

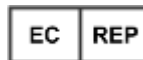
Para uso diagnóstico *in vitro* e apenas para uso profissional

Atendimento ao cliente e técnico: 1-800-822-2947

Clientes fora dos EUA: +49 6155 780 210



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 Piccolo® MetLyte Plus CRP, utilizado com o Analisador Químico Piccolo Xpress®, destina-se a ser utilizado para a determinação quantitativa *in vitro* de proteína c reativa (CRP), cloreto, creatina-quinase, creatinina, glicose, potássio, sódio, dióxido de carbono total e azoto ureico no sangue (BUN) em sangue total heparinizado com lítio, plasma heparinizado com lítio ou soro em laboratórios clínicos ou locais de prestação de cuidados. O método CRP da Abaxis não se destina à medição de CRP de elevada sensibilidade.

2. Resumo e explicação dos testes

O Disco de Reagente MetLyte Plus CRP Piccolo e o Analisador Químico Piccolo incluem um sistema de diagnóstico *in vitro* que ajuda o médico no diagnóstico das seguintes patologias.

Proteína C reativa (CRP):	Infeção, lesões em tecidos e distúrbios inflamatórios.
Cloreto:	Desidratação, diarreia prolongada e vômitos, doença tubular renal, hiperparatiroidismo, queimaduras, doenças renais com perda de sal, excesso de hidratação e terapêutica tiazídica.
Creatina quinase:	Enfarte do miocárdio, distrofia muscular progressiva, dermatomiosite, rabdomiólise devido a ingestão de fármacos, hiperosmolalidade, doença autoimune, delirium tremens, convulsões, síndrome de Crush, hipotiroidismo, cirurgia, exercício intenso, injeção intramuscular, inatividade física, diminuição da massa muscular.
Creatinina:	Doença renal e monitorização de diálise renal.
Glicose:	Distúrbios do metabolismo dos hidratos de carbono, incluindo diabetes mellitus e hipoglicemia em jovens e adultos.
Potássio:	Doença renal glomerular ou tubular, insuficiência adrenocortical, cetoacidose diabética, terapêutica com potássio administrado por via intravenosa em excesso, sépsis, panhipopituitarismo, hemólise <i>in vitro</i> , hiperaldosteronismo, desnutrição, hiperinsulinismo, alcalose metabólica e perda gastrointestinal.
Sódio:	Desidratação, diabetes insipidus, perda de fluidos gastrointestinais hipotónicos, intoxicação por sal, diminuição seletiva da sensação de sede, perdas cutâneas, queimaduras, sudação, hiperaldosteronismo, distúrbios do SNC, hiponatremia de diluição, depleção e delírio e síndrome de secreção inadequada de ADH.
Dióxido de carbono total:	Alcalose e acidose metabólicas primárias e alcalose e acidose respiratórias primárias.
Azoto ureico no sangue (BUN):	Doenças renais e metabólicas.

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.

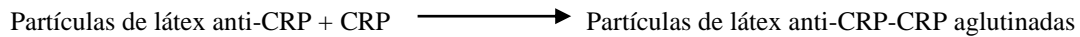
3. Princípio do procedimento

Proteína C reativa (CRP)

Os ensaios originais para a quantificação de CRP destinavam-se principalmente à investigação e baseavam-se na metodologia ELISA.¹ Mais recentemente, foram utilizados métodos imunonefelométricos melhorados com látex.² Contudo, este procedimento requer um nefelómetro para medir a dispersão de luz. Atualmente, foram desenvolvidos vários ensaios

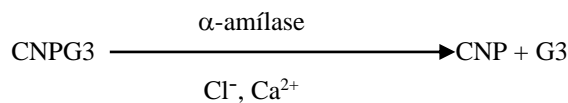
imunoturbidimétricos e imunoluminométricos automatizados que podem ser processados em analisadores de química clínica convencionais.³

O método utilizado pela Abaxis é um ensaio turbidimétrico de aglutinação por látex melhorado. A amostra é misturada com uma suspensão de anticorpo monoclonal de CRP anti-humano de ratinho que é ligada ao látex. A CRP na amostra liga-se às partículas de látex-anticorpo e aglutina-se criando turvação. A dispersão da luz da turvação é utilizada como medida de CRP. A turvação é medida como uma alteração na absorvância a 630 nm. Esta alteração de absorvância é diretamente proporcional à CRP na amostra.



Cloreto (CL⁻)

O método baseia-se na determinação da ativação dependente de cloreto da atividade de α -amílase. A α -amílase desativada é reativada pela adição do íon de cloreto, permitindo ao cálcio reassociar-se à enzima. A reativação da atividade da α -amílase é proporcional à concentração de íons de cloreto na amostra. A α -amílase reativada converte o substrato, 2-cloro-4-nitrofenil- α -D-maltotriósido (CNPG3) em 2-cloro-4-nitrofenol (CNP) produzindo cor e α -maltotriose (G3). A reação é medida bicromaticamente e o aumento em termos de absorvância é diretamente proporcional à atividade de α -amílase reativada e à concentração de íons de cloreto na amostra.⁴

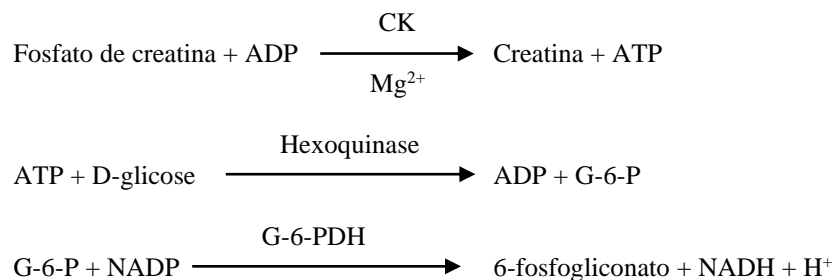


Creatina quinase (CK)

A creatina quinase catalisa a fosforilação reversível da creatina através de adenosina trifosfato (ATP). A reação de fosforilação é favorecida por condições alcalinas (ideais com pH de 9,0) e a reação de defosforilação é favorecida por condições ácidas (ideais com pH de 6,5 a 37 °C). Os primeiros métodos de medição da CK baseavam-se na “reação de avanço” com o fosfato de creatina e o difosfato de adenosina (ADP) como produtos.^{5,6,7} A sensibilidade destes testes demonstrou ser reduzida devido a problemas com interferências. O procedimento preferido utiliza a “reação inversa” acoplada com uma reação para produzir NADPH, que está diretamente relacionado com os níveis de CK.^{8,9,10}

O procedimento de medição da CK utilizado pela Abaxis consiste numa versão modificada do método da Federação Internacional de Química Clínica (International Federation of Clinical Chemistry, IFCC).¹¹ As principais modificações consistem na fração de volume da amostra, no tampão e na temperatura. Foi adicionada N-acetilcisteína (NAC) para reativar a CK.¹² O magnésio é utilizado como cofator para CK e hexoquinase. Foi adicionado EDTA como estabilizador para NAC e para a remoção de vários catiões, como o cálcio e o ferro, que inibem a CK. Também foram adicionados P¹, P⁵-di (adenosina-5') pentafosfato e monofosfato de adenosina (AMP) para inibir a adenilato quinase, outra enzima músculo-esquelética e eritrocitária que reage com os substratos utilizados para medir a CK.

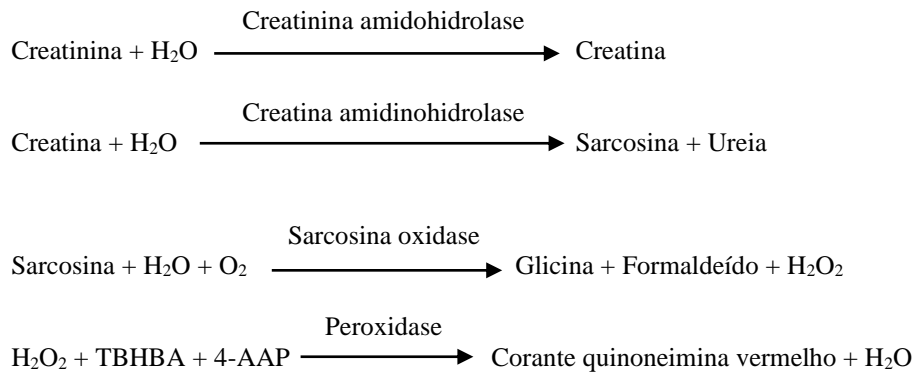
A creatina quinase catalisa a formação de creatina e ATP a partir do fosfato de creatina e do ADP com um pH de 6,7. Tendo a hexoquinase como catalisador, o ATP reage com a D-glicose de modo a formar ADP e D-glicose-6-fosfato (G-6-P), que reagem com o fosfato de nicotinamida adenina dinucleótido (NADP) na presença de glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PDH) para produzir G-6-P e NADPH.



A formação de NADPH é medida como uma variação na absorvância a 340 nm relativamente a 405 nm. Esta variação na absorvância é diretamente proporcional à atividade da creatina quinase na amostra.

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.^{13,14} Foram desenvolvidos métodos enzimáticos mais específicos para creatinina do que as várias modificações da técnica de Jaffe.^{15,16,17} Os métodos que utilizam a enzima creatinina amidohidrolase eliminam o problema da interferência de íons de amónio detetada nas técnicas que utilizam a creatinina iminohidrolase.¹⁸



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 600 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.

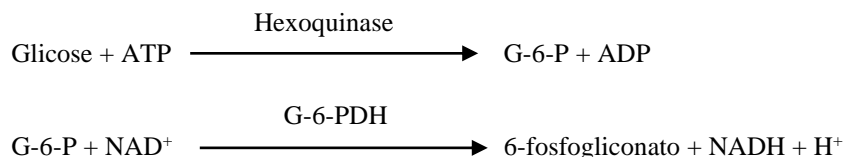
O cálculo da TFGe é realizado pelo Piccolo utilizando a idade, o sexo e a raça do doente. O método Piccolo para a creatinina é rastreável ao método de referência de IDMS para creatinina, pelo que é possível utilizar a seguinte forma da equação MDRD para calcular a TFGe.

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

Glicose (GLU)

As primeiras medições da concentração de glicose foram realizadas utilizando métodos de redução de cobre (como o de Folin-Wu¹⁹ e Somogyi-Nelson^{20,21}). 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 MetLyte Plus CRP consiste numa versão modificada do método de hexoquinase, que foi proposto como a base para o método de referência de glicose.²²

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.

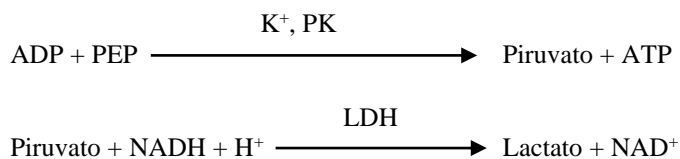


Potássio (K⁺)

Foram desenvolvidos métodos espectrofotométricos que permitem a medição da concentração de potássio na instrumentação de química clínica padrão. O método enzimático da Abaxis baseia-se na ativação de piruvato quinase com potássio e apresenta uma excelente linearidade e suscetibilidade insignificante a substâncias endógenas.^{23,24,25} A interferência de íões de sódio e amónio é minimizada com a adição de Kryptofix e de glutamina sintetase, respectivamente.²³

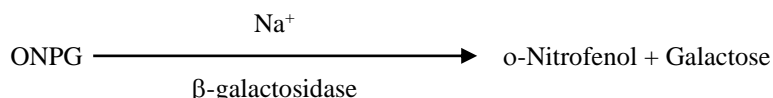
Na reação enzimática acoplada, a piruvato quinase (PK) desfosforila o fosfoenolpiruvato (PEP) para formar piruvato. A lactato desidrogenase (LDH) catalisa a conversão de piruvato em lactato. Concomitantemente, o NADH é oxidado em NAD⁺. A taxa

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 potássio presente na amostra.



Sódio (Na⁺)

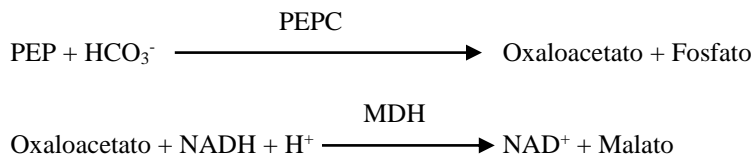
Foram desenvolvidos métodos colorimétricos e enzimáticos que permitem medir a concentração de sódio na instrumentação de química clínica padrão.^{26,27,28} Na reação enzimática da Abaxis, a β-galactosidase é ativada pelo sódio na amostra. A enzima ativada catalisa a reação de o-nitrofenil-β-D-galactopiranosídeo (ONPG) em o-nitrofenol e galactose.



Dióxido de carbono total (tCO₂)

O dióxido de carbono total no soro ou plasma existe sob a forma de dióxido de carbono dissolvido, derivados carbamino de proteínas, íons de bicarbonato e carbonato e ácido carbônico. O dióxido de carbono total pode ser medido através do indicador de pH, do eletrodo de CO₂ e métodos enzimáticos espectrofotométricos, os quais produzem todos resultados exatos e precisos.^{29,30} O método enzimático é bastante adequado para utilização num analisador químico de sangue de rotina sem adicionar complexidade.

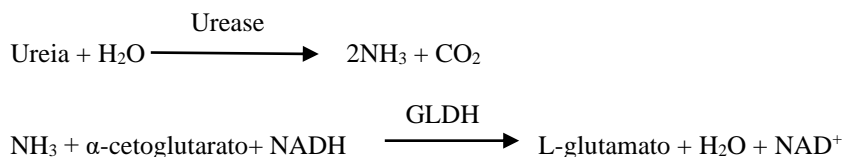
No método enzimático, a amostra é primeiramente alcalinizada para converter todas as formas de dióxido de carbono (CO₂) em bicarbonato (HCO₃⁻). Em seguida, o fosfoenolpiruvato (PEP) e HCO₃⁻ reagem para formar oxaloacetato e fosfato na presença de fosfoenolpiruvato carboxilase (PEPC). A malato desidrogenase (MDH) catalisa a reação de oxaloacetato e nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) reduzido em NAD⁺ e malato. A taxa de variação de absorvância devido à conversão de NADH em NAD⁺ é diretamente proporcional à quantidade de tCO₂ na amostra.



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.³¹ Os métodos indiretos medem a amónia criada a partir da ureia; a utilização da enzima urease aumentou a especificidade destes testes.³² A amónia é quantificada por uma variedade de métodos, incluindo a nesslerização (titulação de ácido), a técnica de Berthelot.^{33,34} e reações enzimáticas acopladas.^{35,36} No entanto, os procedimentos de Berthelot catalisados são inconstantes para a medição de amónia.³⁷ As reações enzimáticas acopladas são rápidas, apresentam uma elevada especificidade para a amónia e são frequentemente utilizadas. Uma destas reações foi proposta como candidato a método de referência.³⁸

Na reação enzimática acoplada, a urease hidrolisa a ureia em amónia e dióxido de carbono. Ao combinar amónia com α-cetoglutarato 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.

4. Princípio de funcionamento

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

5. Descrição dos reagentes

Reagentes

Cada Disco de Reagente MetLyte Plus CRP 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 proteína c reativa (CRP), cloreto (CL^-), creatina quinase (CK), glicose (GLU), potássio (K^+), sódio (NA^+), dióxido de carbono total (tCO_2) e azoto ureico no sangue (BUN). É incluído no disco para cálculo das concentrações de creatinina (CRE) um branco de amostra dedicado. Cada disco contém ainda um diluente composto por surfactantes e conservantes.

Tabela 1: Reagentes

Componente	Quantidade/Disco
2, 4, 6-tribromo-3-ácido hidroxibenzóico (TBHBA)	188 µg
2-cloro-4-nitrofenil- α -D-maltotriósido (CNP3)	52,5 µg
4,7,13,16,21-pentaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.5]triscosano (Kryptofix 221)	84 µg
Cloridrato de 4-aminoantipirina	13 µg
Adenosina-5'-difosfato	38 µg
Adenosina-5'-monofosfato	33 µg
Adenosina-5'-trifosfato	11 µg
Amílase	0,0357 U
Látex revestido de CRP anti-humana (ratinho)	67,2 µg
CRP anti-humana (cabra)	0,3 µg
Ascorbato oxidase (<i>Cucurbita spp.</i>)	0,3 U
Acetato de cálcio	25,2 µg
Ácido cítrico, sal trissódico	567 µg
Creatina amidinohidrolase (<i>Actinobacillus spp.</i>)	3 U
Fosfato de creatina	122 µg
Creatinina amidohidrolase (<i>Pseudomonas spp.</i>)	1 U
Ácido etilenoglicol-bis(β -aminoetiléter)-N,N,N',N'-tetracético (EGTA)	4 µg
Ácido etileno-diamino-tetracético (EDTA)	191,1 µg
Glicose	58 µg
Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PDH) (leveduras)	0,1 U
Glutamato desidrogenase	0,1 U
Glutamina sintetase	0,2 U
Hexoquinase (leveduras)	0,2 U
Imidazol	26 µg
Lactato desidrogenase (coração de galinha)	0,3 U
Acetato de magnésio	60 µg
Sulfato de magnésio	29 µg
Malato desidrogenase (coração de porco)	0,1 U
N-acetilcisteína	60 µg
<i>o</i> -nitrofenil- β -D-galactopiranosídeo (ONPG)	22 µg
P1, P5di(adenosina-5') pentafosfato	0,2 µg
Peroxidase (rábano silvestre)	1 U
Fosfoenol-piruvato	23 µg
Fosfoenol-piruvato carboxilase	0,001 U
Ferricianeto de potássio	0,4 µg
Piruvato quinase	0,01 U
Sarcosina oxidase (microrganismo)	1 U
β -nicotinamida adenina dinucleótido (NAD)	20 µg

Tabela 1: Reagentes (continuação)

Componente	Quantidade/Disco
β -nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) reduzido	28 μ g
Fosfato de β -nicotinamida adenina dinucleótido (NADP)	101 μ g
Urease (ervilha-sabre)	0,05 U
Ácido α -cetoglutárico	19 μ g
β -galactosidase	0,005 U
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 controlo 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.³⁹ Consulte no Manual do Operador do Analisador Químico Piccolo Xpress as instruções de limpeza de derrames biologicamente perigosos.
- 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 selados em bolsas de alumínio permaneçam à temperatura ambiente durante mais de 48 horas antes da utilização. Abra a bolsa de alumínio selada, retire o disco e utilize de acordo com as instruções fornecidas no Manual do Operador 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 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 disco não utilizado e afetar adversamente o desempenho do reagente. Não utilize um disco de uma bolsa danificada.

6. Instrumento

Consulte no Manual do Operador do Analisador Químico Piccolo Xpress informações completas sobre a utilização do 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 Piccolo Xpress.

- O volume mínimo da amostra necessário é ~100 μ l de sangue total heparinizado com lítio, plasma heparinizado com lítio, soro ou material de controlo. A câmara da amostra do disco de reagente pode conter até 120 μ l 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 devem ser obtidas apenas por punção venosa e não a partir de sangue capilar.

- A hemólise pode provocar resultados incorretamente elevados nos ensaios de **potássio**. Este problema pode não ser detetado ao analisar sangue total (basta uma libertação de potássio tão baixa como 0,5% dos eritrócitos para pode aumentar o nível sérico de potássio em 0,5 mmol/l). Adicionalmente, mesmo amostras não hemolisadas que não sejam imediatamente processadas podem ter aumentado os níveis de potássio devido a fuga de potássio intracelular.⁴⁰
- As amostras de sangue total por punção venosa devem ser processadas no prazo de 60 minutos após a colheita.⁴¹ 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.⁴²
- A refrigeração de amostras de sangue total pode provocar alterações significativas nas concentrações de **creatinina e glicose**.⁴³ 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.
- 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/preta).
- A concentração de **dióxido de carbono total** é determinada com maior exatidão quando o ensaio é processado imediatamente após a abertura do tubo e o mais rapidamente possível após a colheita e processamento do sangue no tubo fechado. O ar ambiente contém muito menos dióxido de carbono do que o plasma e dióxido de carbono dissolvido gasoso escapa da amostra para o ar, com uma consequente diminuição no valor de dióxido de carbono até 6 mmol/l no decorrer de 1 hora.⁴⁴
- 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 MetLyte Plus CRP Piccolo, PN: 400-1034 (uma caixa de discos, PN 400-0034)

Materiais necessários mas não fornecidos

- 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 Piccolo Xpress e podem ser encomendadas novamente junto da Abaxis.
- Reagentes de controlo disponíveis no mercado recomendados pela Abaxis (contacte a Assistência Técnica da Abaxis para obter mais informações sobre os materiais de controlo e os valores esperados).
- Temporizador.

Parâmetros de teste

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 MetLyte Plus CRP 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 de amostras e funcionamento passo a passo são descritos em pormenor no Manual do Operador do Analisador Químico Piccolo Xpress.

Calibração

O Analisador Químico Piccolo Xpress é calibrado pelo fabricante antes do seu 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 Xpress.

Controlo de qualidade

Consulte no Manual do Operador do Analisador Piccolo Xpress uma descrição detalhada sobre o processamento, registo, interpretação e representação gráfica dos resultados de controlo.

9. Resultados

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

- O único anticoagulante **recomendado para utilização** com o Sistema de Analisador Químico Piccolo Xpress é a **heparina de lítio**. 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 MetLyte Plus CRP 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.
- A CRP é uma proteína de “fase aguda” e aumenta de forma não específica em resposta à inflamação. A variação intra-individual da proteína c reativa é significativa (30 a 60%) e deverá ser tida em consideração durante a interpretação dos valores.¹ Podem ser necessárias medições em série para estimar a média real da proteína c reativa em qualquer indivíduo específico.
- Os HAMA (anticorpos humanos anti-rato) até 115 ng/ml não interferem. As amostras de doentes que tenham recebido preparados de anticorpos monoclonais de rato para diagnóstico ou terapêutica podem conter HAMA.
- O fator reumatoide até uma concentração de 644 U/ml não interfere.
- Não se observou qualquer efeito de prozona de dose elevada neste ensaio com concentrações de CRP até 1.000 mg/l.
- **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 Piccolo Xpress.**

Advertência: Testes extensivos com 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 CLSI EP7-A.⁴⁵

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 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.
- Níveis de amílase extremamente elevados (>9.000 U/l) terão um efeito significativo, aumento >10%, nos resultados de cloreto. O sistema Piccolo não avalia a concentração de amílase para cada amostra.
- Para o método de CRP, os níveis de substâncias endógenas que ativam as supressões HEM, LIP ou ICT são de 750 mg/dl para hemoglobina, 750 mg/dl para lipemia e 35 mg/dl para bilirrubina.
- O ensaio de potássio no sistema Piccolo é um ensaio acoplado de piruvato quinase (PK) / lactato desidrogenase (LDH). Assim, em casos de traumatismo muscular extremo ou de níveis altamente elevados de creatina quinase (CK), o Piccolo pode recuperar um valor potássio (K⁺) falsamente elevado. Nesses casos, é necessário a confirmação de recuperações de níveis elevados de potássio inesperadas utilizando uma metodologia diferente.
- 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 terapêuticas como potencialmente interferentes para os métodos de teste da Abaxis com base em recomendações de Young.⁴⁶ A interferência significativa define-se como um desvio no resultado superior a $\pm 10\%$ para uma amostra de intervalo normal. Os pools de soro humano foram suplementados com concentrações conhecidas dos fármacos ou químicos e posteriormente analisados. Consulte a Tabela 2 para obter uma lista de substâncias exógenas e terapêuticas avaliadas. **Consulte a Tabela 3 para obter uma lista de analitos nos quais foi observada interferência.**

Tabela 2: Substâncias exógenas e terapêuticas avaliadas

Substância potencialmente interferente	Concentração mais elevada testada (mg/dl a menos que especificado de outro modo)
Acetaminofeno	100
Acetoacetato	102
Ácido acetilsalicílico	50
Ampicilina	30
Ácido ascórbico	20
Cafeína	10
Cloreto de cálcio	20
Cefalotina (Keflin)	400
Cloranfenicol	100
Cimetidina	16
Dopamina	19
Epinefrina	1
Eritromicina	10
Glutathione	30
Hidroclorotiazida	7,5
Ibuprofeno	50
Isoniazida	4
Ácido <i>alfa</i> -cetoglutárico	5
Cetoprofeno	50
L-dopa	5
Lidocaína	1
Lactato de lítio	84
Meticilina	100
Metotrexato	0,5
Metronidazol	5
Nafcilina	1
Nitrofurantoína	20
Oxacilina	1
Oxaloacetato	132
Penicilina G	100
Fenitoína (5,5-difenilhidantoína)	3
Prolina	4
Piruvato	44
Rifampicina	0,5
Ácido salicílico	50
Sulfadiazina	150
Sulfanilamida	50
Teofilina	20

Tabela 3: As substâncias seguintes apresentaram uma variação superior a $\pm 10\%$ nos resultados para uma amostra de intervalo normal.

	Concentração que produz interferência >10%	% de interferência^A observada
Proteína c reativa		
Glutaciona	30	dim. 13%
Isoniazida	4	dim. 16%
L-dopa	5	dim. 28%
Oxaloacetato	132	dim. 57%
Creatina quinase		
Cefalotina	400	dim. 43%
Dopamina	15	dim. 46%
L-dopa	5	dim. 13%
Metotextrato	0,5	dim. 16%
Nitrofurantoína	20	dim. 18%
Creatinina		
Ácido ascórbico	20	dim. 11%
Dopamina	19	dim. 80%
L-dopa	5	dim. 71%
Epinefrina	1	dim. 45%
Glutaciona	30	dim. 13%
Glicose		
Oxaloacetato	132	dim. 11%
Piruvato	44	dim. 13%
Potássio		
Penicilina G	100	aum. 17%
Sulfadiazina	150	dim. 12%
Sódio		
Cefalotina	400	aum. 12%
Metotrexato	0,5	aum. 11%
Penicilina G	100	aum. 10%
Dióxido de carbono total		
Acetaminofeno	100	aum. 11%
Ácido ascórbico	20	dim. 12%
Cefalotina	400	aum. 13%
Cimetidina	16	dim. 19%
Eritromicina	10	dim. 21%
Lidocaína	1	aum. 23%
Metotrexato	0,5	dim. 80%
Nitrofurantoína	20	aum. 13%
Ácido salicílico	50	dim. 17%
Sulfadiazina	150	dim. 25%

^A dim.= diminuição na concentração do analito especificado; aum. = aumento na concentração do analito especificado

- Para o ensaio de cloreto, o brometo em níveis tóxicos (≥ 15 mmol/l) pode originar um efeito significativo (aumento >10%), no resultado de cloreto. O iodeto em concentrações muito elevadas (30 mmol/l, nível mais elevado testado) não tem qualquer efeito. Níveis fisiológicos normais de brometo e iodeto não interferem com o Sistema de Testes de Cloreto Piccolo.

11. Valores esperados

Foram analisadas amostras de 125–150 adultos do sexo masculino e feminino em termos de eletrólitos no Analisador Químico de Sangue Piccolo e foram analisadas amostras de 69 adultos do sexo masculino e feminino no Analisador Químico Piccolo Xpress em termos de CRP para determinar os intervalos de referência. Os intervalos de eletrólitos foram calculados com base no intervalo de referência de 95% estimado a partir dos valores combinados (globais) obtidos dos indivíduos de referência e o intervalo de CRP baseou-se na transferabilidade demonstrada dos intervalos de referência de Beckman.⁴⁷ Estes intervalos são fornecidos apenas como orientação. Recomenda-se que o seu departamento ou a sua instituição estabeleçam os intervalos normais para sua população de doentes específica.

Tabela 4: Intervalos de referência do Analisador Piccolo

Analito	Unidades comuns	Unidades SI
Proteína c reativa	<7,5 mg/l	<7,5 mg/l
Cloreto	98–108 mmol/l	98–108 mmol/l
Creatina quinase (mulheres)	30–190 U/l	30–190 U/l
Creatina quinase (homens)	39–380 U/l	39–380 U/l
Creatinina	0,6–1,2 mg/dl	53–106 µmol/l
Glicose	73–118 mg/dl	4,1–6,6 mmol/l
Potássio	3,6–5,1 mmol/l	3,6–5,1 mmol/l
Sódio	128–145 mmol/l	128–145 mmol/l
Dióxido de carbono total	18–33 mmol/l	18–33 mmol/l
Azoto ureico no sangue (BUN)	7–22 mg/dl	2,5–7,9 mmol/l

12. Características de desempenho

Linearidade

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

Tabela 5: Intervalos dinâmicos do Analisador Piccolo

Analito	Unidades comuns	Unidades SI
Proteína c reativa	5,0–200,0 mg/l	5,0–200,0 mg/l
Cloreto	80–135 mmol/l	80–135 mmol/l
Creatina quinase	5–5,000 U/l	5–5,000 U/l
Creatinina	0,2–20 mg/dl	18–1768 µmol/l
Glicose	10–700 mg/dl	0,6–38,9 mmol/l
Potássio	1,5–8,5 mmol/l	1,5–8,5 mmol/l
Sódio	110–170 mmol/l	110–170 mmol/l
Dióxido de carbono total	5–40 mmol/l	5–40 mmol/l
Azoto ureico no sangue (BUN)	2–180 mg/dl	0,7–64,3 mmol/l

Se a concentração de analitos se situar acima do intervalo de medição (intervalo dinâmico), mas for inferior ao intervalo do sistema, a fita de dados irá indicar um sinal “>” no limite superior e um asterisco depois do número, por exemplo, GLU >700* U/l. Se for inferior ao intervalo dinâmico, será impresso um “<” com um asterisco, por exemplo, GLU <10* 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 numa fita de dados, recolha uma nova amostra e represse o teste. Se os resultados da segunda amostra forem novamente suprimidos, contacte a Assistência Técnica da Abaxis.

Sensibilidade

O limite inferior de deteção do intervalo reportável (dinâmico) para cada analito é de: proteína c reativa 5,0 mg/l; cloreto 80 mmol/l; creatina quinase 5 U/l; creatinina 0,2 mg/dl (18 µmol/l); glicose 10 mg/dl (0,6 mmol/l); potássio 1,5 mmol/l; sódio 110 mmol/l; dióxido de carbono total 5 mmol/l e azoto ureico no sangue 2,0 mg/dl (0,7 mmol/l).

Precisão

Foram realizados estudos de precisão utilizando as diretrizes CLSI EP5-A⁴⁸ com modificações com base na CLSI EP18-A⁴⁹ para dispositivos de utilização unitária. Os resultados de precisão intra-ensaio e total foram determinados utilizando dois níveis de materiais de controlo comercialmente disponíveis e, no caso do potássio, dois níveis de pools de plasma. Os estudos utilizaram vários instrumentos. Foram utilizados dois lotes de discos de reagente para os eletrólitos e um para a proteína c reativa. Foram realizados testes de creatina quinase, creatinina, glicose, sódio e azoto ureico num local; foram realizados testes de potássio e dióxido de carbono total em dois locais durante 20 dias; foram realizados testes de proteína c reativa (soro 1, controlo 1 e controlo 2) e cloreto em dois locais durante um período de cinco dias. Os soros 2 e 3 da proteína c reativa e plasmas 1 e 2 foram obtidos num local durante um período de cinco dias. Os testes de potássio foram conduzidos num local de dispensa dos critérios CLIA, utilizando três analisadores, um lote de discos de reagentes e dois operadores durante cinco dias.

Os resultados dos estudos de precisão são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Precisão

Analito	Tamanho da amostra	Intra-ensaio	Total
Proteína C reativa (mg/l)			
<u>Soro 1</u>	N = 80		
Média		8,3	8,3
DP		0,70	0,81
%CV		8,4	9,8
<u>Soro 2</u>	N = 40		
Média		8,1	8,1
DP		0,49	0,51
%CV		6,1	6,3
<u>Soro 3</u>	N = 40		
Média		8,8	8,8
DP		0,54	0,54
%CV		6,2	6,2
<u>Plasma 1</u>	N = 40		
Média		34,5	34,5
DP		1,04	1,09
%CV		3,0	3,2
<u>Plasma 2</u>	N = 40		
Média		105,5	105,5
DP		2,06	2,30
%CV		1,9	2,2
<u>Controlo 1</u>	N = 80		
Média		33,0	33,0
DP		1,21	2,12
%CV		3,7	6,4
<u>Controlo 2</u>	N = 80		
Média		108,0	108,0
DP		1,88	3,14
%CV		1,7	2,9
Cloreto (mmol/l)			
<u>Controlo 1</u>	N = 160		
Média		97,8	97,8
DP		1,63	1,74
%CV		1,7	1,7
<u>Controlo 2</u>			
Média		113,6	113,6
DP		1,97	2,22
%CV		1,7	2,0

Tabela 6: Precisão (continuação)

Analito	Tamanho da amostra	Intra-ensaio	Total
Creatina quinase (U/l)	N = 120		
<u>Controlo 1</u>			
Média		134	134
DP		2,7	2,7
%CV		2,0	2,0
<u>Controlo 2</u>			
Média		526	526
DP		7,7	7,7
%CV		1,5	1,5
Creatinina (mg/dl)	N = 80		
<u>Controlo 1</u>			
Média		1,1	1,1
DP		0,14	0,14
%CV		12,5	13,1
<u>Controlo 2</u>			
Média		5,2	5,2
DP		0,23	0,27
%CV		4,4	5,2
Glicose (mg/dl)	N = 80		
<u>Controlo 1</u>			
Média		66	66
DP		0,76	1,03
%CV		1,1	1,6
<u>Controlo 2</u>			
Média		278	278
DP		2,47	3,84
%CV		0,9	1,4
Potássio (mmol/l)	N = 150		
<u>Controlo 1</u>			
Média		3,2	3,2
DP		0,09	0,11
%CV		2,8	3,3
<u>Controlo 2</u>	N = 149		
Média		6,2	6,2
DP		0,09	0,10
%CV		1,4	1,7
Pool de plasma 1	N = 150		
Média		3,2	3,2
DP		0,07	0,09
CV		2,3	2,9
Pool de plasma 2	N = 150		
Média		5,4	5,4
DP		0,09	0,10
CV		1,6	1,9
Sódio (mmol/l)	N = 80		
<u>Controlo 1</u>			
Média		143,5	143,5
DP		2,28	2,28
%CV		1,6	1,6
<u>Controlo 2</u>			
Média		120,0	120,0
DP		2,13	2,13
%CV		1,8	1,8

Tabela 6: Precisão (continuação)

Analito	Tamanho da amostra	Intra-ensaio	Total
Dióxido de carbono total (mmol/l)	N = 120		
<u>Controlo 1</u>			
Média		21,4	21,4
DP		2,29	2,29
%CV		10,7	10,7
<u>Controlo 2</u>			
Média		10,5	10,5
DP		0,90	0,90
%CV		8,6	8,6
Azoto ureico no sangue (mg/dl)	N = 80		
<u>Controlo 1</u>			
Média		19	19
DP		0,35	0,40
%CV		1,9	2,1
<u>Controlo 2</u>			
Média		65	65
DP		1,06	1,18
%CV		1,6	1,8

Precisão do Sangue Total para Potássio

A precisão do sangue total foi testada num local de dispensa dos critérios CLIA por dois operadores de dispensa dos critérios CLIA. O estudo utilizou quatro analisadores Piccolo Xpress com 16 réplicas por amostra para quatro (4) amostras recentes de sangue total de heparina de lítio.

Tabela 7: Precisão do Sangue Total para Potássio

Potássio (mmol/l)	Tamanho da amostra	Intra-ensaio	Total
Sangue Total 1	N = 16		
Média		3,9	3,9
DP		0,06	0,11
CV		1,6	2,8
Sangue Total 2	N = 16		
Média		4,0	4,0
DP		0,11	0,14
CV		2,9	3,4
Sangue Total 3	N = 16		
Média		4,0	4,0
DP		0,11	0,15
CV		2,8	3,9
Sangue Total 4	N = 16		
Média		4,0	4,0
DP		0,11	0,13
CV		2,7	3,4

As amostras de sangue total heparinizado com lítio e de soro foram colhidas e processadas no Analisador Químico de Sangue Piccolo e por métodos comparativos para cloreto, creatina quinase, creatinina, glicose, potássio, sódio, dióxido de carbono total e azoto ureico. As amostras de sangue total foram analisadas pelo Analisador Químico de Sangue Piccolo nos locais de colheita e as amostras de soro foram analisadas pelo Analisador Químico de Sangue Piccolo e por métodos comparativos. Em alguns casos, foram utilizadas amostras com elevada e reduzida suplementação para cobrir o intervalo dinâmico. Para CRP, as amostras de plasma heparinizado com lítio foram testadas no Analisador Químico Piccolo Xpress e por um método comparativo.

A Tabela 7 apresenta estatísticas de correlação representativas.

Tabela 7: Correlação do Analisador Químico de Sangue Piccolo ou do Analisador Químico Piccolo Xpress (para CRP) com método(s) comparativo(s)

	Coefficiente de correlação	Declive	Interceção	EPE	N	Intervalo da amostra	Método comparativo
Proteína c reativa (mg/l)	0,998	0,990	-0,4	4,6	113	5,4–198,6	Beckman
Cloreto (mmol/l)	0,978	0,982	-1,1	1,84	120	71–118	Vitros 950
Creatina quinase (U/l)	0,967	1,194	-25	9,05	47	6–813	Cobas Fara®
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
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
Potássio (mmol/l)	0,984	0,99	13	0,10	130	1,3-9,5	Siemens
Sangue Total (laboratório de dispensa)							VISTA Plasma
Potássio (mmol/l)	0,984	0,98	0,12	0,18	178	1,5-8,6	Siemens
Sangue Total (laboratório moderadamente complexo)							VISTA Plasma
Potássio (mmol/l)	0,99	0,98	0,06	0,14	178	1,4-8,5	Siemens
Soro (laboratório moderadamente complexo)							VISTA Plasma
Sódio (mmol/l)	0,937	0,782	27,7	3,79	113	116–154	Radiometer KNA™ 2
Dióxido de carbono total (mmol/l)	0,947	0,903	2,4	0,84	60	6–39	Cobas Fara
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

Deve ter-se em atenção que o soro dará tipicamente resultados K⁺ mais elevados quando comparado com o sangue total ou plasma por razões fisiológicas. A variação pode variar de aproximadamente 0,2 a 0,9 mmol/l e depende de uma série de fatores. O efeito primário depende do número de células sanguíneas presentes na amostra do doente.⁸²

Tabela 8: Correlação do tipo de amostra para CRP

Para o método de teste de CRP, a análise de regressão de Deming para o tipo de amostra forneceu os seguintes resultados para n=21.

Eixo Y	Eixo X	R²	Declive	Interceção
Plasma heparinizado com lítio	Sangue total heparinizado com lítio	1,000	0,995	0,2
Soro	Sangue total heparinizado com lítio	0,999	1,005	0,5
Soro	Plasma heparinizado com lítio	0,999	1,010	0,3

Não se observaram diferenças significativas entre os resultados de sangue total heparinizado com lítio, plasma heparinizado com lítio e soro para CRP.

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

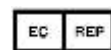


Cuidado



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).

14. Bibliografía

1. Macy E, Hayes T, Tracy R. Variability in the measurement of c-reactive protein in healthy subjects: implications for reference interval and epidemiological applications. *Clin. Chem.* 1997; 43: 52-58.
2. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 1999; 45: 2136-2141.
3. Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, Rifai N. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem.* 2001; 47: 418-425.
4. Ono T, et al. A new enzymatic assay of chloride in serum. *Clin Chem.* 1988; 34: 552-553.
5. Kuby SA, Noda, L and Lardy HA. Adenosinetriphosphate-creatine transphosphorylase. *J. Biol Chem.* 1954; 209: 191-201.
6. Tanzer MI And Gilvarg C. Creatine and creatine kinase measurement. *J Biol Chem.* 1959; 234: 3201-3204.
7. Nuttall FQ And Wedin DS. A simple rapid colorimetric method for determination of creatine kinase activity. *J Lab Clin Med.* 1966; 68: 324-332.
8. Oliver IT. A spectrophotometric method for the determination of creatine phosphokinase and myokinase. *Biochem J.* 1955; 61: 116-122.
9. Rosalki SB. An improved procedure or serum creatine phosphokinase determination. *J Lab Clin Med.* 1967; 69: 696-705.
10. Szasz G, Gruber W and Bernt E. Creatine kinase in serum: I. Determination of optimum reaction conditions. *Clin Chem.* 1976; 22: 650-656.
11. Expert Panel On Enzymes, Committee Of Standards (IFCC). 1979 Approval Recommendations Of IFCC Methods For The Measurement Of Catalytic Concentrations Of Enzymes, Part 1. General Considerations. *Clin Chim Acta.* IFCC Sections: 98: 163-174.
12. Committee On Enzymes Of The Scandinavian Society For Clinical Chemistry And Clinical Physiology. 1976. Recommended Method For The Determination Of Creatine Kinase In Blood. *Scand J. Clin Lab Invest.* 36: 711-723.
13. Knoll VE, et al. Spezifische kreatininbestimmung im serum. *Z Klin Chem Klin Biochem.* 1970; 8: 582-587.
14. Haeckel R, et al. Simplified determinations of the "true" creatinine concentration in serum and urine. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1980; 18: 385-394.
15. Moss GA, et al. Kinetic enzymatic method for determining serum creatinine. *Clin Chem.* 1975; 21: 1422-1426.
16. Jaynes PK, et al. An enzymatic, reaction-rate assay for serum creatinine with a centrifugal analyzer. *Clin Chem.* 1982; 28: 114-117.
17. Fossati P, et al. Enzymatic creatinine assay: a new colorimetric method based on hydrogen peroxide measurement. *Clin Chem.* 1983; 29: 1494-1496.
18. Whelton A, et al. Nitrogen metabolites and renal function. In: Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 2nd Ed. Burtis CA, and Ashwood ER, Eds. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1994; 1513-1575.
19. Folin O, et al. A system of blood analysis. *J Biol Chem.* 1919; 38: 81-110.
20. Somogyi M. A reagent for the copper-iodometric determination of very small amounts of sugar. *J Biol Chem.* 1937; 117: 771-776.
21. Nelson N, et al. A photometric adaption of the Somogyi method for the determination of glucose. *J Biol.* 1944; 153: 375-380.
22. Kaplan LA. Glucose. In: *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, 2nd ed. Kaplan LA, AJ Pesce AJ, eds. St. Louis: The C.V. Mosby Company. 1989; 850-856.
23. Berry MN, et al. Enzymatic determination of potassium in serum. *Clin Chem.* 1989; 35: 817-820.
24. Van Pelt J. Enzymatic determination of sodium, potassium and chloride in serum compared with determination by flame photometry, coulometry and ion selective electrodes. *Clin Chem.* 1994; 40: 846-847.
25. Hubl W, et al. Enzymatic determination of sodium, potassium and chloride in abnormal (hemolyzed, icteric, lipemic, paraproteinemic, or uremic) serum samples compared with indirect determination with ion selective electrodes. *Clin Chem.* 1994; 40: 1528-1531.
26. Helgerson RC, et al. Host-guest Complexation. 50. Potassium and sodium ion-selective chromogenic ionophores. *J Amer Chem Soc.* 1989; 111: 6339-6350.
27. Kumar A, et al. Chromogenic ionophere-based methods for spectrophotometric assay of sodium and potassium in serum and plasma. *Clin Chem.* 1988; 34: 1709-1712.
28. Berry MN, et al. Enzymatic determination of sodium in serum. *Clin Chem.* 1988; 34: 2295-2298.
29. Skeggs LT Jr. An automatic method for the determination of carbon dioxide in blood plasma. *Am J. Clin Pathol.* 1960; 33: 181-185.
30. Korzun WJ, Miller WG. Carbon Dioxide. In: *Clinical chemistry theory, analysis and correlation*, 2nd ed. Kaplan LA, Pesce AJ, eds. St. Louis: The CV Mosby Company. 1989; 869-872.
31. Fales FW. Urea in serum, direct diacetyl monoxime method. In: *Selected Methods of Clinical Chemistry*, vol 9. Faulkner WR, Meites S, eds. Washington, DC.: American Association for Clinical Chemistry. 1982; 365-373.

14. Bibliografia (continuação)

32. Van Slyke, et al. A permanent preparation of urease, and its use in the determination of urea. *J Biol Chem.* 1914; 19: 211-228.
33. Fawcett JK, et al. A rapid and Precise method for the determination of urea. *J Clin Pathol.* 1960; 13: 156-159.
34. Chaney, et al. Urea and ammonia determinations. *Clin Chem.* 1962; 8: 130-132.
35. Talke H, et al. Enzymatische Harnstoffbestimmung in Blut and Serum im optischen Test nach Warburg. *Klin Wochensch.* 1965; 43: 174-175.
36. Hallett, et al. Reduced nicotinamide adenine dinucleotide-coupled reaction for emergency blood urea estimation. *Clin Chim Acta.* 1971; 35: 33-37.
37. Patton, et al. Spectrophotometric and kinetics investigation of the Berthelot reaction for the determination of ammonia. *Anal Chem.* 1977; 49: 464-469.
38. Sampson EJ, et al. A coupled-enzyme equilibrium method for the measuring urea in serum: optimization and evaluation of the AACC study group on Urea Candidate reference method. *Clin Chem.* 1980; 26: 816-826.
39. Clinical and Laboratory Standards Institute. Physician's office laboratory guidelines, tentative guideline, 2nd ed. CLSI Document POL1-T2. Wayne, PA: CLSI, 1992.
40. Scott, M.G. Electrolytes and Blood Gases. In: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry.* 3rd ed. Burtis CA, Ashwood ER, eds. Philadelphia: WB Saunders Company. 1999; 1058-1059.
41. Clinical and Laboratory Standards Institute. Procedures for the handling and processing of blood specimens; tentative standard. CLSI Document H18-A2. Wayne, PA: CLSI, 1999.
42. Overfield CV, et al. Glycolysis: a re-evaluation of the effect on blood glucose. *Clin Chim Acta.* 1972; 39: 35-40.
43. Rehak NN, Chiang BT. Storage of whole blood: effect of temperature on the measured concentration of analytes in serum. *Clin Chem.* 1988; 34:2111-4.
44. Scott, M.G. Electrolytes and Blood Gases. In: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry.* 3rd ed. Burtis CA, Ashwood ER, eds. Philadelphia: WB Saunders Company. 1999; 1065-1066.
45. Clinical and Laboratory Standards Institute. Interference testing in clinical chemistry; proposed guideline. CLSI Document EP7-A. Wayne, PA: CLSI, 2002.
46. Young DS. Effects of drugs on clinical laboratory tests, 3rd ed. Washington, DC: AACC Press, 1990.
47. Clinical and Laboratory Standards Institute. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory, approved guidelines, 2nd ed. CLSI Document C28-A3. Wayne, PA: CLSI, 2008.
48. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of precision performance of clinical chemistry devices; approved guideline. CLSI Document EP5-A. Wayne, PA: CLSI, 1999.
49. Clinical and Laboratory Standards Institute. Quality management for unit-use testing; proposed guideline. CLSI Document EP18-A. Wayne, PA: CLSI, 2002.
50. Clinical and Laboratory Standards Institute. Method comparison and bias estimation using patient samples; approved guideline. CLSI Document EP9-A2. Wayne, PA: CLSI, 2002.