

Desvendando a medição nos ensaios químicos: 2. A Rastreabilidade da Medida

Oscar Bahia Filho^{1*}, Patrícia Regina Prada²,
Carla Meneghesso², Fernando Mauro Lanças²

¹TQW Consultoria em Química e Qualidade, CEP 13400-000, Piracicaba, SP, Brasil
e-mail: oscarbfilho@terra.com.br

²Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo – USP, CEP 13560-970, São Carlos, SP, Brasil

Resumo

Desde a adoção das diretrizes da norma ABNT NBR ISO/IEC 17025, o termo rastreabilidade do resultado vem sendo cobrado pelos organismos de acreditação como parte inerente dos requisitos demonstráveis durante uma avaliação. Para a metrologia física, o conceito de rastreabilidade pode ser facilmente demonstrado pela natureza da medida, já para a metrologia química, esta demonstração não é tão simples, pois, nos ensaios químicos, via de regra, as medidas são indiretas, isto é, os resultados da concentração do composto na amostra são obtidos através da medição de outras quantidades/unidades diferentes da expressa nos relatórios. Além da transformação da unidade de medida, outra característica dos ensaios químicos é a utilização de um conjunto de equipamentos utilizados em várias etapas de um único ensaio. Assim, a rastreabilidade de um ensaio químico pode ser representada pelo procedimento operacional padrão usado e a incerteza intrínseca do processo, não simplesmente pela rastreabilidade no seu conceito ortodoxo ao SI. O presente trabalho, segundo da série, visa discutir a contribuição da incerteza referente à rastreabilidade dos equipamentos usados em comparação à incerteza referente à rastreabilidade da condução do procedimento operacional, além de mostrar a forte dependência da natureza da amostra (efeito matriz) e seu impacto na incerteza do resultado, quando uma amostra é aplicada a um procedimento não adequado. Os resultados sugerem que um procedimento operacional elaborado de um método validado com controles de desempenho estabelecidos a priori e executados durante a condução dos ensaios representa a rastreabilidade do ensaio.

Palavras-chave

Rastreabilidade; incerteza da medição; procedimento operacional padrão; controle estatístico de processo; validação de métodos.

Unraveling the measurement in chemical analysis: 2. Traceability of Measurement

Abstract

Since the adoption of the guidelines of the ABNT NBR ISO/IEC 17025, the term traceability of results has been used by accreditation bodies as part of the requirements inherent demonstrable during an auditing. For metrology physical the demonstration of traceability can be easily made by the nature of

the measure, already for chemical metrology, this demonstration is not so simple, because the chemical tests, as a rule, are indirect measures, ie, results the concentration of the component in the sample is obtained by measuring other quantities / units from the different units expressed in reports. In addition the transformation of the measuring unit, another characteristic of chemical testing is the use of a set of equipment used in various steps in a single assay. Thus, the traceability of a test chemical can be represented by the standard operating procedure used and the intrinsic uncertainty of the process, not just for the traceability in its orthodox concept to the SI. This work, second of the series, aims to discuss the contribution of uncertainty concerning the traceability of equipment used in comparison to the uncertainty concerning the traceability of driving operating procedure, and shows the strong dependence of the nature of the sample (matrix effect) and its impact the uncertainty of results when a sample is applied to a non adequate procedure. The results suggest that an operational procedure produced of a validated method with controls performance established a priori and implemented during driving tests represents the traceability test.

Keywords

Traceability; measurement uncertainty; standard operating procedure; statistical process control; method validation.

1 Introdução

No primeiro artigo^[1] dessa série, foi abordado que a garantia da confiabilidade da medida nos ensaios químicos é baseada em quatro parâmetros: (i) procedimentos operacionais padrão conduzidos por (ii) pessoal habilitado utilizando (iii) equipamentos calibrados instalados em (iv) local e condições ambientais adequadas. Nele foi mostrado que a contribuição do modelo matemático que representa a curva de calibração ou analítica para a incerteza do processo analítico global é, muitas vezes, mais significativa que a incerteza associada aos equipamentos críticos usados. Neste segundo artigo, será dada ênfase à importância da rastreabilidade da medição no estabelecimento da incerteza global do processo de medida nos ensaios químicos.

No documento intitulado Vocabulário Internacional de Metrologia (VIM)^[2], a rastreabilidade metrológica é definida como a

[...] propriedade de um resultado de medição pela qual tal resultado pode ser relacionado a uma referência através de uma cadeia ininterrupta e documentada de calibrações, cada uma contribuindo para a incerteza de medição. (p. 28).

Este conceito pode facilmente ser usado em medidas físicas^[3], na qual a unidade de medida será a mesma do resultado do ensaio e, comumente o processo de medição é conduzido, via de regra, em um único equipamento calibrado; medição do comprimento de um parafuso com um paquímetro, por exemplo. Desta forma, a confiabilidade da medida está assegurada pela rastreabilidade do padrão de referência utilizado para a calibração do equipamento, acrescida do processo de medição propriamente dito, qual seja: uso de procedimento operacional padrão, treinamento do operador e controle das condições ambientais que podem afetar a medida. Havendo controle sobre o treinamento do operador na condução do ensaio em conformidade ao procedimento operacional e das condições ambientais, etapas estas quase nunca críticas nessa classe de medidas (físicas), a rastreabilidade metrológica do ensaio se restringe à calibração do equipamento.

Já a medição nos ensaios químicos são invariavelmente feitas *indiretamente*^[4-6], isto é,

os resultados da concentração do composto na amostra são obtidos através da medição de outras quantidades/unidades diferentes da expressa nos relatórios (tais como o peso/alíquota da amostra, resposta de sinal a partir do instrumento relativamente à concentração de uma série de soluções padrão diluídas preparadas a partir de material de referência, etc.) e transformadas por meio de modelos matemáticos na unidade de interesse do ensaio. Desta forma, a rastreabilidade das medidas nos ensaios químicos não pode ser atribuída, apenas, à rastreabilidade de seus equipamentos críticos, mas outros fatores devem ser levados em conta, como o fato da medida ter uma dependência clara da natureza da amostra^[7], sendo tal fenômeno denominado efeito matriz. Assim, o termo metrologia nos ensaios químicos necessita ser relacionado a uma grande “faixa” de rastreabilidades^[3], reconhecidamente, mais diretamente no procedimento operacional padrão utilizado, pois nele estão as variáveis mais críticas, em que quaisquer variações experimentais não validadas no procedimento, como exemplo, natureza da matriz, variações nas condições ambientais e diferentes sensibilidades de equipamentos, entre outras, podem causar impactos significativos na incerteza do resultado e, portanto, na rastreabilidade. Neste sentido, muitas adaptações do conceito ortodoxo^[3] da rastreabilidade são necessárias para o uso racional do termo quando aplicado aos ensaios químicos de rotina.

A rastreabilidade metrológica e a incerteza da medida são conceitos interligados^[8,9]. Assim, o entendimento da definição de rastreabilidade claramente sugere que apenas resultados analíticos com a “declaração” da sua incerteza podem ser rastreáveis, ou que possa ter sua rastreabilidade demonstrada. Entretanto, um engano muito comum nos laboratórios de ensaios é achar que a rastreabilidade é importante apenas porque sua demonstração reduzirá a incerteza^[7]. É necessá-

rio esclarecer que a rastreabilidade é um processo que antecede a medição e pode ser estabelecida antes da medida sequer começar. Além disso, o que torna o processo de rastreabilidade diferente da estimativa da incerteza é que a incerteza apenas poder ser estimada durante e após o ato da medição^[10]. Desta forma, para reduzir a incerteza de uma medida, será necessário “melhorar” a execução da medida, atuando principalmente na contribuição da incerteza que for mais significativa na incerteza global do processo. Ainda, é preciso entender que a rastreabilidade nos ensaios químicos é feita em dois momentos. O primeiro momento se refere à rastreabilidade da calibração do conjunto de equipamentos utilizados na medida, que representa a **exatidão** da calibração, já, no segundo momento, refere-se às operações experimentais para a condução da medida, que representa a **precisão** da medida. Estendendo este conceito, pode-se dizer que, da variação da exatidão da calibração, surgem os erros sistemáticos e, das alterações da precisão da medida, surgem os erros aleatórios^[11].

Considerando que o procedimento operacional padrão pode representar mais realisticamente a rastreabilidade nos ensaios químicos^[12], pois a abordagem sistemática para a comparabilidade dos resultados através da rastreabilidade ao SI dos ensaios químicos iniciou-se somente em 1993 e as análises químicas datam de muito antes, a validação das etapas experimentais críticas torna-se fundamental para o controle e manutenção da confiabilidade dos resultados, ou seja, a rastreabilidade do processo. Neste sentido, qualquer que seja a natureza e origem do método de ensaio, para se tornar um procedimento operacional padrão, em conformidade com as diretrizes da norma ABNT NBR ISO/IEC 17025^[13], ele deve ter um mínimo de testes experimentais que confirmem que os seus resultados sejam

comparáveis, confiáveis e, principalmente, que suas etapas experimentais estejam sob controle.

Do controle das etapas experimentais se dará maior repetibilidade dos resultados, consequentemente, uma menor dispersão de valores, que levará a uma estimativa da incerteza cada vez menor. Assim, a redução da incerteza de um processo de medição reflete no conhecimento de suas etapas críticas e seu posterior controle com indicadores periódicos de seu desempenho. Sendo assim, estimar a incerteza de um procedimento sem previamente conhecê-lo, e, principalmente, não ter domínio das etapas críticas, é, no mínimo, contraprodutivo.

O presente trabalho irá abordar a importância de se estabelecer um planejamento experimental de validação do método antes de se elaborar o procedimento operacional padrão, a contribuição da incerteza da exatidão da calibração e a incerteza da precisão da operação e a contribuição de efeito matriz sobre a rastreabilidade da medida.

2 Experimental

No Laboratório de Cromatografia – CROMA, da USP de São Carlos, foram validados métodos para a determinação de Di-hidrostreptomina em seis diferentes matrizes analíticas, a saber: (i) plasma, (ii) leite, (iii) fígado, (iv) rim, (v) músculo e (vi) gordura, por LC-MS/MS. O modelo de validação dos métodos seguiu as diretrizes da Resolução da ANVISA RE N°899^[14], de 29 de maio de 2003, tendo sido avaliados experimentalmente os itens seletividade, linearidade, repetibilidade, precisão, exatidão, LIQ (Limite Inferior de Quantificação), LD (Limite de Detecção) e recuperação. Os dados obtidos são mostrados na Tabela 1.

O procedimento analítico foi baseado nas etapas de tomada de amostra (massa ou volume,

dependendo do estado da amostra), seguido de fortificação (caso recuperação), adição de soluções extratoras, homogeneização em vórtex, separação em centrífuga, com posterior coleta do sobrenadante, fortificação (caso curva analítica), adição de reagentes (leite e plasma) ou uso de SPE (músculo, fígado, rim e gordura) para *clean-up*, homogeneização em vórtex, separação em centrífuga, tomada de alíquota, filtração e análise em LC-MS/MS. Do ponto de vista metrológico, o procedimento de ensaio é o mesmo, pois as operações unitárias são iguais, o que difere é a natureza dos solventes pelas características da matriz. Desta forma, é possível comparar os dados experimentais e analisar o efeito matriz.

Analisando os dados de validação obtidos experimentalmente para o mesmo analito, utilizando a mesma técnica analítica para as seis diferentes matrizes analíticas, é possível inferir que o desempenho do método é fortemente influenciado pela natureza da matriz, pois importantes variáveis como seletividade, a faixa analítica, a precisão dos resultados e, principalmente a sensibilidade, expressa tanto em termos de LD como LIQ, são muito diferentes. Desta forma, um dos principais mecanismos na determinação da rastreabilidade nos ensaios analíticos é o efeito matriz. Em algumas técnicas analíticas, como a emissão atômica com plasma de argônio indutivo (ICP-AES), o efeito matriz pode ser visto muito facilmente na determinação de metais em águas em que um dos elementos prepondera em concentração, como, por exemplo, água do mar. Assim, pode-se concluir que o efeito matriz é diretamente dependente da técnica analítica usada no ensaio químico.

O modelo utilizado para o cálculo da estimativa da incerteza foi descrito por Bahia Filho^[15] e baseia-se na determinação experimental de quatro fases distintas do processo analítico, a saber: (i) preparo da solução padrão, (ii) preparo da

Tabela 1 Dados experimentais do procedimento obtido para a validação das diferentes matrizes.

Parâmetro	Matriz analítica					
	Plasma	Leite	Fígado	Rim	Músculo	Gordura
Avaliação/nível de Seletividade	Sem interferente/95,0%	Sem interferente/90,6%	Sem interferente/87,6 %	Sem interferente/92,3 %	Sem interferente/100%	Sem interferente/100%
Modelo	Linear	Linear	Linear	Linear	Linear	Linear
Faixa (ng/g)	10 a 200	100 a 2000	125 a 1250	250 a 2500	125 a 1250	125 a 1250
R	0,9932	0,9985	0,9932	0,9943	0,9980	0,9984
Concentração (CV - %)	Baixa: 11,9 Média: 8,2 Alta: 2,0	Baixa: 7,4 Média: 2,5 Alta: 13,3	Baixa: 13,6 Média: 6,0 Alta: 4,6	Baixa: 4,1 Média: 3,0 Alta: 1,9	Baixa: 9,8 Média: 2,6 Alta: 2,3	Baixa: 14,4 Média: 5,2 Alta: 2,7
Repetibilidade	Baixa: 14,8 Média: 6,2 Alta: 2,2	Baixa: 4,4 Média: 4,1 Alta: 14,8	Baixa: 12,6 Média: 6,8 Alta: 3,4	Baixa: 4,4 Média: 1,3 Alta: 4,2	Baixa: 6,0 Média: 2,5 Alta: 4,1	Baixa: 10,8 Média: 7,4 Alta: 3,1
Precisão	Baixa: 1,6 Média: 6,7 Alta: 1,8	Baixa: 2,7 Média: 3,6 Alta: 6,6	Baixa: 2,3 Média: 8,6 Alta: 2,5	Baixa: 1,1 Média: 8,2 Alta: 8,8	Baixa: 7,6 Média: 3,0 Alta: 3,8	Baixa: 0,0 Média: 5,4 Alta: 1,2
Exatidão	10,0	100,0	125,0	250,0	125,0	125,0
LQ	1,0	10,0	75,0	100,0	25,0	25,0
LD	Baixa: 89,9 Média: 85,3 Alta: 91,4	Baixa: 81,8 Média: 71,6 Alta: 72,1	Baixa: 100,7 Média: 102,9 Alta: 99,8	Baixa: 109,0 Média: 90,2 Alta: 106,3	Baixa: 89,5 Média: 76,5 Alta: 76,8	Baixa: 107,7 Média: 100,2 Alta: 86,6

curva analítica, (iii) precisão do resultado obtido e (iv) recuperação do analito adicionado à matriz.

A novidade no presente artigo é que foram separadas as contribuições da calibração de todos os equipamentos das contribuições experimentais das etapas do processo. Desta forma, foram agrupadas as incertezas provenientes das calibrações, do tipo A, conhecida como incertezas herdadas e que chamamos de incerteza da exatidão. Similarmente, foram combinadas as incertezas padrão de todas as etapas experimentais, do tipo B, conhecida como incerteza experimental e que chamamos de incerteza da precisão. Com o objetivo de comparar o nível de contribuição de ambas as incertezas padrão na incerteza combinada do processo, foram construídos gráficos e planilhas mostradas a seguir.

Para o cálculo da incerteza da precisão da operação, foram consideradas todas as fontes das etapas experimentais que contribuem para a incerteza combinada, por exemplo, operação de preenchimento de balão volumétrico, tomada de alíquotas com micropipeta, construção da curva de calibração, recuperação do analito e precisão dos resultados. Um resumo dos resultados obtidos para a matriz leite é mostrado detalhadamente na Tabela 2. Na Figura 1 é mostrado o grá-

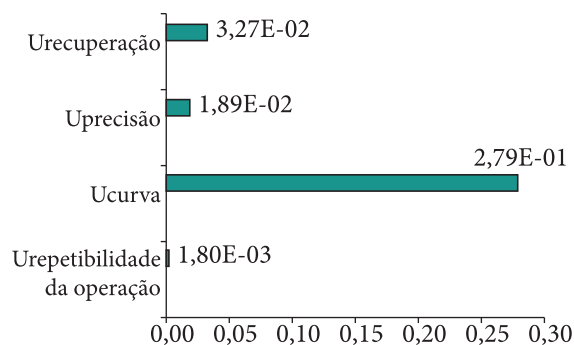


Figura 1 Contribuição das quatro fontes para a incerteza padrão combinada para a incerteza da operação para a matriz leite.

fico de barras com as contribuições individuais de cada uma das etapas na incerteza combinada.

A incerteza padrão combinada da precisão encontrada foi 0,28 ng/mL. Das quatro operações relativas à incerteza da precisão, pode-se observar que a contribuição da fonte de erro relacionada à construção da curva de calibração é a mais significativa, seguida do ensaio de recuperação do analito e da precisão do resultado.

Já para o cálculo da incerteza da exatidão, foram consideradas todas as incertezas declaradas nos certificados de calibração de cada equipamento que contribui para a incerteza combinada, por exemplo, da balança, das micropipetas e dos balões. Um resumo dos resultados obtidos para a matriz leite é mostrado detalhadamente na Tabela 3. Na Figura 2, é mostrado o gráfico de barras com as contribuições individuais de cada equipamento na incerteza combinada.

A incerteza padrão combinada da exatidão encontrada foi 0,0038 ng/mL. De todas as calibrações consideradas, a relativa à balança foi a mais significativa, seguida da micropipeta.

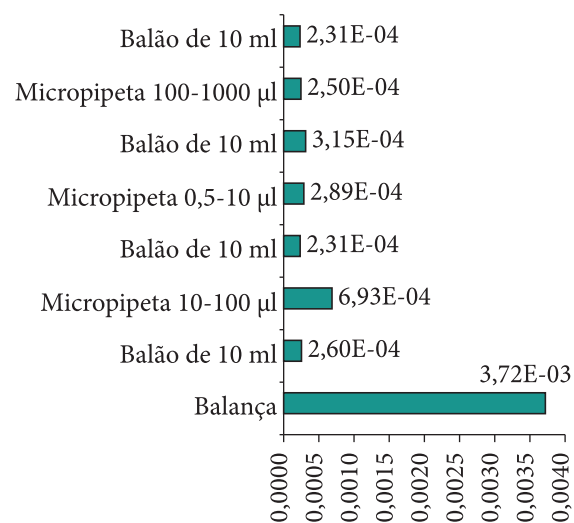


Figura 2 Contribuição das incertezas da calibração na incerteza padrão combinada para a matriz leite.

Tabela 2 Exemplo de planilha de cálculo para a incerteza combinada das operações do método. Os dados são provenientes da matriz leite.

Operação	Etapa	Unidade	Incerteza	Incerteza relativa	Incerteza relativa ao quadrado	Soma	μ precisão
Balão de 10 mL	Preenchimento	10	9,02E-03	9,02E-04	8,14E-07		
Micropipeta 10-100 μ L	Tomada de alíquota	100	8,16E-05	8,16E-07	6,66E-13		
Balão de 10 mL	Preenchimento	10	9,02E-03	9,02E-04	8,14E-07		
Micropipeta 0,5-10 μ L	Tomada de alíquota	10	6,19E-05	6,19E-06	3,83E-11		
Balão de 10 mL	Preenchimento	10	9,02E-03	9,02E-04	8,14E-07		
Micropipeta 100-1000 μ L	Tomada de alíquota	502	5,04E-04	1,00E-06	1,01E-12	7,93E-02	2,82E-01
Balão de 10 mL	Preenchimento	10	9,02E-03	9,02E-04	8,14E-07		
Curva analítica	Construção	-	2,79E-01	-	7,78E-02		
Precisão dos resultados	Repetibilidade da amostra fortificada	-	1,89E-02	-	3,57E-04		
Recuperação do analito	Adição da fortificação	-	3,27E-02	-	1,07E-03		

Tabela 3 Exemplo de planilha de cálculo para a incerteza combinada dos certificados de calibração. Os dados são provenientes da matriz leite.

Equipamento	Identificação/certificado de calibração	Unidade	Incerteza	Incerteza relativa	Incerteza relativa ao quadrado	Soma	μ exatidão
Balança	BAL-001/BAL0175/2011	0,0132	4,91E-05	3,72E-03	1,38E-05		
Balão de 10 mL	BVT-9038/ALR 0701/11	10	2,60E-03	2,60E-04	6,75E-08		
Micropipeta 10-100 μ L	MIC-005/VD-08-525/10	100	6,93E-02	6,93E-04	4,80E-07		
Balão de 10 mL	BVT-9055/ALR 1403/11	10	2,31E-03	2,31E-04	5,33E-08		
Micropipeta 0,5-10 μ L	MIC-001/V-10923/10	10	2,89E-03	2,89E-04	8,33E-08	1,47E-05	3,84E-03
Balão de 10 mL	BVT-9054/ALR 1395/11	10	3,15E-03	3,15E-04	9,92E-08		
Micropipeta 100-1000 μ L	MIC-006/V-10924/10	502	1,26E-01	2,50E-04	6,25E-08		
Balão de 10 mL	BVT-9035/ALR 0692/11	10	2,31E-03	2,31E-04	5,33E-08		

A Figura 3 mostra um resumo dos dados obtidos na análise da contribuição de ambas as incertezas, da precisão e da exatidão, na incerteza padrão combinada do ensaio.

Observando os dados da Figura 3, pode-se inferir que a contribuição relativa à incerteza da precisão, que representa a condução de todas as etapas experimentais do ensaio químico é muito mais significativa do que a contribuição da incerteza da exatidão, que representa a calibração de todos os equipamentos críticos usados. Estes dados corroboram com o “sentimento” da grande maioria de técnicos que conduzem ensaios de que a rastreabilidade da medição nos ensaios químicos não pode ser vista de uma forma ortodoxa, ou seja, apenas nos certificados de calibração, mas deve ser considerada como um todo. Ainda, apenas a rastreabilidade aos equipamentos críticos não assegura que o ensaio analítico está sob controle e, portanto, apto a ser acreditado.

O mesmo procedimento de cálculo foi aplicado no ensaio de Dihidroestreptomicina em todas as matrizes estudadas. Os dados obtidos são mostrados nas Figuras 4-8.

Analisando os dados de contribuição para as diferentes matrizes, mostrados nas Figuras 4-8, pode-se chegar à mesma conclusão no que se refere à contribuição já discutida para a matriz

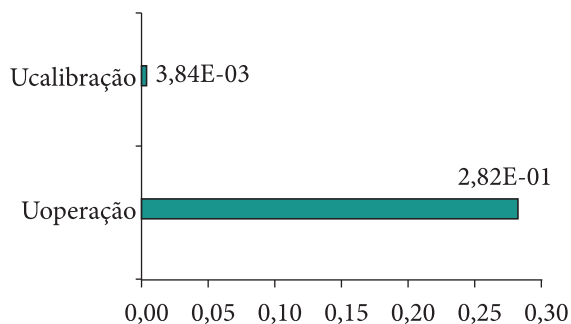


Figura 3 Incerteza associada à calibração dos equipamentos e à precisão da operação para a matriz leite.

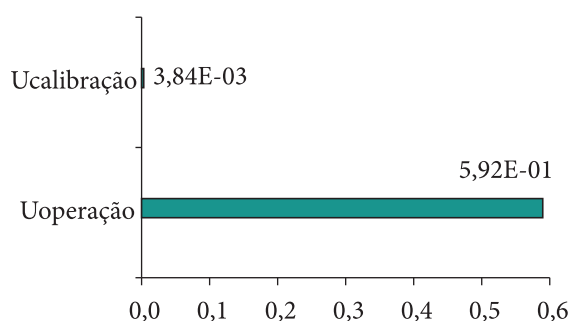


Figura 4 Incerteza associada à calibração dos equipamentos e à precisão da operação para a matriz plasma.

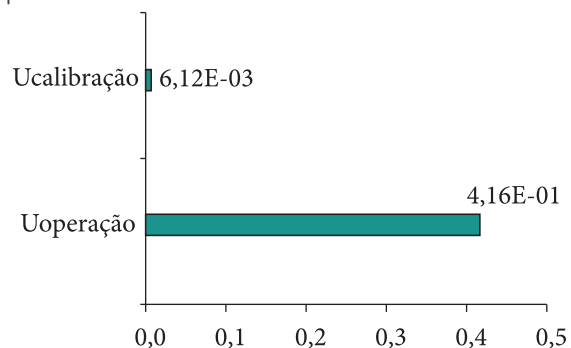


Figura 5 Incerteza associada à calibração dos equipamentos e à precisão da operação para a matriz fígado.

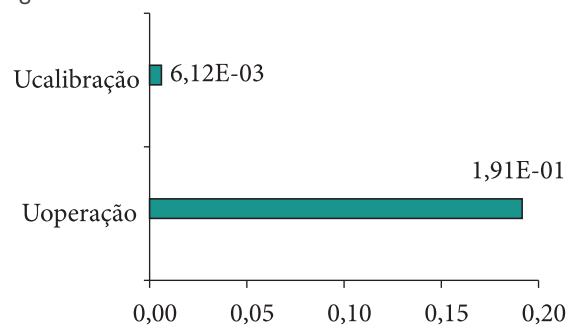


Figura 6 Incerteza associada à calibração dos equipamentos e à precisão da operação para a matriz gordura.

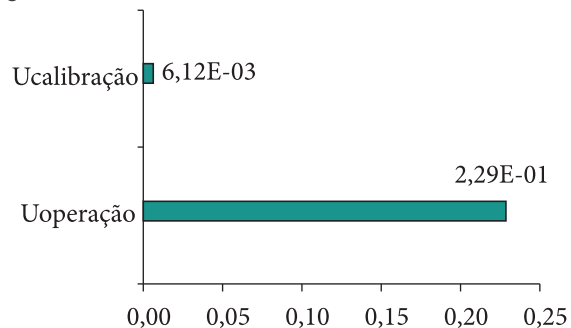


Figura 7 Incerteza associada à calibração dos equipamentos e à precisão da operação para a matriz músculo.

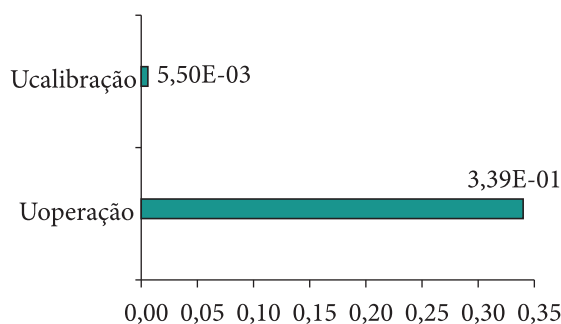


Figura 8 Incerteza associada à calibração dos equipamentos e à precisão da operação para a matriz rim.

leite, mostrada na Figura 3. O interessante aqui é que as contribuições independem da matriz, mas são dependentes do processo e, por esta razão, os valores encontrados são muito próximos. Cabe salientar ainda que a constância no processo de ensaio aqui mostrada só foi possível porque todos os ensaios para diferentes matrizes foram validados, antes de se obter os dados para este trabalho. É possível inferir que, para métodos não validados ou validados em extensão não adequada, maior variabilidade no processo provavelmente seria obtida.

3 Conclusão

Os dados obtidos corroboram para mostrar que a rastreabilidade dos ensaios químicos deve ser vista de uma forma mais abrangente, não apenas da maneira ortodoxa da metrologia descrita no documento VIM. Assim, uma corrida na definição de modo purista pode afastar os pesquisadores da real rastreabilidade da medida nos ensaios químicos.

A análise dos dados apresentados neste trabalho sugere que os controles analíticos realizados antes do surgimento do termo rastreabilidade já eram executados nos laboratórios. É salutar pensar que a introdução das diretrizes da norma NBR ABNT ISO/IEC 17025 trouxe mui-

tas contribuições aos ensaios, principalmente no que se refere à comparabilidade dos resultados de uma mesma amostra obtida em laboratórios diferentes, contudo é muito oportuno discutir que resultados diferentes encontrados por laboratórios diferentes têm muito mais a ver com a característica do método analítico e suas etapas que simplesmente uma rastreabilidade ao SI. Assim, os dados aqui apresentados sugerem que a rastreabilidade de um resultado de ensaio químico é muito mais influenciado pela condução de um procedimento operacional padrão validado, nas condições de uso, de um método consagrado do que devido apenas à rastreabilidade ortodoxa. É óbvio que a calibração dos equipamentos críticos é importante, mas não deve ser o fim determinístico para o ensaio químico.

Referências

- 1 Bahia Filho O, Prada PR, Meneghesso C, Lanças FM. Desvendando a medição nos ensaios químicos: 1. A curva analítica ou de calibração. *Scientia Chromatographica* 2011; 3(3):251-261. <http://dx.doi.org/10.4322/sc.2011.015>
- 2 Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia – INMETRO. *Vocabulário Internacional de Metrologia: conceitos fundamentais e gerais e termos associados (VIM 2012)*. Luso-Brasileira. Duque de Caxias: INMETRO, 2012.
- 3 Valcarcel M, Rios A. Traceability in chemical measurements for the end users. *Trac-Trends in Analytical Chemistry* 1999; 18(9-10).
- 4 King B. Meeting ISO/IEC 17025 traceability requirements - A new guide with worked examples. *Accreditation and Quality Assurance* 2003; 8(7-8):380-382.
- 5 Armishaw P, King B, Millar RG. Achieving traceability in chemical measurement – a metrological approach to proficiency testing. *Accreditation and Quality Assurance* 2003; 8(5).
- 6 Priel M, Amarouche S, Fiscaro P. Metrological traceability is not always a straight line. *Accreditation and Quality Assurance* 2009; 14(11):593-599. <http://dx.doi.org/10.1007/s00769-009-0540-9>

- 7 Thompson M. Traceability in perspective. *Accreditation and Quality Assurance* 2012; 17(3):353-354. <http://dx.doi.org/10.1007/s00769-011-0866-y>
- 8 Koeber R, Linsinger TPJ, Emons H. An approach for more precise statements of metrological traceability on reference material certificates. *Accreditation and Quality Assurance* 2010; 15(4):255-262. <http://dx.doi.org/10.1007/s00769-010-0644-2>
- 9 Bich W. Interdependence between measurement uncertainty and metrological traceability. *Accreditation and Quality Assurance* 2009; 14(11):581-586. <http://dx.doi.org/10.1007/s00769-009-0500-4>
- 10 De Bievre P. Traceability is not meant to reduce uncertainty. *Accreditation and Quality Assurance* 2003; 8(11):497-497. <http://dx.doi.org/10.1007/s00769-003-0704-y>
- 11 Barros Neto BB, Scarminio IS, Bruns RE. *Planejamento e otimização de experimentos*. Campinas: Unicamp; 1995. 278 p. PMID:7584822.
- 12 Kaarls R, Milton MJT. Metrology in chemistry: considerations, approaches and developments on the applicability of methods of 'higher order'. *Comptes Rendus Physique* 2004; 5(8):907-920.
- 13 Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT. *NBR ISO/IEC 17025: Requisitos gerais para a competência de laboratórios de ensaio e calibração*. Rio de Janeiro: ABNT; 2005.
- 14 Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 02 jun. 2003.
- 15 Bahia Filho O, Prada PR, Xavier C, Lancas FM. O significado da estimativa da incerteza na determinação de resíduos usando métodos cromatográficos. In: *Livro de resumos do Simpósio Brasileiro de Cromatografia e Técnicas Afins - SIMCRO*; 2010; Campos do Jordão. Campos do Jordão; 2010.

Recebido: 31/10/2012

Aceito: 13/11/2012