

Para uso diagnóstico *in vitro*
e apenas para uso profissional
Atendimento ao cliente e técnico: 1-800-822-2947
Clientes fora dos EUA: +49 6155 780 210

Aplicável apenas para clientes americanos
CLIA dispensada: use sangue total com heparina
de lítio, apenas com complexidade moderada: use
sangue total com heparina de lítio, plasma ou soro
com heparina de lítio



Abaxis, Inc.
3240 Whipple Rd.
Union City, CA 94587
USA



ABAXIS Europe GmbH
Bunsenstr. 9-11
64347 Griesheim
Germany

1. Aplicação

O disco de reagente de Química Geral 13 Piccolo®, utilizado com o Analisador Químico de Sangue Piccolo ou o Analisador Químico Piccolo Xpress®, destina-se a ser utilizado para a determinação quantitativa *in vitro* de alanina aminotransferase (ALT), albumina, fosfatase alcalina (ALP), amilase, aspartato aminotransferase (AST), cálcio, creatinina, gama-glutamyltransferase (GGT), glicose, bilirrubina total, proteína total, azoto ureico no sangue (BUN) e ácido úrico em sangue total heparinizado, plasma heparinizado ou soro em laboratórios clínicos ou locais de prestação de cuidados.

Apenas para clientes nos EUA

Os testes contidos neste painel estão dispensados ao abrigo dos regulamentos CLIA de 1988. Se um laboratório modificar as instruções do sistema de testes, estes serão considerados de elevada complexidade e sujeitos a todos os requisitos CLIA. Nos laboratórios com dispensa dos critérios CLIA, apenas pode ser testado sangue total com heparina de lítio. Em laboratórios de complexidade moderada, é possível utilizar sangue total heparinizado com lítio, plasma heparinizado com lítio ou soro.

É necessário um Certificado de Dispensa dos Critérios CLIA para realizar testes com dispensa dos critérios CLIA. É possível obter um Certificado de Dispensa junto dos Centros de Serviços Medicare e Medicaid (CMS). Contacte a Comissão para Acreditação de Laboratórios (Commission on Laboratory Accreditation, COLA) através do número 1-800-981-9883 para saber como obter um Certificado.

2. Resumo e explicação dos testes

O Disco de Reagente de Química Geral 13 Piccolo e o Analisador Químico de Sangue Piccolo ou o Analisador Químico Piccolo Xpress contêm um sistema de diagnóstico *in vitro* que ajuda o médico no diagnóstico das seguintes patologias:

Alanina aminotransferase (ALT):	Doenças hepáticas, incluindo hepatite viral e cirrose.
Albumina:	Doenças hepáticas e renais.
Fosfatase alcalina (ALP):	Doenças hepáticas, ósseas, da paratiróide e intestinais.
Amilase:	Pancreatite.
Aspartato aminotransferase (AST):	Doenças hepáticas, incluindo hepatite e icterícia viral, choque.
Cálcio:	Doenças da paratiróide, doenças ósseas e doenças renais crónicas; tetania.
Creatinina:	Doença renal e monitorização de diálise renal.
Gama-glutamyltransferase (GGT):	Doenças hepáticas, incluindo cirrose alcoólica e tumores hepáticos primários e secundários.
Glicose:	Distúrbios do metabolismo dos hidratos de carbono, incluindo diabetes mellitus e hipoglicemia em jovens e adultos.
Bilirrubina total:	Distúrbios hepáticos, incluindo hepatite e obstrução da vesícula biliar; icterícia.
Proteína total:	Doenças hepáticas, renais, da medula óssea; distúrbios metabólicos e nutricionais.
Azoto ureico no sangue (BUN):	Doenças renais e metabólicas.
Ácido úrico:	Distúrbios renais e metabólicos, incluindo insuficiência renal e gota.

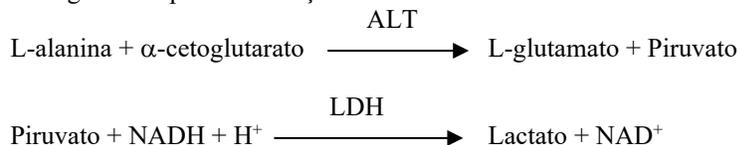
Tal como acontece com qualquer procedimento de teste de diagnóstico, todos os outros procedimentos de teste, incluindo o estado clínico do doente, devem ser considerados antes do diagnóstico final.

3. Princípios dos testes

Alanina aminotransferase (ALT)

A alanina aminotransferase (ALT) tem sido medida segundo três métodos. Dois destes métodos – a técnica colorimétrica de acoplamento de dinitrofenilhidrazina^{1,2} e o ensaio enzimático fluorescente – raramente são utilizados.³ A técnica mais comum para determinar as concentrações de ALT no soro consiste no método enzimático baseado na obra de Wróblewski e LaDue.⁴ Foi proposto um procedimento de Wróblewski e LaDue modificado como o procedimento recomendado pela Federação Internacional de Química Clínica (International Federation of Clinical Chemistry, IFCC).⁵

O método desenvolvido para utilização nos Analisadores Piccolo é uma modificação do procedimento recomendado pela IFCC. Nesta reação, a ALT catalisa a transferência de um grupo amino de L-alanina para α -cetoglutarato para formar L-glutamato e piruvato. A lactato desidrogenase catalisa a conversão de piruvato em lactato. Concomitantemente, o NADH é oxidado em NAD⁺, conforme ilustrado no seguinte esquema de reação.

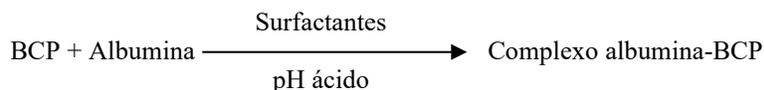


A taxa de variação da diferença de absorvância entre 340 nm e 405 nm deve-se à conversão de NADH em NAD⁺ e é diretamente proporcional à quantidade de ALT presente na amostra.

Albumina (ALB)

Os métodos iniciais utilizados para medir a albumina incluem técnicas de fracionamento^{6,7,8} e o teor de triptofano das globulinas.^{9,10} Estes métodos são de realização insustentável e não possuem uma especificidade elevada. Duas técnicas imunológicas são consideradas como métodos de referência, mas são dispendiosas e morosas.¹¹ As técnicas de ligação por corante são os métodos mais frequentemente utilizados para medir a albumina. O verde de bromocresol (BCG) é o método de ligação por corante mais frequentemente utilizado, mas pode sobrestimar a concentração de albumina, especialmente no limite inferior do intervalo normal.¹² O púrpura de bromocresol (BCP) é o corante mais específico utilizado.^{13,14}

Quando ligado à albumina, o púrpura de bromocresol (BCP) muda de cor de amarelo para azul. A absorvância máxima varia com a mudança de cor.

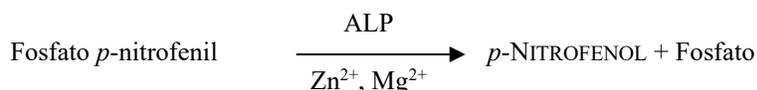


A albumina ligada é proporcional à concentração de albumina na amostra. Trata-se de uma reação de ponto final que é medida como a diferença de absorvância entre 600 nm e 550 nm.

Fosfatase alcalina (ALP)

As técnicas de medição da fosfatase alcalina foram inicialmente desenvolvidas há mais de 60 anos. Vários destes métodos espectrofotométricos de ponto final ou de dois pontos^{15,16} são atualmente considerados obsoletos ou pouco práticos. A utilização de fosfato *p*-nitrofenil (*p*-NPP) aumentou a velocidade da reação.^{17,18} A fiabilidade desta técnica foi significativamente melhorada com a utilização de um tampão de íons metálicos para manter a concentração de íons de magnésio e zinco na reação.¹⁹ O método de referência da Associação Americana de Química Clínica (American Association for Clinical Chemistry, AACC)²⁰ utiliza o *p*-NPP como substrato e um tampão de íons metálicos.

O procedimento Piccolo consiste numa modificação dos métodos da AACC e da IFCC.²¹ A fosfatase alcalina hidrolisa o *p*-NPP num tampão de íons metálicos e forma *p*-nitrofenol e fosfato.



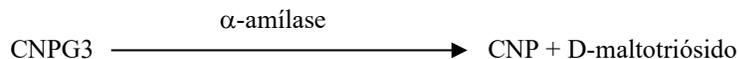
A quantidade de ALP na amostra é proporcional à taxa de aumento da diferença de absorvância entre 405 nm e 500 nm.

Amilase (AMY)

Foram desenvolvidos cerca de 200 testes diferentes para medir a amilase. A maioria dos procedimentos utiliza uma solução de polissacarídeos tamponada, mas emprega técnicas de deteção diferentes. Os métodos viscosimétricos não apresentam precisão e exatidão suficientes²², enquanto os métodos turbidimétricos e iodométricos são difíceis de padronizar.^{23,24} Os métodos frequentemente utilizados são o α -D-glucosídico e o cromolítico. A técnica “clássica” de medição da amilase consiste num método

sacarogénico²⁵, mas é difícil e morosa.²⁶ Recentemente, foram desenvolvidos métodos cromolíticos que utilizam *p*-nitrofenilglicosídeos como substratos.²⁷ Estes ensaios apresentam uma especificidade mais elevada para amilase pancreática do que para amilase salivar e são fáceis de monitorizar.²⁷

No método Piccolo, o substrato, 2-cloro-*p*-nitrofenil- α -D-maltotriósido (CNP3), reage com a α -amilase na amostra do doente, libertando 2-cloro-*p*-nitrofenol (CNP). A libertação de CNP cria uma alteração da cor.

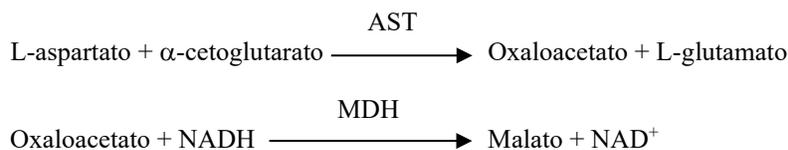


A reação é medida bicromaticamente a 405 nm e 500 nm. A alteração da absorvância devido à formação de CNP é diretamente proporcional à atividade da α -amilase na amostra.

Aspartato aminotransferase (AST)

O teste de aspartato aminotransferase (AST) baseia-se no método da taxa de Karmen²⁸ conforme modificado por Bergmeyer.²⁹ O atual método de referência da Federação Internacional de Química Clínica (IFCC) utiliza a técnica de Karmen/Bergmeyer de acoplamento da malato desidrogenase (MDH) e dinucleótido de nicotinamida (NADH) reduzido na deteção de AST no soro.^{29,30} A lactato desidrogenase (LDH) é adicionada à reação para reduzir a interferência provocada pelo piruvato endógeno.

A AST catalisa a reação do L-aspartato e do α -cetogluturato em oxaloacetato e L-glutamato. O oxaloacetato é convertido em malato e o NADH é oxidado em NAD⁺ pelo catalisador MDH.



A taxa de variação da absorvância a 340 nm/405 nm provocada pela conversão de NADH em NAD⁺ é diretamente proporcional à quantidade de AST presente na amostra.

Cálcio (CA)

Os primeiros métodos utilizados para analisar o cálcio envolveram a precipitação do cálcio com um excesso de aniões.^{31,32,33} Os métodos de precipitação são trabalhosos e frequentemente imprecisos. O método de referência para o cálcio é a espectroscopia por absorção atômica; contudo, este método não é adequado à utilização de rotina.³⁴ Os métodos espectrofotométricos que utilizam complexona de *o*-cresoltaleína ou arsenazo III como indicadores metalocrômicos são utilizados com maior frequência.^{35,36,37} O arsenazo III tem uma grande afinidade relativamente ao cálcio e não depende da temperatura como a CPC.

O cálcio na amostra do doente liga-se ao arsenazo III para formar um complexo de cálcio-corante.

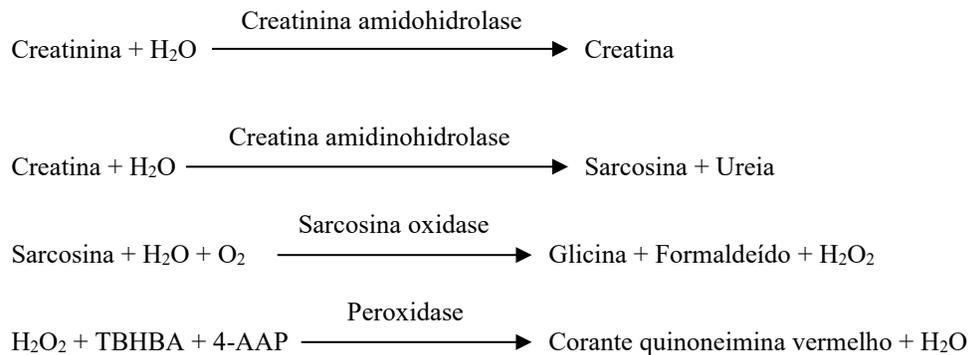


A reação de ponto final é monitorizada a 405 nm, 467 nm e 600 nm. A quantidade de cálcio total na amostra é proporcional à absorvância.

Creatinina (CRE)

O método de Jaffe, introduzido pela primeira vez em 1886, continua a ser um método frequentemente utilizado na determinação dos níveis de creatinina no sangue. O método de referência atual combina a utilização de terra de Fuller (floridina) com a técnica de Jaffe para aumentar a especificidade da reação.^{38,39} Foram desenvolvidos métodos enzimáticos mais específicos para creatinina do que as várias modificações da técnica de Jaffe.^{40,41,42} Os métodos que utilizam a enzima creatinina amidohidrolase eliminam o problema da interferência de iões de amónio detetada nas técnicas que utilizam a creatinina iminohidrolase.⁴³

Nas reações enzimáticas acopladas, a creatinina amidohidrolase hidrolisa a creatinina em creatina. Uma segunda enzima, a creatina amidinohidrolase, catalisa a formação de sarcosina a partir da creatina. A oxidase de sarcosina provoca a oxidação de sarcosina em glicina, formaldeído e peróxido de hidrogénio (H₂O₂). Num acabamento de Trinder, a peroxidase catalisa a reação entre peróxido de hidrogénio, 2,4,6-tribromo-3-ácido hidroxibenzóico (TBHBA) e 4-aminoantipirina (4-AAAP) num corante quinoneimina vermelho. São adicionados ferricianeto de potássio e ascorbato oxidase à mistura da reação para minimizar a potencial interferência da bilirrubina e do ácido ascórbico, respetivamente.



São utilizadas duas cuvetes para determinar a concentração de creatinina na amostra. A creatina endógena é medida na cuvete de branco, que é subtraída da creatina endógena combinada e da creatina formada a partir das reações enzimáticas na cuvete de teste. Quando a creatina endógena for eliminada dos cálculos, a concentração de creatinina será proporcional à intensidade da cor vermelha produzida. A reação de ponto final é medida como a diferença de absorvância entre 550 nm e 630 nm.

TFGe (calculada)

A creatinina no soro é regularmente medida como indicador da função renal. Uma vez que a creatinina é influenciada pela idade, pelo sexo e pela raça, a doença renal crônica (DRC) pode não ser detetada utilizando apenas a creatinina no soro. Assim, o Programa Nacional de Educação para a Doença Renal (EUA) recomenda vivamente que os laboratórios comuniquem regularmente uma Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe) quando se medir a creatinina no soro em doentes com idades iguais ou superiores a 18 anos. A comunicação regular da TFGe com todas as determinações de creatinina no soro permite que os laboratórios ajudem a identificar indivíduos com uma função renal reduzida e a facilitar a detecção de DRC. Os valores de TFGe calculados <60 mL/min são geralmente associados a um aumento do risco de resultados adversos de DRC.

O cálculo da TFGe é realizado pelo Piccolo utilizando a idade, o sexo e a raça do doente. O método Piccolo para a creatinina é rastreável ao método de referência de IDMS para creatinina, pelo que é possível utilizar a seguinte forma da equação MDRD para calcular a TFGe.

$$\text{TFG (mL/min/1,73 m}^2) = 175 \times (\text{S}_{\text{cr}})^{-1,154} \times (\text{Idade})^{-0,203} \times (0,742 \text{ para mulheres}) \times (1,212 \text{ para afro-americanos})$$

Gama-glutamyltransferase (GGT)

Os primeiros métodos quantitativos desenvolvidos para medir a gama-glutamyltransferase (GGT) envolviam uma segunda reação para formar um corante azo que era combinado com um cromóforo.^{44,45} A mudança para L- γ -glutamyl-*p*-nitroanilida como substrato na reação eliminou o passo de formação de corante.⁴⁶ Devido à fraca solubilidade e estabilidade da L- γ -glutamyl-*p*-nitroanilida, este procedimento foi modificado de modo a utilizar o substrato L- γ -glutamyl-3-carboxi-4-nitroanilida.⁴⁷ A Federação Internacional de Química Clínica (IFCC) recomendou que o método de GGT se baseie neste substrato, sendo a glicilglicina o outro substrato.⁴⁸

A Abaxis modificou o método da IFCC para reagir a 37 °C. A adição de uma amostra contendo gama-glutamyltransferase aos substratos L- γ -glutamyl-3-carboxi-4-nitroanilida e glicilglicina (gli-gli) provoca a formação de L- γ -glutamyl-glicilglicina (glu-gli-gli) e 3-carboxi-4-nitroanilina.

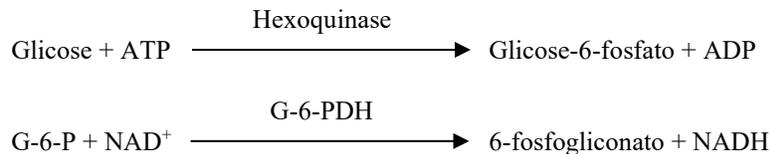


A absorvância desta reação de cinética é medida a 405 nm. A produção de 3-carboxi-4-nitroanilina é diretamente proporcional à atividade da GGT na amostra.

Glicose (GLU)

As primeiras medições da concentração de glicose foram realizadas utilizando métodos de redução de cobre (como o de Folin-Wu⁴⁹ e Somogyi-Nelson^{50,51}). A falta de especificidade das técnicas de redução de cobre conduziu ao desenvolvimento de procedimentos quantitativos que utilizam as enzimas hexoquinase e glicose oxidase. O teste de glicose incorporado no disco de reagente de Química Geral 13 Piccolo consiste numa versão modificada do método de hexoquinase, que foi proposto como a base para o método de referência de glicose.⁵²

A reação da glicose com trifosfato de adenosina (ATP), catalisada por hexoquinase (HK), produz glicose-6-fosfato (G-6-P) e difosfato de adenosina (ADP). A glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PDH) catalisa a reação de G-6-P em 6-fosfogliconato e a redução de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺) em NADH.

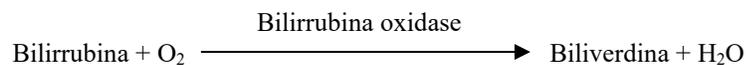


A absorvância é medida bicromaticamente a 340 nm e 850 nm. A produção de NADH é diretamente proporcional à quantidade de glicose presente na amostra.

Bilirrubina total (TBIL)

Os níveis de bilirrubina total têm sido normalmente medidos por testes que utilizam ácido sulfanílico diazotado.^{53,54} Foi desenvolvido um método mais recente e mais específico utilizando a enzima bilirrubina oxidase.^{55,56,57} Além de utilizar o método de teste de bilirrubina total mais específico, a fotodegradação do analito é minimizada nos Analisadores Piccolo, uma vez que a amostra pode ser testada imediatamente após a colheita.

No procedimento enzimático, a bilirrubina é oxidada pela bilirrubina oxidase em biliverdina.

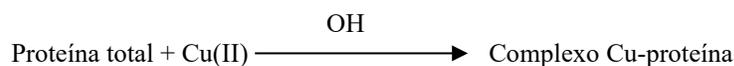


A bilirrubina é quantificada como a diferença de absorvância entre 467 nm e 550 nm. A absorvância inicial desta reação de ponto final é determinada pela cuvete de bilirrubina de branco e a absorvância final é obtida a partir da cuvete de teste de bilirrubina. A quantidade de bilirrubina na amostra é proporcional à diferença entre as medições de absorvância inicial e final.

Proteína total (TP)

O método de proteína total é uma modificação da reação do biureto, conhecida pela sua precisão, exatidão e especificidade.⁵⁸ Originalmente desenvolvida por Riegler⁵⁹ e modificada por Weichselbaum⁶⁰, Doumas et al.⁶¹ propuseram uma reação do biureto como candidato a método de referência para a proteína total.

Na reação do biureto, a solução proteica é tratada com íons cúpricos [Cu(II)] num meio alcalino forte. São adicionados tartarato de potássio e sódio e iodeto de potássio para evitar a precipitação de hidróxido de cobre e a auto-redução de cobre, respectivamente.⁶⁰ Os íons Cu(II) reagem com as ligações peptídicas entre os átomos de oxigênio no carbonilo e de nitrogênio no amido para formar um complexo Cu-proteína colorido.

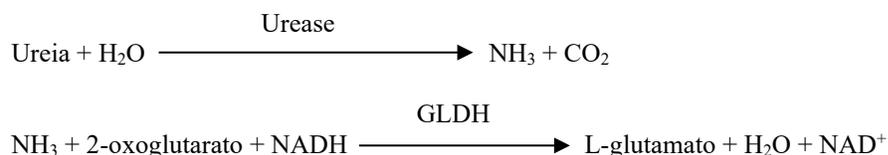


A quantidade de proteína total presente na amostra é diretamente proporcional à absorvância do complexo Cu-proteína. O teste de proteína total é uma reação de ponto final e a absorvância é medida como a diferença de absorvância entre 550 nm e 850 nm.

Azoto ureico no sangue (BUN)

A ureia pode ser medida direta e indiretamente. A reação da diacetilmonoxima, o único método direto para medir a ureia, é frequentemente utilizada, embora empregue reagentes perigosos.⁶² Os métodos indiretos medem a amônia criada a partir da ureia; a utilização da enzima urease aumentou a especificidade destes testes.⁶³ A amônia é quantificada por uma variedade de métodos, incluindo a nesslerização (titulação de ácido), a técnica de Berthelot^{64,65} e reações enzimáticas acopladas.^{66,67} No entanto, os procedimentos de Berthelot catalisados são inconstantes para a medição de amônia.⁶⁸ As reações enzimáticas acopladas são rápidas, apresentam uma elevada especificidade para a amônia e são frequentemente utilizadas. Uma destas reações foi proposta como candidato a método de referência.⁶⁹

Na reação enzimática acoplada, a urease hidrolisa a ureia em amônia e dióxido de carbono. Ao combinar amônia com 2-oxoglutarato e nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) reduzido, a enzima glutamato desidrogenase (GLDH) oxida NADH em NAD⁺.

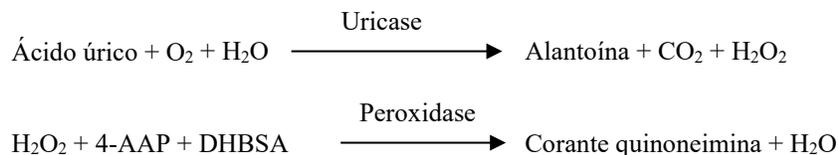


A taxa de variação da diferença de absorvância entre 340 nm e 405 nm deve-se à conversão de NADH em NAD⁺ e é diretamente proporcional à quantidade de ureia presente na amostra.

Ácido úrico (UA)

Os primeiros métodos quantitativos para determinar as concentrações de ácido úrico no sangue basearam-se na redução de ácido fosfotúngstico em azul de tungsténio em soluções alcalinas de ácido úrico.^{70,71} Foi desenvolvido um teste de ácido úrico, com maior especificidade, utilizando a enzima uricase específica para o ácido úrico. Desde então, este método passou a ser a técnica química clínica padrão para o ácido úrico.⁷²

O método de uricase é acoplado através de um acabamento de peroxidase de Trinder.⁷³ Neste método, a uricase catalisa a oxidação de ácido úrico em alantoína e peróxido de hidrogénio. A peroxidase catalisa a reação entre o peróxido de hidrogénio (H₂O₂), 4-aminoantipirina (4-AAP) e o ácido 3,5-dicloro-2-hidroxibenzenosulfónico (DHBSA) num corante quinoneimina vermelho. São adicionados ferricianeto de sódio e ascorbato oxidase à mistura da reação para minimizar a potencial interferência da bilirrubina e do ácido ascórbico.



A quantidade de ácido úrico na amostra é diretamente proporcional à absorvância do corante quinoneimina. A absorvância final desta reação de ponto final é medida bicromaticamente a 500 nm e 600 nm.

4. Princípios do procedimento

Consulte no Manual do Operador do Analisador Químico de Sangue Piccolo ou do Analisador Químico Piccolo Xpress os princípios e limitações do procedimento.

5. Descrição dos reagentes

Reagentes

Cada disco de reagente de Química Geral 13 Piccolo contém esferas de reagente secas específicas do teste (descritas abaixo). É incluído em cada disco um reagente de branco de amostra seca (composto por tampão, surfactantes, excipientes e conservantes) para utilização no cálculo de concentrações de alanina aminotransferase (ALT), albumina (ALB), fosfatase alcalina (ALP), amilase (AMY), aspartato aminotransferase (AST), cálcio (CA), gama-glutamyltransferase (GGT), glicose (GLU), azoto ureico (BUN) e ácido úrico (UA). São incluídos no disco para creatinina (CRE), bilirrubina total (TBIL) e proteína total (TP) brancos de amostra dedicados. Cada disco de reagente contém ainda um diluente composto por surfactantes, excipientes e conservantes.

Tabela 1: Reagentes

Componente	Quantidade/Disco
Adenosina-5'-difosfato	4 µg
Adenosina-5'-trifosfato	11 µg
L-alanina	874 µg
4-aminoantipirina-HCl (4-AAP)	20 µg
Arsenazo III, sal sódico	3 µg
Ascorbato oxidase (<i>Cucurbita spp.</i>)	0,5 U
Ácido L-aspártico	426 µg
Bilirrubina oxidase	0,1 U
Púrpura de bromocresol	2 µg
2-cloro- <i>p</i> -nitrofenil- α -D-maltotriósido (NPG3)	40 µg
Creatina amidohidrolase (<i>Actinobacillus spp.</i>)	2 U
Creatinina amidohidrolase (<i>Pseudomonas spp.</i>)	1 U
Sulfato cúprico	134 µg
Ácido 3,5-dicloro-2-hidroxibenzenosulfónico (DHBSA)	37 µg
Glicose-6-fosfato desidrogenase (leveduras)	0,05 U
Ácido L-glutâmico desidrogenase (fígado bovino)	0,01 U
Ácido L-glutâmico γ -(3-carboxi-4-nitroanilida), sal amoníaco	30 µg

Glicilglicina	317 µg
Hexoquinase (leveduras)	0,1 U

Tabela 1: Reagentes (continuação)

Componente	Quantidade/Disco
α-cetoglutarato, sal dissódico	28 µg
Ácido α-cetoglutarico	72 µg
Lactato desidrogenase (coração de galinha)	0,002 U
Lactato desidrogenase (LDH) (microbiana)	0,03 U
Lactato desidrogenase (<i>Staphylococcus epidermidis</i>)	0,1 U
Acetato de magnésio	7 µg
Cloreto de magnésio	3 µg
Malato desidrogenase (MDH) (coração de porco)	0,01 U
Nicotinamida adenina dinucleótido (NAD ⁺)	20 µg
Nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) reduzido	18 µg
Peroxidase (rábano silvestre)	0,8 U
Fosfato <i>p</i> -nitrofenil (<i>p</i> -NPP)	56 µg
Ferricianeto de potássio	0,4 µg
Iodeto de potássio	56 µg
Sarcosina oxidase (microrganismo)	0,6 U
Ferricianeto de sódio	1 µg
Tartarato de potássio e sódio	686 µg
2,4,6-tribromo-3-ácido hidroxibenzóico	188 µg
Urease (ervilha-sabre)	0,05 U
Uricase (microbiana)	0,04 U
Sulfato de zinco	3 µg
Tampões, surfactantes, excipientes e conservantes	

Advertências e precauções

- Para utilização em diagnóstico *in vitro*.
- O recipiente de diluente no disco de reagente é automaticamente aberto ao fechar a gaveta do analisador. Não é possível reutilizar um disco com um recipiente de diluente aberto. Certifique-se de que a amostra ou o controle foi colocada/o no disco antes de fechar a gaveta.
- Os discos de reagente usados contêm fluidos corporais humanos. Siga as boas práticas de segurança laboratorial quando manusear e eliminar discos usados.⁷⁴ Consulte no Manual do Operador do Analisador Químico de Sangue Piccolo ou do Analisador Químico Piccolo Xpress as instruções de limpeza de derrames biologicamente perigosos.
- Os discos de reagente são de plástico e podem rachar ou partir-se se caírem. **Nunca** utilize um disco que tenha caído, uma vez que pode espalhar materiais biologicamente perigosos no interior do analisador.
- As esferas de reagente podem conter ácidos ou substâncias cáusticas. O operador não entra em contacto com as esferas de reagente se os procedimentos recomendados forem seguidos. Na eventualidade de manuseamento das esferas (por exemplo, durante a limpeza depois de um disco cair e se partir), evite a ingestão, o contacto com a pele ou a inalação das esferas de reagente.

Instruções para o manuseamento de reagentes

É possível utilizar os discos de reagente diretamente a partir do frigorífico sem aquecer. Não permita que os discos permaneçam à temperatura ambiente durante mais de 48 horas antes da utilização. Abra a bolsa de alumínio selada e retire o disco, tendo o cuidado de não tocar no anel de código de barras localizado na parte superior do disco. Utilize de acordo com as instruções fornecidas no Manual do Operador do Analisador Químico de Sangue Piccolo ou do Analisador Químico Piccolo Xpress. Um disco que não seja utilizado dentro de 20 minutos após a abertura da bolsa deverá ser eliminado.

Armazenamento

Armazene os discos de reagente nas respetivas bolsas seladas a 2–8 °C (36–46 °F). Não exponha os discos, abertos ou fechados, a luz solar direta ou a temperaturas superiores a 32 °C (90 °F). Pode utilizar os discos de reagente até ao prazo de validade incluído na embalagem. O prazo de validade também está codificado no código de barras impresso no anel de código de barras. Será apresentada uma mensagem de erro no visor do Analisador Químico de Sangue Piccolo ou do Analisador Químico Piccolo Xpress se os reagentes estiverem fora do prazo.

Indicações de instabilidade/deterioração do disco de reagente

Uma bolsa rasgada ou que apresente qualquer tipo de danos pode permitir a entrada de humidade no rotor não utilizado e afetar adversamente o desempenho do reagente. Não utilize um rotor de uma bolsa danificada.

6. Instrumento

Consulte no Manual do Operador do Analisador Químico de Sangue Piccolo ou do Analisador Químico Piccolo Xpress informações completas sobre como utilizar o analisador.

7. Colheita e preparação das amostras

As técnicas de colheita das amostras são descritas na secção “Colheita de amostras” do Manual do Operador do Analisador Químico de Sangue Piccolo ou do Analisador Químico Piccolo Xpress.

- O volume mínimo da amostra necessário é ~100 µL de sangue total heparinizado, plasma heparinizado, soro ou material de controlo. A câmara da amostra do disco de reagente pode conter até 120 µL de amostra.
- As amostras de sangue total obtidas por punção venosa devem apresentar-se homogéneas antes de serem transferidas para o disco de reagente. Inverta suavemente o tubo de colheita várias vezes imediatamente antes de transferir a amostra. Não agite o tubo de colheita; a agitação pode provocar hemólise.
- As amostras de sangue total por punção venosa devem ser processadas no prazo de 60 minutos após a colheita.⁷⁵ As concentrações de **glicose** são afetadas pelo tempo decorrido desde a última refeição do doente e pelo tipo de amostra colhida. Para determinar os resultados de glicose com precisão, as amostras devem ser colhidas de um doente que tenha estado em jejum durante pelo menos 12 horas. A concentração de glicose diminui aproximadamente 5–12 mg/dL no espaço de 1 hora em amostras não centrifugadas armazenadas à temperatura ambiente.⁷⁶
- A refrigeração de amostras de sangue total pode provocar alterações significativas nas concentrações de **aspartato aminotransferase, creatinina e glicose**.⁷⁷ A amostra pode ser separada em plasma ou soro e armazenada em tubos de amostra com tampa a 2–8 °C (36–46 °F) caso não seja possível processar a amostra no prazo de 60 minutos.
- Os resultados de **bilirrubina total** podem ser adversamente afetados pela fotodegradação.⁷⁸ As amostras de sangue total que não sejam processadas imediatamente não devem ser armazenadas no escuro durante um período superior a 60 minutos. Se não for possível analisar a amostra dentro desse período, deverá ser separada em plasma ou soro e armazenada num tubo de amostra com tampa no escuro a baixas temperaturas.⁷⁹
- Para as amostras de sangue total ou de plasma, utilize apenas tubos de colheita de amostras evacuados com heparina de lítio (tampa verde). Para as amostras de soro, utilize tubos de colheita de amostras evacuados sem aditivos (tampa vermelha) ou tubos para separação de soro (tampa vermelha ou vermelha/preta).
- Inicie o teste no prazo de 10 minutos após a transferência da amostra para o disco de reagente.

8. Procedimento

Materiais fornecidos

- Um Disco de Reagente de Química Geral 13 Piccolo, PN: 400-1029 (uma caixa de discos, PN: 400-0029)

Materiais necessários mas não fornecidos

- Analisador Químico de Sangue Piccolo ou Analisador Químico Piccolo Xpress.
- As pipetas de transferência de amostras (volume fixo de aproximadamente 100 µL) e as pontas são fornecidas com cada Analisador Químico de Sangue Piccolo ou com o Analisador Químico Piccolo Xpress e podem ser encomendadas novamente junto da Abaxis.
- Reagentes de controlo disponíveis no mercado recomendados pela Abaxis (contacte o Serviço de Assistência Técnica da Abaxis para obter mais informações sobre os materiais de controlo e os valores esperados).
- Temporizador.

Parâmetros de teste

O Analisador Químico de Sangue Piccolo ou o Analisador Químico Piccolo Xpress funciona a temperaturas ambiente entre os 15 °C e os 32 °C (59–90 °F). O tempo de análise de cada Disco de Reagente de Química Geral 13 Piccolo é inferior a 14 minutos. O analisador mantém o disco de reagente à temperatura de 37 °C (98,6 °F) durante o intervalo de medição.

Procedimento de teste

Os procedimentos completos de colheita da amostra e os procedimentos passo a passo relativos ao funcionamento são descritos no Manual do Operador do Analisador Químico de Sangue Piccolo ou do Analisador Químico Piccolo Xpress.

Calibração

O Analisador Químico de Sangue Piccolo ou o Analisador Químico Piccolo Xpress encontra-se calibrado pelo fabricante antes do envio. O código de barras impresso no anel de código de barras indica ao analisador os dados de calibração específicos do disco. Consulte o Manual do Operador do Analisador Químico Piccolo ou do Analisador Químico Piccolo Xpress.

Controlo de qualidade

Consulte a Secção 2.4 do Manual do Operador do Analisador Piccolo ou a Secção 6 (Calibração e controlo de qualidade) do Manual do Operador do Analisador Piccolo Xpress. O desempenho do Analisador Químico de Sangue Piccolo ou do Analisador Químico Piccolo Xpress pode ser verificado através do processamento de controlos. Para obter uma lista dos materiais de controlo de qualidade aprovados com os intervalos de aceitação, contacte a Assistência Técnica da Abaxis. Outros controlos à base de soro humano ou plasma podem não ser compatíveis. Os materiais de controlo de qualidade devem ser armazenados de acordo com o folheto informativo incluído nos controlos.

Se os resultados de controlo estiverem fora do intervalo, repita o controlo uma vez. Se continuarem fora do intervalo, contacte a Assistência Técnica. Não inclua os resultados no relatório se os controlos estiverem fora dos limites rotulados. Consulte no Manual do Operador do Analisador Piccolo ou Piccolo Xpress uma descrição detalhada sobre o processamento, registo, interpretação e representação gráfica dos resultados de controlo.

Laboratórios abrangidos pela dispensa: A Abaxis recomenda a realização de testes de controlo conforme os seguintes parâmetros:

- pelo menos a cada 30 dias
- sempre que as condições laboratoriais tiverem sofrido alterações significativas, por exemplo, se o Analisador Piccolo tiver sido deslocado para uma nova localização ou em caso de alterações no controlo da temperatura
- nos casos em que seja indicada a formação ou renovação da formação de pessoal
- com cada novo lote (testes com dispensa dos critérios CLIA em laboratórios com o estado de dispensa)

Laboratórios não abrangidos pela dispensa: A Abaxis recomenda que os testes de controlo sigam as diretrizes federais, estaduais e locais.

9. Resultados

O Analisador Químico de Sangue Piccolo ou o Analisador Químico Piccolo Xpress calcula e imprime automaticamente as concentrações do analito na amostra. Os detalhes dos cálculos de reação de ponto final e cinética encontram-se no Manual do Operador do Analisador Químico de Sangue Piccolo ou do Analisador Químico Piccolo Xpress.

A interpretação dos resultados é descrita no Manual do Operador. Os resultados são impressos em cartões de resultados fornecidos pela Abaxis. Os cartões de resultados têm um verso autocolante para facilitar a colocação nos ficheiros dos doentes.

10. Limitações do procedimento

As limitações gerais do procedimento são descritas no Manual do Operador do Analisador Químico de Sangue Piccolo ou do Analisador Químico Piccolo Xpress.

- O único anticoagulante **recomendado para utilização** com o Sistema Químico de Sangue Piccolo ou o Sistema Químico Piccolo Xpress é a **heparina de lítio**. Não utilize heparina de sódio.
- A Abaxis realizou estudos que demonstram que o EDTA, fluoreto, oxalato e qualquer anticoagulante que contenha iões de amónio interferem com pelo menos um dos químicos contidos no Disco de Reagente de Química Geral 13 Piccolo.
- As amostras com hematócritos com um excesso de volume de concentrado de eritrócitos de 62–65% (uma fração de volume de 0,62–0,65) podem apresentar resultados inexatos. As amostras com um nível elevado de hematócritos podem ser incluídas nos relatórios como hemolisadas. Estas amostras podem ser centrifugadas de forma a obter plasma e reprocessadas num novo disco de reagente.
- **Qualquer resultado de um determinado teste que exceda o intervalo de ensaio deverá ser analisado através de outro método de teste aprovado ou enviado para um laboratório de referência. Não dilua a amostra e processe novamente no Analisador Químico de Sangue Piccolo ou no Analisador Químico Piccolo Xpress.**

Advertência: Testes extensivos com o Analisador Químico de Sangue Piccolo ou o Analisador Químico Piccolo Xpress demonstraram que, em casos muito raros, a amostra distribuída no disco de reagente pode não fluir devidamente para a câmara da amostra. Devido ao fluxo não uniforme, é possível que seja analisada uma quantidade de amostra inadequada e vários resultados poderão encontrar-se fora dos intervalos de referência. A amostra pode ser reprocessada utilizando um novo disco de reagente.

Interferência

Foram testadas substâncias como interferentes com os analitos. Foram preparados pools de soro humano. A concentração a que cada substância potencialmente interferente foi testada baseou-se nos níveis de teste da diretriz NCCLS EP7-P.⁸⁰

Efeitos de substâncias endógenas

- As substâncias interferentes fisiológicas (hemólise, icterícia e lipemia) provocam alterações nas concentrações apresentadas de alguns analitos. Os índices de amostra encontram-se impressos na parte inferior de cada cartão de resultado para informar o operador dos níveis de substâncias interferentes presentes em cada amostra.
- O Analisador Químico de Sangue Piccolo ou o Analisador Químico Piccolo Xpress suprime quaisquer resultados que sejam afetados por >10% de interferência resultante de hemólise, lipemia ou icterícia. A indicação “HEM”, “LIP” ou “ICT”, respetivamente, é impressa no cartão de resultado em vez do resultado.
- Para obter mais informações sobre os níveis máximos de substâncias endógenas, contacte a Assistência Técnica da Abaxis.

Efeitos de substâncias exógenas e terapêuticas

- Foram selecionadas trinta e cinco substâncias exógenas e terapêuticas como potencialmente interferentes para os métodos de teste da Abaxis com base nas recomendações de Young.⁸¹ A interferência significativa define-se como um desvio no resultado >10% para uma amostra de intervalo normal. Os pools de soro humano foram suplementados com concentrações conhecidas dos fármacos ou químicos e posteriormente analisados.

Tabela 2: Substâncias exógenas e terapêuticas avaliadas

	Intervalo fisiológico ou terapêutico ⁸⁰⁻⁸⁵ (mg/dL)	Concentração mais elevada testada (mg/dL)
Acetaminofeno	1–2	100
Acetoacetato	0,05–3,60	102
Ácido acetilsalicílico	2–10	50
Ampicilina	0,5	30
Ácido ascórbico	0,8–1,2	20
Cafeína	0,3–1,5	10
Cloreto de cálcio	—	20
Cefalotina (Keflin)	10	400
Cloranfenicol	1–2,5	100
Cimetidina	0,1–1	16
L-dopa	—	5
Dopamina	—	19
Epinefrina	—	1
Eritromicina	0,2–2,0	10
Glutaciona	—	30
Ibuprofeno	0,5–4,2	50
Isoniazida	0,1–0,7	4
α-cetoglutarato	—	5
Cetoprofeno	—	50
Meticilina	—	100
Metotrexato	0,1	0,5
Metildopa	0,1–0,5	0,5
Metronidazol	0,1	5
Nafcilina	—	1
Nitrofurantoína	0,2	20
Oxacilina	—	1
Oxalacetato	—	132
Fenitoína	1–2	3
Prolina	—	4
Piruvato	0,3–0,9	44

Rifampicina	0,4–3	1,5
Ácido salicílico	15–30	25
Sulfalazina	2–4	10
Sulfanilamida	10–15	50
Teofilina	1–2	20

- As seguintes substâncias apresentaram uma interferência superior a 10%. A interferência significativa define-se como um desvio no resultado >10% para uma amostra de intervalo normal. Os pools de soro humano foram suplementados com concentrações conhecidas dos fármacos ou químicos e posteriormente analisados.

Tabela 3: Substâncias com interferência significativa >10%

	Intervalo fisiológico/ terapêutico⁸⁰⁻⁸⁵ (mg/dL)	Concentração com interferência >10% (mg/dL)	% de interferência
Alanina aminotransferase (ALT)			
Ácido ascórbico	0,8–1,2	20	aum. 11%*
Oxalacetato	—	132	aum. 843%
Albumina (ALB)			
Acetoacetato	0,05–3,60	102	dim. 18%*
Ampicilina	0,5	30	dim. 12%
Cafeína	0,3–1,5	10	dim. 14%
Cloreto de cálcio	—	20	dim. 17%
Cefalotina (Keflin)	10	400	aum. 13%
Ibuprofeno	0,5–4,2	50	aum. 28%
α-cetoglutarato	—	5	dim. 11%
Nitrofurantoína	0,2	20	dim. 13%
Prolina	—	4	aum. 12%
Sulfalazina	2–4	10	dim. 14%
Sulfanilamida	10–15	50	dim. 12%
Teofilina	1–2	20	dim. 11%
Fosfatase alcalina (ALP)			
Teofilina	1–2	20	dim. 42%
Creatinina (CRE)			
Ácido ascórbico	0,8–1,2	20	dim. 11%
Dopamina	—	19	dim. 80%
L-dopa	—	5	dim. 71%
Epinefrina	—	1	dim. 45%
Glutaciona	—	30	dim. 13%
Glicose (GLU)			
Oxalacetato	—	132	dim. 11%
Piruvato	0,3–0,9	44	dim. 13%
Bilirrubina total (TBIL)			
Dopamina	—	19	dim. 55%
L-dopa	—	5	dim. 17%
Ácido úrico			
Ácido ascórbico	0,8–1,2	20	dim. 13%
Epinefrina	—	1	dim. 14%
L-dopa	—	5	dim. 78%
Metildopa	0,1–0,5	0,5	dim. 12%
Rifampicina	0,4–3	1,5	dim. 14%
Ácido salicílico	15–30	25	dim. 20%

* aum.=aumento; dim.=diminuição.

Para mais informações sobre substâncias químicas potencialmente interferentes, consulte a Bibliografia.

11. Valores esperados

Foram utilizadas amostras de um total de 193 adultos do sexo masculino e feminino, analisadas no Analisador Químico de Sangue Piccolo, para determinar os intervalos de referência para a ALT, albumina, ALP, amilase, cálcio, creatinina, glicose, bilirrubina total, proteína total e BUN. Foram utilizadas amostras de um total de 186 adultos do sexo masculino e feminino para determinar o intervalo de referência para a AST e ácido úrico. Foram utilizadas amostras de um total de 131 adultos do sexo masculino e feminino para determinar o intervalo de referência para a GGT. Estes intervalos são fornecidos apenas como orientação. Recomenda-se que o seu departamento ou a sua instituição estabeleçam os intervalos normais para a sua população de doentes específica.

Tabela 4: Intervalos de referência do Analisador Piccolo

Analito	Unidades comuns	Unidades SI
Alanina aminotransferase (ALT)	10–47 U/L	10–47 U/L
Albumina (ALB)	3,3–5,5 g/dL	33–55 g/L
Fosfatase alcalina (ALP)		
Mulher	42–141 U/L	42–141 U/L
Homem	53–128 U/L	53–128 U/L
Amilase (AMY)	14–97 U/L	14–97 U/L
Aspartato aminotransferase (AST)	11–38 U/L	11–38 U/L
Cálcio (CA)	8,0–10,3 mg/dL	2,00–2,58 mmol/L
Creatinina (CRE)	0,6–1,2 mg/dL	53–106 µmol/L
Gama-glutamilttransferase (GGT)	5–65 U/L	5–65 U/L
Glicose (GLU)	73–118 mg/dL	4,05–6,55 mmol/L
Bilirrubina total (TBIL)	0,2–1,6 mg/dL	3,4–27,4 µmol/L
Proteína total (TP)	6,4–8,1 g/dL	64–81 g/L
Azoto ureico no sangue (BUN)	7–22 mg/dL	2,5–7,9 mmol/ureia/L
Ácido úrico (UA)		
Mulher	2,2–6,6 mg/dL	0,13–0,39 mmol/L
Homem	3,6–8,0 mg/dL	0,21–0,47 mmol/L

12. Características de desempenho

Linearidade

A química de cada analito é linear no intervalo dinâmico abaixo indicado quando o Analisador Químico de Sangue Piccolo ou o Analisador Químico Piccolo Xpress é utilizado de acordo com o procedimento recomendado (consulte o Manual do Operador do Analisador Químico de Sangue Piccolo ou do Analisador Químico Piccolo Xpress).

Tabela 5: Intervalos dinâmicos do Analisador Piccolo

Analito	Unidades comuns	Unidades SI
Alanina aminotransferase (ALT)	5–2000 U/L	5–2000 U/L
Albumina (ALB)	1–6,5 g/dL	10–65 g/L
Fosfatase alcalina (ALP)	5–2400 U/L	5–2400 U/L
Amilase (AMY)	5–4000 U/L	5–4000 U/L
Aspartato aminotransferase (AST)	5–2000 U/L	5–2000 U/L
Cálcio	4,0–16,0 mg/dL	1,0–4,0 mmol/L
Creatinina	0,2–20 mg/dL	18–1768 µmol/L
Gama-glutamilttransferase (GGT)	5–3000 U/L	5–3000 U/L
Glicose	10–700 mg/dL	0,56–38,9 mmol/L
Bilirrubina total (TBIL)	0,1–30 mg/dL	1,7–513 µmol/L
Proteína total (TP)	2–14 g/dL	20–140 g/L
Azoto ureico (BUN)	2–180 mg/dL	0,7–64,3 mmol/ureia/L
Ácido úrico	1–15 mg/dL	0,1–0,9 mmol/L

Se a concentração de analitos se situar acima do intervalo de medição (intervalo dinâmico), mas for inferior ao intervalo do sistema, o cartão impresso irá indicar um sinal “>” no limite superior e um asterisco depois do número, por exemplo, ALT

>2000* U/L. Se for inferior ao intervalo dinâmico, será impresso um “<” com um asterisco, por exemplo, ALT <5* U/L. Para valores que se situem largamente fora do intervalo de medição (intervalo do sistema), será impresso “~” em vez de um resultado. Sempre que “~” for apresentado num cartão impresso, recolha uma nova amostra e reprocessse o teste. Se os resultados da segunda amostra forem novamente suprimidos, contacte o Serviço de Apoio ao Cliente da Abaxis.

Sensibilidade (limites de deteção)

O limite inferior de deteção do intervalo reportável (dinâmico) para cada analito é de: alanina aminotransferase 5 U/L; albumina 1 g/dL (10 g/L); fosfatase alcalina 5 U/L; amilase 5 U/L; aspartato aminotransferase 5 U/L; cálcio 4,0 mg/dL (1,0 mmol/L); creatinina 0,2 mg/dL (18 µmol/L); gama-glutamyltransferase 5 U/L; glicose 10 mg/dL (0,56 mmol/L) bilirrubina total 0,1 mg/dL (1,7 µmol/L); proteína total 2 g/dL (20 g/L); azoto ureico 2,0 mg/dL (0,7 mmol ureia/L); e ácido úrico 1 mg/dL (0,1 mmol/L).

Precisão

Foram realizados estudos de precisão utilizando as diretrizes NCCLS EP5-T2.⁸⁶ Os resultados intra-ensaio e de precisão total foram determinados testando dois níveis de material de controlo. Os controlos foram analisados em duplicado duas vezes por dia, durante 20 dias, ao longo de um período de quatro semanas. Os resultados dos estudos de precisão são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Precisão (N=80)

Analito	Intra-ensaio	Total
Alanina aminotransferase (U/L)		
<u>Nível de controlo 1</u>		
Média	21	21
DP	2,76	2,79
%CV	13,4	13,5
<u>Nível de controlo 2</u>		
Média	52	52
DP	2,70	3,25
%CV	5,2	6,2
Albumina (g/dL)		
<u>Nível de controlo 1</u>		
Média	5,6	5,6
DP	0,09	0,11
%CV	1,7	2,1
<u>Nível de controlo 2</u>		
Média	3,7	3,7
DP	0,07	0,11
%CV	2,0	2,9
Fosfatase alcalina (U/L)		
<u>Nível de controlo 1</u>		
Média	39	39
DP	1,81	2,29
%CV	4,6	5,8
<u>Nível de controlo 2</u>		
Média	281	281
DP	4,08	8,75
%CV	1,5	3,1
Amilase (U/L)		
<u>Nível de controlo 1</u>		
Média	46	46
DP	2,40	2,63
%CV	5,2	5,7
<u>Nível de controlo 2</u>		
Média	300	300
DP	11,15	11,50
%CV	3,7	3,8

Tabela 6 Precisão (N=80) (continuação)

Analito	Intra-ensaio	Total
Aspartato aminotransferase (U/L)		
<u>Nível de controlo 1</u>		
Média	47	49
DP	0,98	0,92
%CV	2,1	1,9
<u>Nível de controlo 2</u>		
Média	145	147
DP	1,83	1,70
%CV	1,3	1,2
Cálcio (mg/dL)		
<u>Nível de controlo 1</u>		
Média	8,6	8,6
DP	0,21	0,25
%CV	2,4	2,9
<u>Nível de controlo 2</u>		
Média	11,8	11,8
DP	0,39	0,40
%CV	3,3	3,4
Creatinina (mg/dL)		
<u>Nível de controlo 1</u>		
Média	1,1	1,1
DP	0,14	0,14
%CV	12,5	13,1
<u>Nível de controlo 2</u>		
Média	5,2	5,2
DP	0,23	0,27
%CV	4,4	5,2
Gama-glutamilttransferase (U/L)		
<u>Nível de controlo 1</u>		
Média	25	25
DP	0,59	0,74
%CV	2,34	2,94
<u>Nível de controlo 2</u>		
Média	106	106
DP	1,52	2,29
%CV	1,43	2,15
Glicose (mg/dL)		
<u>Nível de controlo 1</u>		
Média	66	66
DP	0,76	1,03
%CV	1,1	1,6
<u>Nível de controlo 2</u>		
Média	278	278
DP	2,47	3,84
%CV	0,9	1,4

Tabela 6 Precisão (N=80) (continuação)

Analito	Intra-ensaio	Total
Bilirrubina total (mg/dL)		
<u>Nível de controlo 1</u>		
Média	0,8	0,8
DP	0,06	0,07
%CV	8,0	9,3
<u>Nível de controlo 2</u>		
Média	5,2	5,2
DP	0,09	0,15
%CV	1,7	2,8
Proteína total (g/dL)		
<u>Nível de controlo 1</u>		
Média	6,8	6,8
DP	0,05	0,08
%CV	0,8	1,2
<u>Nível de controlo 2</u>		
Média	4,7	4,7
DP	0,09	0,09
%CV	2,0	2,0
Azoto ureico no sangue (mg/dL)		
<u>Nível de controlo 1</u>		
Média	19	19
DP	0,35	0,40
%CV	1,9	2,1
<u>Nível de controlo 2</u>		
Média	65	65
DP	1,06	1,18
%CV	1,6	1,8
Ácido úrico (mg/dL)		
<u>Nível de controlo 1</u>		
Média	3,8	3,8
DP	0,15	0,18
%CV	4,0	4,8
<u>Nível de controlo 2</u>		
Média	7,5	7,5
DP	0,24	0,29
%CV	3,2	3,9

Coefficiente

Foram colhidas amostras de sangue total heparinizado e de soro de doentes em dois locais. As amostras de sangue total foram analisadas pelo Analisador Químico de Sangue Piccolo nos locais de colheita e as amostras de soro foram analisadas por métodos comparativos. Em dois casos, foram utilizados os resultados dos testes de amostras de soro pelo Analisador Piccolo, que foram apropriadamente indicados na tabela. Em alguns casos, foram utilizadas amostras com elevada e reduzida suplementação para cobrir o intervalo dinâmico. Todas as amostras foram processadas isoladamente no mesmo dia. A Tabela 7 apresenta estatísticas de correlação representativas.

Tabela 7: Correlação do Analisador Químico de Sangue Piccolo com métodos comparativos

	Coefficiente de correlação	Declive	Intercepção	EPE	N	Intervalo da amostra	Método comparativo
Alanina aminotransferase (U/L)	0,981	0,905	1,3	3,21	86	10–174	Paramax®
	0,985	0,946	-2,5	2,84	67	10–174	Technicon
Albumina (g/dL)	0,854	1,001	-0,3	0,22	261	1,1–5,3	Paramax
	0,896	0,877	-0,1	0,21	100	1,5–5,0	Beckman
Fosfatase alcalina (U/L)	0,988	0,970	-5,9	3,97	99	27–368	Paramax
	0,929	1,136	-17,6	4,79	80	26–150	Technicon
Amilase (U/L)	0,979	0,692	-4,7	3,11	99	11–92	Paramax
	0,963	1,065	-4,1	3,47	80	19–118	Technicon
Aspartato aminotransferase (U/L)	0,93	0,87	5,3	2,76	159	13–111	Paramax
	1,0	0,97	3,0	1,9	46	13–252	DAX™
Cálcio (mg/dL)	0,991*	0,990	-0,4	0,17	25	5,2–11,9	Paramax
	0,673	0,742	1,8	0,22	81	8,1–9,9	Beckman
Creatinina (mg/dL)	0,993	0,926	0,0	0,15	260	0,4–14,7	Paramax
	0,987	0,866	0,1	0,16	107	0,4–7,5	Beckman
Gama-glutamyltransferase (U/L)	1,0	0,98	-0,4	3,29	135	5–312	Paramax
	1,0**	1,60	3,1	18,57	49	27–1848	Beckman
Glicose (mg/dL)	0,987	1,009	-2,8	3,89	251	72–422	Paramax
	0,997	0,943	1,2	4,69	91	56–646	Beckman
Bilirrubina total (mg/dL)	0,974	0,901	0,0	0,07	250	0,2–3,7	Paramax
	0,980	1,113	-0,4	0,09	91	0,1–6,4	Beckman
Proteína total (g/dL)	0,849	0,932	0,6	0,19	251	5,7–9,2	Paramax
	0,873	0,935	0,3	0,16	92	6,5–9,2	Beckman
Azoto ureico no sangue (mg/dL)	0,964	0,923	0,5	1,08	251	6–52	Paramax
	0,983	0,946	0,0	0,66	92	6–38	Beckman
Ácido úrico (mg/dL)	0,979	0,958	-0,3	0,20	159	1,4–7,6	Paramax
	0,975	0,908	-0,6	0,31	44	2,1–12,1	DAX

* As amostras de soro de doentes hospitalizados forneceram um intervalo da amostra mais amplo e possivelmente mais útil do que as amostras de sangue total venoso de doentes em ambulatório. As estatísticas de correlação para o teste de cálcio Piccolo resultam destas amostras séricas.

** Um local processou apenas soro no Analisador Piccolo para a correlação de gama-glutamyltransferase.

Resultados do estudo com utilizadores sem formação

Foi realizado um estudo com “utilizadores sem formação”, no qual os participantes receberam apenas as instruções do teste e lhes foi solicitado que realizassem testes em 3 discos com amostras aleatorizadas e com ocultação. As amostras consistiam em pools de soro preparados a três níveis para cada um dos treze analitos: ALT, albumina, ALP, AMY, AST, cálcio, creatinina, GGT, glicose, bilirrubina total, proteína total, BUN e UA. Os participantes não receberam qualquer formação sobre a utilização do teste.

No total, foram inscritos aproximadamente 60 participantes de 3 locais, representando uma população demográfica (educação, idade, sexo, etc.) variada.

As tabelas abaixo apresentam o resumo do desempenho para cada analito.

Alanina aminotransferase (ALT)

	Nível 1	Nível 2	Nível 3
N	62	62	62
Média	45,4 U/L	98,9 U/L	184,3 U/L
%CV	3,7%	1,7%	1,5%
Intervalo observado	42–53	96–103	175–191
Percentagem de resultados dentro do intervalo $\pm 15,0\%$ *	98,4% 61/62 IC de 95%: 91,3% a 100%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%

* Esta percentagem baseia-se no pressuposto de que não se consegue distinguir devidamente entre valores normais e anormais quando os erros são superiores a um quarto do intervalo normal. Foi considerado o intervalo de 10 U/L – 47 U/L.

Albumina

	Nível 1	Nível 2	Nível 3
N	62	62	62
Média	3,0 g/dL	3,5 g/dL	4,2 g/dL
%CV	2,7%	2,5%	1,8%
Intervalo observado	2,9–3,2	3,3–3,7	4,0–4,4
Percentagem de resultados dentro do intervalo $\pm 12,5\%$	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%

Fosfatase alcalina (ALP)

	Nível 1	Nível 2	Nível 3
N	62	62	62
Média	94,5 U/L	171,5 U/L	337,5 U/L
%CV	5,2%	3,2%	2,4%
Intervalo observado	85–106	160–184	287–388
Percentagem de resultados dentro do intervalo $\pm 15,0\%$	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%

Amilase (AMY)

	Nível 1	Nível 2	Nível 3
N	62	62	62
Média	72,1 U/L	126,9 U/L	260,0 U/L
%CV	2,4%	2,1%	1,9%
Intervalo observado	67–75	120–133	248–273
Percentagem de resultados dentro do intervalo $\pm 15,0\%$	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%

Aspartato aminotransferase (AST)

	Nível 1	Nível 2	Nível 3
N	62	62	62
Média	56,0	120,4	276,3
%CV	2,4%	1,1%	1,0%
Intervalo observado	54–60	117–124	266–285
Percentagem de resultados dentro do intervalo $\pm 15,0\%$	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%

Cálcio

	Nível 1	Nível 2	Nível 3
N	62	62	62
Média	8,0	10,5	13,1
%CV	1,7	1,5	1,4
Intervalo observado	7,7–8,4	10,1–11,0	12,6–13,4
Percentagem de resultados dentro do intervalo $\pm 6,3\%$	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%

Creatinina

	Nível 1	Nível 2	Nível 3
N	62	62	62
Média	0,89	2,07	6,89
%CV	11,0	5,0	1,6
Intervalo observado	0,7–1,2	1,8–2,3	6,5–7,2
Percentagem de resultados dentro do intervalo $\pm 15,0\%$	93,6 58/62 IC de 95%: 84,3% a 98,2%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%

Gama-glutamiltransferase (GGT)

	Nível 1	Nível 2	Nível 3
N	62	62	62
Média	35,0 U/L	86,2 U/L	131,3 U/L
%CV	2,8%	1,5%	1,5%
Intervalo observado	33–38	83–90	123–135
Percentagem de resultados dentro do intervalo $\pm 15,0\%$	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%

Glicose

	Nível 1	Nível 2	Nível 3
N	62	62	62
Média	95,2	130,3	365,8
%CV	1,1%	1,0%	0,8%
Intervalo observado	93–98	125–133	351–373
Percentagem de resultados dentro do intervalo $\pm 10,4\%^{**}$	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%

** Foi considerado o intervalo de 65 mg/dL – 99 mg/dL.

Bilirrubina total (TBIL)

	Nível 1	Nível 2	Nível 3
N	62	62	62
Média	0,86 mg/dL	2,5 mg/dL	5,7 mg/dL
%CV	6,1%	2,6%	1,8%
Intervalo observado	0,8–1,0	2,3–2,6	5,4–5,9
Percentagem de resultados dentro do intervalo $\pm 15,0\%$	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%

Proteína total (TP)

	Nível 1	Nível 2	Nível 3
N	62	62	62
Média	4,8 g/dL	5,7 g/dL	7,1 g/dL
%CV	2,0%	1,5%	1,5%
Intervalo observado	4,6–5,3	5,3–5,9	6,7–7,5
Percentagem de resultados dentro do intervalo ±5,9%	98,4% 61/62 IC de 95%: 91,3% a 100%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%

Azoto ureico no sangue (BUN)

	Nível 1	Nível 2	Nível 3
N	62	62	62
Média	15,1	41,0	72,2
%CV	2,3	2,5	1,8
Intervalo observado	14–16	37–43	68–75
Percentagem de resultados dentro do intervalo ±15,0%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%

Ácido úrico

	Nível 1	Nível 2	Nível 3
N	62	62	62
Média	2,96	4,92	11,10
%CV	4,7	3,1	2,8
Intervalo observado	2,7–3,4	4,6–5,7	10,4–12,1
Percentagem de resultados dentro do intervalo ±15,0%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%	100% 62/62 IC de 95%: 94,2% a 100%

13. Símbolos



Data de validade



Número de catálogo



Código do lote



Dispositivo médico de diagnóstico in vitro



Consultar instruções de uso



Fabricante



Não reutilizar

Número X dos dispositivos de teste do kit



Sequência de fabrico



Número de série



Cuidado



Limite de temperatura

PN:
Número da peça



Representante autorizado na Comunidade Europeia



Denota conformidade com diretivas europeias especificadas



Estrutura do Código de Barras UDI no formato padrão do Código de Barras da Indústria da Saúde (HIBC)



Unique Device Identifier (UDI - Identificador Único de Dispositivo) na forma humana e legível por máquina, utilizado para identificar adequadamente dispositivos médicos através da sua distribuição e utilização



Recolha separada de resíduos para este artigo eletrónico indicado; Equipamento fabricado/colocado no mercado após 13 de agosto de 2005; indica a conformidade com o artigo 14(4) da Diretiva 2012/19/UE (WEEE - Diretiva de Resíduos de Equipamentos Elétricos e Eletrónicos) para a União Europeia (UE).

13. Bibliografía

1. Tonhazy NE, NG White, WW Umbreit. A rapid method for the estimation of the glutamic-aspartic transaminase in tissues and its application to radiation sickness. *Arch Biochem* 1950; 28: 36-42.
2. Reitman S, Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am J Clin Pathol* 1957; 28: 56-63.
3. Murray RL. Alanine aminotransferase. In: *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, 2nd ed. Kaplan LA, Pesce AJ, eds. St. Louis: The C.V. Mosby Company. 1989: 895-898.
4. Wróblewski F, LaDue JS. Serum glutamic-pyruvic transaminase in cardiac and hepatic disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956; 91: 569-571.
5. Bergmeyer HU, Horder M. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 3. IFCC method for alanine aminotransferase. *J Clin Chem Clin Biochem* 1980; 18: 521-534.
6. Howe PE. The use of sodium sulfate as the globulin precipitant in the determination of proteins in blood. *J Biol Chem* 1921; 49: 93-107.
7. Howe PE. The determination of proteins in blood — a micro method. *J Biol Chem* 1921; 49: 109-113.
8. Wolfson WQ, et al. A rapid procedure for the estimation of total protein, true albumin, total globulin, alpha globulin, beta globulin and gamma globulin in 10 ml of serum. *Am J Clin Pathol* 1948; 18: 723-730.
9. Saifer A, Gerstenfeld S, Vacsler F. Photometric microdetermination of total serum globulins by means of a tryptophan reaction. *Clin Chem* 1961; 7: 626-636.
10. Saifer A, Marven T. The photometric microdetermination of serum total globulins with a tryptophan reaction: a modified procedure. *Clin Chem* 1966; 12: 414-417.
11. Gendler SM, Albumin. In: *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, 2nd ed. Kaplan LA, Pesce AJ, eds. St. Louis: The C.V. Mosby Company. 1989: 1029-1033.
12. Webster D, Bignell AHC, EC Attwood. An assessment of the suitability of bromocresol green for the determination of serum albumin. *Clin Chim Acta* 1974; 53: 101-108.
13. Louderback A, Mealey EH, NA Taylor. A new dye-binding technic using bromocresol purple for determination of albumin in serum. *Clin Chem* 1968; 14: 793-794. (Abstract)
14. Pinnell AE, Northam BE. New automated dye-binding method for serum albumin determination with bromocresol purple. *Clin Chem* 1978; 24: 80-86.
15. King EJ, Armstrong AR. A convenient method for determining serum and bile phosphatase activity. *Can Med Assoc J* 1934; 31: 376-381.
16. Kind PRN, King EJ. Estimation of plasma phosphatase by determination of hydrolysed phenol with amino-antipyrine. *J Clin Pathol* 1954; 7: 322-326.
17. Ohmori Y. Uber die Phosphomonoesterase. *Enzymologia* 1937; 4: 217-231.
18. Fujita H. Uber die Mikrobestimmung der Blutphosphatase. *J Biochem, Japan* 1939; 30: 69-87.
19. Petitclerc C, et al. Mechanism of action of Mg²⁺ and Zn²⁺ on rat placental alkaline phosphatase. I. Studies on the soluble Zn²⁺ and Mg²⁺ alkaline phosphatase. *Can J Biochem* 1975; 53: 1089-1100.
20. Tietz NW, et al. A reference method for measurement of alkaline phosphatase activity in human serum. *Clin Chem* 1983; 29: 751-761.
21. Bowers GN, Jr, et al. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part I. General considerations concerning the determination of the catalytic concentration of an enzyme in the blood serum or plasma of man. *Clin Chim Acta* 1979; 98: 163F-174F.
22. McNeely MDD. Amylase. In: *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, 2nd ed. Kaplan LA, Pesce AJ, eds. St. Louis: The C.V. Mosby Company. 1989: 906-909.
23. Zinterhofer L, et al. Nephelometric determination of pancreatic enzymes. I. Amylase. *Clin Chim Acta* 1973; 43: 5-12.
24. Centers for Disease Control (CDC). Alpha-amylase methodology survey I. Atlanta: US Public Health Service; Nov, 1975.
25. Somogyi M. Modifications of two methods for the assay of amylase. *Clin Chem* 1960; 6: 23-35.
26. Gillard BK, Markman HC, Feig SA. Direct spectro-photometric determination of α -amylase activity in saliva, with p-nitrophenyl α -maltoside as substrate. *Clin Chem* 1977; 23: 2279-2282.
27. Wallenfels K, et al. The enzymic synthesis, by transglucosylation of a homologous series of glycosidically substituted malto-oligosaccharides, and their use as amylase substrates. *Carbohydrate Res* 1978; 61: 359-368.
28. Karmen A. A note on the spectrophotometric assay of glutamic-oxalacetic transaminase in human blood serum. *J Clin Invest* 1955; 34: 131-133.
29. Bergmeyer, HU, et al. Provisional recommendations on IFCC methods for the measurement of catalytic concentrations of enzymes. Part 2. IFCC method for aspartate aminotransferase. *Clin Chem* 1977; 23: 887-899.
30. Bergmeyer HU, Horder M, Moss DW. Provisional recommendations on IFCC methods for the measurement of catalytic concentrations of enzymes. Part 2. Revised IFCC method for aspartate aminotransferase. *Clin Chem* 1978; 24: 720-721.
31. Kramer B, Tisdall FF. A simple technique for the determination of calcium and magnesium in small amounts of serum. *J Biol Chem* 1921; 47: 475-481.

14. Bibliografia (continuação)

32. Clark EP, Collips JB. A study of the Tisdall method for the determination of blood serum calcium with suggested modification. *J Biol Chem* 1925; 63: 461-464.
33. Katzman E, Jacobi M. The determination of serum calcium by titration with ceric sulfate. *J Biol Chem* 1937; 118: 539-544.
34. Cali JP, et al. A reference method for the determination of total calcium in serum. In: GR Cooper, ed., *Selected Methods of Clinical Chemistry*, vol 8. Washington, DC: American Association for Clinical Chemistry. 1997: 3-8.
35. Kessler G, M Wolfman. An automated procedure for the simultaneous determination of calcium and phosphorus. *Clin Chem* 1964; 10: 686-703.
36. Michaylova V, Ilkova P. Photometric determination of micro amounts of calcium with arsenazo III. *Anal Chim Acta* 1971; 53: 194-198.
37. Scarpa A, et al. Metallochromic indicators of ionized calcium. *Ann NY Acad Sci* 1978; 307: 86-112.
38. Knoll VE, Stamm D. Spezifische kreatininbestimmung im serum. *Z Klin Chem Klin Biochem* 1970; 8: 582-587.
39. Haecckel R. Simplified determinations of the "true" creatinine concentration in serum and urine. *J Clin Chem Clin Biochem* 1980; 18: 385-394.
40. Moss GA, Bondar RJL, Buzzelli DM. Kinetic enzymatic method for determining serum creatinine. *Clin Chem* 1975; 21: 1422-1426.
41. Jaynes PK, Feld RD, Johnson GF. An enzymic, reaction-rate assay for serum creatinine with a centrifugal analyzer. *Clin Chem* 1982; 28: 114-117.
42. Fossati P, Prencipe L, and Berti G. Enzymic creatinine assay: a new colorimetric method based on hydrogen peroxide measurement. *Clin Chem* 1983; 29: 1494-1496.
43. Whelton A, Watson AJ, Rock RC. Nitrogen metabolites and renal function. In: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 2nd ed. Burtis CA, Ashwood ER, eds. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1994: 1513-1575.
44. Ball, EG, Revel JP, Cooper O. The quantitative measurement of γ -glutamyl transpeptidase activity. *J Biol Chem* 1956; 221: 895-908.
45. Goldbarg JA, et al. The colorimetric determination of γ -glutamyl transpeptidase with a synthetic substrate. *Arch Biochem Biophys* 1960; 91: 61-70.
46. Orłowski M, Meister A. γ -Glutamyl-*p*-nitroanilide: a new convenient substrate for determination and study of L- and D- γ -glutamyltranspeptidase activities. *Biochim Biophys Acta* 1963; 73: 679-681.
47. Persijn JP, van der Slik W. A new method for the determination of γ -glutamyltransferase in serum. *J Clin Chem Clin Biochem* 1976; 14: 421-427.
48. Shaw LM, et al. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 4. IFCC method for γ -glutamyltransferase. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983; 21: 633-646.
49. Folin O, Wu H. A system of blood analysis. *J Biol Chem* 1919; 38: 81-110.
50. Somogyi M. A reagent for the copper-iodometric determination of very small amounts of sugar. *J Biol Chem* 1937; 117: 771-776.
51. Nelson N. A photometric adaptation of the Somogyi method for the determination of glucose. *J Biol Chem* 1944; 153: 375-380.
52. Kaplan LA. Glucose. In: *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, 2nd ed. Kaplan LA, Pesce AJ, eds., St. Louis: The C.V. Mosby Company. 1989: 850-856.
53. Malloy HT, Evelyn KA. The determination of bilirubin with the photoelectric colorimeter. *J Biol Chem* 1937; 119: 481-490.
54. Meites S. Bilirubin, direct reacting and total, modified Malloy-Evelyn method. In: *Selected Methods of Clinical Chemistry*, vol. 9. Faulkner WR, Meites S, eds. Washington, DC: American Association for Clinical Chemistry. 1982: 119-124.58.
55. Murao S Tanaka N. A new enzyme "bilirubin oxidase" produced by *Myrothecium verrucaria* MT-1. *Agric Biol Chem* 1981; 45: 2383-2384.
56. Osaki S, Anderson S. Enzymatic determination of bilirubin. *Clin Chem* 1984; 30: 971. (Abstract)
57. Perry B, et al. of total bilirubin by use of bilirubin oxidase. *Clin Chem* 1986; 32: 329-332.
58. Koller A Kaplan LA. Total serum protein. In: *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, 2nd ed. Kaplan LA, Pesce AJ, eds., St. Louis: The C.V. Mosby Company. 1989: 1057-1060.
59. Reigler E. Eine kolorimetrische Bestimmungsmethode des Eiweisses. *Z Anal Chem* 1914; 53: 242-245.
60. Weichselbaum TE. An accurate and rapid method for the determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma. *Am J Clin Path* 1946; 16: 40-49.
61. Dumas BT, et al. A candidate reference method for determination of total protein in serum. I. Development and validation. *Clin Chem* 1981; 27: 1642-1650.
62. Fales FW. Urea in serum, direct diacetyl monoxime method. In: *Selected Methods of Clinical Chemistry*, vol 9. Faulkner WR, Meites S, eds. Washington, D.C.: American Association for Clinical Chemistry. 1982: 365-373.
63. Van Slyke DD, Cullen GE. A permanent preparation of urease, and its use in the determination of urea. *J Biol Chem* 1914; 19: 211-228.
64. Fawcett JK, Scott JE. A rapid and precise method for the determination of urea. *J Clin Pathol* 1960; 13: 156-159.

14. Bibliografia (continuação)

65. Chaney AL, Marbach EP. Urea and ammonia determinations. *Clin Chem* 1962; 8: 130-132.
66. Talke H, Schubert GE. Enzymatische Harnstoffbestimmung in Blut und Serum im optischen Test nach Warburg. *Klin Wochensh* 1965; 43: 174-175.
67. Hallett CJ, Cook JGH. Reduced nicotinamide adenine dinucleotide-coupled reaction for emergency blood urea estimation. *Clin Chim Acta* 1971; 35: 33-37.
68. Patton CJ, Crouch SR. Spectrophotometric and kinetics investigation of the Berthelot reaction for the determination of ammonia. *Anal Chem* 1977; 49: 464-469.
69. Sampson EJ, et al. A coupled-enzyme equilibrium method for measuring urea in serum: optimization and evaluation of the AACC study group on urea candidate reference method. *Clin Chem* 1980; 26: 816-826.
70. Folin O, Denis W. A new (colorimetric) method for the determination of uric acid in blood. *J Biol Chem* 1912-1913; 13: 469-475.
71. Brown H. The determination of uric acid in human blood. *J Biol Chem* 1945; 158: 601-608.
72. Feichtmeir TV, Wrenn HT. Direct determination of uric acid using uricase. *Am J Clin Pathol* 1955; 25: 833-839.
73. Fossati P, Prencipe L, Berti G. Use of 3,5-dichloro-2-hydroxy-benzenesulfonic acid/4-aminophenazone chromogenic system in direct enzymic assay of uric acid in serum and urine. *Clin Chem* 1980; 26: 227-231.
74. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Physician's office laboratory guidelines; tentative guideline – second edition. NCCLS Document POL1-T2 Wayne, PA: NCCLS, 1992.
75. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Procedures for the handling and processing of blood specimens; approved guideline – second edition. NCCLS document H18-A2. Wayne, PA: NCCLS, 1999.
76. Overfield CV, Savory J, Heintges MG. Glycolysis: a re-evaluation of the effect on blood glucose. *Clin Chim Acta* 1972; 39: 35-40.
77. Rehak NN, Chiang BT. Storage of whole blood: effect of temperature on the measured concentration of analytes in serum. *Clin Chem* 1988; 34: 2111-2114.
78. Sherwin JE, Oberholte R. Bilirubin. In: *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, 2nd ed. Kaplan LA, Pesce AJ, eds. St. Louis: The C.V. Mosby Company. 1989: 1009-1015.
79. Henry RJ, Cannon DC, Winkelman JW. *Clinical Chemistry: Principles and Technics*, 2nd ed. New York: Harper and Row. 1974: 417-421; 1058-1059
80. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Interference testing in clinical chemistry; proposed guideline. NCCLS Publication EP7-P. Wayne, PA: NCCLS, 1986.
81. Young DS. *Effects of drugs on clinical laboratory tests*, 3rd ed. Washington, DC: AACC Press. 1990.
82. Benet LZ, Williams RL. Design and optimization of dosage regimens: pharmacokinetic data. In: *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th ed. Gilman AG, et al, eds. New York: McGraw-Hill, Inc. 1990: 1650-1735.
83. Young DS. *Effects of drugs on clinical laboratory tests*. 1991 supplement to the third edition. Washington, DC: AACC Press. 1991.
84. Moss DW, Henderson AR. Enzymes. In: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 2nd ed. Burtis CA, Ashwood ER, eds. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1994: 735-896.
85. Painter PC, Cope JY, Smith JL. Appendix. In: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 2nd ed. Burtis CA, Ashwood ER, eds. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1994: 2161-2217.
86. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Evaluation of precision performance of clinical chemistry devices; tentative guideline – second edition. NCCLS Document EP5-T2. Wayne, PA: NCCLS, 1992.