

Seleção e uso de materiais de referência em análises clínicas

15 de maio de 2014

Renata Borges
Divisão de Acreditação de Laboratórios

ISO 15189:2012

Laboratório de análises clínicas – Requisitos especiais de qualidade e competência.

Baseada nas:

- ISO/IEC 17025 – Requisitos gerais para a competência de laboratório de ensaio e calibração
- ISO 9001 – Sistema de gestão da qualidade – Requisitos

Obs: A conformidade nesta Norma não implica em conformidade com a ISO 9001 e não tem finalidade de certificação

Ref.: Curso sobre a nova norma ISO 15189: Pessoa, M. C., Rover, T., Albuquerque, L., Oliveira, L. C., 2014.



Escopo Item 1

Retirado: “específico”

1 Objetivo

Esta Norma especifica os requisitos para a qualidade e competência em laboratórios clínicos.

Ref.: Curso sobre a nova norma ISO 15189: Pessoa, M. C.,
Rover, T., Albuquerque, L., Oliveira, L. C., 2014.



Escopo Item 1

Antes: para ser usado

Esta Norma **pode ser utilizada** por laboratórios clínicos no desenvolvimento dos seus sistemas de gestão da qualidade e na avaliação de sua própria competência. Esta Norma também pode ser utilizada para confirmação ou reconhecimento da competência de laboratórios clínicos por **seus próprios clientes, autoridades reguladoras e organismos de acreditação.**

incluídos

Ref.: Curso sobre a nova norma ISO 15189: Pessoa, M. C., Rover, T., Albuquerque, L., Oliveira, L. C., 2014.



REFERÊNCIAS NORMATIVAS

Item 2

Foram incluídas as normas:

- ISO/IEC 17000
- ISO/IEC 17025:2005
- ISO Guia 99 (VIM)

- As normas ISO 9000/9001 e ISO/IEC 17043 foram para a bibliografia

Ref.: Curso sobre a nova norma ISO 15189: Pessoa, M. C.,
Rover, T., Albuquerque, L., Oliveira, L. C., 2014.

5.3

Equipamentos, reagentes e consumíveis do laboratório

5.3.1.4 Calibração dos equipamentos e rastreabilidade metrológica

(antes 5.3.2)

O laboratório deve ter um procedimento documentado para a calibração dos equipamentos que, direta ou indiretamente, afetem os resultados dos exames.

Esse procedimento inclui:



Ref.: Curso sobre a nova norma ISO 15189: Pessoa, M. C., Rover, T., Albuquerque, L., Oliveira, L. C., 2014.

5.3

Equipamentos, reagentes e consumíveis do laboratório

5.3.1.4 Calibração dos equipamentos e rastreabilidade metrológica

(antes 5.3.2) (continuação)

- a) considerar as condições de uso e as instruções do fabricante;
- b) registrar a rastreabilidade metrológica do padrão de calibração e a calibração rastreável do item do equipamento;
- c) verificar a exatidão de medição necessária e o funcionamento do sistema de medição em intervalos definidos;
- d) registrar o “status” de calibração e a data da recalibração;
- e) quando a calibração originar um conjunto de fatores de calibração, garantir que os fatores de calibração anteriores sejam corretamente atualizados;
- f) prover proteções para evitar ajustes ou adulterações que possam invalidar os resultados dos exames

Ref.: Curso sobre a nova norma ISO 15189: Pessoa, M. C.,
Rover, T., Albuquerque, L., Oliveira, L. C., 2014.

5.3

Equipamentos, reagentes e consumíveis do laboratório

5.3.1.4 Calibração dos equipamentos e rastreabilidade metrológica (antes 5.3.2) (continuação)

A rastreabilidade metrológica deve ser feita em relação a um **material de referência** ou **procedimento de referência da mais alta ordem metrológica disponível**.



Ref.: Curso sobre a nova norma ISO 15189: Pessoa, M. C.,
Rover, T., Albuquerque, L., Oliveira, L. C., 2014.

5.3

Equipamentos, reagentes e consumíveis do laboratório

5.3.2 Reagentes e materiais de consumo

5.3.2.1 Generalidades

Inclusão de 7 subitens

O laboratório deve ter **procedimento documentado** para a recepção, armazenamento, teste de aceitação e gestão de estoques de reagentes e materiais de consumo.

Requisitos desenvolvidos
a partir da nota
do antes 5.3

5.3

Equipamentos, reagentes e consumíveis do laboratório

5.3.2.2 Reagentes e materiais de consumo - Recepção e armazenamento

Antiga nota

Quando o local de recebimento não for o laboratório, ele deve verificar se o local de recebimento possui armazenamento e manuseio adequados para manter os itens adquiridos de maneira que previna danos ou deterioração.

O laboratório deve armazenar os reagentes e materiais de consumo de acordo com especificações do fabricante.

Ref.: Curso sobre a nova norma ISO 15189: Pessoa, M. C.,
Rover, T., Albuquerque, L., Oliveira, L. C., 2014.

5.3

Equipamentos, reagentes e consumíveis do laboratório

5.3.2.3 Reagentes e materiais de consumo - Teste de aceitação

Antiga nota

Cada nova formulação de kits de exame com mudança de reagentes ou procedimento ou um novo lote ou remessa deve ser verificado quanto ao desempenho antes de ser usado em exames.

Os materiais de consumo que possam afetar a qualidade dos exames devem ser verificados quanto ao desempenho antes de serem usados.

Ref.: Curso sobre a nova norma ISO 15189: Pessoa, M. C.,
Rover, T., Albuquerque, L., Oliveira, L. C., 2014.

5.3

Equipamentos, reagentes e consumíveis do laboratório

5.3.2.4 Reagentes e materiais de consumo - gestão de estoque

Antiga nota

O laboratório deve estabelecer um sistema de controle de estoque para reagentes e materiais de consumo.

O sistema de controle de estoque deve segregar reagentes e materiais de consumo não aceitáveis e não inspecionados, daqueles que foram aceitos para uso.

Ref.: Curso sobre a nova norma ISO 15189: Pessoa, M. C.,
Rover, T., Albuquerque, L., Oliveira, L. C., 2014.

PROCESSOS ANALÍTICOS

Item 5.5.1

5.5.1 Seleção, verificação e validação dos procedimentos analíticos

SUBITEM INCLUÍDO

Ref.: Curso sobre a nova norma ISO 15189: Pessoa, M. C.,
Rover, T., Albuquerque, L., Oliveira, L. C., 2014.

Item 5.5.1 .1- Generalidades

REESCRITO

O laboratório deve selecionar procedimentos analíticos que tenham sido validados para seu uso pretendido. A identificação do pessoal que realiza as atividades dos processos analíticos deve ser registrada.

Os requisitos especificados (especificações de desempenho) para cada procedimento analítico devem ser relacionados ao uso pretendido do exame.



Item 5.5.1.2 - Verificação de procedimentos analíticos

Procedimentos analíticos validados, usados sem modificações, devem ser submetidos à verificação independente pelo laboratório, antes de serem introduzidos na rotina.

NOVO

O laboratório deve obter informações do fabricante/desenvolvedor do método para confirmar as características de desempenho do procedimento.

Ref.: Curso sobre a nova norma ISO 15189: Pessoa, M. C.,
Rover, T., Albuquerque, L., Oliveira, L. C., 2014.



Item 5.5.1.2 - Verificação de procedimentos analíticos

Continuação.....



A verificação independente feita pelo laboratório deve confirmar através de evidências objetivas (no formulário de características de desempenho) se o desempenho do procedimento foi alcançado. As características de desempenho dos procedimentos analíticos confirmados, durante o processo de verificação, devem ser relevantes para o uso pretendido dos resultados dos exames.



Item 5.5.1.3 – Validação dos procedimentos analíticos

O laboratório deve validar os procedimentos analíticos originados das seguintes fontes:

- métodos não padronizados;
- métodos criados ou desenvolvidos pelo laboratório;
- métodos padronizados usados fora do escopo pretendido;
- métodos validados e modificados posteriormente.

NOVO
Base antigo 5.5.2

Ref.: Curso sobre a nova norma ISO 15189: Pessoa, M. C.,
Rover, T., Albuquerque, L., Oliveira, L. C., 2014.



Item 5.5.1.4

Incerteza de medição dos valores quantitativos

O laboratório deve determinar a incerteza de medição para cada procedimento na fase analítica usada para relatar os valores quantitativos em amostras de pacientes.

O laboratório deve definir os requisitos de desempenho para a incerteza de medição de cada procedimento de medição e deve rever regularmente as estimativas de incerteza de medição.

ANTIGO 5.6.2

Ref.: Curso sobre a nova norma ISO 15189: Pessoa, M. C.,
Rover, T., Albuquerque, L., Oliveira, L. C., 2014.



Item 5.5.1.4 Incerteza de medição dos valores quantitativos

NOTA 1 Os componentes relevantes da incerteza são aqueles associados com o processo de medição real, começando com a entrada da amostra para o processo de medição e terminando com a saída do valor medido.

ANTIGO 5.6.2

Ref.: Curso sobre a nova norma ISO 15189: Pessoa, M. C.,
Rover, T., Albuquerque, L., Oliveira, L. C., 2014.



Item 5.5.1.4 Incerteza de medição dos valores quantitativos

NOTA 2 As incertezas de medição podem ser calculadas utilizando os valores quantitativos obtidos pela medição de materiais de controle da qualidade, em condições de precisão intermediária que incluam o maior número de alterações possíveis na rotina de operação normal de um processo de medição, por exemplo, mudanças de lotes de reagentes e calibradores, operadores diferentes, manutenção programada do instrumento.

ANTIGO 5.6.2

Ref.: Curso sobre a nova norma ISO 15189: Pessoa, M. C.,
Rover, T., Albuquerque, L., Oliveira, L. C., 2014.



Item 5.5.1.4 Incerteza de medição dos valores quantitativos

NOTA 3 Exemplos da utilidade prática de estimativas de incerteza de medição podem incluir a confirmação de que os valores dos pacientes atendem aos objetivos da qualidade estabelecidos pelo laboratório e que os valores do paciente são comparáveis com seus valores anteriores ou com um valor de decisão clínica.

ANTIGO 5.6.2

Ref.: Curso sobre a nova norma ISO 15189: Pessoa, M. C.,
Rover, T., Albuquerque, L., Oliveira, L. C., 2014.



Item 5.5.1.4 Incerteza de medição dos valores quantitativos

O laboratório deve considerar a incerteza de medição quando interpretar valores de medição quantitativos. Mediante solicitação, o laboratório deve disponibilizar suas estimativas de incerteza de medição para os usuários do laboratório.

ANTIGO 5.6.2



Ref.: Curso sobre a nova norma ISO 15189: Pessoa, M. C.,
Rover, T., Albuquerque, L., Oliveira, L. C., 2014.

Item 5.5.1.4 Incerteza de medição dos valores quantitativos

Quando os exames incluírem uma etapa de medição, porém o valor quantitativo medido não for relatado, o Laboratório deve calcular a incerteza de medição da etapa de medição quando isto for útil na avaliação de confiabilidade do procedimento analítico ou tenha influencia no resultado informado.

ANTIGO 5.6.2

Ref.: Curso sobre a nova norma ISO 15189: Pessoa, M. C.,
Rover, T., Albuquerque, L., Oliveira, L. C., 2014.

NIT-Dicla-030: Rastreabilidade metrológica ao sistema internacional de unidades na acreditação de organismos de avaliação da conformidade e no reconhecimento da conformidade aos Princípios das BPL

Campo de Aplicação

Esta Norma aplica-se à Dicla/Cgcre, aos laboratórios acreditados e postulantes à acreditação, e aos avaliadores e especialistas que atuam na acreditação de laboratórios. Para o reconhecimento da conformidade das instalações de teste aos Princípios das Boas Práticas de Laboratório esta Norma também é aplicável.

Seleção e uso de materiais de referência



Ministério do
Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior



Considera-se que os seguintes laboratórios atendem aos requisitos de competência, capacidade de medição e rastreabilidade:

- ❖ Laboratórios integrantes do Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (Inmetro);
- ❖ Laboratórios brasileiros designados pelo Inmetro a serem signatários do acordo de reconhecimento mútuo do CIPM;
- ❖ Institutos Nacionais de Metrologia de outros países que sejam signatários do Acordo de Reconhecimento Mútuo do CIPM;

Seleção e uso de materiais de referência



Ministério do
Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior



- ❖ Produtores de materiais de referência que sejam acreditados para essa modalidade específica, por Organismos de Acreditação de Laboratórios signatários dos Acordos de Reconhecimento Mútuo da ILAC e/ou da EA e/ou da APLAC. O escopo de acreditação deve mencionar que o produtor de materiais de referência atende aos requisitos do ISO Guide 34.
- ❖ Produtores de materiais de referência cujos materiais produzidos sejam abrangidos pela adesão à base de dados JCTLM (Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine) voltada a laboratórios de análises clínicas e a diagnósticos in vitro. "

Alguns termos e definições aplicáveis...

Material de Referência

Material, suficientemente homogêneo e estável em relação a propriedades específicas, preparado para se adequar a uma utilização pretendida numa medição ou num exame de propriedades qualitativas.

Material de Referência Certificado

Material de referência acompanhado de uma documentação emitida por um organismo com autoridade, a qual fornece um ou mais valores de propriedades especificadas com as incertezas e as rastreabilidades associadas, utilizando procedimentos válidos.

Ref.: Vocabulário Internacional de Metrologia, Conceitos fundamentais e e gerais e termos associados (VIM 2008)..

Produtor de Materiais de Referência

Organismo (organização ou empresa, pública ou privada) que é completamente responsável pelo planejamento do projeto e gestão, atribuição e decisão dos valores de propriedade e incertezas associadas, autorização de valores de propriedade e emissão de certificado ou outras declarações para materiais de referência que produz.

✓ ABNT ISO GUIA 31:2000 – Conteúdo dos Certificados (em revisão no âmbito do ISO/REMCO)

✓ ISO GUIDE 35:2006 – *Reference materials – General and statistical principles for certification*

Ref.: ISO Guide 34:2009 – Requisitos gerais para a competência de produtores de material de referência.

Seleção e uso de materiais de referência



Ministério do
Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior



Na falta de materiais de referência disponíveis, o laboratório deve adquirir materiais de referência de produtores que disponibilizem informações relevantes quanto à **incerteza associada e a rastreabilidade metrológica do material de referência**. Além disso, consta na referida norma que a maioria dos materiais de referência é produzida por produtores não acreditados. Tais materiais podem ser considerados como insumos críticos e o laboratório deve demonstrar que cada material de referência atende ao propósito como requerido pelo requisito 4.6.2 da norma ABNT NBR ISO/IEC 17025 ou da norma ABNT NBR NM ISO 15189.

Para materiais de referência (certificados ou não certificados) ...

2. Verificar que em uma dada medição, um dado material de referência pode ser utilizado apenas para calibração ou para garantia da qualidade (NIT-Dicla-030, revisão 04 e VIM 03).

3. Verificar o uso pretendido do material de referência por parte do laboratório (DOQ-Cgcre-016, revisão 02)

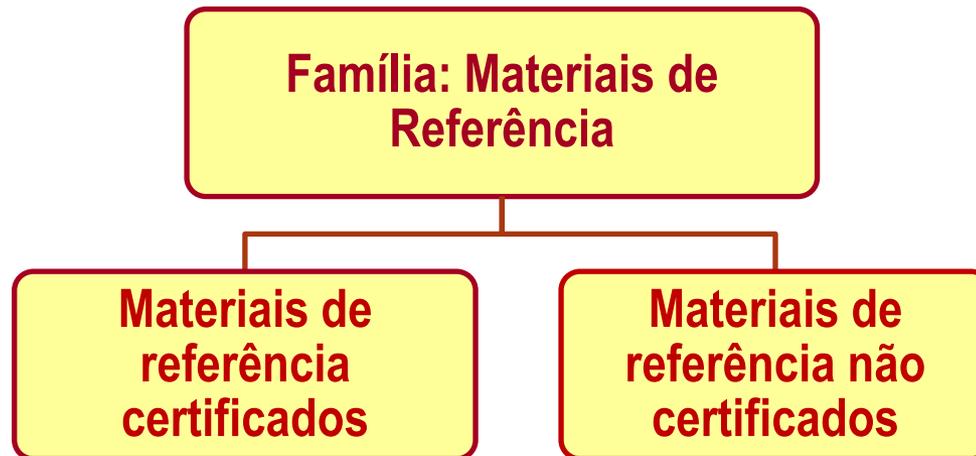
- **Validação de Métodos e Incerteza de Medição**
- **Verificação de Método**
- **Calibração**
- **Controle de Qualidade e Garantia da Qualidade (CQ & GQ)**

Laboratórios devem justificar suas opções !

Seleção e uso de materiais de referência



Ministério do
Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior



Seleção e uso de materiais de referência



Ministério do
Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior



Coordenação Geral de Acreditação

ORIENTAÇÕES SOBRE ANÁLISE CRÍTICA DA DOCUMENTAÇÃO ASSOCIADA AOS MATERIAIS DE REFERÊNCIA ADQUIRIDOS

Documento de caráter orientativo

DOQ-CGCRE-033

(Revisão 00 – AGO/2012)

http://www.inmetro.gov.br/laboratorios/docBasicos_avaliadores.asp

Elementos importantes para consideração sobre um material de referência certificado



Ministério do
Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior



Identificação do PMR Nº de lote do MRC

Validade do certificado do MRC (ISO Guide 34: 2009, 5.14.4)

Avaliação da homogeneidade (ISO Guide 34: 2009, 5.13.3):

- quantidade de material analisado sob a qual a homogeneidade do MRC foi avaliada.
- quantidade mínima de amostra para uso do MRC.

Caracterização (ISO Guide 34: 2009, 5.15):

- Técnicas válidas de caracterização
 - um método (primário) único em um laboratório único;
 - dois ou mais métodos de referência independentes em um laboratório;
 - rede de laboratórios empregando um ou mais métodos com exatidão demonstrável;
 - abordagem com método específico que fornece apenas os valores de propriedade específicos do método, utilizando uma rede de laboratórios.

- clareza sobre o início do período de validade (data da certificação, data de envio do MRC ou data de abertura da embalagem do MRC)
- o nível de estabilidade (ISO Guide 34: 2009, 5.14.2)

Declaração sobre a rastreabilidade metrológica do MRC (ISO Guide 31)

Declaração sobre a aplicação e condições de armazenamento apropriadas (ISO Guide 34: 2009, 5.17)

Declaração da incerteza associada ao valor de propriedade (ISO Guide 34: 2009, 5.16.2)

Distinção entre valores certificados e não certificados (ISO Guide 34: 2009, 5.17)



Elementos importantes para consideração sobre um material de referência não certificado

Identificação do PMR

Avaliação da homogeneidade (ISO Guide 34: 2009, 5.13.3):

- quantidade mínima de amostra para uso do MRC.

Valores atribuídos, por exemplo: valores indicativos ou valores informativos (ISO Guide 34: 2009, 5.16.1)

- Declaração da incerteza associada ao valor atribuído é extremamente recomendada para ampliar o uso do MR.

Nº de lote do MR

Validade do MR (ISO Guide 34: 2009, 5.14.4)

- o nível de estabilidade (ISO Guide 34: 2009, 5.14.2)

Declaração sobre a aplicação e condições de armazenamento apropriadas (ISO Guide 34: 2009, 5.17)

Segundo o ISO Guide 33 pode-se destacar o seguinte:

- ❖ para avaliação da precisão (repetitividade) é recomendado o uso de um MR (homogêneo e estável para determinada propriedade, seja ela quantitativa ou qualitativa). As medições independentes em replicata devem ser realizadas.

Seleção e uso de materiais de referência



Ministério do
Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior



A aplicação bem sucedida de um método válido depende ➡ do seu uso correto, no que se refere à habilidade do operador, adequação do equipamento, reagentes e padrões.

Seleção e uso de materiais de referência



Ministério do
Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior



Com isso, materiais de referência não certificados podem ser usados para treinamento, para verificação de métodos pouco usados e para resolução de problemas quando resultados inesperados são obtidos. Da mesma forma, para controle e garantia dos resultados de medição, onde são utilizados materiais de referência caracterizados com relação à homogeneidade, estabilidade, e o(s) valor(es) de propriedade. Para controle interno da qualidade, por exemplo, o último requisito (atribuição de valor certificado) pode ser relevado, mas a homogeneidade e a estabilidade adequadas são essenciais, já que a avaliação da repetibilidade e da reprodutibilidade de um método estão sendo avaliadas.

Segundo o ISO Guide 33 pode-se destacar o seguinte (continuação):

- ❖ para avaliação de tendência de um método há necessidade de declaração da rastreabilidade metrológica, com isso, deve-se utilizar um MRC.
- ❖ para a etapa de calibração, há necessidade de declaração da rastreabilidade metrológica, com isso, deve-se utilizar um MRC.
- ❖ para atribuição de valor a outro MR, há a necessidade de um MRC.
- ❖ para escalas convencionais há a necessidade de um MRC.

Seleção e uso de materiais de referência



Ministério do
Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior



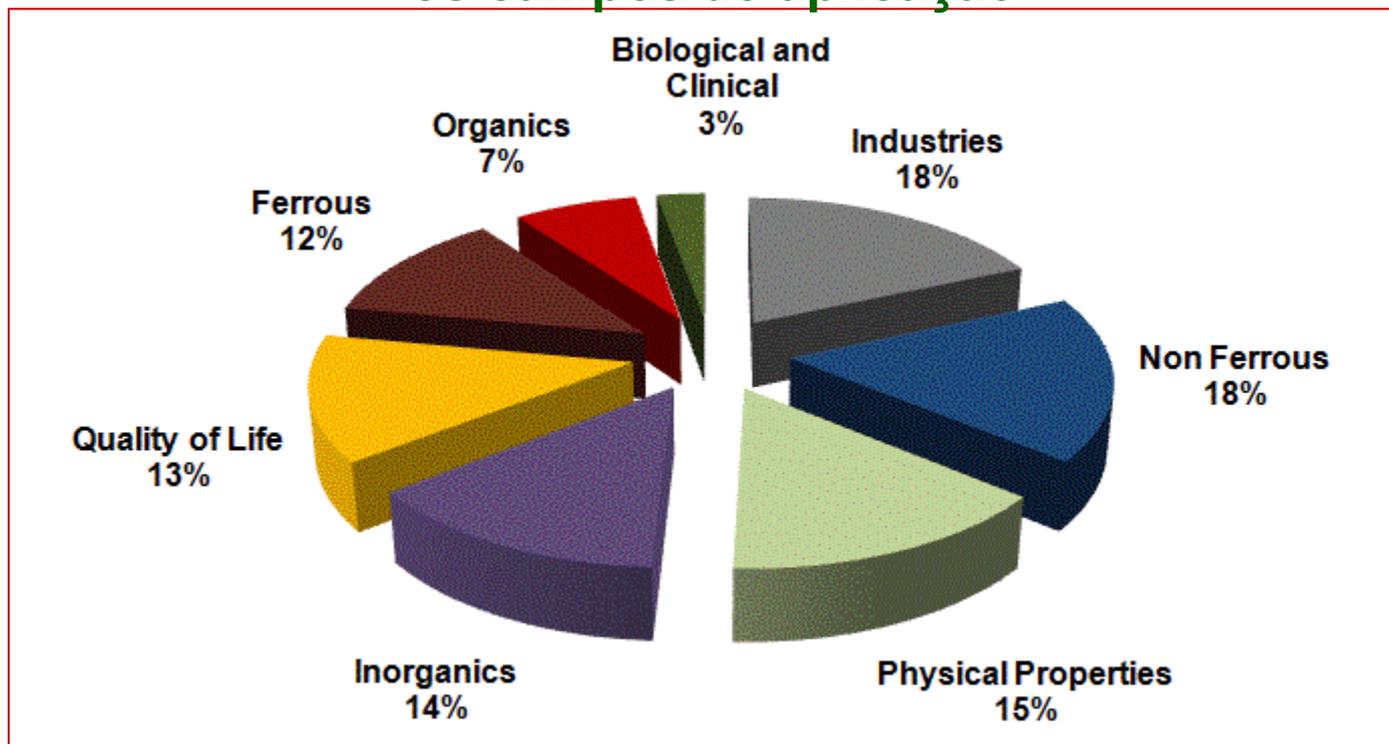
Resumindo...

	Controle da precisão	Controle de tendência	Calibração / escalas convencionais	Atribuição de valor a outro MR
Especificação da propriedade de interesse	Requerido	Requerido	Requerido	Requerido
Valor de propriedade		Requerido	Requerido	Requerido
Declaração de incerteza		Requerido	Requerido	Requerido
Nível de homogeneidade especificado	Requerido	Requerido	Requerido	Requerido
Nível de estabilidade especificado	Requerido	Requerido	Requerido	Requerido
Declaração de rastreabilidade metrológica		Requerido	Requerido	Requerido
Instruções para uso	Requerido	Requerido	Requerido	Requerido
Data de validade do certificado		Requerido	Requerido	Requerido

Onde obter informações sobre Materiais de Referência ???

- Na década de 1970, o **Laboratoire National d'Essais (LNE)** propôs uma base de dados denominada Code d'Indexation des Materiaux de Référence (COMAR). Posteriormente à apresentação de tal base ao Comitê da ISO responsável pela normalização e harmonização dos conceitos sobre materiais de referência (REMCO), houve uma ampliação do sistema de informação.
- Na década de 1980, outras duas importantes organizações aderiram ao projeto, o **National Physical Laboratory (NPL)**, representando a Inglaterra e o **BAM**, a Alemanha. Nesta ocasião, 3.000 materiais de referência certificados encontravam-se registrados no COMAR.
- Até 2003, a inserção de dados sobre o material de referência produzido era cobrada, assim como a sua consulta, porém a partir deste ano tal **inserção se tornou gratuita** garantindo a ampliação dos materiais disponíveis para acesso aos mais diferentes laboratórios.
- Atualmente, a base de dados COMAR conta com o registro de aproximadamente 10.000 **materiais de referência** divididos em 08 campos de aplicação.

Distribuição dos MRC registrados no COMAR de acordo com os campos de aplicação



Materiais de referência, métodos de medição e serviços de diagnósticos *in vitro*

New entries for available Certified Reference Materials

Analyte Category	Analyte*	Material / Matrix
Drugs	Sodium diclofenac	High-purity material
Nucleic acids	BCR-ABL b3a2 transcript (for 6 copy number concentrations)	Plasmid solutions
Nucleic acids	HIV molecular marker	Blood plasma
Vitamins & Micronutrients	Total retinol, Gamma-tocopherol, Alpha-tocopherol, Total lutein, Total zeaxanthin, Total beta-cryptoxanthin, Total beta-carotene	Frozen human serum
Metabolites & Substrates	Creatinine, Glucose, Total Cholesterol, Urea, Uric Acid	Frozen human serum

New entries for Reference Measurement Methods

Analyte Category	Reference Measurement Method (JCTLM Identification Number)*
Metabolites & Substrates	Isotope dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry (ID-LC-MS/MS) reference measurement procedure for Cholesterol in serum (JCTLM C10RMP9) Clin. Chem. Lab. Med., 2011, 49(4), 669-676
Metabolites & Substrates	High Performance Liquid Chromatography (HPLC) reference measurement procedure for Cholesterol in serum (JCTLM C10RMP10) J. Chromatogr. B, 2007, 858, 239-246
Drugs	Isotope dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry (ID-LC-MS/MS) reference measurement method for antiepileptic drugs [†] in human serum (JCTLM C10RMP5, C10RMP6, C10RMP7, C10RMP8) [†] the analytes being measured are phenytoin, phenobarbital, lamotrigine, and topiramate Anal. Bioanal. Chem., 2011, 40, 1915

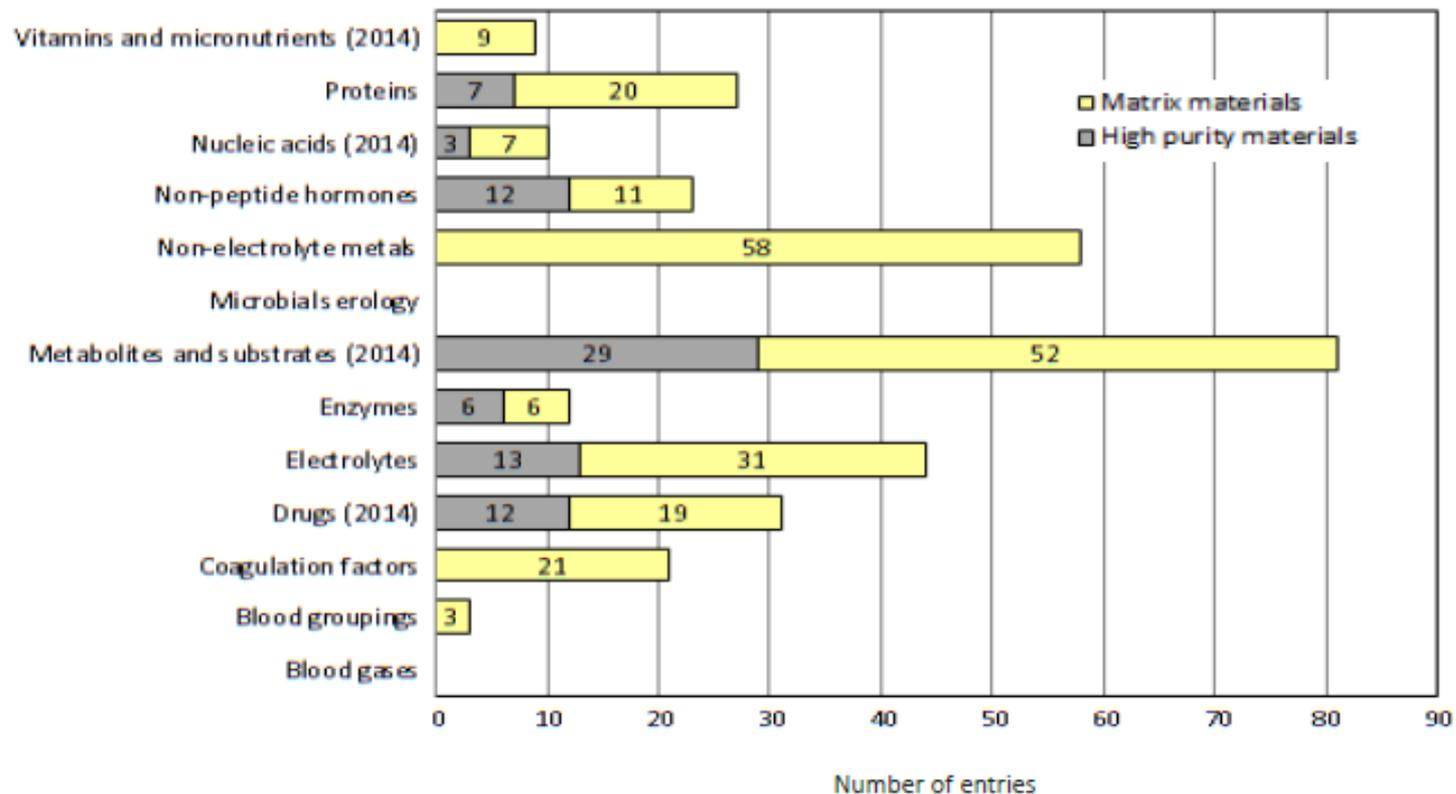
Seleção e uso de materiais de referência



Ministério do
Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior



JCTLM Database entries for available certified materials as of March 2014



Exemplos de uso

Produtor de material de referência: IRMM, Material de Referência Certificado: ERM®-DA474/IFCC

Objetivo do desenvolvimento: The EU Directive on In Vitro Diagnostic Medical Devices (IVD-MD) (Directive 98/79/EC) [8] requires traceability of the assigned values of calibrants and control materials to reference measurement procedures and/or reference materials of higher order.

Apenas em 1989, a *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)* iniciou o processamento, caracterização e a calibração com material de referência matriz para proteínas do soro humano.

Exemplos de uso

- ❖ **Processamento do MRC: o soro foi produzido a partir de sangue coletado de 04 diferentes centros de acordo com procedimentos pré-definidos. O soro foi processado, foi fortificado com proteína C-reativa, ampolado e armazenado em freezer para os estudos subsequentes;**
- ❖ **Toda a avaliação da homogeneidade e possível estabilidade do valor de propriedade relacionado à concentração de proteína C-reativa foi realizada de acordo com o ISO Guide 35: 2006;**

Exemplos de uso

- ❖ O candidato a MRC foi caracterizado por meio de uma comparação interlaboratorial com laboratórios com competência previamente avaliada;
- ❖ A incerteza associada ao valor de propriedade foi estimada com base no ISO GUM, incluindo as contribuições referentes a possível heterogeneidade e instabilidade do material;
- ❖ O MRC foi disponibilizado aos usuários com o seguinte propósito de usos: **calibração em imunoensaios**. Como qualquer outro material de referência, também pode ser utilizado para **gráficos controle ou validação de métodos**. A quantidade mínima de amostra a ser utilizada é de 20 μL .

Seleção e uso de materiais de referência



Ministério do
Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior



	Mass concentration	
	Certified value ²⁾ [mg/L]	Uncertainty ³⁾ [mg/L]
C-reactive protein (CRP) ¹⁾	41.2	2.5

1) CRP as measured by immunonephelometry and immunoturbidimetry using ERM-DA470 as calibrant (Baudner et al., EUR reports 15423 and 16882 European Communities, Luxembourg (1993)), applying the procedures described for the certification of ERM-DA472/IFCC, ERM-DA470 and 1st Int. St. for CRP Code 85/506.

2) The value is the unweighted mean of 6 accepted mean values, independently obtained by 4 laboratories. The certified mass concentration is traceable to the SI, via ERM-DA470.

3) The certified uncertainty is the expanded uncertainty with a coverage factor $k = 2$ corresponding to a level of confidence of about 95 % estimated in accordance with ISO/IEC Guide 98-3, Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (GUM 1995), ISO, 2009.

Focando o endereço da IFCC: Reference Materials

- Apolipoprotein A1
- Apolipoprotein B
- Chorionic Gonadotrophin, nicked, human 99/642
- Chorionic Gonadotrophin, beta subunit, human 99/650
- Chorionic Gonadotrophin, intact, Human 99/688
- Chorionic Gonadotrophin, nicked beta subunit, Human 99/692
- Chorionic Gonadotrophin, beta core fragment, Human 99/708
- Chorionic Gonadotrophin, alpha subunit, Human (purified) 99/720
- Enzymes - Gamma-Glutamyltransferase - ERM/IFCC 452
- Enzymes - Human Lactate Dehydrogenase Isoenzyme - ERM/IFCC AD453
- Enzymes - Alanine Aminotransferase - ERM/IFCC AD454
- Enzymes - Creatine Kinase CK-MB - ERM/IFCC AD455
- Enzymes - Human Pancreatic Alpha-Amylase IRMM/IFCC AD456
- Enzymes - Aspartate Aminotransferase ERM/IFCC AD457
- Glycated Haemoglobin HbA1c - IRMM/IFCC 466
- Haemoglobin HbA0 - IRMM/IFCC 467
- Human Serum, cortisol panel - ERM-DA 451/IFCC
- Human Serum (C-Reactive Protein) - ERM-DA 472/IFCC
- Human Serum, Cystatin C - ERM-DA 471/IFCC
- Lipoprotein (a)
- Proteins in Human Serum, Lyophilised - ERM-DA 470K/IFCC
- Plasmid DNA for Prothrombin wildtype (homozygous) - IRMM/IFCC 490
- Plasmid DNA for Prothrombin mutation (homozygous) - IRMM/IFCC 491
- Plasmid DNA for Prothrombin mutation (heterozygous) - IRMM/IFCC 492
- PSA - Prostate Specific Antigen (free) 96/668
- PSA - Prostate Specific Antigen (90:10) 96/670

Seleção e uso de materiais de referência



Ministério do
Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior



Produtor de material de referência: LGC, Material de Referência Certificado: ERM®-DA253a

Soro humano congelado

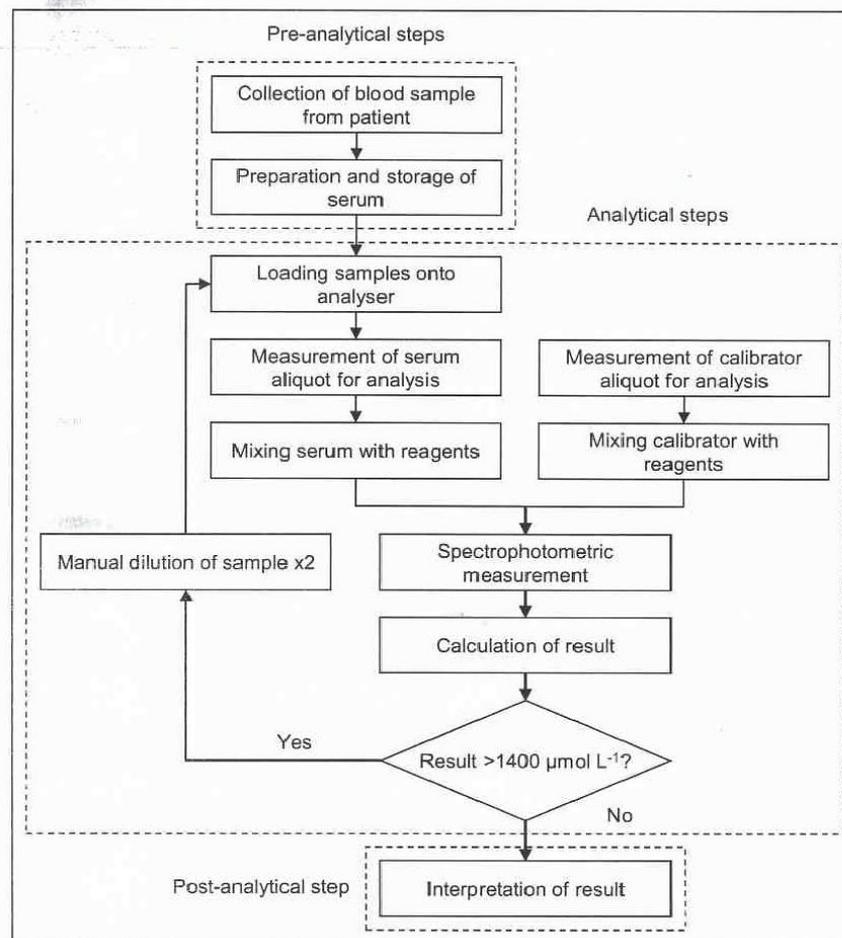
Constituinte	Valor certificado ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Incerteza associada($\mu\text{g}/\text{kg}$)
Creatinina	50	2

Evaluating measurement uncertainty in clinical Chemistry, Case studies, 2012, National Measurement Systems

Determinação de creatinina em soro

Quantificação da creatina que reage com íons picratos em meio alcalino: utilização de espectrofotometria UV/Vis (500 a 530 nm).

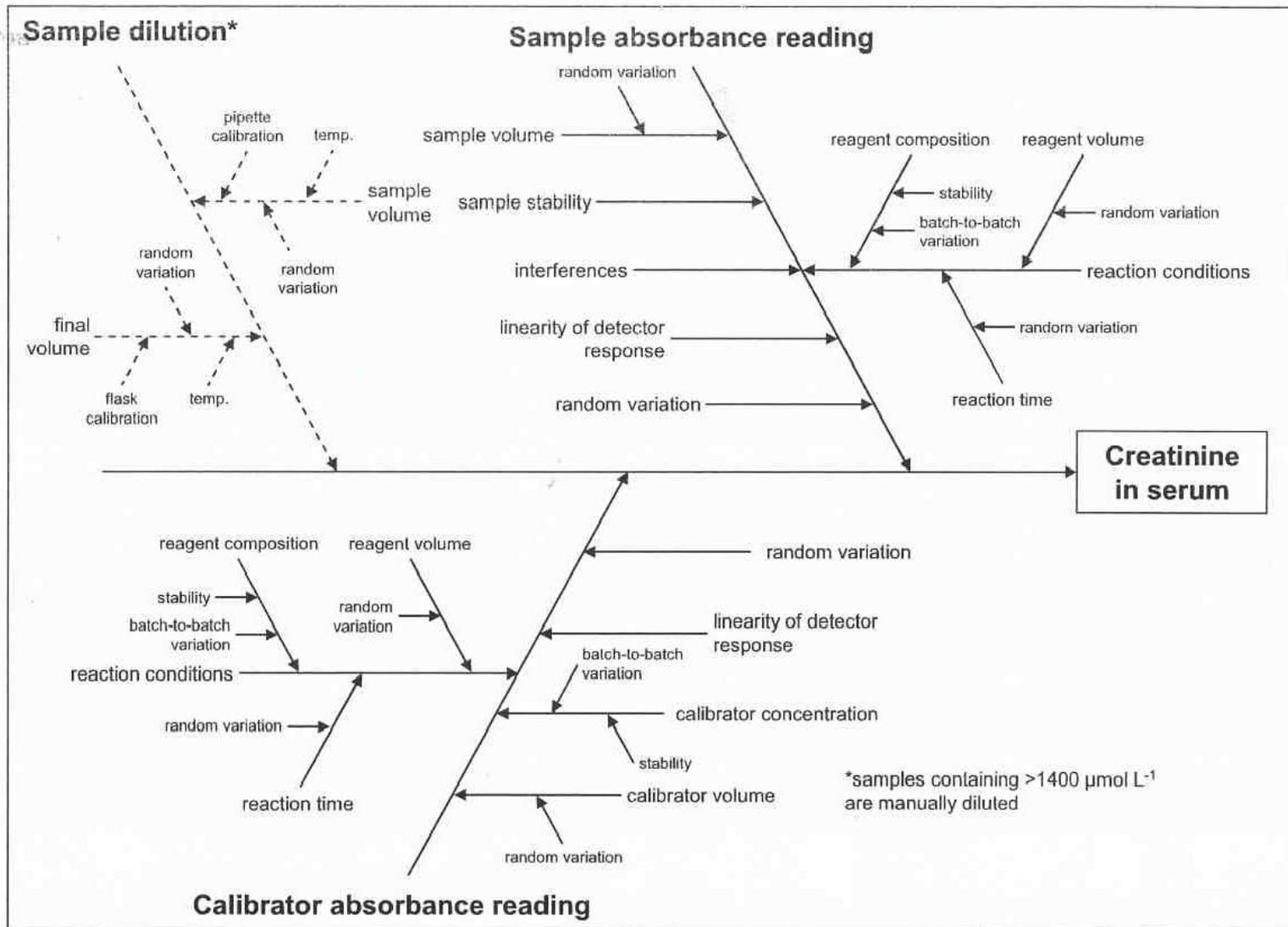
Discussão do documento: diagrama de causa e efeito



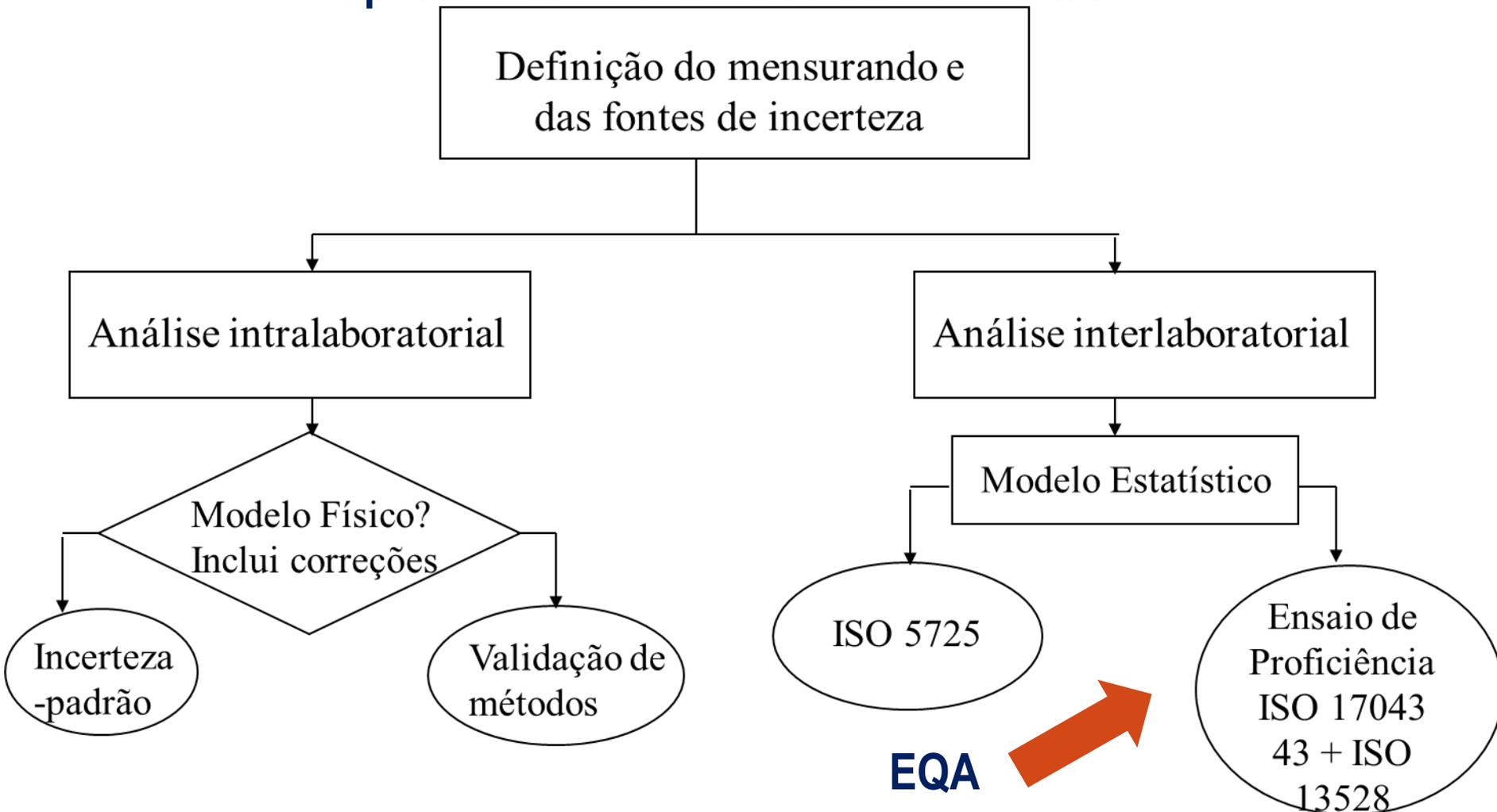
Seleção e uso de materiais de referência



Ministério do
Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior



Entretanto, além da abordagem descrita no ISO GUM, podemos aplicar outros conceitos interessantes ...



Seleção e uso de materiais de referência



Ministério do
Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior



Obrigada pela atenção de vocês !!!