

**II Workshop de Acreditação de Produtores de Materiais de Referência e de Provedores de Ensaio de Proficiência**



Ministério do  
Desenvolvimento, Indústria  
e Comércio Exterior



**Waldemar da Silva Souza**

Pesquisador Tecnologista – Coordenação Geral de Acreditação / Inmetro

## **Comu tá a atividade?**

**Waldemar da Silva Souza**

Pesquisador Tecnologista – Coordenação Geral de Acreditação / Inmetro

# ***Comutatividade de Materiais de Referência***

***Uma discussão sobre o requisito do ISO Guia 34***

**Waldemar da Silva Souza**

Pesquisador Tecnologista – Coordenação Geral de Acreditação / Inmetro

*What the Heck is That???*

**Waldemar da Silva Souza**

Pesquisador Tecnologista – Coordenação Geral de Acreditação / Inmetro

## **Comutatividade: O que é isto?**

O item 3.6 do ISO Guide 34:2009 diz que:

- comutatividade de um material de referência - propriedade de um material de referência, demonstrada pela proximidade de concordância entre a relação entre os resultados de medição por uma quantidade determinada neste material, obtida de acordo com dois procedimentos de medição e a relação obtida entre os resultados de medição por outros materiais especificados.

## ***Comutatividade: O que é isto?***

- Em outras palavras, a razão entre os resultados de dois procedimentos deve ser a mesma para o calibrador e para as amostras de rotina.

## ***Comutatividade: como surgiu?***

- O termo foi empregado pela primeira vez para descrever a habilidade de um material de referência ou controle para medições com enzimas de apresentar propriedades entre ensaios, comparáveis àquelas demonstradas por amostras clínicas autênticas quando medidas por mais de um método analítico.
- Esta descrição foi mais tarde expandida de enzimas para analitos e a comutatividade é agora definida como a equivalência das relações matemáticas entre os resultados de diferentes procedimentos de medição para um material de referência e para amostras representativas de indivíduos saudáveis e doentes.

Ref.: Clin Biochem Rev Vol 28 November 2007

## ***Comutatividade: porque é importante?***

- A comutatividade é uma propriedade do material, intercambialidade entre materiais “nativos” e materiais de referência.
- É uma propriedade também que se aplica a materiais de referência novos e antigos.

## Comutatividade na área clínica

- Diferentes métodos de diferentes fabricantes de equipamentos para a medição de albumina ou colesterol;



- Um hormônio de crescimento humano apresenta-se de:
  - diferentes formas;
  - de diferentes tamanhos;
  - sob a forma complexada;
  - sob a forma de oligômeros que são reconhecidos em diferentes estágios pelos ensaios imunoenzimáticos.



## ***Comutatividade na área clínica***

- O instituto estadunidense CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) é referência em procedimentos e guias para a avaliação de comutatividade em materiais de referência para a área clínica.
- Seus documentos são citados dentro do ISO/REMCO e em diversos artigos científicos.
- O website deles é: [www.clsi.org](http://www.clsi.org).

## Comutatividade na área clínica

November 1999

Preparation and Validation of Commutable Frozen Human Serum Pools as Secondary Reference Materials for Cholesterol Measurement Procedures; Approved Guideline

C37-A  
Vol. 19 No. 25  
Replaces C37-P  
Vol. 18 No. 7

This guideline details procedures for the manufacture and evaluation of human serum pools for cholesterol measurement.



Characterization and Qualification of Commutable Reference Materials for Laboratory Medicine; Approved Guideline

C53-A  
Vol. 30 No. 12  
Replaces C53-P  
Vol. 28 No. 26

This document provides information to help material manufacturers in the production and characterization of commutable reference materials, as well as to assist assay manufacturers and laboratorians in the appropriate use of these materials for calibration and trueness assessment of *in vitro* diagnostic medical devices.

A guideline for global application developed through the Clinical and Laboratory Standards Institute consensus process.



## Comutatividade em medições em alimentos

- Será que o MR, em relação ao alimento, possui a mesma matriz? E alimentos de diferentes fabricantes?
  - exemplo: comida para bebês.



## ***Comutatividade em medições em alimentos***

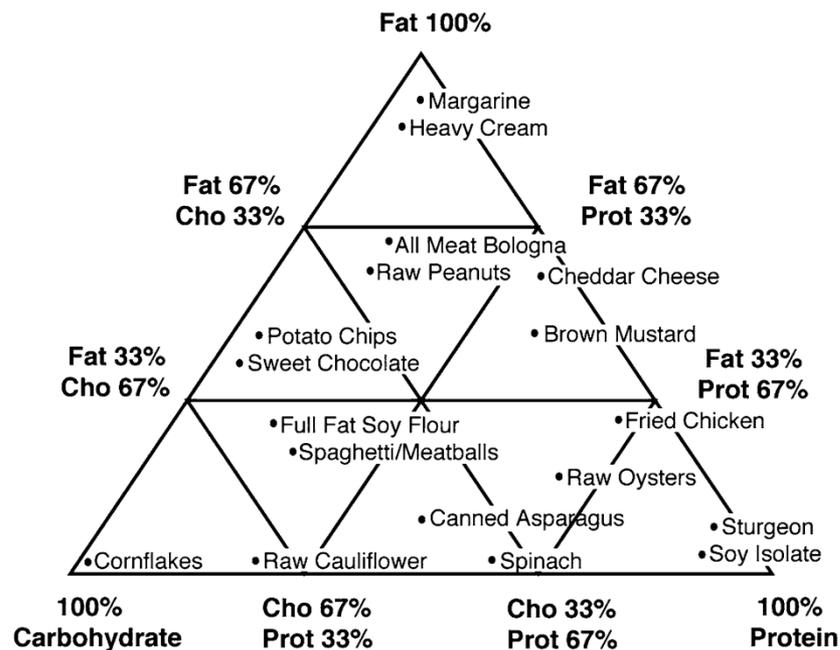
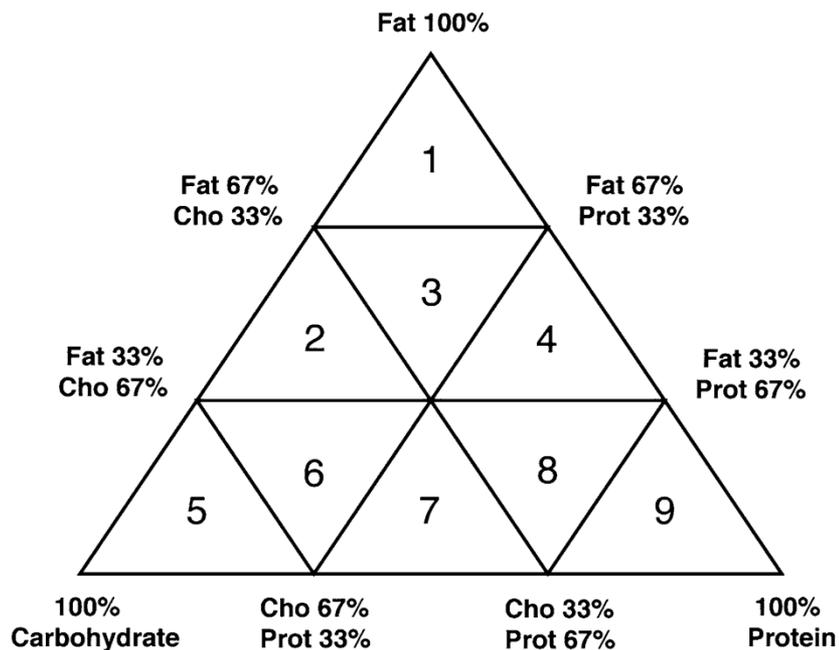
- É o MR comutável em termos das amostras de diferentes produtos mas com um conteúdo similar de analito?
  - exemplo: gordura, proteína, carboidrato em feijões ou amendoim ou mortadela?



## ***Comutatividade em medições em alimentos***

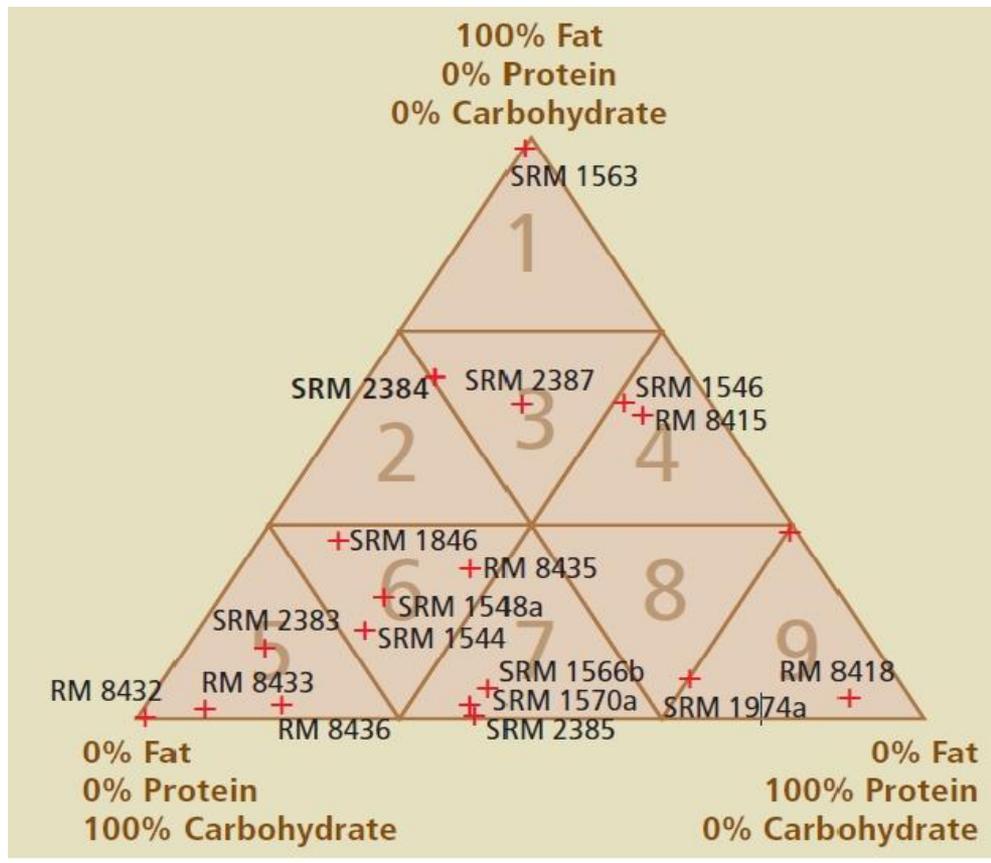
- A AOAC utiliza um método para agrupar alimentos conhecido como triângulo de alimentos.
- Por esta abordagem, se um método funciona para dois alimentos numa porção do triângulo, considera-se que ele deveria funcionar com todos os alimentos daquele setor.

## Comutatividade em medições em alimentos



Schematic layout of food matrixes based on protein, fat, and carbohydrate content, excluding moisture and ash.

Ref.: "Food Analysis" 4<sup>th</sup> edition, Suzanne S. Nielsen, Springer, 2010



**Figure 1.** AOAC nine-sector food triangle, with the location of SRM 2384 and other NIST food-matrix SRMs indicated. (Adapted with permission from *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 7069-7075.)

Ref: “A Sweet Piece of Food Pyramid” – Today’s Chemist At Work – American Chemical Society - November 2004

## ***Comutatividade em medições em alimentos***

- A AOAC utiliza um índice conhecido como HORRAT (Horwitz ratio) para avaliar a comutatividade.
- A HORRAT é definida como a razão entre o desvio padrão de repetitividade encontrado e o desvio padrão de repetitividade calculado pela equação de Horwitz:
- $HORRATr = RSDr \text{ (found, \%)} / RSDr \text{ (calculated, \%)}$
- Se um valor de HORRAT entre 0.5 e 2 é encontrado o MR é considerado comutável.

- A equação de Horwitz assume que o desvio padrão de repetitividade varia com a concentração  $C$ , expressa como uma fração molar.
- Valores aceitáveis se aproximam dos valores da tabela abaixo, ou calculados pela fórmula:

$$\text{RSDr} = C^{-0.15}$$

Concentração	Repetitividade (RSDr)
100 %	1 %
10 %	1.5%
1 %	2 %
0.1 %	3 %
0.01%	4 %
10 ug/g (ppm)	6 %
1 ug/g	8 %
10 ug/kg (ppb)	15 %

## ***Comutatividade de materiais de referência de propriedades qualitativas***

- Assim como para materiais de referência quantitativos, existe uma definição de comutatividade para materiais de referência qualitativos.

## ***Comutatividade de materiais de referência de propriedades qualitativas***

- Propriedade de um material de referência qualitativo, demonstrada pelo grau de concordância da relação entre os resultados das examinações qualitativas para uma propriedade qualitativa declarada neste material, obtida de acordo com dois procedimentos de examinação qualitativa, e a relação obtida entre os resultados de examinação qualitativa para materiais especificados.

(Ref.: IFCC Document - An outline for a vocabulary of nominal properties and examinations – VIN – basic and general concepts and associated terms)

A definição deste conceito é análoga àquela de comutatividade de um material de referência encontrada no VIM3, 5.15.

## ***Avaliação da Comutatividade***

➤ Várias abordagens são empregadas. Não há uma metodologia única que atenda as várias situações possíveis:

- Correlation coefficient
  - ✓ Concordance coefficient
  - ✓ Goldstand correlation
- Paired T-test
- Bland-Altman plot
- Ordinary least squares regression
  - ✓ Passing-Bablok regression
  - ✓ Deming regression
- Correspondence analysis: normally applied for qualitative
- HORRAT

Ref.: 1) Methods Comparison Studies for Quantitative Nucleic Acid Assays , Jacqueline Law, Art DeVault, Roche Molecular Systems, Sept 19, 2003

2) Statistics for Laboratory Method Comparison Studies - Robert T Magari - Biopharm  
Jan2002

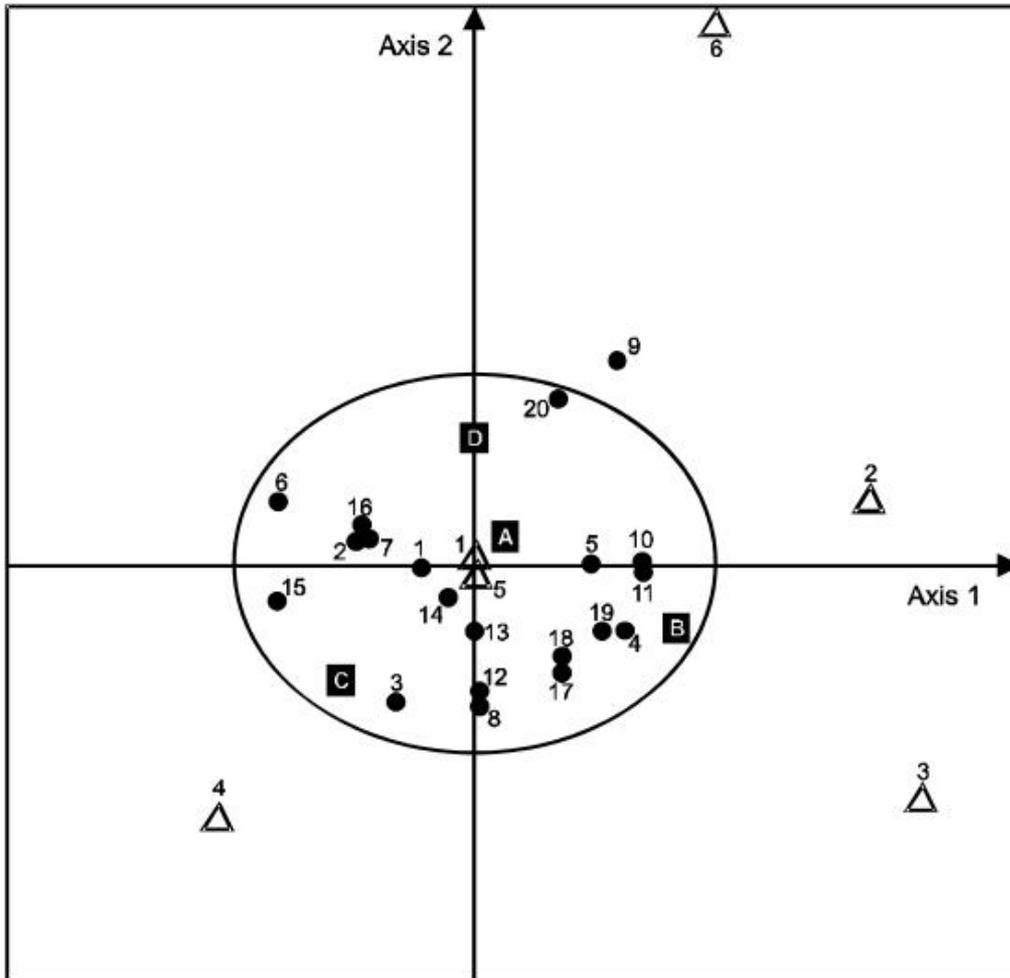


Figure 1  
Correspondence analysis. Patient specimens (●) and RM (Δ). Lettered boxes indicate projections of four analytical methods. The axes represent the first two components of the correspondence analysis that account for most of the relationships observed between different specimens. Because correspondence analysis describes relationships between materials in terms of profiles and is independent of the magnitude of the result, the scale of the axis does not have units. The ellipse defines the 95% confidence area describing the multivariate variability in behaviour of patients' specimens with respect to the four methods. Rej R, 1993, Arch Pathol Lab Med, 117 pp. 352–64.

Volume 30

C53-A

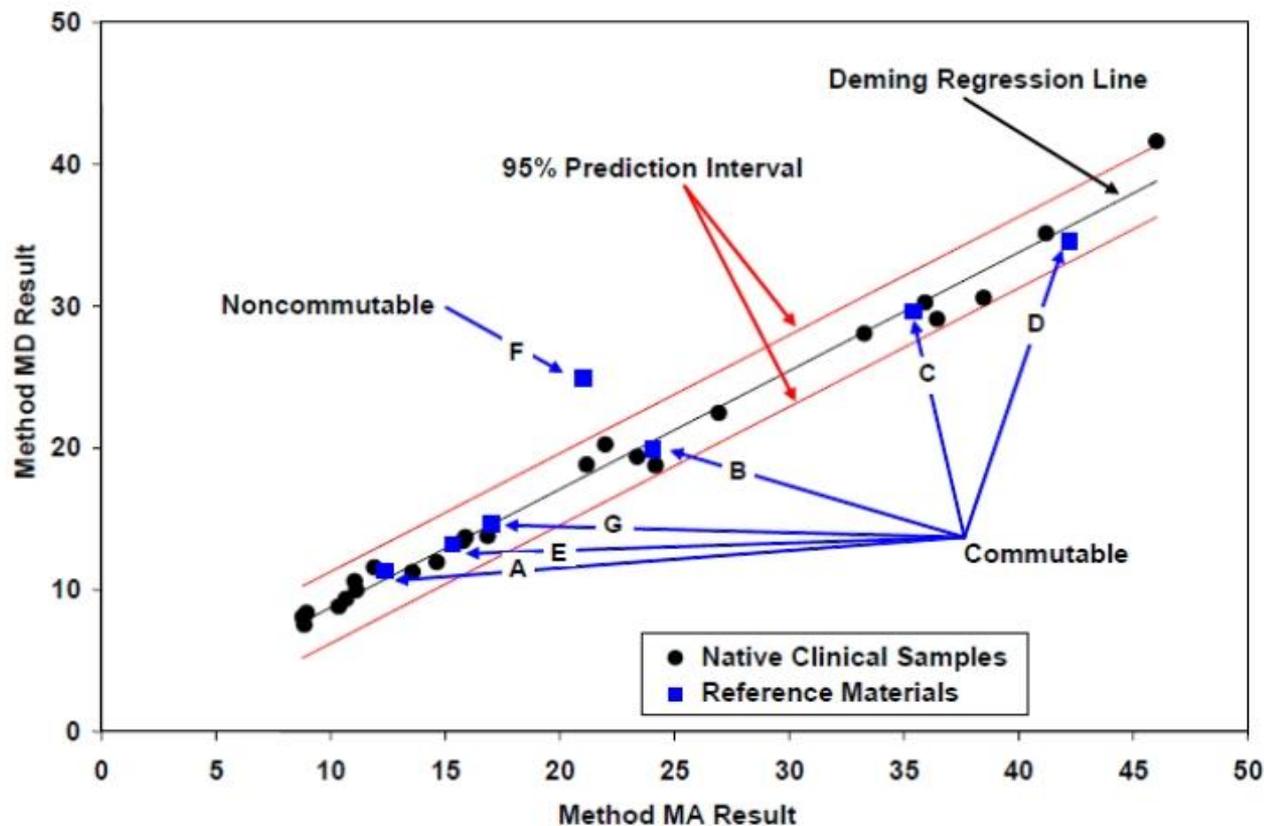


Figure 1. Use of the Regression Protocol and 95% Prediction Interval to Evaluate Commutability Between Methods MA and MD in Appendix B

## ***(falta de) Comutatividade: um problema?***

A falta de comutatividade pode ter sérias consequências, especialmente:

- quando alguém ao usar um CRM para um check de exatidão, mede “algo mais” do que nas amostras de rotina;
- quando o CRM é usado para calibração e ele causa a quebra na cadeia de rastreabilidade e portanto a comparabilidade dos resultados de medição.

## ***(falta de) Comutatividade: causas?***

- interações na matriz:
  - aditivos;
  - influências estruturais;
  - capacidade de extraçãométodos diferentes respondem diferentemente a diferentes matrizes
  
- diferenças na seletividade dos métodos
  - métodos específicos vs. não-específicos
  
- os métodos às vezes estão medindo coisas diferentes
  - total vs. “livre”, as formas na qual o analito está presente são diferentes
  
- a substância alvo difere na sua forma
  - por ex.: proteínas em material liofilizado reconstituído vs, material fresco do paciente.

## ***Comentários finais***

- A relevância da comutatividade depende do uso pretendido. Tal fator é de responsabilidade do produtor de materiais de referência.
- Por exemplo, para substâncias puras o tema comutatividade usualmente nunca foi alvo de estudos, já que o uso pretendido é para calibração e, não, para comparação com materiais matrizes.

## ***Comentários finais***

- No entanto, devido a acreditação pelo ISO Guia 34, a avaliação da comutatividade passou a ser verificada para outros MR que não das áreas clínica e de alimentos.
- Cabe ao produtor apresentar argumentos e evidências que justifiquem a não avaliação da comutatividade para o seu material.
- Na 34ª reunião do ISO REMCO ficou decidido que será definida, de forma imediata, a necessidade de avaliação da comutatividade de materiais de referência, já que é abordado no Guide 34:2009, por exemplo, através do termo “quando apropriada”.

**II Workshop de Acreditação de Produtores de Materiais de Referência e de Provedores de Ensaio de Proficiência**



Ministério do  
Desenvolvimento, Indústria  
e Comércio Exterior



**OBRIGADO!**