



## **Gestão da Análise Metrológica em Serviços de Sangue e de Medicina Transfusional**

**HELGA CRISTINA PEREIRA DE JESUS VINHAS GONÇALVES**  
(Licenciada em análises clínicas e saúde pública)

Trabalho Final de Mestrado para obtenção do grau de Mestre  
em Engenharia da Qualidade e Ambiente

**Orientadores:**

Professor Doutor Hugo Filipe Félix Antunes da Silva  
Professor Doutor Paulo António Rodrigues Pereira

**Júri:**

Presidente: Professora Doutora Isabel Maria da Silva João  
Instituto Superior de Engenharia de Lisboa, Politécnico de Lisboa

**Vogais:**

Professor Doutor António Robalo Nunes  
Faculdade de Ciências Médicas, Nova Medical School

Professor Doutor Paulo António Rodrigues Pereira  
Instituto Português do Sangue e da Transplantação, I.P.

[Esta página foi intencionalmente deixada em branco.]

# **Gestão da Análise Metrológica em Serviços de Sangue e de Medicina Transfusional**

**HELGA CRISTINA PEREIRA DE JESUS VINHAS GONÇALVES**  
(Licenciada em análises clínicas e saúde pública)

Trabalho Final de Mestrado para obtenção do grau de Mestre  
em Engenharia da Qualidade e Ambiente

## Orientadores:

Professor Doutor Hugo Filipe Félix Antunes da Silva, Professor Adjunto Responsável do Laboratório de Análise instrumental Departamento de Engenharia Química do Instituto Superior de Engenharia de Lisboa

Professor Doutor Paulo António Rodrigues Pereira, Investigador Sénior e Coordenador Nacional do Gabinete de Investigação e Desenvolvimento do Instituto Português do Sangue e Transplantação

## Júri:

Presidente: Professora Doutora Isabel Maria da Silva João  
Instituto Superior de Engenharia de Lisboa, Politécnico de Lisboa

## Vogais:

Professor Doutor António Robalo Nunes  
Faculdade de Ciências Médicas, Nova Medical School

Professor Doutor Paulo António Rodrigues Pereira  
Instituto Português do Sangue e da Transplantação, I.P.

[Esta página foi intencionalmente deixada em branco.]

## **Dedicatória**

À minha família, fonte de superação...

[Esta página foi intencionalmente deixada em branco.]

“When you can measure what you are speaking about, and express it in numbers, you know something about it; but when you cannot measure it, when you cannot express it in numbers, your knowledge is of meagre and unsatisfactory kind.”

Lord Kelvin, *Scientist* 1824-1907

[Esta página foi intencionalmente deixada em branco.]

## AGRADECIMENTOS

---

Aos orientadores desta dissertação, Sr. Professor Doutor Paulo Pereira e Sr. Professor Doutor Hugo Silva, por terem aceitado a orientação e o desenvolvimento desta dissertação, pela contribuição para o conteúdo da mesma, pelo sentido crítico, pela partilha de conhecimentos, pelo muito tempo despendido, reflexo da inestimável dedicação, confiança, e paciência sempre demonstradas, e que se traduziram num importante enriquecimento profissional e pessoal, devo o meu muito Obrigada.

Ao Instituto Português do Sangue e Transplantação, I.P. agradeço a oportunidade concedida para a realização dum estágio no Laboratório de Metrologia, à Sra. Diretora-Técnica do Centro de Sangue e da Transplantação de Lisboa, Dra. Ana Paula Sousa, pela receção e simpatia, à Sra. Coordenadora do Gabinete de Gestão da Qualidade, Eng<sup>a</sup> Graça Fonseca, pela disponibilidade, e uma especial palavra de agradecimento à Sra. Responsável pelo Setor de Metrologia Dra. Carla Rodrigues, pela disponibilidade, dedicação e contributos prestados nas atividades metrológicas, que permitiram uma excelente experiência, bem como à restante equipa pelo carinho e simpatia demonstrados.

Aos meus pais, Margarida e Manuel, não existem palavras para descrever o muito que lhes agradeço, pelo incentivo, apoio incondicional, e esforço a que foram sujeitos, Bem Hajam.

Ao meu marido, Fernando, por estar sempre presente, pelo seu apoio incondicional, motivação, e enorme compreensão pelo muito tempo furtado, Bem-haja.

Ao meu querido irmão Hugo, Obrigada por sempre acreditares.

À amiga Solange Camacho, pelas longas conversas, enorme apoio e companheirismo, o meu muito Obrigada.

Às colegas e amigas Patrícia Pereira e Ana Pereira, com quem tive o enorme prazer de conviver, aos inesquecíveis momentos passados, e aos que daqui advirão, o meu muito Obrigada.

Quero também expressar o meu mais profundo agradecimento a todos aqueles que de diferentes formas, contribuíram para a concretização deste trabalho.

[Esta página foi intencionalmente deixada em branco.]

## DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

---

Declaro que esta dissertação é o resultado da minha investigação pessoal e independente. O seu conteúdo é original e todas as fontes listadas nas referências bibliográficas foram consultadas e estão devidamente mencionadas no texto. Mais declaro que todas as referências científicas e técnicas relevantes para o desenvolvimento do trabalho estão devidamente citadas e constam das referências bibliográficas.

O autor

\_\_\_\_\_  
Lisboa, ..... de ..... de .....

[Esta página foi intencionalmente deixada em branco.]

Os requisitos-técnicos do sangue humano e componentes sanguíneos estão estabelecidos no regime jurídico nacional por transposição de Diretivas Europeias, visando a regulação e segurança pós-transfusional, nomeadamente através da implementação de sistemas de gestão da qualidade em Serviços de Sangue e Medicina Transfusional. O guia EDQM recomenda a implementação de práticas metrológicas para os dispositivos clínicos, onde se inserem os recursos de monitorização e medição. A maioria destes serviços, possuem abordagens de gestão certificadas segundo o referencial ISO 9001, que requer a análise metrológica dos recursos de monitorização e medição críticos para a conformidade da produção e conservação dos componentes sanguíneos. Consta-se, contudo, que as abordagens assentes em boas práticas de gestão metrológica carecem de implementação devidamente sistematizada. Os sistemas de gestão da qualidade implementados, devem ser sistemas que combinem critérios metrológicos, regulatórios, clínicos e orçamentais.

Com esta dissertação, pretende-se discutir e sugerir um modelo para a gestão da análise metrológica, replicável em Serviços de Sangue e de Medicina Transfusional, baseado em boas práticas, que procurará ser eficiente favorecendo a autonomia parcial da análise metrológica por meios dos próprios serviços, sendo consistente com a regulação e requisitos normativos em vigor. Para a operacionalização deste modelo e ações subsequentes foram desenvolvidos fluxogramas para análise metrológica; por via de ensaio ou de calibração; de alguns dos recursos de monitorização e medição utilizados por estes serviços, e mediante os quais os requisitos metrológicos possam ser verificados de acordo com a adequação ao uso.

### **Palavras-chave**

Análise metrológica, incerteza, medição, monitorização, transfusão

## ABSTRACT

---

The technical requirements for human blood and blood components are established in the national legal system by transposition of European Directives to regulate and post-transfusion safety through implementing quality management systems in Blood Services and Transfusion Medicine. The EDQM guide recommends implementing metrological practices for clinical devices, including measurement and monitoring resources. Most of these services have management approaches certified according to the ISO 9001 standard, which requires the metrological analysis of the measuring and monitoring resources critical to the conformity of the production and conservation of blood components. However, the approaches based on good metrological management practices must be systematized appropriately. Implementing quality management systems must combine metrological, regulatory, clinical, and budgetary criteria.

This dissertation aims to discuss and suggest a management model for metrological analysis, replicable in the Blood and Transfusion Medicine Services, based on good practices, which will seek to be efficient by favoring the partial autonomy of metrological analysis by the services themselves while being consistent with the regulatory and normative requirements in force. Flowcharts have been developed for the metrological analysis to operationalize this model and the subsequent actions, by test or calibration, of some of the measuring and monitoring resources, through which the metrological requirements can be verified according to their fitness for use.

### **Keywords**

Measurement, metrological analysis, monitoring, transfusion, uncertainty

## LISTA DE CONTEÚDOS

---

<b>Agradecimentos</b>	<b>v</b>
<b>Declaração de Integridade</b>	<b>vii</b>
<b>Resumo</b>	<b>ix</b>
<b>Abstract</b>	<b>x</b>
<b>Lista de Conteúdos</b>	<b>xi</b>
<b>Lista de Figuras</b>	<b>xiii</b>
<b>Lista de Tabelas</b>	<b>xiv</b>
<b>Lista de Siglas e Acrónimos</b>	<b>xv</b>
<b>Nomenclatura</b>	<b>xvii</b>
<b>CAPÍTULO 1 ENQUADRAMENTO</b>	<b>1</b>
1.1 Motivação	2
1.2 Objetivos e Contribuições da Tese	2
1.3 Esquema da Tese	3
<b>CAPÍTULO 2 INTRODUÇÃO</b>	<b>4</b>
2.1 Serviços de Sangue e Medicina Transfusional	5
2.2 A Metrologia	16
2.2.1 A “medição” e “sistema de medição”	16
2.2.2 Organização do sistema global da metrologia	17
2.2.3 Domínios da metrologia	21
2.2.4 Sistema internacional de unidades	21
2.2.5 Vocabulários internacionais harmonizados e princípios em metrologia	23
2.3 Recursos de Monitorização e Medição	26
2.3.1 Análise metrológica e gestão da manutenção	27
2.3.2 Matriz de competências dos recursos humanos	31
2.3.3 Modelo de gestão dos recursos de monitorização e medição	32
2.4 Requisitos Metrológicos em Serviços de Sangue e Medicina Transfusional	34
2.5 Confirmação Metrológica e Controlo em Serviços de Sangue e Medicina Transfusional	38
2.5.1 Balanças para pesagem de dados	38
2.5.2 Balanças-agitadores para a colheita de sangue	39
2.5.3 Pesos padrão	39
2.5.4 Centrífugas para processamento de sangue total	40
2.5.5 Recursos de monitorização e medição para temperatura	40
2.6 Âmbito e Objetivos	41
<b>CAPÍTULO 3 METODOLOGIA</b>	<b>43</b>
3.1 Princípios Metrológicos em Recursos de Monitorização e Medição	44
3.1.1 Princípios de confirmação metrológica	44
3.1.2 Rastreabilidade da medição	49
3.1.3 Cálculo e avaliação da incerteza de medição	51
3.1.4 Processo de confirmação metrológica	54
3.1.5 Especificidades dos relatórios de ensaio e de calibração	58
3.1.6 Controlo dos recursos por avaliação da deriva instrumental	59
3.2 Metodologias de Calibração e Ensaio	61
3.2.1 Calibrações	61
3.2.1.1 Calibração de termómetros	61
3.2.1.2 Calibração de RMM em centrífugas	62

3.2.1.2.1	Calibração de relógios	62
3.2.1.2.2	Calibração de taquímetros	63
3.2.1.2.3	Calibração de termómetros	64
3.2.1.3	Calibração de pesos padrão	64
3.2.1.4	Calibração de balanças	66
3.2.2	Ensaio	67
3.2.2.1	Conservação de componentes sanguíneos em câmaras térmicas	67
3.2.2.2	Conservação de sangue total em placas de butano-1,4-diol	70
3.2.2.3	Ensaio à temperatura no transporte de sangue total e componentes sanguíneos	71
3.3	Fluxograma do Processo de Análise Metrológica e Ações Subsequentes em Serviços de Sangue e Medicina Transfusional	72
<b>CAPÍTULO 4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>73</b>
<b>CAPÍTULO 5</b>	<b>DISCUSSÃO E CONCLUSÕES</b>	<b>77</b>
5.1	Discussão dos Resultados	78
5.2	Demonstração da Operacionalização Através dum Certificado de Calibração e dum Relatório de Ensaio	79
5.2.1	Verificação dos resultados de calibração dos termómetros AA_001 e AA_002	80
5.2.2	Verificação dos resultados do ensaio de distribuição térmica nos frigoríficos BB_001 e BB_002	80
5.3	Importância do Processo de Análise Metrológica	82
5.4	Limitações do Processo de Análise Metrológica	83
5.5	Desafios Identificados	84
5.6	Contribuição do Estágio no Setor de Metrologia do Gabinete de Gestão da Qualidade do IPST	85
5.7	Contribuição do Estudo	87
5.8	Conclusão	87
5.9	Perspetivas Futuras	88
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>90</b>
	<b>ANEXOS</b>	<b>97</b>
Anexo 1	Lista de equações	98
Anexo 2	Calibração de termómetros	100
Anexo 3	Calibração de relógios em centrífugas	102
Anexo 4	Calibração de taquímetros	104
Anexo 5	Calibração de termómetros em centrífugas	106
Anexo 6	Calibração de pesos padrão	108
Anexo 7	Calibração de balanças	110
Anexo 8	Ensaio a câmaras térmicas para conservação de componentes sanguíneos	114
Anexo 9	Ensaio à funcionalidade das placas butano-1,4-diol	116
Anexo 10	Ensaio ao perfil térmico no transporte de sangue total e componentes sanguíneos	118
Anexo 11	certificado de calibração de termómetro _ CC.01/23	119
Anexo 12	Certificado de calibração de termómetro _ CC.02/23	121
Anexo 13	Resultados da calibração e correção do termómetro AA_002	123
Anexo 14	Relatório de ensaio a frigorífico _ RE.01/23	129
Anexo 15	Relatório de ensaio a frigorífico RE.02/23	133
Anexo 16	Artigo científico	137

## LISTA DE FIGURAS

---

<b>Figura 2.1</b> Organizações Regionais de Metrologia.	19
<b>Figura 2.2</b> Sistema Global de Metrologia.	20
<b>Figura 2.3</b> Modelo de sistema de gestão da medição.	27
<b>Figura 2.4</b> Classificação das operações de manutenção.	29
<b>Figura 2.5</b> Modelo simplificado de processo de confirmação metrológica.	33
<b>Figura 3.1</b> Tipos de erros de medição e sua contribuição para o resultado de medição e incerteza associada.	45
<b>Figura 3.2</b> Efeitos sistemáticos e aleatórios nos resultados de medição.	46
<b>Figura 3.3</b> Principais cenários na distribuição dos resultados de medição.	46
<b>Figura 3.4</b> Representação genérica do modelo de avaliação da conformidade com limite bilateral.	47
<b>Figura 3.5</b> Exemplo de termómetro conforme com o EMA.	48
<b>Figura 3.6</b> Exemplo de termómetro não conforme com o EMA devido a erro de justeza.	48
<b>Figura 3.7</b> Exemplo de termómetro não conforme com o EMA devido a incerteza de medição.	49
<b>Figura 3.8</b> Exemplo de termómetro não conforme com o EMA devido ao erro de justeza e à incerteza de medição.	49
<b>Figura 3.9</b> Cadeia da rastreabilidade.	50
<b>Figura 3.10</b> Diagrama Ischikawa para fontes de incerteza de medição na calibração dum termómetro.	52
<b>Figura 3.11</b> Processo de confirmação metrológica.	55
<b>Figura 3.12</b> Exemplo de verificação metrológica de termómetro para calibração no ponto 8 °C e conforme com EMA.	57
<b>Figura 3.13</b> Controlo do desvio instrumental entre 2002 e 2023 numa massa de Classe M3.	60
<b>Figura 4.1</b> Fluxograma do processo de análise metrológica e ações subsequentes em Serviços de Sangue e Medicina Transfusional.	74
<b>Figura 4.2</b> Exemplo da distribuição de sensores padrão para ensaio de distribuição térmica num frigorífico.	76
<b>Figura 5.1</b> Representação do erro e incerteza de medição no ensaio ao frigorífico BB_001.	81
<b>Figura 5.2</b> Representação do erro e incerteza de medição no ensaio ao frigorífico BB_002.	82

## LISTA DE TABELAS

---

<b>Tabela 2.1</b> Principais marcos da História da Medicina Transfusional.	6
<b>Tabela 2.2</b> Princípios orientadores do Serviço Nacional de Sangue português.	7
<b>Tabela 2.3</b> Marcos na evolução do regime jurídico na área da medicina transfusional em Portugal.	8
<b>Tabela 2.4</b> Premissas das políticas para os serviços de sangue de acordo com a Diretiva 2002/98/CE.	10
<b>Tabela 2.5</b> Diretivas Europeias da Comissão para dar execução à Diretiva 2002/98/CE.	10
<b>Tabela 2.6</b> Tópicos dos sistemas de qualidade em Serviços de Sangue e Medicina Transfusional.	11
<b>Tabela 2.7</b> Documentos normativos emitidos pelo IPST e/ou DGS.	15
<b>Tabela 2.8</b> Exemplos de processos de medição.	17
<b>Tabela 2.9</b> Unidades de base do SI subjacentes ao Sistema de Internacional de Grandezas.	22
<b>Tabela 2.10</b> Constantes de definição das unidades SI.	22
<b>Tabela 2.11</b> Definições do SI de acordo com as constantes de definição.	23
<b>Tabela 2.12</b> Exemplos de definições transversais às análises metrológicas.	25
<b>Tabela 2.13</b> Exemplos de ações de monitorização.	26
<b>Tabela 2.14</b> Análise metrológica de RMM utilizados em Serviços de Sangue e Medicina Transfusional.	27
<b>Tabela 2.15</b> Requisitos metrológicos em Serviços de Sangue e Medicina Transfusional.	37
<b>Tabela 2.16</b> Temperatura para armazenamento, conservação e transporte de sangue total e componentes sanguíneos.	40
<b>Tabela 3.1</b> Relação entre condições para violação do EMA e Risco associado.	57
<b>Tabela 3.2</b> Requisitos gerais para relatórios de ensaio, calibração e amostragem.	58
<b>Tabela 3.3</b> Requisitos específicos para relatórios de ensaio e calibração.	59
<b>Tabela 4.1</b> Sumário de certificados de calibração de termómetros utilizados para monitorização da temperatura em frigoríficos para conservação de unidades de eritrócitos.	75
<b>Tabela 4.2</b> Sumário dos parâmetros do modelo de regressão linear simples aplicado após calibração do termómetro AA_002.	75
<b>Tabela 4.3</b> Sumário de relatórios de ensaio de distribuição térmica em frigoríficos para conservação de unidades de eritrócitos.	76

## LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS

---

AABB	<i>Association for the Advancement of Blood &amp; Biotherapies</i>
AFRIMETS	<i>Intra-Africa Metrology System</i>
APLMF	<i>Asia-Pacific Legal Metrology Forum</i>
APMP	<i>Asia Pacific Metrology Programme</i>
BIPM	<i>Bureau International des Poids et Mesures</i>
CA	Critério de Aceitação
CCAUV	<i>Consultative Committee for Acoustics, Ultrasound and Vibration</i>
CCEM	<i>Consultative Committee for Electricity and Magnetism</i>
CCL	<i>Consultative Committee for Length</i>
CCM	<i>Consultative Committee for Mass and Related Quantities</i>
CCPR	<i>Consultative Committee for Photometry and Radiometry</i>
CCQB	<i>Consultative Committee for Amount of Substance: Metrology in Chemistry and Biology</i>
CCRI	<i>Consultative Committee for Ionizing Radiation</i>
CCT	<i>Consultative Committee for Thermometry</i>
CCTF	<i>Consultative Committee for Time and Frequency</i>
CCU	<i>Consultative Committee for Units</i>
CD-P-TS	<i>European Committee (Partial Agreement) on Blood Transfusion</i>
CEDACE	Centro Nacional de Dadores de Células Estaminais de Medula Óssea de Sangue Periférico ou de Cordão Umbilical
CGPM	<i>Conférence Générale des Poids et Mesures</i>
CIPM	<i>Comité International des Poids et Mesures</i>
CIPM-ARM	<i>CIPM - Mutuel Recognition Arrangement</i>
CE	Conformidade Europeia
COOMET	<i>Euro-Asian Cooperation of National Metrological Institutions</i>
DGS	Direção-Geral da Saúde
EA	<i>European co-operation for Accreditation</i>
EDQM	<i>European Directorate for The Quality of Medicines &amp; Healthcare</i>
EMA	Erro Máximo Admissível
EN	Norma Europeia
EuBIS	<i>European Blood Inspection System</i>
EURAMET	<i>European Association of National Metrology Institutes</i>
EUROLAB	<i>European Federation of National Associations of Measurement Testing and Analytical Laboratories</i>
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
GLP	Boas Práticas Laboratoriais ( <i>Good Laboratories Practices</i> )
GMP	Boas Práticas de Fabrico ( <i>Good Manufacturing Practices</i> )
GPG	Diretrizes de Boas Práticas ( <i>Good Practices Guidelines</i> )
GULFMET	<i>Gulf Association for Metrology</i>
GUM	<i>Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement</i>
ID	Institutos Designados
IEC	<i>International Electrotechnical Commission</i>

IFCC	<i>International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i>
INetQI	<i>International Network on Quality Infrastructure</i>
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P
INM	Institutos Nacionais de Metrologia
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
IRC	<i>International Regulatory Co-operation</i>
ILAC	<i>International Laboratory Accreditation Co-operation</i>
IPAC	Instituto Português de Acreditação, I.P.
IPQ	Instituto Português da Qualidade, I.P.
IPST	Instituto Português do Sangue e da Transplantação, I.-P.
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
JCGM	<i>Joint Committee for Guides in Metrology</i>
JCRB	<i>Joint Committee of the Regional Metrology Organizations and the BIPM</i>
JCTLM	<i>Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine</i>
LIE	Limite Inferior de Erro
LSE	Limite Superior de Erro
LUSOCORD	Banco Público de Sangue do Cordão Umbilical
Ph. Eur.	<i>European Pharmacopoeia</i>
NP	Norma Portuguesa
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico
OIML	Organização Internacional de Metrologia Legal
OMCL	<i>Official Medicines Control Laboratories</i>
WHO	World Health Organization
ORM	Organismos Regionais de Metrologia
ORML	Organismos Regionais de Metrologia Legal
PDCA	<i>Plan-Do-Check-Act</i>
PIC/S	<i>Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i>
RMM	Recursos de Monitorização e Medição
RPM	Rotação por minuto
SIM	<i>Inter-American Metrology System</i>
SPQ	Sistema Português da Qualidade
SIG	Sistema Internacional de Grandezas
ST	Sangue Total
TAG 4	<i>Technical Advisory Group on Metrology</i>
UE	União Europeia
VIH/HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana/ <i>Human Immunodeficiency Vírus</i>
VIM	Vocabulário Internacional de Metrologia
VIML	Vocabulário Internacional de Metrologia Legal
WELMEC	European Cooperation in Legal Metrology

## NOMENCLATURA

Símbolo	Descrição	Unidade(s)
$E_e$	Erro de excentricidade.	mg, g, kg
$E_{I_J}$	Erro de indicação com peso padrão de massa igual a J.	mg, g, kg
$E_M$	Erro de medição absoluto.	Variável
$E_{M_i}$	Erro de medição no ponto $i$ .	Variável
$E_{M_R}$	Erro de medição relativo.	%
$E_r$	Erro de repetibilidade.	mg, g, kg
$I_J$	Valor de indicação com peso padrão de massa igual a J.	mg, g, kg
$i$	Enésima medição.	NA
$k$	Fator de expansão, para cálculo da incerteza expandida, $U$ , da estimativa de grandeza de saída, $y$ , [ $U = k \cdot u_c(y)$ ], em função do qual o intervalo $Y = y \pm U$ , assume um nível de confiança especificado.	NA
$P_J$	Peso padrão de massa igual a J.	mg, g, kg
$Máx$	Valor máximo duma mensuranda.	Variável
$Mín$	Valor mínimo duma mensuranda.	Variável
$m$	Número total de medições realizadas, por um conjunto de sensores padrão, tal que [ $m = n_{Sx} \times n'$ ].	°C
$N$	Número de contribuições de entrada $X_i$ , com $i = \{1, 2, \dots, N\}$ de que depende o valor da mensuranda $Y$ .	NA
$n$	Número de observações repetidas.	NA
$n'$	Número total de sensores padrão.	°C
$n_{Sx}$	Número total de medições realizadas por sensor padrão.	°C
$Sx$	Sensor padrão, com $x = \{1, 2, \dots, N\}$ .	°C
$T$	Temperatura.	°C
$t$	Tempo.	h, min, s
$\bar{T}_{Sx}$	Temperatura média registada por sensor padrão.	°C
$\bar{\bar{T}}_{Sx}$	Média das médias das temperaturas registadas por um conjunto de sensores padrão.	°C
$T_{Sx_i}$	Temperatura registada por sensor padrão na posição $i$ , com $i = \{1, 2, \dots, n\}$ .	°C
$u_c(y)$	Incerteza-padrão combinada da estimativa da grandeza de saída, $y$ .	Variável
$u_i(y)$	Componente da incerteza-padrão combinada da estimativa de saída, $y$ , correspondente à incerteza-padrão associada a uma estimativa de entrada $x_i$ .	Variável
$U$	Incerteza de medição expandida duma estimativa de saída $y$ , a partir da qual é definido o intervalo $Y = y \pm U$ , e cujo nível de confiança, depende do fator de expansão, $k$ .	Variável
$v_{\text{eff}}$	Número de graus de liberdade efetivos, duma incerteza-padrão combinada $u_c(y)$ , para cálculo da incerteza expandida, $U$ .	NA
$X_N$	Grandezas de entrada, com $N = \{1, 2, \dots, N\}$ , para determinação da grandeza de saída ( $y$ ).	Variável

Símbolo	Descrição	Unidade(s)
$X_N$	Estimativa da melhor grandeza de entrada, corrigidos os efeitos sistemáticos com $N = \{1, 2, \dots, N\}$ .	Variável
$X_R$	Valor de referência ou padrão.	Variável
$Y$	Grandeza de saída, dependente dum conjunto de grandezas de entrada, $X_N$	Variável
$y$	Estimativa da grandeza de saída, determinada pela estimativa dum conjunto de grandezas de entrada, $x_N$ .	Variável
$\epsilon$	Componente do erro aleatório da medição no modelo de regressão linear simples	Variável
$\beta_0$	Ponto interceção da reta no modelo de regressão linear simples	Variável
$\beta_1$	Declive no modelo de regressão linear simples	Variável
$\sum_{i=1}^n$	Somatório dum conjunto de termos, com $i$ igual a 1 (limite inferior) até $n$ (limite superior), tal que $i$ e $n$ são números inteiros.	NA
$f$	Relação funcional [entre grandeza de saída ( $Y$ ) com as possíveis grandezas de entrada ( $X_N$ ), ou entre a estimativa de grandeza de saída ( $y$ ) com a estimativa das possíveis grandezas de entrada ( $x_N$ )]	NA
$\Delta T_U$	Uniformidade térmica do volume útil duma câmara térmica.	°C
$\Delta T_{E_{Sx}}$	Estabilidade térmica dum sensor padrão.	°C

**Legenda:** NA - Não aplicável

## **CAPÍTULO 1** ENQUADRAMENTO



## **1.1 Motivação**

A responsabilidade pela metrologia do Serviço de Sangue e Medicina Transfusional do Hospital Garcia de Orta, E.P.E. conduziu a um grande interesse na sistematização e harmonização de práticas de gestão de análise metrológica nos recursos de monitorização e medição.

As dificuldades sentidas por estes serviços na confirmação metrológica e no controlo deste tipo de recursos, devem-se, fundamentalmente, à complexidade da operacionalização da regulamentação aplicável e guias de referência associados, que estabelecem requisitos e especificações.

Assim, esta limitação na operacionalização de boas práticas metrológicas, incluindo as de gestão, motivou-me, através desta tese, a procurar dar um contributo a pares, principalmente, em Serviços de Sangue e Medicina Transfusional.

## **1.2 Objetivos e Contribuições da Tese**

A tese apresenta recomendações para a operacionalização da análise metrológica em Serviços de Sangue e de Medicina Transfusional, por meio dum modelo de gestão, que envolve a definição de requisitos para recursos de monitorização e medição. A definição de requisitos deverá ter por base um conjunto de pressupostos que subjazem à adequação ao uso, e que garantam o cumprimento da regulamentação e especificações técnicas aplicáveis. As recomendações pretendem agilizar a elaboração de planos de análise metrológica e de manutenção, assentes numa relação de custo-benefício, e ao mesmo tempo permitir que os processos de confirmação metrológica estejam de acordo com referenciais harmonizados.

Com este trabalho, intenta-se criar um modelo que possa ser facilmente replicável, quer em Serviços de Sangue e Medicina Transfusional, como em outro tipo de serviços, por via duma rede de partilha sólida de conhecimentos, experiências e boas práticas, passível de ser concretizada num clima organizacional que seja capaz de promover a participação ativa e o comprometimento dos seus profissionais.

Ao fornecer uma visão holística da metrologia e dos requisitos aplicáveis aos Serviços de Sangue e Medicina Transfusional, pretende-se simplificar a integração de conceitos nestas duas áreas, desmistificando nomeadamente, a dificuldade muitas vezes sentida no cálculo de incertezas de medição.

Por último, poderemos afirmar que o objetivo principal deste trabalho é contribuir para a qualidade e segurança transfusional, através da avaliação e manutenção de sistemas de medição que assegurem a conformidade legal tanto na produção de componentes sanguíneos, quanto na sua conservação.

### **1.3 Esquema da Tese**

A estrutura da dissertação encontra-se organizada em cinco capítulos. No Capítulo 1 é abordada a motivação subjacente ao desenvolvimento deste trabalho e o seu objetivo.

No Capítulo 2 é apresentada uma revisão bibliográfica no âmbito da medicina transfusional e da metrologia. Nos subcapítulos estão descritos os pontos chave da evolução da medicina transfusional e do seu enquadramento legal e normativo. No que se refere à metrologia, é apresentada uma contextualização da sua organização em termos globais, regionais e nacionais. São ainda abordados o sistema internacional de unidades e os vocabulários harmonizados, com contextualização dos fundamentos para a definição dos requisitos, da confirmação metrológica e do controlo dos recursos de monitorização e medição em Serviços de Sangue e Medicina Transfusional. Nesta secção é referenciada a importância da articulação entre os planos de análise metrológica e os planos de manutenção dos RMM, considerando a otimização dos custos. Outro subcapítulo atenta para a importância da matriz de competências dos recursos humanos, enquanto força motriz para o sucesso na implementação, desenvolvimento e manutenção dum sistema de gestão de análise metrológica.

No Capítulo 3 são descritos os princípios metrológicos, tendo outro subcapítulo enfoque nas metodologias de calibração e ensaio nos recursos de monitorização e medição utilizados pelos Serviços de Sangue e Medicina Transfusional.

No Capítulo 4 é apresentado um fluxograma para análise metrológica e ações a desenvolver. São ainda apresentados os resultados sumários de certificados de calibração e de relatórios de ensaio, assim como a sua análise, com exemplos da operacionalização do modelo de análise proposto.

Finalmente, no Capítulo 5 é discutida a avaliação da robustez da análise metrológica nos recursos de monitorização e medição utilizados no contexto da tese. Aqui são analisados pontos-chave para procurar minimizar o risco da utilização de recursos de monitorização e medição não conformes. A conclusão sugere que a implementação da abordagem sugerida poderá contribuir para a implementação de boas práticas de análise metrológica nos Serviços de Sangue e Medicina Transfusional.

## **CAPÍTULO 2** INTRODUÇÃO



## 2.1 Serviços de Sangue e Medicina Transfusional

A utilização do sangue humano enquanto terapêutica, tal como hoje a conhecemos, é o resultado dum longo processo de avanços científicos e tecnológicos. Pese embora a descoberta do sistema AB0 em 1901 por Landsteiner (1868-1943) que conduziu à atribuição do Prémio Nobel da Fisiologia e da Medicina em 1930, a história da transfusão não se pode resumir apenas a partir dos acontecimentos registados no século XX.

Diversos registos apontam para a utilização da transfusão como ato terapêutico prestado em 1492 ao Papa Inocêncio VIII. No entanto, foi o conhecimento da circulação sanguínea, descrito em 1616 por William Harvey (1578-1657) que permitiu o aparecimento de várias especulações em torno da transfusão e da administração terapêutica. Em 1667 foi publicado na *Philosophical Transactions of the Royal Society*, o primeiro artigo relativo ao sucesso registado com um xenotransplante conduzido por Jean-Baptiste Denis. O surgimento duma reação transfusional no mesmo ano, e da qual resultou a morte do doente, levou à suspensão da terapêutica transfusional durante aproximadamente 150 anos. Em 1818 a utilização da transfusão homologa no contexto de uma hemorragia pós-parto por James Blundell (1790-1877), constituiu uma reviravolta na prática transfusional tendo conduzido anos mais tarde, à aceitação desta prática pela sociedade médica, ainda que em situações excecionais (McCullough, 2005, pp. 1–5).

A descoberta do sistema AB0 permanece ainda hoje de importância fundamental na medicina transfusional. Este sistema sanguíneo caracteriza-se pela expressão celular dos antigénios A, B e AB ou pela sua ausência, determinando respetivamente e para cada indivíduo, o grupo sanguíneo A, B, AB ou 0. Refere-se que as descobertas subsequentes nomeadamente dos mecanismos inerentes à resposta imunológica, das soluções anticoagulantes e conservantes, o conhecimento de outros sistemas de antigénios eritrocitários, o desenvolvimento e a conceção de sistemas de sacos em material de policloreto de vinil; que possibilitou a separação do sangue total em componentes; foram em muito impulsionadas pelas necessidades decorrentes da Primeira e Segunda Guerras Mundiais, contribuindo para a generalização da prática transfusional (McCullough, 2005, pp. 5–10).

Na Tabela 2.1 encontram-se referenciados alguns dos principais marcos da história da medicina transfusional.

**Tabela 2.1** Principais marcos da História da Medicina Transfusional.

<b>1628</b>	Descoberta da circulação sanguínea por William Harvey.
<b>1667</b>	Primeiro registo dum xenotransplante realizado com sucesso por Jean-Baptiste Denis.
<b>1818</b>	James Blunt realiza a primeira transfusão homóloga com sucesso, no contexto duma hemorragia pós-parto, e desenvolve os primeiros instrumentos para administração da transfusão.
<b>1901</b>	Karl Landsteiner foi o responsável pela descoberta do sistema AB0, ao identificar os três primeiros grupos sanguíneos A, B e C (mais tarde alterado para 0). O grupo AB só foi descoberto em 1902 por Alfred Descatello e Adriano Sturli.
<b>1907</b>	Ludwig Hektoen propõe a realização de provas de compatibilidade entre dador e recetor como modo de aumentar a segurança por exclusão de “misturas incompatíveis”. Reuben Ottenberg foi o primeiro a realizar a determinação do grupo sanguíneo e provas de compatibilidade em transfusão.
<b>1908</b>	Carlo Moreschi descreve a reação de antiglobulina, como um método que permite visualizar a reação antigénio – anticorpo que pelas suas características não são visíveis diretamente.
<b>1912</b>	Roger Lee demonstra a segurança da transfusão de sangue do grupo 0, como dador universal.
<b>1915</b>	Richard Lewisohn utiliza pela primeira vez o citrato de sódio como anticoagulante.
<b>1916</b>	Francis Rous and J.R. Turner introduzem a solução citrato-glucose que permite conservar o sangue durante alguns dias e deste modo possibilitar a passagem da transfusão <i>vein to vein</i> para transfusão indireta.
<b>1932</b>	Criação do primeiro serviço de sangue num hospital na cidade de Leninegrado.
<b>1939</b> <b>1940</b>	Landsteiner, Wiener, Levine e Stetson descobrem o sistema Rh, e pouco depois é reconhecido o seu papel como principal responsável de reações transfusionais.
<b>1943</b>	J.F.Loutit e P.L.Mollison introduzem a solução de ácido citrato dextrose, que permitiu prolongar o período de conservação do sangue, reduzir o volume de solução anticoagulante e transfundir maiores volumes de sangue. P. Beeson descreve a transmissão da hepatite por transfusão.
<b>1945</b>	Coombs, Mourant e Race descrevem a utilização da solução de antiglobulina para identificação de anticorpos irregulares.
<b>1950</b>	Desenvolvimento por C. Walter e W.P. Murphy dos sacos de colheita de sangue em material plástico para substituição dos frascos de vidro.
<b>1957</b>	A American Association of Blood Banks (AABB [mais tarde Association for the Advancement of Blood & Biotherapies]) constitui um Comité para conduzir inspeções e creditações nos serviços de sangue.
<b>1964</b>	A plasmaferese é introduzida como um meio de colheita de plasma para fracionamento.
<b>1967</b>	Comercialização da imunoglobulina Rh para prevenção da doença hemolítica do recém-nascido em mulheres Rh negativas.
<b>1971</b>	Introdução do teste para identificação do antígeno de superfície do vírus da Hepatite B [Ac HBc T].
<b>1981</b>	Primeiro caso reportado de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.
<b>1983</b>	Solução aditiva prolonga a viabilidade dos eritrócitos até 42 dias.
<b>1985</b>	A Food and Drug Administration (FDA) aprova o primeiro teste para a deteção de anticorpos para o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH/HIV), por ensaio imunoenzimático.
<b>1990</b>	Introdução do teste para determinação do vírus da Hepatite.
<b>1992</b>	Introdução do primeiro teste para determinação do anticorpo VIH-1 e anticorpo VIH-2.
<b>1996</b>	Implementação do teste para o Antígeno P24 do VIH/HIV , reduzindo assim o período de janela.
<b>2002</b>	Identificação da transmissão do Vírus West Nile por transfusão. Aprovação pela FDA dos testes para amplificação dos ácidos nucleicos do VIH/HIV e Vírus da Hepatite C.

Nota. Fonte: Recuperado de Portal da “Association for the Advancement of Blood & Biotherapies”, 2024, <https://www.aabb.org/highlights-history>.

Em Portugal a Portaria n.º 11:081 do Diário do Governo de 1 de setembro de 1945, estabeleceu a importância de assegurar a satisfação das necessidades de abastecimento da transfusão em contexto de guerra.

Verificou-se, contudo, que a transfusão enquanto ato terapêutico foi acompanhada dum prática de comercialização com implicações quer na disponibilidade, como na qualidade do sangue e dos componentes sanguíneos. Face à preocupação com a necessidade de regulação e controlo do setor, foi criado o Instituto Nacional de Sangue conforme redação do Decreto-Lei n.º 41 498 de janeiro de 1958. Dotado de personalidade jurídica e com autonomia administrativa e técnica, foram-lhe atribuídas as funções de coordenar, orientar e fiscalizar os serviços de sangue, bem como de desenvolver atividades de investigação e promoção da educação na área da medicina transfusional.

As dificuldades mantidas e inerentes à problemática gerada pela comercialização do sangue, associadas à ausência de políticas concretas, conduziram a que por Despacho de 7 de julho de 1976 da Secretaria de Estado da Saúde, fosse criada a Rede Nacional de Transfusão Sanguínea (composta pelos então Centros Regionais de Sangue de Lisboa, Porto e Coimbra e pelos serviços de transfusão hospitalares), com reestruturação do Instituto Nacional do Sangue. A nova estratégia visava a criação dum Serviço Nacional de Sangue, na qual estariam incluídos todos os órgãos e instituições nacionais e regionais, cujos princípios descritos na Tabela 2.2 se encontravam sob a égide dos direitos fundamentais consagrados na Constituição Portuguesa, no que diz respeito à proteção da saúde dos cidadãos.

**Tabela 2.2** Princípios orientadores do Serviço Nacional de Sangue português.

– Garantia da gratuidade total nos recursos à terapêutica pelo sangue e seus componentes.
– Garantia de acesso de todos os doentes à utilização terapêutica do sangue.
– Atribuição do direito à utilização apenas em função do estado de doença, e excluindo-se quaisquer outros condicionamentos.
– Ausência de qualquer direito de posse sobre o sangue.
– O sangue doado é destinado à comunidade, assegurando a conservação e correta utilização de acordo com os mais elevados padrões e sem qualquer discriminação.
– O Estado, por intermédio das instituições que lhe são próprios, assegura os meios necessários à obtenção, conservação, preparação, aproveitamento e correta utilização do sangue.
– O dever de doar sangue pelos cidadãos que reúnam as condições de elegibilidade, contribuindo para a disponibilidade e suficiência do sangue.

*Nota.* Fonte: Adaptado do Despacho de 7 de Julho de 1976. Ministério dos Assuntos Sociais - Secretaria de Estado da Saúde, 1976, pp. 4698, 4699.

No que se refere ao princípio de proteção da saúde dos cidadãos importa destacar o conhecimento do risco de transmissão de agentes infecciosos por via da transfusão sanguínea. Tal determinou o desenvolvimento de testes de rastreio laboratorial. Os algoritmos de rastreio tiveram profunda revisão aquando da transmissão de agentes emergentes, como

foi o caso do VIH/HIV no início dos anos 80 do século XX. Na colheita de sangue total e componentes sanguíneos, esta estratégia não envolve apenas algoritmos laboratoriais, mas também a entrevista de rastreio, períodos de seroconversão e tempos de suspensão de dadores.

A importância da segurança transfusional, ganhou assim um novo impulso e os desafios gerados, conduziram a uma mudança do paradigma. A Lei n.º 25/89 de 2 de agosto, constituiu um marco ao decretar por um lado, a proibição da comercialização do sangue e por outro, ao estabelecer a criação e as atribuições do Instituto Português do Sangue (IPS). Ao IPS competia planear, coordenar, orientar e fiscalizar a atividade dos serviços de transfusão sanguínea dos hospitais e deste modo garantir não só a suficiência, mas também a correta utilização do sangue a nível nacional.

Na Tabela 2.3 apresenta-se a evolução histórica do regime jurídico aplicável ao Instituto Português do Sangue e Transplantação, I.P. (IPST), nos termos do qual foram fundidos o Instituto Português do Sangue, os Centros de Histocompatibilidade de Lisboa, Coimbra e Porto, o Centro Nacional de Dadores de Células Estaminais de Medula Óssea de Sangue Periférico ou de Cordão Umbilical (CEDACE), o Banco Público de Sangue do Cordão Umbilical (LUSOCORD), registando-se ainda, com exceção das auditorias de regulação, a absorção das competências da extinta Autoridade para os Serviços de Sangue e da Transplantação.

**Tabela 2.3** Marcos na evolução do regime jurídico na área da medicina transfusional em Portugal.

<b>Decreto-Lei n.º 25/89, de 2 de agosto</b> - Criação do Instituto Português de Sangue (IPS) e extinção do Instituto Nacional de Sangue - obrigatoriedade da dádiva voluntária e não remunerada.
<b>Decreto-Lei n.º 294/90, de 21 de setembro</b> - Estabelece a estrutura organizacional, atribuições e competências do (IPS), e da Rede Nacional de Transfusão de Sangue.
<b>Portaria n.º 901/94 de 6 de outubro</b> - Determina as áreas de atuação regional dos Centros Regionais de Sangue de Lisboa, Porto e Coimbra.
<b>Decreto-Lei n.º 270/2007 de 26 de julho</b> - Aprova a estrutura orgânica do IPS, face à crescente regulação europeia em matéria de segurança transfusional.
<b>Portaria n.º 811/2007 de 27 de julho</b> - Aprova os estatutos do IPS.
<b>Decreto Lei n.º 124/2011, de 29 de dezembro</b> - Estabelece a Lei orgânica do Ministério da Saúde.
<b>Decreto-Lei n.º 39/2012 de 16 de fevereiro</b> - Aprova a orgânica do IPST.
<b>Portaria n.º 165/2012 de 22 de maio</b> - Determina a organização interna do IPST e aprova os seus Estatutos.

O IPST, enquanto Instituto Público integrado na administração indireta do Estado, está dotado de autonomia técnica, administrativa, financeira, prossegue as atribuições do Ministério da Saúde, com a missão de garantir e regular a atividade da medicina transfusional e da transplantação e com jurisdição em todo o território nacional. Atento o papel da Direção-Geral da Saúde (DGS), enquanto autoridade competente, é também de a mencionar, pois, prossegue a atribuição de autorização das unidades, serviços e processos relativos ao sangue

humano e componentes sanguíneos, com missão de regulamentar e controlar o cumprimento dos padrões de qualidade e segurança das atividades relativas à dádiva, colheita, análise, processamento, preservação, armazenamento e distribuição de sangue humano e componentes sanguíneos, sem prejuízo da articulação com a Inspeção-Geral das Atividades em Saúde, em matéria de fiscalização e inspeção.

O Conselho da Europa foi fundado em 1949, tendo como um dos seus princípios fundadores, a cooperação entre Estados como modo de promoção da melhoria da qualidade de vida dos cidadãos. No campo da transfusão a cooperação iniciou-se logo em 1950 sob a égide do *European Committee (Partial Agreement) on Blood Transfusion* (CD-P-TS) (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare [EDQM], 2024a). Seguiram-se a redação de diversos acordos, que estabeleceram a base para um programa de transfusão sanguínea do Conselho da Europa, com o objetivo de garantir a qualidade e segurança do sangue, componentes e derivados sanguíneos. A estes acordos, sucederam-se a publicação de diversas recomendações, relativas a aspetos éticos, sociais, científicos e de formação na área da transfusão.

O trabalho na Recomendação n.º (95) 15 foi iniciado em 1986, quando o Comité de Especialistas em Garantia de Qualidade em Serviços de Transfusão de Sangue do Conselho da Europa, publicou propostas sobre garantia de qualidade em serviços de transfusão de sangue. Com base nestas propostas o Comité produziu em 1995, um guia completo sobre componentes sanguíneos designado “*Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components*”. O sucesso imediato e a aceitabilidade deste guia foi tal que o Comité o integrou como apêndice técnico à Recomendação N.º R (95) 15, sob o princípio da sua revisão periódica a fim de o mesmo poder refletir o progresso técnico científico (EDQM, 2023, pp. 14–17).

A *European Pharmacopoeia (Ph. Eur.)* é fundada em 1964 com o objetivo de estabelecer padrões de qualidade e segurança para os medicamentos na Europa. Em 1996 é criado o *European Directorate for the Quality of Medicines*, atualmente designado EDQM, e integrado no Conselho da Europa, que assume a responsabilidade pela gestão da *Ph. Eur.* Em 2006 o EDQM passa a assumir também a responsabilidade pelas atividades de transfusão de sangue e transplantação de órgãos (EDQM, 2024b).

No quadro do tratado da União Europeia, sob o princípio de garantia dum elevado nível de proteção humana, a Comissão Europeia identificou em 1994 a necessidade duma estratégia em matéria de sangue. Esta estratégia visava o reforço da confiança na segurança da cadeia transfusional e, simultaneamente a promoção da autossuficiência na Comunidade Europeia (Comissão das Comunidades Europeias, 1997). Seguiu-se a emissão dum parecer pelo

Comité Económico e Social Europeu, a par dum conjunto de Resoluções, que conduziram à redação da Diretiva 2002/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho. Esta Diretiva por via dum conjunto de premissas descritas na Tabela 2.4, estabeleceu normas de qualidade e segurança, em todas as etapas, desde a dádiva à transfusão, com vista a garantir o mesmo nível de qualidade e segurança do sangue e componentes sanguíneos a todos os cidadãos, e com salvaguarda dos Estados Membros poderem introduzir medidas de proteção mais estritas.

**Tabela 2.4** Premissas das políticas para os serviços de sangue de acordo com a Diretiva 2002/98/CE.

- 
- Existência dum mecanismo de designação, autorização, acreditação ou licenciamento, que assegure que as atividades são realizadas em conformidade com os requisitos definidos.

---

  - Organização de inspeções pelas entidades competentes de cada um dos Estados Membros a fim de assegurar o cumprimento dos requisitos.
  - Qualificações adequadas dos recursos humanos.

---

  - Existência de sistemas de qualidade nos serviços de sangue, abrangendo todas as áreas de atividade, tomando em consideração os princípios das boas práticas de fabrico, desenvolvidas e atualizadas de acordo com os conhecimentos científicos e técnicos.

---

  - Existência dum sistema de rastreabilidade do dador ao recetor e vice-versa.

---

  - Existência dum sistema de notificação de reações e incidentes adversos graves.

---

  - Dádiva voluntária e não remunerada.

---

  - Garantia da proteção de dados e confidencialidade.

---

  - Todas as dádivas devem ser analisadas de acordo com um conjunto de requisitos base.
- 

*Nota.* Fonte: Adaptado da Diretiva 2002/98/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho Europeu, de 27 de janeiro de 2003.

À publicação da Diretiva 2002/98/CE seguiram-se um conjunto de Diretivas, identificadas na Tabela 2.5, as quais ao especificar requisitos técnicos, visam assegurar a eficaz implementação pelos Estados Membros.

**Tabela 2.5** Diretivas Europeias da Comissão para dar execução à Diretiva 2002/98/CE.

---

**Diretiva 2004/33/CE da Comissão de 22 de março de 2004** – Dá execução à Diretiva 2002/98/CE, ao estabelecer requisitos técnicos para o sangue e componentes sanguíneos, com o objetivo de prevenir a transmissão de doenças, no que respeita à elegibilidade dos dadores de sangue e plasma e ao rastreio das dádivas de sangue.

---

**Diretiva 2005/61/CE da Comissão de 30 de setembro de 2005** – Dá execução à Diretiva 2002/98/CE, ao estabelecer os requisitos para a rastreabilidade e notificação das reações e incidentes adversos graves.

---

**Diretiva 2005/62/CE da Comissão de 30 de setembro de 2005** – Dá execução à Diretiva 2002/98/CE, ao estabelecer normas e especificações a que os sistemas de qualidade dos serviços de sangue devem observar.

---

**Diretiva (UE) 2016/1214 da Comissão de 25 de julho de 2016** – Revê a Diretiva 2005/62/CE, no que se refere a normas e especificações do sistema de qualidade dos serviços de sangue os quais devem considerar as diretrizes de boas práticas desenvolvidas pela Comissão Europeia em colaboração com o European Directorate for The Quality of Medicines & Healthcare.

---

No que se refere aos sistemas de qualidade, a Diretiva 2002/98/CE determinou que, conforme aplicável, fossem seguidos os princípios inerentes às Boas Práticas de Fabrico / *Good Manufacturing Practices* (GMP), estabelecidos na Diretiva 2001/83/CE relativa aos requisitos de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos. De igual modo, determinou a necessidade de definição de normas e especificações comunitárias para os referidos sistemas de qualidade, o que foi concretizado com a publicação da Diretiva 2005/62/CE mantendo-se, no entanto, a necessidade de existência de diretrizes que sustentassem a interpretação das referidas normas e especificações.

À publicação da Diretiva 2002/98/CE e da sua adoção pela Comissão Europeia em janeiro de 2003, decorre que o EDQM e a UE iniciaram em estreita proximidade o desenvolvimento de Diretrizes de Boas Práticas / *Good Practices Guidelines* (GPG). A elaboração das GPG incluiu consultas públicas substanciais, dando às partes interessadas a oportunidade de comentar a versão preliminar (EDQM, 2023, pp. 14-17).

Após a adoção das GPG pela Comissão Europeia, a Diretiva (UE) 2016/1214 da Comissão estabeleceu por um lado, a necessidade dos Estados Membros emitirem diretrizes consistentes com as GPG, e por outro, garantirem que os Serviços de Sangue e Medicina Transfusional observem as normas e especificações estabelecidas nessas diretrizes nos seus sistemas de qualidade.

A adoção das GPG pelo CD-P-TS do Conselho da Europa, ocorre durante a sessão plenária de novembro de 2019 (EDQM, 2019). As GPG constituem parte integrante da 19ª e edições seguintes do “*Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components*” Anexo à Recomendação N.º R (95) 15 e referido neste texto como “guia EDQM”. O guia EDQM abrange todos os componentes sanguíneos preparados nos Serviço de Sangue, com exceção dos destinados ao fracionamento / inativação de unidades de plasma, cujas especificações técnicas e regulatórias estão endereçadas à *Ph Eur*.

O guia EDQM pode ser interpretado como um Guia de Boas Práticas em Serviços de Sangue e Medicina Transfusional, segundo o qual o âmbito dos sistemas de qualidade está sumariamente identificado na Tabela 2.6.

**Tabela 2.6** Tópicos dos sistemas de qualidade em Serviços de Sangue e Medicina Transfusional.

– Gestão da qualidade, políticas e objetivos	– Gestão de contratos
– Pessoas e organização	– Controlo de alterações
– Materiais, instalações e RMM	– Gestão do risco
– Documentos e registos	– Não conformidades
– Controlo de qualidade	– Hemovigilância e rastreabilidade
– Indicadores de qualidade	– Auditorias e melhoria

*Nota.* Fonte: Adaptado do “*Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components*”, EDQM, 2023.

Concretamente no âmbito deste trabalho, do conjunto de recomendações vinculativas estabelecidas no guia EDQM (2023), destacam-se nomeadamente a necessidade dos serviços definirem e implementarem políticas de qualificação das instalações e dos recursos de monitorização e medição (RMM), a par da validação dos processos, dos sistemas e testes laboratoriais, que por via da sua operacionalização permitam garantir a conformidade com o uso pretendido e com as normas e especificações estabelecidas [EDQM secção GPG 1.2.11]. De igual modo, é recomendada a validação de todos os procedimentos, materiais e RMM que possam de algum modo influenciar a qualidade e segurança do sangue e componentes sanguíneos, a qual deverá ocorrer em intervalos de tempo regulares, ou de acordo com os resultados observados [EDQM secção GPG 1.2.10].

É recomendado que os RMM sejam qualificados, calibrados e mantidos adequados ao uso pretendido [EDQM secção GPG 4.1.1], devendo para a validação dos processos ser apenas utilizados RMM qualificados, com retenção dos resultados [EDQM secção GPG 4.1.3].

Concretamente no que se refere a RMM críticos, a recomendação é que os mesmos sejam sujeitos a manutenção regular e planeada, de acordo com as instruções dos fabricantes, para deteção e prevenção de erros, contribuindo para manter o ótimo estado funcional de RMM [EDQM secção GPG 4.1.4].

As balanças e outros RMM devem assegurar a precisão e intervalos de medição adequados, serem sujeitos a calibração e verificação periódicas, com retenção dos respetivos registos, incluindo eventuais valores observados antes de qualquer ajustamento. No que se refere aos relatórios de calibração, estes devem incluir classes de exatidão do RMM a calibrar e assegurar a rastreabilidade a padrões nacionais, sendo revistos e assinados para demonstrar a sua aceitação e conforme aplicável, avaliar o impacto face aos resultados observados [EDQM secção GPG 4.1.21].

Salvaguarda ainda a necessidade da garantia da adequação dos programas implementados para calibração de RMM e dos recursos humanos qualificados que permitam a sua correta implementação [EDQM secção GPG 4.7.2.1].

De acordo com o mesmo, devem estar estabelecidos e implementados planos para monitorização dos RMM. A periodicidade deve atender à criticidade de cada um dos processos de medição no qual os RMM se encontram integrados. Em face dos resultados de monitorização, os serviços devem adotar as ações necessárias, as quais devem estar documentadas em procedimentos de atuação. São exemplos a notificação dos recursos humanos, a correção e avaliação do risco da qualidade e segurança do sangue e componentes sanguíneos [EDQM secção GPG 4.7.2.3].

É recomendado que os procedimentos para calibração e monitorização sejam baseados em normativos internacionalmente reconhecidos, e que face aos resultados observados, o estado dos RMM seja facilmente identificável [EDQM secção GPG 4.7.2.2].

No enquadramento do fabrico de produtos farmacêuticos, tais como medicamentos de uso humano, importa referir o papel do *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S), sendo a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) o seu representante nacional, inicialmente designado Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento.

Estabelecido em 1995 como extensão da *Pharmaceutical Inspection Convention*, o PIC/S resultou da necessidade dum acordo de cooperação internacional entre autoridades reguladoras, na área do medicamento, concretamente com o objetivo de harmonizar os critérios segundo os quais seriam realizadas atividades de inspeção a sistemas de qualidade e implementação de GMP (PIC/S, n.d.). Consciente da ausência dum guia de GMP dedicado a Serviços de Sangue, a par da necessidade da garantia da qualidade e segurança dos componentes sanguíneos, o PIC/S iniciou em 1996, o desenvolvimento dum guia de GMP específico para estes serviços: PE 005 “*PIC/S Good Practice Guidelines for Blood Establishments and Hospital Blood Banks*”, complementar ao PE 009 “*PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products*”.

O PE 005 na sua mais recente versão (PIC/S, 2021) deu continuidade ao processo de harmonização entre GMP e GPG em Serviços de Sangue e Medicina Transfusional, e estabelece a equivalência entre ambas as designações. A adoção do termo depende da jurisdição nacional, independentemente do objetivo se destinar a matéria-prima para o fabrico de derivados do plasma humano ou para transfusão. Nos Serviços de Sangue que integrem programas para fracionamento ou inativação do plasma, aplicam-se ainda nas fases de processamento, armazenamento e transporte, os requisitos estabelecidos no Anexo 14 “*Manufacture of Products derived from Human Blood and Human Plasma*” do PE 009, os quais podem ser entendidos, também, como extensão aos requisitos do EDQM e requisitos legais (PIC/S, 2023).

Outra referência importante no âmbito da medicina transfusional, é o projeto “*Optimal Blood Use*” que publicou em 2010, e em diversas línguas Europeias, incluindo o português o “Manual para Uso Ótimo do Sangue - Apoio para uso clínico seguro, eficaz e eficiente do sangue na Europa” (EU Optimal Blood Use, 2010). Este projeto envolveu o contributo de vários especialistas europeus e propôs fornecer orientações e recursos para iniciar o desenvolvimento dum sistema de qualidade para o processo transfusional clínico. Os hospitais devem estar em condições de demonstrar que a sua prática de transfusão de sangue

é segura, clinicamente eficaz e eficiente. Fora do âmbito deste projeto, ficaram a colheita, o processamento ou testes sanguíneos, prática técnica de banco de sangue, assim como a preparação e utilização de derivados do plasma humano, uma vez que estes produtos são produtos farmacêuticos licenciados e regidos por outra legislação da UE. Este guia pode ser entendido como não mandatário, sendo complementar com a transposição de Diretivas da UE e restante legislação em vigor.

Em Portugal, a transposição da Diretiva 2002/98/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de Janeiro de 2003, da Diretiva 2004/33/CE, da Comissão, de 22 de Março de 2004, e das Diretiva 2005/61/CE e Diretiva 2005/62/CE, da Comissão, de 30 de Setembro de 2005, para o regime jurídico nacional iniciou-se com a publicação do Decreto-Lei n.º 267/2007, de 24 de julho.

O Decreto-Lei n.º 267/2007, de 24 de julho estabelece o regime jurídico da qualidade e segurança do sangue humano e componentes sanguíneos, exigências técnicas, requisitos para a rastreabilidade e a notificação de reações e incidentes adversos graves, bem como normas e especificações, relativas ao sistema de qualidade dos serviços de sangue, aplicando-se aos Serviços de Sangue com as necessárias adaptações aos Serviços de Medicina Transfusional.

O Decreto-Lei n.º 185/2015, de 2 de setembro procede à segunda alteração e república o Decreto-Lei n.º 267/2007, de 24 de julho, com o novo enquadramento orgânico do IPST e da DGS, resultante da extinção da Autoridade para os Serviços de Sangue e da Transplantação, e transpõe a Diretiva 2014/110/UE, da Comissão, de 17 de dezembro de 2014, relativa à alteração do tempo de suspensão de dadores de sangue em zona de risco do vírus da febre do Vale do Nilo.

Por sua vez o Decreto-Lei n.º 86/2017, de 27 de julho, procede à terceira alteração do Decreto-Lei n.º 267/2007, de 24 de julho transpondo para a ordem jurídica interna a Diretiva (UE) n.º 2016/1214, da Comissão, de 25 de julho de 2016, relativa às normas e especificações dos sistemas de qualidade.

No âmbito das suas competências, ao IPST e à DGS competem a publicação de documentos normativos, os quais estabelecem medidas e diretrizes que devem ser seguidas pelos Serviços de Sangue e Medicina Transfusional, encontrando-se algumas das quais identificadas na Tabela **2.7**. É exemplo designadamente a transposição da Diretiva (UE) 2016/1214 da Comissão, relativa à emissão por cada um dos Estados Membros de diretrizes consistentes com as GPG, da qual decorreu a publicação da Norma n.º 21/2017 de 17 de outubro da DGS.

**Tabela 2.7** Documentos normativos emitidos pelo IPST e/ou DGS.

<b>Circular normativa n.º 7 /CN-IPS/04, de 2 de agosto de 2004</b> - Leucoredução do sangue total e dos componentes eritrocitários e plaquetários homólogos.
<b>Norma n.º 21/2017 da DGS, de 17 de outubro</b> - Especificações do Sistema de Qualidade dos Serviços de Sangue e Serviços de Medicina Transfusional.
<b>Circular normativa conjunta n.º 1/IPST/DGS, de 28 de janeiro 2020</b> - Procedimentos de <i>lookback</i> e <i>traceback</i> .
<b>Circular normativa n.º 001/CN-IPST/2020, de 6 de março</b> - Plano de Contingência para a sustentabilidade e segurança do fornecimento de sangue e componentes sanguíneos durante o surto de COVID-19.
<b>Circular normativa n.º 002/CN-IPST/2020, de 12 de maio</b> - Plasma Convalescente COVID-19 para transfusão. Procedimento para colheita, análise, processamento, armazenamento, distribuição e monitorização de resultados de Plasma Convalescente COVID-19. <b>Atualmente sujeita à 11.ª atualização.</b>
<b>Norma da DGS n.º 009/2016 de 19/09/2016 atualizada a 19/03/2021</b> - Seleção de Pessoas Candidatas à Dádiva de Sangue com Base na Avaliação de Risco Individual.

Se a implementação e manutenção dos sistemas de qualidade visa por um lado, constituir um elemento-chave para garantir a eficaz implementação das boas práticas, dum modo harmonizado por cada um dos Estados Membros, permite por outro, a avaliação da conformidade dos sistemas implementados com os requisitos especificados. Com o objetivo de uniformizar as regras segundo as quais, cada um dos Estados Membros deve realizar atividades de inspeção nos Serviços de Sangue e Medicina Transfusional, e à semelhança do PIC/S, foi criado em 2006 o *European Blood Inspection System* (EuBIS), que definiu um conjunto de normas e critérios com principal enfoque nos pontos críticos da implementação das boas práticas (EuBIS, 2018).

De facto, pese embora a obrigação do cumprimento das Diretivas Europeias por cada um dos Estados Membros, as diferentes realidades socioeconómicas dos sistemas nacionais de saúde, permitiram a existência de modelos de Serviços de Sangue e Medicina Transfusional diferentes, resultando numa falta de harmonização na implementação dos seus sistemas de gestão da qualidade. Isto mesmo foi demonstrado nos resultados do inquérito, realizado em 2012, “*Quality management system implementation in European blood establishments*” pelo EDQM aos membros do Conselho da Europa (EDQM, 2015, pp. 37–40).

Verificou-se que de entre as abordagens possíveis se destacam os princípios das GMP equivalentes às GPG, de acordo com a jurisdição de cada país, as Boas Práticas Laboratoriais / *Good Laboratory Practices* (GLP), o guia EDQM e os normativos da *International Organization for Standardization* (ISO). Neste campo, destaca-se a ISO 9001 “Sistemas de Gestão da Qualidade: Requisitos”, e em menor frequência a ISO 15189 “Laboratórios clínicos: Requisitos para a qualidade e competência” e a ISO/IEC 17025 “Requisitos gerais de competência para laboratórios de ensaio e calibração”.

Em Portugal, são quarenta as entidades autorizadas pela DGS em matéria de qualidade e segurança para as atividades com sangue e componentes sanguíneos (DGS, 2024). Destas, dezanove têm os seus sistemas de gestão da qualidade certificados de acordo com a abordagem NP EN ISO 9001 (IPQ, 2015b), não existindo qualquer entidade acreditada pela NP EN ISO/IEC 17025 (IPQ, 2018) ou pela NP EN ISO 15189 (IPQ, 2014a) (Instituto Português de Acreditação, I.P. [IPAC], 2023). De referir ainda, que quatro das entidades adotaram o Manual de Standards para Unidades de Sangue da DGS, o qual se encontra integrado no modelo de acreditação para as Instituições do Serviço Nacional de Saúde.

## **2.2 A Metrologia**

### **2.2.1 A “medição” e “sistema de medição”**

A medição segundo o Vocabulário Internacional de Metrologia (VIM) é um “processo de obtenção experimental dum ou mais valores que podem ser, razoavelmente, atribuídos a uma grandeza”. Neste âmbito, importa considerar o conceito de grandeza como a “propriedade dum fenómeno, dum corpo ou duma substância, que pode ser expressa quantitativamente sob a forma dum número e duma referência”, sendo a mensuranda a “grandeza que se pretende medir” (Instituto Português da Qualidade [IPQ] & Instituto Nacional de Metrologia, 2012 [INMETRO], n. 2.1; 1.1; 2.3). Atenta-se que para a definição da mensuranda é necessário o conhecimento não apenas da natureza da grandeza, como também do estado em que a mesma se encontra. Caso na determinação da mensuranda, se registre alteração à sua definição inicial, então a grandeza a ser medida pode diferir da mensuranda inicialmente definida.

O VIM define por sistema de medição o “conjunto dum ou mais instrumentos de medição e frequentemente outros dispositivos, compreendendo, se necessário, reagentes e fontes de alimentação, montado e adaptado para fornecer informações destinadas à obtenção dos valores medidos, dentro de intervalos especificados para grandezas de naturezas especificadas” (IPQ & INMETRO, 2012, n. 3.2). Por analogia, o processo de medição corresponde à transformação dum sinal de entrada, num resultado de medição, sendo por inerência sujeito ao efeito das variáveis introduzidas pela definição da grandeza, pelo procedimento de medição subjacente; de acordo com o princípio de medição e método de medição; pelo sistema de medição especificado e pelas condições em que o mesmo decorre (IPQ, 2005a, n. 7.2; Ribeiro, 2006, pp. 24–29).

A afetação do resultado da medição por cada um dos elementos, deriva no pressuposto de que o mesmo é uma estimativa do valor da mensuranda e conseqüentemente, pode ser expresso por um único valor medido e uma incerteza de medição, ou se a mesma se considere

desprezável, apenas com um único valor medido (IPQ & INMETRO, 2012, n. 2.9). A incerteza de medição permite garantir a rastreabilidade dos resultados da medição, e deste modo demonstrar o nível de exatidão e confiança dos mesmos, assumindo por isso relevância na tomada de decisões face aos resultados obtidos (Neves, Silva, Galhardo, Ferreira, Trommer & Damasceno (2017), p. 36). Na Tabela 2.8 estão identificados alguns exemplos de processos de medição.

**Tabela 2.8** Exemplos de processos de medição.

Medição da pressão arterial e da frequência cardíaca	Medição da dimensão dum objeto	Medição da potência e pressão
Contagem do tempo	Medição da radiação	Medição do volume

## 2.2.2 Organização do sistema global da metrologia

Com a revolução francesa e o aparecimento do sistema métrico decimal no século XVIII, alterou-se o paradigma dum sistema de medição, no essencial caracterizado pela adoção de referências a nível local, donde a impossibilidade da realização de comparações entre resultados, ou entre formas de expressão dos mesmos.

A adesão dum número cada vez maior de países ao sistema métrico, a que se associou uma relação de dependência e falta de harmonização inerente à realização de cópias para os padrões nacionais de cada um dos países aderentes, conduziu a que em 1875 fosse realizada uma conferência diplomática, a Convenção do Metro, na qual Portugal foi um dos dezassete países signatários.

Na Convenção do Metro foi decidida a fundação dum Comité Científico e permanente, o *Bureau International des Poids et Mesures* (BIPM), organização intergovernamental, financiada pelos países signatários, com o objetivo de se estabelecer um acordo comum para os fundamentos dum sistema de medições, que fosse único, coerente e com aplicação internacional.

A organização BIPM compreende a *Conférence Générale des Poids et Mesures* (CGPM); órgão plenário do BIPM, integrando membros dos 51 países signatários da Convenção do Metro; o *Comité International des Poids et Mesures* (CIPM); órgão que exerce a direção e fiscalização exclusiva do BIPM, atuando sob a autoridade da CGPM e composto por 18 membros de diferentes nacionalidades; e o órgão científico e administrativo, referido na prática como BIPM (Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico [OCDE] /BIPM, 2020, pp. 16–23).

A aplicação da metrologia em áreas específicas, ditou que fossem designados Comités Consultivos especializados, com o objetivo de cooperarem com o BIPM no desenvolvimento

científico. Atualmente são dez os Comitês Consultivos: o *Consultative Committee for Mass and Related Quantities* (CCM), o *Consultative Committee for Acoustics, Ultrasound and Vibration* (CCAUV), o *Consultative Committee for Thermometry* (CCT), o *Consultative Committee for Electricity and Magnetism* (CEM), o *Consultative Committee for Photometry and Radiometry* (CCPR), o *Consultative Committee for Length* (CCL), o *Consultative Committee for Time and Frequency* (CCTF), o *Consultative Committee for Ionizing Radiation* (CCRI), o *Consultative Committee for Units* (CCU) e o *Consultative Committee for Amount of Substance: Metrology in Chemistry and Biology* (CCQB).

Para além dos Comitês Consultivos a CIPM estabeleceu Comitês Conjuntos com organizações internacionais, com as quais partilha interesses comuns, designadamente: a ISO, a Organização Internacional de Metrologia Legal (OIML), a *International Electrotechnical Commission* (IEC), a *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC), o *Joint Committee for Guides in Metrology* (JCGM), o *Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine* (JCTLM), o *Joint Committee of the Regional Metrology Organizations and the BIPM* (JCRB) e a *International Network on Quality Infrastructure* (INetQI).

Da necessidade de garantir a eficaz implementação da metrologia a nível global, foi determinante a designação de Institutos Nacionais de Metrologia (INM). A colaboração entre os diferentes INM é assegurada através dos Organismos Regionais de Metrologia (ORM), que em estreita cooperação com o BIPM (mediante o JCRB), permitem a operacionalização dum Acordo de Reconhecimento Mútuo (*Mutuel Recognition Arrangement* (CIPM-ARM)).

O CIPM-ARM assinado em 1999 permitiu viabilizar a equivalência dos padrões de medição e dos certificados de calibração emitidos pelos INM e Institutos Designados. Num processo de total transparência com todas as partes interessadas, a atribuição de equivalências é condicionada à observância dum conjunto de premissas, de entre as quais se destaca, a implementação de sistemas de gestão da qualidade e demonstração de competência, com participação em programas de comparação internacional, regional e complementar (CIPM, 2023, p. 5).

Figura 2.1 representa a cobertura geográfica dos ORM, por inerência membros do JCRB: *European Association of National Metrology* (EURAMET), *Inter-American Metrology System* (SIM), *Asia Pacific Metrology Programme* (APMP), *Euro-Asian Cooperation of National Metrological Institutions* (COOMET), *Intra-Africa Metrology System* (AFRIMETS), e *Gulf Association for Metrology* (GULFMET). A GULFMET foi o ORM mais recentemente admitido, na sequência da Recomendação/43-1 do JCRB, da qual resultou a Decisão CIPM/110-13 (CIPM, 2021, p. 76).



**Figura 2.1** Organizações Regionais de Metrologia.

Fonte: Recuperado de “Portal GULFMET”, 2024, <https://www.gulfmnet.org/about-us>.

No âmbito da OIML, destaca-se ainda a existência de Organismos Regionais de Metrologia Legal (ORML), independentes da OIML, e entre si, os quais agrupam as Autoridades nacionais, com o objetivo de desenvolver a infraestrutura metrológica legal, promovendo a harmonização e liberalização de trocas comerciais nas respetivas regiões

De acordo com as regiões, os ORM podem ser também os ORML, como é o caso de AFRIMETS, COOMET, GULFMET e SIM. No caso da Europa, a EURAMET é o ORM, sendo a *European Cooperation in Legal Metrology* (WELMEC) o ORML. Na região da Ásia-Pacífico o ORM é o APMP, e o ORML o *Asia-Pacific Legal Metrology Forum* (APLMF) (BIPM et al., 2021, pp. 31, 32).

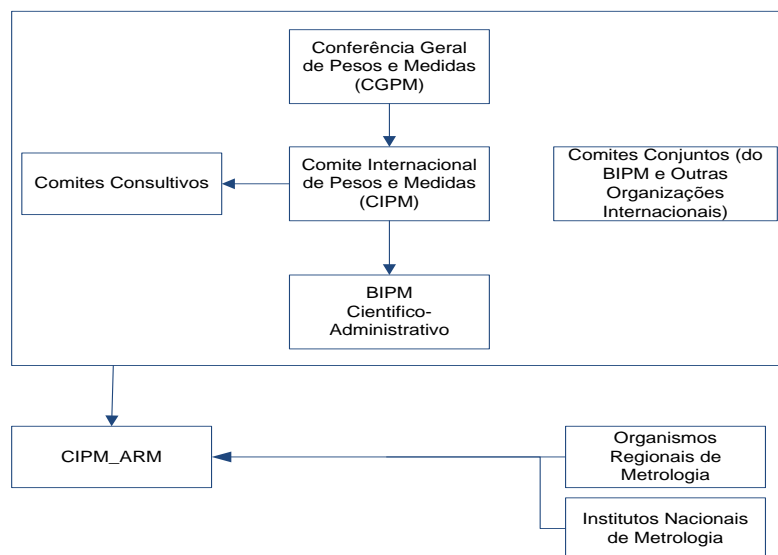
Em Portugal o Instituto Português da Qualidade (IPQ) é a Instituição Nacional de Metrologia. O IPQ é um Instituto Público integrado na administração indireta do Estado, nos termos da sua Lei orgânica aprovada pelo Decreto-Lei 71/2012, de 21 de março e alterada pelo Decreto-Lei 80/2014, de 15 de maio (IPQ, 2022a).

No domínio metrológico ao IPQ compete garantir o rigor e a exatidão das medições realizadas, assegurando a sua comparabilidade e rastreabilidade, a nível nacional e internacional, a realização, manutenção e desenvolvimento dos padrões das unidades de medida nos domínios da metrologia científica, da metrologia legal e da metrologia aplicada. Acrescem às suas atribuições, a participação na elaboração e revisão da regulamentação metrológica a nível europeu e internacional, e a promoção e elaboração da legislação nacional de controlo metrológico legal, a que se soma, a sua participação em projetos europeus e internacionais de investigação, desenvolvimento e inovação metrológica (IPQ, 2022b)

No âmbito do enquadramento regional, para além de assegurar a representação de Portugal como membro da EURAMET, o IPQ é membro da WELMEC. É ainda a Autoridade Nacional

para o Acompanhamento das Boas Práticas Laboratoriais no que se refere à realização de ensaios não clínicos e de estudos laboratoriais sobre substâncias químicas da OCDE, conforme Decreto-Lei n.º 95/2000, de 23 de maio e Decreto-Lei n.º 99/2000 de 30 de maio.

O Sistema Global de Metrologia representado na Figura 2.2 reproduz a infraestrutura técnica e administrativa através da qual, são assegurados a nível internacional os objetivos da metrologia, definida no VIM como a “ciência da medição e suas aplicações” (IPQ & INMETRO, 2012, n. 2.2. Os objetivos devem permitir a estabilidade das medições, através de modelos replicáveis e com resultados exatos, passíveis de comparação entre diferentes laboratórios e por último, consistentes perante o recurso a diversos métodos de ensaio ou calibração (BIPM & OIML, 2021, pp. 14- 15).



**Figura 2.2** Sistema Global de Metrologia.

Fonte: Adaptado de “The Case of the International Bureau of Weights and Measures”, do BIPM 2020, conforme citado no OCDE/BIPM 2020, p. 19.

Atenta-se ao papel da metrologia, a par da normalização, da acreditação e da avaliação da conformidade/desempenho, como componente chave da Infraestrutura da Qualidade, através da qual pode ser estabelecida uma abordagem holística e promotora do desenvolvimento sustentável (OCDE/BIPM, 2020, p. 43).

Em Portugal, a Infraestrutura nacional da Qualidade é representada pelo Sistema Português da Qualidade (SPQ), o qual integra os subsistemas de metrologia, normalização e acreditação. O IPQ é a entidade responsável pela coordenação do SPQ e de outros sistemas de qualificação regulamentar que lhe forem conferidos por Lei. Assim, o IPQ para além de INM é o Organismo Nacional de Normalização, sendo o IPAC o Organismo Nacional de Acreditação (IPQ, 2024; IPAC, n.d.).

### 2.2.3 Domínios da metrologia

A Metrologia está subdividida em três áreas de atuação, que se caracterizam por níveis de complexidade distintos, mas complementares: metrologia legal, metrologia científica e metrologia aplicada.

No domínio da metrologia científica o objetivo central é a realização física de unidades de medida e de constantes fundamentais, mediante o estudo, organização, manutenção e desenvolvimento de padrões e instrumentação com alta exatidão e baixa incerteza. A metrologia científica sendo desenvolvida pelos INM, é coordenada pelo BIPM. A metrologia aplicada assegura o controlo dos processos produtivos, mediante cadeias de rastreabilidade dos padrões a organismos nacionais e internacionais de metrologia, de que são exemplos a EURAMET, a Eurachem e a *European co-operation for Accreditation* (EA) (Redgrave & Howarth, 2008, pp. 13, 40–43). A metrologia legal enquadra as atividades inerentes ao estabelecimento dos requisitos legais, à definição da infraestrutura necessária (equipamentos e métodos), à avaliação da conformidade e vigilância, objetivando a proteção do consumidor, face a medições incorretas e numa perspetiva de mercado, segurança saúde e ambiente. A nível internacional atenta-se para o papel do BIPM e a OIML, que contribuem ativamente para a *International Regulatory Co-operation* (IRC).

A coordenação dos domínios da metrologia científica e aplicada é realizada pelo BIPM, competindo à OIML a harmonização dos requisitos no domínio da metrologia legal (OCDE & BIPM, 2020, p. 31).

### 2.2.4 Sistema internacional de unidades

O Sistema Internacional de Medidas (SI) foi estabelecido em 1960, por resolução adotada na 11.<sup>a</sup> reunião da CGPM, com o objetivo de definir um sistema de unidades que fosse prático, consistente, com aplicação global e transversal a diferentes áreas, sob o pressuposto de ser um sistema dinâmico que atenta à evolução científica e tecnológica (IPQ & INMETRO, 2021, p. 1, 2).

Em Portugal a adoção do SI foi formalizada com a publicação do Decreto-Lei n.º 427/83, de 7 de dezembro transpondo a Diretiva 80/181/CEE do Conselho, relativa à aproximação das legislações dos Estados Membros respeitantes às unidades de medida, revogando a anterior Diretiva 71/354/CEE.

O SI foi inicialmente constituído com base em seis, e mais tarde, sete grandezas base do Sistema Internacional de Grandezas (SIG) (Tabela 2.9), a partir das quais foram designadas unidades derivadas, resultantes de produtos de potências das unidades base. O SI contempla

ainda, os prefixos usados para múltiplos e submúltiplos decimais das unidades SI, as regras e os estilos convencionais para a apresentação das unidades SI.

**Tabela 2.9** Unidades de base do SI subjacentes ao Sistema de Internacional de Grandezas.

SIG _ Grandeza base		SI _ Unidade base	
Nome	Símbolo recomendados	Nome	Símbolo
comprimento	$l, x, r$	metro	m
massa	$m$	kilograma	kg
tempo	$t$	segundo	s
corrente elétrica	$I, i$	ampere	A
temperatura termodinâmica	$T$	kelvin	K
quantidade de matéria	$N$	mole	mol
intensidade luminosa	$I_v$	candela	cd

*Nota.* Fonte: Recuperado de “O Sistema Internacional de Unidades: Tradução Luso-Brasileira da 9ª Edição”, IPQ & INMETRO, 2021, p. 6.

A definição das unidades do SI foi ao longo da história, tradicionalmente associada a propriedades de artefactos, estados físicos específicos, condições experimentais ou constantes da natureza, impondo um limite fundamental à exatidão das realizações. Este condicionalismo, associado ao papel dos Institutos e Organismos de Metrologia na realização prática das definições e de garantia da rastreabilidade das medições às unidades do SI, foi determinante para a atualização das definições, conforme Resolução I adotada na 26ª reunião da CGPM realizada em 2018 (CGPM, 2018, pp. 472–474).

À Resolução adotada, segue-se a publicação da Diretiva (UE) 2019/1258 da Comissão, de 23 de julho de 2019, transposta para o regime jurídico nacional com a publicação do Decreto-Lei n.º 76/2020 de 25 de setembro. De acordo com esta nova abordagem, a definição das unidades do SI é sustentada em valores numéricos fixos e exatos, constantes fundamentais (Tabela 2.10), que se mantendo coerentes com as definições anteriormente estabelecidas, permitem estabelecer referências universais e com maior estabilidade e fiabilidade no longo prazo (IPQ & INMETRO, 2021, p. iii).

**Tabela 2.10** Constantes de definição das unidades SI.

Constante definidora	Símbolo	Valor numérico	Unidade
frequência da definição hiperfina do Cs	$\Delta\nu_{Cs}$	9 192 631 770	Hz
velocidade da luz no vácuo	$c$	299 792 458	$m s^{-1}$
constante de Plank	$h$	$6,626 070 15 \times 10^{-34}$	J s
carga elementar	$e$	$1,602 176 634 \times 10^{-19}$	C
constante de Boltzmann	$k$	$1,380 649 \times 10^{-23}$	J K <sup>-1</sup>
constante de Avogadro	$N_A$	$6,022 140 76 \times 10^{23}$	mol <sup>-1</sup>
eficácia luminosa	$K_{cd}$	683	lm W <sup>-1</sup>

*Nota.* Fonte: Recuperado de “O Sistema Internacional de Unidades: Tradução Luso-Brasileira da 9ª Edição”, IPQ & INMETRO, 2021, p. 4.

O processo de seleção das sete constantes de definição, considerou a possibilidade de qualquer unidade do SI puder ser expressa em função das constantes, seus produtos ou coeficientes. A ausência de incerteza pelas constantes definidoras, assegura que a realização prática das unidades possa apresentar a menor incerteza possível. Tendo sido revogadas as anteriores definições das unidades base do SI, as quais passaram a ser definidas de acordo com o descrito na Tabela 2.11.

**Tabela 2.11** Definições do SI de acordo com as constantes de definição.

Unidade base SI	Definição
<b>segundo</b>	“Definido tomando o valor numérico fixado da frequência do cézio, $\Delta\nu_{Cs}$ , a frequência da transição hiperfina do estado fundamental não perturbado do átomo de cézio 133, igual a 9 192 631 770 quando expressa em Hz, unidade igual a $s^{-1}$ ”.
<b>metro</b>	“É definido tomando o valor numérico fixado da velocidade da luz no vácuo, $c$ , igual a 299 792 458 quando expressa em $m s^{-1}$ , o segundo sendo definido em função de $\Delta\nu_{Cs}$ ”.
<b>kilograma</b>	“É definido tomando o valor numérico fixado da constante de Planck, $h$ , igual a $6,626\ 070\ 15 \times 10^{-34}$ quando expressa em J s, unidade igual a $kg\ m^2\ s^{-1}$ , o metro e o segundo sendo definidos em função de $c$ e $\Delta\nu_{Cs}$ ”.
<b>ampere</b>	“É definido tomando o valor numérico fixado da carga elementar, $e$ , igual a $1,602\ 176\ 634 \times 10^{-19}$ quando expressa em C, unidade igual a A s, o segundo sendo definido em função de $\Delta\nu_{Cs}$ ”.
<b>kelvin</b>	“É definido tomando o valor numérico fixado da constante de Boltzmann, $k$ , igual a $1,380\ 649 \times 10^{-23}$ , quando expressa em $J\ K^{-1}$ , unidade igual a $kg\ m^2\ s^{-2}\ K^{-1}$ , o quilograma, o metro e o segundo sendo definidos em função de $h$ , $c$ e $\Delta\nu_{Cs}$ ”.
<b>mole</b>	“Uma mole contém exatamente $6,022\ 140\ 76 \times 10^{23}$ entidades elementares. Este número, chamado de “número de Avogadro”, corresponde ao valor numérico fixado da constante de Avogadro, $N_A$ , quando expressa em $mol^{-1}$ ”.
<b>candela</b>	“É definida tomando o valor numérico fixado da eficácia luminosa duma radiação monocromática de frequência de $540 \times 10^{12}$ Hz, $K_{cd}$ , igual a 683, quando expressa em $lm\ W^{-1}$ , unidade igual a $cd\ sr\ W^{-1}$ ou $cd\ sr\ kg^{-1}\ m^{-2}\ s^3$ , o quilograma, o metro e o segundo sendo definidos em função de $h$ , $c$ e $\Delta\nu_{Cs}$ ”.

*Nota.* Fonte: Recuperado de “O Sistema Internacional de Unidades: Tradução Luso-Brasileira da 9ª Edição”, IPQ & INMETRO, 2021, pp. 6 – 10.

## 2.2.5 Vocabulários internacionais harmonizados e princípios em metrologia

À semelhança do SI, da necessidade de harmonização global da terminologia metrológica, a par da importância da clarificação dos termos e conceitos, decorrentes dum processo de transição duma abordagem metrológica baseada num modelo determinístico, para um modelo probabilístico, em 1984 é publicada a 1.ª edição do Vocabulário Internacional dos termos fundamentais e gerais em Metrologia, sob a égide do *Technical Advisory Group on Metrology* (TAG 4) da ISO, que integrava o BIPM, a IEC e a OIML, e tendo como fonte principal, a 2.ª edição do Vocabulário de Metrologia Legal publicado em 1978. No ano seguinte, é publicada pela então Direção-Geral da Qualidade, a versão portuguesa da 1ª edição internacional do VIM (IPQ, 2017, p. vii; IPQ & INMETRO, 2012, p. ii).

A 2ª edição do VIM foi publicada em 1993, tendo na sua revisão participado para além do BIPM, ISO e IEC, a IFCC, a *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) e *International Union of Pure and Applied Physics* (IUPAP). O IPQ publicou a versão portuguesa desta 2ª edição em 1994.

Em 1997 é criado o JCGM, presidido pelo BIPM e integrando, a ISO, o IEC, a IFCC, a OIML, a IUPAC, a IUPAP, a que se juntou em 2005 a Cooperação Internacional para a Acreditação de laboratórios. O JCGM integra dois *Working Group* com missões e atividades distintas. Ao *Working Group* 1 compete o desenvolvimento e promoção da utilização do “*Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement*” (GUM), cabendo ao *Working Group* 2 a responsabilidade pela manutenção e promoção da utilização do VIM, bem como, da adequação da terminologia metrológica a outras áreas (JCGM & BIPM, n.d.).

A evolução técnica e científica determinou a necessidade de revisão do VIM. A adequação dos conceitos fundamentais aos princípios da medição transversais a diferentes áreas de aplicação, excluindo conceitos com restrição a áreas específicas, e mantendo o alinhamento com as definições e conceitos subjacentes ao GUM. Mais do que um vocabulário, é entendido como um “dicionário terminológico que contém designações e definições dum ou mais campos de assunto específicos” (ISO 1078-1, 2000, p. 12). A 3.ª edição do VIM publicada em 2007, designado Vocabulário Internacional de Metrologia - Conceitos fundamentais e gerais e termos associados, passou a agregar um conjunto de diagramas de conceitos, a partir dos quais são estabelecidas relações entre os mesmos. Esta edição correspondeu à 1.ª edição conjunta ISO/IEC Guide 99, referenciada como JCGM 200:2008 e mais tarde republicada como JCGM 200:2012, decorrente de “correções menores” introduzidas em 2010.

Em face da necessidade de harmonização dos termos em metrologia nos países de língua portuguesa, foi estabelecido um importante entendimento entre os INM de Portugal e Brasil; o IPQ e o INMETRO. Este vocabulário foi viabilizado pelo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa assinado em 1990, e em vigor no Brasil e em Portugal desde 2009. De referir que à semelhança do IPQ, o INMETRO tinha já procedido à publicação de diversas traduções do VIM.

Assim, em 2012 é publicada a 1.ª edição luso-brasileira do VIM, com base na 3.ª edição internacional e nas alterações introduzidas em 2010. Pese embora o esforço de harmonização, 6% dos 410 termos utilizados são diferentes entre o Português Europeu e o Português do Brasil (Pellegrino, Cruz, Oliveira & Filipe, 2015).

Para além dos termos em língua portuguesa, esta edição luso-brasileira do VIM manteve a publicação dos termos originais em inglês e francês. Similarmente o Centro Espanhol de

Metrologia também publicou a tradução da edição do vocabulário com fins similares ao da edição luso-brasileira (IPQ & INMETRO, 2012, p. iv).

Apesar do VIM e do Vocabulário Internacional de Metrologia Legal (VIML) estarem sob responsabilidade de organizações distintas, JCGM e OIML, respetivamente, a cooperação tem permitido manter a coerência dos termos e dos requisitos, tendo inclusive a 3.<sup>a</sup> edição do VIM, sido integralmente adotada pelo VIML, que dado o seu âmbito de atuação integra ainda os termos constantes na ISO/IEC 17000 “Avaliação da Conformidade – Vocabulários e Princípios Gerais” (IPQ, 2017, p. vii; IPQ, 2005b).

Num Sistema Global de Metrologia a garantia da harmonização dos termos metrológicos entre os INM e os diferentes ORM é crítica, atendendo que a regulamentação nestes domínios transpõe os âmbitos nacionais, sendo aplicada a nível internacional.

Na Tabela 2.12 estão exemplificados alguns dos termos, e respetivas definições, transversais à análise metrológica.

**Tabela 2.12** Exemplos de definições transversais às análises metrológicas.

<b>Calibração</b>	“Operação que estabelece, sob condições especificadas, num primeiro passo, uma relação entre os valores e as incertezas de medição fornecidos por padrões e as indicações correspondentes com as incertezas associadas; num segundo passo, utiliza esta informação para estabelecer uma relação visando a obtenção dum resultado de medição a partir duma indicação” <sup>a</sup> .
<b>Ensaio</b>	“Determinação duma ou mais características dum material, produto ou processo. Esta operação aplica-se, nomeadamente, a equipamentos que geram uma ou mais grandezas” <sup>b</sup> .
<b>Erro de justeza (“bias”)</b>	“Estimativa dum erro sistemático” <sup>c</sup> .
<b>Erro máximo admissível</b>	“Valor extremo do erro de medição, com respeito a um valor de referência conhecido, admitido por especificações ou regulamentos para uma dada medição, instrumento de medição ou sistema de medição” <sup>d</sup> .
<b>Incerteza de medição</b>	“Parâmetro não negativo que caracteriza a dispersão dos valores atribuídos a uma mensuranda, com base nas informações utilizadas” <sup>e</sup> .

Nota. Fonte: <sup>a</sup>(IPQ & INMETRO, 2012, n. 2.39); <sup>b</sup>(IPAC, 2007, p. 2); <sup>c</sup>(IPQ & INMETRO, 2012, n. 2.18); <sup>d</sup>(IPQ & INMETRO, 2012, n. 4.26); <sup>e</sup>(IPQ & INMETRO, 2012, n. 2.26).

No âmbito das atividades realizadas pelos Serviços de Sangue e Medicina Transfusional, o guia EDQM determina a necessidade de serem asseguradas operações de confirmação metrológica, nomeadamente, a calibração e verificação regulares dos RMM utilizados em processos de medição e controlo (consultar Secção 2.1). Para melhor exemplificar a importância de cada um dos termos identificados na Tabela 2.12, nas ações realizadas por estes serviços, consideremos de seguida, o exemplo dum termómetro utilizado para monitorização da temperatura, e um frigorífico para conservação de unidades de eritrócitos sanguíneos.

A calibração do termómetro permite quantificar o erro de justeza e a incerteza de medição, os quais são comparados com o erro máximo admissível (EMA) (“tolerância”), definido pelo serviço, com base, por exemplo, no EMA atribuído por uma agência metrológica ou pelo fabricante, e que deve ser adequado ao uso pretendido. No caso do frigorífico para conservação de unidades de eritrócitos, a avaliação do seu desempenho é realizada por via dum ensaio de distribuição térmica. Para tal, é realizada uma avaliação da variação espacial da temperatura no interior da câmara, considerando a temperatura medida em cada ponto e a respetiva justeza e incerteza de medição, permitindo verificar nos pontos ensaiados e zona envolvente, se a variação da temperatura é, ou não, aceitável.

### 2.3 Recursos de Monitorização e Medição

De acordo com a NP EN ISO 9000 “Sistema de gestão da qualidade: princípios e vocabulário”, a monitorização corresponde à “determinação do estado dum sistema, dum processo, dum produto, dum serviço ou duma atividade”. A monitorização pressupõe a medição em diferentes fases ou intervalos de tempo, permitindo assim identificar a adequação dum determinado sistema face aos requisitos especificados (IPQ, 2015a, n. 3.11.3).

A ISO 10012 “Sistema de Gestão da Medição: Requisitos para Processos de Medição e Equipamentos de Medição” (IPQ, 2005a), considera que a extensão da atividade da monitorização deve ser ponderada face ao potencial risco resultante do incumprimento dos requisitos especificados. Na Tabela 2.13 encontram-se exemplificadas ações de monitorização em metrologia.

**Tabela 2.13** Exemplos de ações de monitorização.

Inquéritos/questionários	Monitorização dos sinais vitais
Comparação intra laboratorial	Monitorização de condições ambientais
Controlo estatístico de processos	Verificação intermédia de RMM

Ainda de acordo com a ISO 10012 os equipamentos de medição são os “instrumentos de medição, *software*, padrão de medição, materiais de referência ou aparelhos auxiliares ou uma das suas combinações, necessários para realizar um processo de medição” (2005a, n. 3.3).

No âmbito dos sistemas de gestão da qualidade, a ISO 9001, na sua 5.<sup>a</sup> edição publicada em 2015, altera a anterior designação de equipamentos de monitorização e medição para RMM. A alteração referida, resulta da adequação do normativo a todo o tipo de recursos que possam ser utilizados para suportar os métodos de monitorização e de medição utilizados na verificação do cumprimento dos produtos e/ou serviços com os requisitos.

Concretamente no âmbito dos Serviços de Sangue e Medicina Transfusional, as operações de análise metrológica aplicam-se aos RMM, conforme exemplificado na Tabela 2.14.

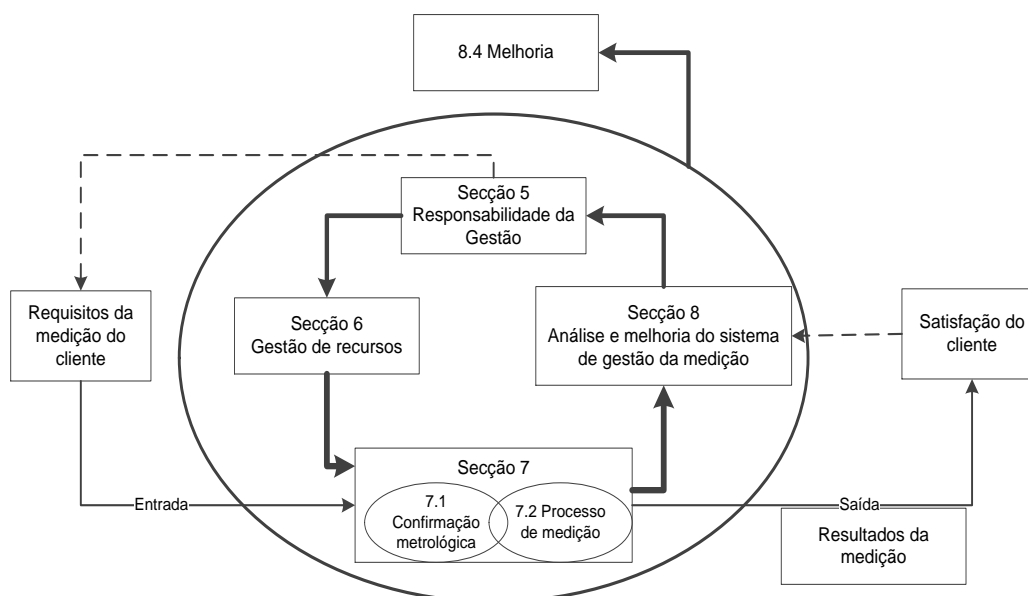
**Tabela 2.14** Análise metrológica de RMM utilizados em Serviços de Sangue e Medicina Transfusional.

RMM	Análise metrológica
- Cronómetros e Taquímetros	Calibração
- Registadores de dados metrológicos (“Data loggers”) e termómetros	
- Pipetas & Dispensadores	
- Balanças	
- Padrões de medição de trabalho	
- Frigoríficos	Ensaio
- Estufas-agitadores	
- Congeladores	
- Centrífugas	

Neste contexto importa referir que os modelos matemáticos utilizados na análise metrológica no âmbito deste trabalho se encontram representados no Anexo 1 .

### 2.3.1 Análise metrológica e gestão da manutenção

A ISO 10012 define por sistema de gestão da medição o “conjunto de elementos interrelacionados ou interactuantes, necessários para obter a confirmação metrológica e o controlo contínuo de processos de medição” (2005a, n. 3.1). Atendendo ao objetivo principal dum sistema de gestão da medição, que é o de assegurar que os resultados reportados não possuem risco significativo de estarem significativamente distantes do resultado verdadeiro (IPQ, 2018) facilmente se depreende sobre a necessidade de proceder previamente a uma clara e inequívoca definição do âmbito e extensão dos processos. Na Figura 2.3 está representado o modelo de sistema de gestão da medição proposto pela ISO 10012 (2005a).



**Figura 2.3** Modelo de sistema de gestão da medição.

Fonte: Recuperado de “ISO 10012 Sistemas de gestão de medição: Requisitos para processos de medição e equipamento de medição”, IPQ, 2005, p. 7.

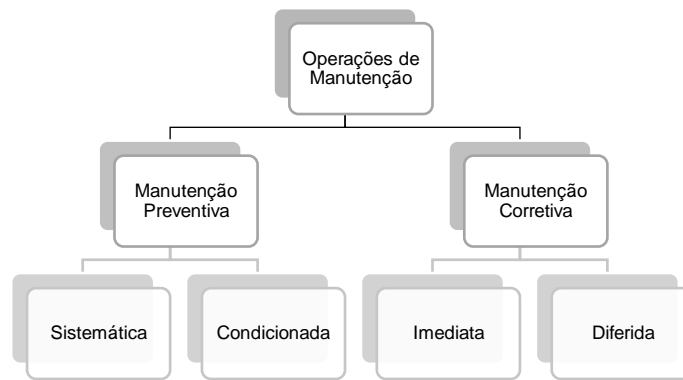
Desde logo, os requisitos metrológicos constituem a entrada no sistema, competindo à responsabilidade da gestão assumir o compromisso efetivo com a identificação da função metrológica, a disponibilização dos necessários recursos humanos, RMM, materiais e ambiente de trabalho, através dos quais possa ser devidamente suportada a operacionalização dos processos de confirmação metrológica e de controlo.

A gestão dos recursos inclui nomeadamente, a identificação das competências necessárias e atribuição de responsabilidades, a par do suporte documentado e controlado, que oriente a realização das atividades e respetivos registos. Providenciados os recursos adequados e necessários, devem os mesmos, ser sujeitos a um processo de confirmação metrológica prévio à inclusão nos processos de medição, devidamente validados e controlados, visando cumprir com os requisitos especificados.

A análise e a melhoria têm como ponto de partida a utilização de objetivos com métricas que permitam avaliar o desempenho, visando a identificação e correção de eventuais desvios. O processo de melhoria prossegue no sentido de rever todo o sistema, incluindo os resultados das auditorias e o retorno de informação do cliente.

Do ponto de vista da gestão do risco, atendendo que é realizada a comparação direta entre os resultados do controlo metrológico e os requisitos metrológicos, sobressai desde logo a importância de proceder à harmonização entre as atividades de controlo e as operações de manutenção. A NP EN 13306 “Manutenção: Terminologia da Manutenção” estabelece a terminologia relativa às operações de manutenção, e sua organização. De acordo com a mesma por manutenção entende-se a “combinação de todas as ações técnicas, administrativas e de gestão, durante o ciclo de vida dum bem, destinadas a mantê-lo ou repô-lo num estado em que ele pode desempenhar a função requerida” (IPQ, 2021, n. 2.1). Nela se enquadram as atividades de limpeza, ajuste, reparação ou substituição de componentes entre outras modificações, donde resulta a influência no desempenho metrológico do sistema de medição.

Os programas de manutenção caracterizam-se por duas abordagens possíveis e complementares, a manutenção preventiva e a manutenção corretiva, tendo um papel coadjuvante Figura 2.4.



**Figura 2.4** Classificação das operações de manutenção.

Fonte: Adaptado de “NP EN 13306 “Manutenção: Terminologia da Manutenção”, Figura A.1 “Tipos de manutenção”, IPQ, 2021, p. 59.

A vertente preventiva dos programas de manutenção, visa minimizar o impacto resultante do ciclo de vida útil de RMM, tendo essencialmente um papel de prevenção do risco de falha, minimizando os efeitos que afetam a integridade dos sistemas e consequentemente, contribuindo também para que do ponto de vista económico, seja possível nomeadamente o prolongamento da vida útil. Por outro lado, face a ocorrências não programadas de avaria ou perda de funcionalidade dos sistemas, através da vertente corretiva da manutenção, objetiva-se repor a integridade dos mesmos.

A manutenção preventiva pode ser sistemática, sendo realizada em intervalos de tempo pré-estabelecidos. Alternativamente poderá ser condicionada, sendo vinculada à observação prévia da condição de RMM, nomeadamente através da monitorização dos parâmetros de funcionamento, atendendo ao erro observado pelo utilizador.

A definição da periodicidade da manutenção preventiva, deve sopesar para além das recomendações do fabricante; direcionadas para o ciclo de vida útil; a frequência da utilização, a estimativa do grau ou severidade das condições de utilização, a influência das condições ambientais, e a informação resultante do estado do controlo metrológico, face aos critérios de aceitação estabelecidos pelos utilizadores finais, de acordo com o grau de importância ou criticidade para as decisões a jusante (IPAC, 2018, pp. 9, 10).

No contexto das atividades dos Serviços de Sangue e Medicina Transfusional, a adoção de programas de manutenção preventiva baseados num modelo sistemático conduz a que a generalidade das operações de manutenção tenha uma periodicidade anual, independentemente da existência ou não da degradação no estado de funcionamento, gerando custos potencialmente desnecessários.

Como exemplo, o desgaste observado numa pipeta com utilização diária é superior quando comparado com uma pipeta com utilização esporádica. A abordagem sistemática ao não

considerar o desgaste, conduz a que ambas as pipetas sejam sujeitas a manutenção em idênticos intervalos de tempo. Como alternativa, poder-se-ia adotar uma abordagem condicionada, de acordo com os resultados do controlo de qualidade interno no estudo analítico realizado. Assim, se independentemente do erro expresso pela pipeta, se verificasse que os resultados de controlo de qualidade fossem aceites, então o erro de medição da pipeta, independentemente do seu valor, também podia ser aceite. A utilização de cartas de controlo de qualidade, torna possível monitorizar a evolução de resultados analíticos, em função dos quais pode ser determinada a necessidade de manutenção (Pereira, 2017a).

Os programas de manutenção preventiva sistemática, são principalmente recomendados em RMM com utilização contínua ou muito frequente, nos quais a probabilidade de falha por desgaste é mais elevada; “falha cuja probabilidade de ocorrência aumenta com o tempo de funcionamento ou o número de operações do bem, ou com as solicitações a que está submetido” (IPQ, 2021, n. 5.4).

São exemplos, os RMM para conservação de componentes sanguíneos, em geral sujeitos a manutenção preventiva sistemática com periodicidade anual, mantendo-se entre manutenções a monitorização em condições reais da mensuranda temperatura. A monitorização permite a identificação de tendências com aproximação ao valor limite do erro, decorrente da qual possa resultar a afetação da temperatura para a conservação de componentes. Tal permite uma abordagem proativa dos serviços, no sentido de desencadear as ações para antecipação da manutenção preventiva, por exemplo. A monitorização otimiza não apenas os intervalos de manutenção, como também permite antecipar atempadamente avarias ou falhas nos equipamentos (IPAC, 2007, p. 6) .

De acordo com a ISO 15189, após qualquer operação de manutenção, o RMM só pode ser reintroduzido no sistema de medição, decorrida a demonstração de conformidade face a um critério de aceitação, determinando a obsolescência dos resultados de avaliação anteriores (IPQ, 2014a, n. 5.3.1.5).

Pese embora o atrás referido, as operações de manutenção não devem ser ponderadas estritamente do ponto de vista da “ausência de defeitos” e/ou custo associado à perda e falta de disponibilidade de RMM. A manutenção abrange também outras vertentes como a proteção do ambiente e da segurança para pessoas e bens, existindo para o efeito, diversos referenciais. É exemplo a EN 15341 “*Maintenance - Maintenance Key Performance Indicators*” (European Committee for Standardization, 2019), na qual são estabelecidas orientações para a definição de indicadores de desempenho a partir dos quais se possa avaliar e melhorar a eficácia, eficiência e sustentabilidade das operações de manutenção em ativos físicos. Por outro lado, a NP EN 13460 “Manutenção: Documentação para a manutenção” (IPQ, 2009)

estabelece a documentação de suporte às atividades de manutenção nas diferentes etapas do ciclo de vida em RMM.

### **2.3.2 Matriz de competências dos recursos humanos**

Para que um sistema de gestão da qualidade possa atingir os resultados de forma eficaz, consistente e alinhada com a estratégia da organização, a liderança assume um papel decisivo no envolvimento, compromisso e competência dos recursos humanos, devidamente integrados em todos os seus níveis.

Assim e de acordo com o referencial NP ISO 10018 “Gestão da Qualidade: Linhas de Orientação Relativas ao Envolvimento e à Competências das Pessoas”, a comunicação da estratégia, das políticas e dos objetivos, bem como a definição do quadro de responsabilidades e da atribuição de autoridades, o levantamento das necessidades dos profissionais; uma das partes interessadas relevantes; a avaliação e adequação das condições que permitem a eficácia na operacionalização, são alguns dos meios através dos quais é possível, estabelecer o ajuste necessário entre o seu envolvimento e a estratégia e objetivos da organização (IPQ, 2014b).

A ISO 9000 define como competência a “aptidão demonstrada para aplicar conhecimentos e capacidades” (IPQ, 2015, n. 3.10.4), adquirida seja por via de formação e/ou experiência adequada, e mediante a qual são assegurados resultados válidos

No domínio dos sistemas de gestão da medição, a função metrológica é definida pela ISO 10012 como a “função com responsabilidade na definição e implementação do sistema de gestão da medição” (IPQ, 2005a, n. 3.6), que estabelece o quadro de responsabilidade dos intervenientes nos sistemas de medição, nomeadamente através de descritivos de funções e procedimentos, assegurando a dotação da competência necessária em cada uma das atividades realizadas.

Para demonstrar a necessidade de serem garantidas as competências adequadas, citamos como exemplo, a importância na conceção dos processos sujeitos a controlo metrológico. Desde logo na definição dos critérios de aceitação, os quais devem atender à adequação ao uso pretendido. Acresce, que uma das variáveis influentes em qualquer processo de medição é a experiência dos operadores, de quem depende a capacidade de deteção precoce dos eventuais desvios nos resultados observados, decorrentes dos quais seja necessário a implementação de ações corretivas adequada e atempadamente.

A multidisciplinidade é chave para a resposta a questões não só “puramente” metrológicas, mas que envolvam outras variáveis como aptidão para o propósito (“*fitness for purpose*” / “*intended use*”), clínicas, normativas e legais.

### 2.3.3 Modelo de gestão dos recursos de monitorização e medição

A adoção do referencial ISO/IEC 17025 permite aos serviços melhor sustentar um modelo de gestão de RMM, uma vez que ao estabelecer classes distintas de requisitos; requisitos de gestão, de estrutura, de recursos e de processos; com aplicação a todas as áreas do laboratório, assegura confiança e consistência na qualidade dos resultados de medição reportados aos clientes e restantes partes interessadas.

Comparativamente o referencial ISO 10012 está focado exclusivamente nos requisitos relevantes para sistemas de gestão da medição, propondo-se servir como guia de orientação em organizações que tenham implementado um sistema de gestão da qualidade, como por exemplo o referencial ISO 9001.

Na implementação dum modelo de gestão dos RMM, destaca-se desde logo a necessidade do desenvolvimento de políticas, procedimentos e registos, sendo as políticas a base do sistema de gestão e os procedimentos e registos, as ferramentas que permitem a sua operacionalização. O sistema implementado deve garantir a contínua aptidão, adequação e eficácia, nomeadamente através da implementação de ações para correção de não conformidades ou ações de melhoria, seguindo a abordagem do ciclo *Plan-Do-Check-Act* (PDCA) (Neves et al., 2017, pp. 24–27).

A clara e inequívoca identificação do âmbito de aplicação e do conjunto dos requisitos cujo cumprimento deva ser assegurado, deve ser realizada numa fase preliminar. O processo prossegue, no que se refere à necessidade de recursos humanos; considerando a dotação e o quadro de competências; dos recursos materiais; para suporte ao desenvolvimento, implementação e realização das atividades; e do ambiente para a operacionalização dos processos.

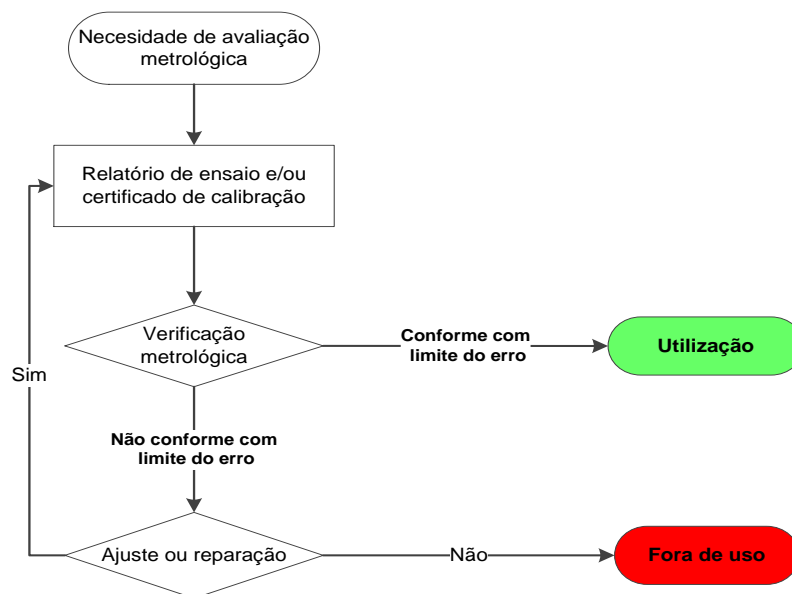
Na seleção e aquisição de RMM devem ser definidos critérios de avaliação, muito para além do fator custo, tais como as características metrológicas de RMM em função dos requisitos metrológicos dos processos de medição onde serão integrados, assim como do risco de falha, erro de justeza e incerteza de medição, os quais são comparados com o valor extremo do erro de medição. Se nas especificações técnicas, o erro de justeza e/ou a incerteza de medição for/forem superior(es) ao EMA do processo de medição no qual será integrado, então, o RMM não reúne as condições que permitam a sua seleção.

Os requisitos metrológicos podem derivar do quadro regulamentar aplicável, por exemplo, no caso dos processos de medição abrangidos pelo domínio da metrologia legal ou dos requisitos para produtos.

Do ponto de vista da gestão do risco, devem ser ponderados eventuais erros nos processos de medição, seja por utilização indevida ou inadequada de RMM, seja em resultado de resultados errados e indevidamente aceites, ou resultados verdadeiros e indevidamente rejeitados, decorrente dos quais, possa resultar a inoperacionalidade dos sistemas de medição, a perda de confiança dos clientes com os resultados reportados, ou ainda a necessidade de testes adicionais com desperdício no orçamento.

A avaliação do desempenho metrológico deve ser suportada por métodos e ferramentas adequadas, nomeadamente através de processos de confirmação metrológica que assegurem cadeias de rastreabilidade a unidades do SI, ou quando tal não se verifique tecnicamente possível, deve ser demonstrada a rastreabilidade a uma referência adequada. A periodicidade deve ser baseada em boas práticas e recomendações, e estar alinhada com programas de manutenção em RMM integrados nos sistemas de medição (International Laboratory Accreditation Cooperation [ILAC] & OIML, 2022, pp. 12–14).

A Figura 2.5 ilustra de modo simplificado, o processo de confirmação metrológica que deve ser adotado sempre que se revele necessário avaliar o desempenho metrológico em RMM.



**Figura 2.5** Modelo simplificado de processo de confirmação metrológica.

Fonte: Recuperado e traduzido de “ISO Series Update. Part 2 - ISO 10012:2003 \_ Measurement management system: Requirements for measurement processes and measuring equipment in medical laboratory”, Pereira, P., 2017, <https://www.westgard.com/essays/iso/779-iso-10012-2003.html>.

A participação em ensaios de aptidão e comparação interlaboratorial, permite avaliar o desempenho com outros participantes face a critérios pré-definidos. Assim, atenta-se à implicação direta que a generalidade destas atividades acarreta do ponto de vista económico,

em resultado dos custos diretos e indiretos associados, pelo que deverá ser sempre equacionada uma análise custo-benefício.

Face à importância da satisfação do cliente, o laboratório deve confirmar previamente que todas as necessidades expressas foram devidamente percebidas, e que dispõe de capacidade efetiva para cumprir os requisitos metrológicos especificados. De modo similar, a contratualização externa de qualquer serviço, deve pressupor a revisão dos contratos, para atestar a aptidão das entidades externas na satisfação dos requisitos, podendo ser considerada a realização de auditorias de segunda parte.

Outra das considerações pertinentes, está relacionada com a necessidade do planeamento de auditorias por equipa auditora competente para o âmbito e atividades a auditar. De salientar que as auditorias devem ser planeadas em função da criticidade dos processos auditados, devendo ser dado maior enfoque naqueles que apresentam maior risco de incumprimento.

Pese embora a ISO/IEC 17025 estabeleça requisitos cujo cumprimento assegura a acreditação dos ensaios e calibrações realizados, a adesão a um programa de acreditação é uma decisão estratégica da organização, exceto quando as atividades realizadas se encontrarem abrangidas pelo domínio da metrologia legal. Deste modo, se uma entidade realizar ensaios e calibrações para utilização exclusivamente interna, e caso a mesma se comprometa com o rigoroso cumprimento do conjunto de requisitos da ISO/IEC 17025, é válida a opção estratégica da instituição pela não adesão a um programa de acreditação externa; do qual decorre um custo substancial; contudo, todos os relatórios de ensaio e certificados de calibração emitidos são de utilização restrita à entidade emissora. No caso das entidades que realizem ensaios e calibrações para utilização externa, a acreditação dos mesmos reveste-se de carácter obrigatório.

#### **2.4 Requisitos Metrológicos em Serviços de Sangue e Medicina Transfusional**

A eficaz implementação dum sistema de gestão da medição, depende diretamente da aplicação de processos de confirmação metrológica e de controlo adequados, através dos quais é efetivada a avaliação da conformidade, face a requisitos previamente especificados.

Os requisitos metrológicos derivam das condições estipuladas de funcionamento, que de acordo com o VIM corresponde à “condição de funcionamento que deve ser cumprida durante uma medição para que um instrumento de medição ou um sistema de medição funcione como projetado” (IPQ & INMETRO, 2012, n. 4.9), e consequentemente dos requisitos especificados para os produtos resultantes, aplicando-se quer em RMM; os quais devem ser confirmados; como aos processos de medição; os quais devem ser controlados.

De entre as fontes comumente utilizadas para a definição destes requisitos, destacam-se a regulamentação aplicável, os documentos normativos internacionalmente reconhecidos, as recomendações dos fabricantes, ou em alternativa o próprio serviço, atendendo ao uso pretendido.

Nos Serviços de Sangue e Medicina Transfusional, os requisitos metrológicos, derivam dos requisitos especificados para os diferentes componentes sanguíneos e processos analíticos. No quadro da regulamentação aplicável, a especificação dos requisitos metrológicos, é sustentada pelo guia EDQM (2023), de acordo com o estipulado pelas Diretivas Europeias, aplicando-se nomeadamente em RMM críticos, ou seja, todos aqueles que sendo sujeitos a uma qualquer falha, demonstrem capacidade para comprometer a qualidade e segurança dos processos ou produtos a jusante. Aos serviços que integrem programas de fracionamento ou inativação do plasma, são adicionalmente aplicáveis os requisitos especificados no Anexo 14 do guia PE 009 do PIC/S (2023).

Face à multiplicidade de RMM inerentes ao amplo conjunto de atividades desenvolvidas por este tipo de serviços, desde a colheita, análise, processamento, preservação, armazenamento e distribuição / disponibilização, para o âmbito deste trabalho serão apenas considerados termómetros, instrumentos de pesagem e medidas materializadas de massa, centrífugas e câmaras de conservação, excetuando-se quaisquer sistemas analíticos, independentemente do grau de complexidade, pese embora a importância do seu controlo metrológico para a garantia da qualidade e segurança dos resultados analíticos e componentes sanguíneos.

A maioria dos sistemas de qualidade implementados nos Serviços de Sangue e Medicina Transfusional segue as abordagens dos referenciais ISO 9001 e ISO 15189 ([resultados do inquérito EDQM 2012](#), apresentado anteriormente). Estes referenciais que pese embora não divirjam nas especificações para os processos de medição, são em termos de detalhe diferentes. Em ambos os casos, a ISO 10012 pode desempenhar um papel orientador no cumprimento dos requisitos especificados por ambos os normativos, dado o enorme enfoque na confirmação metrológica e na realização dos processos de medição.

Atendendo aos RMM utilizados neste tipo de serviços, adicionalmente outros normativos poder-se-ão constituir como documentos de referência. São exemplos a ISO/IEC 17025 que ao especificar requisitos para laboratórios de ensaio e calibração, é utilizada como suporte nos processos de confirmação metrológica. Outro exemplo é o grupo ISO 8655, da qual faz parte a ISO 8655-2 para dispositivos volumétricos operados por pistão que especifica requisitos metrológicos para pipetas, nomeadamente em termos de EMA e princípios subjacentes à definição dos intervalos de confirmação metrológica. Outro exemplo são as

recomendações da OIML, nomeadamente as Recomendações Internacionais R 76-1:2006 e R 111-1 para os instrumentos de pesagem e medidas materializadas de massa, respetivamente.

Não obstante, para a garantia da conformidade metrológica a focalização não se pode restringir apenas ao conjunto de operações diretamente relacionadas, nomeadamente calibrações, ensaios e verificações, monitorização e controlo. Outras componentes se destacam, nomeadamente em termos de competência e formação dos recursos humanos, suporte documental, planos de manutenção e de gestão do risco.

Desde logo, a importância da existência de recursos humanos com competências e formação adequada, que permitam garantir o adequado suporte; criação, desenvolvimento e implementação de ferramentas para o controlo dos processos metrológicos; que procedam à análise crítica da adequação dos requisitos metrológicos; à seleção de RMM ou de serviços externos contratualizados, em função das características metrológicas, e face ao fim a que se destinam; e que no seu conjunto permitam contribuir para assegurar os componentes sanguíneos produzidos, cumprem os requisitos especificados.

O sistema documental é também aqui referido, no sentido não apenas da descrição de instruções ou procedimentos de atuação para todas as atividades realizadas, independentemente do seu grau de complexidade, o que permite não apenas padronizar as atividades realizadas, mas também assegurar a definição dos critérios de aceitação para cada um dos RMM, e a retenção dos registos gerados, possibilitando no seu todo garantir a rastreabilidade da medição.

Atenta-se também ao papel da manutenção preventiva para a conformidade metrológica, na medida em que ao ser estabelecida periódica e regularmente permite que proactivamente sejam reduzidos os tempos médios entre falhas (“*Mean Time Between Failures*”), que deste modo aumentam a disponibilidade e a fiabilidade dos recursos (Torell & Avelar, 2004, p. 2,3).

De acordo com a NP EN 13306, por disponibilidade entende-se a “capacidade dum bem para cumprir uma função como e quando requerido, sob determinadas condições, assumindo que é assegurado o fornecimento dos necessários recursos externos” e por fiabilidade a “capacidade dum sistema ou componente desempenhar as funções requeridas em condições estabelecidas por um período de tempo especificado” (IPQ, 2021, n. 4.7, n. 4.1).

Na perspetiva dum sistema de custos da qualidade, para cada falha existe sempre uma causa evitável, sendo a prevenção sempre mais económica (Robles Jr. A., 2003). Na perspetiva dum sistema de custos de qualidade. Deste modo embora a prevenção de falhas possa exigir investimentos iniciais substanciais, a médio e longo prazo, os custos associados quer ao

reprocessamento, como à correção das falhas, são superiores aos custos de prevenção, permitindo a otimização da eficiência dos processos.

A NP EN ISO 31000 “Gestão do risco - Princípios e linhas de orientação” define a gestão de risco como o conjunto de “atividades coordenadas para dirigir e controlar uma organização no que respeita aos riscos” (IPQ, 2012, n. 2.2). Compreende-se a sua importância, se considerarmos o potencial impacto dum resultado de medição não conforme. Perante a identificação dum desvio é fundamental proceder à análise das eventuais causas, à sua correção e ao desenvolvimento das ações corretivas, mediante as quais se anule ou mitigue a probabilidade de recorrências. Deve ainda proceder-se à identificação e avaliação das potenciais consequências de resultados não conformes e anteriormente emitidos.

Para o âmbito deste trabalho, a Tabela 2.15 apresenta a relação entre as componentes relevantes da análise metrológica, e os requisitos metrológicos especificados pela regulamentação e principais abordagens ISO adotadas (IPQ, 2014a, 2015b).

**Tabela 2.15** Requisitos metrológicos em Serviços de Sangue e Medicina Transfusional.

Componentes Análise Metrológica	Decreto-Lei n.º 267/2007 Decreto-Lei n.º 86/2017	Norma 021/2017 DGS	Guia EDQM & PIC/S PIC/S PE 005	PIC/S PE 009_ Anexo 14	ISO 9001	ISO 15189	ISO 17025
Recursos Humanos _ competência e formação	Art. 9.º Anexo III: 2.1. 2.3. 2.4.	D 1 a D 6	2.1. a 2.3. 2.7. 4.7.2.1. 4.7.2.5.	-	7.1.6. 7.2.	5.1.5 a 5.1.8	6.2
Sistema documental	Art. 12º Art. 13º Anexo III: 5.1. a 5.3. 7.2.	H 1 a H 8	4.2.1. a 4.2.3 4.3.2.4. 5.2.1. 5.2.2.2.	6.3 6.5 6.6	7.1.5.1 8.1	5.3.1.3 5.3.1.7 5.3.3	5.5 5.6 7.11 ...
Plano de manutenção	Anexo III: 4.1 4.3	F 3 F 4 F 7	4.1.1. 4.1.3. 4.1.4. 4.1.14. 4.1.21.	-	7.1.5.1	5.3.1.5	6.4.3 6.4.13 alínea g)
Calibração e ensaios Monitorização e controlo Intervalos de confirmação metrológica	Anexo III: 1.12. 4.1. 4.2.	F 3 F 4 F 7 F 13	4.1.21. 4.7.1.3. 4.7.2.1. 4.7.2.2. 7.10.2.	6.5 6.6	7.1.5.2 8.1 8.5.1	4.2.1 5.3.1.4 5.2.6 5.4.5	6.4 6.5
Rastreabilidade e verificação metrológica	Anexo III: 4.1 4.3	F 1 F 3 F 13	4.1.21.	-	7.1.5.2	5.3.1.4 5.5.1.2	6.5 Anexo A
Incerteza de medição	Anexo III: 4.1 4.3	F 1 F 3 F 13	4.1.21	-	7.1.5.2	5.5.1.4.	7.6
Não conformidades e gestão do risco	Art. 15º Art. 16º Anexo III: 4.2. 9. 10.	F 52 F 33	4.1.21. 4.3.1.1. 4.3.2.1. 4.7.1.4. 4.7.2.3. 4.10.4. 7.10.3.	6.6	7.1.5.2 8.7.1 8.7.2 10.2.1	5.3.1.5 5.3.1.6.	1.8.6.1 7.10.1 8.5

## **2.5 Confirmação Metrológica e Controlo em Serviços de Sangue e Medicina Transfusional**

O guia EDQM (2023) estabelece normas e especificações harmonizadas com aplicação a todas as áreas de atividade dos Serviços de Sangue e Medicina Transfusional. Ademais, compreende monografias, detalhando por tipo de componente sanguíneo e método de processamento, os parâmetros a verificar, os requisitos e a frequência, de acordo com o controlo estatístico do processo, para garantir a qualidade e segurança antes da disponibilização e do seu uso clínico.

No que concerne aos RMM o guia EDQM (2023, Secção GPG. 4.1- 4.1.22.) determina a necessidade de se estabelecerem processos de validação, calibração e verificação, com rastreabilidade a padrões de medição nacionais, e em intervalos de tempo regulares, para assegurar a adequação ao uso. Contudo e não obstante a necessidade expressa da obtenção de resultados de medição com a melhor exatidão, para o âmbito deste trabalho, em que tal como referido na Secção 2.4 se excluem quaisquer equipamentos analíticos, verifica-se a ausência de diretrizes, seja sobre o modo de realização das operações de confirmação metrológica e controlo, seja sobre a definição dos critérios de aceitação a ser aplicados, nomeadamente em função da criticidade dos processos de medição.

A adoção dos requisitos técnicos estabelecidos no referencial ISO/IEC 17025 permite aos serviços estabelecerem procedimentos para a confirmação e controlo metrológico, a partir dos quais possam ser obtidos e demonstrados resultados válidos, alinhados com as GPG estabelecidas no guia EDQM.

Face à extensão das atividades realizadas pelos Serviços de Sangue e Medicina Transfusional, nos pontos seguintes, estão identificadas algumas orientações, para que melhor se possa suportar a definição e desenvolvimento de ações de análise metrológica.

### **2.5.1 Balanças para pesagem de dadores**

Atendendo que o peso corporal está diretamente relacionado com o volume de sangue total, o guia EDQM (2023) estabelece como um dos critérios de elegibilidade para a dádiva de sangue, que o dador deve ter um peso mínimo de 50 kg [EDQM norma 2.4.1.1]. Face à importância de não condicionar erradamente a decisão clínica, da qual possa resultar a aceitação de dadores que não cumpram o critério ou a rejeição de dadores que cumpram o critério, impactando na rentabilidade dos componentes transfundidos ou na disponibilidade dos componentes sanguíneos, é necessário estabelecer procedimentos periódicos para análise metrológica das balanças utilizadas na pesagem dos dadores, com vista à obtenção de resultados com a maior exatidão.

A confirmação metrológica das balanças deve ser realizada por calibração, existindo para o efeito referenciais internacionalmente reconhecidos, como seja o Guia para Instrumentos de Pesagem Não Automáticos (EURAMET, 2015). O EMA definido para estes RMM está regulado em função da classe de exatidão e resolução da balança, conforme Recomendação Internacional R 76-1 da OIML.

### **2.5.2 Balanças-agitadores para a colheita de sangue**

As balanças-agitador utilizadas na colheita de sangue total, permitem controlar o volume de sangue total colhido, o débito sanguíneo; volume de sangue colhido (mL) por unidade de tempo (minuto); e assegurar a homogeneização do sangue total colhido com uma solução anticoagulante, que poderá ser uma solução de citrato-fosfato-dextrose.

O guia EDQM (2023) estabelece que o volume de sangue total colhido deve ser 450 mL  $\pm$  45 mL [EDQM norma 2.4.1.2], o que atendendo à densidade do sangue total (mínima de 1.053) corresponde a um peso de 474 g  $\pm$  47 g.

A colheita de volume de sangue total inferior a 405 mL (427 g) ou superior a 495 mL (521 g), implica nomeadamente rácios inadequados de anticoagulante/sangue total. Atendendo à utilização mais ou menos exaustiva deste tipo de RMM, o controlo metrológico deve ser realizado com periodicidade diária antes do início da utilização, e padrão de medição de trabalho de 474 g, ou em alternativa ser utilizado um padrão de valor nominal de 500 g. Neste caso o EMA deverá ser igual a 21 g [521 g – 500 g = 21 g], correspondendo ao pior cenário. Atenta-se que não deve ser selecionado um peso padrão de valor próximo a qualquer um dos limites (Pereira, 2017a).

### **2.5.3 Pesos padrão**

Os pesos padrão ou medidas materializadas de massa são utilizados nos Serviços de Sangue e Medicina Transfusional, seja para controlo das balanças-agitadores utilizadas para a colheita de sangue total, ou na calibração das balanças para pesagem de dadores, balanças analíticas ou precisão utilizadas nomeadamente para processamento de frações de componentes sanguíneos para transfusão em neonatologia e pediatria, cujos volumes podem variar entre 25 mL e 100 mL (EDQM, 2023, p. 294), de entre outros.

A periodicidade da verificação deve ser definida com base em resultados prévios e criticidade do processo de medição. A Recomendação Internacional R 111-1 da OIML estabelece o EMA para os pesos padrão de acordo com a respetiva classe.

## 2.5.4 Centrifugas para processamento de sangue total

O processamento do sangue total é realizado por centrifugação, sendo a sedimentação dos componentes celulares e não celulares, função da densidade e viscosidade do meio. A definição dos programas de centrifugação; rotação por minuto (RPM), tempo e temperatura de centrifugação; é realizada de acordo com os métodos de preparação e componentes sanguíneos que se pretendem obter (unidades de eritrócitos, plaquetas e de plasma).

A calibração metrológica de cada uma das mensurandas, assume relevância dado poder condicionar negativamente os parâmetros de qualidade dos componentes sanguíneos resultantes, nomeadamente, a hemoglobina, o hematócrito e o volume das unidades de eritrócitos, a contagem absoluta de plaquetas e o volume dos componentes plaquetários, o doseamento de proteínas plasmáticas nas unidades de plasma, e a contagem de células residuais nos diferentes componentes sanguíneos desleucocitados / leuco-reduzidos.

Atendendo ao exposto, os serviços devem proceder à realização em intervalos de tempo regulares, da calibração dos respetivos tacómetros, termómetros e cronómetros. Na definição do EMA para cada uma das mensurandas, mais do que considerar o EMA definido pelo fabricante, importa avaliar o impacto resultante da variação de qualquer uma das mensuradas, nos parâmetros de qualidade dos componentes sanguíneos obtidos. O controlo estatístico do processo de separação dos componentes sanguíneos permite identificar quaisquer tendências, e por esta via antecipar as ações de confirmação metrológica.

## 2.5.5 Recursos de monitorização e medição para temperatura

O quadro regulamentar estabelece requisitos de temperatura para o armazenamento, conservação e transporte do sangue total e componentes sanguíneos, para garantia da manutenção das propriedades, os quais se encontram resumidos na Tabela 2.16.

**Tabela 2.16** Temperatura para armazenamento, conservação e transporte de sangue total e componentes sanguíneos.

	Armazenamento / conservação	Transporte
<b>Sangue Total</b>	2 °C a 6 °C	≤ 10 °C e no máximo até 24 horas
	20 °C a 24 °C (se utilizado na para preparação de componentes plaquetários, e até um período máximo de 24 horas pós colheita)	
<b>Eritrócitos</b>	2 °C a 6 °C	≤ 10 °C
<b>Plaquetas</b>	20 °C a 24 °C	20 °C a 24 °C (mais próxima e no menor tempo possível)
<b>Plasma</b>	- 18 °C a - 25 °C _ máximo 3 meses ≤ -25 °C _ máximo 36 meses	Mais próxima da temperatura de armazenamento/conservação

*Nota.* Fonte: Adaptado do “Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components”, 2023, EDQM.

A confirmação metrológica dos frigoríficos, congeladores e estufas-agitadores, deve ser realizada por ensaio de distribuição térmica, para avaliação do cumprimento dos requisitos especificados em todo o volume útil, permitindo concluir sobre o estado de conformidade / restrição de uso de cada uma das áreas avaliadas.

Face à importância que o tempo de congelação das unidades de plasma, desempenha na preservação das proteínas plasmáticas, e em particular do fator VIII, os Serviços de Sangue e Medicina Transfusional devem também proceder à realização de ensaios ao tempo de congelação das unidades de plasma.

No caso dos serviços que produzam unidades de plasma para transfusão, é requisito que o *core* das unidades atinja uma temperatura igual ou inferior a -25 °C, no intervalo máximo de 1 hora, após colocação no congelador (EDQM, 2023, pp. 268,269). Tal permitirá a obtenção duma maior rentabilidade de fator VIII nas unidades de plasma produzidas. Aos serviços que integram programas para fracionamento de plasma; no âmbito do Programa Estratégico de Fracionamento do Plasma, o qual objetiva estabelecer uma estratégia de redução da dependência externa de derivados do plasma; aplicam-se os requisitos especificados pela Ph. Eur. 07/2008:0853 "*Human plasma for fractionation*": o *core* das unidades de plasma deve atingir uma temperatura igual ou inferior a -25 °C, num intervalo temporal máximo de 12 horas após o início da congelação, a qual deve ocorrer até ao máximo de 24 horas após a colheita. Se o objetivo se destinar à produção de plasma inativado, a Ph. Eur. 07/2017:1646 "*Human plasma (pooled and treated for virus inactivation)*" (2017, p. 4555) estabelece como requisito: o *core* do plasma deve atingir uma temperatura igual ou inferior a -30 °C, no intervalo máximo de 6 horas após colocação no congelador, devendo a separação do conteúdo celular ocorrer no prazo máximo de 24 horas após a colheita.

Face à necessidade de monitorização da temperatura do sangue total e dos componentes sanguíneos em toda a cadeia, desde a colheita à distribuição e utilização clínica, os registadores de dados de temperatura e termómetros utilizados para o efeito devem apresentar a maior exatidão nos valores medidos e ser sujeitos a operações de confirmação metrológica por calibração. Na definição do EMA poder-se-á recorrer à recomendação do fabricante, de acordo com a adequação ao uso pretendido.

## 2.6 Âmbito e Objetivos

O contexto deste estudo centra-se na área metrológica dos Serviços de Sangue e de Medicina Transfusional. Este campo de estudo é transversal a variadíssimas áreas, tais como regulamentares, normativas e funcionais. O estudo procura sugerir um conjunto de recomendações para a operacionalização de boas práticas nestes serviços, através de fluxograma para análise metrológica com tomada de decisões, e ações subsequentes. A

operacionalização desta abordagem é realizada a RMM com aplicação no âmbito do estudo. A proposta visa otimizar a gestão metrológica em Serviços de Sangue e Medicina Transfusional, garantindo a confiabilidade das medições e monitorização realizadas. Tal contribuirá para assegurar a conformidade com padrões regulatórios e normativos, bem como para aprimorar a qualidade e a segurança do sangue e componentes e sanguíneo.

## **CAPÍTULO 3** METODOLOGIA



### 3.1 Princípios Metrológicos em Recursos de Monitorização e Medição

#### 3.1.1 Princípios de confirmação metrológica

Através das operações de confirmação metrológica objetiva-se avaliar o estado de aptidão das características metrológicas em RMM face a critérios de aceitação, estabelecidos em função dos requisitos estabelecidos nos processos de medição. A necessidade e a extensão do controlo, dependem do risco do não cumprimento dos requisitos especificados. Sempre que por força legal, os RMM sejam sujeitos a operações de confirmação metrológica, está-se perante o domínio da metrologia legal, cujas atividades estão regulamentadas pelo Decreto-Lei n.º 291/90, de 20 de setembro, excluindo-se as mesmas do âmbito deste trabalho.

A confirmação metrológica de RMM realizado por calibração/ensaio, permite comparar os valores de grandezas das respetivas indicações e os padrões de medição utilizados, donde resulta a quantificação do erro de medição.

Atendendo à perspetiva probabilística da medição, o erro de medição é expresso por uma função de densidade de probabilidade ou aproximação numérica. O erro de medição absoluto,  $E_M$ , corresponde à diferença algébrica entre a mensuranda,  $Y$ , e o valor de referência ou valor verdadeiro,  $X_R$ , conhecido a partir da rastreabilidade do processo de medição, refletindo a dispersão dos valores medidos segundo um intervalo de confiança.

$$E_M = Y - X_R \quad [Eq. 3.1]$$

O erro de medição pode também ser expresso em termos percentuais ( $E_{M_r}$ ), sendo calculado a partir do coeficiente entre o erro (absoluto) da medição ( $E_M$ ) e o valor de referência ( $X_R$ ).

$$E_{M_r} = \frac{E_M}{X_R} \times 100 \quad [Eq. 3.2]$$

A apresentação do valor do erro em termos percentuais assegura a avaliação da magnitude do erro independente do valor de referência.

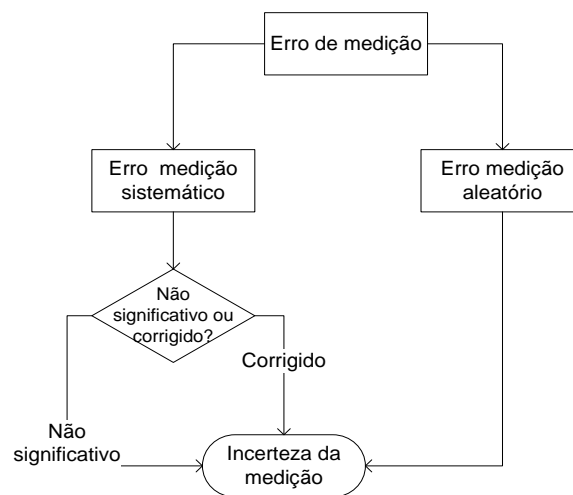
Tradicionalmente o erro de medição integra duas componentes: o erro sistemático e o erro aleatório, os quais em medições repetidas se caracterizam respetivamente, pela representação de variação previsível e imprevisível.

Existem ainda os erros grosseiros, frequentemente de fácil identificação, na medida que se apresentam como erros de elevada magnitude comparativamente ao valor de referência e que determinam a repetição do procedimento de medição. Os erros grosseiros estão frequentemente associados à falta de competência, ao cansaço dos operadores, à falta de atenção, ou à ausência de procedimentos escritos.

A presença de erros aleatórios e de erros sistemáticos em séries de medições, origina efeitos aleatórios e efeitos sistemáticos mais ou menos acentuados, que determinam respetivamente a precisão e o erro de justeza, condicionando a exatidão do resultado de medição, definida no VIM como o “grau de concordância entre um valor medido e um valor verdadeiro da mensuranda” (IPQ & INMETRO, 2012, n. 2.13).

De acordo com o GUM pese embora a possibilidade da correção dos efeitos sistemáticos reconhecidos, mantem-se, contudo que o resultado da medição é somente uma estimativa do valor verdadeiro da medição. Tal deriva da incerteza de medição decorrente dos efeitos aleatórios (não corrigíveis) e da correção imperfeita dos efeitos sistemáticos (JCGM, 2008, n. 3.3.1.)

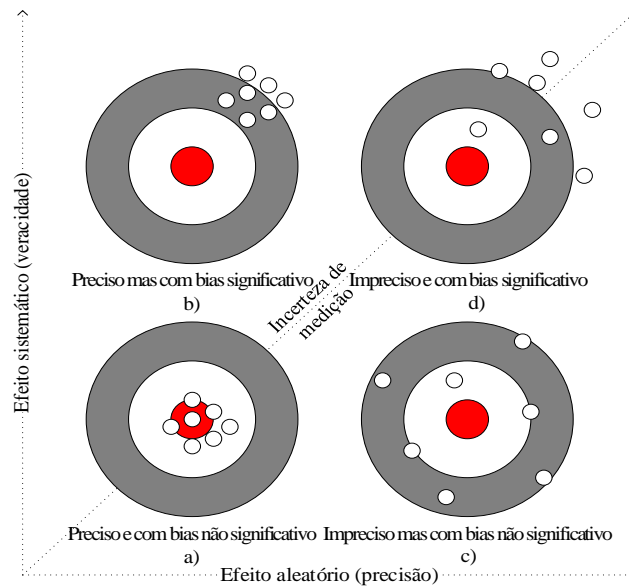
A incerteza de medição é, por conseguinte parte intrínseca dum resultado da medição, refletindo o grau de exatidão e de confiança no mesmo, conforme representado na Figura 3.1. Assim, poder-se-á compreender os resultados reportados como o resultado verdadeiro  $\pm$  incerteza de medição e + ou – erro de justeza.



**Figura 3.1** Tipos de erros de medição e sua contribuição para o resultado de medição e incerteza associada.

Fonte: Adaptado e traduzido do “Guide to the Evaluation of Measurement Uncertainty for Quantitative Test Results”, 2006, European Federation of National Associations of Measurement Testing and Analytical Laboratories [EUROLAB], p.12.

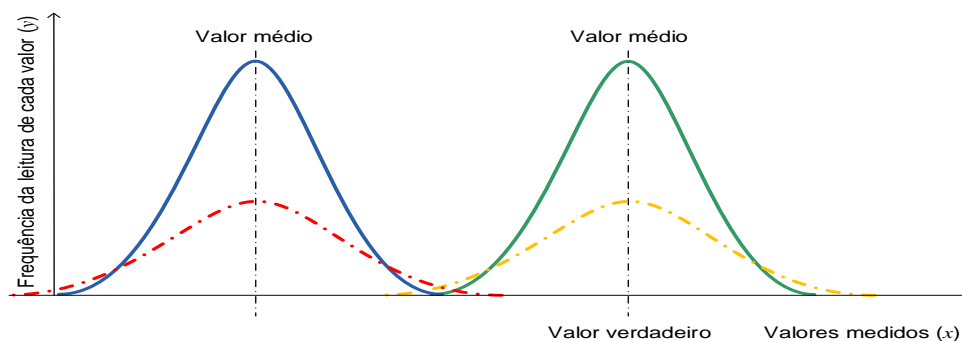
Na Figura 3.2 estão ilustrados os efeitos resultantes da presença de erros aleatórios e de erros sistemáticos em séries de medições repetidas, concretamente em termos de precisão, erro de justeza e consequente contribuição para a incerteza de medição.



**Figura 3.2** Efeitos sistemáticos e aleatórios nos resultados de medição.

No alvo “a)” os valores medidos são concordantes entre si e com o valor de referência, correspondendo a um processo de medição ideal. No alvo “b)” os valores medidos sendo concordantes entre si, não são concordantes com o valor de referência, pelo que os resultados embora precisos, apresentam um erro de justeza significativo. No alvo “c)” os valores medidos não são concordantes entre si, mas estão relativamente próximos do valor de referência, pelo que os resultados são imprecisos e o erro de justeza não é significativo. O alvo “d)” representa o pior cenário possível, com resultados de medição não concordantes entre si, nem concordantes com o valor de referência e conseqüentemente são imprecisos e com erro de justeza significativo.

De outro modo, na Figura 3.3 pode-se visualizar-se a representação dos quatro possíveis cenários de distribuição normal dos resultados de séries de medições.



**Figura 3.3** Principais cenários na distribuição dos resultados de medição.

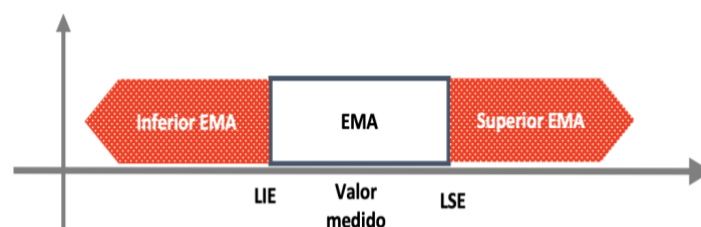
Fonte: Recuperado e traduzido de “ISO Series Update. Part 2 - ISO 10012:2003 \_ Measurement Management System: Requirements for Measurement Processes and Measuring Equipment in Medical laboratory”, Pereira, P., 2017b, <https://www.westgard.com/essays/iso/779-iso-10012-2003.html>.

A linha verde representa o cenário ideal; maior frequência de resultados próximos do valor médio (menor incerteza de medição) e média sobreponível ao valor verdadeiro (erro de justeza não significativo). Na linha amarela, pese embora a média dos resultados se mantenha sobreponível ao valor verdadeiro, é notória a maior dispersão comparativamente à linha verde (maior incerteza de medição). Na linha azul os resultados apresentam baixa dispersão (menor incerteza de medição), mas a média dos resultados é significativamente diferente do valor verdadeiro (erro de justeza significativo). O pior cenário é representado pela linha vermelha, com resultados com elevada dispersão (maior incerteza de medição) e média significativamente diferente do valor verdadeiro (erro de justeza significativo).

Aplicando a representação da distribuição dos resultados da Figura 3.3 no exemplo da calibração dum termómetro, se os resultados da calibração são os representados pela linha azul, poder-se-ia aplicar a correção do erro, dado a possibilidade de compensação de erros sistemáticos conhecidos. Contudo, o mesmo procedimento não seria válido se os resultados fossem os representados pelas linhas amarelas e vermelha, atendendo que a correção não se aplica à dispersão dos resultados, devendo neste caso ser desencadeada a manutenção corretiva após a qual se deveria realizar uma nova calibração.

Não obstante, através das operações de análise metrológica serem determinados erros de justeza/incerteza de medição, para se concluir sobre o estado de aptidão é necessário proceder à comparação dos resultados obtidos com critérios de aceitação.

A Figura 3.4 representa um modelo genérico para avaliação da conformidade das condições estipuladas de funcionamento dum RMM, sendo o EMA delimitado por um intervalo bilateral, com limite inferior do erro (LIE) e um limite superior de erro (LSE).



**Figura 3.4** Representação genérica do modelo de avaliação da conformidade com limite bilateral.

O modelo matemático utilizado na verificação dos certificados de calibração, compara o erro máximo registado por um RMM com o critério de aceitação. O erro máximo dum RMM, é calculado com base na soma do módulo do erro de justeza e da incerteza de medição, tal que:

$$\boxed{|\text{Erro de justeza}| + \text{Incerteza de medição} \leq \text{EMA}} \quad [\text{Eq. 3.3}]$$

**Erro máximo**

No caso dos ensaios, atendendo que o objetivo é avaliar o estado de funcionamento dum determinado RMM, o modelo para verificação dos relatórios de ensaio compara o valor máximo mais a incerteza de medição, e o valor mínimo menos a incerteza de medição, registados por um RMM, com o limite superior e limite inferior do erro, tal que:

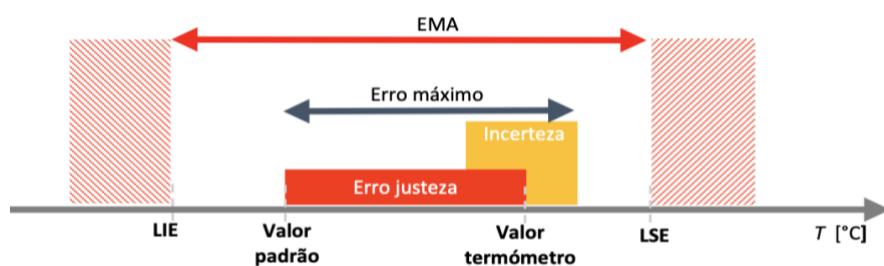
$$\text{Valor máximo} + \text{Incerteza de medição} \leq \text{Limite superior} \quad [\text{Eq. 3.4}]$$

$$\text{Valor mínimo} - \text{Incerteza de medição} \geq \text{Limite inferior} \quad [\text{Eq. 3.5}]$$

Esta avaliação permite determinar a homogeneidade dentro dum intervalo de resultados.

Para melhor compreender o modelo de confirmação metrológica em RMM, nas figuras seguintes estão representados processos de verificação metrológica, aplicáveis à calibração de um termómetro utilizado na monitorização da temperatura dum frigorífico, com evidência de resultados conformes e não conformes.

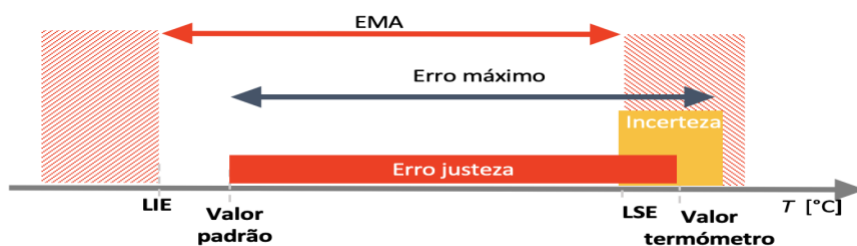
Na Figura 3.5 está representado o exemplo dum termómetro, cujo erro máximo é inferior ao EMA, verificando-se assim conformidade.



$$|\text{Erro de justeza}| + \text{Incerteza de medição} \leq \text{EMA}; \text{ Conforme}$$

**Figura 3.5** Exemplo de termómetro conforme com o EMA.

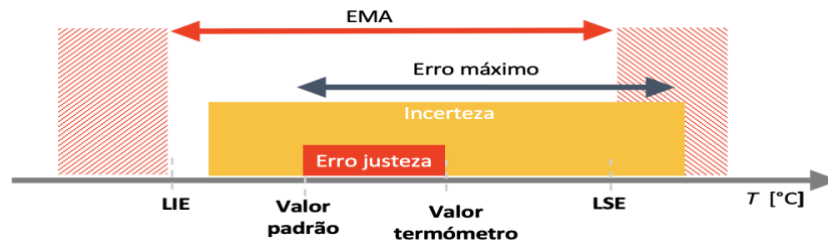
Na Figura 3.6 o termómetro não cumpre com o EMA em consequência da presença dum erro de justeza significativo. Contudo, a aplicação de correção do erro de justeza, tornaria possível a obtenção de conformidade.



$$|\text{Erro de justeza}| + \text{Incerteza de medição} > \text{EMA}; \text{ Não Conforme}$$

**Figura 3.6** Exemplo de termómetro não conforme com o EMA devido a erro de justeza.

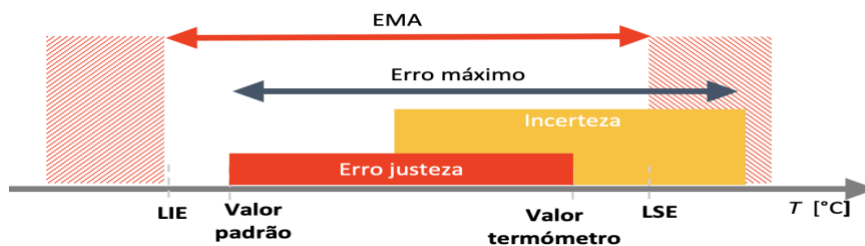
Na Figura 3.7 o termómetro apresenta um erro de justeza não significativo e uma elevada incerteza de medição, donde é excedido o LSE, não podendo ser declarada a conformidade. Dada a impossibilidade de aplicação de correção, este cenário determinaria a necessidade de realizar a manutenção corretiva deste RMM, seguida da repetição da calibração.



$$|\text{Erro de justeza}| + \text{Incerteza de medição} > \text{EMA}; \text{ Não Conforme}$$

**Figura 3.7** Exemplo de termómetro não conforme com o EMA devido a incerteza de medição.

Na Figura 3.8 o termómetro não cumpre com o EMA, em resultado do erro de justeza e da incerteza de medição serem significativos. Neste cenário, a correção do erro de justeza pode não ser suficiente para declarar uma condição de conformidade, em resultado da elevada incerteza de medição e da impossibilidade de correção da mesma. Seria necessário proceder a uma manutenção corretiva, seguida de calibração, para verificar se a eventual redução do erro de justeza, permitiria a conformidade.



$$|\text{Erro de justeza}| + \text{Incerteza de medição} > \text{EMA}; \text{ Não Conforme}$$

**Figura 3.8** Exemplo de termómetro não conforme com o EMA devido ao erro de justeza e à incerteza de medição.

### 3.1.2 Rastreabilidade da medição

Considerando a comparabilidade, a coerência e a estabilidade das medições, enquanto objetivos da metrologia, atenta-se ao papel da calibração. No processo de comparação subjacente à calibração, o padrão de medição, definido no VIM como “realização da definição duma grandeza, com um valor determinado e uma incerteza de medição associada, utilizada como referência”(IPQ & INMETRO, 2012, n. 5.1), é o elemento que estabelece a comparação com um padrão de medição de “qualidade superior” segundo uma hierarquia de calibração.

A rastreabilidade metrológica é definida no VIM como a “propriedade dum resultado de medição pela qual tal resultado pode ser relacionado a uma referência através duma cadeia ininterrupta e documentada de calibrações, cada uma contribuindo para a incerteza de medição” (IPQ & INMETRO, 2012, n. 2.41), pelo que a rastreabilidade se aplica diretamente ao resultado da medição e não ao método utilizado na obtenção do mesmo. A rastreabilidade dos resultados a padrões de medição apropriados é, por conseguinte, fator chave num processo de confirmação metrológica, uma vez que permite garantir a qualidade dos resultados experimentais. Refira-se que no processo de calibração, a rastreabilidade não objetiva exclusivamente que um determinado RMM forneça um resultado de medição correto, como também estabelecer a ligação dos resultados ao SI. Entenda-se que a comparabilidade dos resultados de medição, só é possível se os mesmos forem expressos nas mesmas unidades, donde a importância de garantir a rastreabilidade a unidades do SI ou suas combinações.

Recorrendo de novo ao exemplo do termómetro utilizado em Serviços de Sangue e Medicina Transfusional, a calibração com padrão de medição e por intermédio duma cadeia ininterrupta e hierarquizada de calibrações, assegura ao laboratório e aos seus pares, a “confiança” nas medições, através da rastreabilidade da justeza e incerteza a um termómetro padrão. A incerteza de medição associada a cada um dos padrões de mais elevado nível propaga-se ao longo da cadeia de rastreabilidade, juntamente com a disseminação do erro de justeza. Resulta assim, que os padrões de medição hierarquicamente inferiores apresentam por inerência, maior incerteza de medição e maior erro de justeza, e simultaneamente maior estabilidade, conforme demonstrado na Figura 3.9.

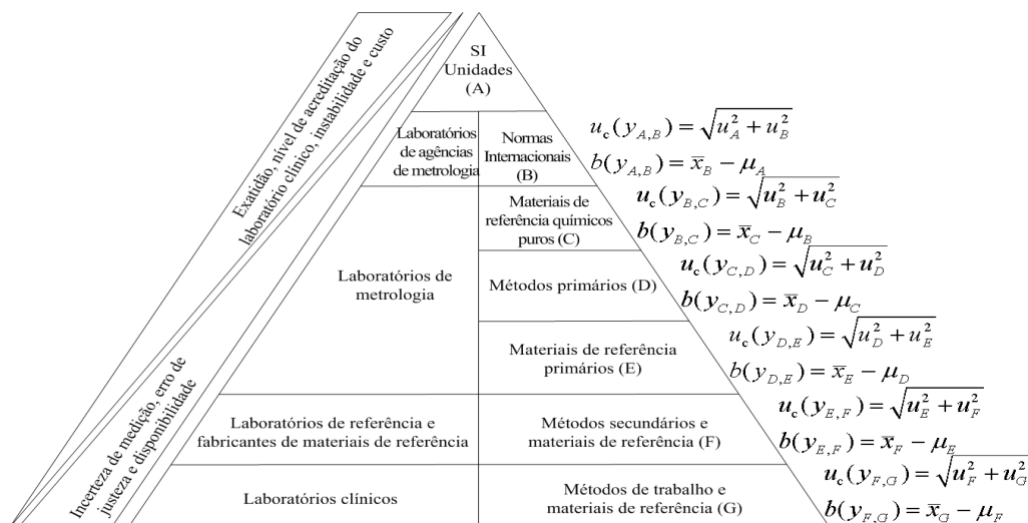


Figura 3.9 Cadeia da rastreabilidade.

Nota. Fonte: Adaptado e traduzido de Pereira, P. (2006). Uncertainty of Measurement in Medical Laboratories DOI: 10.5772/62437. New Trends and Developments in Metrology. p.64.

Verifica-se, porém, que nem sempre é possível estabelecer a rastreabilidade da medição a unidades do SI. Nas áreas de química e biologia, a alternativa passa por assegurar a comparação com referências internacionalmente acordadas, como sejam materiais de referência certificados, procedimentos de medição de referência, de entre outros. Por outro lado, sendo o resultado de medição, função dum conjunto (mais ou menos alargado) de variáveis quantitativas de entrada é determinante que a rastreabilidade seja estabelecida para cada uma das grandezas. Tal resulta num processo difícil e moroso, pelo que nestes casos são utilizadas abordagens alternativas para assegurar a rastreabilidade da medição (Neves et al., 2017, p. 32; Pereira, 2016, pp. 63–64).

### 3.1.3 Cálculo e avaliação da incerteza de medição

De acordo com o GUM a determinação da mensuranda depende diretamente da influência de fatores externos. O modelo matemático utilizado relaciona a grandeza de saída ( $Y$ ) com as possíveis grandezas de entrada ( $X_N$ ) também designadas por fontes de incerteza de medição: (JCGM, 2008, nn. 4.1.1- 4.1.4):

$$Y = f(X_1, X_2, \dots, X_N) \quad [Eq. 3.6]$$

Da frequente impossibilidade de incluir nos procedimentos experimentais toda a população, resultam modelos matemáticos baseados em amostras, tal que  $y$  é função da estimativa de  $Y$ , e  $x_N$  a estimativa de  $X_N$ :

$$y = f(x_1, x_2, \dots, x_N) \quad [Eq. 3.7]$$

Segundo o GUM (JCGM, 2008, n. 3.3.2.), as principais fontes de incerteza nos resultados de medição estão relacionadas com a:

- Definição incompleta da mensuranda
- Seleção de amostras não representativas
- Influência das condições ambientais no processo de medição
- Incerteza e o erro de justeza dos padrões de medição
- Resolução e linearidade de RMM
- Repetibilidade e reprodutibilidade em séries de medições

Para melhor compreender, observe-se a título de exemplo o diagrama causa-efeito ou diagrama de Ishikawa esquematizado na Figura 3.10, no qual estão identificadas as fontes de incerteza de medição inerentes à calibração dum termómetro, com um termómetro padrão referência e em meio termorregulado, no essencial relacionadas com o termómetro a calibrar, o termómetro padrão referência, o método utilizado, o operador e as condições ambientais.



**Figura 3.10** Diagrama Ischikawa para fontes de incerteza de medição na calibração dum termómetro.

Se por um lado, devam ser identificadas todas as fontes de incerteza de medição que contribuem para o resultado da mensuranda (Figura 3.10), por outro a quantificação das contribuições individuais torna-se um processo complexo. A utilização dum diagrama de Pareto (no qual 80% dos efeitos resulta em média de apenas 20% das causas) permite visualizar quais as principais contribuições para o resultado da incerteza de medição. Contudo tal procedimento requer competência dos recursos humanos para o desenvolvimento e aplicação dum modelo matemático adequado para o cálculo da incerteza combinada (Pereira, 2016, pp. 55, 56).

De acordo com o GUM, o processo de quantificação da incerteza de medição pode ser simplificado, quando na determinação duma mensuranda, a mesma esteja devidamente definida, o conjunto de RMM utilizados no procedimento tenham sido sujeitos a processos de confirmação metrológica, que garantam a rastreabilidade da medição, e os efeitos resultantes das grandezas de influência não sejam significativos (JCGM, 2008, pt. D.5).

As metodologias para cálculo da incerteza de medição estão globalmente descritas segundo duas abordagens principais; “*bottom-up*” (modular) e “*top-down*” (empírica ou experimental).

A abordagem “*bottom-up*”, descrita detalhadamente no GUM, considera a mensuranda como função dum conjunto de variáveis aleatórias de grandezas de entrada, que são primeiramente identificadas e quantificadas como contribuições individuais, combinadas por modelos matemáticos, de acordo com a lei da propagação das incertezas. Ainda de acordo com o mesmo, deverão ser consideradas apenas as principais fontes de incerteza (JCGM, 2008, n. 3.4.8). Nesta abordagem, a avaliação da incerteza de medição pode ser conduzida por dois métodos distintos, avaliação do Tipo A e do Tipo B, baseados em distribuições de probabilidade em que cada um dos componentes individuais é quantificado sob a forma de variância ou desvio padrão.

Na avaliação do Tipo A, a função de densidade de probabilidade é determinada a partir de métodos estatísticos duma série de medições. Por sua vez, na avaliação do Tipo B, a função

distribuição é determinada por estudos prévios com valores de incerteza de medição publicados em guias, especificações de fabricantes, padrões e materiais de referência certificados, classes de exatidão, de entre outros (JCGM, 2008, n. 4.3).

A abordagem “*bottom-up*”, é globalmente utilizada nos referenciais de metrologia física. Contudo, nos processos de medição nas áreas de química, biologia e de ensaio a materiais, a quantificação da incerteza de medição associada a cada uma das variáveis de entrada não é passível de descrição por modelos matemáticos, ou a complexidade inerente a inúmeras variáveis de entrada, conduz a processos complexos e morosos de estimar, conforme referido na secção 3.1.2. A alternativa passa pela adoção da abordagem “*top-down*”, segundo a qual a avaliação da incerteza de medição é estimada com base no desempenho dos métodos utilizados, nomeadamente através de comparações inter e intra laboratoriais, resultados de validação de métodos, e de controlo de qualidade (Pereira, 2016, p. 52,53).

A incerteza-padrão combinada  $u_c(y)$  dum valor  $y$  é consistente com as regras para a combinação de fontes de variância (independentes), através do modelo matemático:

$$u_c(y) = (y(x_1, x_2, \dots, x_N)) = \sqrt{\sum_{i=1}^N u(y, x_i)^2} \quad [Eq. 3.8]$$

onde  $y(x_1, x_2, \dots, x_N)$  é uma função de vários parâmetros  $x_1, x_2, \dots, x_N$ . A contribuição de cada variável,  $u(y, x_i)$  é o quadrado da incerteza associada, expressa como um desvio padrão multiplicado pelo quadrado do coeficiente de sensibilidade relevante. O coeficiente de sensibilidade permite determinar qual a variação no valor da estimativa  $y$ , com base na alteração das grandezas de entrada  $x_1, x_2, \dots, x_N$  (Pereira, 2016, pp. 58, 59).

No caso de fontes de variância correlacionadas, ou dependentes, dever-se-á utilizar a covariância, a qual não é abordada neste estudo, dado se combinarem variáveis independentes.

Por fim, procede-se ao produto da incerteza-padrão combinada,  $u_c(y)$ , pelo fator de expansão,  $k$  selecionado, para cálculo da incerteza expandida,  $U$ , a qual estima com razoabilidade, o intervalo de distribuição de valores que podem ser atribuídos à mensuranda:

$$U = k \times u_c(y) \quad [Eq. 3.9]$$

Na seleção do fator de expansão,  $k$ , dever-se-á considerar nomeadamente, o nível de confiança exigido, o tipo de distribuição associada, assim como do número de valores usados para o cálculo da estimativa. Para a maioria dos fins recomenda-se que o fator de expansão,  $k$ , seja igual a 2. Contudo, este valor pode ser insuficiente quando a incerteza-padrão combinada,  $u_c(y)$ , é baseada em observações estatísticas com relativamente poucos graus de liberdade (menos de cerca de 6). A escolha do fator de expansão,  $k$ , depende então do

número de graus de liberdade efetivos,  $v_{eff}$ , da incerteza-padrão associada, o qual pode ser determinado, com suficiente rigor, pela estimativa de saída,  $y$ , da fórmula de *Welch-Satterthwaite*:

$$v_{eff} = \frac{u_c^4(y)}{\sum_{i=1}^N \frac{u_i^4(y)}{v_i}} \quad [Eq. 3.10]$$

na qual  $u_i(y)$ , com  $(i = 1, 2, \dots, N)$  são as contribuições para a incerteza-padrão associada à estimativa de saída,  $y$ , resultante da incerteza-padrão associada à estimativa de entrada  $x_i$  que são considerados mutuamente estatisticamente independentes, e  $v_i$  são os graus de liberdade efetivos da contribuição de incerteza-padrão  $u_i(y)$ .

Esta função é similar à INVT (versão portuguesa) ou TINV (probabilidade;graus\_liberdade) do Excel® (*Microsoft Corporation*®, Redmond, Washington, EUA), (Pereira, 2016, p. 61) a qual retorna o inverso bicaudal da distribuição  $t$  de *Student*. A sintaxe da função INVT tem os seguintes argumentos: probabilidade associada à distribuição  $t$  de *Student* bicaudal e o número de graus de liberdade que caracteriza a distribuição. Por exemplo,  $k = 2,1$  para uma probabilidade de 0,0445 (intervalo de confiança de 95%) e 29 graus de liberdade ( $n = 30$ ).

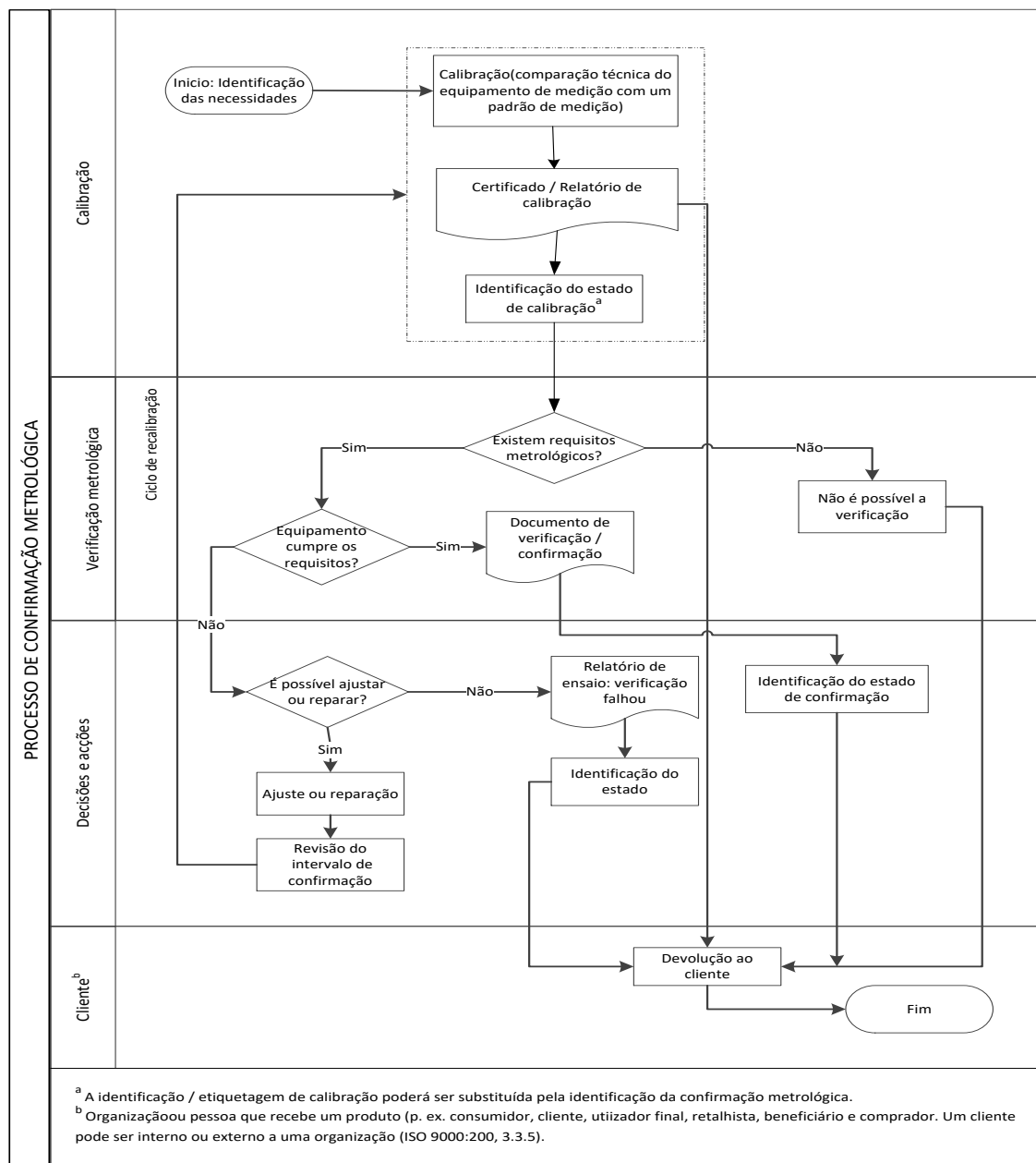
No âmbito dos objetivos e atividades descritas neste trabalho, a abordagem primária adotada para a avaliação da incerteza de medição é a abordagem “*bottom-up*”, a qual está harmonizada num conjunto de guias técnicos.

#### 3.1.4 Processo de confirmação metrológica

A ISO 10012 designa por confirmação metrológica o “conjunto de operações necessárias para assegurar a conformidade dum equipamento de medição com os requisitos de utilização pretendida” (2005a, n. 3.5), o qual se encontra representado na Figura 3.11. De acordo, com este referencial, o processo de confirmação metrológica apresenta duas variáveis de entrada; requisitos metrológicos e características metrológicas do equipamento de medição; e como variável de saída o estado da confirmação do equipamento de medição.

Os requisitos metrológicos estão diretamente dependentes das especificações dos processos onde serão integrados, e do risco de medições incorretas. No exemplo do termómetro utilizado para monitorizar a temperatura dum frigorífico destinado à conservação de unidades de eritrócitos, a regulamentação determina o funcionamento do frigorífico no intervalo de temperatura  $4 \text{ °C} \pm 2 \text{ °C}$ . No caso específico, o requisito metrológico do termómetro, corresponde ao limite máximo do erro que poderá ser aceite, sem comprometer a exatidão na monitorização da temperatura do frigorífico. O serviço poderá atender às especificações do fabricante do termómetro, considerando a adequação ao uso.

As características metrológicas de RMM são determinadas nas operações de calibração e correspondem aos valores calculados para o erro de justeza e incerteza de medição. Se o erro de justeza é uma componente que está exclusivamente dependente do desempenho do RMM em avaliação, a incerteza de medição resulta para além do desempenho do RMM, da contribuição dum conjunto de variáveis de entrada, onde se incluem designadamente, padrões e procedimentos de medição, competência e experiência dos operadores, influência de grandezas, como sejam as condições ambientais de temperatura, humidade e pressão (consultar Secção 3.1.3).



**Figura 3.11** Processo de confirmação metrológica.

*Nota.* Fonte: Recuperado de “NP EN ISO 10012 Sistemas de gestão da Medição: Requisitos para Processos de Medição e Equipamentos de Medição”, 2005, IPQ, p. 24.

Para que seja possível declarar a conformidade na calibração, é condição que o erro de justeza adicionado da incerteza de medição seja inferior ao EMA. Se o erro de justeza estiver contido no intervalo do EMA, mas quando adicionado da incerteza, ultrapassar o limite de especificação, não poderá ser declarado o estado de conformidade (consultar Figura 3.8). Resulta assim, que a incerteza de medição deve ser sempre adequadamente pequena, por forma a permitir a cedência de espaço para o erro de justeza. Neste sentido, uma regra comum num processo de medição ideal, é a incerteza de medição ser inferior a um décimo do EMA. Esta proporção pode, contudo, ser sujeita a ajuste, em função do sistema de medição e do EMA. O objetivo será sempre a garantia na confiabilidade dos resultados obtidos e a conformidade com os requisitos metrológicos especificados.

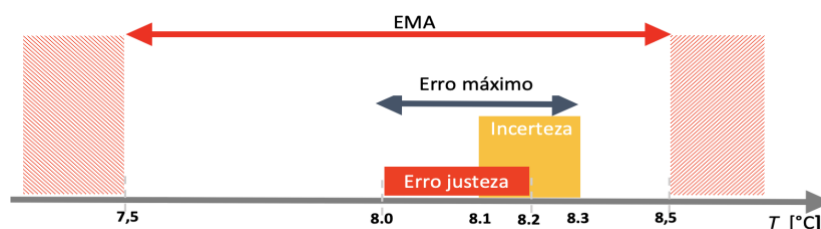
As boas práticas determinam a necessidade de calibração em pelo menos dois pontos; no ponto mínimo e ponto máximo; permitindo deste modo quantificar o erro de medição em todo o intervalo de medição. A interpolação do valor do erro para pontos intermédios, pode ser realizada considerando um modelo de regressão linear simples, mediante o qual são determinados os parâmetros para a amostra estudada:

$$y = a + b \times x \quad [Eq. 3.11]$$

Sendo  $y$  a variável dependente (o termómetro a calibrar),  $x$  a variável independente (termómetro padrão de medição). Os parâmetros da regressão linear são os termos,  $a$ , o qual representa a ordenada na origem, também designada por interceção e,  $b$ , o qual representa o declive da reta. No caso de intervalos com maior amplitude, poderá ser equacionada a calibração em pontos intermédios.

No exemplo do termómetro, a opção pela calibração nos pontos 2 °C e 6 °C, ou em alternativa num ponto inferior e superior, são opções válidas. Atenta-se, que a calibração realizada ao longo dum intervalo de medição mais alargado, permitirá a sua utilização em mais do que um dispositivo. Na eventualidade do termómetro poder ser utilizado na monitorização da temperatura dum frigorífico afeto ao armazenamento de reagentes entre 2 °C e 8 °C, de acordo com a regulamentação aplicável, os pontos a calibrar poderiam ser o ponto 2 °C e 8 °C, ou em alternativa um valor inferior e um valor superior às condições de funcionamento.

A Figura 3.12 ilustra os resultados observados na calibração do termómetro para o ponto 8 °C, com EMA definido igual  $\pm 0.5$  °C. Atendendo que no exemplo, o erro de justeza calculado foi 0.2 °C e a incerteza  $\pm 0.1$  °C, então o erro de medição é 0.3 °C, donde se conclui que o termómetro demonstra conformidade para o ponto 8 °C [ $0.3$  °C  $\leq$   $0.5$  °C]. A conclusão sobre a conformidade do termómetro, só poderá, porém, ser deduzida após a verificação dos resultados de calibração para o ponto 2 °C, ou inferior.



$$0.2 + 0.1 < 0.5 ; \text{Conforme}$$

**Figura 3.12** Exemplo de verificação metrológica de termómetro para calibração no ponto 8 °C e conforme com EMA.

Numa perspetiva de gestão do risco, poder-se-á considerar o recurso à verificação metrológica com frações do EMA, os quais funcionam como níveis de alerta para os serviços utilizadores do RMM.

$$|\text{Erro de justeza}| + \text{Incerteza de medição} \leq \frac{1}{n} \times \text{EMA} \quad [\text{Eq. 3.12}]$$

A criação de  $n$  condições (por exemplo, frações variando entre 2 e 10), permite avaliar o grau de proximidade da violação do EMA; quanto maior o n.º de condições violadas, maior a probabilidade (Tabela 3.1). Em função da informação recolhida, os serviços poderão assim, redefinir prazos para a operação de manutenção preventiva e calibração seguinte. A violação de frações de EMA, deve apenas ser interpretada como alerta, e não como condição de violação do EMA, a qual por si só determinaria a inaptidão do RMM e a necessidade de manutenção corretiva. A decisão sobre o número de frações deve ser ponderada nomeadamente, em função do risco decorrente do impacto do incumprimento dos requisitos especificados e custos associados.

**Tabela 3.1** Relação entre condições para violação do EMA e Risco associado.

Condição	Violação EMA	Nível
$ \text{Erro de justeza}  + \text{Incerteza de medição} \leq \frac{1}{2} \times \text{EMA}$		<b>Alto risco</b>
$ \text{Erro de justeza}  + \text{Incerteza de medição} \leq \frac{1}{3} \times \text{EMA}$		<b>Médio risco</b>
$ \text{Erro de justeza}  + \text{Incerteza de medição} \leq \frac{1}{10} \times \text{EMA}$		<b>Baixo risco</b>

Determinadas as características metrológicas, procede-se à emissão dos certificados de calibração / relatórios de ensaio, sendo a verificação realizada por comparação entre o erro de justeza e a incerteza de medição com os requisitos metrológicos especificados, permitindo, ou não, a declaração do estado de aptidão para o uso pretendido, o qual deve ser claramente identificado.

### 3.1.5 Especificidades dos relatórios de ensaio e de calibração

A ISO/IEC 17025 (IPQ, 2018) estabelece requisitos para a emissão de relatórios de ensaio e certificados de calibração por entidades competentes. O reconhecimento da competência pode ser demonstrado através da adesão do laboratório a um programa de acreditação por organismo próprio, que em Portugal é o IPAC.

A acreditação dos laboratórios que realizam ensaios, calibrações e amostragens no âmbito da metrologia legal tem cariz obrigatório.

No domínio da metrologia aplicada, a opção do reconhecimento da competência dos laboratórios por terceira parte, é uma decisão estratégica que compete a cada organização (consultar Secção 2.3.3).

O referencial ISO/IEC 17025 especifica requisitos mínimos para os relatórios de ensaio, calibração e amostragem, de modo a proporcionar a apresentação inequívoca, exata e objetiva dos resultados obtidos, conforme Tabela 3.2.

**Tabela 3.2** Requisitos gerais para relatórios de ensaio, calibração e amostragem.

– Título: “Relatório de ensaio”; “Certificado de calibração”; “Relatório de Amostragem”
– Nome e morada do laboratório
– Local de realização das atividades
– Código de identificação único
– Nome e informação de contacto do cliente
– Identificação do método utilizado
– Identificação, descrição e estado do RMM para calibração/ensaio
– Data de realização do ensaio/calibração/amostragem
– Data de emissão do relatório/certificado
– Declaração que ateste que os resultados reportados são específicos para os RMM testados
– Resultados observados
– Identificação de desvios aos métodos estabelecidos
– Identificação do responsável pela autorização do relatório/certificado
– Declaração que especifique que o documento não deve ser reproduzido, a não ser na íntegra, sem a aprovação do laboratório.

*Nota.* Adaptado de “NP EN ISO/IEC 17025: Requisitos Gerais de Competência para Laboratórios de Ensaio e Calibração” do IPQ, 2018, p 22.

Sempre que se verifique a participação de laboratórios externos nas atividades de calibração, ensaio ou amostragem realizadas, os relatórios ou certificados devem fazer referência aos mesmos. Para além dos requisitos supra identificados, os relatórios devem especificar, conforme aplicável, os requisitos identificados na Tabela 3.3.

**Tabela 3.3** Requisitos específicos para relatórios de ensaio e calibração.

	Relatório de ensaio	Certificado de calibração
– Condições que possam afetar a validade dos resultados (ambientais ou outras)	x	x
– A incerteza de medição (nas mesmas unidades que a mensuranda ou em termos relativos)	x (se aplicável)	x
– Informação adicional que possa ser requerida por métodos específicos, reguladores ou clientes	x	x
– Rastreabilidade metrológica das medições		x
– Resultados antes e após qualquer ajuste ou reparação, conforme aplicável		x

*Nota.* Adaptado de “NP EN ISO/IEC 17025: Requisitos Gerais de Competência para Laboratórios de Ensaio e Calibração” do IPQ, 2018, p 23.

No caso de solicitação expressa pelo cliente relativa à inclusão duma declaração de conformidade nos relatórios emitidos, face a uma norma ou especificação (constatação de factos), a regra de decisão subjacente (disposição legal/regulamentar, normas ou especificação dada pelo cliente), bem como os resultados à qual a mesma se reporta, devem estar devidamente identificados.

Os certificados de calibração e os relatórios de ensaio correspondem a registos técnicos, devendo por isso no âmbito da gestão documental, ser devidamente tratados. Na eventualidade de ser necessário realizar alteração a um relatório prévio; para correção de informação ou preenchimento de informação omissa; deve ser emitido um novo documento cuja identificação seja inequívoca, e rastreável às versões prévias.

### 3.1.6 Controlo dos recursos por avaliação da deriva instrumental

O controlo de RMM entre calibrações objetiva assegurar a manutenção da aptidão ao uso. A avaliação da deriva é importante como fator subjacente a alterações nas medições realizadas pelos instrumentos. A deriva também designada por deriva instrumental, refere-se ao desvio gradual no desempenho dum instrumento de medição em relação ao seu estado calibrado ao longo do tempo. Este desvio resulta da alteração às propriedades do próprio instrumento nomeadamente o desgaste mecânico, não se relacionando com qualquer variação nas grandezas medidas ou nas grandezas de influência. (IPQ & INMETRO, 2012, n. 4.21).

O controlo dos recursos entre calibrações envolve a monitorização e a compensação desse desvio para que se possa manter a exatidão da medição, por exemplo, através do ajuste. O modelo matemático para cálculo do desvio instrumental pode ser baseado num modelo de regressão linear simples, onde o desvio é assumido como uma função linear do tempo, tal como se demonstra:

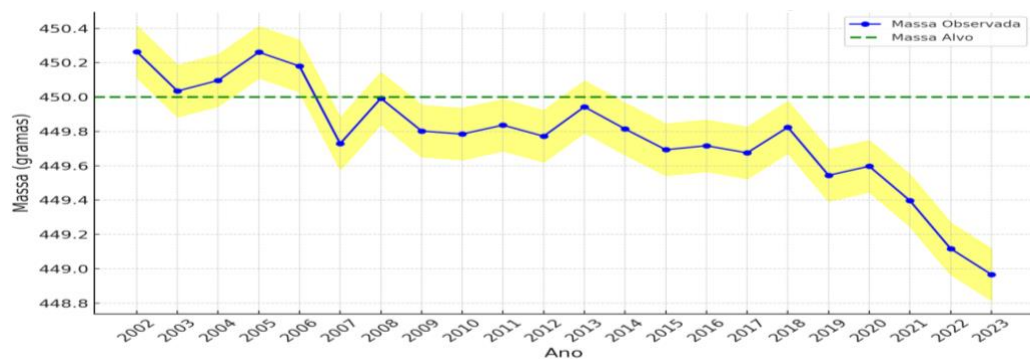
$$y(t) = \beta_0 + \beta_1(t) + \epsilon \quad [Eq. 3.13]$$

tal que:  $y(t)$  é a medição observada no momento  $t$ ;  $\beta_0$  o valor verdadeiro da medição na calibração inicial (intercepção);  $\beta_1(t)$  representa a taxa de deriva (declive);  $t$  o tempo decorrido desde a última calibração;  $\epsilon$  o componente de erro aleatório da medição, o qual resulta do reconhecimento da possível existência de variações que não são passíveis de ser explicadas pelo modelo proposto.

A utilização de cartas de controlo permite monitorizar o desvio em função do tempo. Isto envolve uma verificação regular do desempenho, assim como a observação de quaisquer tendências ou mesmo a violação dos limites de controlo estabelecidos.

Para melhor exemplificar, a Figura 3.13 apresenta um exemplo duma carta utilizada no controlo da deriva instrumental duma massa padrão. Neste caso, observa-se uma diminuição de 1,5 g do peso da massa num período de aproximadamente 21 anos, estando 1,1 g abaixo do valor de referência, o que sugere uma tendência de diminuição, considerando uma incerteza de medição expandida de 0,150 g. Do ponto de vista metrológico, a deriva não é conforme com a Classe  $M_3$ , a qual tem uma tolerância de 0,250 g (OIML, 2004, p. 12). Contudo, do ponto de vista da conformidade clínica do sangue total, admite-se uma tolerância de até 5 g. Entende-se que dentro desta tolerância, os componentes sanguíneos produzidos se mantêm conformes com os requisitos legais. Neste caso, a massa poderia ser utilizada, contudo, com o alerta duma progressiva diminuição do seu peso.

**Figura 3.13** Controlo do desvio instrumental entre 2002 e 2023 duma massa de Classe  $M_3$ .



*Nota.* Massa utilizada na avaliação do desempenho de balanças para pesagem de sacos de sangue total.

Como as condições ambientais podem influenciar o desvio, devem-se monitorizar as condições que possam afetar o instrumento, como temperatura e humidade. Sugere-se também a manutenção preventiva para que se possa reduzir o risco de desvios ou falhas inesperadas. Estas estratégias visam minimizar o impacto no desvio instrumental e manter a robustez das medições entre calibrações programadas. Todas as ações desencadeadas devem estar documentadas, para melhor gerir desvios, caso surjam dúvidas sobre a integridade dos dados ou também como evidência em contexto de auditorias.

## 3.2 Metodologias de Calibração e Ensaio

Neste capítulo serão descritas individualmente as metodologias a ser utilizadas para avaliação da conformidade metrológica dos sistemas de medição integrados nas atividades realizadas nos Serviços de Sangue e Medicina Transfusional, com exceção de quaisquer equipamentos analíticos.

Os procedimentos de calibração e de ensaio descritos neste estudo são baseados, conforme aplicável, em procedimentos harmonizados pelas principais agências metrológicas e em guias práticos publicados por agências internacionais (consultar referências), ou na sua ausência, baseados nos métodos utilizados pelo IPST, assegurando o cumprimento dos requisitos estabelecidos na ISO/IEC 17025.

### 3.2.1 Calibrações

#### 3.2.1.1 Calibração de termómetros

Os termómetros com sonda interna (também designados por *data loggers* ou registadores de dados de temperatura) e sonda externa, são largamente utilizados em Serviços de Sangue e Medicina Transfusional para monitorização da temperatura em dispositivos para conservação, da temperatura ambiente, e durante o transporte de componentes sanguíneos e amostras biológicas.

A calibração de termómetros é realizada por comparação entre a indicação do termómetro que se pretende calibrar e a indicação dum termómetro padrão de referência num meio termorregulado. O termómetro padrão deve estar calibrado e demonstrar conformidade metrológica para a gama de valores que se pretende calibrar.

O procedimento descrito no Anexo 2 é baseado na Recomendação Internacional R 114 da OIML (1995), e conforme aplicável, nos requisitos do referencial EN 12830 “*Temperature recorders for the transport, storage and distribution of temperature sensitive goods. Tests, performance, suitability*” (Comité Europeu de Normalização, 2018). A metodologia adotada varia em função do tipo de termómetro que se pretende calibrar, ou da possibilidade do mesmo poder ou não, ser isolado do sistema de medição no qual se encontra integrado. De referir que para os termómetros que possam acoplar mais do que uma sonda externa, a calibração apenas se mantém válida para cada par específico termómetro/sonda<sub>*i*</sub>.

A seleção dos pontos de calibração deve ser ponderada, em função das temperaturas no qual será utilizado. Com exceção do procedimento descrito para a calibração *in loco*; método por pontos individuais; a calibração deve ser sempre realizada em pelo menos dois pontos, valor mínimo e valor máximo do intervalo de funcionamento, ou no caso de funcionamento apenas

para um valor de temperatura, devem ser selecionados como pontos a calibrar, um valor superior e um inferior ao valor de funcionamento.

Na definição do EMA para os termómetros, poder-se-á considerar a informação do fabricante, atendendo ao uso pretendido, de modo a salvaguardar que o EMA não é significativo para o processo de medição no qual o termómetro será utilizado.

A avaliação da conformidade é realizada para cada um dos pontos a calibrar, com base no LSE e LIE estimados a partir do EMA, e na incerteza associada. Assim, se a temperatura máxima registada no ponto  $i$  Máx ( $T_i$ ) acrescida da incerteza expandida,  $U$ , é inferior ou igual ao LSE do EMA, e a temperatura mínima registada no ponto  $i$  Mín ( $T_i$ ) subtraída da incerteza expandida,  $U$ , é superior ou igual ao LIE do EMA, pode-se concluir que o termómetro está conforme naquele intervalo de medição, tal que:

$$\begin{cases} \text{Máx} (T_i) + U \leq \text{LSE} \\ \text{Mín} (T_i) - U \geq \text{LIE} \end{cases} ; \text{Conforme} \quad [\text{Eq. 3.14}]$$

### **3.2.1.2 Calibração de RMM em centrífugas**

As centrífugas permitem a separação de misturas com base na densidade dos seus componentes, por via da aplicação de força gravitacional gerada por movimento de rotação a alta velocidade, sendo por isso essencial garantir a sua estabilidade. As centrífugas integram nos seus sistemas, relógios, taquímetros, e no caso de centrífugas refrigeradas, termómetros, em função dos quais é possível obter produtos com diferentes características.

Nos Serviços de Sangue e de Medicina Transfusional as centrífugas são utilizadas quer para o processamento de unidades de sangue total e de componentes sanguíneos, como na preparação de amostras biológicas para estudos analíticos.

O *Clinical Laboratory and Standards Institute* (CLSI) (2019, Capítulo 3.4) recomenda a calibração de relógios, taquímetros e termómetros, na fase de qualificação do desempenho após a instalação, e regularmente, a fim de confirmar o seu correto funcionamento. O método recomendado pela CSLI para a calibração destes RMM é o método por comparação entre a indicação do relógio, do taquímetro e do termómetro que se pretende calibrar, e a indicação, respetivamente do relógio, do taquímetro e do termómetro padrão de referência, cada um dos quais, devendo estar calibrado e demonstrar conformidade metrológica para gama de valores que se pretende calibrar.

#### **3.2.1.2.1 Calibração de relógios**

O procedimento descrito no Anexo 3 é baseado no método por comparação direta, recomendado pelo *National Institute of Standards and Technology* (NIST), *Practice guide: Stopwatch and timer calibrations* (Gust, Graham & Lombardi, 2009, pp. 25- 37). O método por

comparação direta é um método de execução simples, cujas principais fontes de incerteza estão relacionadas com o cronómetro de referência e a resolução do cronómetro a calibrar, podendo adicionalmente considerar-se como variável de entrada, o tempo de reação do operador no início e no término da contagem de tempo.

A seleção dos pontos de calibração deve ser ponderada em função do tempo definido nos diferentes programas de centrifugação. Devem ser selecionados o valor mínimo e valor máximo da gama de funcionamento, podendo adicionalmente, considerar-se a calibração para pontos intermédios, sempre que o intervalo entre o valor mínimo e o valor máximo seja acentuado.

Atendendo à ausência da definição do EMA para a calibração de relógios em centrífugas, o mesmo poderá ser definido pelos serviços, com base em dados experimentais de séries de medições e estudos comparativos, a partir dos quais se possa concluir se o valor do erro calculado, é ou não significativo, e não o sendo, então poder ser considerado como o EMA.

A verificação metrológica deve ser realizada para cada um dos pontos de calibração,  $i$ , com base na soma algébrica do módulo do erro de medição,  $E_{M_i}$  e a incerteza expandida,  $U$ , cujo resultado é comparado com o EMA, tal que:

$$|E_{M_i}| + U \leq EMA; \text{Conforme} \quad [Eq. 3.15]$$

### 3.2.1.2.2 Calibração de taquímetros

O procedimento descrito no Anexo 4 é baseado no método utilizado pelo IPST (MS.91.3 “Calibração de taquímetros, relógios e termómetros em centrífugas”), no qual se estabelece a comparação direta entre a indicação do taquímetro da centrífuga e um taquímetro ótico padrão de referência.

O princípio de funcionamento do taquímetro ótico consiste na emissão dum feixe de luz laser, que incidindo sob o meio refletor posicionado próximo do eixo central do rotor da centrífuga, permite a contagem do número de rotações realizadas por intervalo de tempo. Atenta-se para a necessidade do material refletor possuir boa capacidade de reflexão do feixe de luz laser, contribuindo para a melhor exatidão da medição da mensuranda rpm.

A seleção dos pontos a calibrar deve ser ponderada em função dos valores de funcionamento da centrífuga, devendo pelo menos ser calibrados dois pontos, valor mínimo e máximo (ou inferior e superior) de funcionamento. A extrapolação do erro para pontos intermédios pode ser realizada por um modelo de regressão linear simples, considerando como variável dependente o taquímetro da centrífuga, e variável independente o taquímetro padrão referência. Refira-se, contudo, que no caso do intervalo entre o valor mínimo e valor máximo ser acentuado, deve ser realizada a calibração para pontos intermédios.

A definição do EMA pode ser ponderada em função do EMA do fabricante da centrífuga, ou em alternativa, com base em dados experimentais de séries de medições e estudos comparativos, a partir dos quais se possa concluir se o valor do erro introduzido, é ou não significativo, e não o sendo, poder ser considerado como o valor do EMA.

A verificação metrológica deve ser realizada para cada um dos pontos de calibração,  $i$ , com base na soma algébrica do módulo do erro de medição,  $E_{M_i}$ , com a incerteza expandida,  $U$ , cujo resultado é comparado com o EMA, tal que:

$$|E_{M_i}| + U \leq EMA; \text{ Conforme} \quad [\text{Eq. 3.16}]$$

### 3.2.1.2.3 Calibração de termómetros

O procedimento descrito no Anexo 5 é baseado no método utilizado pelo IPST (MS.91.3 “Calibração de taquímetros, relógios e termómetros em centrífugas”), com comparação direta entre a indicação do termómetro da centrífuga e um termómetro padrão de referência. Numa ótica de melhor gestão dos recursos, os serviços, deverão equacionar, a opção pela aquisição dum taquímetro padrão de referência com função adicional de termómetro por infravermelhos.

A seleção dos pontos a calibrar deve ser ponderada em função da temperatura de funcionamento da centrífuga, devendo ser calibrados pelo menos dois pontos, valor mínimo e valor máximo (ou inferior e superior) de funcionamento. A extrapolação do erro da centrífuga para valores intermédios pode ser realizada através de regressão linear simples, considerando como variável dependente o termómetro da centrífuga e variável independente o termómetro padrão referência. Sempre que o intervalo entre o valor mínimo e máximo é acentuado, devem ser ponderados pontos de calibração intermédios. No caso da centrífuga operar apenas num único ponto de temperatura, a calibração poderá ser realizada para um valor superior e um valor inferior.

Na definição do EMA pode-se considerar a indicação do fabricante, desde que o mesmo não seja significativo para o resultado da centrifugação. A verificação metrológica deve ser realizada para cada um dos pontos de calibração,  $i$ , com base na soma algébrica do módulo do erro de medição,  $E_{M_i}$ , com a incerteza expandida,  $U$ , cujo resultado é comparado com o EMA, tal que:

$$|E_{M_i}| + U \leq EMA; \text{ Conforme} \quad [\text{Eq. 3.17}]$$

### 3.2.1.3 Calibração de pesos padrão

Antes de mais, importa clarificar a diferença entre o conceito de massa e peso, por vezes confundidos. De acordo com a Recomendação Internacional R 111-1 da OIML (2004, nn. 2.7, 2.19) o termo “massa” corresponde ao valor convencional do resultado da pesagem, e “peso”,

à “realização física da massa, regulada quanto às suas características físicas e metrológicas; forma, dimensões, material, qualidade da superfície, valor nominal, densidade, propriedades magnéticas e erro máximo admissível”.

A Recomendação Internacional R 111-1 da OIML (2004) especifica requisitos metrológicos, requisitos técnicos e requisitos para o controlo metrológico de padrões de medidas materializadas de massa, em função do valor nominal, e classe de exatidão a que pertencem [E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>1-2</sub>, M<sub>2-3</sub>, M<sub>3</sub>].

Atendendo que o EMA para os pesos padrão varia em função do valor nominal e da respetiva classe de exatidão, sendo crescente da classe E<sub>1</sub> para a classe M<sub>3</sub> (OIML, 2004, tabela. 1), destaca-se a importância da seleção dos pesos padrão referência em função do uso pretendido.

A OGC003 “Guia para a acreditação em metrologia de massa” do IPAC (2005, n. 4.1.2) considera a possibilidade de em função do valor nominal dos pesos padrão utilizados na verificação periódica das balanças-agitadores e balanças analíticas ou técnicas, e desde que os mesmos fossem de classe de exatidão igual ou inferior a F<sub>2</sub>, os serviços poderem em alternativa ao método por comparação, recorrer ao método por pesagem direta. A Recomendação Internacional R 111-1 da OIML (2004, p. 45) pese embora não especifique para que classe de pesos, permite também a utilização deste método.

O método por pesagem direta é, comparativamente a qualquer um dos métodos por comparação com pesos de referência (de classe de exatidão superior aos pesos padrão em calibração), um método simplificado e de fácil execução, que requer a utilização de instrumento de pesagem, de adequada resolução e gama de medição, sendo por isso mesmo, a metodologia adotada neste trabalho e descrita no Anexo 6 .

No que se refere ao controlo das condições ambientais, a Recomendação Internacional R 111-1 especifica os requisitos em função da classe de exatidão dos pesos padrão, devendo ser sempre cumpridos os tempos de estabilidade preconizados nos procedimentos prévios (OIML, 2004, n. C.2.1- C.2.1.2).

As fontes de incerteza relevantes, estão associadas à repetibilidade das medições e à incerteza da balança, podendo ser negligenciadas, as fontes de incerteza relacionadas com o magnetismo e condições ambientais, desde que cumpridas as recomendações.

A verificação metrológica é realizada com base na soma algébrica do módulo do erro de medição,  $E_M$ , e da incerteza expandida,  $U$ , cujo resultado é comparado com o EMA, tal que:

$$|E_M| + U \leq EMA; \text{ Conforme } [Eq. 3.18]$$

### 3.2.1.4 Calibração de balanças

Os instrumentos de pesagem ou balanças, são RMM que permitem a determinação da massa dum corpo, através da ação da força de gravidade.

A Recomendação Internacional R 76-1 da OIML (2006) classifica as balanças de acordo com quatro classes de precisão (I, II, III e IIII), dependendo do intervalo de escala de verificação ( $e$ ) e número de intervalos de escala de verificação ( $n$ ), em função dos quais são estabelecidos os valores do EMA para a verificação inicial e verificações subsequentes.

Os pesos padrão utilizados na calibração das balanças devem cumprir com os requisitos da Recomendação Internacional R 111-1 da OIML, não devendo o seu EMA ser superior a 1/3 do EMA da balança (2004, n. 1.3.1).

A calibração das balanças é realizada por aplicação de pesos padrão, em condições especificadas no prato da balança, permitindo determinar a variação na indicação, e estimar a incerteza associada aos resultados obtidos, expressos em unidades de massa.

O procedimento descrito no Anexo 7 é baseado nas “*Guidelines on the Calibration of Non-Automatic Weighing Instruments*” (EURAMET, 2015) e no referencial “*Qualification of Balances*” do *Official Medicines Control Laboratories* (OMCL) (2020) .

A calibração de balanças deve ser realizada, considerando todo o intervalo de indicações, desde o zero até à sua capacidade máxima, podendo em alternativa ser restringida ao seu intervalo de funcionamento.

A calibração das balanças compreende três ensaios, a partir dos quais é determinada o erro de indicação (ensaio de linearidade), a repetibilidade das medições (ensaio de repetibilidade), e o efeito na indicação da aplicação excêntrica duma carga (ensaio de excentricidade).

O erro de indicação ( $E_{I_j}$ ) corresponde à diferença entre o valor da indicação ( $I_j$ ) e o valor nominal da massa do peso padrão ( $P_j$ ) e tal que:

$$E_{I_j} = I_j - P_j \quad [Eq. 3.19]$$

O erro de repetibilidade ( $E_r$ ), de acordo com o modelo proposto no Anexo 7 (peso padrão que varia entre 0,5 e 1 da capacidade máxima da balança), corresponde ao desvio padrão observado.

Por sua vez, o erro de excentricidade ( $E_e$ ) corresponde ao valor do maior desvio observado entre os valores de indicação ( $I_j$ ) nas diferentes posições.

Para a avaliação da incerteza de medição devem ser consideradas todas as contribuições relevantes, as quais estão associadas à indicação e aos pesos padrão utilizados. De entre as

componentes de incerteza associadas à indicação, destaca-se a incerteza associada à repetibilidade da balança, a incerteza da resolução da balança com e sem carga, e a incerteza associada à excentricidade. Ressalva-se, que em virtude de o ensaio de excentricidade não objetivar a determinação de erro, mas antes, a comparação dos valores de indicação, compete a cada um dos serviços a decisão pela determinação da incerteza associada ao mesmo.

A verificação metrológica pode ser realizada por uma de duas abordagens possíveis:

- i. Avaliação individual do resultado de cada um dos ensaios realizados comparativamente com o EMA da balança;

$$|E_{I_j}| \leq EMA \quad [Eq. 3.20]$$

$$E_r \leq EMA \quad [Eq. 3.21]$$

$$|E_e| \leq EMA \quad [Eq. 3.22]$$

- ii. Avaliação com base na soma algébrica do módulo do erro de indicação ( $E_{I_j}$ ) e da incerteza expandida, U, comparados com o EMA. A opção por esta abordagem determina a inclusão da componente da incerteza associada ao ensaio de repetibilidade, tal que:

$$|E_{I_j}| \leq +U \leq EMA \quad [Eq. 3.23]$$

## 3.2.2 Ensaio

### 3.2.2.1 Conservação de componentes sanguíneos em câmaras térmicas

Os ensaios de distribuição térmica visam avaliar o comportamento térmico no interior de câmaras, as quais de modo genérico, permitam a obtenção e o controlo da temperatura no seu volume interior, tais como frigoríficos, estufas-agitadores e congeladores.

Nos Serviços de Sangue e Medicina Transfusional, os ensaios de distribuição térmica revestem-se de particular importância, atendendo aos requisitos especificados para o armazenamento e a conservação do sangue total e componentes sanguíneos, amostras biológicas e produtos sanguíneos.

O procedimento descrito no Anexo 8 é baseado no guia RELACRE 19 “Câmaras Térmicas: Conceitos Básicos, Realização do Ensaio Térmico e Avaliação do Relatório de Ensaio” (2004), e na norma *FD X15-140 “Mesure de l’humidité de l’air - Enceintes climatiques et thermostatiques - Caractérisation et vérification”* (Association Française de Normalisation, 2013).

Para a realização destes ensaios, são dispostos sensores de temperatura no espaço de trabalho que se pretende avaliar, cujo número depende do volume útil a avaliar, para que se possa otimizar o estudo da variação térmica. Atendendo que a distribuição térmica é afetada quer pela carga como pela sua disposição, compreende-se que os ensaios sejam realizados considerando sempre o pior cenário. Os sensores padrão utilizados no ensaio devem estar calibrados e demonstrar conformidade metrológica para a gama de valores a ensaiar.

Genericamente estes ensaios compreendem a análise da uniformidade térmica; aptidão para manter a temperatura em diferentes coordenadas espaciais; e da estabilidade térmica; aptidão para manter a temperatura ao longo do tempo (RELACRE, 2004, p. 9).

A determinação da uniformidade térmica,  $\Delta T_U$ , requer o cálculo da média aritmética dos registos de temperatura por cada sensor,  $\bar{T}_{Sx_i}$ , tal que:

$$\bar{T}_{Sx_i} = \frac{\sum_{i=1}^n T_{Sx_i}}{n} \quad [Eq. 3.24]$$

Com base no número total de sensores,  $n'$ , e no número total das medições realizadas por cada sensor,  $n_{Sx}$ , é calculado o total de medições realizadas pelo conjunto de sensores,  $m$ , tal que:

$$m = n' \times n_{Sx} \quad [Eq. 3.25]$$

A média aritmética do total de medições realizadas ( $m$ ), permite determinar a média das médias da temperatura,  $\bar{\bar{T}}_{SX}$ . A uniformidade térmica,  $\Delta T_U$ , é determinada pela diferença entre o valor médio máximo e médio mínimo do total de medições,  $\bar{\bar{T}}_{SX}$ , tal que:

$$\Delta T_U = Máx(\bar{\bar{T}}_{SX}) - Mín(\bar{\bar{T}}_{SX}) \quad [Eq. 3.26]$$

A avaliação da estabilidade em cada uma das posições avaliadas ( $\Delta T_{E_{Sx}}$ ), é determinada com base na diferença entre o valor máximo e mínimo da temperatura registada por cada um dos sensores padrão ( $T_{Sx_i}$ ), tal que:

$$\Delta T_{E_{Sx}} = Máx(T_{Sx_i}) - Mín(T_{Sx_i}) \quad [Eq. 3.27]$$

A apresentação dos resultados de estabilidade poderá em alternativa ser realizada para o conjunto de sensores utilizados, designada por estabilidade total da câmara térmica, a qual é igual ao valor máximo de estabilidade de todos os pontos avaliados, pois a mesma corresponde ao pior cenário.

As indicações de temperatura registadas pelos sensores, são realizadas com uma cadência predefinida e sincronizada, e transferidas para um sistema automático de aquisição de dados. Nestes ensaios, poderá ser incluída a avaliação do comportamento da câmara térmica com

porta aberta, devendo ser previamente definidos os parâmetros de frequência e duração de abertura de porta, considerando o cenário mais provável.

Da análise conjunta aos resultados do estudo da estabilidade térmica e uniformidade térmica é possível extrapolar o comportamento térmico na câmara, identificando inequivocamente zonas quentes (*hot spots*) e zonas frias (*cold spot*). Refira-se que as *hot spots* e *cold spot*, correspondem a locais onde apesar de cumpridos os critérios de aceitação, são registados respetivamente, os valores mais altos e mais baixos de temperatura, sendo por isso determinantes na seleção da posição do(s) sensor(es) utilizado(s) na monitorização permanente da temperatura.

As principais fontes de incerteza nos ensaios de distribuição térmica estão relacionadas com a incerteza associada a cada um dos sensores utilizados, e com a dispersão dos resultados experimentais.

A avaliação da conformidade pode ser realizada considerando a temperatura máxima e temperatura mínima, registadas em cada um dos pontos ensaiados. Assim, a temperatura máxima registada no ponto  $i$ ,  $Máx(T_{Sx_i})$ , acrescida da incerteza expandida,  $U$ , deve ser inferior ou igual ao LSE, e a temperatura mínima registada no ponto  $i$ ,  $Mín(T_{Sx_i})$ , subtraído da incerteza expandida da medição,  $U$ , deve ser superior ou igual ao LIE, tal que se:

$$\begin{cases} Máx(T_{Sx_i}) + U \leq LSE \\ Mín(T_{Sx_i}) - U \geq LIE \end{cases} ; \text{Conforme} \quad [Eq. 3.28]$$

Em alternativa, e de modo simplificado, poder-se-á determinar para o total de medições registadas pelo conjunto de sensores,  $m$ , a temperatura máxima,  $Máx(T_{Sx})$  e  $Mín(T_{Sx})$ . Após adição e subtração da incerteza expandida da medição,  $U$ , respetivamente, a  $Máx(T_{Sx})$  deve ser inferior ou igual ao LSE, e a  $Mín(T_{Sx})$  superior ou igual ao LIE. Deste modo, poder-se-á concluir que todos os pontos ensaiados estão conformes.

$$\begin{cases} Máx(T_{Sx}) + U \leq LSE \\ Mín(T_{Sx}) - U \geq LIE \end{cases} ; \text{Conforme} \quad [Eq. 3.29]$$

Este método considera a distribuição retangular, na qual cada ponto tem a mesma probabilidade de ocorrer. No cenário da ausência de conformidade nestes pontos, a avaliação prossegue para os valores de temperatura máxima e/ou mínima seguintes.

Da avaliação realizada pode-se concluir sobre o estado de conformidade / restrição de uso das zonas avaliadas. O guia RELACRE 19 (2004, pp. 20–21), especifica que se 50% dos pontos ensaiados se apresentarem fora do critério de aceitação, com erros de justeza similares, dever-se-á considerar o ajuste da temperatura pré-estabelecida do regulador (*set point*).

### 3.2.2.2 Conservação de sangue total em placas de butano-1,4-diol

As unidades de sangue total após a colheita devem ser armazenadas a uma temperatura entre  $22\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ , no máximo até 24 horas, se utilizadas para preparação de componentes plaquetários (EDQM, 2023, p. 216). Caso o objetivo das unidades de sangue total se destine ao fracionamento do plasma, as mesmas podem permanecer entre  $22\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ , até o início do processo de congelação, o qual deverá ser iniciado até 24 horas pós colheita (Ph. Eur., 2008, pp. 2181, 2182). Para assegurar a viabilidade e funcionalidade dos componentes sanguíneos resultantes, as unidades de sangue total colhidas, devem ser sujeitas a um processo de rápido arrefecimento até à temperatura ambiente.

O butano-1,4-diol tem como propriedade física, solidificar a  $4\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  e ter o seu ponto de fusão a  $20\text{ °C}$ . De acordo com as especificações técnicas das placas de alumínio contendo butano-1,4-diol, *Compocool® da Fresenius Kabi*, as unidades de sangue total após a colheita, podem ser rapidamente arrefecidas no prazo máximo de 3 horas para temperatura entre  $20\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ , com manutenção da mesma até 20 horas (Fresenius Kabi, 2018). Para garantir o máximo desempenho, as placas de butano-1,4-diol devem ser armazenadas durante pelo menos 12 horas, a uma temperatura de  $4\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ , e aguardar um período mínimo de 30 minutos à temperatura ambiente, para que possam atingir uma temperatura mínima de  $15\text{ °C}$  antes do início da sua utilização, evitando deste modo, que as unidades de sangue total colhidas, quando colocadas sob as placas, possam sofrer um choque térmico, decorrente do qual resulte hemólise.

O procedimento descrito no Anexo 9 para a avaliação da funcionalidade das placas de butano-1,4-diol, é baseado no método descrito pelo IPST (MS.95.2 “Qualificação das placas de butanodiol”), no qual são utilizados 2 termómetros padrão de referência calibrados e distribuídos em cada placa em posições equidistantes, com demonstrada conformidade metrológica para a gama de temperaturas. No decorrer da avaliação da funcionalidade, são identificados os valores de temperatura máxima, mínima, média e estabilidade térmica registadas por sensor [Eq. 27]. Numa primeira fase é contabilizado o tempo,  $t_1$ , correspondente ao intervalo de tempo em que as unidades de sangue total após a colheita, demoram a atingir a temperatura mínima,  $\text{Min}(T_{ST})$ . Numa segunda fase, é contabilizado o tempo,  $t_2$ , no qual a temperatura máxima das unidades de sangue total  $\text{Máx}(T_{ST})$ , se mantém inferior ou igual a  $24\text{ °C}$ .

Como fontes de incerteza, e desde que sejam mantidas as adequadas condições ambientais, para o modelo matemático será apenas considerada a incerteza associada aos termómetros padrão, tal que:

$$\begin{cases} t_1 (Mín(T_{ST}) - U \geq 20^\circ C) \leq 3 h \\ t_2 (20^\circ C \leq Máx(T_{ST}) + U \leq 24^\circ C) \approx 20 h^a; \text{ Conforme} \end{cases} \quad [Eq. 3.30]$$

*Nota.* <sup>a</sup>Se  $t_2$  exceder 24 °C, os serviços devem determinar o valor  $t_2$  máximo, para que seja mantida a  $T_{ST}$  inferior a 24 °C.

### **3.2.2.3 Ensaio à temperatura no transporte de sangue total e componentes sanguíneos**

O transporte de sangue total e componentes sanguíneos deve ser realizado de modo a demonstrar com segurança, que o perfil de temperatura especificado para o sangue total (no caso de o local de colheita ser diferente do local de processamento), e componentes sanguíneos (consultar Tabela **2.16**) é mantido desde o local de partida até ao local de destino.

Para a realização do ensaio devem ser utilizados termómetros padrão referência, calibrados e com demonstrada conformidade metrológica para a gama de valores que se pretende avaliar.

O procedimento descrito no Anexo 10 é baseado nos Suplementos Técnicos da World Health Organization (WHO) “*Supplement 11\_ Qualification of refrigerated road vehicles*”, “*Supplement 13\_ Qualification of shipping containers*” e “*Supplement 14\_ Transport route profiling qualification*”, para o armazenamento e distribuição de produtos farmacêuticos (2015a, 2015b, 2015c).

A manutenção dos adequados perfis de temperatura durante o transporte, é diretamente influenciada pelas condições em que o mesmo é realizado, pelo que os serviços devem ponderar a realização do ensaio considerando os diferentes cenários possíveis: tipo de contentor utilizado no acondicionamento das unidades (mala isotérmica ou placas de butano-1,4-diol), número e posição dos termoacumuladores, número máximo e número mínimo de unidades transportadas por contentor. Devem também atender às características da viatura utilizada no transporte, nomeadamente, a existência, ou não, de câmara termorregulada, e o nível de exposição solar a que os contentores possam estar sujeitos durante o transporte. Face à amplitude térmica ambiente registada entre os meses de verão e inverno, a qualificação do transporte requer a avaliação nas duas estações do ano, verão e inverno. Acresce ainda que nos ensaios devem ser simuladas condições extremas, quer em termos de distância percorrida, como de tempo de transporte máximo, para se inferir com segurança sobre o potencial impacto decorrente de qualquer desvio ou atraso que possam surgir.

Deste modo, a verificação da conformidade é realizada para cada um dos perfis de temperatura, e cenários possíveis (carga máxima /mínima), objetivando evidenciar se são cumpridos os requisitos especificados de temperatura no pior cenário de distância percorrida / tempo de transporte.

Para cada um dos perfis térmicos, a temperatura máxima registada,  $T_{Máx}$ , acrescida da incerteza expandida da medição,  $U$ , deve ser inferior ou igual ao LSE, e a temperatura mínima registada,  $T_{Mín}$ , subtraída da incerteza expandida da medição,  $U$ , deve ser superior ou igual ao LIE, tal que se:

$$\begin{cases} T_{Máx} + U \leq LSE \\ T_{Mín} - U \geq LIE \end{cases} ; \text{Conforme} \quad [Eq. 3.31]$$

Verificando-se qualquer incumprimento da especificação da temperatura, devem ser redefinidas as condições de transporte, nomeadamente o número máximo de unidades por contentor, a posição e número de termoacumuladores utilizados, a eventual substituição do tipo de contentor utilizado ou a sua posição na viatura durante o transporte, seguindo-se a repetição do ensaio.

### **3.3 Fluxograma do Processo de Análise Metrológica e Ações Subsequentes em Serviços de Sangue e Medicina Transfusional**

O modelo de operacionalização das análises metrológicas nos Serviços de Sangue e Medicina Transfusional pode ser enfatizado através da inclusão das atividades na racionalidade dum processo.

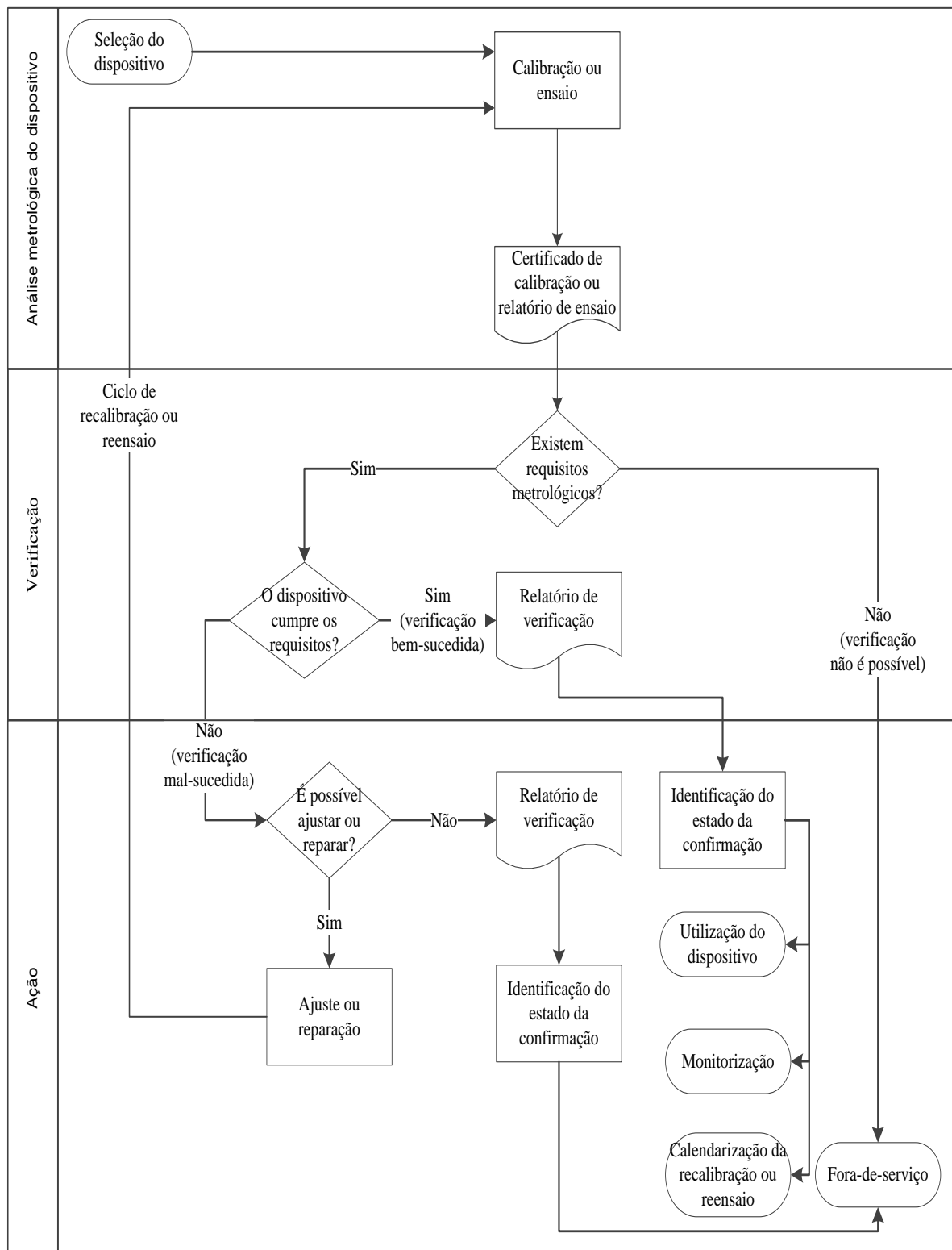
Assim, este estudo sugere a representação deste processo através duma lógica de fluxograma. Os componentes que podem ser incluídos num fluxograma são uma sequência de ações, materiais ou serviços que entram e saem do processo, ou seja, entradas e saídas, decisões que devem ser tomadas e/ou medições do processo. Esta representação tem origem na seleção dos RMM e compreendem conjunto de requisitos regulamentares e normativos:

Rastreabilidade metrológica;

- Requisitos metrológicos e controle metrológico em serviços de sangue e medicina transfusional;
- Verificação;
- Estados metrológicos do RMM e;
- Ação.

**CAPÍTULO 4 RESULTADOS**





**Figura 4.1** Fluxograma do processo de análise metroológica e ações subsequentes em Serviços de Sangue e Medicina Transfusional.

*Nota.* Fonte: Recuperado e traduzido de “Insights on trends in the management of metrological analysis of devices in blood and transfusion medicine services: Verification based on their fitness for purpose and suitability for their respective applications”, Gonçalves, Rodrigues, Silva, Pereira, 2024, Transfusion and Apheresis Science, 63(1). DOI: 10.1016/j.transci.2024.103874

Para melhor exemplificar a adoção do fluxograma apresentado na Figura 4.1, foram considerados no exercício deste trabalho, a realização de processos de confirmação metrológica exemplificados com a calibração de dois sensores de temperatura, e com ensaio de distribuição térmica em dois frigoríficos, cujos dados se encontram sumariados nas Tabela 4.1 e Tabela 4.3, respetivamente.

**Tabela 4.1** Sumário de certificados de calibração de termómetros utilizados para monitorização da temperatura em frigoríficos para conservação de unidades de eritrócitos.

Código do Certificado de calibração	RMM	Número série	Data de calibração	Técnico	Unidade	Ponto de calibração	U	k	Erro	EMA <sup>a</sup>	Verificação	
CC.01/23	Termómetro	AA_001	2023/11/06	HG	°C	2	0,05	2	0,16	0,5	Aceite	Anexo 11
						6	0,05	2	0,31			
CC.02/23	Termómetro	AA_002	2023/11/06	HG	°C	2	0,05	2	0,43	0,5	Não aceite	Anexo 12
						6	0,05	2	0,65			

*Nota.* <sup>a</sup>O erro máximo admissível foi definido pelo serviço com base nos critérios do Instituto Português do Sangue e da Transplantação, I.P.

Relativamente ao termómetro AA\_002, em face dos resultados obtidos procedeu-se à correção dos mesmos por equação da reta pelo modelo de regressão linear simples, conforme Anexo 13.

Na Tabela 4.2 são apresentados os resultados de cada um dos parâmetros do modelo de regressão linear simples aplicado aos valores observados nos dois pontos de calibração do termómetro AA\_002.

**Tabela 4.2** Sumário dos parâmetros do modelo de regressão linear simples aplicado após calibração do termómetro AA\_002.

Parâmetro	Valor	Desvio padrão
Coeficiente de correlação (r)	0,999	-
Nº de pontos da reta (n)	720	-
Nº de graus de liberdade	719	-
Ordenada na origem (a)	0,325571	0,004451
Declive (b)	1,052456	0,00097
Ordenada (y)	-	0,05346

*Nota.* Resultados obtidos no software Excel<sup>®</sup> da Microsoft<sup>®</sup> Corporation.

Com base nos parâmetros calculados estabeleceu-se o modelo matemático:

$$y_{AA002_i} [^{\circ}C] = a + b \times x_i = 0,325571 + 1,052456 \times x'_{Corrigido_i}$$

[Eq. 4.1]

Obtém-se assim,

$$x'_{Corrigido_i} [^{\circ}C] = \frac{(y_{AA002_i} - a)}{b} = \frac{(y_{AA002_i} - 0,325571)}{1,052456} \quad [Eq. 4.2]$$

Sendo  $x'_{Corrigido_i}$  o valor de temperatura do termómetro calibrado após correção, e  $y_{AA002_i}$  o valor de temperatura inicialmente obtido para o termómetro a calibrar.

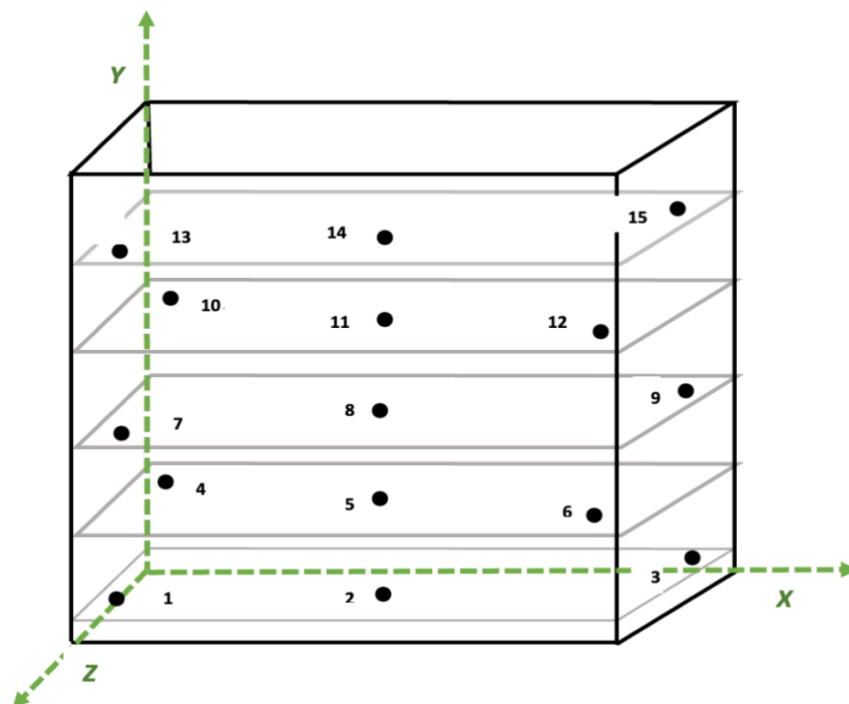
**Tabela 4.3** Sumário de relatórios de ensaio de distribuição térmica em frigoríficos para conservação de unidades de eritrócitos.

Código do Relatório de ensaio	RMM	Número série	Data do ensaio	Técnico	Unidade	Valor mínimo registado	Valor Máximo registado	U	k	Intervalo de aceitação <sup>a</sup>	Verificação
RE.01/23	Frigorífico	BB_001	2023/11/02	HG	°C	2,98	4,40	0,20	2	[2,0; 6,0]	Aceite Anexo 14
RE.02/23	Frigorífico	BB_002	2023/11/03	HG	°C	1,90	4,65	0,20	2	[2,0; 6,0]	Não aceite Anexo 15

*Nota.* <sup>a</sup>O intervalo de aceitação está de acordo com os requisitos especificados para a conservação de unidades de eritrócitos (consultar Tabela 2.16).

Na Figura 4.2 está exemplificado um modelo de disposição espacial dos sensores padrão para a mensuranda temperatura, utilizados nos ensaios de distribuição térmica.

**Figura 4.2** Exemplo da distribuição de sensores padrão para ensaio de distribuição térmica num frigorífico.



Legenda: xyz, coordenadas dos pontos avaliados; •, sensores padrão.

## **CAPÍTULO 5** DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

## 5.1 Discussão dos Resultados

O fluxograma representado na Figura 4.1 pode ser entendido como consistente com os princípios do EDQM e da ISO 10012. O fluxo de decisões inicia-se com a seleção do RMM. Posteriormente dever-se-á decidir se este deve ser calibrado ou testado, em função do seu tipo. A calibração ao estabelecer uma relação entre os valores das grandezas com as incertezas de medição fornecidas pelos padrões de medição, só é possível quando temos um instrumento de medição, como já foi revisto na Secção 2.3. Por exemplo, um termómetro, taquímetro ou balança. Noutros casos, dever-se-á realizar a análise metrológica através de ensaio. Por exemplo, um frigorífico, um congelador ou um banho-maria. Nestes tipos de recursos pretende-se avaliar a homogeneidade das estimativas das mensurandas.

O segundo passo representado no fluxograma refere-se à emissão dum relatório, o qual será de acordo com o tipo de recurso, isto é, um certificado de calibração ou relatório de ensaio. Estes relatórios devem seguir os requisitos publicados na ISO/IEC 17025 (consultar Tabela 3.2 e Tabela 3.3). Posteriormente, avaliar-se-á sobre a conformidade de desempenho dos recursos. Para tal, é necessário que estejam definidos os requisitos de “tolerância”, ou seja, a margem que dispomos e que não contribui para a produção ou conservação de componentes sanguíneos não conformes. Geralmente, os serviços tendem a definirem intervalos de aceitação congruentes com os limites regulatórios, quando disponíveis. Neste tipo de recursos, a marca de Conformidade Europeia (CE) garante, do ponto de vista metrológico, que um determinado recurso cumpre, *à priori*, o fim a que se propõe.

Do ponto de vista dos Serviços de Sangue e Medicina Transfusional, os requisitos podem envolver diferentes dimensões. Identificar esses requisitos pode ser um desafio para algumas mensurandas, para as quais a regulação desta área seja omissa. Considerando o pior cenário, em que não é possível identificar limites de tolerância para determinados requisitos, o recurso deverá ficar fora de serviço até sabermos o limite de aceitação, o que poderá aumentar a complexidade nos processos de colheita, produção ou conservação de componentes sanguíneos.

Como revisto na Secção 3.1.1 ao se verificar o desempenho dum recurso específico através duma calibração, verificar-se-á se o erro e a incerteza de medição estão dentro dos limites permitidos. No caso de ensaios, verificar-se-á se nos pontos avaliados, os valores extremos superior e inferior adicionados ou subtraídos da incerteza de medição, se encontram dentro dos limites permitidos. Se a verificação for bem-sucedida, o recurso deverá ser identificado como “aceite” e utilizado. Se a verificação não for aceite, dever-se-á avaliar a possibilidade de ajuste ou reparação.

A opção pela reparação, determina a repetição da calibração ou ensaio, dado ter havido uma intervenção em pelo menos um dos seus componentes. Se escolhermos um ajuste, esta ação será opcional, dado envolver, por princípio, uma correção. Contudo, neste caso, a decisão poderá também estar condicionada por regulações. Se o ajuste ou reparação não forem passíveis de se realizar, o recurso deverá ser retirado de serviço, dado o seu desempenho não estar conforme.

A periodicidade do ciclo de análise metrológica deve ser determinada com base em fatores tal como a estabilidade das medições, o que é possível através da análise dos dados da monitorização. Uma regra prática é a análise metrológica ocorrer sempre após a manutenção, seja preventiva ou corretiva. Tal resulta dos relatórios de análise metrológica anteriores se tornarem obsoletos após este tipo de intervenção. Tomemos o exemplo dum RMM cuja definição inicial para análise metrológica estipula uma periodicidade anual. Neste caso, deverá-se considerar a revisão dessa frequência com base no histórico da monitorização, podendo ser visto numa lógica de melhoria. Recursos com histórico metrológico estável e com um ciclo de manutenções preventivas adequado, favorecem ciclos de análise metrológica mais longos. Perante histórico, ou mesmo eventos presentes de não conformidade, após análise, poder-se-á encurtar um ciclo para um recurso específico. Para mais detalhes neste tópico, consultar Secção 2.3.1.

## **5.2 Demonstração da Operacionalização Através dum Certificado de Calibração e dum Relatório de Ensaio**

Para demonstrar a aplicação da abordagem sugerida no mundo real, tomemos dois exemplos de análise metrológica. Estes exemplos são replicáveis a outros recursos que envolvam certificado de calibração ou relatório de ensaio.

Consideremos, então, a aplicação do fluxograma representado na Figura 4.1 em dois processos de confirmação metrológica distintos, os quais foram selecionados de acordo com o tipo de recurso:

- Calibração de termómetro para monitorização da temperatura dum frigorífico para conservação de unidades de eritrócitos e;
- Ensaio a frigorífico utilizado na conservação dos mesmos, cujo requisito de temperatura é de 2 °C a 6 °C.

As Tabela 4.1 e Tabela 4.3 sumarizam os dados extraídos dos certificados de calibração de dois termómetros (números de série AA\_001 e AA\_002), e dos relatórios de ensaios de distribuição térmica nos dois frigoríficos (números de série BB\_001 e BB\_002), respetivamente. A Figura 4.2 apresenta a disposição dos sensores padrão para os ensaios de distribuição térmica, estando associado a cada sensor padrão uma coordenada tridimensional

xyz. As medições nestes pontos permitem concluir sobre a conformidade metrológica no ponto e zona envolvente, com uma determinada certeza.

No Anexo 11 e Anexo 12 são apresentados os certificados de calibração dos termómetros AA\_001 e AA\_002, respetivamente, encontrando-se no Anexo 14 e Anexo 15 os relatórios de ensaio relativos aos frigoríficos BB\_001 e BB\_002, respetivamente.

### **5.2.1 Verificação dos resultados de calibração dos termómetros AA\_001 e AA\_002**

Ambos os termómetros foram calibrados nos pontos superior e inferior de funcionamento do frigorífico [ $4\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ ], estipulado em função dos requisitos legais para a conservação de unidades de eritrócitos, assumindo-se que o EMA igual a  $\pm 0,5\text{ °C}$  é adequado ao uso.

No exemplo do termómetro AA\_001, verificou-se que o módulo do erro de justeza mais a incerteza de medição, foi, para ambos os pontos de calibração, inferior ao EMA, pelo que estão reunidas as condições de aceitação do termómetro. Decorrido o registo documentado, o termómetro pode ser colocado a uso, sujeito a controlo com definição para o intervalo de conformidade metrológica seguinte.

No exemplo do termómetro AA\_002, verificou-se no ponto de calibração inferior [ $2\text{ °C}$ ] que o módulo do erro de justeza mais a incerteza foi inferior ao EMA. Porém, no ponto de calibração superior [ $6\text{ °C}$ ], o módulo do erro de justeza mais a incerteza de medição foi superior ao EMA. Acrescenta-se, que no ponto inferior de calibração, o valor do módulo do erro absoluto mais a incerteza de medição, embora seja conforme, se encontra próximo do EMA.

Assim, atendendo à maior contribuição do erro para a não conformidade do recurso, efetuou-se a correção por equação de reta, pelo modelo regressão linear simples tendo-se, posteriormente, verificado a conformidade com os dados corrigidos.

Com as réplicas ( $n = 720$ ) das medições corrigidas para cada ponto de calibração ( $n = 360$ ), o erro é de  $0,00\text{ °C}$ , para ambos os pontos, dado as médias dos resultados corrigidos das medições ser igual à média do padrão. Assim, o termómetro AA\_002 passa a estar conforme após correção. Neste caso não é relevante uma segunda calibração.

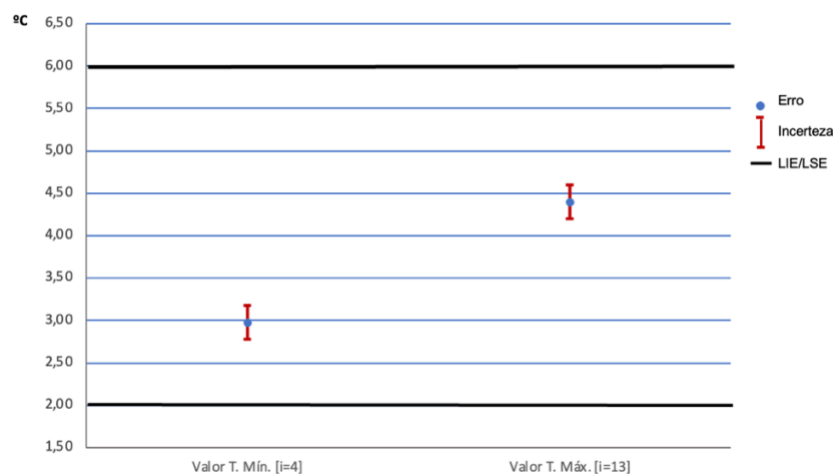
Em ambos os casos os serviços devem assegurar a monitorização destes recursos, para garantir que os mesmos mantêm a aptidão ao uso entre os processos de confirmação metrológica. Tal pode ser operacionalizado através do controlo de qualidade, da avaliação da deriva instrumental e aptidão ao uso (consultar Secção 3.1.6).

### **5.2.2 Verificação dos resultados do ensaio de distribuição térmica nos frigoríficos BB\_001 e BB\_002**

Os frigoríficos ensaiados apresentam cada um 5 prateleiras com igual volume útil, e temperatura do regulador para 4 °C dado se reservarem à conservação de unidades de eritrócitos. O serviço considerou a realização dos ensaios em 3 pontos por prateleira, em diferentes coordenadas *xyz* (centro e dois vértices opostos), donde a necessidade de 15 sensores (Figura 4.2). A análise aos dados foi realizada pelo método simplificado (consultar Secção 3.2.2.1).

No exemplo do frigorífico BB\_001, a temperatura mínima registada menos a incerteza de medição foi superior ao LIE [2 °C], e a temperatura máxima registada mais a incerteza de medição foi inferior ao LSE [6 °C], conforme Figura 5.1. Atendendo aos valores registados, o serviço deverá posicionar o sensor de monitorização da temperatura no ponto com maior risco de não conformidade, neste caso o ponto [i=4].

**Figura 5.1** Representação do erro e incerteza de medição no ensaio ao frigorífico BB\_001.



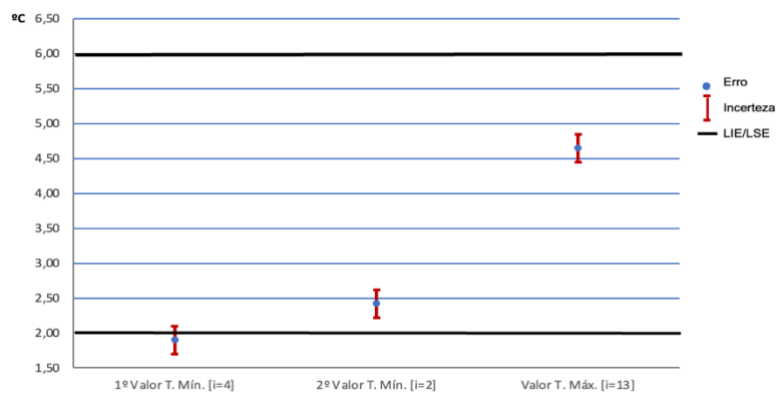
Por outro lado, da avaliação da estabilidade e uniformidade térmica, e considerando o LIE e o LSE, a par dos resultados experimentais obtidos, o serviço reúne as condições para declarar a conformidade em todos os pontos ensaiados, e por extrapolação para todo o volume útil, com uma certeza sustentada. Finalizado o registo documentado, é sinalizado o estado de aptidão do frigorífico.

No exemplo do frigorífico BB\_002 a temperatura mínima foi também registada na posição [i=4]. O erro calculado, antes de subtraída a incerteza de medição, foi por si só inferior ao LIE [2 °C], tendo determinado restrição de uso na área envolvente. Procedeu-se à identificação do valor mínimo seguinte, registado na posição [i=2], o qual após subtração da incerteza de medição é superior ao LIE. A temperatura máxima foi registada na posição [i=13] que adicionada da incerteza de medição é inferior ao LSE [6 °C], conforme Figura 5.2.

O termómetro utilizado para monitorização da temperatura deste frigorífico, deve ser posicionado na posição [i=2] "cold spot" (consultar Secção 3.2.2.1). Quanto às condições de

estabilidade e uniformidade térmica, considerando o LIE e o LSE a par dos resultados experimentais obtidos, o serviço pode declarar a conformidade em todos os pontos avaliados e zonas envolventes, com exceção do já mencionado ponto [i=4], ou em alternativa, atendendo a uma avaliação de risco mais robusta, submeter o equipamento a manutenção e novo ciclo de confirmação metrológica.

**Figura 5.2** Representação do erro e incerteza de medição no ensaio ao frigorífico BB\_002.



Para os dois frigoríficos AA\_001 e AA\_002, foram agendados os próximos processos de avaliação da conformidade metrológica.

Entre processos de confirmação metrológica, os serviços devem assegurar que estes recursos se mantêm aptos ao uso. O controlo deve ser realizado através de medições em condições reais. O agendamento pode ser revisto, quer face ao histórico dos resultados, como de alterações observadas no comportamento térmico, tendencialmente para valores de temperatura próximos dos limites, ou fora dos mesmos, mitigando o risco de comprometimento da qualidade e da segurança das unidades de eritrócitos conservadas (consultar Secção 3.1.6).

Finalizados os processos de análise metrológica, o serviço procede à comunicação interna e externa dos resultados obtidos com as partes interessadas relevantes.

### 5.3 Importância do Processo de Análise Metrológica

Para a implementação e desenvolvimento dum sistema de gestão de análise metrológica, é necessário, desde logo, o comprometimento da Gestão de Topo, atendendo que o custo do investimento inicial, é mais económico, do que o custo do incumprimento dos requisitos legais e normativos, os quais, em última instância, poderão conduzir à cessação das atividades inerentes a Serviço de Sangue ou Medicina Transfusional. Este comprometimento é, pois, determinante para uma instalação, desenvolvimento e manutenção bem-sucedida deste tipo de sistemas.

O processo de análise metrológica, proposto no Fluxograma 4.1, poderá desempenhar um papel crucial para o estabelecimento de metodologias que cumpram com a regulação e normas aplicáveis a Serviços de Sangue e de Medicina Transfusional. Os RMM utilizados nestes serviços, ao serem sujeitos a avaliações regulares, visam minimizar o risco de resultados de medição incorretos. Este processo envolve especificações para assegurar a garantia da qualidade, incorporando boas práticas e controlo de qualidade, como já foi revisto neste estudo.

O fluxograma enfatiza a importância da documentação adequada para cada uma das etapas do processo de análise metrológica. É exemplo disso mesmo, a evidência documentada dos procedimentos e relatórios, os quais são metrologicamente rastreáveis.

Poder-se-á entender, ainda, que o processo pretende facilitar a harmonização na implementação conforme da análise metrológica, sendo interatuante com outras atividades tais como a manutenção e controlo de ações corretivas, oportunidades de melhoria e planeamento.

Poder-se-á ainda acrescentar que o modelo proposto considera o risco de avaliações metrológicas incorretas e, por inerência, favorece o estabelecimento de formas de mitigação das causas de risco, permitindo, assim, assegurar a qualidade e segurança dos componentes sanguíneos.

#### **5.4 Limitações do Processo de Análise Metrológica**

O investimento em diversos tipos de recursos metrológicos e a sua sequente operacionalização e sustentação, envolve um custo relativamente dispendioso durante o ciclo de vida. Poder-se-ão destacar os custos inerentes aos recursos humanos habilitados, às condições ambientais adequadas, aos recursos materiais necessários à prossecução das atividades de calibração e ensaio, os quais por si só requerem a calibração com referências de mais alto nível.

Os recursos metrológicos, quando não sujeitos a um critério de seleção adequado, poderão não cumprir o propósito a que se destinem. Tomemos o exemplo dum certa massa padrão onde não foi considerada a sua classe metrológica. Neste caso, a massa poderá não reunir as características requeridas para a sua utilização, decorrente das condições disponíveis no serviço, como seja o caso da temperatura e humidade. Outro exemplo, será o dum frigorífico para uso doméstico ser utilizado para conservação de componentes sanguíneos ou reagentes laboratoriais. Neste caso, este equipamento não proporciona a manutenção dum temperatura homogénea. Muito provavelmente, o risco deste tipo de exemplos suceder, está

associado a limitações críticas na habilitação dos profissionais envolvidos nos processos de seleção.

A aposta na qualificação e requalificação periódica dos recursos humanos nestes serviços, é essencial quer na seleção dos RMM, como na análise metrológica, e tomada de decisões congruente com as especificações e boas práticas. São exemplos os recursos para os quais estejam estipuladas ações de confirmação metrológica, mas não estejam definidos limites de tolerância, nomeadamente cronómetros, taquímetros, entre outros. Neste caso, atendendo à complexidade na determinação *in situ*, requerer-se-ão habilitações metrológicas de nível superior. Caso contrário poder-se-ão utilizar limites adequados à verificação de classes metrológicas, os quais têm um propósito para homologação da marca de CE, mas que por não atenderem à adequação do ponto de vista clínico, são inapropriados para avaliações do desempenho dos RMM.

## **5.5 Desafios Identificados**

Se os limites de tolerância forem estabelecidos em função dos requisitos regulamentares ou com base em especificações do guia EDQM para a qualidade e segurança dos componentes sanguíneos, entender-se-á, que estes se devem adequar quer do ponto de vista regulatório quer do ponto de vista clínico (pós-transfusional).

Contudo, como já referido neste estudo, tipicamente, a maioria dos Serviços de Sangue e Medicina Transfusional, tende a identificar os limites de tolerância com base nos requisitos exigidos pela regulamentação para marcação CE de RMM, informação do fabricante, ou recomendações da OIML, como também já discutido com maior profundidade.

Um desafio que pode ser proposto a estes serviços será a identificação deste tipo de limites com base no seu propósito, o qual é, fundamentalmente, clínico e não metrológico. Este desafio apresenta complexidade elevada neste contexto. Sugere-se que envolva, sempre, profissionais com habilitação metrológica adequada a este tipo de estudos e sem os quais não será possível viabilizar esta determinação.

Outro desafio que pode ser proposto será a dotação da capacidade para a execução de calibrações e ensaios metrologicamente rastreáveis com recursos internos. Neste caso, a rastreabilidade metrológica requererá sempre a calibração de, pelo menos, um recurso com um de nível metrológico superior. Os serviços deverão fazer uma análise custo-benefício, considerando, entre outros, capacidade para habilitar os profissionais, número de RMM por tipo, custo dos recursos necessários, sua manutenção e monitorização, capacidade para estabelecimento de condições adequadas a ensaios e calibrações, e, por fim, custo de ensaios e calibrações internas *versus*. externas. Um exemplo, relativamente simples, será a

calibração das RPM em centrífugas através dum taquímetro calibrado. Esta opção permitiria reduzir o custo da calibração desta grandeza nas diversas centrífugas.

## **5.6 Contribuição do Estágio no Setor de Metrologia do Gabinete de Gestão da Qualidade do IPST**

A realização do estágio no Setor de Metrologia do Gabinete de Gestão da Qualidade do IPST, permitiu acompanhar, numa perspetiva teórico-prática, o modelo adotado na gestão dos RMM, planos metrológicos e de manutenção, rastreabilidade das medições, cálculo de incerteza de medição e os princípios e metodologias subjacentes às atividades de calibração e ensaio. Deste modo, o estágio contribuiu de forma significativa para a redação e publicação dum artigo científico intitulado “Insights on trends in the management of metrological analysis of devices in blood and transfusion medicine services: Verification based on their fitness for purpose and suitability for their respective applications” (Gonçalves, Rodrigues, Silva & Pereira, 2024), conforme 0.

Dotado dos recursos e duma matriz de competências em conformidade com os requisitos da ISO/IEC 17025, pese embora não se encontre acreditado por este referencial, o Setor de Metrologia é autónomo na análise metrológica dos Centros de Sangue e Transplantação territorialmente desconcentrados, constituindo-se como uma mais-valia em termos de análise custo-benefício e do seu reconhecimento institucional. Ao ser o único Setor de Metrologia integrado na área do Sangue no território nacional, permite uma interação direta com a operacionalização da análise dos RMM utilizados na área do sangue, tornando possível a aplicação prática de conceitos teóricos.

No decorrer do estágio foram abordados os fundamentos das boas e das más práticas metrológicas em RMM utilizados pelos Serviços de Sangue e de Medicina Transfusional. Considerando que a regulamentação aplicável nestes serviços, é na generalidade, omissa nos critérios para a análise metrológica, o contacto com as abordagens baseadas num conjunto de boas práticas, contribuiu para a prossecução dos objetivos propostos para esta dissertação.

A interação direta com profissionais capacitados neste campo proporcionou uma troca significativa de conhecimentos e experiências práticas, contribuindo para o enriquecimento do conhecimento técnico-científico do estagiário, e em simultâneo o estabelecimento duma rede de colaboração que atua como agente facilitador na troca de conhecimentos, experiências e boas práticas entre instituições. As experiências bem-sucedidas ao serem compartilhadas e adaptadas para contextos específicos, beneficiam a comunidade de saúde como um todo.

O estudo decorrente da imersão no ambiente de trabalho do IPST permitiu criar um instrumento que possa servir como modelo replicável para outros Serviços de Sangue e Medicina Transfusional. O instrumento proposto visa facilitar o estabelecimento de bases sólidas para desenvolvimento e aprimoramento de processos de gestão metrológica contribuindo para o cumprimento dos requisitos regulamentares e a melhoria da qualidade nos serviços de saúde.

O estágio proporcionou uma oportunidade para a análise aprofundada das práticas e dos procedimentos existentes, contribuindo para a identificação de lacunas nos Serviços de Sangue e Medicina Transfusional, e, por conseguinte, a necessidade de implementação de melhorias. A observação da execução de atividades relacionadas com a calibração e o ensaio, avaliação da rastreabilidade metrológica, quantificação de incertezas de medição e a aplicação de estratégias de controlo de qualidade, foi fundamental para a compreensão abrangente dos desafios enfrentados no contexto específico dos Serviços de Sangue e Medicina Transfusional.

É exemplo o racional subjacente à definição de limites de tolerância como já discutido amplamente neste trabalho. Na generalidade, os serviços adotam limites assentes em critérios metrológicos definidos por fabricantes ou para a CE.

Tomemos agora como exemplo, que a definição de limites de tolerância para as balanças-agitadores, atendem à adequada proporção entre o volume de sangue colhido e de solução anticoagulante. Tal permitirá alargar o intervalo dos limites de tolerância, e simultaneamente minimizar a possibilidade de restrição de uso do equipamento por incumprimento de limites restritivos (consultar Secção 2.5.2). Assim, poder-se-á minimizar a necessidade de manutenções corretivas e conseqüentemente a realização de novo processo de confirmação metrológica, com os inerentes custos associados.

Por outro lado, atendendo à criticidade na variação do volume nos componentes sanguíneos disponibilizados a doentes de neonatologia e pediatria, importa que as balanças de precisão utilizadas, sejam verificadas face a limites de tolerância mais estritos.

Através destes dois exemplos, atenta-se o papel de que se reveste a adequação ao uso na definição dos requisitos metrológicos. Pretende-se assim demonstrar, que ações que não são devidamente ponderadas, possam resultar seja no incremento do custo económico, no impacto clínico, ou incumprimento da regulamentação aplicável.

Outra das oportunidades observadas, resultou da observação das atividades de calibração dos *data loggers* instalados nos equipamentos de conservação, segundo o método de pontos individuais. Tendo como recursos materiais, um termómetro de referência e um termohigrómetro de referência para a monitorização das condições ambientais. A dotação de

recursos humanos habilitados, permitiria a implementação destas atividades pelos serviços, e assim, assegurar a autonomia na calibração dos *data loggers* instalados em todos os equipamentos de conservação, reduzindo substancialmente o custo associado a calibrações por entidades externas.

De referir que, não obstante, no decorrer do estágio realizado no Laboratório de Metrologia do IPST, terem sido abordadas as operações de análise metrológica por via do controlo de alguns dos RMM, dada a extensão deste trabalho, optou-se pela sua não inclusão.

## **5.7 Contribuição do Estudo**

Este trabalho intenta criar um instrumento facilitador, através do qual Serviços de Sangue e Medicina Transfusional possam replicar o sistema de gestão de análise metrológica proposto, e por esta via, assegurar a implementação de boas práticas na análise metrológica dos seus recursos. Ao atender aos fundamentos das boas práticas, por via do estabelecimento da sincronização entre análise metrológica com processos a jusante, nomeadamente programas de manutenção e estabelecimento de critérios de aceitação, permite a montante que apenas os recursos que assegurem a conformidade, sejam utilizados na produção, conservação e disponibilização dos componentes sanguíneos, contribuindo para a segurança de doadores e doentes.

Por outro lado, ao sugerir um modelo de operacionalização adequada, que apresenta metodologias genéricas, permite em simultâneo a sua replicação para outros serviços, contribuindo para a melhoria dos seus processos. Por conseguinte, propicia condições para uma disseminação transversal das melhores práticas em gestão metrológica, designadamente através da promoção duma abordagem padronizada, eficaz e eficiente.

Este trabalho intenta ainda “desmistificar” as dificuldades subjacentes ao cálculo de incertezas de medição, nos processos de confirmação metrológica.

O trabalho desenvolvido pode ser entendido como agente promotor da melhoria contínua ao destacar a importância da gestão da análise metrológica como componente essencial da qualidade dos serviços de saúde, permitindo aprimorar processos e garantir a excelência no atendimento a doentes.

## **5.8 Conclusão**

O desenvolvimento, implementação e manutenção do sistema de gestão de análise metrológica proposto, permite a Serviços de Sangue e Medicina Transfusional assegurar o cumprimento dos requisitos regulamentares e demais especificações. A transversalidade e facilidade de replicação deste sistema a outras áreas, a que se conjuga uma rede de partilha de conhecimentos e de boas práticas, possibilita que este estudo funcione como agente ativo

na disseminação de estratégias de melhoria da qualidade de processos existentes ou a ser desenvolvidos.

Atendendo ao racional de assegurar a qualidade e segurança do sangue total e componentes sanguíneos, atenta-se para a importância que a ocorrência de resultados de medição e monitorização incorretos possam ter na garantia da qualidade e segurança para doentes e dadores.

No âmbito dos Serviços de Sangue e Medicina Transfusional, pese embora estejam expressos requisitos e especificações técnicas cujo atendimento se reveste de cariz obrigatório, a omissão de orientações para a sua operacionalização, a que se associa a omissão de requisitos metrológicos adequados, origina na maioria das vezes enormes desafios para estes serviços. Tais desafios traduzem-se em agentes causadores de entropias, que limitam a prossecução de boas práticas nestes processos.

Verifica-se que a implementação do modelo proposto, determina um investimento substancial, donde será sempre indispensável o comprometimento da gestão de topo para a manutenção deste sistema. Importa, contudo, salientar que o investimento realizado, pode ser rentabilizado face à relação custo-benefício. O investimento realizado permitirá potenciar o reconhecimento interno e externo do serviço e da instituição. Neste sentido, a organização deve promover uma cultura que valorize a conformidade, a qualidade e a melhoria.

Em alternativa e perante limitações tanto no investimento disponível como na dotação de recursos humanos competentes (consultar Secção 5.6), devem os Serviços avaliar as atividades que podem ser por si realizadas, favorecendo a eficiência, e a possibilidade da sua autonomia ainda que de modo parcial, através dos recursos internos disponíveis.

Por outro lado, importa também considerar que este estudo visa contribuir para influenciar de forma pró-ativa a cultura organizacional, nomeadamente como *input* para a sensibilização e motivação dos seus recursos humanos.

Em suma, com este estudo pretende-se salientar o impacto positivo da implementação dum sistema de gestão de análise metrológica, fundamentado numa análise cuidada dum conjunto de variáveis que atendam à abrangência de todas as atividades desenvolvidas, e deste modo que Serviços de Sangue e Medicina Transfusional, possam estabelecer uma base sólida para a melhoria na qualidade e segurança.

## **5.9 Perspetivas Futuras**

Como perspetiva futura e na tentativa de prosseguir o desenvolvimento de instrumentos facilitadores, seria importante a elaboração e desenvolvimento de modelos matemáticos

acessíveis por suporte eletrónico devidamente validado, com os quais os serviços possam realizar a verificação da conformidade dos RMM.

Outra das oportunidades consistirá na definição de modelos a partir dos quais, os serviços possam sustentadamente definir e fundamentar os critérios metrológicos, com base no princípio da adequação ao uso.

Atendendo à dimensão dos serviços, poder-se-á revestir de especial interesse a análise detalhada do conjunto de custos (diretos e indiretos) e dos benefícios resultantes. Neste sentido, deverá ser sempre realizada uma análise do retorno do investimento realizado, e assim balizar a partir de que ponto é ou não sustentável do ponto de vista financeiro, a internalização das atividades metrológicas. Com base nas conclusões obtidas verificar qual das opções, autonomia integral ou parcial dos serviços é mais viável.

A questão do clima e da cultura organizacional não pode ser desfasada deste propósito. Recursos humanos desmotivados não contribuem como agentes facilitadores para a implementação e o desenvolvimento de melhorias nos processos. Os serviços devem proporcionar não só a formação e experiência adequada, como a partilha de informação. Compreende-se que o clima e cultura organizacional são fundamentais para que todas as partes envolvidas, se possam sentir satisfeitas com o trabalho desenvolvido, garantindo a eficácia e aplicabilidade do sistema em diferentes contextos e realidades organizacionais.

Será fundamental avaliar de modo contínuo o desempenho do sistema de gestão de análise metrológica implementado, monitorizando-o através de indicadores de desempenho relevantes e identificando áreas que devam ser sujeitas a melhorias adicionais.

Ainda no que se refere ao clima organizacional, como perspectiva futura inclui-se também a disseminação e implementação do sistema de gestão de análise metrológica proposto em outros serviços hospitalares. Tal requer uma abordagem proativa de partilha do conhecimento, e suporte técnico necessário para a adoção bem-sucedida.

Numa época de constantes avanços tecnológicos nas áreas da medição e monitorização, será também importante a incorporação de tecnologias emergentes de entre as quais ferramentas e metodologias, que permitam aprimorar a gestão da análise metrológica nos Serviços de Sangue e de Medicina Transfusional. Neste âmbito serão ainda necessárias pesquisas adicionais, em áreas específicas de interesse, como a aplicação de métodos estatísticos avançados para avaliação da incerteza de medição.

Estas perspectivas futuras ajudarão a orientar o desenvolvimento e a evolução contínua da gestão da análise metrológica em serviços de sangue e medicina transfusional, garantindo assim a prestação de cuidados de saúde seguros e de alta qualidade a dadores e doentes.

Para a apresentação das referências bibliográficas, recorreu-se ao modelo da Associação de Psicologia Americana (APA) e estilo correspondente à 7ª Edição.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- Association for the Advancement of Blood & Biotherapies. (2024). Highlights of Transfusion Medicine History. Recuperado a 19 de março, de <https://www.aabb.org/highlights-history>
- Association Française de Normalisation. (2013). FD X 15-140: Mesure de l'humidité de l'air - Enceintes climatiques et thermostatiques - Caractérisation et vérification (2<sup>nd</sup> Ed.).
- Bureau International des Poids et Mesures and Organização Internacional de Metrologia Legal. (2021). National Metrology Systems: Developing the institutional and legislative framework. Recuperado de <https://www.bipm.org/documents/20126/42177518/National-Metrology-Systems.pdf/3f13d88c-aef6-9c50-62dc-39fa6f48f6e9>
- Clinical and Laboratory Standards Institute. (2019). CSLI Guideline QMS 2: General laboratory equipment performance qualification, use, and maintenance (2<sup>nd</sup> Ed.).
- Comissão das Comunidades Europeias. (1997). Proposta de Recomendação do Conselho respeitante à idoneidade dos doadores de sangue e plasma e ao rastreio das dâdivas de sangue na Comunidade Europeia. Serviço das Publicações Oficiais das Comunidades Europeias. ISBN 92-78-27587-5
- Comité International des Poids et Mesures. (2021). Report of the session I of the 110th meeting. Recuperado de <https://www.bipm.org/documents/20126/61005902/CIPM2021-Session-I-EN.pdf/5a718bf6-e150-b1bc-af0c-b7a9010d4380>
- Comité International des Poids et Mesures. (2023). Overview and Implementation of the CIPM MRA \_ CIPM MRA-P-11 (1.3 Ed). Recuperado de <https://www.bipm.org/en/cipm-mra/cipm-mra-documents>
- Conférence Générale des Poids et Mesures. (2018). Proceedings of the 26th meeting of the CGPM. Resolution 1 \_ On the Revision of the International System of Units (SI), 472–474. Recuperado de <https://www.bipm.org/en/committees/cg/cgpm/26-2018/resolution-1>
- Decreto-Lei n.º 267/2007 de 24 de Julho. Diário da República, 1.ª série - n.º 141. Ministério da Saúde.
- Decreto-Lei n.º 185/2015 de 2 de Setembro. Diário da República, 1.ª série – n.º 171. Ministério da Saúde.
- Decreto-Lei n.º 86/2017 de 27 de julho. Diário da República, 1.ª série - n.º 144.

- Direção-Geral da Saúde. (2024). Lista de Entidades autorizadas pela Direção-Geral da Saúde, por atividade, no âmbito das atividades com sangue e componentes sanguíneos. Recuperado a 3 de março, de [https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/sangueampcs\\_29\\_021\\_2024-pdf.aspx](https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/sangueampcs_29_021_2024-pdf.aspx)
- Diretiva 2002/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 27 de Janeiro de 2003 que estabelece normas de qualidade e segurança para a colheita, análise, processamento, armazenamento e distribuição de sangue humano e de componentes sanguíneos e que altera a Diretiva 2001/83/CE. Jornal Oficial da União Europeia, L 33/30-40
- Diretiva 2004/33/CE da Comissão de 22 de março dá execução à Diretiva 2002/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho no que respeita a determinadas exigências técnicas relativas ao sangue e aos componentes sanguíneos. Jornal Oficial da União Europeia, L 91/ 25-39.
- Diretiva 2005/61/CE da Comissão de 30 de Setembro aplica a Diretiva 2002/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho no que se refere à rastreabilidade e à notificação de reações e incidentes adversos graves. Jornal Oficial da União Europeia, L 256/32-40.
- Diretiva 2005/62/CE da Comissão de 30 de Setembro dá execução à Diretiva 2002/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho no que respeita às e especificações comunitárias relativas ao sistema de qualidade dos serviços de sangue. Jornal Oficial da União Europeia L 256/41-48.
- Diretiva (UE) 2016/1214 da Comissão de 25 de Julho que altera a Diretiva 2005/62/CE no que se refere a normas e especificações do sistema de qualidade dos serviços de sangue. Jornal Oficial da União Europeia L 199/14-15.
- European Association of National Metrology. (2015). Guidelines on the Calibration of Non-Automatic Weighing Instruments. Calibration Guide No. 18 (4.0<sup>th</sup> Ed.).
- European Blood Inspection System. (2018). Common European standards and criteria for the inspection of blood establishments (2<sup>nd</sup> Ed.). European Blood Alliance.
- European Committee for Standardization. (2018). EN 12830: Temperature recorders for the transport, storage and distribution of temperature sensitive goods. Tests, performance, suitability (2<sup>nd</sup> Ed.).
- European Committee for Standardization. (2019). EN 15341: Maintenance: Maintenance key performance indicators (2<sup>nd</sup> Ed.).
- European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of Council of Europe. (2015). 1st European Training Course: Quality Management for Blood

- Establishments. European Regulatory Framework for the Quality and Safety of Blood Components (pp. 37–40).
- European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of Council of Europe. (2019). European Committee on Blood Transfusion (Partial Agreement) (CD-P-TS): Abridged Report of the 16th Meeting. Recuperado a 18 de março 2024, de <https://rm.coe.int/09000016809cea76>
- European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of Council of Europe. (2023). Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components (21<sup>st</sup> Ed.). ISBN 978-92-871-9359-9.
- European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of Council of Europe. (2024a). Background & Mission. Recuperado a 23 de março, de <https://www.edqm.eu/en/background-mission-blood>
- European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of Council of Europe. (2024b). History. Recuperado a 23 de março, de <https://www.edqm.eu/en/edqm/about/history>
- European Federation of National Associations of Measurement Testing and Analytical Laboratories. (2006). Guide to the evaluation of measurement uncertainty for quantitative test results: Technical report No. 1/2006.
- European Pharmacopoeia. (2008). 07/2008:0853: Human Plasma for Fractionation.
- European Pharmacopoeia. (2017). 07/2017:1646: Human plasma (Pooled and Treated for Virus Inactivation).
- EU Optimal Blood Use. (2010). Manual para Uso Ótimo do Sangue. Apoio para uso clínico seguro, eficaz e eficiente na Europa.
- Fresenius Kabi. (2018). Transfusion Technology CompoCool® \_ Sistema de resfriamento, armazenamento e transporte das bolsas de sangue total.
- Gonçalves, H., Rodrigues, C., Silva, H. F., Pereira, P. (2024). Insights on trends in the management of metrological analysis of devices in blood and transfusion medicine services: Verification based on their fitness for purpose and suitability for their respective applications. *Transfusion and Apheresis Science*, 63(1). DOI: [10.1016/j.transci.2024.103874](https://doi.org/10.1016/j.transci.2024.103874)
- Gulf Association for Metrology. (2024). Portal of Gulf Association for Metrology. Recuperado a 13 de março de <https://www.gulfmet.org/about-us>
- Gust, J., Graham, R., and Lombardi, M. (2009). Practice guide: Stopwatch and timer calibrations. National Institute of Standards and Technology. Special Publication 960-12.

International Laboratory Accreditation Cooperation and Organização Internacional de Metrologia Legal. (2022). ILAC-G24 / OIML D 10: Guidelines for the Determination of Recalibration Intervals of Measuring Equipment.

International Organization for Standardization. (2000). ISO 1087-1: Terminology work - Vocabulary - Part 1: Theory and application.

Instituto Português de Acreditação. (n.d.). Apresentação do Instituto Português de Acreditação. Recuperado em 11 de maio de 2022, de <http://www.ipac.pt/ipac/contactos.asp>

Instituto Português de Acreditação. (2005). OGC003: Guia para a acreditação em metrologia de massa.

Instituto Português de Acreditação. (2007). OGC008: Guia para o controlo do equipamento de medição e ensaio em laboratórios clínicos.

Instituto Português de Acreditação. (2018). OGC001: Guia para a aplicação da NP EN ISO/IEC 17025.

Instituto Português de Acreditação. (2024). Base de dados nacional sistemas de gestão certificados. Recuperado a 3 de abril de [http://www.ipac.pt/pesquisa/pesq\\_empcertif.asp](http://www.ipac.pt/pesquisa/pesq_empcertif.asp)

Instituto Português da Qualidade. (2005a). NP EN ISO 10012: Sistemas de gestão da Medição: Requisitos para processos de medição e equipamentos de medição.

Instituto Português da Qualidade. (2005b). NP EN ISO/IEC 17000: Avaliação da conformidade - vocabulário e princípios gerais.

Instituto Português da Qualidade. (2009). NP EN 13460: Manutenção: Documentação para a manutenção (2ª Ed.).

Instituto Português da Qualidade. (2012). NP EN ISO 31000: Gestão do risco - Princípios e linhas de orientação (2ª Ed.).

Instituto Português da Qualidade. (2014a). NP EN ISO 15189: Laboratórios Clínicos: Requisitos para a Qualidade e Competência (2ª Ed.).

Instituto Português da Qualidade. (2014b). NP ISO 10018: Gestão da qualidade: Linhas de orientação relativas ao envolvimento e competências das pessoas.

Instituto Português da Qualidade. (2015a). NP EN ISO 9000: Sistemas de gestão da qualidade - fundamentos e vocabulário (4ª Ed.).

Instituto Português da Qualidade. (2015b). NP EN ISO 9001: Sistemas de gestão da qualidade: requisitos (4ª Ed.).

Instituto Português da Qualidade. (2017). Vocabulário Internacional - termos de metrologia legal (1ª Ed.). ISBN 978-972-763-165-0.

Instituto Português da Qualidade. (2018). NP EN ISO/IEC 17025: Requisitos gerais de competência para laboratórios de ensaio e calibração (3ª Ed.).

- Instituto Português da Qualidade. (2021). NP EN 13306: Manutenção: Terminologia da manutenção (2ª Ed.).
- Instituto Português da Qualidade. (2022a). Portal do Instituto Português da Qualidade. Recuperado a 20 de abril de <https://www.ipq.pt/sobre-o-ipq/estrutura-e-organizacao/>
- Instituto Português da Qualidade. (2022b). Principais atribuições do Departamento de Metrologia. Instituto Português da Qualidade. Recuperado a 20 abril de <https://www.ipq.pt/metrologia/missao-atribuicoes/>
- Instituto Português da Qualidade. (2024). Sistema Português da Qualidade. Recuperado a 23 de março, de <https://www.ipq.pt/sistema-portugues-da-qualidade/>
- Instituto Português da Qualidade e Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia. (2012). Vocabulário internacional de metrologia: Conceitos fundamentais e gerais e termos associados (1ª Ed. Luso-Brasileira). ISBN 978-972-763-00-6
- Instituto Português da Qualidade e Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia. (2021). O Sistema internacional de unidades (SI) - tradução luso brasileira da 9ª Ed. (2019). Bureau International des Poids et Mesures. ISBN: PT 978-972-763-181-0
- Joint Committee for Guides in Metrology. (2008). JCGM 100:2008 GUM 1995 with minor corrections. Evaluation of measurement data - Guide to the expression of uncertainty in measurement.
- Joint Committee for Guides in Metrology. (2012). JCGM 200:2012 International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM) (3<sup>rd</sup> Ed.). 2008 Version with minor corrections.
- Joint Committee for Guides in Metrology and Bureau International des Poids et Mesures. (n.d.). Portal of Guides in Metrology Committee. Recuperado a 26 de março 2023, de <https://www.bipm.org/en/committees/jc/jcgm>.
- McCullough, J. (2005). Transfusion Medicine (2<sup>nd</sup> Ed.). Elsevier Churchill Livingstone. ISBN 0-443-06648-5.
- Ministério dos Assuntos Sociais - Secretaria de Estado da Saúde. (1976). Despacho de 7 de Julho de 1976. Diário da República n.º 166/1976, Série II de 1976-07-17. Recuperado de [http://www.ipst.pt/files/IPST/LEGISLACAO/Legislacao\\_Nacional/Legislacao\\_Geral/Despacho\\_julho\\_1976\\_RNTS.pdf](http://www.ipst.pt/files/IPST/LEGISLACAO/Legislacao_Nacional/Legislacao_Geral/Despacho_julho_1976_RNTS.pdf)
- Neves, J., Silva, D., Galhardo, C., Ferreira, E., Trommer, R., and Damasceno, J. (2017). Key aspects for implementing ISO/IEC 17025 Quality management systems at materials science laboratories. In Quality Control and Assurance - An Ancient Greek Term Re-Mastered. IntechOpen. DOI: [10.5772/66100](https://doi.org/10.5772/66100)

- Norma N.º 021/2017 da Direção-Geral da Saúde de 17 de outubro relativa às especificações do sistema de qualidade dos serviços de sangue e serviços de medicina transfusional.
- Official Medicines Control Laboratories Network and European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of Council of Europe. (2023). Qualification of balances - Annex 8 to the OMCL Network Guideline “Qualification of equipment” PA/PH/OMCL (12) 77 R12.
- Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico and Bureau International des Poids et Mesures. (2020). International Regulatory Co-Operation and International Organisations: The case of the International Bureau of Weights and Measures.
- Organização Internacional de Metrologia Legal. (1995). Recomendação internacional R 114: Clinical electrical thermometers for continuous measurement.
- Organização Internacional de Metrologia Legal. (2004). Recomendação internacional. R 111-1: Weights of classes E1, E2, F1, F2, M1, M1-2, M2, M2-3 and M3. Part 1: Metrological and technical requirements.
- Organização Internacional de Metrologia Legal. (2006). Recomendação internacional. R 76-1: Non-automatic weighing instruments. Part 1: Metrological and technical requirements – tests (2<sup>nd</sup> Ed).
- Pellegrino, O., Cruz, A., Oliveira, J. C., and Filipe, E. (2015). About the portuguese VIM3 version. *Journal of Physics: Conference Series*, 588(1). DOI: [10.1088/1742-6596/588/1/012056](https://doi.org/10.1088/1742-6596/588/1/012056)
- Pereira, P. (2016). Uncertainty of measurement in medical laboratories. New trends and developments in metrology. In Intech. IntechOpen. DOI: [10.5772/62437](https://doi.org/10.5772/62437).
- Pereira, P. (2017a). ISO Series Update Part 4 - Metrological verification of measuring equipment in medical laboratory based on ISO 10012:2003: Case studies. Westgard QC. Recuperado a 3 de outubro de 2022, de <https://www.westgard.com/essays/iso/787-iso-10012-2003-examples.html>
- Pereira, P. (2017b). ISO Series Update Part 2 - ISO 10012:2003 “Measurement management systems - Requirements for measurement processes and measuring equipment” in medical laboratory. WestgardQC. Recuperado a 3 de outubro de 2022, de <https://www.westgard.com/essays/iso/779-iso-10012-2003.html>.
- Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (n.d.). Portal of Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Recuperado a 10 de março de 2022, de <https://picscheme.org/en/history>
- Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. (2021). PE 005-4: Good practice guidelines for blood establishments and hospital blood banks.

- Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. (2023). PE 009-17: Guide to good manufacturing practice for medical products annexes.
- Redgrave, F. and Howarth, P. (2008). Metrology – In Short. “Implementing metrology in the European Research Area” project (3<sup>rd</sup> Ed.). European Association of National Metrology. ISBN 978-87-988154-5-7.
- RELACRE. (2004). Guia RELACRE 19: Câmaras Térmicas: Conceitos básicos, realização do ensaio térmico e avaliação do relatório de ensaio. ISBN: 972 - 8574 – 09 – 6.
- Ribeiro, A. (2006). Avaliação de incertezas de medição em sistemas complexos lineares e não- lineares. Tese de Doutoramento, Universidade de Lisboa, Faculdade de Ciências.
- Robles Jr. A. (2003). Custos da qualidade: Aspectos económicos da gestão da qualidade e da gestão ambiental (2<sup>a</sup> Ed.). Atlas. ISBN 85-224-3380-1.
- Torell, B. and Avelar, V. (2004). Mean time between failure: Explanation and standards. White Paper 78. Schneider Electric – Data Center Science Center.
- World Health Organization. (2015a). Supplement 11: Qualification of refrigerated road vehicles. Technical supplement to WHO Technical report series, No. 961, 2011. Annex 9: Model guidance for the storage and transport of time and temperature-sensitive pharmaceutical products.
- World Health Organization. (2015b). Supplement 13. Qualification of shipping containers. Technical supplement to WHO Technical report series, No. 961. Annex 9: Model guidance for the storage and transport of time and temperature-sensitive pharmaceutical products.
- World Health Organization. (2015c). Supplement 14. Transport route profiling qualification. Technical supplement to WHO Technical report series, No. 961, 2011. Annex 9: Model guidance for the storage and transport of time and temperature-sensitive pharmaceutical products.

# ANEXOS

---

**Anexo 1** LISTA DE EQUAÇÕES

---

$$[Eq. 3.1] \quad E_M = Y - X_R$$

$$[Eq. 3.2] \quad E_{M_r} = \frac{E_M}{X_R} \times 100$$

$$[Eq. 3.3] \quad |\text{Erro de justeza}| + \text{Incerteza de medição} \leq EMA$$

$$[Eq. 3.4] \quad \text{Valor máximo} + \text{Incerteza de medição} \leq \text{Limite superior}$$

$$[Eq. 3.5] \quad \text{Valor mínimo} - \text{Incerteza de medição} \geq \text{Limite inferior}$$

$$[Eq. 3.6] \quad Y = f(X_1, X_2, \dots, X_N)$$

$$[Eq. 3.7] \quad y = f(x_1, x_2, \dots, x_N)$$

$$[Eq. 3.8] \quad u_c(y) = u(y(x_1, x_2, \dots, N)) = \sqrt{\sum_{i=1}^N u(y, x_i)^2}$$

$$[Eq. 3.9] \quad U = k \times u_c(y)$$

$$[Eq. 3.10] \quad v_{eff} = \frac{u_c^4(y)}{\sum_{i=1}^N \frac{u_i^4(y)}{v_i}}$$

$$[Eq. 3.11, 3.32] \quad y = a + b \times x$$

$$[Eq. 3.12] \quad |\text{Erro de justeza}| + \text{Incerteza de medição} \leq \frac{1}{n} \times EMA$$

$$[Eq. 3.13] \quad y(t) = \beta_0 + \beta_1(t) + \epsilon$$

$$[Eq. 3.14] \quad \begin{cases} \text{Máx}(T_i) + U \leq LSE \\ \text{Mín}(T_i) - U \geq LIE \end{cases} ; \text{Conforme}$$

$$[Eq. 3.15, 3.16, 3.17] \quad |E_{M_i}| + U \leq EMA ; \text{Conforme}$$

$$[Eq. 3.18] \quad |E_M| + U \leq EMA ; \text{Conforme}$$

$$[Eq. 3.19] \quad E_{I_j} = I_j - P_j$$

$$[Eq. 3.20] \quad |E_{I_j}| \leq EMA$$

$$[Eq. 3.21] \quad E_r \leq EMA$$

$$[Eq. 3.22] \quad |E_e| \leq EMA$$

$$[Eq. 3.23] \quad |E_{I_j}| + U \leq EMA$$

$$[Eq. 3.24] \quad \bar{T}_{Sx_i} = \frac{\sum_{i=1}^n T_{Sx_i}}{n}$$

$$[Eq. 3.25] \quad m = n' \times n_{Sx}$$

$$[Eq. 3.26] \quad \Delta T_U = \text{Máx}(\bar{T}_{Sx}) - \text{Mín}(\bar{T}_{Sx})$$

$$[Eq. 3.27] \quad \Delta T_{E_{Sx}} = \text{Máx}(T_{Sx_i}) - \text{Mín}(T_{Sx_i})$$

$$[Eq. 3.28] \quad \begin{cases} \text{Máx}(T_{Sx_i}) + U \leq LSE \\ \text{Mín}(T_{Sx_i}) - U \geq LIE \end{cases} ; \text{Conforme}$$

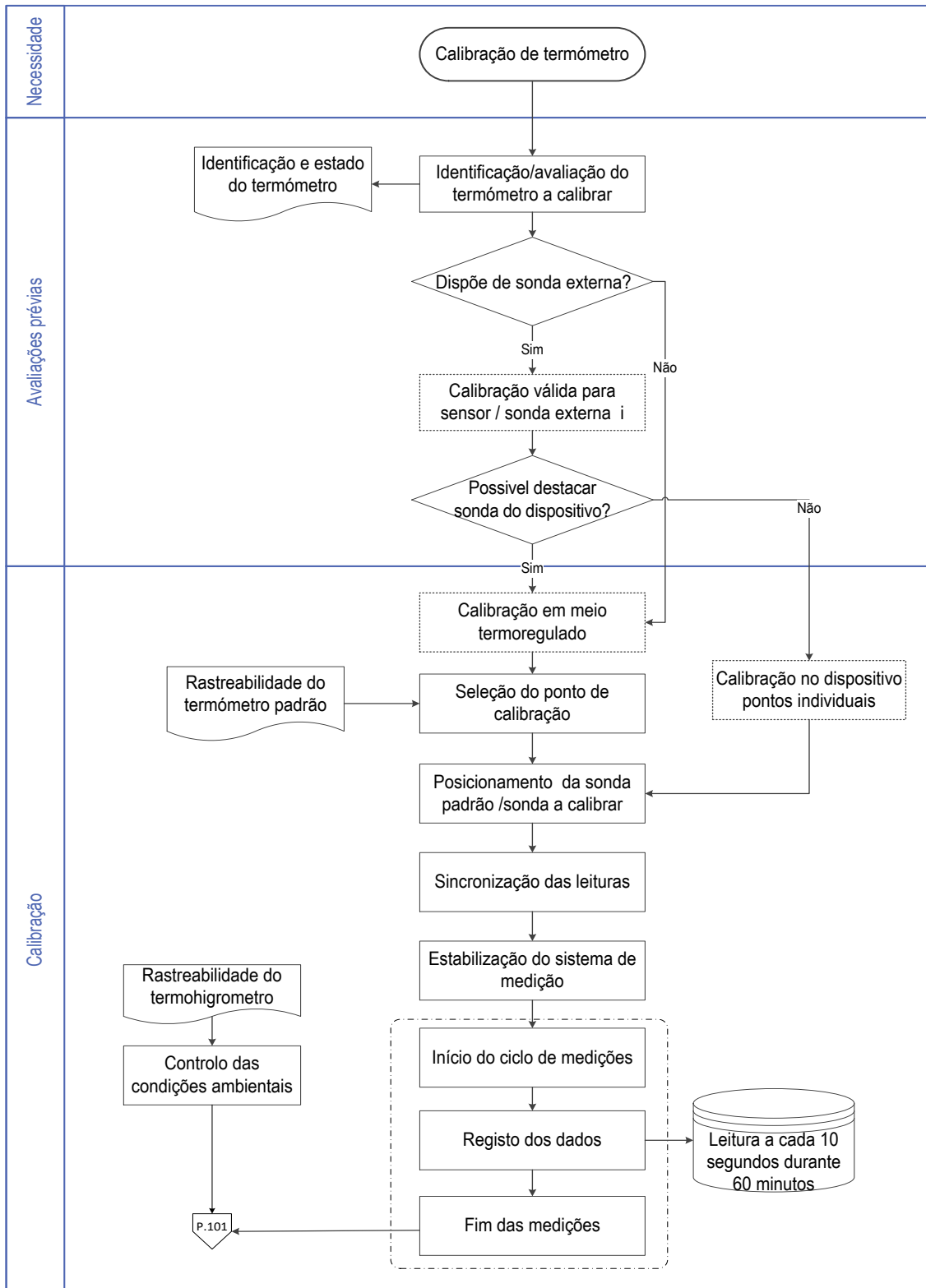
$$[Eq. 3.29] \quad \begin{cases} \text{Máx}(T_{Sx}) + U \leq LSE \\ \text{Mín}(T_{Sx}) - U \geq LIE \end{cases} ; \text{Conforme}$$

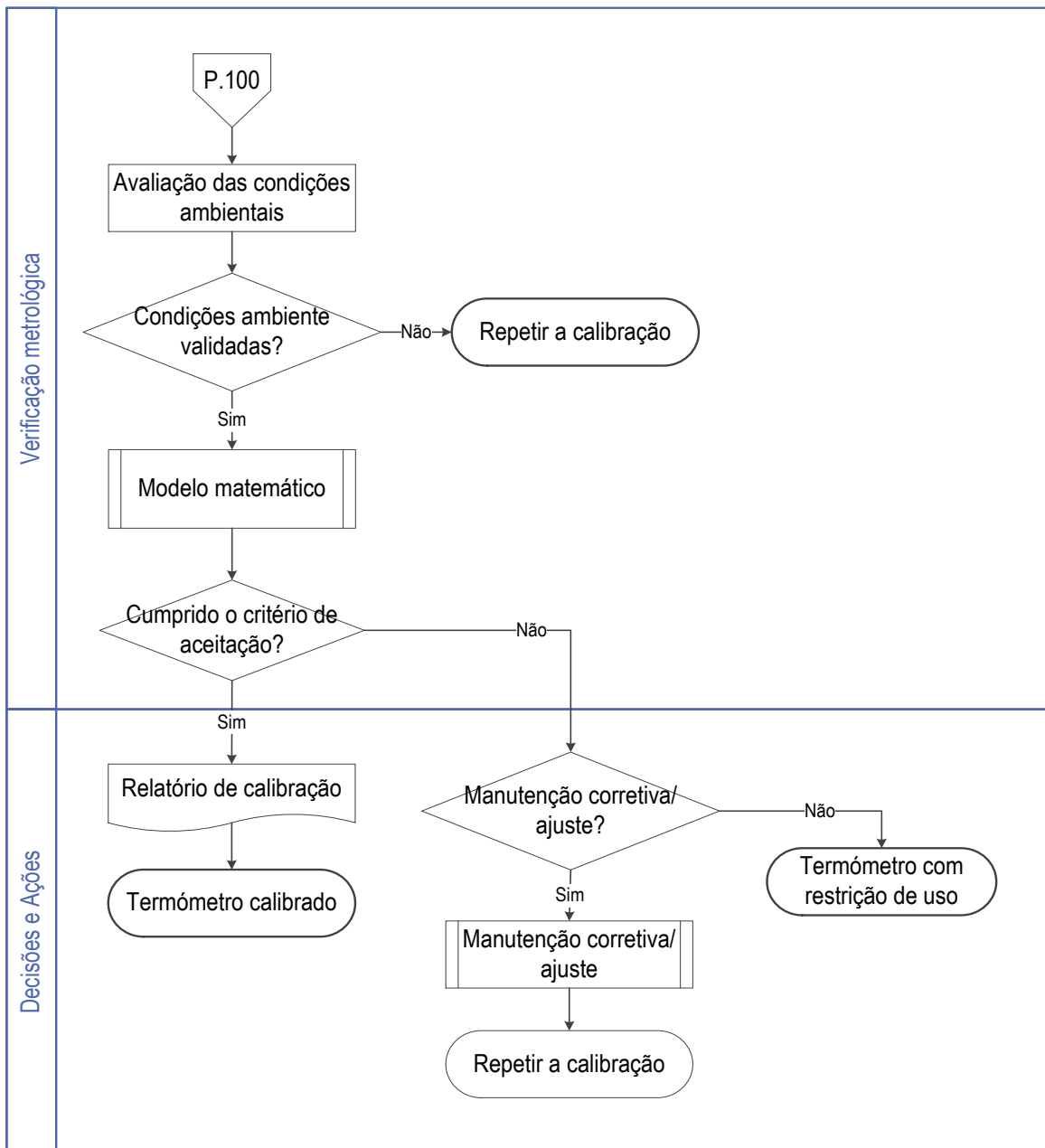
$$[Eq. 30] \quad \begin{cases} t_1 (\text{Mín}(T_{ST}) - U \geq 20^\circ\text{C}) \leq 3 \text{ h} \\ t_2 (\text{Máx}(T_{ST}) + U \leq 24^\circ\text{C}) \approx 20 \text{ h} \end{cases} ; \text{Conforme}$$

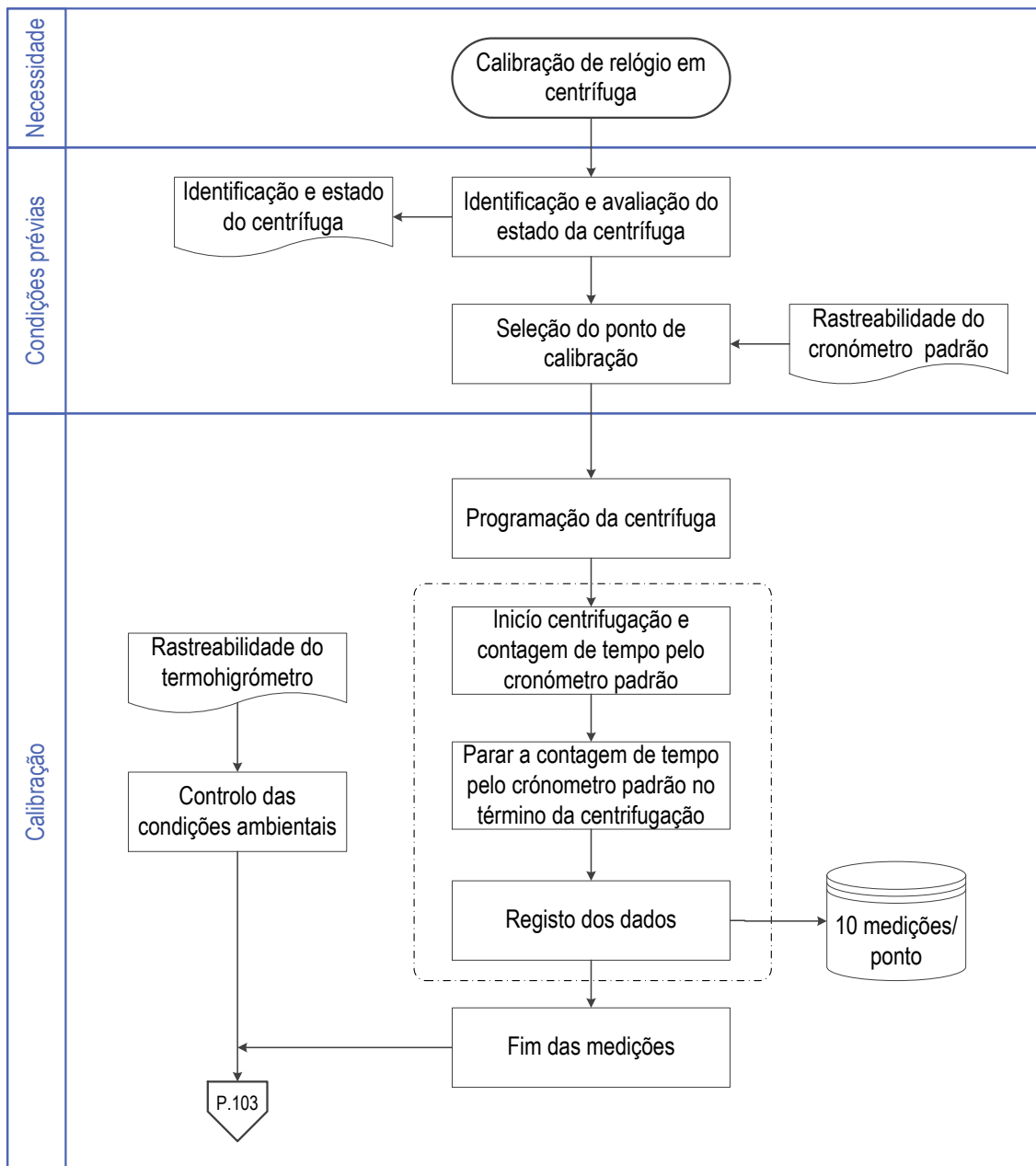
$$[Eq. 31] \quad \begin{cases} T_{\text{Máx}} + U \leq LSE \\ T_{\text{Mín}} - U \geq LIE \end{cases} ; \text{Conforme}$$

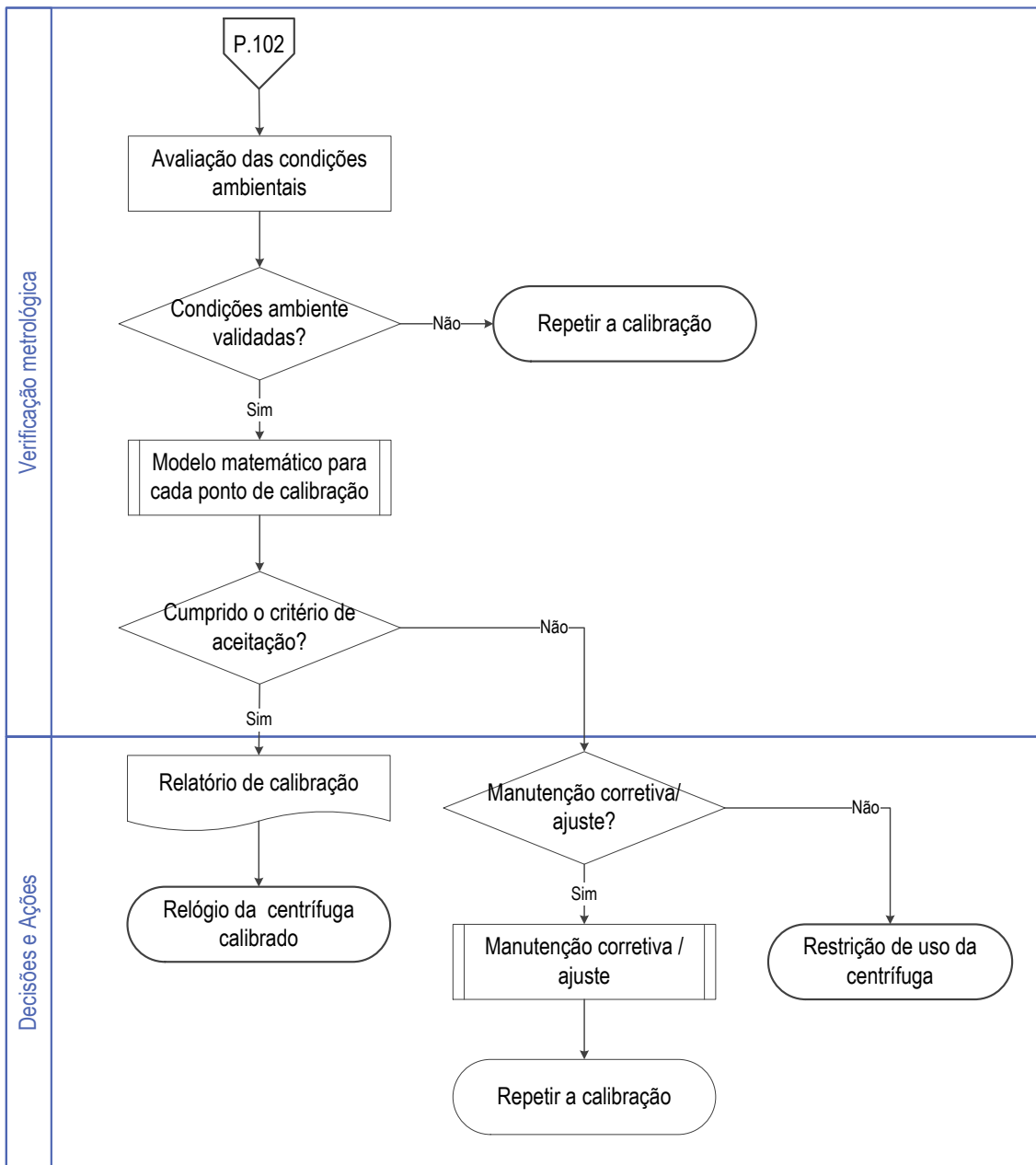
$$[Eq. 4.1] \quad y_{AA002_i} [^\circ\text{C}] = a + b \times x_i; \text{ com } x_i = x'_{\text{Corrigido}_i}$$

$$[Eq. 4.2] \quad x'_{\text{Corrigido}_i} [^\circ\text{C}] = \frac{(y_{AA002_i} - a)}{b}$$

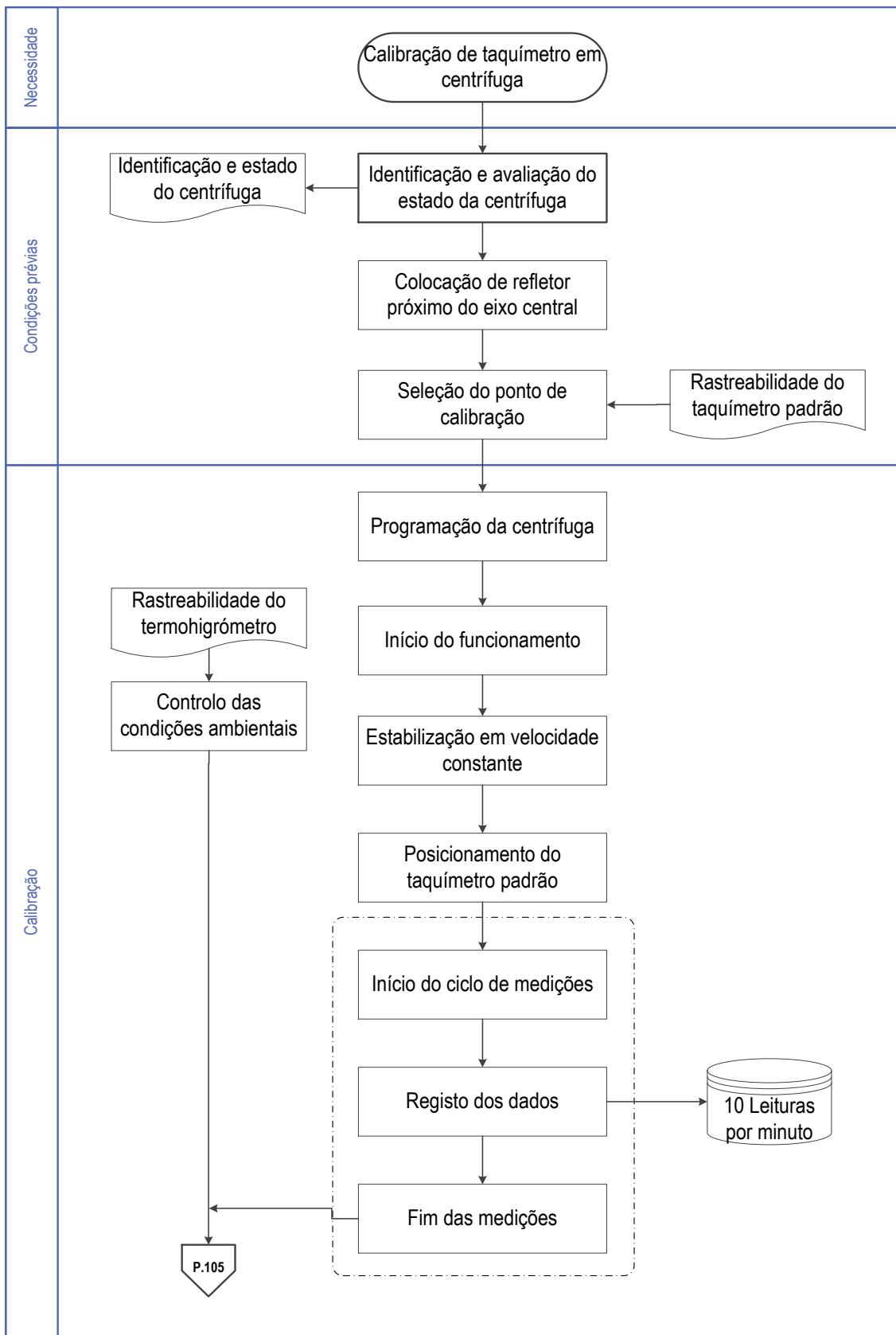


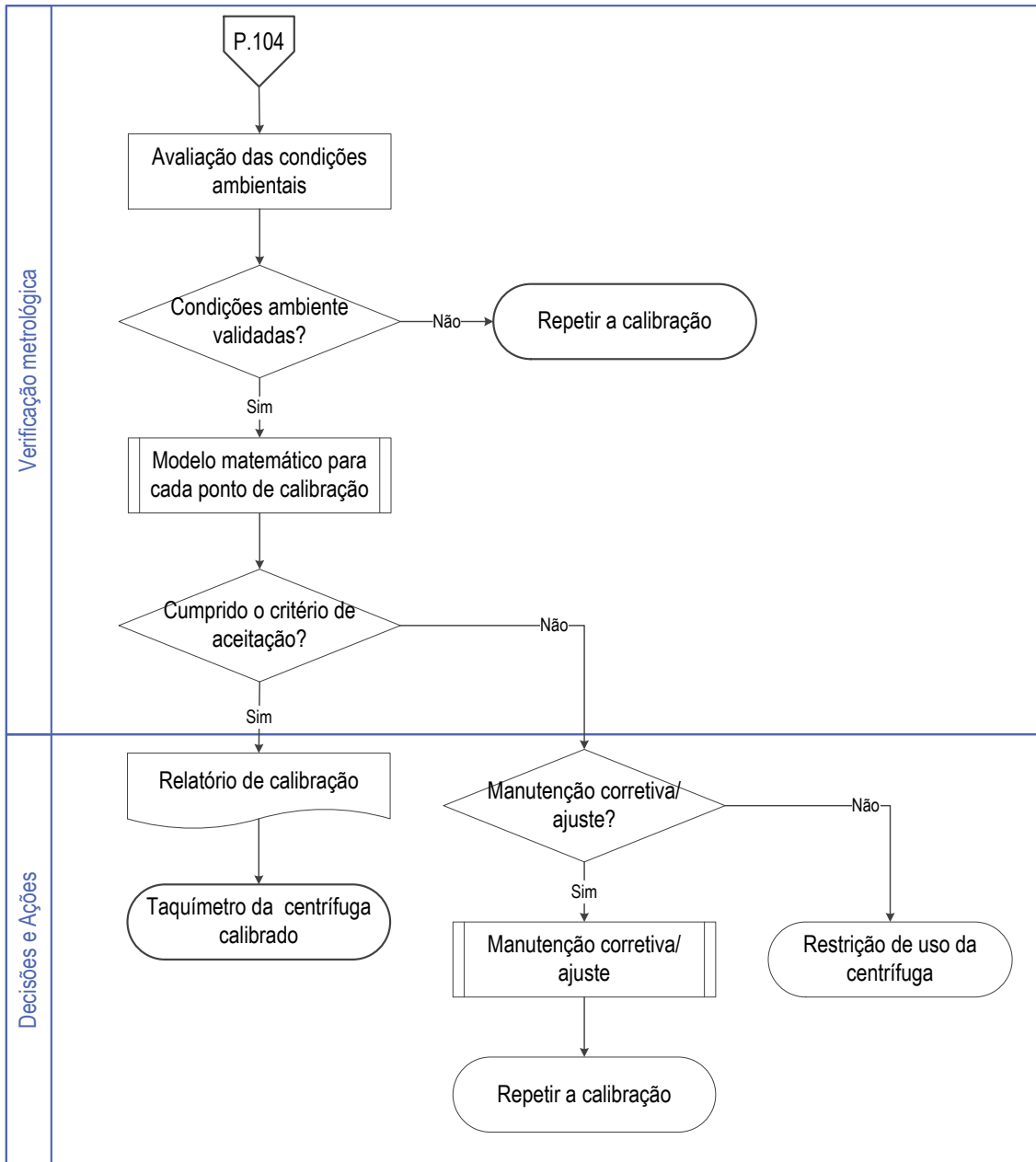




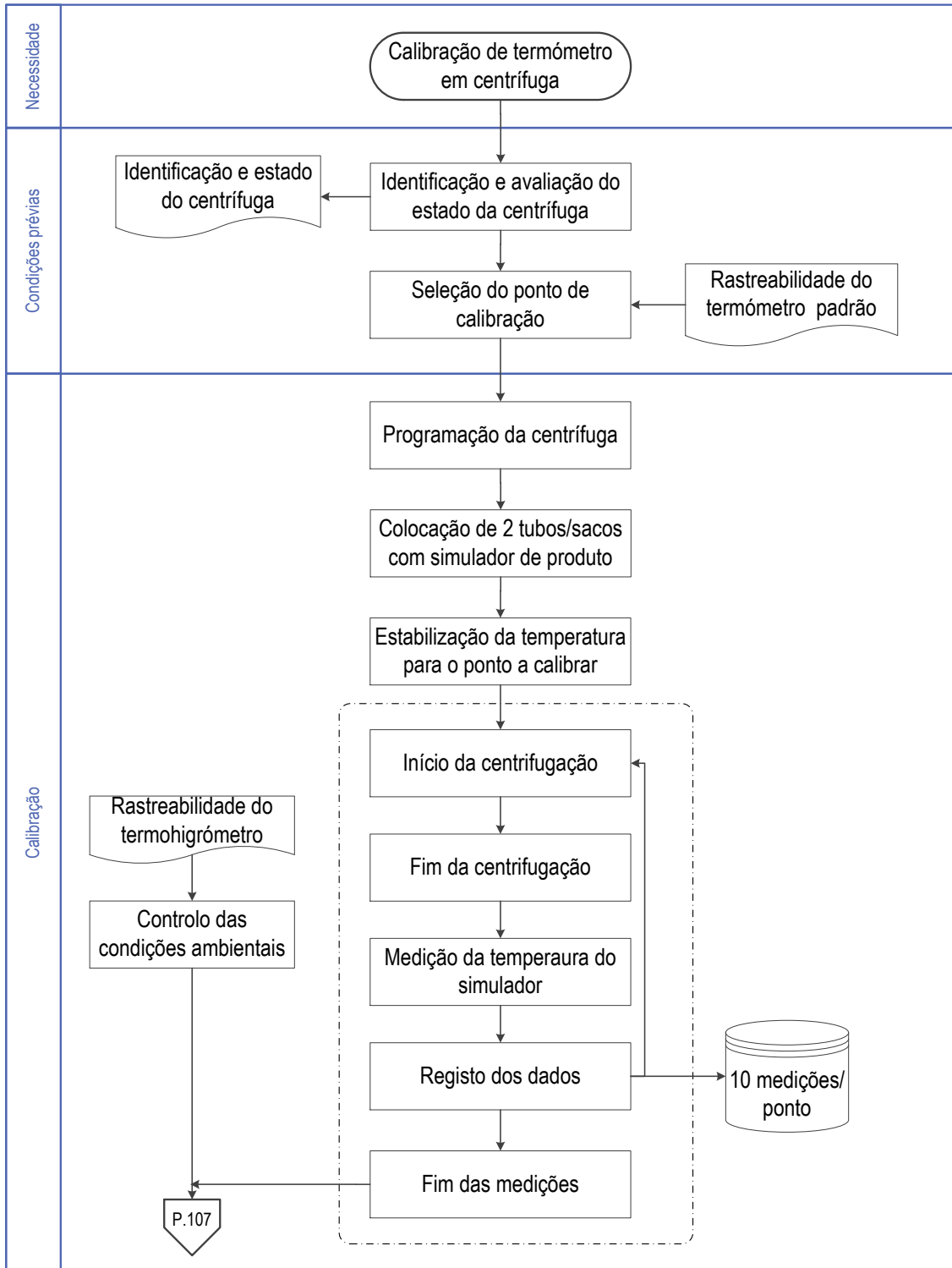


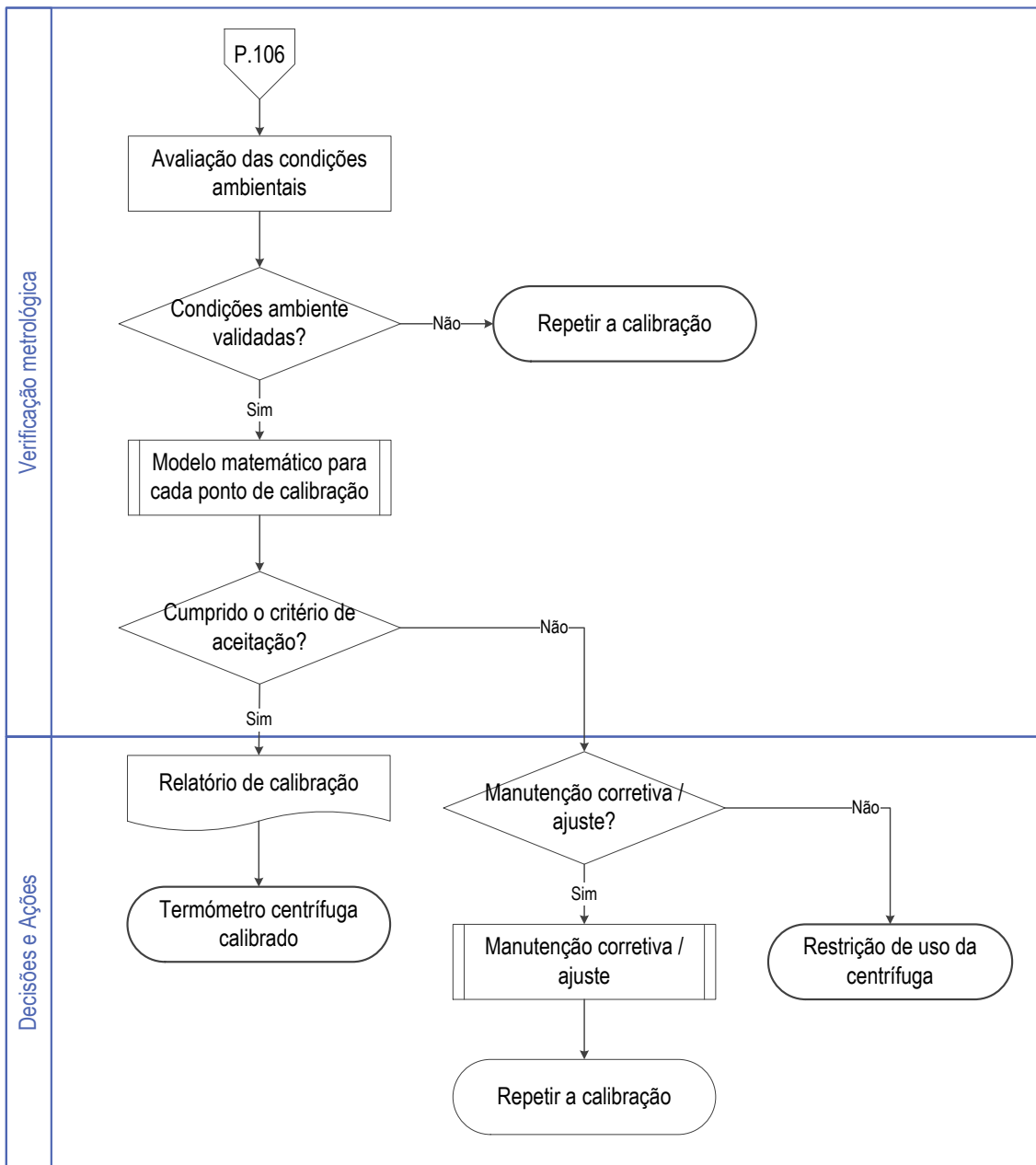
**Anexo 4** CALIBRAÇÃO DE TAQUÍMETROS



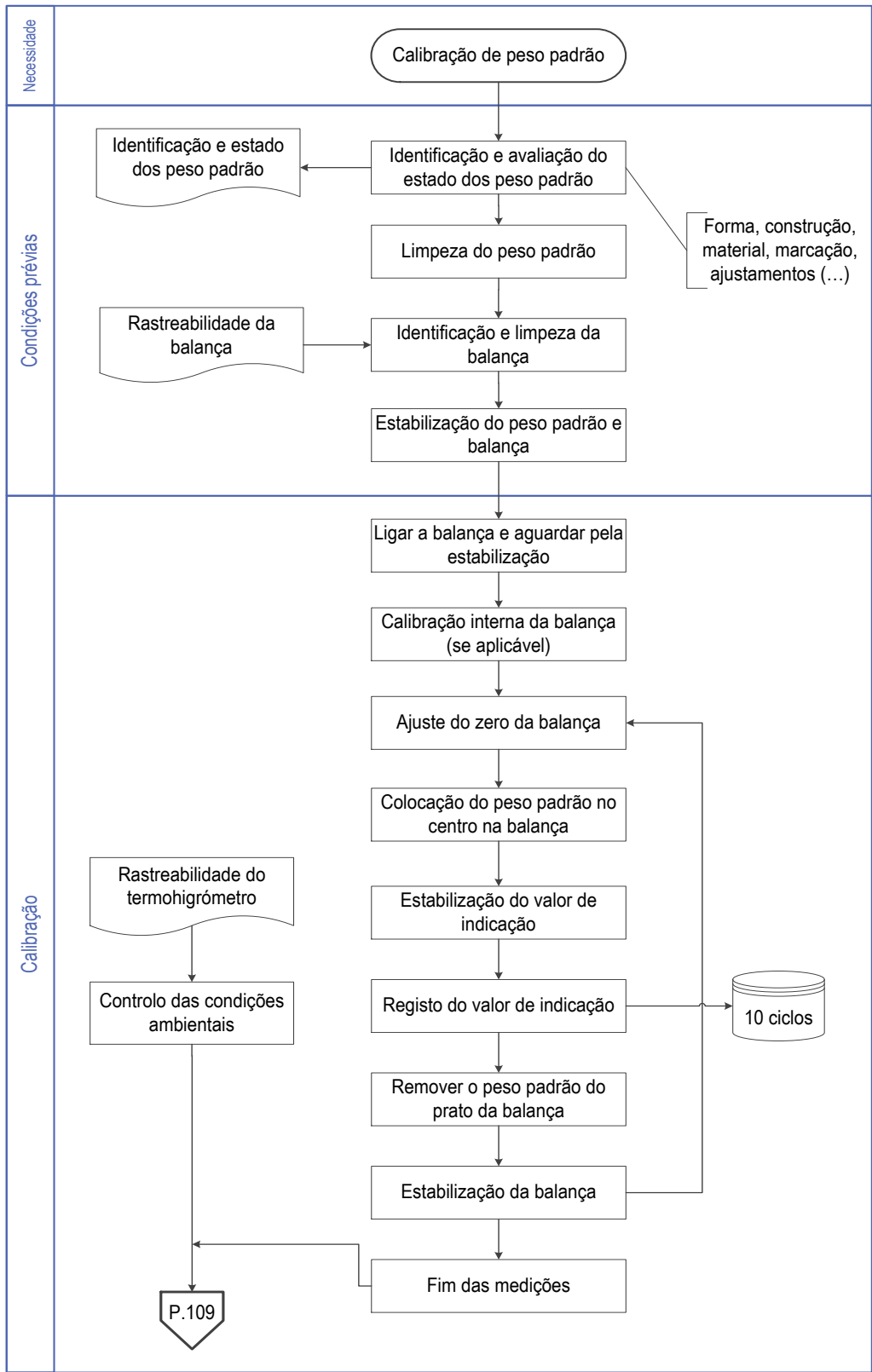


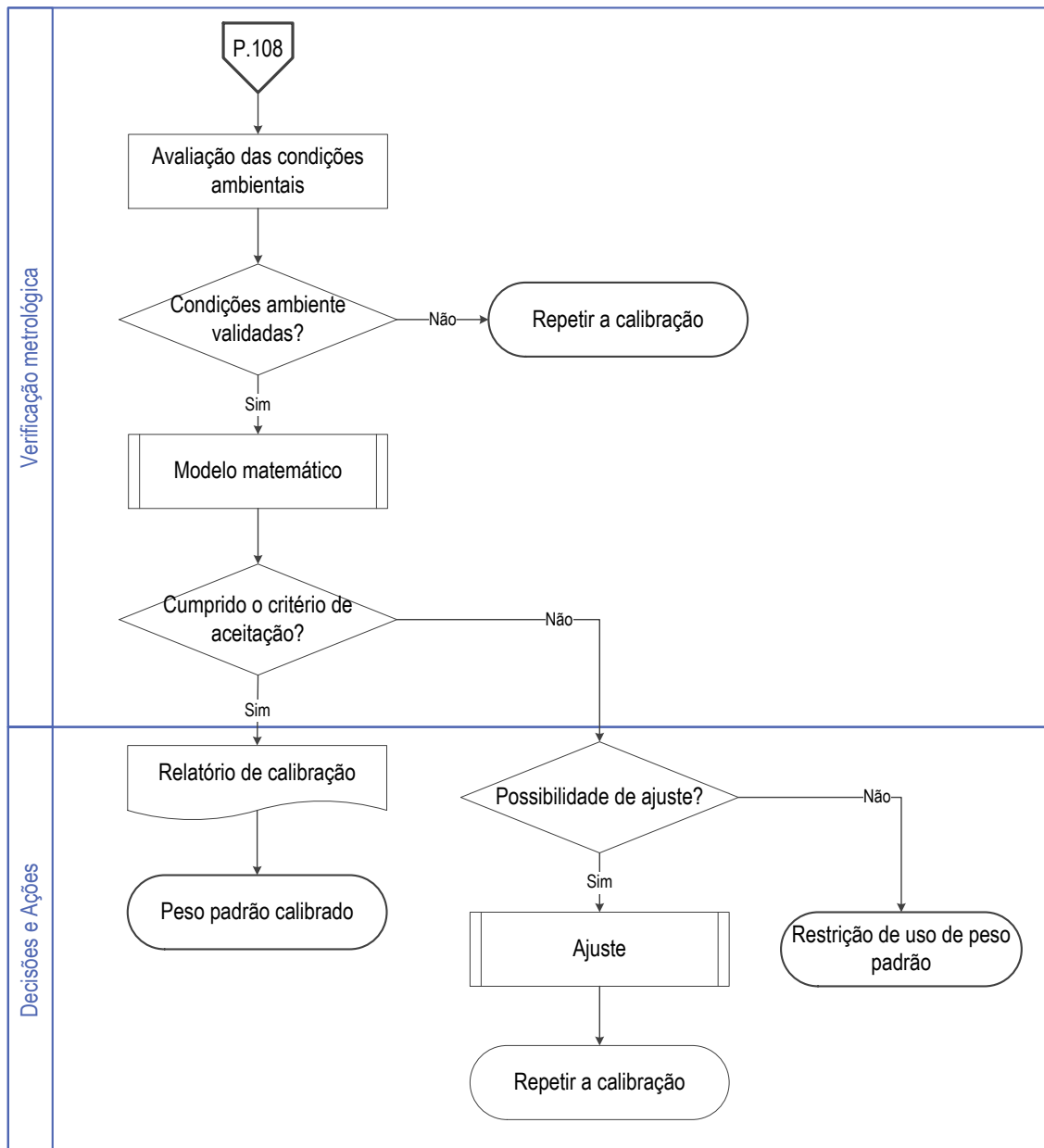
**Anexo 5** CALIBRAÇÃO DE TERMÓMETROS EM CENTRÍFUGAS

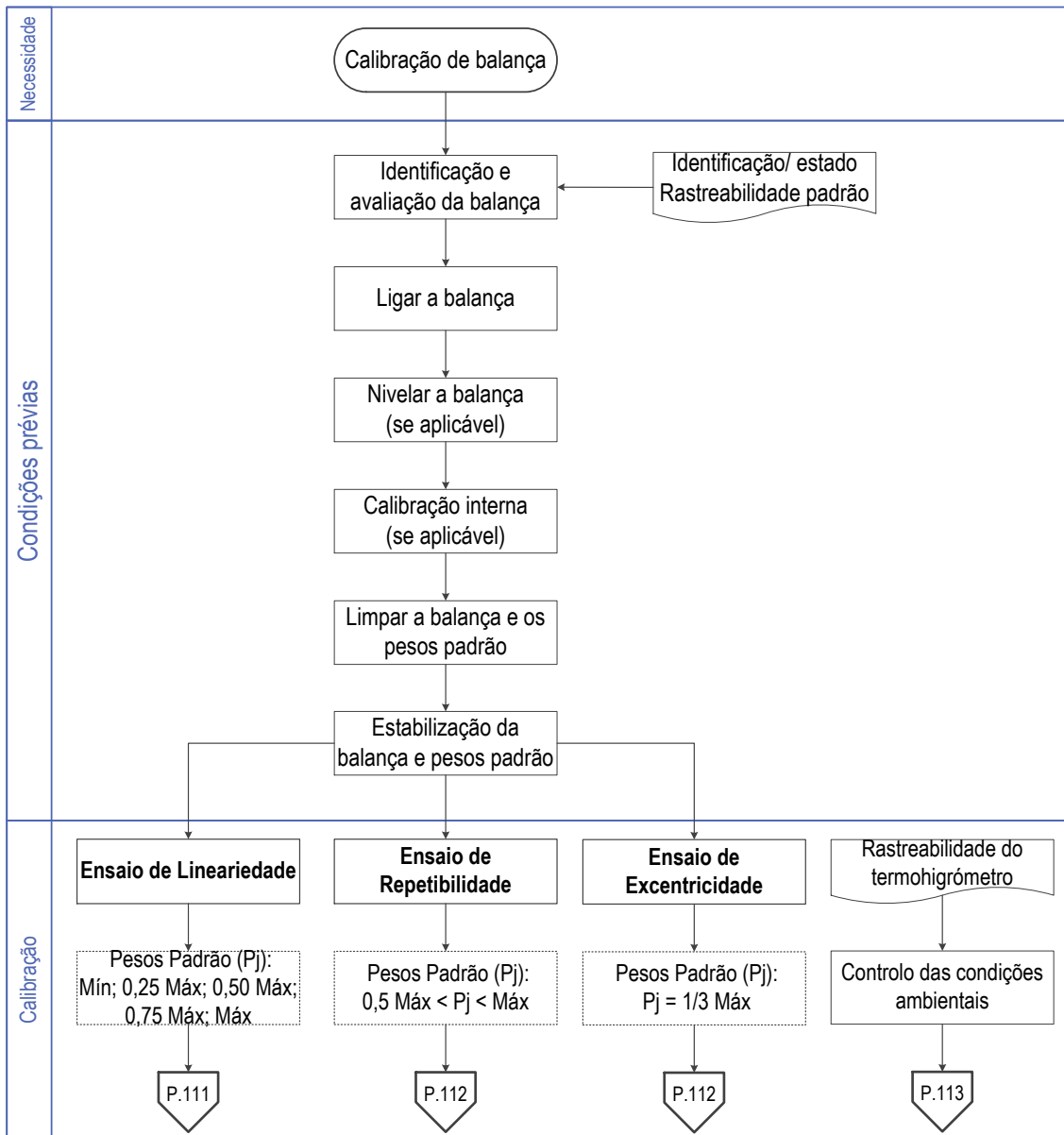


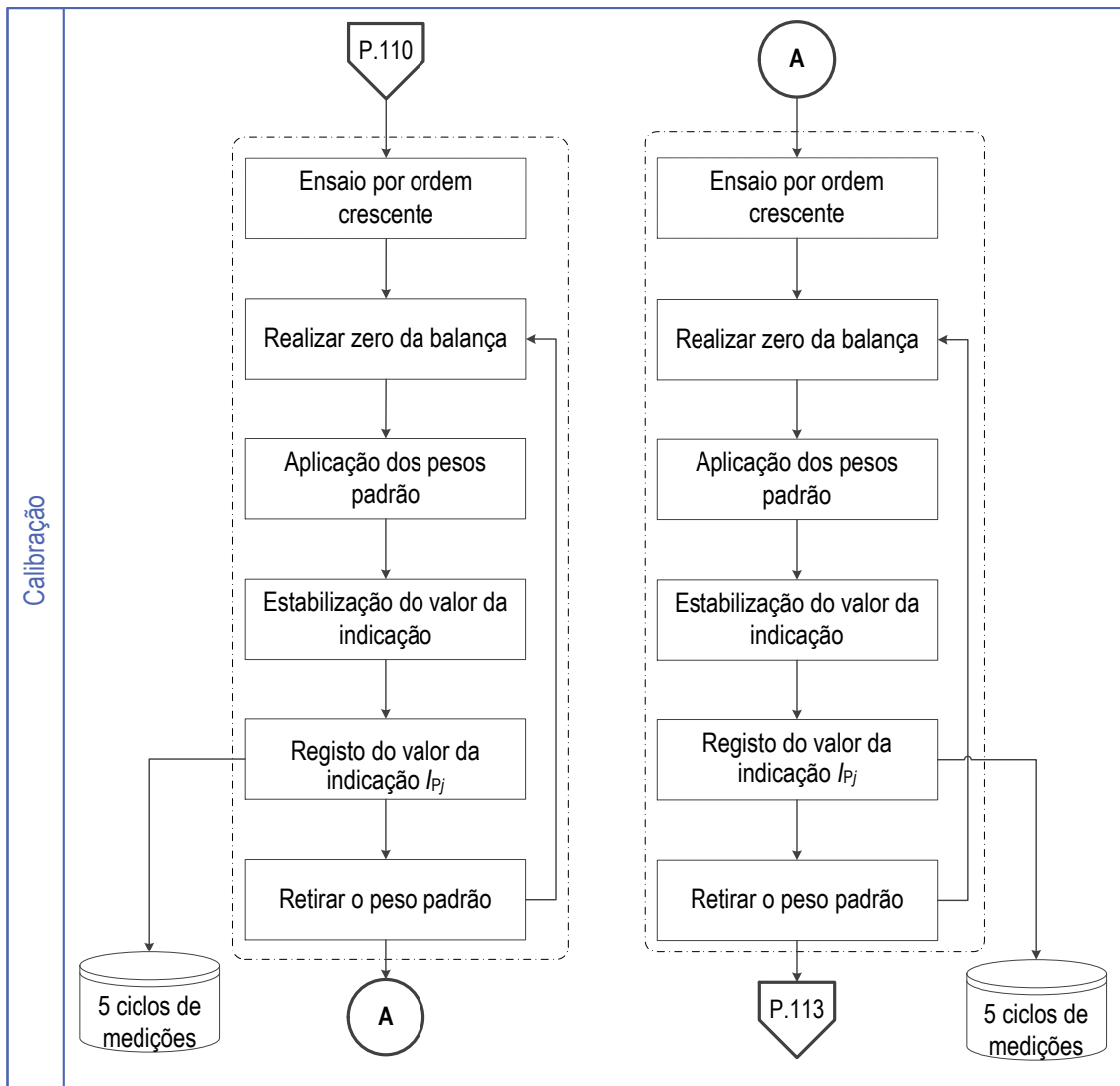


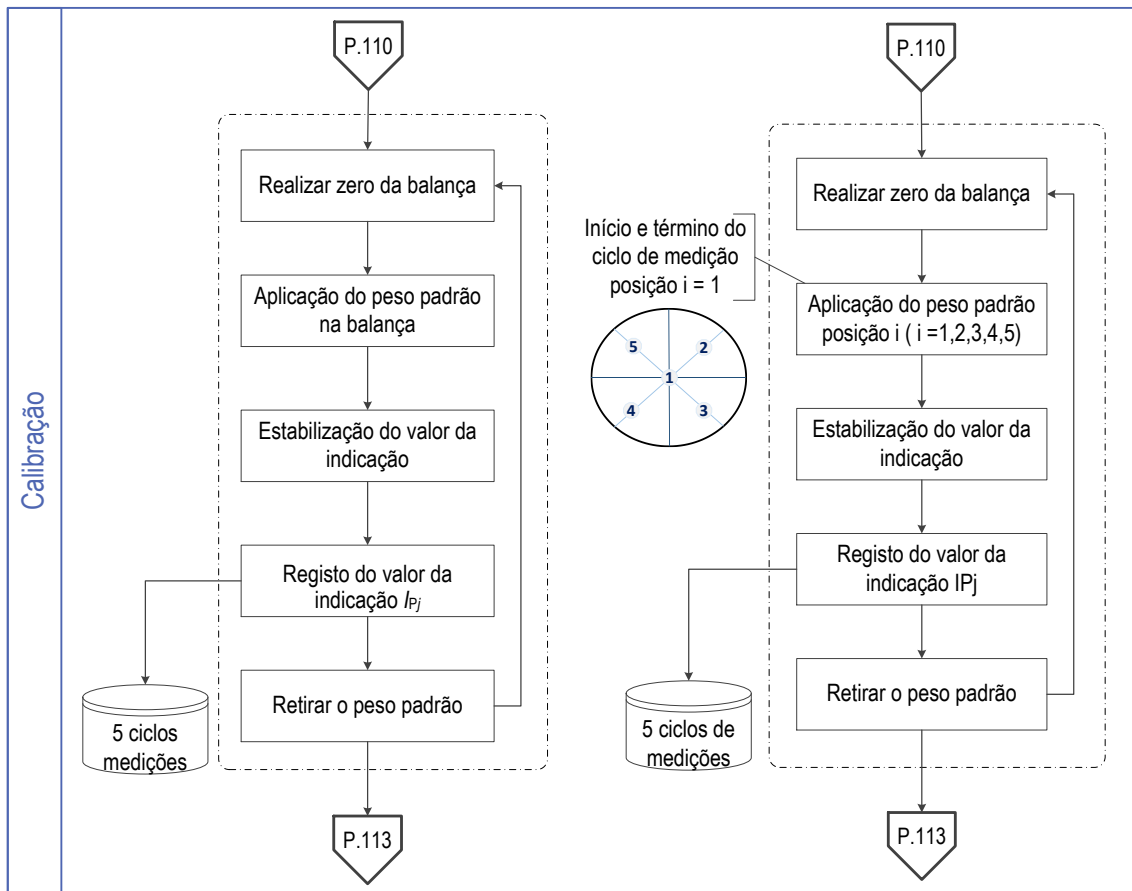
**Anexo 6** CALIBRAÇÃO DE PESOS PADRÃO

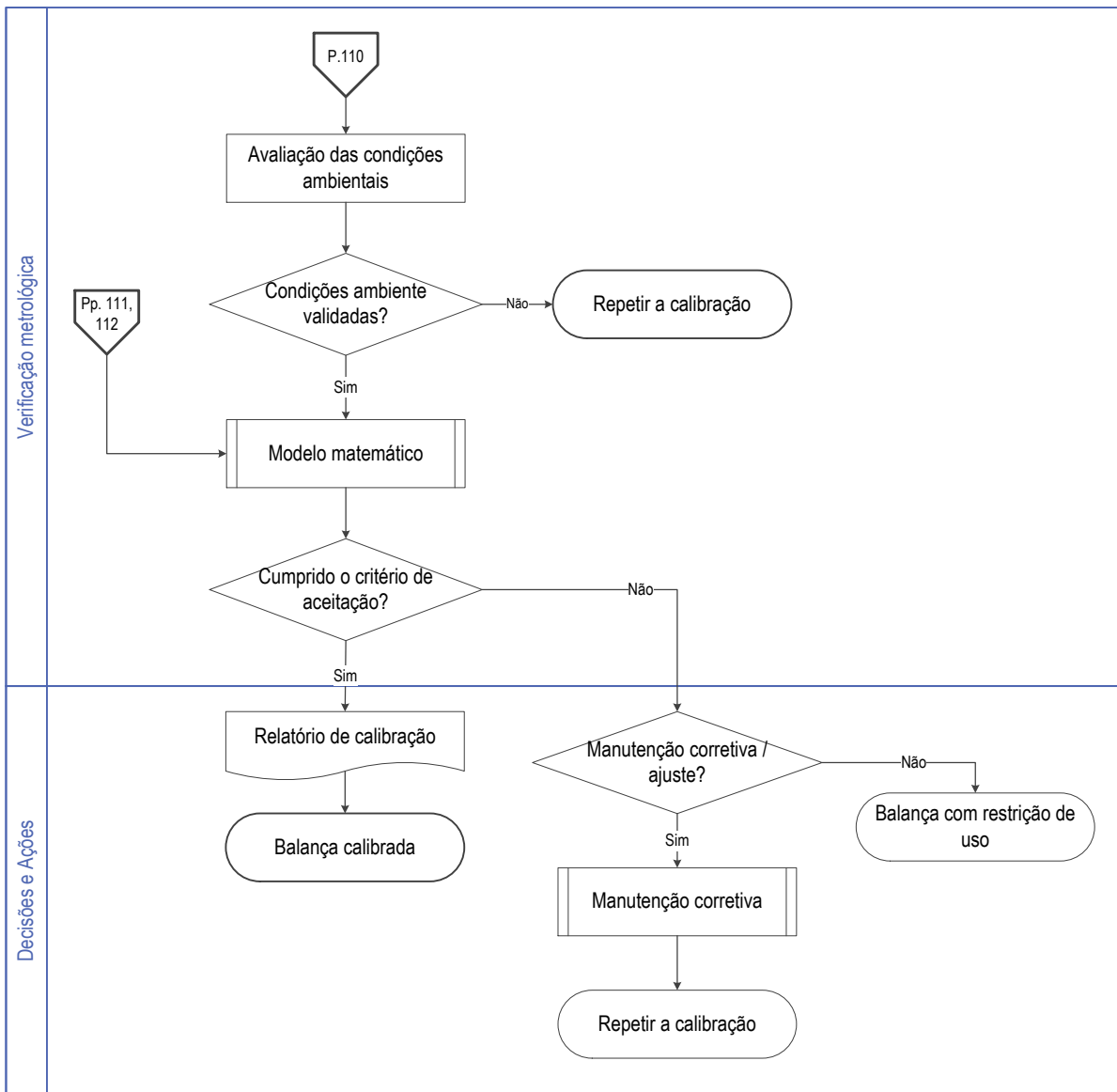




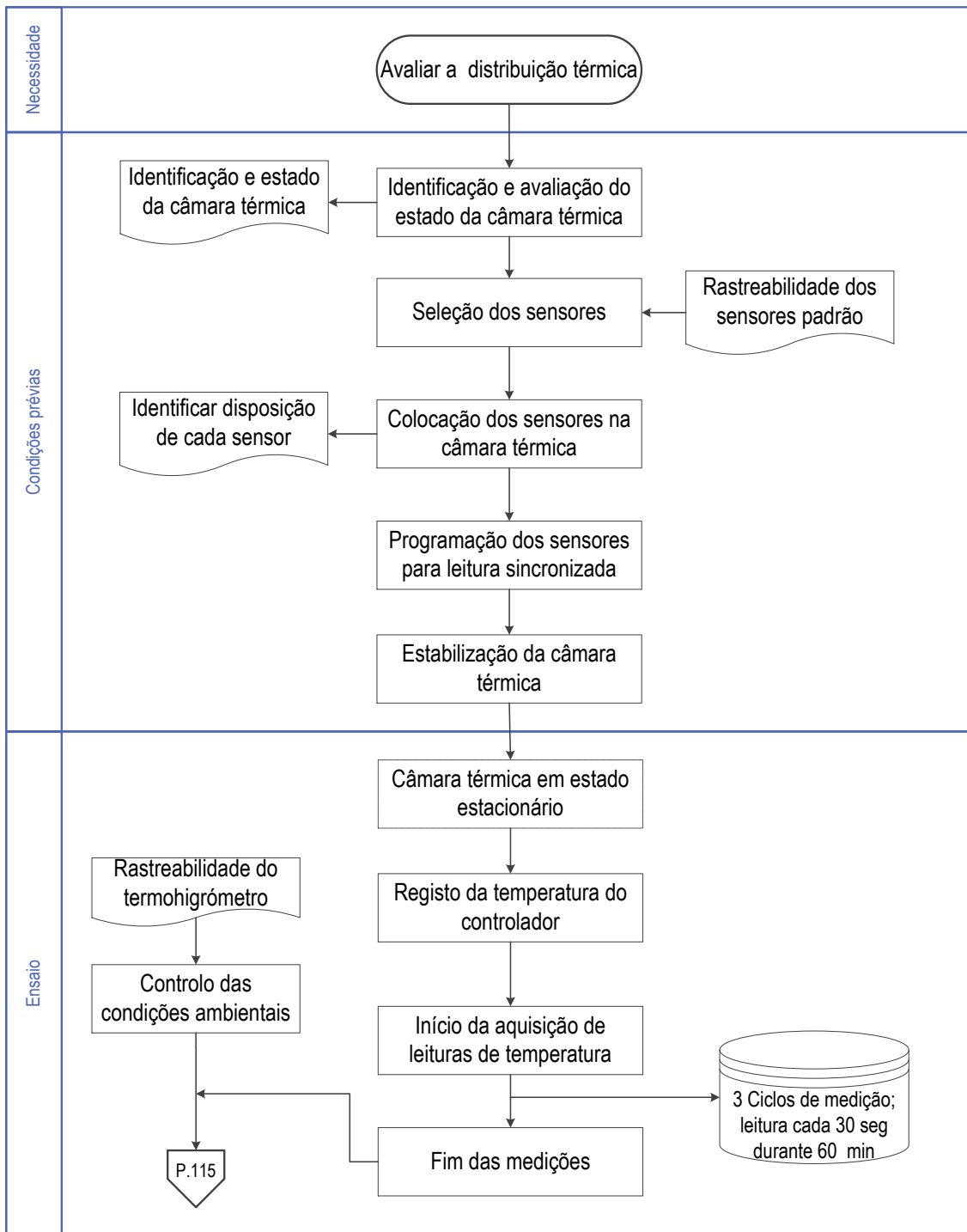


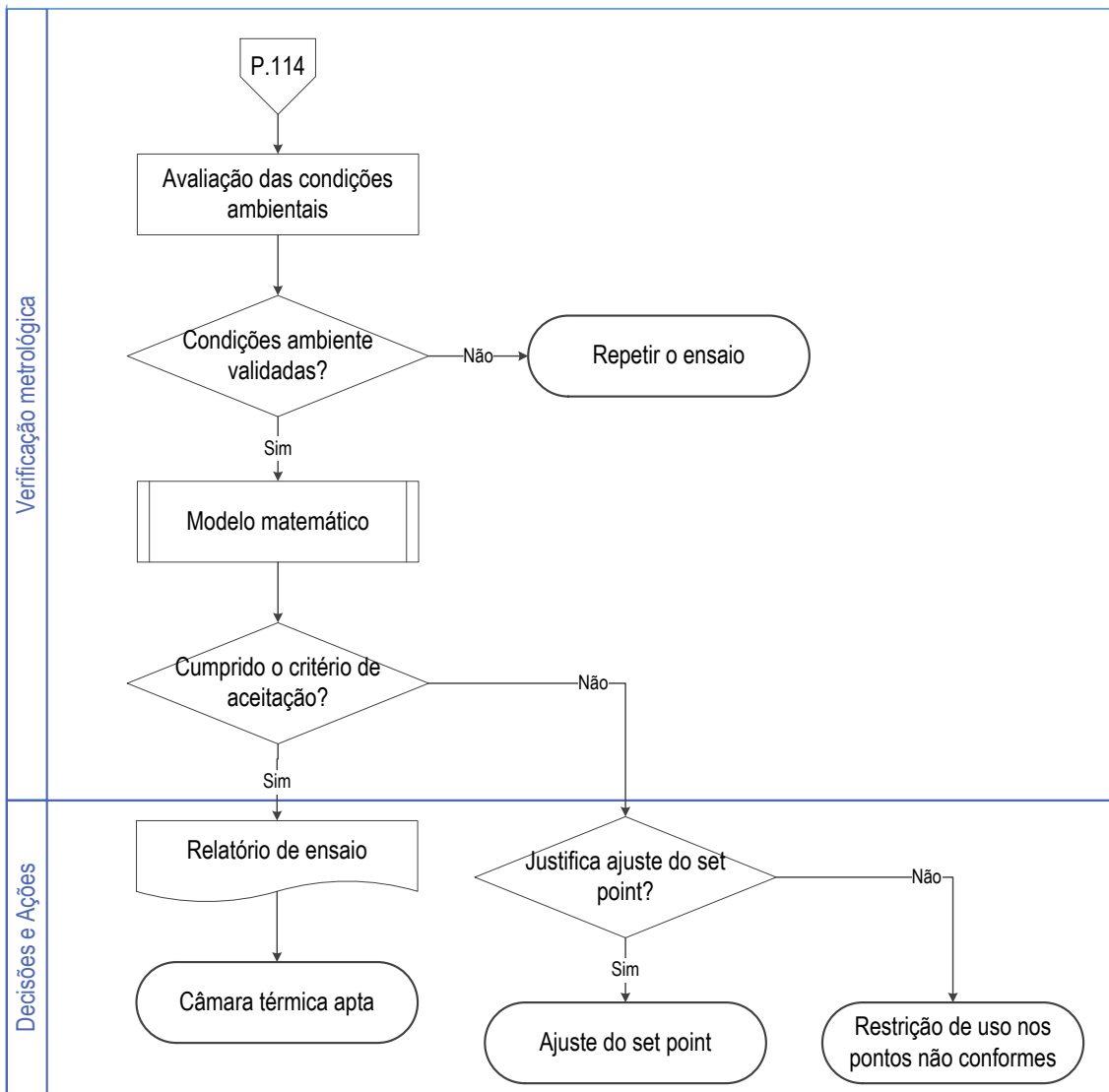


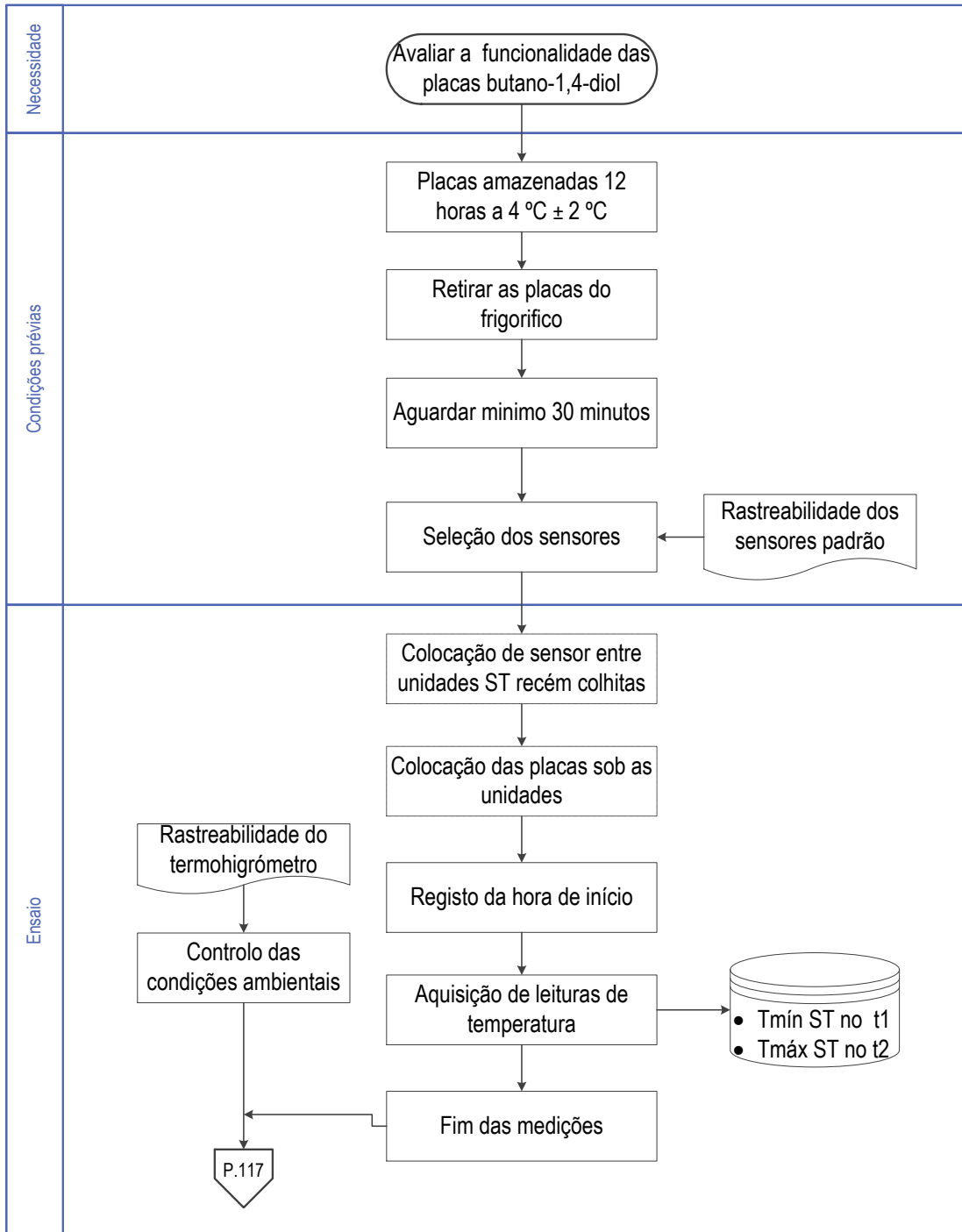


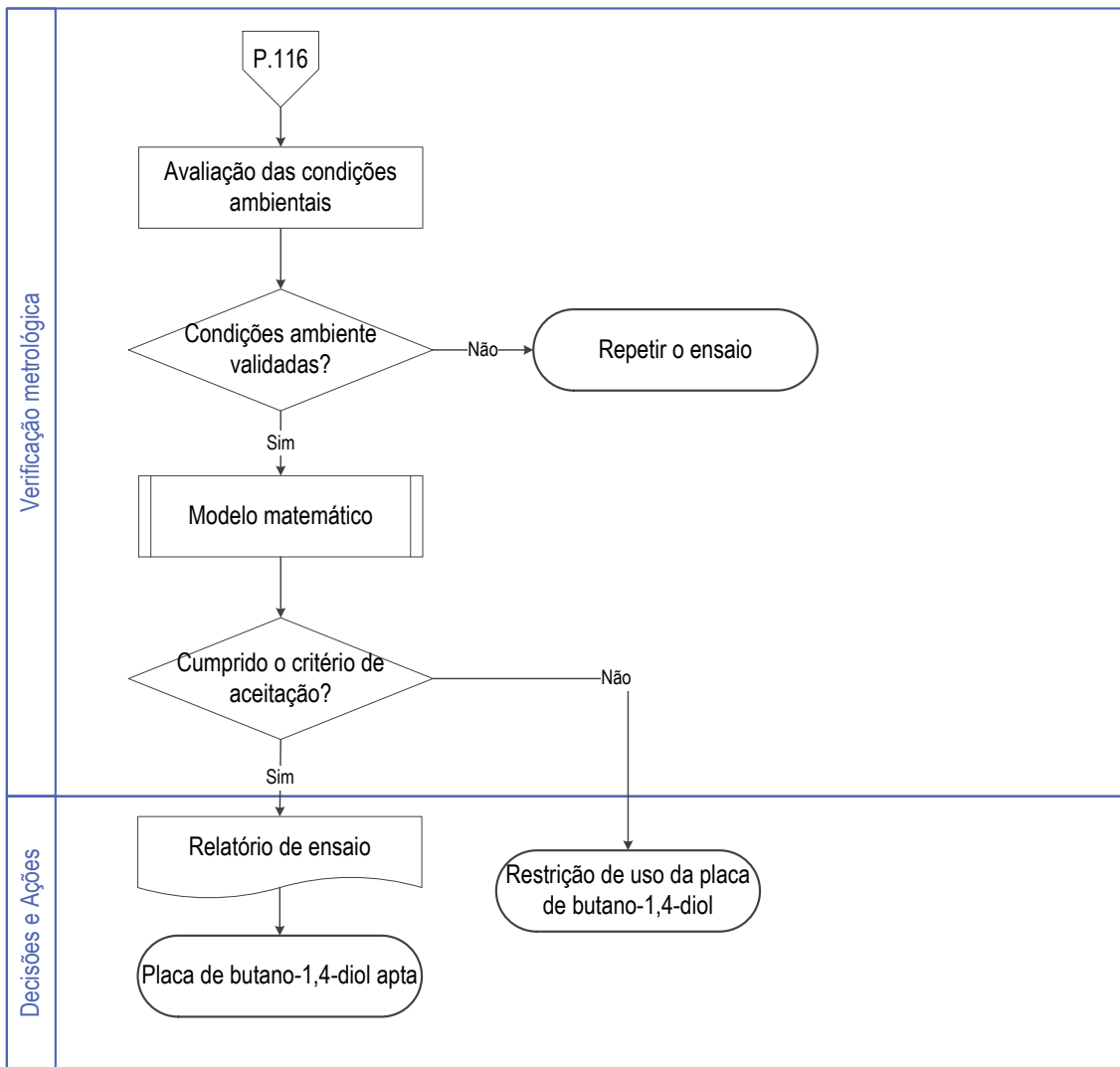


**Anexo 8** ENSAIO A CÂMARAS TÉRMICAS PARA CONSERVAÇÃO DE COMPONENTES SANGUÍNEOS

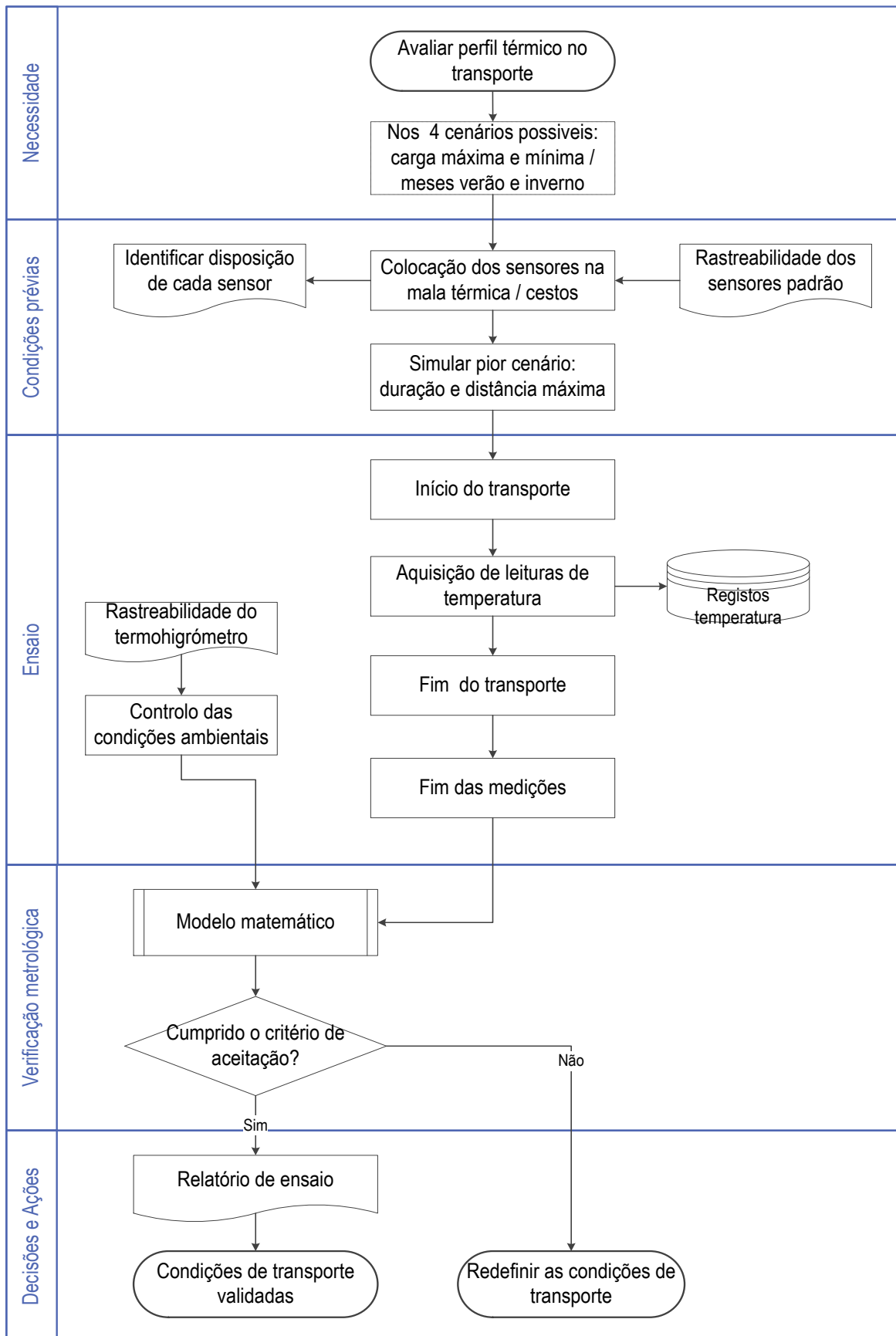








**Anexo 10** ENSAIO AO PERFIL TÉRMICO NO TRANSPORTE DE SANGUE TOTAL E COMPONENTES SANGUÍNEOS



Logótipo da Instituição

**CERTIFICADO DE CALIBRAÇÃO**

Certificado n.º	CC.01/23	Rev.	0	Data de emissão:	2023/11/10	Página 1 de 2
-----------------	----------	------	---	------------------	------------	---------------

**EQUIPAMENTO**

Designação	Termómetro		
Marca	Vigie Sense AnyWhere	Modelo	AiroSensor T
N.º Série	AA_001	N.º Inventário	XXXX-YYY
Estado do equipamento	Bom estado de conservação		
Resolução	0,1		

**CONDIÇÕES**

Temperatura	21 °C ± 0,6 °C	Humidade relativa	43,8% ± 2,5%
Local	Gabinete de Metrologia	Data de calibração	2023/11/06

**RASTREABILIDADE**

Utilizado um termómetro padrão e meio termostático rastreáveis a padrões nacionais, CC 1110/23 de 21/10/2023 e CC 1111/23 de 21/10/2023. Utilizado Termohigrómetro rastreado a padrões nacionais, CC 1209/23 de 19/09/2023.

**DESCRIÇÃO**

Medição da temperatura por comparação com padrão em meio termostático, de acordo com o MD.01.01.

**INCERTEZA**

A incerteza expandida apresentada está expressa pela incerteza padrão multiplicada pelo fator expansão  $k$  correspondente a uma probabilidade de cobertura de aproximadamente 95%. A incerteza foi calculada de acordo com o documento EA-4/O2.

Este documento não pode ser reproduzido, a não ser na íntegra, sem aprovação expressa do laboratório.

MOD.08.001

Instituição  
Morada  
e-mail  
Tel: ± +351 21 xxx xxxx

Logótipo da Instituição

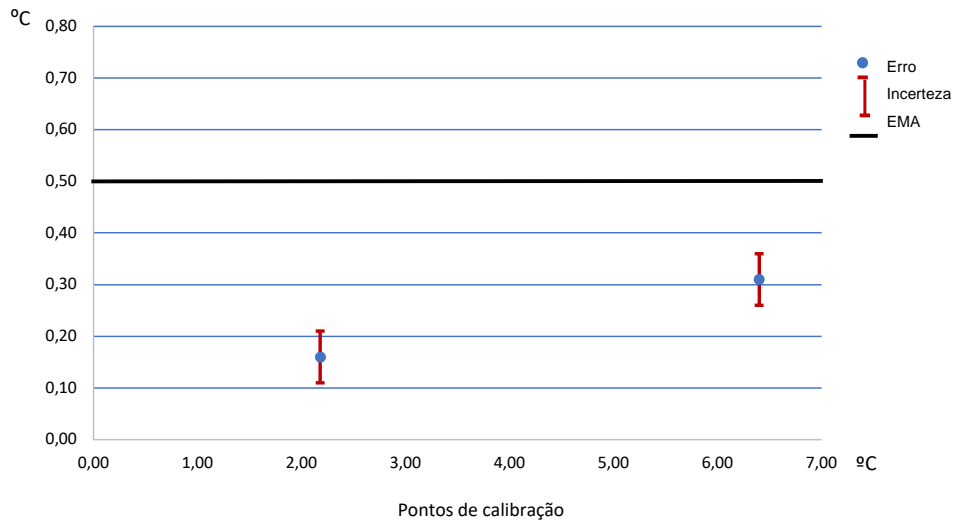
### CERTIFICADO DE CALIBRAÇÃO

Certificado n.º	CC.01/23	Rev.	0	Data de emissão:	2023/11/10	Página 2 de 2
-----------------	----------	------	---	------------------	------------	---------------

#### RESULTADOS

Os resultados reportam-se ao equipamento supra citado.

Temperatura do padrão [°C]	Temperatura equipamento [°C]	Erro absoluto [°C]	Erro relativo [%]	k	Incerteza expandida
2,02	2,18	0,16	7,92	2	± 0,05
6,09	6,40	0,31	5,09	2	± 0,05



#### INFORMAÇÃO ADICIONAL

Verificação dos resultados solicitada pelo laboratório, de acordo com o erro máximo admissível estabelecido.

Erro Máximo Admissível	± 0,5 °C
------------------------	----------

|   çã  | +  ≤  á  í

Pontos	Aplicação do modelo	Conclusão	Estado
2 °C	$ 0,16  + 0,05 \leq 0,5$	$0,21 \text{ °C} < 0,5 \text{ °C}$	Aceite
6 °C	$ 0,31  + 0,05 \leq 0,5$	$0,35 \text{ °C} < 0,5 \text{ °C}$	Aceite

Técnico Responsável

Assinatura

[ HG ]

Este documento não pode ser reproduzido, a não ser na íntegra, sem aprovação expressa do laboratório.

MOD. 08.001

Instituição  
Morada  
e-mail  
Tel: ± +351 21 xxx xxxx

Logótipo da Instituição

**CERTIFICADO DE CALIBRAÇÃO**

Certificado n.º	CC.02/23	Rev.	0	Data de emissão:	2023/11/10	Página 1 de 2
-----------------	----------	------	---	------------------	------------	---------------

**EQUIPAMENTO**

Designação	Termómetro		
Marca	Vigie Sense AnyWhere	Modelo	AiroSensor T
N.º Série	AA_002	N.º Inventário	XXX-ZZZ
Estado do equipamento	Bom estado de conservação		
Resolução	0,1		

**CONDIÇÕES**

Temperatura	21 °C ± 0,6 °C	Humidade relativa	43,8% ± 2,5%
Local	Gabinete de Metrologia	Data de calibração	2023/11/06

**RASTREABILIDADE**

Utilizado um termómetro padrão e meio termostático rastreáveis a padrões nacionais, CC 1110/23 de 21/10/2023 e CC 1111/23 de 21/10/2023. Utilizado Termohigrómetro rastreado a padrões nacionais, CC 1209/23 de 19/09/2023.

**DESCRIÇÃO**

Medição da temperatura por comparação com padrão em meio termostático, de acordo com o MD.01.01.

**INCERTEZA**

A incerteza expandida apresentada está expressa pela incerteza padrão multiplicada pelo fator expansão  $k$  correspondente a uma probabilidade de cobertura de aproximadamente 95%. A incerteza foi calculada de acordo com o documento EA-4/O2.

**Este documento não pode ser reproduzido, a não ser na íntegra, sem aprovação expressa do laboratório.**

MOD.08.001

Instituição  
Morada  
e-mail  
Tel: ± +351 21 xxx xxxx

Logótipo da Instituição

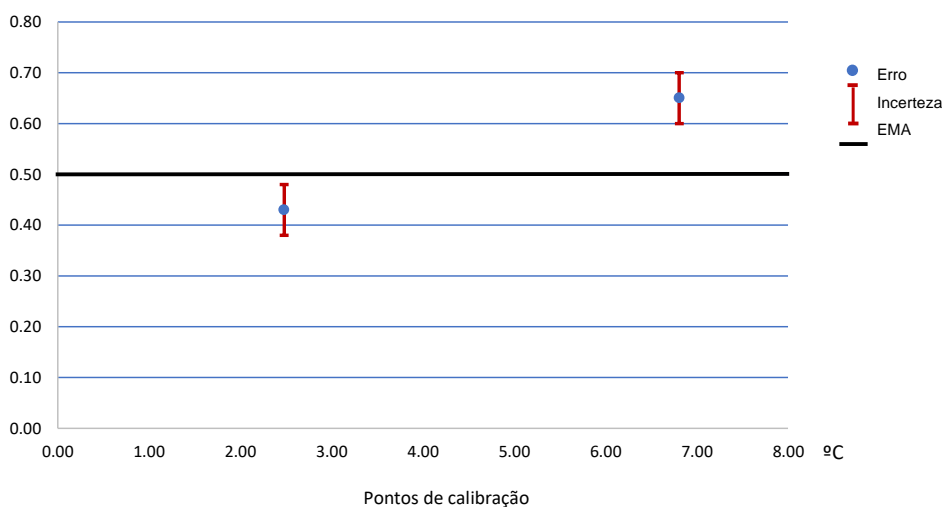
### CERTIFICADO DE CALIBRAÇÃO

Certificado n.º	CC.02/23	Rev.	0	Data de emissão:	2023/11/10	Página 2 de 2
-----------------	----------	------	---	------------------	------------	---------------

#### RESULTADOS

Os resultados reportam-se ao equipamento supra citado.

Temperatura do padrão [°C]	Temperatura equipamento [°C]	Erro absoluto [°C]	Erro relativo [%]	k	Incerteza expandida
2,05	2,48	0,43	21,0	2	± 0,05
6,16	6,81	0,65	10,6	2	± 0,05



#### INFORMAÇÃO ADICIONAL

Verificação dos resultados solicitada pelo laboratório, de acordo com o erro máximo admissível estabelecido.

Erro Máximo Admissível	± 0,5 °C
------------------------	----------

$$|\text{Erro de medição absoluto}| + \text{Incerteza expandida} \leq \text{Erro Máximo Admissível}$$

Pontos	Aplicação do modelo	Conclusão	Estado
2 °C	$ 0,43  + 0,05 \leq 0,5$	$0,48 \text{ °C} < 0,5 \text{ °C}$	Aceite
6 °C	$ 0,65  + 0,05 \leq 0,5$	$0,70 \text{ °C} > 0,5 \text{ °C}$	Não aceite

Técnico Responsável

Assinatura

[ HG ]

Este documento não pode ser reproduzido, a não ser na íntegra, sem aprovação expressa do laboratório.

MOD. 08.001

Instituição  
Morada  
e-mail  
Tel: ± +351 21 xxx xxxx

**Anexo 13** RESULTADOS DA CALIBRAÇÃO E CORREÇÃO DO TERMÓMETRO AA\_002

n <sup>1</sup>	Ponto de calibração 2 °C			Ponto de calibração 6 °C		
	Valores de temperatura [°C] registados			Valores temperatura [°C] registados		
	Termómetro a calibrar	Termómetro calibrado após correção	Termómetro padrão	Termómetro a calibrar	Termómetro calibrado após correção	Termómetro padrão
1	2,47	2,04	2,06	6,75	6,10	6,15
2	2,47	2,04	2,04	6,84	6,19	6,18
3	2,47	2,04	2,07	6,86	6,21	6,16
4	2,49	2,06	2,04	6,81	6,16	6,18
5	2,56	2,12	2,06	6,77	6,12	6,15
6	2,53	2,09	2,06	6,73	6,09	6,15
7	2,45	2,02	2,05	6,77	6,12	6,18
8	2,45	2,02	2,04	6,86	6,21	6,16
9	2,57	2,13	2,06	6,84	6,19	6,15
10	2,38	1,95	2,05	6,85	6,20	6,15
11	2,49	2,06	2,04	6,82	6,17	6,16
12	2,48	2,05	2,07	6,72	6,08	6,15
13	2,45	2,02	2,05	6,83	6,18	6,14
14	2,51	2,08	2,04	6,83	6,18	6,16
15	2,49	2,06	2,05	6,72	6,08	6,15
16	2,48	2,05	2,06	6,71	6,07	6,16
17	2,49	2,06	2,05	6,75	6,10	6,17
18	2,55	2,11	2,04	6,82	6,17	6,16
19	2,46	2,03	2,05	6,76	6,11	6,15
20	2,51	2,08	2,06	6,81	6,16	6,16
21	2,56	2,12	2,04	6,83	6,18	6,18
22	2,53	2,09	2,05	6,69	6,05	6,17
23	2,45	2,02	2,05	6,79	6,14	6,16
24	2,48	2,05	2,05	6,83	6,18	6,16
25	2,53	2,09	2,07	6,89	6,24	6,15
26	2,61	2,17	2,04	6,77	6,12	6,16
27	2,44	2,01	2,05	6,90	6,25	6,15
28	2,42	1,99	2,05	6,76	6,11	6,17
29	2,51	2,08	2,05	6,76	6,11	6,16
30	2,49	2,06	2,08	6,84	6,19	6,15
31	2,42	1,99	2,05	6,88	6,23	6,18
32	2,55	2,11	2,04	6,86	6,21	6,16
33	2,56	2,12	2,06	6,83	6,18	6,16
34	2,45	2,02	2,04	6,81	6,16	6,13
35	2,44	2,01	2,04	6,76	6,11	6,17
36	2,51	2,08	2,04	6,85	6,20	6,17
37	2,51	2,08	2,06	6,84	6,19	6,15
38	2,56	2,12	2,05	6,80	6,15	6,15
39	2,62	2,18	2,04	6,82	6,17	6,16
40	2,48	2,05	2,04	6,82	6,17	6,16
41	2,47	2,04	2,07	6,80	6,15	6,16
42	2,43	2,00	2,07	6,80	6,15	6,16
43	2,53	2,09	2,05	6,79	6,14	6,17
44	2,47	2,04	2,05	6,83	6,18	6,15
45	2,46	2,03	2,03	6,73	6,09	6,16
46	2,52	2,09	2,06	6,78	6,13	6,16
47	2,55	2,11	2,05	6,86	6,21	6,16
48	2,48	2,05	2,04	6,89	6,24	6,17
49	2,54	2,10	2,06	6,78	6,13	6,16
50	2,49	2,06	2,05	6,83	6,18	6,15
51	2,56	2,12	2,06	6,75	6,10	6,15
52	2,49	2,06	2,06	6,78	6,13	6,16
53	2,58	2,14	2,05	6,82	6,17	6,18
54	2,44	2,01	2,05	6,79	6,14	6,16
55	2,43	2,00	2,05	6,89	6,24	6,17
56	2,55	2,11	2,05	6,88	6,23	6,17
57	2,39	1,96	2,05	6,80	6,15	6,15
58	2,53	2,09	2,06	6,81	6,16	6,18
59	2,44	2,01	2,07	6,73	6,09	6,16
60	2,48	2,05	2,05	6,84	6,19	6,14
61	2,43	2,00	2,07	6,86	6,21	6,16
62	2,54	2,10	2,05	6,73	6,09	6,16
63	2,39	1,96	2,05	6,77	6,12	6,16
64	2,46	2,03	2,06	6,72	6,08	6,15
65	2,38	1,95	2,05	6,88	6,23	6,16

n <sup>1</sup>	Ponto de calibração 2 °C			Ponto de calibração 6 °C		
	Valores de temperatura [°C] registados			Valores temperatura [°C] registados		
	Termómetro a calibrar	Termómetro calibrado após correção	Termómetro padrão	Termómetro a calibrar	Termómetro calibrado após correção	Termómetro padrão
66	2,46	2,03	2,04	6,95	6,29	6,16
67	2,47	2,04	2,05	6,81	6,16	6,17
68	2,51	2,08	2,05	6,80	6,15	6,17
69	2,51	2,08	2,06	6,79	6,14	6,18
70	2,46	2,03	2,04	6,84	6,19	6,17
71	2,49	2,06	2,05	6,80	6,15	6,17
72	2,45	2,02	2,03	6,81	6,16	6,18
73	2,43	2,00	2,05	6,76	6,11	6,15
74	2,49	2,06	2,03	6,82	6,17	6,14
75	2,42	1,99	2,05	6,82	6,17	6,16
76	2,46	2,03	2,06	6,87	6,22	6,16
77	2,43	2,00	2,06	6,82	6,17	6,17
78	2,41	1,98	2,04	6,85	6,20	6,17
79	2,48	2,05	2,07	6,81	6,16	6,17
80	2,40	1,97	2,04	6,76	6,11	6,13
81	2,50	2,07	2,05	6,82	6,17	6,17
82	2,45	2,02	2,04	6,73	6,09	6,14
83	2,49	2,06	2,05	6,79	6,14	6,16
84	2,48	2,05	2,05	6,81	6,16	6,16
85	2,48	2,05	2,06	6,85	6,20	6,16
86	2,49	2,06	2,05	6,87	6,22	6,17
87	2,50	2,07	2,04	6,82	6,17	6,16
88	2,48	2,05	2,04	6,89	6,24	6,16
89	2,53	2,09	2,06	6,78	6,13	6,16
90	2,46	2,03	2,07	6,77	6,12	6,17
91	2,50	2,07	2,04	6,85	6,20	6,16
92	2,57	2,13	2,05	6,79	6,14	6,16
93	2,50	2,07	2,04	6,81	6,16	6,15
94	2,53	2,09	2,05	6,90	6,25	6,17
95	2,50	2,07	2,05	6,86	6,21	6,15
96	2,43	2,00	2,05	6,79	6,14	6,16
97	2,49	2,06	2,06	6,78	6,13	6,17
98	2,50	2,07	2,05	6,85	6,20	6,16
99	2,42	1,99	2,06	6,79	6,14	6,17
100	2,55	2,11	2,07	6,84	6,19	6,17
101	2,50	2,07	2,03	6,76	6,11	6,17
102	2,46	2,03	2,05	6,76	6,11	6,16
103	2,42	1,99	2,04	6,79	6,14	6,15
104	2,42	1,99	2,06	6,78	6,13	6,15
105	2,52	2,09	2,07	6,89	6,24	6,17
106	2,51	2,08	2,06	6,78	6,13	6,17
107	2,57	2,13	2,05	6,79	6,14	6,17
108	2,40	1,97	2,08	6,85	6,20	6,15
109	2,52	2,09	2,04	6,79	6,14	6,16
110	2,39	1,96	2,05	6,83	6,18	6,14
111	2,51	2,08	2,05	6,78	6,13	6,16
112	2,45	2,02	2,04	6,73	6,09	6,17
113	2,37	1,94	2,05	6,73	6,09	6,16
114	2,42	1,99	2,04	6,74	6,09	6,15
115	2,46	2,03	2,06	6,70	6,06	6,15
116	2,50	2,07	2,04	6,83	6,18	6,17
117	2,47	2,04	2,04	6,82	6,17	6,15
118	2,58	2,14	2,05	6,74	6,09	6,16
119	2,48	2,05	2,04	6,79	6,14	6,16
120	2,44	2,01	2,03	6,82	6,17	6,16
121	2,42	1,99	2,05	6,87	6,22	6,18
122	2,35	1,92	2,04	6,91	6,26	6,16
123	2,50	2,07	2,04	6,94	6,28	6,17
124	2,41	1,98	2,05	6,80	6,15	6,17
125	2,44	2,01	2,06	6,81	6,16	6,15
126	2,38	1,95	2,05	6,73	6,09	6,15
127	2,46	2,03	2,05	6,77	6,12	6,16
128	2,50	2,07	2,06	6,69	6,05	6,15
129	2,49	2,06	2,03	6,80	6,15	6,17
130	2,51	2,08	2,05	6,84	6,19	6,15
131	2,50	2,07	2,05	6,88	6,23	6,17
132	2,56	2,12	2,05	6,81	6,16	6,16
133	2,45	2,02	2,05	6,85	6,20	6,14
134	2,48	2,05	2,06	6,85	6,20	6,15

n <sup>1</sup>	Ponto de calibração 2 °C			Ponto de calibração 6 °C		
	Valores de temperatura [°C] registados			Valores temperatura [°C] registados		
	Termómetro a calibrar	Termómetro calibrado após correção	Termómetro padrão	Termómetro a calibrar	Termómetro calibrado após correção	Termómetro padrão
135	2,43	2,00	2,06	6,66	6,02	6,15
136	2,46	2,03	2,05	6,88	6,23	6,14
137	2,42	1,99	2,05	6,84	6,19	6,16
138	2,48	2,05	2,05	6,88	6,23	6,17
139	2,41	1,98	2,04	6,80	6,15	6,15
140	2,50	2,07	2,04	6,90	6,25	6,16
141	2,41	1,98	2,07	6,83	6,18	6,16
142	2,43	2,00	2,04	6,82	6,17	6,18
143	2,47	2,04	2,05	6,81	6,16	6,17
144	2,59	2,15	2,07	6,80	6,15	6,17
145	2,52	2,09	2,05	6,80	6,15	6,16
146	2,51	2,08	2,06	6,78	6,13	6,16
147	2,42	1,99	2,06	6,78	6,13	6,18
148	2,51	2,08	2,05	6,83	6,18	6,14
149	2,46	2,03	2,05	6,81	6,16	6,14
150	2,47	2,04	2,03	6,80	6,15	6,15
151	2,49	2,06	2,05	6,83	6,18	6,16
152	2,50	2,07	2,05	6,87	6,22	6,17
153	2,50	2,07	2,05	6,87	6,22	6,15
154	2,41	1,98	2,06	6,80	6,15	6,17
155	2,50	2,07	2,04	6,82	6,17	6,15
156	2,36	1,93	2,06	6,82	6,17	6,18
157	2,50	2,07	2,05	6,87	6,22	6,17
158	2,52	2,09	2,05	6,87	6,22	6,16
159	2,49	2,06	2,06	6,90	6,25	6,15
160	2,39	1,96	2,05	6,72	6,08	6,16
161	2,39	1,96	2,04	6,81	6,16	6,16
162	2,55	2,11	2,04	6,84	6,19	6,18
163	2,47	2,04	2,05	6,80	6,15	6,15
164	2,50	2,07	2,07	6,86	6,21	6,13
165	2,52	2,09	2,05	6,74	6,09	6,16
166	2,44	2,01	2,05	6,86	6,21	6,16
167	2,51	2,08	2,04	6,75	6,10	6,16
168	2,46	2,03	2,07	6,74	6,09	6,15
169	2,42	1,99	2,06	6,85	6,20	6,18
170	2,46	2,03	2,05	6,78	6,13	6,15
171	2,55	2,11	2,05	6,73	6,09	6,17
172	2,49	2,06	2,08	6,86	6,21	6,17
173	2,50	2,07	2,05	6,80	6,15	6,18
174	2,48	2,05	2,05	6,85	6,20	6,15
175	2,56	2,12	2,06	6,76	6,11	6,16
176	2,51	2,08	2,05	6,81	6,16	6,17
177	2,52	2,09	2,05	6,84	6,19	6,15
178	2,57	2,13	2,05	6,72	6,08	6,17
179	2,45	2,02	2,06	6,82	6,17	6,16
180	2,56	2,12	2,04	6,70	6,06	6,15
181	2,47	2,04	2,05	6,70	6,06	6,17
182	2,44	2,01	2,04	6,74	6,09	6,15
183	2,38	1,95	2,04	6,85	6,20	6,17
184	2,55	2,11	2,04	6,79	6,14	6,17
185	2,42	1,99	2,06	6,90	6,25	6,16
186	2,42	1,99	2,05	6,77	6,12	6,15
187	2,49	2,06	2,06	6,85	6,20	6,16
188	2,49	2,06	2,05	6,84	6,19	6,15
189	2,49	2,06	2,05	6,89	6,24	6,17
190	2,55	2,11	2,04	6,86	6,21	6,15
191	2,47	2,04	2,03	6,79	6,14	6,15
192	2,50	2,07	2,05	6,85	6,20	6,15
193	2,48	2,05	2,04	6,85	6,20	6,17
194	2,45	2,02	2,06	6,88	6,23	6,18
195	2,52	2,09	2,06	6,77	6,12	6,15
196	2,49	2,06	2,04	6,79	6,14	6,15
197	2,48	2,05	2,06	6,79	6,14	6,16
198	2,52	2,09	2,05	6,95	6,29	6,14
199	2,43	2,00	2,04	6,75	6,10	6,16
200	2,49	2,06	2,07	6,76	6,11	6,15
201	2,46	2,03	2,07	6,92	6,27	6,16
202	2,55	2,11	2,06	6,82	6,17	6,16
203	2,44	2,01	2,04	6,82	6,17	6,14

n <sup>1</sup>	Ponto de calibração 2 °C			Ponto de calibração 6 °C		
	Valores de temperatura [°C] registados			Valores temperatura [°C] registados		
	Termómetro a calibrar	Termómetro calibrado após correção	Termómetro padrão	Termómetro a calibrar	Termómetro calibrado após correção	Termómetro padrão
204	2,54	2,10	2,04	6,79	6,14	6,16
205	2,55	2,11	2,03	6,83	6,18	6,15
206	2,52	2,09	2,04	6,79	6,14	6,15
207	2,56	2,12	2,06	6,87	6,22	6,16
208	2,49	2,06	2,05	6,68	6,04	6,16
209	2,51	2,08	2,06	6,87	6,22	6,18
210	2,52	2,09	2,03	6,82	6,17	6,17
211	2,44	2,01	2,04	6,81	6,16	6,14
212	2,48	2,05	2,07	6,75	6,10	6,17
213	2,50	2,07	2,07	6,82	6,17	6,16
214	2,49	2,06	2,04	6,78	6,13	6,16
215	2,49	2,06	2,05	6,83	6,18	6,16
216	2,56	2,12	2,05	6,80	6,15	6,16
217	2,46	2,03	2,06	6,67	6,03	6,17
218	2,52	2,09	2,06	6,85	6,20	6,16
219	2,45	2,02	2,05	6,79	6,14	6,15
220	2,59	2,15	2,03	6,85	6,20	6,18
221	2,42	1,99	2,05	6,84	6,19	6,17
222	2,46	2,03	2,05	6,81	6,16	6,17
223	2,56	2,12	2,03	6,79	6,14	6,14
224	2,40	1,97	2,05	6,77	6,12	6,16
225	2,50	2,07	2,04	6,68	6,04	6,17
226	2,49	2,06	2,04	6,77	6,12	6,16
227	2,38	1,95	2,05	6,71	6,07	6,14
228	2,53	2,09	2,05	6,86	6,21	6,17
229	2,48	2,05	2,05	6,85	6,20	6,15
230	2,46	2,03	2,04	6,94	6,28	6,17
231	2,48	2,05	2,03	6,81	6,16	6,17
232	2,47	2,04	2,06	6,87	6,22	6,16
233	2,44	2,01	2,06	6,91	6,26	6,18
234	2,49	2,06	2,03	6,79	6,14	6,16
235	2,50	2,07	2,04	6,80	6,15	6,16
236	2,56	2,12	2,04	6,82	6,17	6,18
237	2,51	2,08	2,04	6,75	6,10	6,15
238	2,40	1,97	2,06	6,73	6,09	6,16
239	2,41	1,98	2,04	6,78	6,13	6,15
240	2,45	2,02	2,03	6,87	6,22	6,15
241	2,49	2,06	2,07	6,80	6,15	6,15
242	2,45	2,02	2,06	6,75	6,10	6,17
243	2,39	1,96	2,05	6,85	6,20	6,17
244	2,37	1,94	2,05	6,87	6,22	6,17
245	2,54	2,10	2,05	6,80	6,15	6,15
246	2,43	2,00	2,05	6,89	6,24	6,15
247	2,55	2,11	2,07	6,87	6,22	6,17
248	2,50	2,07	2,05	6,87	6,22	6,16
249	2,42	1,99	2,05	6,88	6,23	6,15
250	2,46	2,03	2,04	6,72	6,08	6,16
251	2,50	2,07	2,04	6,80	6,15	6,14
252	2,48	2,05	2,04	6,78	6,13	6,16
253	2,54	2,10	2,04	6,73	6,09	6,16
254	2,45	2,02	2,05	6,82	6,17	6,17
255	2,50	2,07	2,04	6,76	6,11	6,17
256	2,45	2,02	2,05	6,78	6,13	6,16
257	2,40	1,97	2,06	6,80	6,15	6,15
258	2,48	2,05	2,06	6,81	6,16	6,16
259	2,45	2,02	2,06	6,80	6,15	6,16
260	2,47	2,04	2,06	6,82	6,17	6,17
261	2,50	2,07	2,05	6,77	6,12	6,16
262	2,44	2,01	2,04	6,79	6,14	6,16
263	2,48	2,05	2,05	6,76	6,11	6,16
264	2,49	2,06	2,06	6,83	6,18	6,17
265	2,46	2,03	2,05	6,80	6,15	6,16
266	2,56	2,12	2,04	6,90	6,25	6,15
267	2,53	2,09	2,07	6,79	6,14	6,16
268	2,47	2,04	2,06	6,79	6,14	6,17
269	2,47	2,04	2,06	6,85	6,20	6,15
270	2,46	2,03	2,04	6,76	6,11	6,16
271	2,51	2,08	2,05	6,77	6,12	6,16
272	2,56	2,12	2,05	6,86	6,21	6,15

n <sup>1</sup>	Ponto de calibração 2 °C			Ponto de calibração 6 °C		
	Valores de temperatura [°C] registados			Valores temperatura [°C] registados		
	Termómetro a calibrar	Termómetro calibrado após correção	Termómetro padrão	Termómetro a calibrar	Termómetro calibrado após correção	Termómetro padrão
273	2,44	2,01	2,05	6,75	6,10	6,18
274	2,47	2,04	2,06	6,74	6,09	6,16
275	2,47	2,04	2,05	6,79	6,14	6,16
276	2,48	2,05	2,05	6,82	6,17	6,14
277	2,43	2,00	2,05	6,81	6,16	6,16
278	2,51	2,08	2,04	6,84	6,19	6,14
279	2,47	2,04	2,06	6,89	6,24	6,17
280	2,47	2,04	2,05	6,76	6,11	6,15
281	2,55	2,11	2,06	6,82	6,17	6,14
282	2,49	2,06	2,06	6,81	6,16	6,15
283	2,42	1,99	2,05	6,79	6,14	6,18
284	2,41	1,98	2,06	6,80	6,15	6,15
285	2,49	2,06	2,05	6,76	6,11	6,15
286	2,58	2,14	2,07	6,91	6,26	6,16
287	2,53	2,09	2,05	6,76	6,11	6,13
288	2,56	2,12	2,04	6,83	6,18	6,16
289	2,38	1,95	2,07	6,86	6,21	6,16
290	2,53	2,09	2,06	6,79	6,14	6,16
291	2,37	1,94	2,05	6,85	6,20	6,15
292	2,53	2,09	2,04	6,84	6,19	6,15
293	2,50	2,07	2,05	6,80	6,15	6,17
294	2,52	2,09	2,06	6,76	6,11	6,18
295	2,56	2,12	2,07	6,88	6,23	6,16
296	2,56	2,12	2,03	6,81	6,16	6,16
297	2,54	2,10	2,04	6,79	6,14	6,15
298	2,50	2,07	2,03	6,88	6,23	6,15
299	2,52	2,09	2,04	6,80	6,15	6,15
300	2,50	2,07	2,06	6,77	6,12	6,17
301	2,52	2,09	2,06	6,82	6,17	6,16
302	2,56	2,12	2,07	6,82	6,17	6,15
303	2,53	2,09	2,04	6,83	6,18	6,15
304	2,39	1,96	2,06	6,85	6,20	6,15
305	2,37	1,94	2,05	6,75	6,10	6,16
306	2,5	2,07	2,06	6,89	6,24	6,16
307	2,63	2,19	2,04	6,79	6,14	6,16
308	2,49	2,06	2,05	6,87	6,22	6,16
309	2,45	2,02	2,05	6,77	6,12	6,15
310	2,43	2,00	2,05	6,86	6,21	6,16
311	2,50	2,07	2,04	6,87	6,22	6,17
312	2,50	2,07	2,05	6,72	6,08	6,17
313	2,46	2,03	2,04	6,79	6,14	6,17
314	2,53	2,09	2,04	6,85	6,20	6,16
315	2,34	1,91	2,05	6,79	6,14	6,15
316	2,48	2,05	2,03	6,82	6,17	6,16
317	2,46	2,03	2,05	6,75	6,10	6,17
318	2,50	2,07	2,02	6,86	6,21	6,17
319	2,47	2,04	2,05	6,81	6,16	6,16
320	2,41	1,98	2,03	6,78	6,13	6,16
321	2,46	2,03	2,04	6,81	6,16	6,16
322	2,54	2,10	2,04	6,73	6,09	6,17
323	2,45	2,02	2,05	6,73	6,09	6,16
324	2,60	2,16	2,04	6,86	6,21	6,16
325	2,48	2,05	2,05	6,83	6,18	6,15
326	2,53	2,09	2,05	6,79	6,14	6,16
327	2,47	2,04	2,06	6,83	6,18	6,16
328	2,52	2,09	2,05	6,84	6,19	6,16
329	2,55	2,11	2,05	6,86	6,21	6,16
330	2,40	1,97	2,05	6,87	6,22	6,16
331	2,46	2,03	2,04	6,79	6,14	6,16
332	2,61	2,17	2,05	6,70	6,06	6,16
333	2,44	2,01	2,05	6,81	6,16	6,18
334	2,45	2,02	2,05	6,82	6,17	6,17
335	2,47	2,04	2,04	6,81	6,16	6,16
336	2,56	2,12	2,05	6,74	6,09	6,17
337	2,46	2,03	2,04	6,78	6,13	6,15
338	2,45	2,02	2,05	6,83	6,18	6,15
339	2,49	2,06	2,05	6,79	6,14	6,15
340	2,43	2,00	2,04	6,82	6,17	6,17
341	2,60	2,16	2,06	6,76	6,11	6,17

n <sup>1</sup>	Ponto de calibração 2 °C			Ponto de calibração 6 °C		
	Valores de temperatura [°C] registrados			Valores temperatura [°C] registrados		
	Termómetro a calibrar	Termómetro calibrado após correção	Termómetro padrão	Termómetro a calibrar	Termómetro calibrado após correção	Termómetro padrão
342	2,54	2,10	2,05	6,90	6,25	6,17
343	2,40	1,97	2,04	6,88	6,23	6,16
344	2,47	2,04	2,04	6,76	6,11	6,17
345	2,41	1,98	2,05	6,78	6,13	6,16
346	2,54	2,10	2,04	6,71	6,07	6,16
347	2,50	2,07	2,04	6,92	6,27	6,18
348	2,46	2,03	2,05	6,78	6,13	6,16
349	2,50	2,07	2,05	6,76	6,11	6,15
350	2,53	2,09	2,04	6,82	6,17	6,15
351	2,53	2,09	2,06	6,85	6,20	6,15
352	2,45	2,02	2,06	6,75	6,10	6,16
353	2,56	2,12	2,05	6,76	6,11	6,16
354	2,46	2,03	2,04	6,81	6,16	6,16
355	2,40	1,97	2,06	6,80	6,15	6,16
356	2,53	2,09	2,04	6,78	6,13	6,17
357	2,49	2,06	2,05	6,70	6,06	6,16
358	2,58	2,14	2,04	6,82	6,17	6,17
359	2,52	2,09	2,06	6,80	6,15	6,16
360	2,51	2,08	2,05	6,82	6,17	6,16
<b>Média</b>	<b>2,48</b>	<b>2,05</b>	<b>2,05</b>	<b>6,81</b>	<b>6,16</b>	<b>6,16</b>

Nota. <sup>1</sup>Registo de temperatura por ponto de calibração, com cadência de leitura, a cada 10 s durante 60 min.

Logótipo da Instituição

**RELATÓRIO DE ENSAIO**

Relatório n.º	RE.01/23	Rev.	0	Data de emissão:	2023/11/07	Página 1 de 4
---------------	----------	------	---	------------------	------------	---------------

**EQUIPAMENTO**

Designação	Frigorífico para conserva de unidades de eritrócitos		
Marca	Sanyo	Modelo	MBR 704 GR
N.º Série	BB_001	N.º Inventário	XXXX-YYY
Estado do equipamento	Equipamento em bom estado de conservação		
Resolução regulador	0,1 [°C]	Resolução indicador	0,1 [°C]

**CONDIÇÕES**

Temperatura	21 °C ± 0,8 °C	Humidade relativa	44,0% ± 2,5%
Local	Laboratório [de utilização do equipamento]	Data do ensaio	2023/11/02
Carga	Equipamento com carga distribuída por todas prateleiras		

**RASTREABILIDADE**

Utilizado um sistema de monitorização de temperaturas, composto por multímetro associado a conjunto de sondas PT100 [S\_P100\_1], [S\_P100\_2], [S\_P100\_3], [S\_P100\_4], [S\_P100\_5], [S\_P100\_6], [S\_P100\_7], [S\_P100\_8], [S\_P100\_9], [S\_P100\_10], [S\_P100\_11], [S\_P100\_12], [S\_P100\_13], [S\_P100\_14], [S\_P100\_15], e Termohigrómetro.

Todos os equipamentos estão rastreáveis a padrões nacionais.

**DESCRIÇÃO**

Medição dos perfis de temperatura de acordo com o método interno MD.02.01.

**INCERTEZA**

A incerteza expandida apresentada está expressa pela incerteza padrão multiplicada pelo fator expansão  $k$  correspondente a uma probabilidade de cobertura de aproximadamente 95%. A incerteza foi calculada de acordo com o documento EA-4/O2.

**RESULTADOS**

Os resultados reportam-se ao equipamento supra citado.

A temperatura aferida pelos sensores foi registada através de um sistema de aquisição de dados, com resultados de varrimento de leituras com uma cadência de 30 segundos, durante 60 minutos.

**Este documento não pode ser reproduzido, a não ser na íntegra, sem aprovação expressa do laboratório.**

MOD.07.001

Instituição  
Morada  
e-mail  
Tel: ± +351 21 xxx xxxx

Logótipo da Instituição

### RELATÓRIO DE ENSAIO

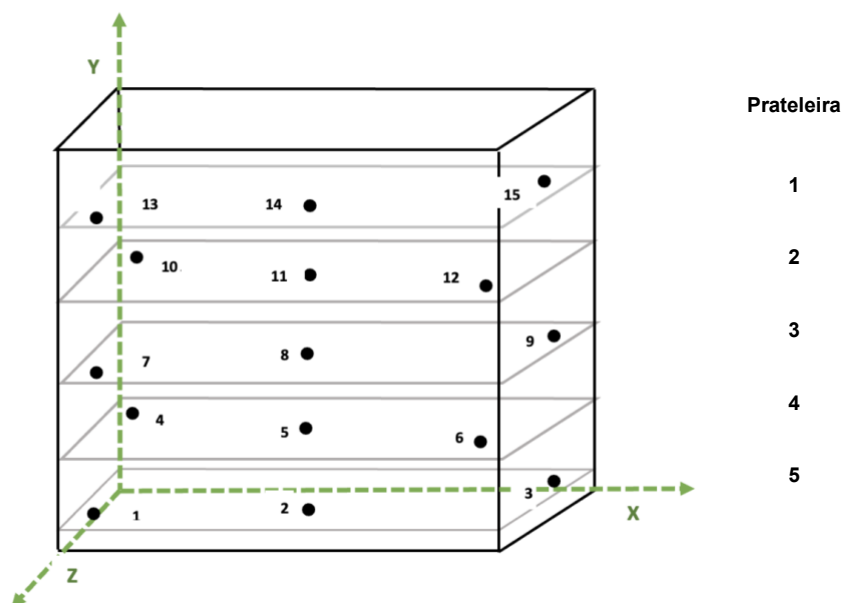
Relatório n.º	RE.01/23	Rev.	0	Data de emissão:	2023/11/07	Página 2 de 4
---------------	----------	------	---	------------------	------------	---------------

#### POSIÇÃO DOS SENSORES PADRÕES

Posição	1	2	3	4	5	6	7
Padrão	[S_P100_1]	[S_P100_2]	[S_P100_3]	[S_P100_4]	[S_P100_5]	[S_P100_6]	[S_P100_7]

Posição	8	9	10	11	12	13	14
Padrão	[S_P100_8]	[S_P100_9]	[S_P100_10]	[S_P100_11]	[S_P100_12]	[S_P100_13]	[S_P100_14]

Posição	15
Padrão	[S_P100_15]



Legenda 1. XYZ correspondem às coordenadas dos pontos de ensaio

Este documento não pode ser reproduzido, a não ser na íntegra, sem aprovação expressa do laboratório.

MOD.07.001

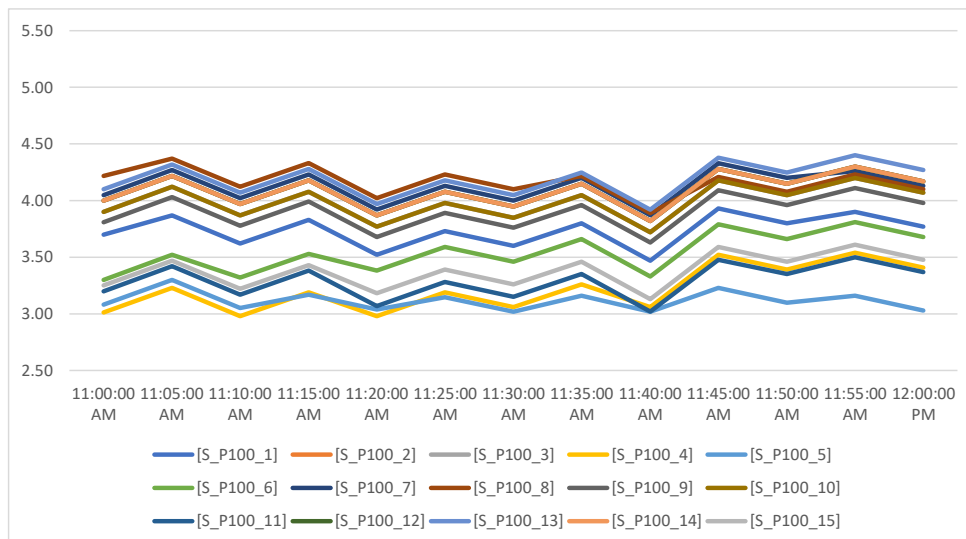
Instituição  
Morada  
e-mail  
Tel: ± +351 21 xxx xxxx

Logótipo da Instituição

### RELATÓRIO DE ENSAIO

Relatório n.º	RE.01/23	Rev.	0	Data de emissão:	2023/11/07	Página 3 de 4
---------------	----------	------	---	------------------	------------	---------------

#### PERFIL DE TEMPERATURAS



Este documento não pode ser reproduzido, a não ser na íntegra, sem aprovação expressa do laboratório.

MOD.07.001

Instituição  
Morada  
e-mail  
Tel: ± +351 21 xxx xxxx

## RELATÓRIO DE ENSAIO

Relatório n.º	RE.01/23	Rev.	0	Data de emissão:	2023/11/07	Página 4 de 4
---------------	----------	------	---	------------------	------------	---------------

## TABELA DE RESULTADOS

Regulador [°C]	4	Indicador [°C]	Máximo: 3,7 Mínimo: 4,4
----------------	---	----------------	----------------------------

Posição	Padrão	Incerteza do padrão	Valores registados pelo padrão			Estabilidade térmica
			Temperatura mínima	Temperatura máxima	Temperatura média	
1	[S_P100_1]	± 0,10	3,47	3,93	3,73	0,46
2	[S_P100_2]	± 0,10	3,82	4,30	4,09	0,48
3	[S_P100_3]	± 0,10	3,72	4,20	3,99	0,48
4	[S_P100_4]	± 0,10	2,98	3,54	3,22	0,56
5	[S_P100_5]	± 0,10	3,02	3,30	3,12	0,28
6	[S_P100_6]	± 0,10	3,30	3,81	3,54	0,51
7	[S_P100_7]	± 0,10	3,87	4,33	4,12	0,46
8	[S_P100_8]	± 0,10	3,89	4,37	4,16	0,48
9	[S_P100_9]	± 0,10	3,63	4,11	3,90	0,48
10	[S_P100_10]	± 0,10	3,72	4,20	3,99	0,48
11	[S_P100_11]	± 0,10	3,02	3,50	3,29	0,48
12	[S_P100_12]	± 0,10	3,82	4,30	4,09	0,48
13	[S_P100_13]	± 0,10	3,92	4,40	4,19	0,48
14	[S_P100_14]	± 0,10	3,82	4,30	4,09	0,48
15	[S_P100_15]	± 0,10	3,13	3,61	3,38	0,48

Temperatura Mínima	Temperatura máxima	Regulação (Set-point)	Temperatura global média	Desvio de regulação	Estabilidade térmica total	Uniformidade
2,98	4,40	4,00	3,79	-0,21	0,56	0,47

## INFORMAÇÃO ADICIONAL

Verificação dos resultados solicitada pelo laboratório, de acordo com o erro máximo admissível estabelecido.

Limite superior de especificação	6 °C	Limite inferior de especificação	2 °C
----------------------------------	------	----------------------------------	------

$Temperatura\ máxima + Incerteza\ expandida \leq Limite\ superior\ de\ especificação$

$Temperatura\ mínima - Incerteza\ expandida \geq Limite\ inferior\ de\ especificação$

Aplicação do modelo	Conclusão	Estado
$4,40 + 0,20 = 4,60$	$4,60\text{ °C} < 6\text{ °C}$	Aceite
$2,98 - 0,20 = 2,78$	$2,78\text{ °C} > 2\text{ °C}$	Aceite

Técnico Responsável

Assinatura

[HG]

Este documento não pode ser reproduzido, a não ser na íntegra, sem aprovação expressa do laboratório.

Logótipo da Instituição

**RELATÓRIO DE ENSAIO**

Relatório n.º	RE.02/23	Rev.	0	Data de emissão:	2023/11/07	Página 1 de 4
---------------	----------	------	---	------------------	------------	---------------

**EQUIPAMENTO**

Designação	Frigorífico para conservação de unidades de eritrócitos		
Marca	Sanyo	Modelo	MBR 704 GR
N.º Série	BB_002	N.º Inventário	XXXX-YYY
Estado do equipamento	Equipamento em bom estado de conservação		
Resolução regulador	0,1 [°C]	Resolução indicador	0,1 [°C]

**CONDIÇÕES**

Temperatura	21 °C ± 0,6 °C	Humidade relativa	45,0% ± 2,3%
Local	Laboratório [de utilização do equipamento]	Data do ensaio	2023/11/03
Carga	Equipamento com carga distribuída por todas prateleiras		

**RASTREABILIDADE**

Utilizado um sistema de monitorização de temperaturas, composto por multímetro associado a conjunto de sondas PT100 [S\_P100\_1], [S\_P100\_2], [S\_P100\_3], [S\_P100\_4], [S\_P100\_5], [S\_P100\_6], [S\_P100\_7], [S\_P100\_8], [S\_P100\_9], [S\_P100\_10], [S\_P100\_11], [S\_P100\_12], [S\_P100\_13], [S\_P100\_14], [S\_P100\_15], e Termohigrómetro.

Todos os equipamentos estão rastreáveis a padrões nacionais.

**DESCRIÇÃO**

Medição dos perfis de temperatura de acordo com o método interno MD.02.01.

**INCERTEZA**

A incerteza expandida apresentada está expressa pela incerteza padrão multiplicada pelo fator expansão  $k$  correspondente a uma probabilidade de cobertura de aproximadamente 95%. A incerteza foi calculada de acordo com o documento EA-4/O2.

**RESULTADOS**

Os resultados reportam-se ao equipamento supra citado.

A temperatura aferida pelos sensores foi registada através de um sistema de aquisição de dados, com resultados de varrimento de leituras com uma cadência de 30 segundos, durante 60 minutos.

Este documento não pode ser reproduzido, a não ser na íntegra, sem aprovação expressa do laboratório.

MOD.07.001

Instituição  
Morada  
e-mail  
Tel: ± +351 21 xxx xxxx

Logótipo da Instituição

### RELATÓRIO DE ENSAIO

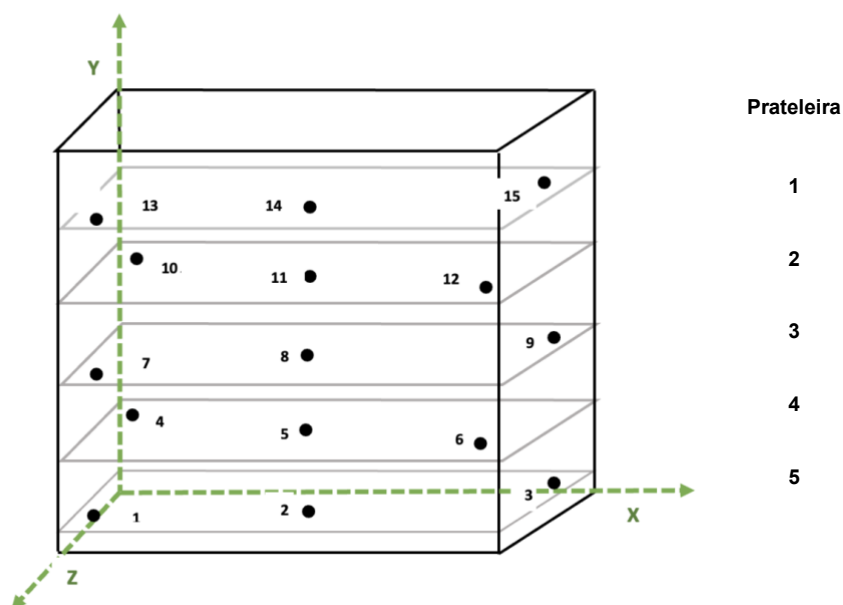
Relatório n.º	RE.02/23	Rev.	0	Data de emissão:	2023/11/07	Página 2 de 4
---------------	----------	------	---	------------------	------------	---------------

#### POSIÇÃO DOS SENSORES PADRÕES

Posição	1	2	3	4	5	6	7
Padrão	[S_P100_1]	[S_P100_2]	[S_P100_3]	[S_P100_4]	[S_P100_5]	[S_P100_6]	[S_P100_7]

Posição	8	9	10	11	12	13	14
Padrão	[S_P100_8]	[S_P100_9]	[S_P100_10]	[S_P100_11]	[S_P100_12]	[S_P100_13]	[S_P100_14]

Posição	15
Padrão	[S_P100_15]



Legenda 1. XYZ correspondem às coordenadas dos pontos de ensaio

Este documento não pode ser reproduzido, a não ser na íntegra, sem aprovação expressa do laboratório.

MOD.07.001

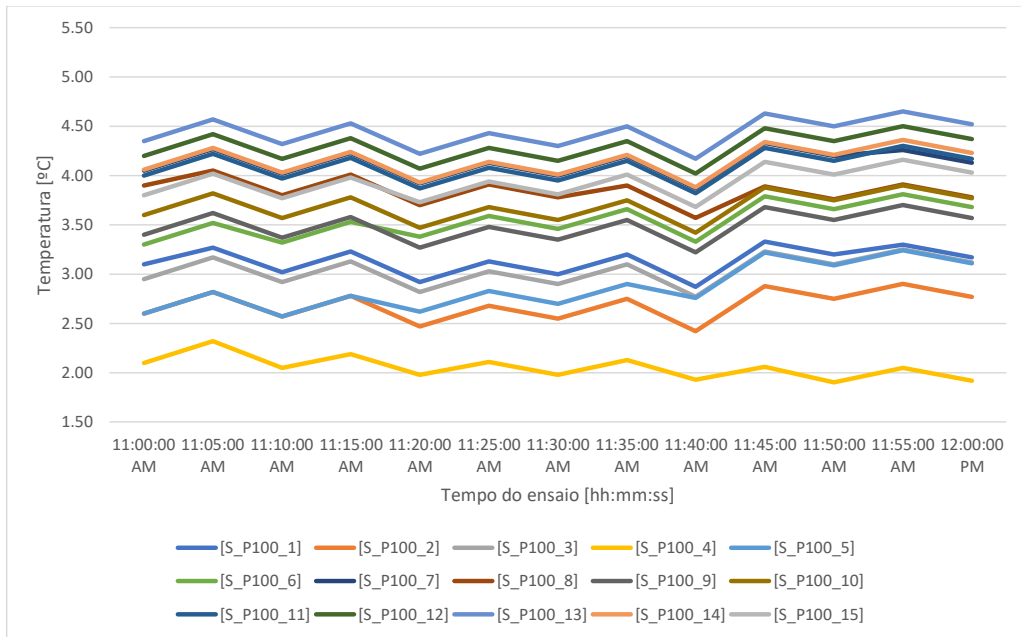
Instituição  
Morada  
e-mail  
Tel: ± +351 21 xxx xxxx

Logótipo da Instituição

### RELATÓRIO DE ENSAIO

Relatório n.º	RE.02/23	Rev.	0	Data de emissão:	2023/11/07	Página 3 de 4
---------------	----------	------	---	------------------	------------	---------------

#### PERFIL DE TEMPERATURA



Este documento não pode ser reproduzido, a não ser na íntegra, sem aprovação expressa do laboratório.

MOD.07.001

Instituição  
Morada  
e-mail  
Tel: ± +351 21 xxx xxxx

## RELATÓRIO DE ENSAIO

Relatório n.º	RE.02/23	Rev.	0	Data de emissão:	2023/11/07	Página 4 de 4
---------------	----------	------	---	------------------	------------	---------------

## TABELA DE RESULTADOS

Regulador [°C]	4,0	Indicador [°C]	Máximo: 4,7 Mínimo: 2,8
----------------	-----	----------------	----------------------------

Posição	Padrão	Incerteza do padrão	Valores registados pelo padrão			Estabilidade térmica
			Temperatura mínima	Temperatura máxima	Temperatura média	
1	[S_P100_1]	± 0,10	2,87	3,33	3,13	0,46
2	[S_P100_2]	± 0,10	2,42	2,90	2,69	0,48
3	[S_P100_3]	± 0,10	2,77	3,25	3,04	0,48
4	[S_P100_4]	± 0,10	1,98	2,32	2,12	0,34
5	[S_P100_5]	± 0,10	2,57	3,24	2,86	0,67
6	[S_P100_6]	± 0,10	3,30	3,81	3,54	0,51
7	[S_P100_7]	± 0,10	3,87	4,33	4,12	0,46
8	[S_P100_8]	± 0,10	3,57	4,05	3,84	0,48
9	[S_P100_9]	± 0,10	3,22	3,70	3,49	0,48
10	[S_P100_10]	± 0,10	3,42	3,90	3,69	0,48
11	[S_P100_11]	± 0,10	3,82	4,30	4,09	0,48
12	[S_P100_12]	± 0,10	4,02	4,50	4,29	0,48
13	[S_P100_13]	± 0,10	4,17	4,65	4,44	0,48
14	[S_P100_14]	± 0,10	3,88	4,36	4,15	0,48
15	[S_P100_15]	± 0,10	3,68	4,16	3,93	0,48

Temperatura Mínima	Temperatura máxima	Regulação (Set-point)	Temperatura global média	Desvio de regulação	Estabilidade térmica total	Uniformidade
1,98	4,65	4,0	3,56	-0,44	0,67	0,49

## INFORMAÇÃO ADICIONAL

Verificação dos resultados solicitada pelo laboratório, de acordo com o erro máximo admissível estabelecido.

Limite superior de especificação	6 °C	Limite inferior de especificação	2 °C
----------------------------------	------	----------------------------------	------

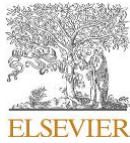
Temperatura máxima + Incerteza expandida ≤ Limite superior de especificação  
 Temperatura mínima - Incerteza expandida ≥ Limite inferior de especificação

Aplicação do modelo	Conclusão	Estado
$4,65 + 0,20 = 4,85$	$4,85\text{ °C} < 6\text{ °C}$	Aceite
$1,98 - 0,20 = 1,78$	$1,78\text{ °C} < 2\text{ °C}$	Não aceite

Responsável técnico  
Assinatura

[HG]

Este documento não pode ser reproduzido, a não ser na íntegra, sem aprovação expressa do laboratório.



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

## Transfusion and Apheresis Science

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/transci](http://www.elsevier.com/locate/transci)



### Insights on trends in the management of metrological analysis of devices in blood and transfusion medicine services: Verification based on their fitness for purpose and suitability for their respective applications

Helga Gonçalves<sup>a,\*</sup>, Carla Rodrigues<sup>b</sup>, Hugo F. Silva<sup>c,d</sup>, Paulo Pereira<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Garcia de Horta Hospital, Blood Bank, Portugal

<sup>b</sup> Metrology Department, Portuguese Institute of Blood and Transplantation, Portugal

<sup>c</sup> DEQ-ISEL/IPL, Departamento de Engenharia Química do ISEL/IPL, Portugal

<sup>d</sup> CQE: Centro de Química Estrutural, Institute of Molecular Sciences, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Portugal

<sup>e</sup> R&D Department, Portuguese Institute of Blood and Transplantation, Portugal

#### ARTICLE INFO

**Keywords:**  
Calibration  
Devices  
Metrology  
Test  
Transfusion

#### ABSTRACT

In the field of blood and transfusion medicine, European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare recommends practices for metrological devices. Monitoring and measurement resources, as well as their permitted metrological limits, must be considered in this regard. We must understand variables such as metrological domains, the International System of Units, metrological traceability, and metrological requirements and controls in the field of transfusions in order to understand these metrological devices. An approach to metrological analysis and subsequent actions was constructed using flowcharts. As part of this methodology, a metrological device was selected, along with regulatory and normative requirements. A calibration and a test were conducted to demonstrate the application of the figure based on current recommendations. Current recommendations are consistent with the suggested ROC approach. The metrological devices must be verified based on their suitability for their respective applications (fitness-for-purpose).

#### 1. Introduction

##### 1.1. Measurement and measuring system

Measurement is a “process of experimentally obtaining one or more quantity values that can reasonably be attributed to a quantity”. The “quantity intended to be measured” is referred to as “measurand” (2.1 of [1]). By measuring system we mean “set of one or more measuring instruments and often other devices, including any reagent and supply, assembled and adapted to give information used to generate measured quantity values within specified intervals for quantities of specified kinds” (2.3 of [1]). As an analogy, measurement is the process by which an input signal is transformed into a measurement result, which is inherently subjected to the effects of the variables introduced by the definition of the quantity, the underlying measurement procedure, the specified measurement system, and the conditions under which it takes place. Each element affects the measurement result based on the assumption that it is an estimate of the value of the measurand, and

therefore can be expressed as a measured value and measurement uncertainty ([1], p. 27) [2–5], or as a single measured value if the measurement uncertainty is considered negligible.

##### 1.2. Organization of the global metrology system

A permanent Scientific Committee was formed at the Metro Convention, the International Bureau of Weights and Measures (BIPM), an intergovernmental organization financed by the signatory countries, whose goal was to establish a common agreement on the principles of a unique, coherent, and internationally applicable system of measurements. Metrology applications in specific areas required the establishment of specialized Advisory Committees to work closely with the BIPM. Additionally to the Consultative Committees, the International Committee for Weights and Measures (CIPM) - the body that exercises the exclusive direction and supervision of BIPM - has established Joint Committees with international organizations, with which it shares common interests, namely, the International Organization of Legal

\* Correspondence to: Hospital Garcia de Orta, Medicina Transfusional, Av. Torrado da Silva, 2805–267 Almada, Portugal.  
E-mail address: [helga.goncalves@hgo.min-saude.pt](mailto:helga.goncalves@hgo.min-saude.pt) (H. Gonçalves).

<https://doi.org/10.1016/j.transci.2024.103874>

Available online 11 January 2024  
1473-0502/© 2024 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Metrology (OIML), the International Organization for Standardization (ISO), the International Electrotechnical Commission (IEC), the International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC); the Joint Committee for Guides in Metrology (JCGM), the Joint Committee for Traceability in Clinical Laboratories (JCTLM), the Joint Committee of Regional Metrology and BIPM Bodies (JCRB) and the International Network for Quality Infrastructure (INetQI). The designation of National Metrology Institutes (NMI) was crucial for ensuring effective metrology implementation at a global level. In close cooperation with the BIPM (through the Joint Committee of the Regional Metrology Organizations and the BIPM (JCRB)), the Regional Metrology Organizations (RMO) enable the Mutual Recognition Arrangement (CIPM MRA) to be operationalized between the different NMI.

The national metrology institution in Portugal is the Portuguese Quality Institute (IPQ) [6]. The Portuguese Quality System (SPQ) integrates the subsystems of metrology, standardization, and accreditation to form Portugal's Quality Infrastructure. IPQ coordinates the SPQ and other regulatory qualification systems granted to it by the law. The IPQ, along with the INM agency, is the National Standardization Body. The Portuguese Institute of Accreditation, I.P. (IPAC) is the National Accreditation Body [7].

1.3. Metrology domains

The field of metrology can be divided into three areas with distinct but complementary levels of complexity: legal metrology, scientific metrology, and applied metrology. Physical realization of units of measurement and fundamental constants is the central objective of scientific metrology. A high level of accuracy and uncertainty is achieved through the study, organization, maintenance, and development of standards and instrumentation. INM's scientific metrology is coordinated by BIPM. This ensures the traceability of the International System of Units (SI), which is transferred to society through the traceability chain. Legal metrology involves establishing legal requirements, defining infrastructure (equipment and methods), assessing conformity, and monitoring. All of these measures are designed to protect consumers from incorrect measurements as well as to protect the market, health, and safety of consumers ([8], pp. 7–9). The BIPM coordinates the fields of scientific and applied metrology, while the OIML harmonizes requirements in the legal metrology field ([9], p. 31).

1.4. International system of units

By a resolution adopted at the 11th meeting of the CGPM in 1960, the International Measurement System (SI) was established to define a system of units that was practical, consistent, and transversal to different domains. According to BIPM [1], the system is a dynamic system that keeps up with technological and scientific developments. The Portuguese SI is formalized by Decree-Law no. 427/83, of December 7th, which transposes Council Directive 80/181/CEE on the harmonization of power unit laws. All SI units are defined using constants that describe natural phenomena starting 20 May 2019 [10]. Six and later seven base quantities from the international system of quantities (see Table 1) are

Table 1 International System of Units base units (adapted from [10]).

Base quantity		Base unit	
Name	Symbol	Name	Symbol
Length	l, x, r	meter	M
Mass	m	kilogram	Kg
Time	t	second	S
electric current	I, i	ampere	A
thermodynamic temperature	T	kelvin	K
amount of substance	N	mole	Mol
luminous intensity	Iv	candela	Cd

used to construct the SI base units, resulting in derived units. Furthermore, SI includes the prefixes for decimal multiples and submultiples of SI units, as well as the conventions for presenting SI base units.

1.5. Metrological traceability

From this section onwards, it becomes important to understand the basic and general terminology in metrology (see Table 2). Considering the comparability, coherence, and stability of measurements, as metrology objectives, attention is paid to the role of calibration. In the comparison process underlying calibration, the measurement standard, defined in VIM as "realization of the definition of a given quantity, with stated quantity value and associated measurement uncertainty, used as a reference" ([1], p. 46), is the element that establishes the relationship with a "higher quality" measurement standard according to a calibration hierarchy ([5], p. 64).

Metrological traceability is defined in VIM as the "property of a measurement result whereby the result can be related to a reference through a documented unbroken chain of calibrations, each contributing to the measurement uncertainty" ([1], p. 29), so traceability applies directly to the measurement result and not to the method used to obtain it.

1.6. Monitoring and measurement resources

Metrological analysis involves monitoring and measurement resources. As stated in ISO 9000, "monitoring" corresponds to "determining the status of a system, a process, a product, a service, or an activity" ([12], p.28). Monitoring presupposes measurement at different phases or time intervals, thus making it possible to identify the suitability of a given system concerning the specified requirements. ISO 10012 [13] establishes "measurement management system" as a "set of interrelated or interacting elements necessary to achieve metrological confirmation and continual control of measurement processes" ([13], p. 1). The extent of the monitoring activity must be weighed against the potential risk resulting from non-compliance with the specified requirements. As illustrated in Table 3, we can separate equipment into two types: measuring instruments - calibration cycle is mandatory - and other equipment - test cycle is required.

Table 2 Vocabulary summary of basic and general terms.

<b>Calibration</b>	"Operation that, under specified conditions, in first step, establishes a relation between the quantity values with measurement uncertainties provided by measurement standards and corresponding indications with associated measurement uncertainties and, in a second step, uses this information to establish a relation for obtaining a measurement result from an indication" ([1], p. 28)
<b>Test</b>	"Determination of one or more characteristics of a material, product or process. This operation applies, in particular, to equipment that generates one or more quantities" ([11], p. 2)
<b>Error</b>	"Measured quantity value minus a reference quantity value" ([1], p. 22)
<b>Maximum permissible measurement error (limit of error)</b>	"Extreme value of measurement error, with respect to a known reference quantity value, permitted by specifications or regulations for a given measurement, measuring instrument, or measuring system" ([1], p. 44)
<b>Measurement uncertainty</b>	"non-negative parameter characterizing the dispersion of the quantity values being attributed to a measurand, based on the information used" ([1], p. 27)

**Table 3**  
Control of metrological devices in blood services and transfusion medicine.

Equipment		Metrological control
Measuring instruments	1. Stopwatches	Calibration
	2. Tachymeters	
	3. Metrological data loggers and thermometers	
	4. Pipettes	
	5. Dispensers	
	6. Scales	
	7. Work measurement standards	
Other equipment	1. Refrigerators	Test
	2. Shaker ovens	
	3. Freezers	
	4. Centrifuges	

### 1.7. Metrological requirements in blood and transfusion medicine services

The effective implementation of a measurement management system directly depends on the application of appropriate control methods, through which conformity assessment is carried out, given previously specified requirements.

Metrological requirements derive from the stipulated operating conditions, which according to VIM correspond to the “operating condition of a measuring instrument or measuring system in which the relation established by calibration remains valid even for a measurand varying with time” ([1], p. 39), and consequently the requirements specified for the resulting products, applying both to measuring equipment; which must be confirmed; as to measurement processes; which must be controlled.

Among the sources commonly used to define these requirements, the applicable regulations, internationally recognized normative documents, manufacturers’ recommendations, or as an alternative to the service itself, taking into account the intended use, stand out.

In blood and transfusion medicine services, metrological requirements derive from the requirements specified for blood components and analytical processes. Within the framework of applicable regulations, the specification of metrological requirements is supported by the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) guide [14], per what is stipulated by European Directives [15–22], applying in particular to critical equipment, that is, all those that, being subjected to any failure, demonstrate capacity to compromise the quality and safety of downstream processes or products. For services that integrate plasma fractionation or inactivation programs, the requirements specified by the European Pharmacopoeia in Annex 14 of the PIC/S guide PE 009 [23] are additionally applicable.

The majority of quality systems implemented in blood services and transfusion medicine services follow the approaches of the ISO 9001 [24] and ISO 15189 [25] references, which although they do not differ in the specifications for the measurement processes, in terms of their details, are substantially different. In both cases, ISO 10012 can play a guiding role in meeting the requirements specified by both regulations, given the enormous focus on metrological confirmation and the performance of measurement processes.

However, given the equipment used in this type of service, other regulations may also be used as reference documents. Examples include ISO/IEC 17025 [26], which specifies requirements for testing and calibration laboratories and is therefore used as support in all metrological confirmation processes. Another example is the ISO 8655 group, of which ISO 8655-2 [27] for piston-operated volumetric devices is a part, which specifies metrological requirements for pipettes, namely in terms of maximum permissible measurement error ([1], p. 44) and principles underlying the definition of metrological confirmation intervals. Finally, the OIML recommendations, namely R 76-1:2006 [28] and R 111-1 [29] for weighing instruments and materialized mass measurements, respectively.

### 1.8. Metrological control in blood and transfusion medicine services

The EDQM guide establishes harmonized standards and specifications applicable to all areas of activity in blood services and transfusion medicine. Furthermore, it comprises monographs, detailing by type of component and processing method, the parameters to be checked, and the requirements and frequency, under the statistical control of the process, to guarantee quality and safety before availability and clinical use.

Concerning measuring equipment, the EDQM guide determines the need to establish validation, calibration, and verification processes, ensuring traceability to national measurement standards, and at regular time intervals, to ensure suitability for use ([14], p. 80). However, despite the express need to obtain measurement results with the best accuracy, for the scope of this work, which excludes any analytical equipment, there is a lack of guidelines, whether on how to carry out metrological control operations or on the definition of acceptance criteria to be applied, particularly depending on the criticality of the measurement processes.

The adoption of the technical requirements established in the ISO/IEC 17025 reference allows services to establish metrological control procedures, from which valid results can be obtained and demonstrated, in line with the Good Practice Guidelines established in the EDQM guide.

In this study, we suggest a flowchart for the operationalization of metrological analysis in blood and transfusion medicine services, through a management model, involving requirements for monitoring and measurement resources. For metrological approaches to evaluating a specific device, other literacy sources available elsewhere should be consulted.

## 2. Material and methods

The operationalization model of metrological analysis in blood and transfusion medicine services will use a flow chart. Components that may be included in a flowchart are a sequence of actions, materials, or services entering or leaving the process, i.e., inputs and outputs, decisions that must be made, and/or process measurements. This representation originates from the selection of the metrological device and comprises a set of regulatory and normative requirements:

- Types of monitoring and measurement resources;
- Metrological traceability;
- Metrological requirements and metrological control in blood and transfusion medicine services;
- Verification;
- Device metrological states, and;
- Action.

## 3. Results

An illustration of the recommended flow of actions in the metrological analysis of transfusion medicine devices is shown in Fig. 1.

## 4. Discussion

The flowchart can be understood as consistent with the principles of EDQM and ISO 10012. According to Fig. 1, after selecting the metrological device, we must decide whether it will be calibrated or tested. Calibration “establishes a relation between the quantity values with measurement uncertainties provided by measurement standards”, which is why it is only possible when we have a measuring instrument. For example, a thermometer, tachometer, or scale. In other cases, you must opt for a test. For example, a refrigerator, a freezer, or a water bath. In these examples, we intend to evaluate the homogeneity of the measurements. The second step will be the issuance of a calibration certificate or a

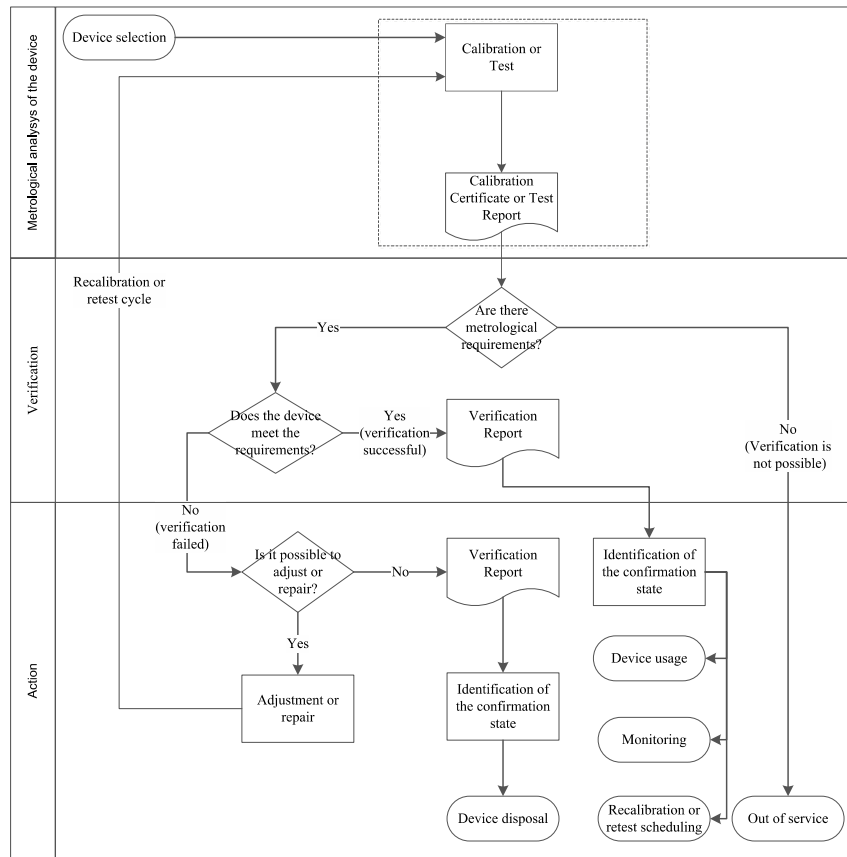


Fig. 1. Flowchart for metrological analysis and subsequent actions.

test report. These docs must follow the requirements published in ISO/IEC 17025 ([26], p. 14). Afterward, we will evaluate the performance compliance of the devices. To do this, we will need to define the "tolerance" requirements, i.e., the margin we have that does not contribute to the production or conservation of non-compliant blood components. Typically, services tend to find acceptance ranges that are relevant from a metrological point of view. For example, required for a certain device to have the CE mark. However, from the point of view of transfusion medicine, the requirements may be of different dimensions. Identifying these requirements can be a challenge for some measurands. Considering the worst-case scenario, in which it is not possible to identify a requirement, the device must be out of service until we know the acceptance limit. Therefore, when checking a calibration we will check whether the measurement error and uncertainty are within the permitted limits. In the case of tests, we will check whether the average of each test point, plus or minus the measurement uncertainty - the upper and lower extreme values are considered - are within the permitted limit. If the verification is successful, the device should be identified as "accepted" and used. If the check indicates failure, we must ask whether the adjustment is possible or whether it must be repaired. If we opt for one of these two corrections, we must recalibrate or retest the

device. If adjustment or repair is not possible, the device must be removed from service. The periodicity of the cycle must be determined based on factors such as the stability of the measurements, which is possible through monitoring. A rule of thumb is that metrological analysis must always take place after maintenance. Therefore, maintenance will make past metrological reports obsolete. For example, when using an annual frequency for all devices, we should consider reviewing this frequency based on the monitoring history - which is related to the purchase and maintenance policy - as an opportunity for improvement. To demonstrate the suggested approach application in the real world, let us take two examples of metrological analysis. The first decision requires us to identify the device. In this case, it was a centrifuge tachometer for fractionating whole blood into blood components. The accuracy of this tachometer, i.e., "closeness of agreement between a measured quantity value and a true quantity value of a measurand" ([1], p. 21), is crucial for controlling centrifugation, with regard to the measurement of revolutions per minute (RPM) - the centrifuge can be analyzed for other measurands, such as temperature. As measurements from this device can be compared with measurements from a metrologically traceable standard, an RPM calibration will be performed. If the calibration is done in-house, it must be metrologically traceable.

Therefore, the service will need to have a standard tachometer. If the calibration is carried out by a third party, it must be accredited by ISO/IEC 17025. Verification of the error and measurement uncertainty contained in the certificate must comply with good metrological practices. So, what will the requirement be? In this case, we should define a tolerance for a calibration point. For example,  $\pm 50$  RPM ("tolerance") for 1500 RPM. The quality control service finds no significant differences between hematological parameters for whole blood centrifuged at 1400 RPM or 1600 RPM. For example, for hemoglobin. In this case, we will assume that the verification was successful. We can understand "successful" as error and uncertainty not being relevant to the quality of blood components. In this case, the action will be to keep this centrifuge active and schedule the recalibration.

In this case, monitoring will be done through the statistical process control (SPC) of the required hematological parameters. Whenever the SPC is stable and within the permitted limits, we can infer that whatever the error and uncertainty of the centrifuge is, it is not significant.

How can we define the frequency of calibration of the RPM measurement in this centrifuge? For example, through monitoring data stability. If we start from an SPC that has charts with moving averages and stable inter-batch amplitudes, this suggests a greater periodicity. For example, bi-annual. This stability, with regard to centrifugation, is closely related mainly to the preventive maintenance policy. Any metrological analysis must be carried out after maintenance. Maintenance will make the results of a previous calibration obsolete, meaning we will not know the metrological performance after a new intervention.

Let us consider another case, in which measurements are not compared to a standard, but are metrologically traceable. Let's take the example of a refrigerator for storing reagents. The requirement is the constant in the inserts: 2 to 8 °C. In this case, we will do a test instead of a calibration. To do this, a protocol will be followed according to which we will have three temperature sensors per shelf. One is at the center point and the other two are in opposite corners. This refrigerator has eight shelves, so we will have 24 sensors (test points). After obtaining the test report, we will check compliance with 2 to 8 °C at 24 points. To do this, when checking we will select the upper and lower points. The standard uncertainty is added to the upper point and the standard uncertainty is reduced to the lower point. This calculation aims to extreme the results, considering a rectangular distribution in which any point has the same probability of occurring. If the upper point plus uncertainty is less than 8 °C and if the lower point minus uncertainty is greater than 2 °C, the decision will be favorable for all points of the device. However, in this case, one of the most uncertain points has a temperature of 1.7 °C. What action to take? The refrigerator can be brought back to its target temperature or go for maintenance, after which we will carry out a new test. Another alternative would be to block the area next to the point that went bankrupt and only use the area next to the remaining points. The testing schedule should be based on the stability of the monitored temperature. For example, every 30 minutes in the case of an automatic system - monitoring must be carried out close to the compliant test point but to the closest to the non-conformity point ("weak point"), as this is the point with the greatest risk of being the first non-conformist in the event of failure. If we have stable temperature records throughout the year, for example, the test could be biannual. In the case of any instability, typical of devices near the end of their life, the test could be annual. It should be noted that the sensors/thermometers used must be calibrated.

Furthermore, the metrological assessment easily ties into the "6 Pillars" of best practices [30], as outlined by our esteemed leaders, Dr. Gracinda de Sousa and Dr. Jerard Seghatchian, who have identified key elements central to improving the safety of transfusion and transplantation. These elements cover "People, Processes, Products, Productivity, Priority and Price", aligning with the fundamental principles established in these guidelines.

To conclude, the suggested approach is consistent with current recommendations. The device is classified based on the metrological

performance and its intended use/fitness-for-purpose.

## Acknowledgment

With immense gratitude, we wish to acknowledge Dr. Jerard Seghatchian for his invitation and his guidance, as honorary consultant advisor, have been instrumental in elevating the precision and the success of our research in metrology.

## References

- [1] Bureau International des Poids et Mesures, JCGM 200 International vocabulary of metrology - Basic and General Concepts and Associated Terms 3rd ed., BIPM, Sèvres; 2008.
- [2] Bureau International des Poids et Mesures, JCGM 100 Evaluation of Measurement Data - Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement, BIPM, Sèvres; 2008.
- [3] Pereira P, Westgard JO, Encarnação P, Seghatchian J. Evaluation of the measurement uncertainty in screening immunoassays in blood establishments: computation of diagnostic accuracy models. *Transfus Apher Sci* 2015;52(1):35–41.
- [4] Pereira P, Magnusson B, Theodorsson E, Westgard JO, Encarnação P. Measurement uncertainty as a tool for evaluating the 'grey zone' to reduce the false negatives in immunochemical screening of blood donors for infectious diseases. *Accred Qual Assur* 2016;21(1):25–32.
- [5] Pereira P. Uncertainty of measurement in medical laboratories. In: Cocco L, editor. *New Trends and Developments in Metrology*. Rijeka: InTech; 2016. p. 51–80.
- [6] Instituto Português da Qualidade; 2023. Available from: <http://www.ipq.pt>.
- [7] Instituto Português de Acreditação; 2013. Available from: <http://www.ipac.pt/>.
- [8] International Bureau of Weights and Measures and International Organization of Legal Metrology, National Metrology Systems Developing the Institutional and Legislative Framework, BIPM and OIML; 2021.
- [9] Organisation for Economic Co-operation and Development and International Bureau of Weights and Measures, The Case of the International Bureau of Weights and Measures, OECD/BIPM; 2020.
- [10] Bureau International des Poids et Mesures, The International System of Units 9th ed., BIPM, Sèvres; 2019.
- [11] Instituto Português da Qualidade, OGC 008 Guia para o controlo do equipamento de medição e ensaio em laboratórios clínicos, IPAC, Caparica; 2007.
- [12] International Organization for Standardization, ISO 9000 Quality Management Systems - Fundamentals and vocabulary 3rd ed., ISO, Geneva; 2015.
- [13] International Organization for Standardization ISO 10012, Measurement Management Systems ISO, Geneva; 2003.
- [14] European Committee (Partial Agreement) on Blood Transfusion (CD-P-TS), Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components (Recommendation No. R (95) 15) 21st ed., European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, Strasbourg; 2023.
- [15] The European Parliament and the Council of the European Union, Commission Directive 2002/98/EC Setting Standards of Quality and Safety for the Collection, Testing, Processing, Storage and Distribution of Human Blood and Blood Components and Amending Directive 2001/83/EC; 2003.
- [16] The European Parliament and the Council of the European Union, Commission Directive 2004/33/EC Implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for blood and blood components; 2004.
- [17] The European Parliament and the Council of the European Union, Commission Directive 2005/61/EC Implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events; 2005.
- [18] The European Parliament and the Council of the European Union; Commission Directive 2005/62/EC Implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards Community standards and specifications relating to a quality system for blood establishments; 2005.
- [19] The European Parliament and the Council of the European Union, Commission Directive 2009/135/EC Allowing Temporary Derogations to Certain Eligibility Criteria for Whole Blood and Blood Components Donors Laid Down in Annex III to Directive 2004/33/EC in the context of a risk of (); 2009.
- [20] The European Parliament and the Council of the European Union, Commission Implementing Directive 2011/38/EU amending Annex V to Directive 2004/33/EC with regards to maximum pH values for platelets concentrates at the end of the shelf life Text with EEA relevance; 2011.
- [21] The European Parliament and the Council of the European Union, Commission Directive 2014/110/EU Amending Directive 2004/33/EC as Regards Temporary Deferral Criteria for Donors of Allogeneic Blood Donations Text with EEA relevance; 2014.
- [22] The European Parliament and the Council of the European Union, Commission Directive (EU) Amending Directive 2005/62/EC as Regards Quality System Standards and Specifications for Blood Establishments (Text with EEA relevance); 2016.
- [23] Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PE 009-17 Guide To Good Manufacturing Practice For Medicinal Products, PIC/S, Geneva; 2023.
- [24] International Organization for Standardization, ISO 9001 Quality Management Systems - Requirements 3rd ed., ISO, Geneva; 2008.

- [25] International Organization for Standardization, ISO 15189 - Medical Laboratories - Requirements for Quality and Competence 4th ed., ISO; 2022.
- [26] International Organization for Standardization, ISO/IEC 17025 - Testing and Calibration Laboratories 3rd ed., ISO, Geneva; 2017.
- [27] International Organization for Standardization, ISO 8655-2 - Piston-operated Volumetric Apparatus - Part 2: Pipettes 2nd ed., ISO, Geneva; 2022.
- [28] International Organization of Legal Metrology, R 76-1 Non-Automatic Weighing Instruments - Part 1: Metrological and Technical Requirements - Tests, OIML, Paris; 2006.
- [29] International Organization of Legal Metrology, R 111-1 Weights of Classes E1, E2, F1, F2, M1, M1-2, M2, M2-3 and M3 - Part 1: Metrological and Technical Requirements, OIML, Paris; 2004.
- [30] de Sousa G, Seghatchian J. International forum - The "6 Pillars" of best practice in apheresis technologies: introductory remarks. *Transfus Apher Sci* 2006;34(1): 107-23 (Febr).