-abstract/41/6/951/5645870?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em: 17 jun. 2022.

SOUTHARD, Brittin T.; AL KHALILI, Yasir. Promethazine. *Em: StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544361/>. Acesso em: 17 jun. 2022.

STELLPFLUG, Samuel J.; COLE, Jon B.; GRELLER, Howard A. Urine Drug Screens in the Emergency Department: The Best Test May Be No Test at All. **Journal of Emergency Nursing**, [S. l.], v. 46, n. 6, p. 923–931, 2020. DOI: 10.1016/j.jen.2020.06.003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0099176720301720>. Acesso em: 31 maio. 2022.

STOUT, Peter R.; KLETTE, Kevin L.; HORN, Carl K. Evaluation of ephedrine, pseudoephedrine and phenylpropanolamine concentrations in human urine samples and a comparison of the specificity of DRI amphetamines and Abuscreen online (KIMS) amphetamines screening immunoassays. **Journal of Forensic Sciences**, [S. l.], v. 49, n. 1, p. 160–164, 2004. DOI: 10.1520/JFS2003233. Acesso em: 19 jun. 2022.

SUKUMARAN, Ajaikumar; THOMAS, Thushara; THOMAS, Riji; THOMAS, Rhema Elizabeth; PAUL, Jofy K.; VASUDEVAN, D. M. Development and Troubleshooting in Lateral Flow Immunochromatography Assays. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, [S. l.], v. 36, n. 2, p. 208–212, 2021. DOI: 10.1007/s12291-020-00887-5. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s12291-020-00887-5>. Acesso em: 25 jan. 2022.

SYEDMORADI, Leila; DANESHPOUR, Maryam; ALVANDIPOUR, Mehrdad; GOMEZ, Frank A.; HAJGHASSEM, Hassan; OMIDFAR, Kobra. Point of care testing: The impact of nanotechnology. **Biosensors and Bioelectronics**, [S. l.], v. 87, p. 373–387, 2017. DOI: 10.1016/j.bios.2016.08.084. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0956566316308417>. Acesso em: 12 fev. 2022.

TAYLOR, G.; HOUSTON, J. B.; SHAFFER, J.; MAWER, G. Pharmacokinetics of promethazine and its sulphoxide metabolite after intravenous and oral administration to man. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [S. l.], v. 15, n. 3, p. 287–293, 1983. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1427776/>. Acesso em: 17 jun. 2022.

THERMO SCIENTIFIC. **CEDIA(TM) Opiate 2K Assay**. , [s.d.]. Disponível em: <https://assets.fishersci.com/TFS-Assets/CDD/Package-Inserts/10006525-CEDIA-Opiate-2K-Assay-EN.pdf>. Acesso em: 17 jun. 2022.

THOMPSON, JP; WATSON, ID; THANACOODY, HKR; MORLEY, S.; THOMAS, SHL; EDDLESTON, M.; VALE, JA; BATEMAN, DN; KRISHNA, CV. Guidelines for laboratory analyses for poisoned patients in the United Kingdom. **Annals of Clinical Biochemistry**, [S. l.], v. 51, n. 3, p. 312–325, 2014. DOI: 10.1177/0004563213519754. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0004563213519754>. Acesso em: 13 jun. 2022.

TOMSON, Torbjörn. Clinical pharmacokinetics of carbamazepine. **Cephalalgia**, [S. l.], v. 7, n. 4, p. 219–223, 1987. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1987.0704219.x. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1468-2982.1987.0704219.x>. Acesso em: 15 jun. 2022.

TSENG, Ying Lung; SHIEH, Min-Hua; KUO, Fan-Hsin. Metabolites of ephedrine in human urine after administration of a single therapeutic dose. **Forensic Science International**, [S. l.], v. 157, n. 2, p. 149–155, 2006. DOI: 10.1016/j.forsciint.2005.04.008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073805001891>. Acesso em: 19 jun. 2022.

WIENCEK, Joseph R.; COLBY, Jennifer M.; NICHOLS, James H. Rapid Assessment of Drugs of Abuse. *Em: Advances in Clinical Chemistry*. [s.l.] : Elsevier, 2017. v. 80p. 193–225. DOI: 10.1016/bs.acc.2016.11.003. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065242316300993>. Acesso em: 26 jan. 2022.

WONG, Raphael C.; TSE, Harley Y. Quantitative, False Positive, and False Negative Issues for Lateral Flow Immunoassays as Exemplified by Onsite Drug Screens. *Em: WONG, Raphael; TSE, Harley (org.). Lateral Flow Immunoassay*. Totowa, NJ: Humana Press, 2009. p. 1–19. DOI: 10.1007/978-1-59745-240-3_10. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-1-59745-240-3_10. Acesso em: 26 jan. 2022.

WU, Alan H. B. et al. Recommendations for the Use of Laboratory Tests to Support Poisoned Patients Who Present to the Emergency Department. **Clinical Chemistry**, [S. l.], v. 49, n. 3, p. 357–379, 2003. DOI: 10.1373/49.3.357. Disponível em: <https://www.aefa.es/wp-content/uploads/2014/04/Recommendations-for-the-use-of-laboratory-tests-to-support-poisoned-patients-who-present-to-the-emergency-department.pdf>. Acesso em: 13 jun. 2022.

APÊNDICE A – Substâncias incluídas no estudo a partir da busca na literatura

Quadro 5 – Substâncias incluídas no estudo a partir da busca na literatura e possível hipótese de interferência descrita.

SUBSTÂNCIA	HIPÓTESE DE INTERFERÊNCIA	REFERÊNCIA
Bupropiona	Anfetamina e metanfetamina	[6] [7]
Carbamazepina	Antidepressivo tricíclico	[10]
Clorpromazina	Anfetamina, metanfetamina e metadona	[1] [9]
Dextrometorfano	Opióides e fenciclidina	[3] [10]
Difenidramina	Antidepressivo tricíclico, metadona, proproxifeno e fenciclidina	[9] [10]
Efavirenz	Benzodiazepínicos	[9]
Efedrina	Anfetamina e metanfetamina	[1] [10]
Fenilefrina	Anfetamina e metanfetamina	[1] [10]
Fenofibrato	Anfetamina e metanfetamina	[2]
Hidroxizina	Antidepressivo tricíclico	[10]
Ibuprofeno	Canabinoides, benzodiazepínicos barbitúricos e fenciclidina	[9] [10]
Imipramina	Opióides	[10]
Lamotrigina	Fenciclidina	[9]
Levomepromazina	Opióides e metadona	[8]
Metformina	Anfetaminas	[9] [10]
Naproxeno	Canabinoides, benzodiazepínicos e barbitúricos	[9] [10]
Pantoprazol	Canabinoides	[4]
Prometazina	Anfetamina e metanfetamina	[1]
Quetiapina	Antidepressivo tricíclico e metadona	[9] [10]
Sabonete líquido	Canabinoides	[9]
Sertralina	Benzodiazepínicos	[9]
Tramadol	Fenciclidina	[5] [9] [10]
Tioridazina	Metadona	[9]
Verapamil	Metadona	[10]

Fonte: [1] (CURTIN; CAWLEY, 2012); [2] (DADLANI; FARRAR; JONES, 2018); [3] (FINN *et al.*, 2015); [4] (GOMILA *et al.*, 2017); [5] (KING *et al.*, 2013); [6] (PAUL; SADRZADEH, 2020); [7] (RIVAS-COPPOLA *et al.*, 2015); [8] (RODRIGUES-SILVA; VENÂNCIO, 2012); [9] (SAITMAN; PARK; FITZGERALD, 2014); [10] (STELLPLUG; COLE; GRELLER, 2020).

ANEXO A – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de possíveis reações cruzadas na metodologia de imunoenensaio de fluxo lateral para triagem de drogas de abuso e medicamentos

Pesquisador: Claudia Regina dos Santos

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 57741722.8.0000.0121

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.386.772

Apresentação do Projeto:

Segundo os pesquisadores: Os imunoenensaio como ensaio imunoenzimático, são utilizados para triar e quantificar a presença da droga ou medicamento em amostras biológicas advindas de pacientes. Nas situações onde não se sabe o agente causador da intoxicação, a triagem pode ser realizada de forma qualitativa, sendo o imunoenensaio de fluxo lateral (IFL) a metodologia mais utilizada. Assim, uma das desvantagens de utilizar o imunoenensaio é a possibilidade de reação cruzada com substâncias diferentes do analito de interesse na amostra, que reagem de forma inespecífica com o anticorpo, causando baixa especificidade na análise. As reações cruzadas causam interferências no resultado, gerando resultados falso-positivo ou falso-negativo. Vários estudos pesquisam a interferência de substâncias no resultado de imunoenensaio, porém há escassez de pesquisas focadas no IFL para drogas de abuso e medicamentos.

Objetivo da Pesquisa:

Segundo os pesquisadores:

Objetivo Primário:

Analisar reações cruzadas na metodologia de imunoenensaio de fluxo lateral para triagem de drogas de abuso e medicamentos.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 701
Bairro: Trindade CEP: 88.040-400
UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 5.386.772

Objetivo Secundário:

Identificar substâncias interferentes no teste de abuso de drogas e medicamentos na literatura científica; definir as substâncias a serem utilizadas; estabelecer a metodologia a ser utilizada para a análise; testar as substâncias no teste de imunoenensaio de fluxo lateral; verificar a reatividade cruzada dos diferentes analitos para a triagem de drogas de abuso e medicamentos; apresentar e analisar os resultados obtidos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores:

Riscos:

O presente estudo utilizará amostras de urina já testadas. Sendo assim, não há contato ou intervenção direta com o voluntário, não haverá riscos para o mesmo. Quanto ao risco de exposição pessoal e perda do sigilo, no que diz respeito a identificação da amostra, credita-se que o preparo de um pool destas amostras impossibilitará a identificação dos doadores.

Benefícios:

O benefício coletivo será de aumentar o conhecimento sobre a reação cruzada de substâncias no imunoenensaio de fluxo lateral para detecção de drogas de abuso e medicamentos, fornecendo resultados mais confiáveis e que direcionem melhor as suspeitas de intoxicação aguda.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide Campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide Campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma pendência.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1920911.pdf	11/04/2022 11:05:46		Aceito
Declaração de Instituição e	Declaracao_Instituicao.pdf	11/04/2022 11:05:23	VIRGINIA COLDEBELLA	Aceito

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 701
 Bairro: Trindade CEP: 88.040-400
 UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
 Telefone: (48)3721-8094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 5.386.772

Infraestrutura	Declaracao_Instituicao.pdf	11/04/2022 11:05:23	VIRGINIA COLDEBELLA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Solicitacao_isencao_TCLE.pdf	11/04/2022 10:10:18	VIRGINIA COLDEBELLA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.pdf	10/04/2022 11:41:08	VIRGINIA COLDEBELLA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinado.pdf	05/04/2022 21:23:25	VIRGINIA COLDEBELLA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 04 de Maio de 2022

Assinado por:

Nelson Canzian da Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 701
Bairro: Trindade CEP: 88.040-400
UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br