

Gestão da

# Fase Analítica do Laboratório

como assegurar a qualidade na prática

Volume II  
Especificações da Qualidade  
Ensaio de Proficiência  
Controle Interno  
Controle de Processo Automatizado  
Água Reagente

Organizadoras  
Carla Albuquerque de Oliveira  
Maria Elizabete Mendes

1ª Edição

Control Lab®

# Gestão da Fase Analítica do Laboratório

como assegurar a qualidade na prática

Volume II

1ª Edição

Organizadoras

Carla Albuquerque de Oliveira

Maria Elizabete Mendes



©ControlLab Controle de Qualidade para Laboratórios LTDA  
Rua Ana Neri, 416 - 20911-442 - Rio de Janeiro - RJ  
Telefone: (21)3891-9900 Fax: (21)3891-9901  
email: [contato@controllab.com.br](mailto:contato@controllab.com.br)  
[www.controllab.com.br](http://www.controllab.com.br)

Copyright© 2011 da ControlLab Controle de Qualidade para Laboratórios LTDA

**Coordenação Editorial**

ControlLab Controle de Qualidade para Laboratórios LTDA

**Revisão de Textos**

Andrea Machado Barbosa

**Projeto Gráfico e Capa**

Marcelle Sampaio

**Diagramação**

Felipe Vasconcellos / Marcelle Sampaio

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

(Sindicato Nacional dos Editores de Livros, RJ, Brasil)

G333

Gestão da fase analítica do laboratório : como assegurar a qualidade na prática / organizadoras, Carla Albuquerque de Oliveira, Maria Elizabete Mendes. - 1.ed. - Rio de Janeiro : ControlLab, 2011.

184p. : il. ; 19 cm. (Como assegurar a qualidade na prática ; v.2)

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-63896-01-8

1. Laboratórios de patologia clínica - Administração. 2. Laboratórios médicos - Administração. 3. Laboratórios de patologia clínica - Controle de qualidade. 4. Laboratórios médicos - Controle de qualidade. 5. Gestão da qualidade total. I. Oliviera, Carla Albuquerque de Oliveira, 1974-. II. Mendes, Maria Elizabete, 1958-. III. Série.

11-4738.

CDD: 616.075

CDU: 616-076

29.07.11 02.08.11

028411

**Todos os direitos de publicação reservados à:**

©ControlLab Controle de Qualidade para Laboratórios LTDA

Rua Ana Neri, 416 - 20911-442 - Rio de Janeiro - RJ

Telefone: (21)3891-9900 Fax: (21)3891-9901

email: [contato@controllab.com.br](mailto:contato@controllab.com.br)

[www.controllab.com.br](http://www.controllab.com.br)

É proibida a reprodução total ou parcial deste volume, de qualquer forma ou por quaisquer meios, sem o consentimento expresso da editora.

2011

IMPRESSO NO BRASIL

# BIOGRAFIAS

## Carla Albuquerque de Oliveira (organizadora)

Engenheira Química. Pós-graduada em Engenharia de Produção da UFRJ/INT, em Gestão de Serviços – Sênior Service MBA do IBMEC/RJ e MBA Marketing da COPPEAD. Gestora de Serviços (Controle de Qualidade e Indicadores) da ControlLab. Membro do Grupo Assessor da ControlLab para Controle de Qualidade e Indicadores Laboratoriais.

## Maria Elizabete Mendes (organizadora)

Médica Patologista Clínica. Doutora em Patologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Chefe de Seção Técnica de Bioquímica de Sangue da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da FMUSP. Coordenadora do Núcleo da Qualidade e Sustentabilidade da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da FMUSP. Membro do Grupo de Discussão de Indicadores da ControlLab - SBPC/ML. Certificado *Green Belt* em Seis Sigma (FCAV). Auditora do Colégio Americano de Patologistas.

## Adriana Sá de São José

Biomédica. Mestre em Microbiologia (Bacteriologia Clínica) pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ/RJ. Supervisora da Gestão de Serviços (Controle de Qualidade e Indicadores) da ControlLab.

## Fernando de Almeida Berlitz

Farmacêutico Bioquímico. Pós-graduado (MBA) em Gestão Empresarial (Major) e Marketing (Minor) pela ESPM-RS. Gestor de Sustentabilidade do Grupo Ghanem (Joinville, SC). Certificado *Black Belt* em Seis Sigma (QSP-SP). Especialista em Redesenho de Processos pela Grid Consultores -RS. Gestor de Processos pela *Business Process School* - SP. Examinador de Prêmios de Excelência em Gestão: Prêmio Nacional da Qualidade – PNQ e Prêmio Nacional de Gestão em Saúde - PNGS. Membro do Grupo de Discussão de Indicadores da ControlLab - SBPC/ML.

## Gilberto Costa Camarinha

Engenheiro Químico. Mestre em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos pela Escola de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ/EQ). Analista da Gestão de Serviços (Controle de Qualidade) da ControlLab.

## Luiza Bottino Grangeiro da Silva

Química. Mestre em Ciências (Química com Atribuições Tecnológicas) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ/RJ. Analista da Gestão de Serviços (Controle de Qualidade e Indicadores) da ControlLab.

### Nairo Massakazu Sumita

Médico Patologista Clínico. Professor Assistente Doutor da Disciplina de Patologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP. Diretor do Serviço de Bioquímica Clínica da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da FMUSP. Assessor Médico em Bioquímica Clínica - Fleury Medicina e Saúde. Consultor Científico do Latin American Pre-analytical Scientific Committee (LASC) e membro do "specimenscare.com" editorial board. Diretor Científico da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial (SBPC/ML) biênio 2010-2011.

### Nelson Medeiros Junior

Médico Patologista Clínico. Residência Médica em Otorrinolaringologia. Residência Médica em Patologia Clínica. Doutorado em Ciências pela Universidade de São Paulo - USP. MBA Executivo em Gestão de Saúde pelo IBMEC/SP. Médico chefe no Serviço de Hematologia, Citologia e Genética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Membro da Comissão de Controle de Qualidade do Laboratório Central do HCFMUSP. Médico do Laboratório Médico da Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo. Certificado Green Belt em Seis Sigma (FCAV). Auditor do Colégio Americano de Patologistas.

### Rafael Monsores Lopes

Biólogo. Supervisor da Gestão de Serviços (Controle de Qualidade e Indicadores) da ControlLab.

## AGRADECIMENTOS

Nossos agradecimentos vão para todos aqueles que acreditaram neste projeto, nos apoiaram e nos ajudaram a realizá-lo.

À Direção da ControlLab pelo apoio incondicional, aos autores que compartilharam seu conhecimento e dedicaram um tempo precioso da sua vida para compartilhar seu conhecimento, à equipe de Marketing da ControlLab que literalmente deu forma a este livro, aos amigos e familiares de todos que participaram deste projeto pelo carinho e compreensão frente às inevitáveis ausências e a todos que de alguma forma contribuíram para esta publicação.

Carla e M.Elizabete



# SUMÁRIO

Prefácio.....	9
Capítulo 1 - Especificações da Qualidade.....	11
Carla Albuquerque de Oliveira	
Fernando de Almeida Berlitz	
Capítulo 2 - Ensaio de Proficiência.....	47
Adriana Sá	
Carla Albuquerque de Oliveira	
Luiza Bottino	
Capítulo 3 - Controle Interno.....	97
Gilberto Costa Camarinha	
Nelson Medeiros Junior	
Rafael Monsores Lopes	
Capítulo 4 - Controle de Processo Automatizado .....	127
Maria Elizabete Mendes	
Nairo Massakazu Sumita	
Capítulo 5 - Água Reagente.....	163
Maria Elizabete Mendes	
Nairo Massakazu Sumita	



## PREFÁCIO

A “qualidade” já foi um diferencial de mercado e hoje é uma condição de sobrevivência em todos os segmentos da indústria e da prestação de serviços. Na área de saúde, a percepção de qualidade tem ganhado muitas formas e os tomadores de serviços laboratoriais (médicos, pacientes e familiares, fontes pagadoras e pesquisadores) a tem exigido de maneira cada vez mais frequente e consistente.

Somando-se a isso os avanços tecnológicos, a ampliação das opções de exames, a complexidade cada vez maior dos processos laboratoriais, a competição mercadológica e os desafios econômicos do setor de saúde, os laboratórios têm profissionalizado sua gestão e buscado cada vez mais a eficácia dos seus processos e a eficiência do seu negócio.

Dentro desse contexto, as ferramentas de gestão vêm ganhando espaço e os profissionais do setor cada vez mais buscam conhecimento para agregar valor ao seu ambiente de trabalho. Ferramentas antigas ganham uma nova visão e novas passam a integrar a lista de ações para otimizar, melhorar e modernizar a rotina laboratorial.

O objetivo final é sempre o mesmo: prover laudos confiáveis de forma sustentável. Embora esse propósito venha se perpetuando, as formas para se chegar a esse resultado têm se renovado. O desafio que se coloca para os profissionais é o de atualizar-se e implantar inovações a cada momento.

O primeiro volume desta coleção se dedicou a explorar a seleção, a qualificação, a validação e a equiparação de sistemas analíticos, sistemáticas para comparação intralaboratorial de profissionais e indicadores de desempenho da fase analítica. Este volume contém cinco capítulos que discorrem sobre ferramentas de monitoração e controle da rotina analítica.

O primeiro capítulo trata das especificações da qualidade e coloca o nível de qualidade desejado como um pré-requisito para uma monitoração eficaz dos processos e uso de boa parte das ferramentas de gestão discutidas nesta coleção. Nele são descritas as principais formas de uso das especificações, as principais bases para sua determinação e uma comparação entre elas com suas vantagens e desvantagens, os desafios que se colocam para a implantação, uma sugestão de estratégia a ser adotada, sua rotina de análise e interpretação de dados.

O ensaio de proficiência é abordado no segundo capítulo, aprofundando o propósito com o qual deve ser usado e reposicionando o laboratório frente à aquisição desse serviço e um uso mais efetivo. Ele discute o propósito dessa ferramenta, requisitos que devem ser considerados para seleção desse serviço, rotina de participação, interpretação de dados e ações decorrentes. Discorre ainda sobre o impacto em resultados de pacientes e formas alternativas de controle.

O terceiro capítulo é dedicado ao controle interno com o mesmo foco dado ao ensaio de proficiência. O que inclui a adoção de uma estratégia de controle baseada em especificações de qualidade pré-definidas. O texto discute o propósito da ferramenta, tipos de controle e materiais, estratégia e planejamento, sua rotina de análise e registro. Termina por apresentar as limitações da ferramenta, práticas certas e erradas em uso no mercado e formas alternativas de controle.

Os processos automatizados são descritos de forma ampla, contemplando as principais ações de planejamento e controle relacionadas. No quarto capítulo são discutidas as principais fontes de erro da fase analítica, como a automação pode contribuir para minimizá-las, os diferentes níveis de automação disponíveis e os determinantes para obter um alto padrão de qualidade. Estes “determinantes”, tais como rastreabilidade, instalação, manutenção, condições metrológicas, procedimentos e registros, são desenvolvidos ao longo do capítulo, que é finalizado com uma sugestão para o planejamento e o controle da produção laboratorial frente a objetivos da qualidade.

O último capítulo deste volume é dedicado à qualidade da água. Esse é um tema antigo que ainda pode ser responsável por muitas falhas identificadas no processo com o uso das ferramentas de controle supracitadas. Os aspectos ambientais, as propriedades físico-químicas, os principais contaminantes e a aplicação da água reagente na rotina laboratorial são descritos para uma posterior compreensão do que diferentes sistemas de purificação de água oferecem, qual a melhor forma de usá-los, validá-los e controlá-los para obter determinado nível de propriedades físico-químicas especificadas.

Os capítulos foram estruturados com aspectos teóricos e práticos, abordados de forma objetiva e mais simplificada possível, com foco principal na eficácia dos processos analíticos. O propósito é auxiliar o leitor a compreender e implantar ferramentas de gestão para assegurar a qualidade da fase analítica.

Esperamos que, ao adotar na rotina diagnóstica as cinco ferramentas descritas neste livro, a equipe do laboratório identifique oportunidades de melhoria, conquiste níveis mais elevados de qualidade e garanta maior confiabilidade aos seus resultados.

Boa leitura!

# Capítulo 1

## ESPECIFICAÇÕES DA QUALIDADE

Segundo um dos grandes pensadores da Qualidade, Philip Crosby, Qualidade é a satisfação das necessidades dos usuários, isto é, “a conformidade com os requisitos exigidos pelos clientes”. Toda organização deve ter como objetivo primário atender às necessidades de seus clientes e demais partes interessadas. Essa é a razão da existência de qualquer organização. O laboratório clínico não é diferente. Todos os processos de nossas organizações devem ser planejados e executados visando ao atendimento dos requisitos exigidos pelos clientes, em especial clientes usuários (pacientes) e médicos.

Os requisitos exigidos (ou esperados) por pacientes e médicos podem ter diferentes dimensões. Entre elas, podemos destacar as dimensões “qualidade” e “tempo”.

A dimensão “tempo” está relacionada às questões de tempo de execução dos processos por parte do laboratório, incluindo o tempo de atendimento (fase pré-analítica) e o tempo para entrega do resultado laboratorial após coleta (fases analítica e pós-analítica). Os requisitos dos clientes com relação à dimensão tempo são, na maioria das situações, específicos a cada laboratório, pois estão sujeitos a variações por características geográficas, culturais e por particularidades relacionadas aos serviços e/ou grupos de clientes atendidos por cada organização. O monitoramento da dimensão “tempo” é discutido com maior profundidade no volume I desta coleção<sup>1</sup>.

A dimensão “qualidade” está relacionada à adequação do resultado laboratorial frente ao valor verdadeiro do mensurando, isto é, um resultado que represente adequadamente o estado clínico do paciente. Para toda medida há um valor verdadeiro teórico que seria o correto, que poderia ser obtido por uma medição perfeita.

É provável que o resultado relatado no laudo não seja exatamente esse, mas ele existe<sup>2</sup>. Se uma amostra for testada pelo melhor método disponível para um determinado mensurando ou se for analisada repetidamente em diferentes laboratórios e métodos, um valor “designado” será atribuído como a melhor estimativa do valor verdadeiro.

Como o valor “designado” de um mensurando em um ensaio laboratorial é uma estimativa, uma série de abordagens e procedimentos é implantada nos laboratórios clínicos visando à adequação dos resultados laboratoriais a suas respectivas finalidades clínicas.

Essas abordagens visam a assegurar a qualidade analítica dos ensaios mediante a análise de suas características de desempenho, estimando os seus respectivos níveis de erros. Elas podem ser utilizadas antes mesmo da implantação dos ensaios na rotina (protocolos de validação analítica de novos métodos) ou em paralelo à utilização desses ensaios na rotina do laboratório (sistema de controle da qualidade analítica). Mas, como definir se o nível de desempenho apresentado pelo ensaio é adequado para a sua finalidade clínica? Como definir qual o nível de erro aceitável para cada ensaio? Como definir se o nível de erro identificado para determinado ensaio está dentro de limites que não impactem negativamente no diagnóstico e tratamento médico?

Esse erro máximo admissível, o padrão de desempenho exigido do ensaio para que o mesmo atenda às suas finalidades clínico-diagnósticas, também pode ser definido como as suas especificações da qualidade (ou, como geralmente referido na literatura internacional, em língua inglesa, "Quality Goals" ou ainda "standards of quality"). Esses níveis de desempenho desejados e esperados para o processo analítico são específicos para cada ensaio laboratorial e podem se basear em diferentes abordagens, com premissas por vezes amplamente distintas.

A especificação da qualidade tem evoluído bastante frente a ensaios quantitativos, quando uma dosagem é realizada e dados paramétricos são a base para o controle do erro aleatório e sistemático. Contudo, frente a dados obtidos em escalas ordinais e nominais, o tema ainda precisa ser mais bem explorado, como o caso de resultados reagente / não reagente, presente / ausente ou ainda negativo/+1/+2 e outros "semi-quantitativos", como a determinação da presença de elementos anormais em urina por tiras<sup>3</sup>.

Embora já existam algumas publicações discutindo modelos para a determinação de padrões de qualidade para tais situações, estes ainda são objeto de muita discussão e não serão descritos neste capítulo, que se restringirá a ensaios quantitativos.

As especificações da qualidade analítica de ensaios quantitativos, seus diferentes modelos e bases, sua aplicação e implantação na rotina dos laboratórios serão o tema deste capítulo.

## CONCEITOS E DEFINIÇÕES

A especificação da qualidade analítica trata de requisitos do processo analítico para garantir que resultados produzidos pelos laboratórios atendam a um nível de qualidade desejado. Os principais conceitos relacionados são as características de desempenho analítico que se deseja controlar: erro aleatório (imprecisão), erro sistemático (inexatidão) e erro total.

Demais conceitos e definições aplicáveis podem ser encontrados nos capítulos II e III deste volume.

### IMPRECISÃO ANALÍTICA

A imprecisão pode ser definida como o nível de discordância entre determinações replicadas<sup>4</sup>. O erro gerado como efeito da imprecisão do método é denominado "erro aleatório". A precisão reflete a habilidade do procedimento de medição em produzir o mesmo resultado ao longo do tempo. O termo imprecisão é frequentemente representado pelo desvio padrão ou pelo coeficiente de variação dos resultados gerados por determinações seriadas (replicatas de um ensaio laboratorial). Cada ensaio laboratorial está sujeito a certo nível de imprecisão. Nenhum procedimento analítico gera exatamente o mesmo resultado ao longo do tempo, mesmo quando sob condições ótimas de operação. A imprecisão apresentada por um ensaio, quando este está operando sob condições estáveis, é também denominada "imprecisão inerente"<sup>4</sup>. A distribuição de diferentes determinações analíticas é geralmente descrita por uma curva "gaussiana" ou "normal", conforme representado na figura 1.

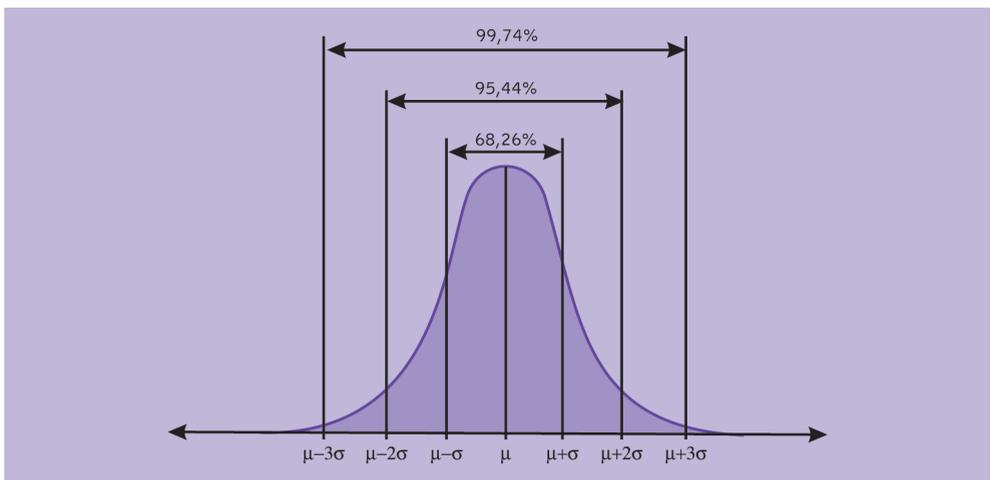


Figura 1: Distribuição Gaussiana, apresentando o percentual de observações (resultados) que espera ser encontrado dentro dos limites estimados (múltiplos de desvio padrão) com relação à média.

### INEXATIDÃO ANALÍTICA

A inexatidão pode ser definida como a diferença numérica entre um valor identificado por determinado ensaio e o valor "designado" para essa determinação laboratorial<sup>5</sup>. O erro gerado como efeito da inexatidão do método é denominado "erro sistemático". Existem genericamente duas abordagens conceituais quanto à composição da inexatidão. A primeira se refere ao conceito de exatidão baseado exclusivamente em termos de erro sistemático, isto é, apenas diferenças sistemáticas são incluídas quando a média de um grupo de replicatas é utilizada para estimar a inexatidão<sup>6</sup>. A segunda abordagem é a baseada no conceito global de exatidão, ou seja, a inexatidão poderia ser definida como a diferença numérica entre o resultado do ensaio e o valor "designado", o que inclui os componentes sistemáticos e aleatórios de erros<sup>4,7</sup>.

## ERRO TOTAL ANALÍTICO

A associação (o efeito combinado) entre erro aleatório e erro sistemático compõe o erro total de um ensaio laboratorial.

A [figura 2](#) ilustra a natureza dos diferentes tipos de erros que afetam os resultados laboratoriais.

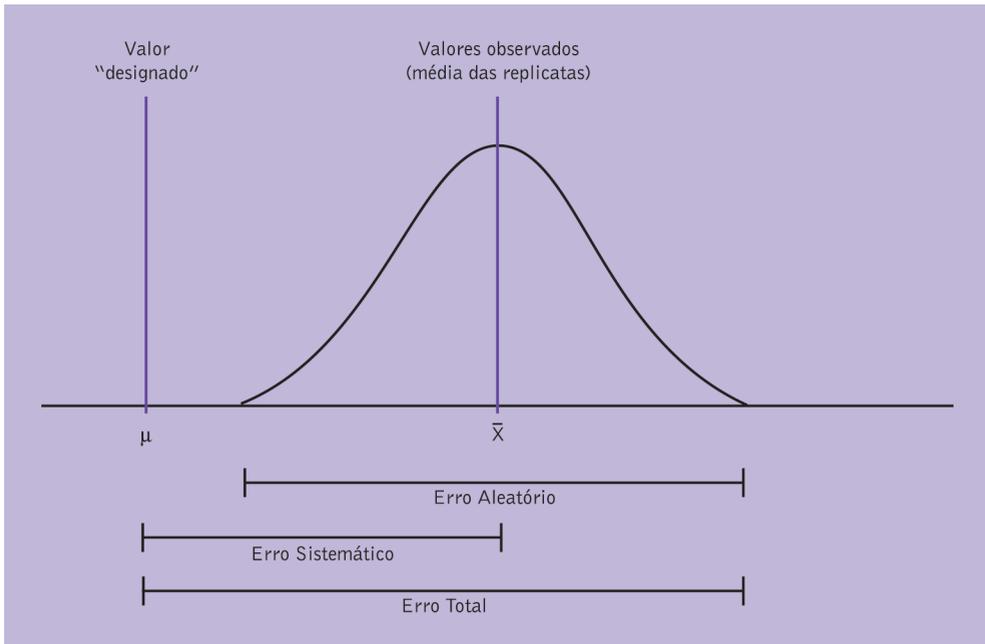


Figura 2: Características de desempenho de um ensaio laboratorial: erros aleatório, sistemático e total.

O erro total analítico pode ser calculado mediante diversas abordagens. A forma mais usual é adicionar erro sistemático e erro aleatório linearmente<sup>8</sup>. Grande parte das fontes na literatura referentes à teoria e à prática do planejamento da qualidade<sup>8</sup> utiliza a abordagem matemática descrita na [figura 3](#) para a obtenção do erro total permitido.

$$ET = ES + z.EA$$

Onde:

ET = Erro Total

ES = Erro Sistemático (viés)

EA = Erro Aleatório (coeficiente de variação)

Z = fator relativo ao nível de confiança desejado (z=1,65 para 90%; z=1,96 para 95%)

Figura 3: Relação matemática entre os erros

## USO E PROPÓSITO

A moderna gestão da qualidade envolve muito mais do que um simples controle de qualidade estatístico operacionalizado todos os dias nas bancadas dos laboratórios clínicos<sup>8</sup>. Os elementos essenciais das boas práticas de laboratório, a garantia, melhoria e o planejamento da qualidade devem estar incluídos na gestão da qualidade. Estes constituem os elementos básicos da gestão total da qualidade nos laboratórios clínicos.

Todas as definições da qualidade podem ser interpretadas na área de medicina laboratorial no sentido de estabelecer condições para que a qualidade de todos os ensaios executados no laboratório clínico apoie os médicos nas boas práticas da medicina. Assim, antes de controlar, praticar, garantir ou melhorar a qualidade dos procedimentos laboratoriais, deve-se conhecer profundamente qual o nível de qualidade necessário para assegurar decisões clínicas satisfatórias. Com esse objetivo, especificar a qualidade requerida para os procedimentos laboratoriais é um pré-requisito necessário para implantar uma efetiva gestão da qualidade. A [figura 4](#) apresenta esquematicamente o papel central das especificações da qualidade no gerenciamento da qualidade nos laboratórios clínicos.



Figura 4: Papel central das especificações da qualidade na gestão da qualidade nos laboratórios clínicos (adaptado de Fraser, C.)<sup>8</sup>.

Especificações da qualidade para o erro total de um ensaio definem a variação máxima aceitável em um determinado resultado laboratorial, gerada a partir dos efeitos combinados dos erros aleatórios e sistemáticos<sup>2</sup>. Limites de erro total definem o quanto os resultados para amostras de pacientes devem se aproximar dos valores alvo ("designados") visando a um desempenho aceitável clinicamente para esses ensaios laboratoriais.

Especificações da qualidade são muitas vezes expressas em termos de erro total, porém podem também ser estratificadas em termos de erro aleatório e sistemático. Esses requisitos de desempenho analítico são extremamente importantes para o laboratório clínico, podendo ter diversas aplicações.

Especificações da qualidade podem ser utilizadas em, por exemplo:

- Seleção de novos métodos e/ou sistemas analíticos;
- Validação (avaliação de desempenho) de novos métodos analíticos;
- Padronização de sistema de controle da qualidade analítica;
- Avaliação de resultados de controle de qualidade interno;
- Avaliação de resultados de ensaios de proficiência.

A figura 5 representa o papel destacado das especificações da qualidade no processo analítico, desde a seleção de um método laboratorial até o monitoramento de desempenho desse método após implantação na rotina dos laboratórios clínicos.

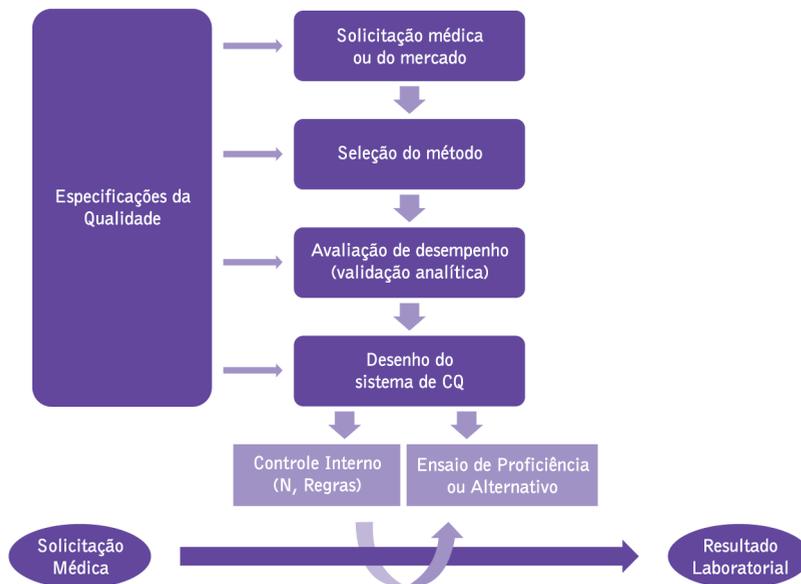


Figura 5: Especificações da qualidade e o processo analítico nos laboratórios clínicos.

## SELEÇÃO DE NOVOS MÉTODOS E SISTEMAS ANALÍTICOS

O sucesso na introdução de uma nova tecnologia está ancorado num bom planejamento, na perspectiva da aplicação clínica que resultará dessa implantação, na condução correta da fase de seleção e avaliação do novo sistema analítico, na padronização para o seu desenvolvimento, na capacitação dos responsáveis pela sua execução e na ampla comunicação do novo protocolo implantado<sup>9</sup>. Nesse sentido, a seleção de novos métodos e/ou sistemas analíticos é uma etapa importante quando se objetiva introduzir uma nova metodologia na rotina e um procedimento essencial para que o laboratório clínico assegure o atendimento aos requisitos de seus clientes.

Para que um método laboratorial tenha utilidade clínica, este deve preencher alguns requisitos básicos que garantam a confiabilidade dos resultados obtidos em amostras de pacientes<sup>9</sup>. Esses requisitos relacionados podem ser traduzidos como as especificações da qualidade exigidas do método analítico, isto é, suas características de desempenho (imprecisão e inexatidão, principalmente). Mas, como selecionar um método/sistema analítico baseado no atendimento de especificações da qualidade antes mesmo de validar esse desempenho nas condições de uso?

Para este fim podem-se citar três opções:

1. Realização de estudos experimentais: o ideal é avaliar essas características a partir de estudos experimentais para estimar se os achados práticos podem subsidiar uma tomada de decisão – se o seu desempenho corresponde às necessidades médicas para o uso do sistema analítico em questão. Esse estudo é similar a uma validação e permite avaliar as principais características de desempenho, além de compará-lo com o sistema em uso, quando se trata de uma alteração em processo já consolidado.

2. Avaliação de desempenho frente a resultados de ensaio de proficiência: o ideal é que essa seja apenas uma análise prévia e genérica do desempenho de sistemas analíticos disponíveis a partir de resumos estatísticos que demonstrem a proporção de variabilidade entre diferentes sistemas analíticos. Contudo, deve-se ter em conta que os valores de variabilidade (coeficiente de variação, CV) ali apresentados tendem a ser menores na rotina de um laboratório, pela própria natureza dos dados. Dados de comparação interlaboratorial tendem a ter uma maior variabilidade que os obtidos dentro de um único laboratório por incluir a contribuição de erro total dos processos de diversos laboratórios<sup>9</sup>.

3. Avaliação de desempenho frente a dados fornecidos pelo fabricante: os fabricantes disponibilizam para seus reagentes/kits diagnósticos e sistemas analíticos dados de estudos de desempenho. Esse é um dado relevante e complementar à avaliação de um sistema analítico. Considera-se prudente analisar criticamente essas informações frente a estudos científicos disponíveis na literatura, caso pertinentes e disponíveis. Esse cuidado pode ampliar a segurança e assertividade do processo de seleção de um novo método visando a verificar suas potencialidades em atender a especificações da qualidade desejadas, em razão de possíveis ponderações e potenciais conflitos de interesse inerentes aos dados fornecidos pelos fabricantes de kits diagnósticos e/ou sistemas analíticos. Uma motivação adicional para que tais dados sejam avaliados com atenção se deve ao fato de que estes são gerados em condições analíticas que podem ser diferentes das condições de uso no laboratório clínico (e essas condições, em sua totalidade, não são usualmente declaradas junto aos dados fornecidos pelos fabricantes).

Independentemente de qualquer ponderação ou premissa adicional, considera-se pertinente utilizar as especificações da qualidade já no momento de selecionar um novo método ou sistema analítico, visto que esse cuidado pode agregar valor ao processo de implantação desses métodos/sistemas no laboratório, com ganhos potenciais em termos de tempo, assertividade e utilização de recursos.

## VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

A avaliação de desempenho de um processo (um novo ensaio, uma nova sistemática de análise, novo kit reagente etc) a ser implantado na rotina de um laboratório clínico é uma etapa indispensável para assegurar o atendimento dos requisitos dos clientes e, em última análise, a relevância clínica dos resultados laboratoriais gerados.

A validação do desempenho de um processo e a sua aprovação para utilização na rotina consistem em avaliar o seu nível de erros frente a uma determinada especificação de qualidade. A validação analítica de ensaios laboratoriais foi explorada com profundidade no capítulo II do volume I desta coleção<sup>10</sup>.

Em um estudo de validação, o erro aleatório é geralmente estimado por um estudo de precisão<sup>11,12,13</sup>. Esse estudo consiste em processar uma amostra biológica por várias vezes no mesmo sistema analítico, em uma única batelada (precisão "intra-ensaio") ou em diferentes bateladas (precisão "inter-ensaio").

Na validação, o erro sistemático é geralmente estimado por uma comparação de métodos<sup>11,13,14</sup>. A comparação de métodos consiste em processar as mesmas amostras biológicas em dois sistemas/métodos analíticos diferentes, um deles considerado "método de referência" ou "comparativo" (método já utilizado na rotina pelo laboratório, previamente validado), e o outro, "método teste". Os resultados gerados pelos dois métodos/sistemas (referência/comparativo e teste) são processados estatisticamente mediante análise de regressão. O modelo matemático produzido na análise de regressão é utilizado para calcular o erro sistemático<sup>13,15</sup>.

Associando os erros aleatórios e sistemáticos obtidos para o método em estudo, pode-se avaliar o erro total frente à especificação da qualidade a ser atendida. Uma forma prática de avaliar a aceitabilidade ou não do método em estudo para implantação na rotina é possibilitada mediante gráficos de análise/decisão de desempenho do método ("Method Decision Chart")<sup>13,15</sup>.

O gráfico de decisão classifica o desempenho do método analítico em estudo frente às características de desempenho (inexatidão e imprecisão) obtidas durante os estudos de validação. Essas métricas devem ser ponderadas frente à especificação da qualidade a ser atendida, gerando níveis de inexatidão e imprecisão máximos permitidos e, baseado no ponto de operação apresentado pelo método (uma relação do seu atual nível de imprecisão e inexatidão), classifica-se o desempenho global do ensaio laboratorial em estudo como: excelente, bom, regular ou inaceitável (baseado em frações do erro total máximo permitido). A figura 6 apresenta um modelo de gráfico de decisão<sup>13</sup>.

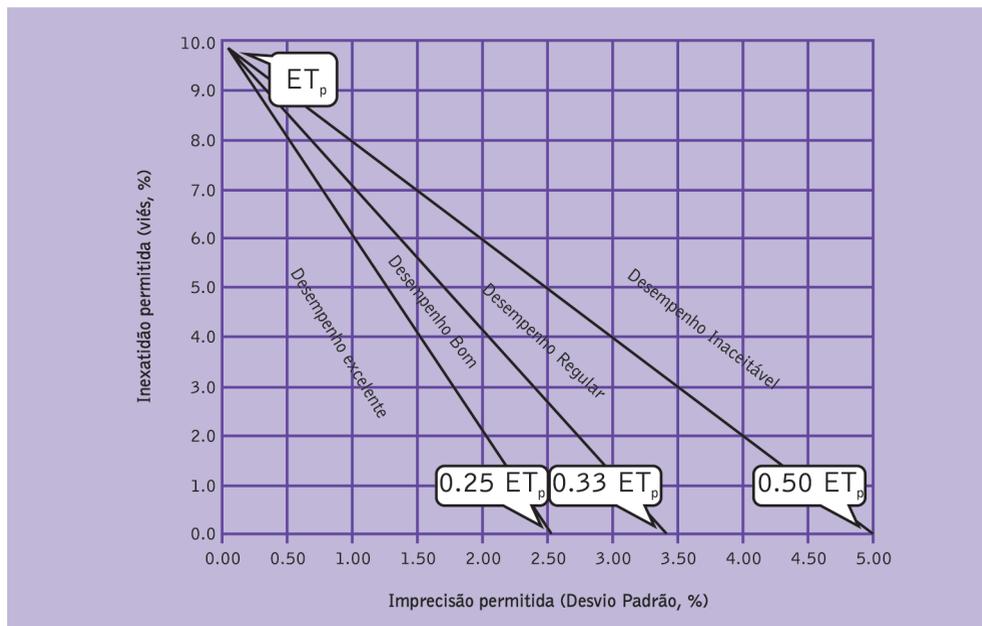


Figura 6: Gráfico de Análise de Desempenho ("Medical decision chart"), classificando o nível de desempenho do método mediante imprecisão, inexatidão e especificação da qualidade a ser atendida<sup>13</sup>.

## PADRONIZAÇÃO DO CONTROLE INTERNO

A padronização do controle interno é uma das etapas mais importantes do gerenciamento da qualidade nos laboratórios clínicos. A adequada definição da sistemática de controle interno depende do monitoramento do atendimento às especificações da qualidade para cada ensaio analítico e, consequentemente, da relevância clínica dos resultados laboratoriais gerados<sup>2</sup>. Assim, as especificações da qualidade são os norteadores na definição da sistemática de controle interno a ser empregada para cada ensaio laboratorial.

A estratégia de controle, ou o "desenho" a ser utilizado, inclui definir as regras de controle, o número de materiais de controle e o número de corridas analíticas. Existem várias abordagens disponíveis para definir a estratégia a partir das especificações da qualidade, entre elas:

- Cálculo do "erro sistemático crítico" para a definição da estratégia de controle por meio das tabelas de seleção de regras de controle;
- Cálculo do "erro sistemático crítico" e utilização com os "gráficos de poder" para a definição da estratégia de controle por meio dos gráficos "OPSpecs";
- Utilização da métrica-sigma.

Essas estratégias serão detalhadas no capítulo III deste volume. A seguir serão tratados alguns aspectos teóricos referentes à métrica do erro sistemático crítico, “gráficos de poder” e gráficos “OPSpecs”.

### ERRO SISTEMÁTICO CRÍTICO

A partir da especificação da qualidade e dos dados de desempenho do ensaio, pode-se obter uma importante métrica, denominada “Erro sistemático crítico” (“ $\Delta ES_c$ ” ou simplesmente “ $ES_c$ ”).

Esse é considerado o melhor indicador individual de desempenho do método analítico relacionado ao atendimento de especificações da qualidade<sup>2</sup> e tem importância destacada no desenho de um sistema de controle de qualidade analítico<sup>16</sup>. A partir dele, determina-se o número de desvios padrões que a média dos dados pode variar antes que mais de 5% dos resultados excedam os limites de erro total permitido (especificações da qualidade).

Ele pode ser calculado mediante a seguinte expressão matemática apresentada na figura 7.

$$\Delta ES_c = [(ET_p - | ES_a |)/DP] - 1,65$$

Onde:

$\Delta ES_c$  = Erro sistemático crítico

$ET_p$  = Erro total analítico permitido

$ES_a$  = Inexatidão analítica (Bias, viés)

DP = Desvio Padrão (imprecisão)

1,65 = 90% dos dados (múltiplos de DP para incluir 90% dos dados da distribuição)

Figura 7: expressão matemática do erro sistemático crítico.

O erro sistemático crítico agrega, em uma métrica única, quatro importantes informações (média observada, desvio padrão, valor alvo/meta e erro total), que indicam “onde o processo está relativamente e onde precisa estar” em termos de desempenho analítico<sup>2</sup>, conforme exemplo apresentado na figura 8.

Dados	Cálculo $ES_c$
- Ensaio: AST (TGO)	$[(7,6\% * 100) -  100 - 98 ] / 1,5 - 1,65$
- Material: material de controle comercial	$[(7,6 - 2) / 1,5] - 1,65$
- Valor alvo (referência): 98,0 U/L	$ES_c = 2,1$
- Média observada: 100,0 U/L	
- DP obtido: 1,5 U/L	
- $ET_p$ (especificação): 7,6%	
	<b>Interpretação</b>
	A média dos resultados do material de controle pode alterar-se somente 2,1 desvios padrões antes de exceder significativamente a especificação da qualidade baseada em variação biológica ótima (7,6%).

Figura 8: exemplo do cálculo do erro sistemático crítico

Nesse exemplo, usou-se uma especificação ( $ET_p$ ) obtida por variação biológica desejada, o desvio padrão obtido pelo laboratório e estimou-se o erro sistemático ( $ES_a$ ) pela diferença da média obtida no laboratório e o valor declarado pelo fabricante. A estimativa do erro sistemático poderia ser obtida de estudo de exatidão ou de dados de ensaio de proficiência, o que conforme a origem do dado fornecido pelo fabricante do controle poderia oferecer um dado mais real para o material.

GRÁFICOS DE PODER<sup>17</sup>

Os gráficos de poder (*power function graphs*) utilizam os dados de erro sistemático crítico para determinar quais são as melhores regras de controle a serem utilizadas para cada ensaio laboratorial (figura 9). Esses gráficos representam as características de desempenho das regras de controle, e permitem a seleção de regras que maximizem o potencial de detecção de erros do controle interno, alinhado a uma probabilidade não significativa de falsa rejeição de bateladas.

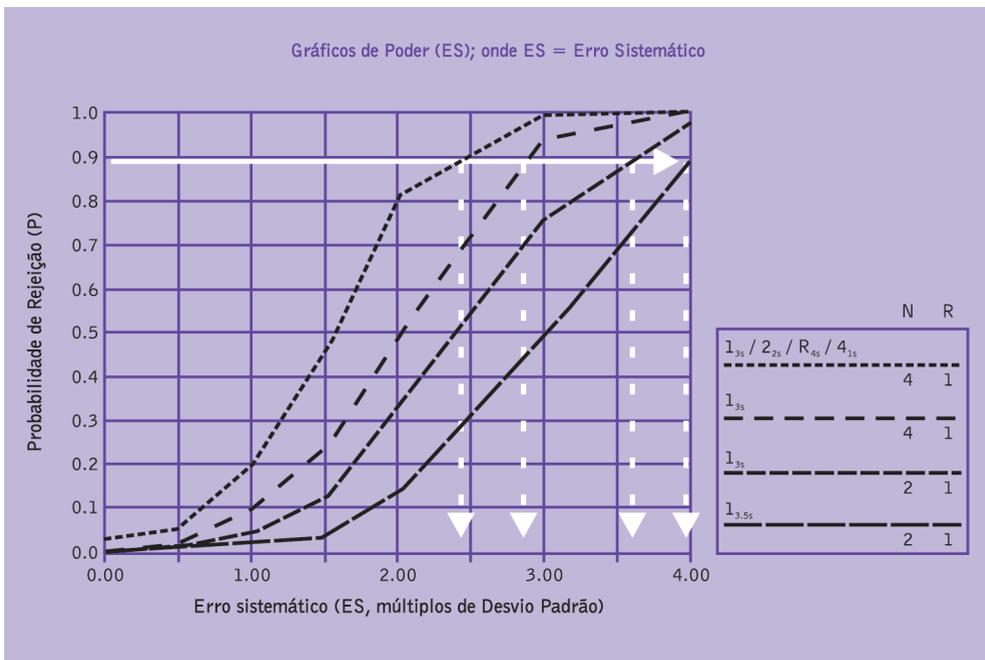


Figura 9: Exemplo de gráfico de poder, relacionando o desempenho do ensaio analítico frente às especificações da qualidade (erro sistemático crítico) com o potencial de diferentes estratégias de regras de controle, identificando seu potencial de detecção de erros ( $P_{ed}$ ) e falsa rejeição ( $P_{fr}$ ).

**Probabilidade de detecção de erros ( $P_{ed}$ ):** A probabilidade de detecção de erros é uma característica de desempenho do procedimento de controle que descreve a probabilidade de se rejeitar uma batelada analítica quando esses resultados contêm erros em adição à imprecisão inerente ao procedimento. Idealmente, esta métrica deve ser igual a 1,0 (100% dos erros serão detectados pelo sistema de controle de qualidade), mas comumente valores superiores a 0,90 (90%) são considerados aceitáveis.

**Probabilidade de falsa rejeição ( $P_{fr}$ ):** A probabilidade de falsa rejeição é uma característica de desempenho do procedimento de controle que descreve a probabilidade de se rejeitar uma batelada analítica quando não existem erros nos seus resultados, exceto a imprecisão inerente ao procedimento. Idealmente, essa métrica deve ser igual a 0,0 (100% dos erros detectados pelo sistema de controle são verdadeiros), mas comumente valores inferiores a 0,05 (5%) são considerados aceitáveis.

A partir desse gráfico é possível visualizar e selecionar a melhor estratégia de controle baseada nas probabilidades de detecção de erros e de falsa rejeição de corridas analíticas de cada estratégia. A partir desses dados, pode-se construir um gráfico "OPSpecs", que é definido para uma especificação da qualidade e um determinado nível de detecção de erros. Alternativamente ao gráficos "OPSpecs", pode-se utilizar as tabelas de seleção de estratégias de controle de qualidade, conforme detalhado no capítulo III deste volume.

### GRÁFICOS DE ESPECIFICAÇÕES OPERACIONAIS DE PROCESSO (GRÁFICOS OPSpecs)

O gráfico "OPSpecs" demonstra a relação entre a qualidade requerida para o ensaio e a imprecisão, a inexactidão e a estratégia de controle interno para que esse nível de qualidade seja obtido nas condições atuais de desempenho do processo. Cada gráfico OPSpecs é preparado especificamente para uma especificação da qualidade (erro total permitido) e para um determinado nível de detecção de erros (por exemplo, 90% de probabilidade de detecção dos erros pela estratégia de controle).

Como ele é definido em escala de imprecisão *versus* inexactidão, permite que sejam inseridos dados do desempenho atual (erro aleatório e sistemático) para obter as estratégias de controle mais adequadas para monitorar o desempenho do ensaio (linhas previamente padronizadas no gráfico, relacionadas em uma tabela que geralmente vem acompanhando esse gráfico), relacionadas ao percentual de falsa rejeição previsto para cada estratégia de controle (regra, número de níveis de controle e número de corridas analíticas). Os gráficos OPSpecs podem ser gerados com utilização de um *software* específico ou mediante ferramentas disponíveis na web (<http://www.westgard.com/calculators/normcalc.htm>). A *figura 10* apresenta um exemplo de gráfico OPSpecs.

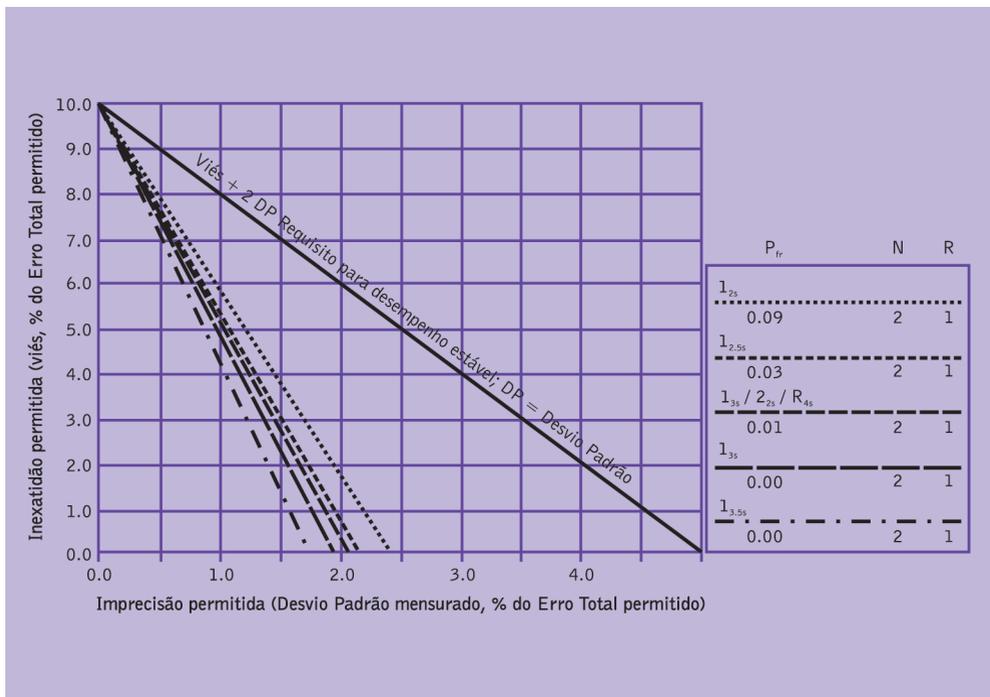


Figura 10: Exemplo de gráfico OPSpecs para definição de estratégia de controle da qualidade, considerando 10% como especificação da qualidade e 90% de potencial de detecção de erros (fonte: [www.westgard.com](http://www.westgard.com)).

A utilização dos gráficos OPSpecs na seleção de estratégias de controle de qualidade serão discutidas no capítulo III deste volume.

Num “controle de qualidade baseado em desempenho”, ou seja, aquele definido com base em especificações da qualidade e características de desempenho do processo, a seleção de especificações da qualidade é essencial para a definição e padronização de um controle interno mais efetivo na detecção de desempenho e estabilidade do método analítico sob avaliação.

### MONITORAÇÃO DE CONTROLE INTERNO E ENSAIO DE PROFICIÊNCIA

Após a seleção criteriosa de novas metodologias, validação dos processos e padronização do controle interno com base em especificações da qualidade, deve-se monitorar o desempenho dos processos com base nos resultados obtidos no controle interno e em participação em ensaio de proficiência. Essa monitoração se dá pela comparação dos resultados obtidos frente às especificações da qualidade definidas.

Ou ainda, para processos já consolidados sem uma prévia especificação da qualidade, a avaliação de resultados do controle interno e do ensaio de proficiência auxilia na definição de especificações da qualidade condizentes com a realidade dos processos e numa primeira avaliação da necessidade de melhorias nos processos para alcançar níveis de qualidade desejados.

Os dados do controle interno demonstram a reprodutibilidade do processo, o que permite avaliar o erro aleatório (imprecisão), enquanto o ensaio de proficiência permite avaliar o erro total e o erro sistemático obtido frente ao especificado.

A qualidade dessa monitoração depende da sistemática de controle interno adotada, o que remete à necessidade de adotar práticas eficientes de controle interno, conforme discussão apresentada no capítulo III deste volume. Está relacionada também à seleção de ensaios de proficiência condizentes com as demandas do laboratório e sua correta utilização, conforme detalhadamente descrito no capítulo II deste volume.

Uma sistemática simples de monitoração dessas duas ferramentas de controle é detalhada na seção “Rotina de Análise e Registros” do capítulo II deste volume. Estes também podem ser monitorados por indicadores de desempenho, conforme tratado no capítulo V do volume I desta coleção<sup>1</sup>.

Conforme comentado até este momento, as especificações de qualidade são essenciais aos laboratórios clínicos e podem ter diferentes e importantes aplicações. Mas, como obter especificações de desempenho confiáveis? Que especificações de qualidade estão usualmente disponíveis e quais as suas bases conceituais?

## BASES PARA DETERMINAÇÃO

Provavelmente o maior desafio para os laboratórios clínicos na utilização de especificações da qualidade está na obtenção de especificações confiáveis e adequadas a cada situação.

A definição de especificações de qualidade ainda é um tema permanente de estudo e debate<sup>2</sup>. Textos de medicina laboratorial abrangem o tema e a literatura científica possui vários artigos sobre os prós e contras das várias recomendações conflitantes nesse sentido. Conferências especiais sobre o assunto também ocorreram. Mesmo com tanta informação disponível, decidir sobre quais modelos ou bases de especificações de desempenho são adequados e quais podem representar problemas continua a ser uma tarefa desafiadora.

A [figura 11](#) apresenta de forma esquemática as fontes usualmente disponíveis para obtenção de especificações da qualidade para os ensaios laboratoriais.

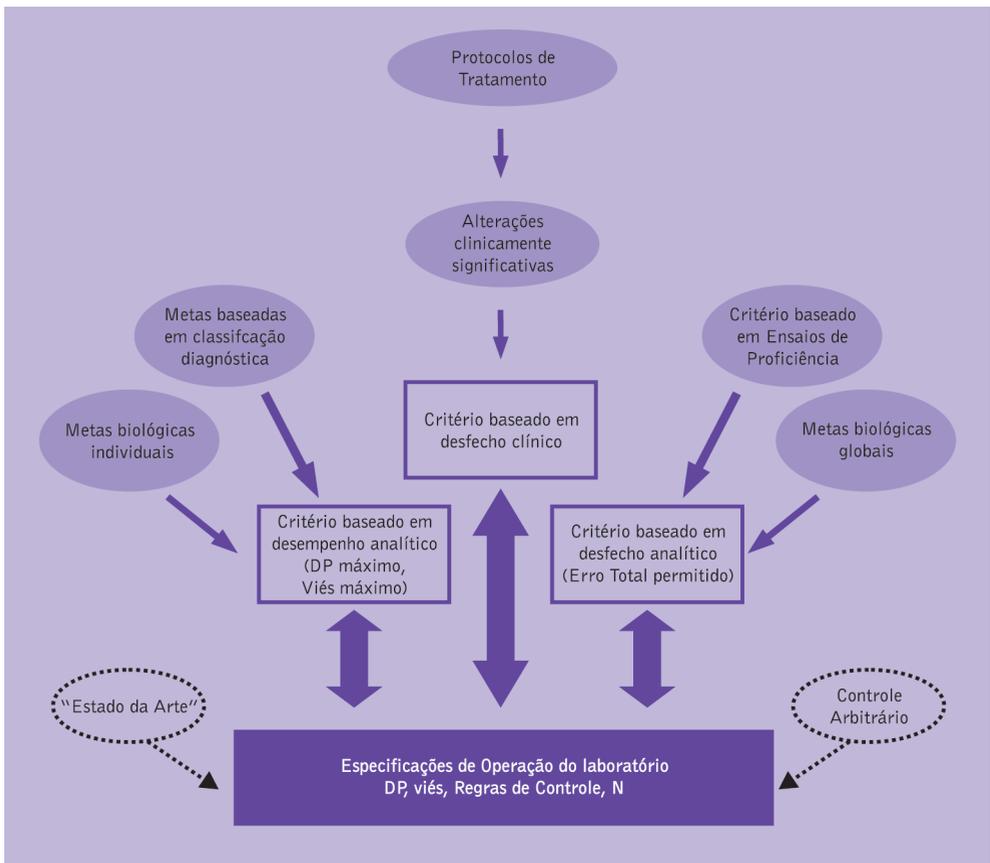


Figura 11: Fontes de especificações da qualidade para os ensaios laboratoriais e suas bases teóricas<sup>13</sup>.

Especificações da qualidade devem ser solidamente baseadas em requisitos clínicos e serem passíveis de utilização em todos os laboratórios clínicos, independentemente de seu porte, tipo ou localização; devem ser geradas utilizando modelos de fácil compreensão e amplamente aceitos pelos profissionais que atuam no segmento de Medicina Laboratorial<sup>2</sup>.

Em abril de 1999, em Estocolmo/Suécia, foi realizada uma conferência denominada "Strategies to set Global Quality Specifications in Laboratory Medicine". O objetivo principal desse evento foi o de obter consenso mundial com relação às estratégias para seleção e utilização de especificações da qualidade em Medicina Laboratorial. A conferência de Estocolmo foi uma ação conjunta da "The International Union of Pure and Applied Chemistry" (IUPAC), "The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine" (IFCC) e a Organização Mundial da Saúde (OMS). O evento contou com mais de 100 participantes, representando 27 países, que apresentaram suas publicações sobre modelos para definição de especificações da qualidade, em 22 apresentações formais<sup>18</sup>. A conferência de Estocolmo atingiu o seu objetivo: os documentos e a declaração de consenso foram publicados em uma edição especial do "Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation". A declaração de consenso definiu os modelos disponíveis dentro de uma estrutura hierárquica, conforme apresentado na [tabela 1](#).

Tabela 1: Hierarquia de estratégias para definição de especificações da qualidade<sup>2</sup>.

Ordem	Estratégia	Subclasses
1	Avaliação do efeito do desempenho analítico em tomadas de decisão clínica específicas	Especificações da qualidade em situações clínicas específicas
2	Avaliação do efeito do desempenho analítico em decisões clínicas genéricas	Especificações da qualidade genéricas baseadas em variação biológica Especificações da qualidade genéricas baseadas em opiniões médicas
3	Recomendações profissionais	Protocolos de grupos especialistas nacionais ou internacionais Protocolos de especialistas, individuais ou pertencentes a grupos institucionais
4	Especificações da qualidade definidas por legislação ou provedores de ensaios de comparação interlaboratorial	Especificações da qualidade definidas por legislação específica e/ou órgãos reguladores Especificações da qualidade propostas por provedores de ensaios de proficiência ou outras comparações interlaboratoriais
5	Dados publicados anteriormente, considerados "estado da arte"	Dados publicados originados de programas de ensaios de proficiência ou outras comparações interlaboratoriais Dados publicados originados de estudos sobre metodologias individuais

As estratégias foram hierarquizadas de acordo com o seu grau de atendimento aos requisitos clínicos. Para escolher um modelo para a especificação dos erros analíticos máximos desejáveis, deve-se sempre que viável selecionar a estratégia com a mais elevada posição hierárquica.

A seguir são discutidas com maior profundidade as especificações da qualidade baseadas em critérios clínicos e também as baseadas em aspectos biológicos (variação biológica), visto serem estas as mais bem posicionadas hierarquicamente segundo o consenso de Estocolmo<sup>19</sup>.

### CRITÉRIOS CLÍNICOS ESPECÍFICOS

Quando definidas e disponíveis para situações ou utilizações clínicas específicas, as especificações da qualidade baseadas em critérios clínicos são as fontes de escolha, de maior valor, segundo a hierarquia de Estocolmo.

Idealmente, especificações da qualidade devem ser derivadas do efeito quantitativo do desempenho analítico em decisões clínicas específicas. Assim, para todos os ensaios e situações clínicas deveriam ser definidas especificações da qualidade diretamente relacionadas a desfechos clínicos. Evidentemente, essa abordagem é de difícil execução e, conseqüentemente, especificações da qualidade obtidas por essa abordagem estão disponíveis para poucos ensaios e limitadas a um número reduzido de situações clínicas<sup>9</sup>.

Segundo a literatura<sup>20</sup>, os princípios para avaliação do desempenho analítico em tomada de decisão clínica específica devem:

- Inserir a descrição da situação clínica e dos resultados clínicos;
- Estabelecer as metas de desempenho analítico para cada situação clínica;
- Definir e medir os desfechos clínicos, os resultados econômicos e a qualidade de vida resultante;
- Possibilitar o uso de métricas para quantificar a relação entre as especificações da qualidade e as evidências clínicas;
- Descrever o desempenho analítico em termos de erro total;
- Avaliar a influência analítica nos resultados clínicos;
- Compreender o aumento dos desvios de pontos de decisão médica que sejam consequentes a aumento nos erros (erro total, erro sistemático e erro aleatório), e calcular os impactos nos resultados clínicos decorrentes de cada incremento de erro;
- Estimar as relações entre os desfechos clínicos indesejáveis e os erros relacionados;
- Definir como erro total aceitável o grau de associação entre o erro analítico e o desvio máximo aceitável do desfecho clínico.

Estratégias originadas na Escandinávia<sup>21</sup> têm demonstrado como estimativas matemáticas podem ser realizadas para vários ensaios em diferentes situações clínicas. Outros autores, destacadamente Klee<sup>22</sup>, têm produzido estudos detalhados utilizando abordagens similares.

### VARIAÇÃO BIOLÓGICA

Essa é a base proposta pelo consenso de Estocolmo aplicada com maior sucesso e que tem a preferência da maioria dos especialistas. Na hierarquia proposta no consenso, ela ocupa a posição imediatamente abaixo do modelo de avaliação do efeito do desempenho analítico em decisões clínicas específicas, que é considerado o modelo ideal para definição das especificações da qualidade, por atender de forma mais integral os requisitos clínicos. Como o modelo clínico é de difícil aplicação prática e tem abrangência limitada, a aplicação da estratégia baseada em variação biológica tem sido a opção de escolha para a maioria das situações nos laboratórios clínicos e a mais amplamente utilizada em estudos científicos.

A **tabela 2** apresenta os três níveis de especificação propostos com base na variação biológica, onde o nível desejado é o desempenho original para o erro, o nível ótimo é o mais exigente, que deve ser utilizado para ensaios que atendem facilmente à especificação original, com metodologias/tecnologias atualmente disponíveis, e o nível mínimo, que deve ser utilizado para ensaios que ainda não atendem à especificação original com as metodologias/tecnologias atualmente disponíveis.

Nível	Erro Aleatório (EA)	Erro Sistemático (ES)	Erro Total (ET)
Ótimo	$\leq 0,25CV_1$	$\leq 0,125(CV_1^2 + CV_6^2)^{1/2}$	$\leq 1,65(0,25CV_1) + 0,125(CV_1^2 + CV_6^2)^{1/2}$
Desejável	$\leq 0,50CV_1$	$\leq 0,250(CV_1^2 + CV_6^2)^{1/2}$	$\leq 1,65(0,50CV_1) + 0,250(CV_1^2 + CV_6^2)^{1/2}$
Mínimo	$\leq 0,75CV_1$	$\leq 0,375(CV_1^2 + CV_6^2)^{1/2}$	$\leq 1,65(0,75CV_1) + 0,375(CV_1^2 + CV_6^2)^{1/2}$

CV<sub>1</sub> = Variação biológica intra-indivíduo; CV<sub>6</sub> = Variação biológica inter-indivíduo  
 1,65 = 90% dos dados (múltiplos de DP para incluir 90% dos dados da distribuição)

Especificações da qualidade para imprecisão, inexactidão e erro total baseadas em variação biológica estão disponíveis na literatura<sup>8,23,24</sup>. Dados de variação biológica intra e inter-indivíduo estão disponíveis para múltiplos ensaios e permitem o cálculo dos três níveis de especificações.

### Erro Aleatório:

Conforme relata C. Fraser<sup>8</sup>, todos os ensaios realizados nos laboratórios clínicos variam inerentemente devido a variação pré-analítica, variação analítica e variação biológica intra-individual. Essas variações são todas randômicas e, tendo uma tendência à distribuição gaussiana de dados, podem ter sua magnitude de dispersão descrita em termos de desvio padrão (DP).

Uma baixa imprecisão reduz a variabilidade inerente a cada resultado laboratorial. Se o ensaio laboratorial em questão possui baixo nível de imprecisão, pode-se implantar um sistema de controle de qualidade interno menos exigente em termos de número de amostras controle e/ou regras de controle, pois assim aumenta-se a probabilidade de detecção de erros e diminui-se a probabilidade de falsa rejeição das bateladas. Entretanto, uma questão fundamental permanece: idealmente, quão baixa deve ser a imprecisão de um método?

Está descrito na literatura que à medida que a variação analítica aumenta igualmente se eleva o grau de variação adicionado a cada resultado laboratorial gerado por esse sistema e que essa elevação não é linear (figura 11). O conceito de que a variação analítica deve ser menor que a metade da variação biológica intra-individual foi desenvolvido há cerca de quatro décadas. Utilizando esse conceito, estudos demonstram que, se a variação analítica for inferior a 50% da variação biológica intra-individual média, a proporção de variabilidade adicionada ao resultado laboratorial teórico ("designado") seria cerca de 10%. Esse nível de acréscimo de 10% em termos de variabilidade ao resultado laboratorial pode ser considerado como aceitável<sup>8</sup> e leva a postular a especificação de qualidade desejável descrita na tabela 2.

Esse postulado em termos de especificação da qualidade para imprecisão analítica pode ser expandido, permitindo estratificar os níveis de desempenho dos métodos quanto ao atendimento destas especificações de desempenho, baseadas em variação biológica, com os três níveis distintos apresentados na tabela 2.

A figura 12 apresenta as especificações da qualidade para imprecisão baseadas em variação biológica, sinalizando a proporção de variabilidade adicionada ao resultado laboratorial como função da relação entre imprecisão analítica e variação intra-individual<sup>8</sup>.

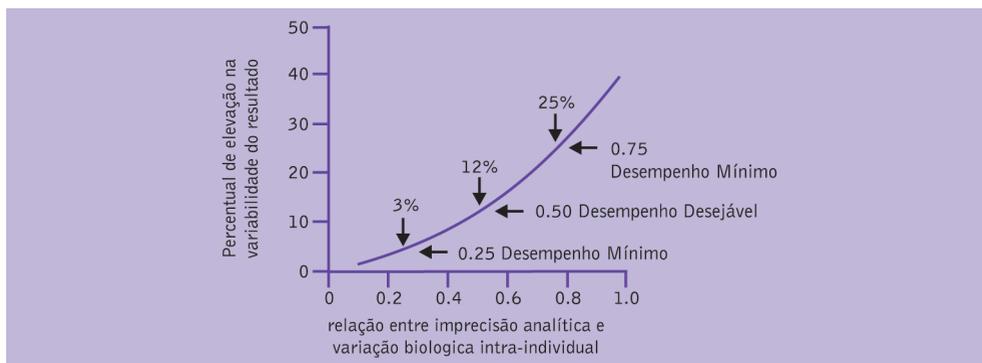


Figura 12: Especificações da qualidade para imprecisão analítica baseadas em variação biológica<sup>8</sup>.

**Erro Sistemático:**

Conforme relata C. Fraser<sup>8</sup>, um viés (*bias*) positivo aumenta o percentual de resultados acima do limite superior de referência e diminui o percentual de resultados abaixo do limite inferior do intervalo de referência do ensaio laboratorial em questão. Um viés negativo terá o mesmo efeito no sentido contrário do intervalo de referência do ensaio laboratorial.

Então, do ponto de vista clínico, o conceito fundamental para os laboratórios seria ter uma homogeneidade populacional para o ensaio a fim de permitir a utilização com efetividade de um único intervalo de referência. Isso possibilitaria que o paciente pudesse realizar seus exames em diferentes laboratórios sem acréscimo de desafios ao clínico em termos de interpretação desses resultados. Essa situação, evidentemente, é hipotética e idealizada, não sendo factível na ampla maioria das situações. Entretanto, de forma ao menos teórica, esse desafio seria menor, isto é, os métodos laboratoriais poderiam ser mais comparáveis se os mesmos apresentassem um nível mínimo de inexatidão. Adicionalmente, essa potencialidade seria ainda maximizada se, em caso de alteração de metodologias e/ou equipamentos, os intervalos de referência utilizados pelos laboratórios não sofressem alterações significativas.

Mas, mesmo com as ponderações anteriormente consideradas, qual o nível de inexatidão que poderia permitir, ao menos teoricamente, a transferência dos intervalos de referência dos ensaios ao longo do tempo e aspectos geográficos?

Os intervalos de referência são construídos a partir da variação biológica intra-individual ( $CV_i$ ) e da variação biológica inter-individual ( $CV_g$ ) e, se a imprecisão analítica for considerada negligenciável, essa variação biológica agrupada pode ser calculada como o somatório das variâncias desses dois componentes de variação biológica, mediante a equação:  $(CV_i^2 + CV_g^2)^{1/2}$ .

Para que seja possível a utilização dos mesmos intervalos de referência, a inexatidão analítica deveria ser inferior a 25% da variação biológica agrupada, descrita anteriormente. Essa relação pode ser representada na equação apresentada na *tabela 2* para o nível desejado.

Quando a relação acima é atendida, pode-se estimar então que 1,4% dos resultados estão fora de um dos limites de referência e 4,4% fora do outro limite. Assim, 0,8% do grupo está fora do intervalo de referência, diferente dos 5% que seriam esperados por definição (95% centrais da distribuição dos dados). A elevação no número de indivíduos fora do intervalo de referência é 0,8/5,0, isto é, 16% e, analogamente com a definição das especificações da qualidade para imprecisão desejável, esse nível é considerado como aceitável na literatura para uma especificação da qualidade genérica<sup>8</sup>.

Da forma semelhante ao anteriormente proposto para a imprecisão analítica, podem-se estratificar essas especificações de inexatidão baseadas em variação biológica nos três diferentes níveis de desempenho apresentados na *tabela 2*.

A *figura 13* apresenta as especificações da qualidade para inexatidão analítica baseadas em variação biológica, sinalizando a proporção de população fora dos limites de referência como uma função da relação entre o nível de inexatidão e a variação biológica agrupada<sup>8</sup>.

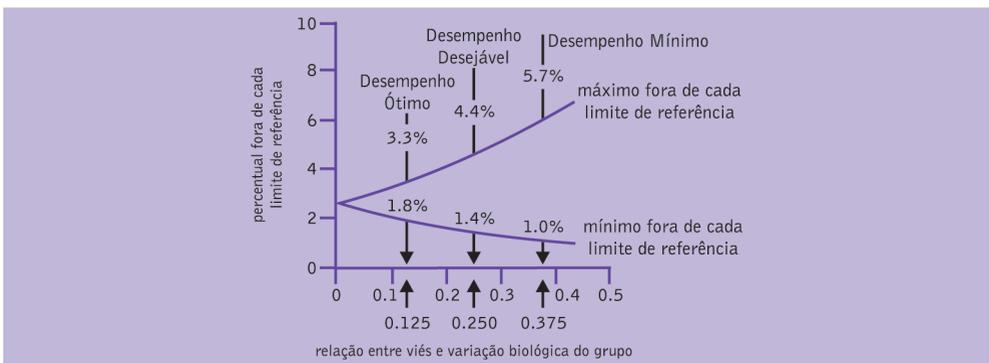


Figura 13: Especificações da qualidade para inexatidão analítica baseadas em variação biológica<sup>8</sup>.

### Erro total:

Utilizando as especificações da qualidade para imprecisão e inexatidão analíticas discutidas anteriormente e assumindo que o erro total analítico é uma composição dessas características de desempenho (figura 3), podem-se postular as especificações de qualidade genéricas para o erro total descritas na tabela 2.

## DESAFIOS DA IMPLANTAÇÃO

A especificação como tratada neste livro começou a ser discutida na década de 1960, mas ainda é um tema novo e que tende a evoluir muito nos próximos anos. Embora a Conferência de Estocolmo<sup>28</sup> tenha ocorrido há mais de 10 anos (1999) e muitos pesquisadores venham publicando intensamente a respeito deste tema, muitos desafios se apresentam, entre os quais podem-se citar:

- Inexistência de requisitos para todos os ensaios – a determinação de especificações pelas sociedades médicas ainda é pequena e restrita a situações específicas (como indicadores de risco cardiológico e de diabetes). Os requisitos propostos por ensaios de proficiência e comparações interlaboratoriais são restritos ao grupo de exames contemplados por esses programas. A maior lista disponível baseia-se em variação biológica e contempla pouco menos de 350 ensaios, o que está muito aquém da lista de ensaios realizados por um laboratório clínico<sup>25</sup>.
- Desconexão entre realidade e desempenho desejado<sup>3</sup> – as metodologias e sistemas analíticos em uso não foram inicialmente desenvolvidos para atender a tais requisitos e, muitas vezes, mesmo que em tese o desempenho esperado para o processo seja passível de atender a algum destes requisitos, a complexidade da implantação depende da aplicação de outras estratégias (p. ex. validação de método, calibração etc.), o que ainda não permite que alguns níveis de qualidade sejam alcançados.
- Dificuldade de escolha da base a ser adotada – para diversos ensaios há diferentes bases para especificação a serem analisadas pelo laboratório. Não há um consenso entre as bases, o que pode gerar especificações distintas para laboratórios que atuam num mesmo mercado.
- Atualização constante da literatura<sup>3</sup> – anualmente o grupo europeu atualiza a base de dados de variação biológica com as publicações mais recentes para ensaios já contemplados na lista e outros novos. Assim como as sociedades científicas, os provedores de ensaio de proficiência e demais fontes de especificação podem, a qualquer momento, atualizar tais dados, demandando aos laboratórios reverem as especificações já definidas.
- Ausência de requisitos legais ou normativas oficiais – na maior parte dos países, incluindo o Brasil, não existe nenhum requisito legal relacionado a este tipo de abordagem para a qualidade analítica, que defina um padrão mínimo no mercado a ser adotado por fabricantes e laboratórios. Assim, como não existe normatização por um fórum reconhecido ou entidades científicas representantes auxiliando o mercado e governo neste sentido.
- Variedade de uso clínico<sup>3</sup> – os requisitos também devem ser analisados frente ao seu propósito. Para um ensaio realizado para pesquisa ou ensino, um requisito mais exigente pode ser mais adequado frente a um mesmo ensaio realizado para fins de diagnóstico, monitoração ou triagem de pacientes. Nesse contexto, o laboratório deve identificar o uso do ensaio e pode decidir por critérios e processos distintos conforme o uso ou adotar sempre o mais restrito para a sua realidade.

Petersen e Fraser<sup>3</sup> citam também como limitações o desconhecimento por parte dos profissionais sobre o tema, mesmo com publicações datadas de 1963, e a hipótese defendida por alguns de que pacientes e médicos não seriam prejudicados pelo desempenho atual da fase analítica, o que torna desnecessária a definição de especificações para a qualidade.

Existe a premissa de que todas as estratégias e modelos propostos na conferência de Estocolmo possuem potencialidades e fragilidades reconhecidas. Dessa forma pode-se entender a definição de especificações da qualidade ainda como um tema em construção, sujeito a atualizações e ponderações.

Esses e outros fatores não enumerados acima desafiam os profissionais e diretores de laboratórios, frente à dificuldade natural de seleção dos requisitos corretos para atender a realidade laboratorial, como impõem uma agilidade a este processo, devido à rapidez com que o tema se movimentava (atualização de especificações existentes e novas fontes de especificação).

No cenário atual, os laboratórios devem definir e padronizar as especificações da qualidade de seus ensaios com a premissa de sempre priorizar fontes com hierarquia superior frente à proposta de Estocolmo. Especificações da qualidade com hierarquia inferior somente deverão ser utilizadas quando as superiores não estiverem disponíveis para o ensaio em questão. Isto é, fontes de especificação hierarquicamente inferiores (ou níveis de especificação menos exigentes) não devem ser utilizadas pelo laboratório como uma opção para "mascarar" o uso de tecnologia inferior ou de um processo operacional com deficiências.

## ESTRATÉGIAS DE IMPLANTAÇÃO

A implantação das especificações da qualidade pode ocorrer na introdução de novos processos ou seleção de novos sistemas analíticos, assim como pode ser implantada em processos já consolidados e em uso. A primeira situação é a ideal, contudo, é esperado que na maior parte dos casos ocorra uma especificação em processos em uso.

Para processos já consolidados, existem dados que permitem uma avaliação histórica do desempenho do processo e que ajudam a definir especificações coerentes com a realidade ("estado da arte"). Em novos processos/sistemas analíticos, a validação é fundamental para determinar o desempenho esperado frente às possibilidades de especificações.

Em linhas gerais, o laboratório deve ter uma estratégia definida para a implantação da especificação da qualidade para ensaios quantitativos que inclua:

**(A) Ensaios contemplados e cronograma:** especialmente em processos já consolidados pode ser interessante determinar a lista de ensaios quantitativos realizados pelo laboratório (por área, por exemplo) e definir um cronograma de implantação sequencial. Uma opção que pode ser mais produtiva, e gerar maior aprendizado, é começar pelo grupo de ensaios com maior facilidade de implantação (por exemplo: ensaios consolidados, com processo mais robustos e estáveis, para os quais tenha realizado validação do processo; que possuam controle interno e ensaio de proficiência, para os quais existam referências bibliográficas para a especificação da qualidade etc.);

**(B) Diretrizes e hierarquias para levantamento de dados e bases para especificação da qualidade:** requisitos para a seleção de dados do laboratório; se serão realizados estudos de precisão e exatidão, implantação ou monitoração prévia de controle interno e externo para o levantamento de dados de comportamento do processo do laboratório; quais destes serão priorizados; qual a hierarquia preferencial para as bases da especificação da qualidade; principais ponderações a serem feitas frente a tais dados e informações etc.;

**(C) Utilização:** é fundamental determinar para que fins serão utilizadas as especificações da qualidade (seleção de novas metodologias, validação de processos, padronização de controle interno, monitoração contínua do controle interno e ensaio de proficiência) e com base em que características de desempenho (erro total, erro aleatório e erro sistemático). Os possíveis usos são descritos na seção "uso e propósito" deste capítulo;

**(D) Responsabilidades:** pode ser necessário formar um comitê de discussão (principalmente numa fase inicial em que não há experiência sobre o tema), definir responsáveis pelo projeto e por partes dele (conforme o grupo de ensaios, demanda por levantamento de dados e realização de estudos, por exemplo). Definir o envolvimento da diretoria, principalmente frente a decisões críticas;

(E) Sistemática de monitoração e indicadores de desempenho: determinar qual a sistemática de monitoração do desempenho do processo e indicadores serão adotados, sua periodicidade, ações decorrentes (linha geral de ação e responsáveis) frente a desempenho insatisfatório. Indicadores relacionados são explorados no capítulo V do volume I dessa coleção<sup>1</sup>;

(F) Prazos para implantação e revisão dos requisitos. Em adição ao cronograma de implantação é fundamental determinar prazos para revisão e também razões para revisões não programadas. A constante atualização das bases para especificação da qualidade, o próprio movimento dos processos do laboratório e a demanda do mercado por processos melhores exigem a reavaliação periódica dos processos (por exemplo, a cada 2 anos). Existem ainda demandas oriundas da mudança do processo, troca de sistema analítico, implantação de melhorias que resultam em diferentes níveis de desempenho ou monitoração com resultado insatisfatório.

O exemplo 1 apresenta um plano simples para a implantação de especificações.

Uma sugestão de roteiro para implantação da especificação da qualidade é:

1. Levantar o desempenho atual do processo: análise do erro aleatório, erro sistemático e erro total. Essa informação pode vir de estudos de precisão (validação)<sup>10</sup>, estudos de exatidão, análise de resultados de controle interno e de ensaio de proficiência;
2. Levantar possíveis especificações da qualidade: verificar as literaturas disponíveis (ver seção “Bases para determinação de especificações” deste capítulo);
3. Avaliar o desempenho do processo, frente a possíveis especificações e a expectativa do laboratório e de seus clientes quanto à qualidade dos processos, para eleger requisitos coerentes com a realidade e demanda do laboratório;
4. Determinar as especificações da qualidade a serem adotadas, a sistemática de monitoração contínua e a periodicidade de revisão das mesmas;
5. Para processos consolidados, verificar o impacto da especificação da qualidade frente a definições do controle interno e adotar ações pertinentes. Detalhes sobre esta relação podem ser verificados em “Uso e propósito – padronização de controle interno” deste capítulo ou em “Estratégia e planejamento” do capítulo III deste volume. A revisão da especificação da qualidade também pode impactar nas conclusões de validações, exigindo uma análise deste impacto.

Na fase de avaliação, é possível que o laboratório identifique oportunidades de melhorias no processo ou ainda a necessidade de mudanças drásticas para alcançar um nível de qualidade compatível com o desejado. Nesse caso, tais melhorias e mudanças devem ser implantadas para a repetição da primeira etapa do roteiro e nova avaliação.

## ROTINA DE ANÁLISE E REGISTROS

A rotina para determinação de especificações da qualidade deve incluir uma análise do desempenho real do processo e o levantamento das possibilidades de especificações descritas na literatura. Tais dados permitirão a definição de parâmetros solidamente embasados.

Para essa determinação é sugerido o formulário para registro apresentado no exemplo 2. Os dados devem ser analisados por um corpo técnico que seja capaz de avaliar o impacto da especificação definida nas decisões clínicas que podem ser tomadas com base nos resultados obtidos pelo laboratório.

## DESEMPENHO REAL DO PROCESSO

Para determinar a especificação da qualidade de um determinado ensaio, o laboratório deve inicialmente levantar informações sobre o desempenho do seu processo, entre as quais podem-se citar:

1. Estudo de erro aleatório – o estudo do erro aleatório do processo, também conhecido como estudo de precisão, é comumente adotado em protocolos de validação. Modelos para este estudo são descritos no capítulo 2 do volume I desta coleção<sup>10</sup>;
2. Estudo de erro sistemático – o CLSI EP9<sup>14</sup> apresenta um protocolo para a determinação, baseado na análise de amostras de pacientes por um método de referência e o usado no laboratório. Para a realização deste estudo é requerido um método de referência para o ensaio, dispor dele para as análises necessárias e selecionar amostras com as características descritas para o estudo;
3. Estudo do erro total – o CLSI EP21<sup>5</sup> apresenta um protocolo para determinação do erro total baseado na análise de amostras de pacientes por um método de referência e o usado no laboratório. De forma similar ao requerido para o estudo do erro sistemático, para a realização desse estudo é necessário um método de referência para o ensaio, dispor dele para as análises necessárias e selecionar amostras com as características descritas para o estudo;
4. Estimativa do erro aleatório por controle interno – essa estimativa pode ser obtida diretamente pelo coeficiente de variação acumulado do controle interno. Nesse caso é interessante verificar a estabilidade dessa estimativa ao longo do tempo para garantir sua representatividade frente ao processo;
5. Estimativa do erro sistemático ou erro total por ensaio de proficiência – o erro sistemático pode ser estimado a cada rodada do ensaio de proficiência, conforme descrito no capítulo II deste volume, assim como a monitoração do erro total pode ser obtida a partir das dosagens individuais do ensaio de proficiência. Quando um laboratório realiza a monitoração do erro sistemático via ensaio de proficiência e há impossibilidade da sua estimação em uma rodada, pode optar por acompanhar o erro total (erro relativo de cada medida). Mediante a possibilidade de alterações do processo que impactam no erro sistemático (por exemplo de calibração, troca de lotes de reagentes e controles etc.), é imprescindível verificar a estabilidade dessa estimativa ao longo do tempo e garantir sua representatividade frente ao processo.

Em 2010, mais de 40 especialistas em qualidade laboratorial da Europa, de Israel e do Sul da África se reuniram na Itália para discutir diversos tópicos relacionados aos avanços laboratoriais, entre eles os relacionados ao uso da especificação da qualidade<sup>25</sup>. No grupo de discussão sobre o uso da variação biológica, todos informaram monitorar seu erro aleatório a partir do coeficiente de variação obtido no controle interno e seu erro total a partir de ensaio de proficiência. Quanto ao erro sistemático, metade o monitorava a partir do controle interno e a outra metade a partir de ensaio de proficiência.

Embora existam relatos de determinação do erro sistemático a partir de dados de controle interno, diretrizes para este fim precisam ser mais bem descritas na literatura, assim como as restrições relacionadas a esse uso. Uma restrição relacionada ao valor alvo de materiais de controle está relacionada à possibilidade de existir um viés (erro sistemático) permanente por conta do próprio reagente, o que interfere na estimação do erro sistemático por controle interno e por ensaio de proficiência<sup>3</sup>. Contudo, a eliminação desse viés depende de uma melhor padronização do reagente por conta do fabricante.

Outra questão que deve ser entendida é o impacto do efeito matriz nas estimativas de erro que podem ser obtidas com materiais de controle. Materiais manipulados podem apresentar efeito matriz frente a uma determinada metodologia ou sistema analítico, que se traduz em algum viés na medida obtida. Fabricantes de controles e provedores de ensaio de proficiência buscam sempre evitar tais efeitos, contudo, na sua presença apenas com a apresentação de valores obtidos para o sistema analítico em avaliação, eliminam a suspeita de algum viés relacionado. Quando dados demonstram resultados para diferentes sistemas analíticos, é possível avaliar a compatibilidade ou não de resultados de diferentes metodologias e sistemas analíticos, o que permite concluir sobre a ausência ou presença de efeito matriz.

A seguir são descritas análises da estimativa de erro baseadas no controle interno e ensaio de proficiência. Estas análises ajudam a determinar o desempenho real do processo e a avaliar sua estabilidade ao longo do tempo. A partir delas espera-se definir o nível de qualidade que se pode esperar do processo da forma como ele está implantado, o que ajudará a avaliar a real capacidade do laboratório atender à especificação da qualidade desejada. Estas análises também podem ser usadas na monitoração dos processos ao longo do tempo, o que é fundamental para a manutenção do nível de qualidade conquistada e para a futura reavaliação das especificações.

#### Análise histórica do controle interno (erro aleatório) e monitoração:

Essa análise pode basear-se exclusivamente no coeficiente de variação (CV) e deve considerar:

- Exclusivamente dados referentes ao processo atual – dados anteriores a uma alteração significativa do processo, como alteração do sistema analítico ou de algum componente importante do processo que possa impactar na sua variabilidade (reprodutibilidade) não devem constar neste estudo, por não representarem a realidade atual do processo;
- Dados de diferentes lotes de controle separados – não se devem misturar dados obtidos com diferentes lotes de controle, com o propósito inicial de verificar qualquer presença de oscilação relacionada ao lote. Quando diferentes controles são usados, é imprescindível identificá-los, visto que uma diferença no comportamento pode estar relacionada à sua procedência (diferente fabricante ou linha de produto);
- Identificar o tamanho da amostragem e adotar a maior amostragem possível – quanto mais dados acumulados de controle interno mais confiável é a estimativa da variabilidade. Da mesma forma, o acúmulo de dados tende a provocar pequenas reduções no coeficiente de variação, até que este se estabilize. Por essa razão, recomenda-se não usar o CV das primeiras vinte dosagens de um lote de controle e sim o CV acumulado;
- Segmentar por faixas de concentração – embora a análise possa ser feita em conjunto, é importante separar os dados por faixas de concentração similares do controle para ser possível identificar comportamento diferenciado, quando presente.

A figura 14 ilustra uma análise histórica de coeficiente de variação obtido em controle interno. Supondo um processo sem alterações durante os dois últimos anos, com o uso de um material de controle em dois níveis com troca de lotes a cada seis meses (acúmulo de cerca de 120 dados por lote), elaborou-se o gráfico de barras com os CVs acumulados. Observa-se que embora os CVs não sejam iguais, eles apresentam resultados próximos e abaixo de 5%. Embora o primeiro período analisado pareça ter um CV distinto e mais baixo que os demais, um simples teste estatístico (teste F) pode demonstrar que a diferença não é estatisticamente significativa.

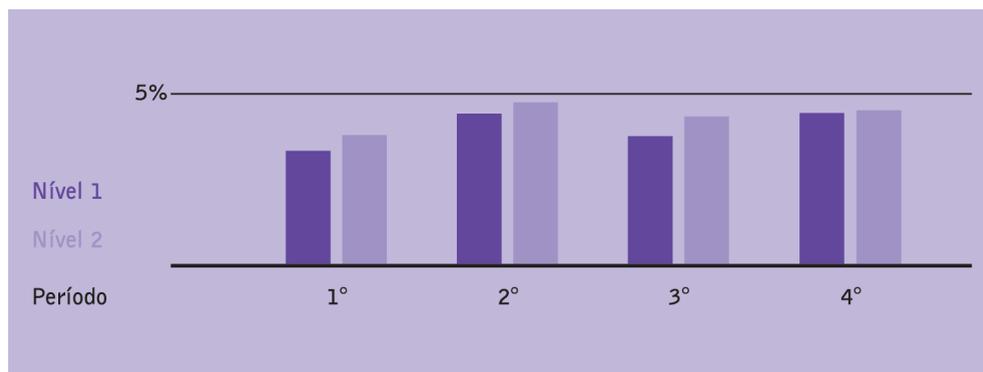


Figura 14: Modelo de acompanhamento do coeficiente de variação do controle interno.

### Análise histórica do ensaio de proficiência (erro total e erro sistemático) e monitoração:

A análise do desvio de um resultado individual pode ser usada para monitorar o erro total e o desvio médio de uma rodada (erro médio relativo) para monitorar o erro sistemático. A segunda opção só é possível quando adotado um ensaio de proficiência com múltiplos materiais por rodada. Nesse caso é possível fazer o acompanhamento simultâneo do erro total e sistemático, conforme proposto no gráfico apresentado no capítulo II deste volume (figura 9).

Nesta análise devem-se considerar alterações relevantes no processo ao longo do tempo. Embora as avaliações do ensaio de proficiência sejam comumente específicas para o sistema analítico, quando o dado é relevante e pode gerar alguma alteração no resultado, é importante que o laboratório tenha sinalizado desde quando os dados referem-se ao processo atual e quando alterações relevantes ocorreram. Quando ocorrerem alterações significativas do erro sistemático (mesmo que estes tenham ocorrido dentro de um nível aceitável) de uma rodada para outra, é fundamental que o laboratório identifique o possível impacto de alterações no processo que possam gerar tendências. Quando a monitoração é frente ao erro total, é importante considerar também que há um componente de erro aleatório nessa estimativa e que as mesmas ponderações descritas para a análise histórica do controle interno podem ser aplicadas.

Quando o laboratório participa de múltiplos ensaios de proficiência para um único ensaio, deve construir gráficos separados para cada programa e ponderar as especificidades de cada um e sua capacidade de detectar o erro. Deve-se considerar que a capacidade de detecção do erro pode variar conforme a especificidade do material, o modelo estatístico e os critérios de avaliação adotados. A elaboração de gráficos baseados no erro relativo, e não em índices baseados no critério do provedor, aumenta a capacidade de comparação entre os programas.

### Análise comparativa de erro total, erro sistemático e erro aleatório<sup>20</sup>

A análise histórica e a monitoração descritas anteriormente, com base no controle interno e ensaio de proficiência, tiveram o propósito único de levantar os dados reais do processo para compará-los individualmente com especificações da qualidade para o erro total, aleatório e sistemático definidos pelo laboratório. Mas há uma proposta de análise conjunta do erro aleatório e sistemático que permite “reequilibrar” essas duas componentes com base em uma especificação da qualidade definida exclusivamente com base no erro total.

Nesta proposta considera-se que a relação entre os erros se dá pela fórmula apresentada na figura 3. A flexibilização se dá pelo cálculo do erro total do laboratório com a substituição do erro aleatório e do erro sistemático estimados na fórmula. O valor obtido é então comparado ao erro total especificado, conforme exemplo apresentado na figura 15. Espera-se obter um erro total abaixo do especificado, sem uma preocupação pontual com o erro aleatório e o sistemático. Pode-se ainda considerar que a diferença entre o erro total real e o especificado é uma “folga” que pode cobrir um eventual aumento de um dos componentes de erro ou ainda ser subtraída de metas futuras.

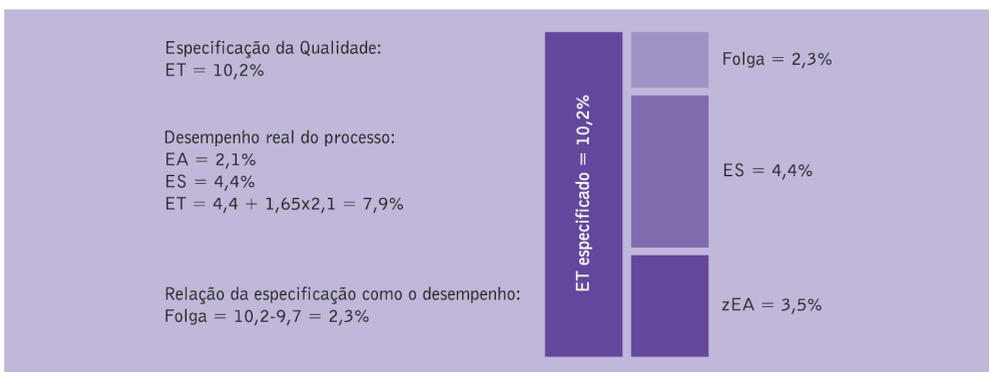


Figura 15: Exemplo de análise comparativa com base no erro total.

## ESPECIFICAÇÕES DA QUALIDADE DEFINIDAS NA LITERATURA

Inicialmente o laboratório deve definir as diretrizes para a determinação das especificações da qualidade, conforme descrito na seção “estratégias de implantação” deste capítulo. Entre as diretrizes, está a definição das bases para a especificação da qualidade e sua hierarquia de uso.

O modelo de registro proposto no exemplo 2 considera que independentemente da diretriz e da hierarquia definidas, o laboratório pode levantar todas as fontes de especificação publicadas para uma análise mais ampla das suas possibilidades. Nesse caso, o laboratório deve minimamente verificar a existência de parâmetros definidos com base na opinião médica, em variação biológica, em recomendação de especialistas, em legislação/regulamentação e por ensaio de proficiência.

## INTERPRETAÇÃO DE DADOS E AÇÕES DECORRENTES

A interpretação dos dados levantados sobre o comportamento histórico do processo analítico de um determinado ensaio e as recomendações de especificações da qualidade publicadas têm o propósito de definir metas de desempenho. Ou, num momento seguinte, reavaliar as metas já definidas e os resultados alcançados para promover a melhoria contínua.

Com base nesses dados o laboratório deve ponderar se o desempenho real do seu processo atende a um nível de qualidade desejado, frente a especificações propostas na literatura e avaliação técnica do impacto de tais requisitos nas decisões médicas ou conforme o uso previsto dos laudos gerados pelo laboratório.

Numa reavaliação planejada, os dados históricos de monitoração do desempenho do processo são fundamentais para verificar seu andamento frente às metas e sua real capacidade de absorver metas mais rígidas. Entretanto, uma reavaliação pode ser requerida antes da periodicidade planejada, mediante rejeição de resultados na monitoração contínua do processo.

No momento em que o laboratório levanta os dados necessários para definir ou reavaliar suas especificações da qualidade, pode encontrar alguma das situações descritas a seguir:

**(A)** Ausência de bases para a especificação da qualidade - Quando não existem especificações descritas na literatura nem base para determiná-las de outra forma (por exemplo: percepção de qualidade do corpo clínico atendido pelo laboratório ou experiência da própria equipe do laboratório frente ao nível de qualidade que atenda a seu público), uma opção é o laboratório determinar os requisitos frente à sua realidade, ou seja, frente ao desempenho real do seu processo (“estado da arte”);

**(B)** Diferentes bases de especificações da qualidade e dificuldade para selecionar uma - Quando existem várias fontes de especificação da qualidade, o laboratório deve optar pela que é mais condizente com a qualidade desejada e a realidade do seu processo. Não há sentido em adotar especificações amplas frente ao processo, visto que não agregarão valor. Assim como deve-se ter cuidado para não adotar requisitos muito rígidos que não serão alcançados. Em contrapartida deve-se pensar em requisitos que desafiem o laboratório a melhorar. Essa discussão será mais bem explorada na seção “Análise crítica comparativa entre diferentes bases de especificações” deste capítulo;

**(C)** Desempenho do processo aquém da especificação desejada - Quando o desempenho do processo atual estiver aquém da qualidade desejada, seja referente ao erro aleatório, sistemático ou total, o laboratório deve definir uma estratégia ponderando algumas opções: (a) capacidade de melhorar o processo para atingir a especificação desejada no curto prazo; (b) necessidade de alterar drasticamente o processo – mudar sistema analítico ou algum componente do processo – para atingir a especificação desejada no médio e longo prazo; (c) adoção de uma especificação menos exigente até que um melhor nível de qualidade possa ser alcançado;

**(D)** Desempenho do processo acima da especificação escolhida – Quando o desempenho atual estiver além da qualidade desejada para o erro aleatório, sistemático ou total, e essa distância for significativa, o laboratório deve ponderar se (a) houve mudança no processo após a definição da especificação que justifique uma melhoria de desempenho; (b) se houve alguma falha no levantamento de dados; (c) se a meta foi bem definida – não há sentido em determinar metas já atendidas e que não estimulem a melhoria e manutenção

dos processos; (d) se há ganho real de qualidade e se agrega valor para a tomada de decisão médica ou para o uso final do laudo uma especificação mais rígida.

Os exemplos 3 e 4 apresentam dois casos que ilustram a seleção de especificações da qualidade e sua comparação com o desempenho real do laboratório. O exemplo 5 aborda o uso da especificação da qualidade para a seleção de reagente.

## ANÁLISE CRÍTICA COMPARATIVA ENTRE DIFERENTES BASES DE ESPECIFICAÇÕES

Talvez Tonks tenha sido um dos primeiros a propor especificações da qualidade quando sugeriu que o erro aleatório de um ensaio não deveria ultrapassar um quarto do intervalo de referência. Sugestão similar à da CLIA, que recomenda que o erro sistemático e o erro aleatório não ultrapassem 50% e 25% do erro total, respectivamente, considerando que os limites de aceitação determinados por essa lei americana são erros totais admissíveis baseados em requisitos clínicos<sup>10</sup>.

Essas e todas as outras propostas de especificações da qualidade descritas neste capítulo são válidas, contudo devem ser avaliadas frente à sua base científica, à capacidade real de ser alcançada e ao impacto na decisão médica antes de serem implantadas.

Embora HAECKEL e WOSNIOK<sup>26</sup> tenham recentemente proposto um modelo matemático para determinar especificações da qualidade que ponderassem estes três pontos (variação biológica – base científica, estado da arte – desempenho real e impacto na decisão médica), a análise comparativa e ponderação técnica sob todas essas informações para a determinação dos parâmetros de especificação em um laboratório talvez seja a opção mais prudente nesta fase de amadurecimento do tema.

Segundo Sten Westgard<sup>27</sup>, enquanto a hierarquia proposta pelo consenso de Estocolmo define cinco níveis diferentes de abordagens, pode-se reduzi-lo a três atitudes gerais:

- **Arbitrariamente definida.** Essa abordagem inclui “estado da arte” e objetivos de atendimento à legislação definidos pelas entidades reguladoras. O objetivo aqui é encontrar uma meta que a maioria dos laboratórios e métodos possa atender. Assim, seja qual for o desempenho básico das metodologias no estágio atual, essa é a meta de desempenho aceitável que deve ser atendida. Dessa forma, com exceção de alguns visíveis *outliers*, a maioria dos laboratórios e métodos pode atingir esse tipo de meta. Esse tipo de abordagem, segundo Sten Westgard, em outras esferas, é conhecida como “promoção social”. Em vez de avaliar objetivamente o desempenho, visa apenas a tentar manter o grupo de pares unidos à espera de que ao longo do tempo “as coisas vão melhorar”. O efeito indesejável é que organizações com desempenho inaceitável clinicamente podem também atender a essa meta. Esse tipo de abordagem pode ajudar a perpetuar um desempenho inaceitável clinicamente, pode efetivamente não representar um incentivo para a melhoria dos métodos utilizados nos laboratórios clínicos e representar um risco real aos pacientes.

- **Biologicamente baseada.** Por efetivamente estudar a variação biológica intra-indivíduo, essa abordagem permite determinar qual o nível de variação natural é esperada em um resultado laboratorial. A partir disso, pode-se então determinar que nível de variação um método laboratorial deve ser capaz de adicionar à variação total. É exatamente isso que Carmen Ricós e seu grupo fizeram na última década, estudando todas as diferentes publicações sobre a variação biológica em diferentes testes laboratoriais, compilando todos eles em um único banco de dados. O banco de dados produzido por Ricós<sup>28</sup> apresenta especificações da qualidade, com metas específicas para um nível de desempenho mínimo, desejável ou ótimo, utilizando os estudos de Callum Fraser sobre a variação biológica<sup>8</sup>.

Essa abordagem ignora o desempenho atual dos métodos e determina que nível de desempenho devem ter para assegurar a sua utilidade clínica. A vantagem dessa abordagem é que ela define metas comumente exigentes e objetivas aos laboratórios clínicos, estimulando a melhoria contínua dos métodos e processos atualmente utilizados. A desvantagem, por outro lado, é que a mesma abordagem pode definir metas que podem estar fora do alcance de métodos atuais para alguns analitos. No entanto, mesmo sendo um requisito de qualidade exigente, serve em última análise, para sinalizar o nível ideal de desempenho aos laboratórios e a todo o mercado de medicina laboratorial. Existem casos em que ocorre o oposto e as metas são muito amplas por conta da grande variação do mensurando no indivíduo, podendo ficar aquém do desempenho das metodologias disponíveis.

- **Baseada na utilização clínica.** Uma última forma para definir especificações de qualidade é não estudar a variação biológica nem o desempenho atual dos métodos laboratoriais, mas sim o comportamento real dos clínicos na utilização dos resultados laboratoriais. Se é possível avaliar como as decisões, diagnósticos e tratamentos são feitos em diferentes pontos de corte e limites, pode-se fazer uma “engenharia reversa” com essas informações, obtendo especificações de qualidade para os métodos analíticos. Essa abordagem foi recentemente utilizada por Karon e Klee em seu trabalho relativo à glicose e ao controle glicêmico rigoroso<sup>22</sup>. Ao analisar prontuários e resultados de glicemia, eles determinaram como os médicos tomaram decisões sobre a dosagem de insulina. Mediante protocolos de simulação, eles determinaram o nível de erro analítico que poderia alterar significativamente a dose. Ao determinar esse erro crítico, os laboratórios podem, então, determinar qual o nível aceitável de erro analítico para os métodos laboratoriais utilizados para determinação de glicemia. Esse tipo de abordagem não aceita desempenho analítico atual, mas reflete a prática clínica atual. Ele pode não concordar com os limites biológicos, embora potencialmente isso pudesse ocorrer.

O mais prudente para alcançar critérios mais homogêneos frente ao mercado é aplicar especificações no mais alto nível da hierarquia. Se num primeiro momento a opção para um ensaio seja uma especificação intermediária frente à hierarquia estabelecida no consenso de Estocolmo, pode-se trabalhar com uma meta de médio prazo para subir na hierarquia até que se alcance o nível mais alto.

Algumas ponderações sobre vantagens e desvantagens de abordagens e situações:

(1) Vantagens e desvantagens dos critérios clínicos - quando estratégias claras e definidas com base em critérios clínicos podem ser identificadas, tem-se a melhor abordagem possível para a determinação da especificação da qualidade de um ensaio; entretanto, a principal desvantagem é que somente alguns ensaios são utilizados em situações clínicas únicas e bem definidas, com estratégias médicas padronizadas e globalmente aceitas, diretamente relacionadas aos resultados laboratoriais. Outra desvantagem importante é que as especificações de qualidade calculadas por essa abordagem estão condicionadas às suposições feitas a respeito de como os resultados dos testes são utilizados pelos médicos<sup>29</sup>. Com essa abordagem, especificações da qualidade têm sido derivadas de questionários enviados aos médicos sobre o uso de ensaios laboratoriais em situações clínicas específicas; mas segundo especialistas no tema, esses estudos têm sérios defeitos<sup>30</sup> e não são recomendados para uso<sup>31</sup>.

(2) Vantagens da variação biológica - algumas características de aplicação global das especificações da qualidade baseadas nos componentes da variação biológica asseguram sua condição de modelo de escolha, entre elas<sup>9,20</sup>: serem concretamente definidas para imprecisão e inexatidão; estarem baseadas, mesmo que indiretamente, nas necessidades médicas; serem aplicáveis a todos os laboratórios, independentemente do porte, do tipo e da localização; estarem construídas valendo-se de modelos simples, facilmente compreensíveis e amplamente aceitos por profissionais da saúde em razão da coerência. Essa estratégia de especificação da qualidade tem também apresentado flexibilidade para se adaptar às tecnologias atualmente disponíveis.

(3) Limitação de especificações baseadas no desempenho real do processo - a discussão frente ao uso do desempenho real do processo (“estado da arte”) que é muitas vezes adotado como limite de aceitação por provedores de ensaio de proficiência (ver capítulo II deste volume, na seção “Seleção - critérios de avaliação para determinar o desempenho do laboratório”), gira em torno da possibilidade desse limite ser muito amplo frente à qualidade desejada. Para reduzir esse efeito, já foram apresentadas propostas para definir especificações da qualidade baseadas apenas nos sistemas analíticos que apresentam os melhores desempenhos no programa<sup>32</sup>.

Dentro deste contexto, o trabalho elaborado por BIASOLI et al.<sup>33</sup>, com dados de ensaio de proficiência para colesterol no soro, demonstrou que sistemas fechados (componentes instrumentais, metodológicos e reagentes integrados) apresentam melhores desempenhos que sistemas abertos (equipamentos combinados com reagentes genéricos) usados no Brasil. Essa discussão chama a atenção para a necessidade de os laboratórios acompanharem o avanço da tecnologia e avaliarem o impacto dos sistemas disponíveis nos seus resultados, o que pode ser feito adotando especificações da qualidade baseadas nos melhores sistemas, de forma a sinalizar quando um sistema apresenta desempenho aquém a estes.

Essa discussão pode ser estendida para o uso da variação real do controle interno para especificar o erro aleatório admissível. O processo pode não estar apresentando seu melhor desempenho sem que isto seja percebido, fazendo com que esta magnitude seja transportada para a especificação, principalmente se

o processo não tiver sido validado (quando seria realizado o estudo de precisão) e se adota uma sistemática simplificada de controle interno (como a simples comparação de um resultado individual com a faixa proposta da bula do controle ou outras práticas que não avaliem a variabilidade do controle).

Em ambos os casos, a opção de comparar, sempre que possível, o desempenho real do processo com especificações obtidas cientificamente e o impacto em decisões clínicas pode ser o melhor caminho para determinar especificações coerentes com o uso e passíveis de serem alcançadas.

(4) Ponderações sobre especificações frouxas ou rígidas - embora especificações da qualidade baseadas na variação biológica sejam as mais exploradas e usadas, elas têm relação direta com a variação do mensurando no corpo humano, o que pode ser muito amplo em algumas situações (por exemplo triglicerídeos) ou muito restrito em outros casos (por exemplo sódio). Por essa razão, é fundamental comparar as especificações com a realidade (por exemplo, o coeficiente de variação obtido no controle interno e o erro sistemático estimado ao longo do tempo no ensaio de proficiência) e avaliar seu impacto na qualidade final do laudo.

Outro ponto relevante a ser ponderado é a definição de especificações distintas para ensaios com desempenho similar por serem obtidos por uma mesma metodologia, como discutido por ALBUQUERQUE, DO-ELLINGER e BIASOLI V<sup>34</sup> na análise de resultados apresentados para imunoglobulinas (IgA, IgG e IgM) num ensaio de proficiência. Nesse trabalho, o erro sistemático estimado (erro médio relativo) para 135 laboratórios foi muito próximo para as três imunoglobulinas, visto serem medidas obtidas por uma mesma metodologia e em um mesmo sistema analítico. Contudo, a especificação de erro sistemático baseada em variação biológica é distinta (a proposta pra IgM é três vezes maior que a de IgG).

Essas ponderações são válidas para especificações baseadas em variação biológica, assim como as definidas por outras bases científicas e descritas na literatura.

Para ilustrar a discussão sobre a adequação de diferentes bases de especificação, são apresentadas as especificações recomendadas para triglicerídeos em soro na figura 16. Neste caso, foram levantadas quatro propostas de especificação previstas no Consenso de Estolcomo: recomendação de grupo de especialista (NCEP), recomendação baseada em variação biológica, a definida por legislação (CLIA) e a publicada em ensaio de proficiência (ControlLab).

Analisando os dados, pode-se concluir que as recomendações do NCEP muito se aproximam das especificações ótimas obtidas por variação biológica e a adotada para erro total pela ControlLab (baseada no "estado da arte"). Essa "concordância" entre as recomendações facilita a decisão de um laboratório que possua um processo com desempenho compatível com tais requisitos (com erro inferior ao especificado, ou próximo com capacidade de melhorar).

Em contrapartida, a especificação de erro total determinada na CLIA está próxima à desejada obtida por variação biológica. Tais requisitos são mais adequados para processos que apresentem erros superiores aos primeiros requisitos discutidos, considerando que estes devem objetivar melhorar seus processos ao longo do tempo para atender aos requisitos mais rígidos.

Triglicerídeos em soro			
	Erro Aleatório	Erro Sistemático	Erro Total
Recomendação do NCEP	5%	5%	15%
Varição biológica			
Ótima	5,2%	5,3%	14,0%
Desejada	10,5%	10,7%	27,9%
Mínima	15,7%	16,0%	41,9%
Ensaio de Proficiência			
CLIA (EUA)	-	-	25%
CONTROL LAB	-	-	16%

Figura 16: Exemplo de comparação de especificações para triglicerídeos em soro.

## CONCLUSÃO

Atender às expectativas dos clientes é o principal passo para uma posição diferenciada em termos de competitividade no mercado. Isso não é diferente para o laboratório clínico, onde se vivencia um momento de intensa consolidação e elevada competitividade, em que atender às expectativas dos clientes e gerenciar os processos críticos é essencial.

Para atender a essas expectativas, sejam de clientes usuários (pacientes) ou clientes médicos, nada mais crítico do que planejar, padronizar e monitorar continuamente o processo analítico e assegurar o atendimento dos requisitos de desempenho dos processos que geram resultados laboratoriais. Desempenho este que deve atender às especificações da qualidade que assegurem o fornecimento de resultados clinicamente relevantes.

O grande desafio na utilização das especificações da qualidade está na seleção destas entre tantas fontes disponíveis e que por vezes são diametralmente antagônicas. Assim, a questão fundamental é: qual fonte de especificação da qualidade é a mais adequada para um laboratório? Mesmo com as considerações e análises que se buscou inserir neste capítulo, provavelmente a resposta não esteja clara e definida para vários ensaios determinados nos laboratórios clínicos, seja pela indisponibilidade de fontes confiáveis para o ensaio em questão ou pela impossibilidade de obtenção do nível de desempenho preconizado na fonte escolhida pela tecnologia atualmente disponível nos laboratórios clínicos.

A hierarquia de Estocolmo recomenda que o uso clínico deva triunfar sobre aspectos biológicos ou consensos. Ou seja, a forma com que os médicos utilizam os testes laboratoriais (finalidade) é a abordagem mais importante para determinar a qualidade exigida para esse ensaio. Essa abordagem é provavelmente mais exigente do que as metas provenientes de consensos, mas pode ser menos exigente do que especificações de desempenho geradas a partir de abordagens considerando somente aspectos biológicos<sup>27</sup>.

A seleção e a adoção de especificações da qualidade ainda são desafios para a maior parte dos laboratórios clínicos, seja no Brasil ou em qualquer outro país. A legislação e as normas de acreditação/certificação, de forma contínua e crescente, têm começado a abordar e exigir a utilização das especificações da qualidade como forma de comprovar a liberação de resultados laboratoriais clinicamente válidos. Por exemplo, a Norma PALC, versão 2010, no seu requisito 9.2 exige que: "O laboratório deve utilizar métodos que atendam às necessidades dos usuários dos serviços e que sejam apropriados às análises oferecidas; os métodos ou sistemas analíticos devem ter desempenho que cumpra com as especificações da qualidade analítica definidas com base em modelos cientificamente válidos"<sup>9</sup>. Entretanto, definir qual fonte de especificação da qualidade utilizar ainda é algo delegado para a decisão do próprio laboratório.

Embora ainda seja um assunto passível de intenso debate e com uma base de conhecimento ainda a ser mais bem consolidada e harmonizada, estudar e se posicionar frente a este tema é uma demanda urgente e essencial para todos os laboratórios clínicos. Mais do que uma exigência legal ou recomendação de órgãos certificadores/acreditadores, a utilização de especificações de desempenho analítico de forma efetiva no planejamento e gerenciamento da qualidade representa um compromisso dos laboratórios clínicos com seus clientes. A utilização de especificações da qualidade baseadas em modelos cientificamente válidos e clinicamente coerentes é a garantia do atendimento das necessidades dos clientes dos laboratórios clínicos. Em última análise, a atenção voltada para a questão das especificações da qualidade representa compreender na essência e concretizar a missão fundamental de qualquer laboratório clínico: fornecer informações diagnósticas confiáveis ao médico suportando a tomada de decisão clínica.

Desejamos que este texto seja uma referência inicial e um estímulo para enfrentarmos juntos esse desafio. Mãos à obra!

# EXEMPLO 1

## PLANO DE IMPLANTAÇÃO DE ESPECIFICAÇÃO DA QUALIDADE

Um laboratório de médio porte decidiu que deveria implantar a especificação da qualidade para todos os seus ensaios quantitativos e traçou o plano abaixo para ser executado em dois anos.

**Diretriz geral** - A especificação da qualidade, conforme descrito neste documento, deve ser implantada num prazo de dois anos para todos os ensaios quantitativos realizados pelo laboratório, conforme orientação do gestor técnico, do gestor da qualidade e da diretoria.

**Cronograma** - Cada área deve definir um calendário de implantação organizado por sistema analítico (todos os ensaios de cada equipamento), priorizando sistemas com maior volume de exames realizados. Um segundo critério para priorização é sistemas para os quais tenha sido feita validação e/ou sejam monitorados por ensaio de proficiência.

Novos ensaios ou novos sistemas devem ser priorizados, de forma a serem implementados na rotina já dentro dos requisitos aqui descritos.

**Dados de desempenho do processo** - Para cada ensaio devem-se levantar dados de imprecisão e inexatidão: Ensaios já implantados: devem-se levantar dados de estudo de precisão, estudo de exatidão, do controle interno (imprecisão) e do ensaio de proficiência (inexatidão), sempre que disponíveis, realizados recentemente (último ano) e para o sistema analítico atual.

Ensaios/Processos novos: deve-se realizar estudo de precisão, exatidão ou erro total sempre que viável. Na impossibilidade de realizá-los, deve-se aguardar três meses de uso de controle interno e uma rodada de ensaio de proficiência para gerar os dados necessários.

**Bases para especificação da qualidade** - Sempre que disponível, deve-se optar por especificações clínicas, ou minimamente a variação biológica desejável para o erro total. Se estes não forem viáveis frente ao desempenho atual do processo, deve-se discutir com a diretoria a possibilidade de melhoria e mudanças no processo, antes de optar por uma especificação baseada no desempenho do processo ou na variação biológica mínima.

**Utilidade** - A especificação da qualidade deve ser usada para selecionar novos sistemas analíticos, validar processos, determinar melhorias e mudanças nos processos, definir estratégias de controle interno e monitorar resultados de controle de qualidade (ensaio de proficiência e controle interno).

**Monitoração do processo** - A monitoração deve ser realizada trimestralmente, avaliando indicadores de erro total, com base na imprecisão (coeficiente de variação acumulado no período para os controles internos em uso) e de inexatidão (erro médio relativo obtido no ensaio de proficiência).

**Prazo** - Todos os ensaios quantitativos realizados pelo laboratório devem ser estudados e contemplados por este plano num prazo de 2 anos. Depois de implantados, deve-se proceder sua revisão a cada três anos.

**Responsabilidade** - Os estudos devem ser realizados pela equipe técnica de cada área, sob orientação do gestor técnico e do gestor da qualidade.

Qualquer impossibilidade de realizar as ações aqui implantadas, assim como a necessidade de definir algo diferente do previsto, deve ser previamente discutida com a diretoria.

## EXEMPLO 2

# ESTUDO DE ESPECIFICAÇÃO DA QUALIDADE

Ensaio _____	Data _____
Motivo ( ) Especificação inicial ( ) Revisão periódica ( ) Revisão não programada _____	Responsável _____

Dados de desempenho do laboratório	Erro Aleatório% (EA)	Erro Sistemático% (ES)	Erro Total% (ET)
Estudo de precisão (EA) e estudo de exatidão(ES)	_____	_____	_____
Estimativa do controle interno (EA) e do ensaio de proficiência (ES)	_____	_____	_____
2 _____	_____	_____	_____

Possíveis especificações da qualidade	Erro Aleatório% (EA)	Erro Sistemático% (ES)	Erro Total% (ET)
Opinião médica			
2 _____	_____	_____	_____
Variação biológica			
Mínimo.....	_____	_____	_____
Desejável.....	_____	_____	_____
Máximo.....	_____	_____	_____
Recomendação de especialistas			
2 _____	_____	_____	_____
Legislação/regulamentação			
2 _____	_____	_____	_____
Ensaio de proficiência			
2 _____	_____	_____	_____
Outros			
2 _____	_____	_____	_____

**Discussão, Conclusão e Justificativas**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

<sup>2</sup>Rastreabilidade da fonte do dado.

Assinatura \_\_\_\_\_

## EXEMPLO 3

### DETERMINAÇÃO DE ESPECIFICAÇÃO DA QUALIDADE PARA COLESTEROL EM SORO

O laboratório descrito no exemplo 1 está executando o plano traçado para a especificação da qualidade para o sistema analítico de bioquímica. Para isso levantou todas as possibilidades de especificação para cada ensaio envolvido e os dados de desempenho do laboratório. A tabela E3.1 apresenta as informações obtidas para a determinação de colesterol em soro.

Tabela E3.1: Dados de especificação e de desempenho para colesterol em soro			
Característica	Erro Aleatório (EA)	Erro Sistemático (ES)	Erro Total (ET)
Recomendação do NCEP	3%	3%	8,9%
Variação Biológica			
Ótima	1,4%	2,0%	4,2%
Desejada	2,7%	4,0%	8,5%
Mínima	4,1%	6,1%	12,7%
Ensaio de Proficiência			
CLIA (EUA)	-	-	10%
CONTROLLAB	-	-	13%
Desempenho do Laboratório - último ano			
Controle Interno (acumulada)	2,8%	-	7,3%
Ensaio de Proficiência (máximo)	-	3,1%	Calculado
Estudo de Precisão (validação)	2,4%	-	5,9%
Estudo de Exatidão (validação)	-	1,9%	Calculado

Como o laboratório optou por especificações com base no erro total, este foi analisado e usado para a definição do critério, independentemente da magnitude das parcelas dos erros aleatório e sistemático. Os dados demonstram que, para o erro total, o laboratório apresenta um desempenho compatível com a recomendação do NCEP (8,9%) e a variação biológica desejada (8,5%). Como ambos eram preconizados no planejamento e o último é mais rígido, este foi selecionado.

## EXEMPLO 4

### DETERMINAÇÃO DE ESPECIFICAÇÃO DA QUALIDADE PARA HEMOGLOBINA GLICADA

O laboratório descrito no exemplo 1 está determinando a especificação da qualidade para hemoglobina glicada em sangue total. Como tem dois sistemas analíticos (A e B) para essa determinação, além de levantar as possíveis especificações da qualidade para este ensaio, levantou também os dados de desempenho destes sistemas no controle de qualidade para compará-los, conforme apresentado na tabela E4.1.

Tabela E4.1: Dados de especificação e de desempenho para hemoglobina glicada			
Característica	Erro Aleatório (EA)	Erro Sistemático (ES)	Erro Total (ET)
Recomendação da SBPC/ML <sup>35</sup>			
Máximo	5%	-	-
Desejado	3%	-	-
Variação Biológica			
Ótima	0,9%	0,6%	2,0%
Desejada	1,7%	1,2%	4,0%
Mínima	2,6%	1,7%	5,9%
Ensaio de Proficiência			
CLIA (EUA)	-	-	8%
CONTROL LAB	-	-	20%
Desempenho no ensaio de proficiência			
Sistema A	4,2 a 7,3%	-	-
Sistema B	15,7 a 20,3%	-	-
Desempenho do laboratório - Sistema A			
Controle Interno (acumulada)	2,1%	-	6,6%
Ensaio de Proficiência (máximo)	-	3,1%	Calculado
Desempenho do laboratório - Sistema B			
Controle Interno (acumulada)	5,1%	-	12,6%
Ensaio de Proficiência (máximo)	-	4,2%	Calculado

Ao analisar os dados de desempenho dos dois sistemas, o laboratório percebeu que o sistema B tinha um desempenho muito aquém do sistema A, e que, se fosse determinar uma especificação com base apenas no sistema A, não seria possível adotar a variação biológica desejada ou mesmo a mínima proposta no plano de implantação (o erro total real é de 6,6%, enquanto a especificação é 5,9%).

A equipe levou o tema para discussão com a diretoria. A análise do erro total aceito no ensaio de proficiência nacional (20%) os ajudou a demonstrar que as especificações preconizadas são rígidas para a realidade das metodologias/tecnologias disponíveis, mas que eles ao menos já atenderiam ao erro total preconizado pela CLIA com o Sistema A.

Juntamente com a diretoria foi definida a especificação da qualidade para erro total de 8%, a retirada do sistema B do uso e determinado que deveria ser estudada a possibilidade financeira de substituir este por outro sistema A.

## EXEMPLO 5

### USO DA ESPECIFICAÇÃO DA QUALIDADE PARA AVALIAÇÃO DE REAGENTE PARA COLESTEROL EM SORO

O laboratório descrito no exemplo 1 está selecionando um novo reagente para a dosagem de colesterol, visto que o adotado na rotina tem apresentado problemas de fornecimento. Para avaliar possíveis reagentes, analisou o resultado de alguns deles no ensaio de proficiência e os estudos de precisão descritos pelos fabricantes frente ao desempenho do reagente atual.

Ao analisar os dados levantados, selecionou dois reagentes que apresentavam resultados próximos ao seu reagente atual e que poderiam atendê-lo nos aspectos econômicos e de capacidade (volume de processamento). Todos os dados obtidos são apresentados na tabela E5.1.

Tabela E5.1: Dados de especificação e de desempenho para colesterol em soro			
Característica	Erro Aleatório (EA)	Erro Sistemático (ES)	Erro Total (ET)
<b>Especificações da Qualidade</b>			
Variação biológica desejada (atual)	2,7%	4,0%	8,5%
<b>Desempenho declarado pelo fabricante</b>			
Reagente atual	1,9 a 2,2%	-	-
Reagente A	0,9% a 1,8%	2,0%	-
Reagente B	2,1% a 2,4%	-	-
<b>Desempenho no ensaio de proficiência</b>			
Reagente atual	8,2 a 13,0%	-	-
Reagente A	8,1 a 12,7%	-	-
Reagente B	6,8 a 7,1%	-	-
<b>Desempenho do reagente atual</b>			
Controle Interno (acumulada)	2,8%	-	7,7%
Ensaio de Proficiência (máximo)	-	3,1%	Calculado
<b>Desempenho do reagente B</b>			
Estudo de Precisão	2,8%	-	6,8%
Estudo de Exatidão	-	2,2%	Calculado

Embora os dados de desempenho (CV%) do ensaio de proficiência não sejam propriamente uma estimativa do erro aleatório (visto ser a variação obtida entre múltiplos laboratórios), dá uma ideia da robustez do sistema. Considerando isso, o laboratório comparou os resultados dos dois reagentes selecionados frente ao mesmo equipamento que utiliza na rotina. Embora o EA declarado pelo fabricante para o reagente B tenha sido ligeiramente maior que o declarado para o reagente A e o atual, no ensaio de proficiência este apresentou a menor variação e o laboratório optou por adquiri-lo para realizar estudos de precisão e exatidão.

Tendo encontrado um erro aleatório de 2,8% e um erro sistemático de 2,2%, que resultam num erro total de 6,6%, ou seja, menores que o do reagente atual e dentro das especificações da qualidade selecionadas pelo laboratório, o reagente B foi selecionado e implantado na rotina.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BERLITZ, F. A; HAUSSEN, ML. Indicadores da Qualidade da Fase Analítica. In: Oliveira CA, Mendes ME (Org.). Gestão da Fase Analítica do Laboratório: como assegurar a qualidade na prática. Rio de Janeiro: ControlLab, 2010. p. 119-143.
2. BROOKS, Z. Performance-Driven Quality Control. Washington DC, AACC Press, 2001.
3. PETERSEN H.; FRASER C.G. Strategies to set global analytical quality specifications in laboratory medicine: 10 years on from the Stockholm consensus conference. *Accred Qual Assur* 2010; 15: 323-330.
4. WESTGARD, J.; BARRY, P. Cost-Effective Quality Control: Managing the Quality and Productivity of Analytical Processes. Washington DC, AACC Press, 1986.
5. CLSI. Estimation of Total Analytical Error for Clinical Laboratory Methods; Approved Guideline - First Edition, CLSI EP21A, vol 23, n 20, 2003.
6. BUTTNER, J. et al. International Federation of Clinical Chemistry provisional recommendation on quality control in clinical chemistry. I. General principles and terminology. *Clin Chem* 1976; 22: 532-40.
7. WESTGARD, J. Precision and accuracy: concepts and assessment by method evaluation testing. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1981; 13: 283-330.
8. FRASER, C. Biological Variation – From Principles to Practice. Washington DC, AACC Press, 2001
9. Norma PALC – Versão 2010. Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos. SBPC/ML. AMB. Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/uplOad/conteudo/320110223102945.pdf>. Acesso em 20 de junho de 2011.
10. MENDES, M.E, ROMANO, P. Validação de sistema analítico. In: Oliveira CA, Mendes ME (Org.). Gestão da Fase Analítica do Laboratório: como assegurar a qualidade na prática. Rio de Janeiro: ControlLab, 2010. p. 119-143.
11. BERLITZ, F; HAUSSEN, M. Validação do Analisador Vitros ECi para Perfil Hormonal e Ferritina. *NewsLab*. Ed.48. 2001.
12. CLSI. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition, CLSI EP5A2, vol 24, n 25, 2004.
13. WESTGARD, J. Basic Method Validation. Madison, Westgard QC, 1999
14. CLSI. Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Sample. Approved guideline - Second Edition, CLSI EP9A2, vol 15, n 17, 2002.
15. BERLITZ, F. Controle da qualidade no laboratório clínico: alinhando melhoria de processos, confiabilidade e segurança do paciente. *J Bras Patol Med Lab*. 2010; v. 46; n. 5; p. 353-363.
16. BERLITZ, F; HAUSSEN, M. Seis sigma no laboratório clínico: impacto na gestão de performance analítica dos processos técnicos. *J Bras Patol Med Lab*. 2005; v. 41; n.5; p. 301-12
17. WESTGARD, J. Regras Múltiplas e Regras de Westgard: Gráficos da Função Poder. Disponível em: [http://www.controllab.com.br/pdf/westgard\\_powerfunction.pdf](http://www.controllab.com.br/pdf/westgard_powerfunction.pdf). Acesso em 20 de junho de 2011.
18. 1999 Stockholm Consensus Statement. Disponível em: [www.westgard.com/1999-stockholm-consensus-statement.htm](http://www.westgard.com/1999-stockholm-consensus-statement.htm). Acesso em 11 de junho de 2011.

19. Determination of analytical performance goals for laboratory procedures based on medical requirements. Technical Report ISO/DIS 15196, ISO/TC 212/WG 3/N70, 2001/05/30.
20. BASQUES, J.C. Especificações da Qualidade Analítica. Agosto de 2009. Disponível em: [www.labtest.com.br](http://www.labtest.com.br). Acesso em 24 de maio de 2011.
21. HYLTOFT, P. P; HORDER, M. Influence of analytical quality on test results. *Scand J Clin Lab Invest* 1992;58 (Suppl 208):65–87.
22. KARON, B. et al. Glucose Meter Performance Criteria for Tight Glycemic Control Estimated by Simulation Modeling. *Clinical Chemistry* 2010 Jul;56(7):1091-7.
23. RICÓS C, et al. Current databases on biologic variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:491-500.
24. WESTGARD, J. Biological Variation Database specifications. Disponível em: [www.westgard.com/biodatabase1.htm](http://www.westgard.com/biodatabase1.htm). Acesso em 24 de maio de 2011.
25. COOPER, G, et al. Collective opinion paper in findings of the 2010 convocation of experts on laboratory quality. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(5):793-802
26. HAECKEL, R, WOSNIOK, W. A new concept to derive permissible limits for analytical imprecision and bias considering diagnostic requirements and technical state-of-the-art. *Clin Chem Lab med.* 2011. 49 (4): 623-635.
27. WESTGARD, S. What's the Right Goal? May 2011. Disponível em: [www.westgard.com/right-quality-goal.htm](http://www.westgard.com/right-quality-goal.htm). Acesso em 24 de maio de 2011.
28. RICÓS, C. et al. Biological variation database, and quality specifications for imprecision, bias and total error (desirable and minimum). Disponível em: <http://www.westgard.com/biodatabase-2010-update.htm>. Acesso em 24 de maio de 2011.
29. LYTKEN, L.M; HYLTOFT, P. P; FRASER, C.G. A comparison of analytical goals for haemoglobin A1c assays derived using different strategies. *Ann Clin Biochem* 1990;28:272–8.
30. FRASER, C. G; HYLTOFT, P. P. Desirable standards for laboratory tests IF they are to fulfil medical needs. *Clin Chem* 1993;39:1447–55.
31. FRASER, C. G; HYLTOFT, P. P. Analytical performance characteristics should be judged against objective quality specifications. *Clin Chem* 1999;45:321-3.
32. FRASER, C. G, et al. Quality specifications for the acceptability of analytical systems for clinical chemistry. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1992. 30: 311-317.
33. BIASOLI, V. et al. Desempenho de sistemas abertos e fechados a partir de dados de ensaio de proficiência. In: 43º Congresso Brasileiro de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial, Belo Horizonte/MG, 2009. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, vol. 45, n 3, suplemento, 2009.
34. ALBUQUERQUE, C; DOELLINGER, R; BIASOLI, V. Análise de Erro Sistemático obtido para Imunoglobulinas em Ensaio de Proficiência frente a Critérios Definidos por Variação Biológica. In: 43º Congresso Brasileiro de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial, Belo Horizonte/MG, 2009. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, vol. 45, n 3, suplemento, 2009.
35. SBPC/ML, SBEM, SBD e FENAD. Atualização sobre Hemoglobina Glicada (A1C) para Avaliação do Controle Glicêmico e para o Diagnóstico do Diabetes: Aspectos Clínicos e Laboratoriais. Posicionamento Oficial 3ª Edição. Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada – A1C. Disponível em: <http://www.sbp.org.br/upload/conteudo/320090402145957.pdf>. Acesso em 30 junho 2011.



## Capítulo 2

# ENSAIO DE PROFICIÊNCIA

Para produzir dados confiáveis e consistentes, o laboratório deve implementar um programa adequado de garantia da qualidade e uma rotina de monitoramento de desempenho<sup>1</sup>. O ensaio de proficiência é uma dessas rotinas. É uma ferramenta de controle de qualidade eficaz na determinação do desempenho da fase analítica do laboratório. Quando utilizada em conjunto com o controle interno e uma gestão comprometida com a qualidade, auxilia na promoção do conhecimento dos processos de análise e garante ao laboratório a confiabilidade dos seus resultados<sup>2,3</sup>.

O ensaio de proficiência e o controle interno têm funções complementares; juntos, têm o propósito central de identificar a presença de possíveis erros analíticos, possibilitando ao laboratório a implantação de ações para eliminar as causas dos mesmos.

O ensaio de proficiência realiza um acompanhamento das tendências dos processos (inexatidão), comumente relacionadas a características de linearidade, especificidade, sensibilidade, interferentes e calibração.

A demanda por este serviço e outras ferramentas de controle existe porque a variação dos resultados é inerente ao processo, ou seja, os resultados sempre terão alguma variação aleatória e sistemática associada. Por isso, é fato que todo laboratório, ocasionalmente, apresentará resultados insatisfatórios no controle de qualidade. Todo esforço é para minimizar ao máximo as variações e mantê-las sob controle, para não impactar nos resultados da rotina<sup>4</sup>.

Seu uso torna-se essencial para a monitoração do erro sistemático no segmento clínico e de hemoterapia, frente à complexidade dos processos, à indisponibilidade de materiais de referência certificados, às limitações no uso rotineiro de calibradores, à baixa execução de estudos de linearidade pelos laboratórios, e a modelos de controle interno simplificados, entre outros.

Também conhecido como Controle Externo da Qualidade ou Avaliação Externa da Qualidade, o ensaio de proficiência possibilita ainda a comparação mercadológica e a identificação de tendências que não são percebidas de outra forma.

Embora existam especialistas que discutam o cunho educativo ou de avaliação formal de cada ferramenta acima citada, todas são denominações usualmente tidas como sinônimas para

definir programas de controle nos quais materiais são enviados a um grupo de laboratórios para análise, para que uma terceira parte (provedor do programa) realize uma análise dos resultados, aponte erros e acertos e subsidie os laboratórios a identificarem suas falhas e pontos de melhoria.

Em resumo, as avaliações geradas por esses programas resultam de estudos estatísticos e análises de especialistas, cujos relatórios comumente apontam erros, possíveis causas e considerações sobre o desempenho global dos participantes, para que cada um possa comparar seu desempenho com os demais, no momento e ao longo do tempo.

Existem variados tipos de ensaio de proficiência adaptáveis a cada segmento laboratorial e tipo de ensaio. Em laboratórios clínicos, cuja complexidade das matrizes analisadas se soma a um amplo menu de ensaios e a um alto nível de automação, as ferramentas de controle de qualidade ganham importância diferenciada e costumam apresentar frequência maior, além de sistemáticas de análise e interpretação de dados muito características do setor.

Assim, cabe ao laboratório selecionar programas de ensaio de proficiência que se adaptem à sua demanda e às especificações da qualidade. Tarefa essa que exige um excelente conhecimento dos processos do laboratório, uma definição clara do padrão de qualidade que o laboratório deseja conquistar, um bom entendimento dos benefícios que um ensaio de proficiência pode proporcionar, uma análise detalhada das opções disponíveis e, por fim, o uso eficiente dessa ferramenta para alcançar os objetivos traçados.

Este capítulo visa a desenvolver o tema para auxiliar os laboratórios a compreenderem os benefícios que podem ser alcançados com uma boa seleção e com o uso eficiente do ensaio de proficiência.

## ASPECTOS HISTÓRICOS

Os laboratórios de medicina já estavam entre os pioneiros no desenvolvimento de comparações interlaboratoriais, quando passaram a ser também o primeiro setor em que esta ferramenta se tornou compulsória<sup>5</sup>. Esse avanço se deu em 1967, com a publicação da CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*) nos EUA. Segundo Sunderman<sup>6</sup>, desde a introdução do ensaio de proficiência para laboratórios clínicos na década de 1940, uma melhora no desempenho dos laboratórios tem sido percebida. Na Europa, a participação dos laboratórios clínicos em ensaio de proficiência e os requisitos a serem atendidos por esses programas são legalizados apenas pelo governo alemão (RilibÄK)<sup>7</sup>.

No Brasil, essa ferramenta está disponível há 35 anos em caráter voluntário para laboratórios clínicos. Mediante legislação, passou-se a exigir a participação dos serviços de hemoterapia em 2002 (RDC343/2002<sup>8</sup>) e dos laboratórios clínicos em 2005 (RDC302/2005<sup>9</sup>).

A introdução do controle de qualidade no Brasil se deu na década de 1960, mediante a necessidade de monitorar os processos de análise automatizados que começavam a entrar no país<sup>10</sup>. Em 1976, Marcio Biasoli lançou o primeiro programa de comparação interlaboratorial em bioquímica do país em parceria com o Instituto Santa Catarina para 20 laboratórios e, em 1977, fundou a ControlLab, que logo firmou parceria com a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial (SBPC/ML) para conduzir até hoje ensaios de proficiência voltados para laboratórios clínicos. A ControlLab possui atualmente programas nas áreas de Hemoterapia, Veterinária e Alimentos, e parcerias com outras sociedades científicas.

O Programa Nacional de Controle de Qualidade (PNCQ) é também voltado para laboratórios clínicos em parceria com a Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC)<sup>11</sup>. Seu lançamento ocorreu no V Congresso Brasileiro de Análises Clínicas em Belo Horizonte - MG, onde foi distribuído a alguns laboratórios um soro liofilizado para determinadas dosagens em bioquímica.

Nas duas últimas décadas, provedores surgiram também em outros segmentos, impulsionados pelo movimento metrológico comandado pelo Inmetro e de acreditação de laboratórios de ensaio e calibração (ABNT NBR ISO/IEC 17025<sup>12</sup>).

Entre provedores setoriais de pequeno a grande porte ([www.eptis.bam.de](http://www.eptis.bam.de)), a lista de ensaios cobertos vem se ampliando ao longo do tempo e as práticas estatísticas vêm se renovando. Diversas normas foram escritas sobre o tema e têm norteado essa evolução, com destaque para a ISO 13528:2005<sup>13</sup> (sobre métodos estatísticos aplicáveis) e a ISO/IEC 17043:2010<sup>3</sup>, que será adotada pelo Inmetro para a acreditação voluntária de provedores de ensaio de proficiência no Brasil, conforme projeto piloto que se iniciou em 2009<sup>14</sup>.

A primeira iniciativa de regulamentação deste serviço se deu em 2007 com a consulta pública 30/2007 elaborada pela Anvisa com requisitos para o funcionamento de provedores. Contudo, até o momento não foi publicada como regulamento técnico. Neste contexto, a primeira iniciativa nacional que se consolidou foi a habilitação voluntária lançada pela própria Anvisa em 2001, através da Gerência Geral de Laboratórios de Saúde Pública (GGLAS) dentro da REBLAS, e a mais atual é a acreditação pelo Inmetro que se consolida em 2011.

Em estudo realizado por Chaves e Marin com 133 laboratórios clínicos do Estado do Rio de Janeiro, verificou-se que os laboratórios clínicos vêm apresentando melhoria por conta da participação em ensaios de proficiência após a publicação da RDC302/2005. Entretanto, 65% ainda mostram deficiências em relação aos registros de medidas corretivas pertinentes quando o bom desempenho em determinado ensaio não foi alcançado<sup>15</sup>. Esse cenário demonstra que ainda há um longo caminho para a excelência, o que para o segmento clínico e de hemoterapia significa apoio eficaz à promoção da saúde da população.

## CONCEITOS E DEFINIÇÕES

Os conceitos e definições da ISO/IEC 17043:2010<sup>3</sup> e do Vocabulário Internacional de Metrologia (VIM)<sup>16</sup> são aplicados a este capítulo. Abaixo são listados os mais relevantes:

**Comparação interlaboratorial:** organização, desempenho e avaliação de medições ou ensaios nos mesmos ou em itens similares por dois ou mais laboratórios, de acordo com as condições predeterminadas.

**Ensaio de proficiência:** avaliação do desempenho do participante contra critérios preestabelecidos por meio de comparações interlaboratoriais. Neste capítulo, “programa” (operacionalização de um ensaio de proficiência) é citado como sinônimo para promover uma melhor leitura do texto. Para fins deste capítulo, “Avaliação Externa da Qualidade” e “Controle Externo da Qualidade” são considerados equivalentes a “ensaio de proficiência”, sendo adotado apenas o último termo.

**Erro Aleatório (EA):** componente do erro de medição que, em medições repetidas, varia de maneira imprevisível. O valor de referência para um erro aleatório é a média que resultaria de um número infinito de medições repetidas do mesmo mensurando.

**Erro Sistemático (ES):** componente do erro de medição que, em medições repetidas, permanece constante ou varia de maneira previsível. Um valor de referência para um erro sistemático é um valor verdadeiro, ou um valor medido de um padrão com incerteza de medição desprezível, ou um valor convencional.

**Erro Total (ET):** erro de medição (diferença entre o valor medido de uma grandeza e um valor designado) de uma única medida. É a soma de erro aleatório e erro sistemático, que pode ser representado pela fórmula matemática:  $ET = ES + zEA$ , onde  $z$  é um fator relativo ao nível de confiança desejado.

**Material:** amostra, produto, artefato, material de referência, equipamento, padrão, conjunto de dados ou outra informação utilizada pelo ensaio de proficiência. Na ISO/IEC 17043, material é referido como item de ensaio de proficiência, mas para fins deste capítulo foi definido simplesmente como “material” para uma melhor leitura.

**Medida de dispersão:** valor que demonstra a dispersão dos dados em torno da medida de tendência central (amplitude, desvio-padrão, coeficiente de variação etc).

**Mensurando:** grandeza que se pretende medir.

**Participante:** laboratório, organização ou indivíduo que recebe os materiais e submete os resultados para análise crítica pelo provedor de ensaio de proficiência.

**Programa:** ensaio de proficiência projetado e operado para uma ou mais rodadas de uma área específica de ensaio, medição, calibração ou inspeção.

**Provedor:** organização que se responsabiliza por todas as tarefas no desenvolvimento e na operação de um programa de ensaio de proficiência.

**Rodada:** uma sequência completa de distribuição de materiais, a avaliação e o relato de resultados para os participantes.

**Valor designado:** valor atribuído a uma propriedade específica de um material (medida de tendência central: média, mediana etc.).

**Valor discrepante (outlier):** observação em um conjunto de dados que parece ser incompatível com o restante deste conjunto de dados. Um valor discrepante pode ser originário de uma população diferente ou ser o resultado de um registro incorreto ou outro erro grosseiro.

## USO E PROPÓSITO

Por definição, o ensaio de proficiência tem o propósito de avaliar o desempenho de laboratórios por meio de comparações interlaboratoriais. Mas comparações interlaboratoriais podem ser usadas para diferentes fins: estudo colaborativo para a validação de um método, estudo de certificação para uma melhor estimativa do valor real de um material de referência e estudo

cooperativo para a avaliação de um laboratório em uma base individual (ensaio circular ou exercício de repetição alternada)<sup>17</sup>.

Ensaio de proficiência é uma ferramenta de controle de qualidade baseada na avaliação de ensaios realizados por diferentes laboratórios em materiais idênticos ou similares<sup>3</sup>. Em linhas gerais, pode-se afirmar que se trata de uma forma de garantir e demonstrar a confiabilidade dos resultados gerados pelo laboratório para clientes, organismos de acreditação e reguladores, que conduz o participante à melhoria contínua<sup>3,18</sup>.

Especificamente para laboratórios clínicos e de hemoterapia deve-se considerar que o ensaio de proficiência visa a apoiar a melhoria da qualidade dos serviços prestados em benefício do paciente, visto que um resultado errôneo prejudica a conclusão do diagnóstico de uma enfermidade e a indicação correta do tratamento a ser adotado<sup>15,19,20</sup>.

Diversos autores discorrem sobre os benefícios do ensaio de proficiência na rotina. De acordo com Plebani, os benefícios incluem<sup>20</sup>:

- Aumentar a segurança do paciente pela melhoria da prática laboratorial;
- Caracterizar a tendência e imprecisão dos ensaios em diferentes métodos;
- Correlacionar variáveis específicas do método com a tendência e a imprecisão;
- Identificar interferentes e quantificar seus efeitos em diferentes métodos;
- Providenciar aos laboratórios informação confiável para substituição de metodologias com desempenho insatisfatório;
- Identificar laboratórios que estão em "risco" de desempenho insatisfatório;
- Satisfazer requerimentos de acreditação e de órgãos reguladores;
- Possibilidade de tomada de ações corretivas e/ou preventivas;
- Padronizar as atividades frente ao mercado e reconhecimento de resultados de ensaios, em nível nacional e internacional.

Entretanto, deve-se considerar que esta é apenas uma das ferramentas de controle do laboratório. O controle de qualidade é um dos elementos básicos para a qualidade analítica, usado para monitorar e detectar erros no processo analítico, como um passo para estabelecimento de ações corretivas. Ele é composto por ensaio de proficiência e controle interno e tem o propósito de controlar duas fontes de erro: aleatório e sistemático<sup>21</sup>.

Enquanto o controle interno é gerido pelo próprio laboratório, valorado internamente, em múltiplos níveis (ao menos dois) e de uso frequente, o ensaio de proficiência é gerido por uma terceira parte (o provedor), possibilita uma comparação com o mercado ao ser valorado por múltiplos laboratórios, mas com menor frequência e preferencialmente via painéis múltiplos. Essas características conferem maior capacidade de monitoração do erro aleatório ao controle interno e do erro sistemático ao ensaio de proficiência, conforme [figura 1](#)<sup>21</sup>.

Portanto, são duas formas de controle complementar, cada um tem o objetivo principal de detectar um tipo de erro e um não deve ser usado em substituição ao outro. O ensaio de proficiência é uma ferramenta extremamente poderosa quando utilizada em conjunto com outras<sup>22,23</sup>.

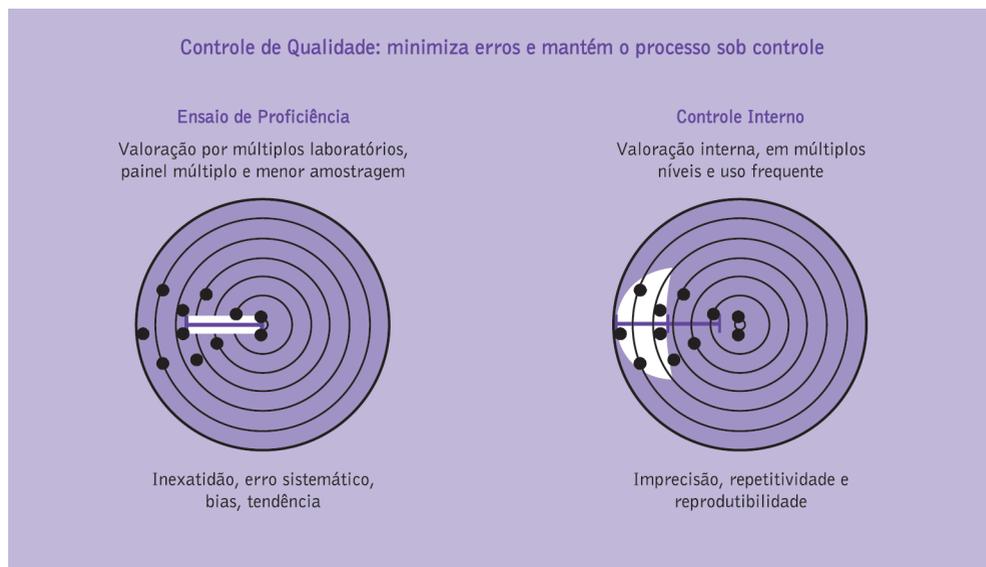


Figura 1: Esquema comparativo do controle de qualidade.

Enquanto o ensaio de proficiência auxilia na verificação da tendência e/ou exatidão dos resultados, o controle interno é mais utilizado para verificação da dispersão dos dados (erro aleatório e imprecisão dos resultados)<sup>24</sup>. Mas isso não significa que eles não tenham alguma capacidade de identificar a outra fonte de erro. O ensaio de proficiência pode dar indícios de variação aleatória fora de controle, o que deve ser confirmado analisando dados de controle interno. De forma análoga, um controle interno pode indicar algumas fontes de erro sistemático, principalmente uma tendência que se estabeleça depois da sua valoração inicial, o que deve levar o laboratório a verificar dados de ensaio de proficiência, curva de calibração etc.

A Figura 2 ilustra mais detalhadamente os fatores e características do processo relacionadas a cada ferramenta de controle de qualidade.

Alguns fatores relevantes estão diretamente envolvidos com a qualidade analítica, e consequentemente, com o controle de qualidade: fatores externos, aqueles que são adquiridos com a tecnologia de análise dos fabricantes de reagentes e equipamentos; e fatores internos, relacionados ao uso de tais tecnologias pelo laboratório. Esses fatores podem ainda se dividir em permanentes e variáveis<sup>24</sup>:

- Fatores externos e permanentes são aqueles relacionados à escolha do laboratório do princípio analítico, equipamentos, linha de calibradores e reagentes etc.
- Fatores externos e variáveis estão associados com as variações da produção dos lotes (calibradores e reagentes). Tal fator pode ser mais bem controlado por parte dos fabricantes comparando-se os novos lotes com os anteriores, antes de serem disponibilizados no mercado.
- Fatores internos e permanentes são os relacionados à implantação do processo analítico no laboratório: reagente/volume de amostras, calibradores comerciais, número de pontos de calibração e ajuste da curva, fatores de cálculo, fatores de tempo etc.
- Fatores internos e variáveis estão associados à variação natural do processo e à imprecisão do processo analítico.



Figura 2: Relação do ensaio de proficiência (EP) e do controle interno (CI) com fatores e características do processo analítico.

Os fatores externos, permanentes e variáveis, são fatores sob a gestão do laboratório, considerando-se que a aquisição de um sistema analítico e seus insumos deve ser realizada frente a uma avaliação do fornecedor e produto adquirido, seguida de uma validação do processo<sup>25</sup>. Da mesma forma, devem-se selecionar fabricantes com uma melhor garantia da variação lote a lote, e também utilizar um mesmo lote de reagente/calibrador por um longo período. Esses fatores são modificados somente quando o laboratório opta por selecionar outro sistema analítico ou insumo, preferencialmente melhor que o anterior<sup>24</sup>.

Os fatores internos e permanentes devem ser controlados durante a verificação da implantação inicial do processo e periodicamente. Os fatores internos variáveis podem ser controlados, principalmente, com a utilização do controle interno.

O ensaio de proficiência é mais eficiente para verificar fatores permanentes, que podem ser destacados no programa por um desvio sistemático do resultado do laboratório em relação à média do grupo específico. Em contrapartida, altos coeficientes de variação para um grupo específico podem demonstrar tratar-se de um conjunto analítico mais difícil de controlar<sup>24</sup>.

Um ponto importante a ser destacado é a capacidade do ensaio de proficiência avaliar a qualidade analítica do laboratório a nível mercadológico. A partir dos resultados do programa é possível definir especificações da qualidade analítica condizentes com a realidade tecnológica e verificar o desempenho do sistema analítico, o que envolve aspectos de rastreabilidade, especificidade, linearidade, limite de detecção, interferências etc<sup>24</sup>.

O ensaio de proficiência não visa a substituir a validação realizada pelos fabricantes para disponibilização de um sistema analítico no mercado ou ainda a validação interna realizada pelo laboratório após implantação. Sua função é verificar se o uso na rotina está eficiente, considerando ainda que a combinação reagente-calibrador-equipamento utilizada pelo laboratório pode ser diferente da usada pelo fabricante no processo de validação<sup>24</sup>.

Quanto à interpretação dos resultados do ensaio de proficiência, deve-se lembrar de que o resultado de um ensaio de proficiência é meramente uma fotografia da qualidade dos laboratórios participantes no momento da sua execução<sup>26</sup>. Um resultado inadequado em uma rodada específica não deve ser

interpretado como um estado de “incompetência” do laboratório, visto que sinaliza um problema isolado que foi identificado para ser corrigido. A maioria dos programas é contínuo para um acompanhamento em longo prazo, fornecendo assim um “retrato” mais completo do dia a dia<sup>4</sup>.

Ao se inscrever num ensaio de proficiência, um laboratório deve buscar uma oportunidade de melhoria do seu processo analítico. Deve participar ativamente, reproduzir no ensaio de proficiência exatamente a sua rotina para garantir que suas avaliações correspondam à sua realidade a fim de identificar falhas, quando existirem, ou evidenciar a conformidade dos seus processos.

## TIPOS DE PROGRAMAS

Os ensaios de proficiência variam conforme o objetivo que se deseja alcançar, com a natureza dos materiais envolvidos, os métodos em uso e o número de participantes e, por isso, podem ser classificados de várias formas. Inicialmente pode-se dizer que eles podem ser “abertos” a qualquer laboratório que deseja participar ou “fechados” para um grupo seletivo de laboratórios convidados, conforme o propósito do programa<sup>17,18</sup>.

Podem também ser classificados quanto a(o)<sup>3</sup>:

- Natureza do ensaio: “qualitativo” quando o propósito é descrever uma ou mais características do material com resultados descritivos (identificação microbiológica); “quantitativo” quando se busca quantificar um ou mais mensurandos com resultados numéricos (dosagem bioquímica); ou “interpretativo” quando o propósito é determinar a interpretação de um material (morfologia descritiva), conjunto de dados (curva de calibração) ou de um conjunto de informações (estudo de caso).
- Frequência: “contínuo” se ocorre em rodadas regulares e de “exercício único” quando ocorre em uma única ocasião;
- Formato: “sequencial” se um mesmo material é passado sequencialmente entre os participantes ou “simultâneo” se há distribuição concomitante de sub-amostras de um material para os participantes.
- Natureza do material: “subamostras” quando amostras obtidas de um mesmo material são distribuídas a todos os participantes; “níveis similares” quando materiais de concentração similar são enviados na mesma rodada (comumente para estudo da precisão); “amostras divididas” quando uma amostra é dividida em duas ou mais partes (comumente para pequenos grupos de laboratórios).
- Propósito: verificar o desempenho do laboratório na realização do ensaio, no preparo de amostras ou na interpretação e transformação de dados. Os dois últimos casos costumam ser denominados como “processos parciais”, no qual se busca avaliar as partes específicas do processo.

Nos segmentos clínicos e de hemoterapia são mais comuns ensaios de proficiência abertos, contínuos, simultâneos, com o propósito de avaliar o desempenho do laboratório na realização de ensaios qualitativos, quantitativos e interpretativos, a partir de subamostras de materiais distintos (não especificamente de níveis similares).

O termo “Avaliação Externa de Qualidade” é utilizado por alguns provedores na área médica e diferencia-se por uma aplicação mais ampla que pode abranger além da avaliação do processo analítico, informações sobre o pré e pós-analítico, com caráter educacional e de promoção da melhoria da qualidade<sup>3,27</sup>.

## SELEÇÃO

Segundo a RDC 302/2005<sup>9</sup> (para laboratórios clínicos) e a RDC57/2010<sup>28</sup> (para laboratórios de hemoterapia), o laboratório deve ter o ensaio de proficiência implantado para todos os ensaios da sua rotina para o qual exista a ferramenta disponível, com o propósito de determinar seu desempenho analítico. A RDC302/2005 determina ainda a normalização dos provedores de ensaio de proficiência por resolução específica, mas até o momento não foi publicada em caráter definitivo<sup>9</sup>.

Existem algumas normas internacionais que descrevem requisitos gerais para provedores que podem oferecer uma base para a determinação de critérios de seleção e qualificação deste serviço pelos laboratórios. A ISO/IEC 17043:2010, Avaliação da conformidade – requisitos gerais para ensaios de proficiência<sup>3</sup> é a mais recente. Outras similares e ainda em vigor são: ILAC-G13:08/2007<sup>29</sup>; EURACHEM Guide PT Schemes 2000, traduzido pela Anvisa<sup>17</sup> e Protocolo Harmonizado da IUPAC<sup>30</sup>. Existe ainda a norma ISO13528, que descreve diversos métodos estatísticos aplicáveis para ensaio de proficiência<sup>13</sup>.

O Anexo C da ISO/IEC 17043:2010 discorre sobre a seleção e uso do ensaio de proficiência e lista características do programa que devem ser consideradas pelos laboratórios. Entre as quais se devem incluir:

1. Cobertura do programa;
2. Frequência do programa;
3. Disponibilização de informações sobre o programa;
4. Logística de distribuição;
5. Qualidade dos materiais;
6. Tratamento de dados e modelo estatístico;
7. Critérios de avaliação para determinar o desempenho do laboratório;
8. Relatórios do programa e prazos para relato do desempenho;
9. Política de sigilo;
10. Custos.

Selos de qualidade (requisitos gerais de gestão) e creditações (requisitos técnicos) são dados relevantes para determinar a competência de provedores. Creditações voluntárias, como as concedidas pela Anvisa e pelo Inmetro devem ser avaliadas, tendo em conta os requisitos aplicados ao provedor. Embora tais reconhecimentos agreguem confiança adicional ao ensaio de proficiência, por verificação do atendimento a requisitos pré-definidos em auditorias, não eliminam a necessidade de o laboratório avaliar a adequação do serviço frente a sua demanda.

O laboratório deve determinar seu propósito frente ao ensaio de proficiência, avaliar as opções disponíveis no mercado e selecionar aquelas que mais se adaptem à sua necessidade. Deve avaliar periodicamente o provedor frente ao atendimento às demandas inicialmente definidas e percebidas ao longo do tempo, como um fornecedor de serviços.

As dez características citadas na ISO/IEC 17043:2010 para a seleção de ensaio de proficiência são descritas a seguir, omitindo-se os dados relacionados à incerteza de medição, que não têm aplicabilidade consolidada em laboratórios clínicos e de hemoterapia. Requisitos de gestão da qualidade também não são discutidos por já serem amplamente conhecidos e não apresentarem especificidades para ensaio de proficiência.

## COBERTURA DO PROGRAMA

Cada programa pode atender a um determinado grupo de ensaios, com modelos de apresentação e inscrição distintos. O laboratório deve estar atento ao formato adotado para selecionar aqueles que melhor se adaptem ao seu perfil.

É comum também os provedores disponibilizarem grupos de ensaios divididos conforme a especialidade a que se destinam ou metodologia empregada, devendo o laboratório avaliar as oportunidades que apresentam o melhor custo-benefício.

O laboratório deve ainda ficar atento às constantes incorporações de novos ensaios pelos programas, que permitem não só atender à legislação, mas também minimizam a necessidade de se inscrever em múltiplos programas, e à execução de formas de controle alternativas, geralmente mais complexas de serem implantadas e com funções mais restritas.

## FREQUÊNCIA DO PROGRAMA

A frequência do programa contínuo pode ser analisada sob três aspectos: número de rodadas anuais, quantidade de materiais distintos fornecidos em uma rodada e quantidade de dosagens realizadas em cada material. A multiplicação dessas três informações determina o número de dosagens anuais realizada. Em programas únicos (de rodada única) elimina-se o primeiro aspecto.

Uma frequência apropriada deve ser determinada com o equilíbrio de alguns fatores: dificuldade/facilidade de execução do programa; representatividade frente à rotina do laboratório; consistência dos resultados frente ao propósito do ensaio; custo-benefício; capacidade de obtenção do material; taxa de mudança dos processos envolvidos (troca de sistema analítico, rotatividade de pessoal, atualização de requisitos analíticos); e eficácia do programa<sup>30</sup>. Uma abordagem focada no risco ao paciente considera ainda se o ensaio envolvido é de alto risco, se suporta decisões clínicas, se é realizado em amostras de difícil ou dolorosa coleta e/ou se não possui bom desempenho<sup>30</sup>.

A prática de intervalos muito curtos entre rodadas, como duas semanas, pode ser um problema por encorajar o uso do ensaio de proficiência em substituição ao controle interno. Em contrapartida, intervalos superiores a quatro meses podem reduzir o impacto do programa, por demorar demasiadamente a ajudar ao laboratório identificar e corrigir falhas analíticas<sup>30</sup>.

Reduções na frequência (número de rodadas anuais e quantidade de materiais por rodada) são comumente observadas quando há restrição para obtenção ou preparo dos materiais ou ainda quando os custos associados ao preparo do material, à manutenção do ensaio de proficiência ou à execução das análises pelo laboratório são excessivamente altos, a ponto de inviabilizar o programa.

Frente ao propósito principal do ensaio de proficiência, especialistas têm defendido a importância em abandonar a prática de um único material por rodada, por não contribuir para a diferenciação de erro aleatório e sistemático, ou seja, a identificação de tendências<sup>17,27,31</sup>. Neste contexto, provedores em todo o mundo têm adotado minimamente dois materiais distintos por rodada (em situações com restrições), podendo chegar a cinco materiais em ensaios rotineiros para os quais as restrições citadas anteriormente não se aplicam.

Um único dado não indica a repetição de um erro e não permite estimar ou concluir tratar-se de erro sistemático. Enquanto um único resultado só permite estimar o erro total – diferença do resultado do laboratório e do valor alvo –, a partir de dois resultados pode-se estimar o erro sistemático – média dos erros totais relativos<sup>4,13,31</sup>.

Por outro lado, quantidades maiores de materiais por rodada se justificam quando se deseja obter estimativas mais confiáveis do erro sistemático, cobrir uma ampla faixa de leitura dentro de uma única rodada ou evitar a previsibilidade de resultados em ensaios qualitativos.

Na prática, os programas destinados a laboratórios clínicos e de hemoterapia costumam ser contínuos, com dosagem única (uma dosagem por material), periodicidade de quadrimestral a mensal e somar anualmente de 8 a 15 materiais distintos para cada ensaio. Os provedores adotam um padrão de frequência para a maior parte dos ensaios, mas adaptam esse padrão (normalmente reduzindo ou aumentando a quantidade de materiais por rodada) conforme a realidade de alguns ensaios.

Outro ponto relevante a ser considerado para avaliar a necessidade de grande frequência é a participação contínua do ensaio de proficiência em paralelo a outras ações de controle e ferramentas de gestão analítica, como controle interno, calibração, estudos de linearidade etc. Tais ações associadas a sistemas analíticos robustos, bem controlados e estáveis (sem mudanças constantes) permitem uma maior estabilidade do processo e um maior espaçamento do ensaio de proficiência, sem prejuízo a monitoração dos resultados produzidos na rotina.

### DISPONIBILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES SOBRE O PROGRAMA<sup>3</sup>

Usuários do programa devem ter acesso a informações detalhadas sobre o seu funcionamento e instruções que permitam uma participação eficiente, o que inclui:

1. Informações gerais sobre o programa, formas e dados de contato com o provedor;
2. Instruções sobre a armazenagem, manuseio e análise dos materiais, com procedimento de uso, informações sobre o uso de forma similar à rotina e necessidade de tratamento diferenciado (como reconstituição ou algum pré-tratamento);
3. Restrições e características especiais do programa, como características dos materiais que o diferenciem das amostras da rotina, limitação de metodologias ou qualquer outro fator que possa influenciar no ensaio;
4. Instruções específicas sobre o registro e relato dos resultados e dados relevantes relacionados à análise, o que geralmente inclui unidade de medida, número de algarismos significativos / casas decimais e sistema analítico adotado (reagente, equipamento e método);
5. Prazos para recebimento dos materiais, realização das análises e reporte de resultados pelo participante e retorno dos relatórios e avaliações realizadas pelo provedor;
6. Descrição do tratamento estatístico, critérios e métodos para avaliação de desempenho geral e específico.

Programas esporádicos ou de rodada única costumam reunir as informações gerais e as relacionadas à análise do material em um documento inicial, e os dados relacionados à análise dos resultados pelo provedor no próprio relatório final, com a análise dos dados e avaliação de desempenho. Programas contínuos costumam agrupar basicamente todas as informações em um documento único (por exemplo: Manual do Participante). O importante é que as informações sejam claras, completas e estejam disponíveis para o participante.

### LOGÍSTICA DE DISTRIBUIÇÃO

A logística de distribuição dos materiais é de fundamental importância para a sua estabilidade durante o transporte e para atender a requisitos de segurança, quando pertinente. O prazo de entrega deve ser de conhecimento do participante para que este possa monitorar o tempo de transporte, assim como as condições toleráveis de temperatura, umidade etc.

É esperado que os provedores descrevam nas instruções as condições ambientais mínimas/máximas às quais os materiais podem ser submetidos durante o transporte, com base em relatos científicos ou testes realizados.

As embalagens usadas também devem ser apropriadas para o transporte, como embalagens térmicas, herméticas, gelo, embalagens secundárias e terciárias, lacres, dispositivos absorventes para líquido, dispositivo de controle de umidade, etiquetas de sinalização de segurança etc.

No caso de programas sequenciais, nos quais um participante deve transportar materiais, o provedor deve fornecer todas as informações necessárias para o transporte.

Determinados segmentos devem atender à legislação específica de transporte.

## QUALIDADE DOS MATERIAIS

A qualidade dos materiais deve ser observada sob o aspecto de similaridade com a matriz analisada na rotina do laboratório, similaridade do intervalo de concentrações, níveis ou características qualitativas do ensaio, frente à sua homogeneidade e estabilidade, e também frente à quantidade fornecida ser suficiente para a realização do ensaio sem alterações significativas da rotina<sup>3</sup>.

(1) **Matriz** - Sempre que possível, o material deve apresentar matriz similar à analisada na rotina. Salvo se tal característica apresentar grande risco à segurança (p. ex. cepas virulentas), instabilidade (p. ex. sangue total para dosagem de gases) ou variação do resultado esperado (p. ex. fezes *in natura* para exame parasitológico). Nesses casos, a opção por matrizes com comportamento próximo ao da matriz original (p. ex. dosagem de gases em solução aquosa), o uso de aditivos (p. ex. conservantes ou adição química de constituintes), ou até formas de apresentação que já eliminem alguma etapa usual de preparo (p. ex. lâminas fixadas ou coradas) podem ser mais adequadas.

(2) **Concentrações e características** - Os materiais devem apresentar variadas concentrações, níveis ou características qualitativas do ensaio conforme a relevância e realidade da rotina laboratorial. É importante manter a imprevisibilidade dos resultados para garantir o cumprimento do propósito do ensaio de proficiência. Para isso, deve-se ter cuidado ao utilizar materiais de controle interno (a maior parte dos controles internos possui níveis com intervalos de resultados pré-definidos e conhecidos) e variar as concentrações e características exploradas a cada rodada do programa e entre rodadas. Por exemplo, para ensaios sorológicos/imunológicos é fundamental remeter materiais positivos e negativos, mas também variar o nível de positividade dos mesmos para cobrir os pontos mais críticos do processo. Em identificação bacteriológica devem-se cobrir os microrganismos de maior ocorrência e também incluir os importantes que ocorrem em menor escala na rotina.

(3) **Homogeneidade e estabilidade** - O provedor deve assegurar que todos os participantes recebam materiais comparáveis, com características de homogeneidade conhecidas, e estáveis durante o prazo de execução das análises<sup>3</sup>.

Para isso, os materiais devem ser submetidos a testes de homogeneidade e estabilidade e tais características devem ser consideradas na determinação dos critérios de avaliação de desempenho para evitar que variações na qualidade do material impactem na avaliação do participante. Um modelo de estudo de homogeneidade e estabilidade específico para ensaios de proficiência quantitativos foi publicado pela IUPAC<sup>1</sup> e prevê a análise de dez amostras para homogeneidade em duplicata e cinco amostras com dosagem única para o estudo de estabilidade, com tratamento estatístico apropriado para a avaliação dos resultados frente ao critério de avaliação aplicado no programa. Considerações sobre tais características também são discutidas na ISO 13528<sup>13</sup>.

Materiais com estabilidades muito curtas podem exigir logística de distribuição especial, prazos de execução menores ou até datas determinadas para a análise, pré-processamentos específicos e instruções especiais de análise. Se esta for a única ou melhor opção para um determinado ensaio, tais informações devem ser descritas nas instruções para os participantes.

A realização de tais testes pode ser inviável quando o material é limitado<sup>3</sup>, quando a obtenção e distribuição do material ocorrem imediatamente por restrições de estabilidade ou quando os custos dos testes inviabilizam o programa. Na ausência dos testes de homogeneidade e estabilidade, o provedor deve garantir que todo o processamento (da obtenção à distribuição) do material ocorra

de forma padronizada e adequada ao propósito do ensaio de proficiência<sup>3</sup>. Análises estatísticas dos dados dos participantes podem contribuir para demonstrar uniformidade do comportamento entre lotes e também sua adequação frente aos critérios de avaliação aplicados.

De forma análoga, a partir de processos de preparo padronizados e da avaliação histórica dos resultados de homogeneidade e estabilidade de diferentes lotes de um mesmo material, é possível reduzir a frequência dos testes e/ou adaptá-los para otimização dos mesmos.

**(4) Quantidade de material** - A quantidade de material fornecida deve ser suficiente para a realização do ensaio sem alterações significativas da rotina e até a sua repetição, quando o reensaio é previsto no programa. No caso de material em quantidade limitada (de difícil obtenção), é possível haver restrição de quantidade que exija algum cuidado maior no manuseio, como alguma adaptação quanto à introdução manual ou automatizada do material no equipamento, desde que não inviabilize a reprodução da fase analítica em si.

A quantidade tende a ser definida com base nas metodologias mais utilizadas, o que pode não ser suficiente em alguns casos. Nessas situações é esperado que o provedor informe sobre tal restrição ou ofereça a opção de aquisição de material adicional.

## TRATAMENTO DE DADOS E MODELO ESTATÍSTICO

O tratamento dos dados e o modelo estatístico devem ser determinados para atender aos objetivos do programa, tendo como base a natureza dos dados (qualitativos, quantitativos, ordinais e nominais), pressupostos estatísticos, natureza dos erros e quantidade estimada de dados<sup>3</sup>.

Para a avaliação do desempenho de cada participante, o provedor deve estabelecer (1) o resultado esperado (dado qualitativo) ou valor designado (média de tendência central) (dado quantitativo) do material para cada ensaio e (2) o intervalo de resultados aceitáveis. Embora este seja um tema de muita discussão entre estudiosos na última década, ainda não existe um padrão “ideal” para tais parâmetros, cabendo ao provedor defini-los e ao participante avaliar a adequação para sua realidade<sup>17</sup>.

O EURACHEM<sup>17</sup> cita três formas de estimar o valor designado, suas vantagens e restrições:

**(A).** Adição de uma quantidade ou concentração conhecida do mensurando, em uma matriz que não o contenha. Nesta opção, quando se trata da adição exclusiva do próprio mensurando, pode-se obter uma excelente estimativa. Contudo, conforme o caso, adiciona-se algum composto mais complexo, que está sujeito a dificuldades de recuperação que provocam alterações no valor esperado.

**(B).** Utilização de um valor de consenso produzido por um grupo de laboratórios especializados ou de referência, a partir dos melhores métodos. Essa é a melhor forma; contudo, apresenta elevados esforços e custos. Além da dificuldade de identificar laboratórios reconhecidos pelos participantes do programa com tal *status*, depende da utilização de metodologias realmente melhores ou comparáveis (quando a comparação é restrita a cada metodologia, sistema analítico etc.).

**(C).** Utilização de um valor de consenso (média aritmética ou equivalente) produzido com base nos resultados obtidos pelos participantes do ensaio de proficiência. Essa é a estimativa mais usual, por sua facilidade de obtenção e viabilidade econômica. Sua restrição é a possibilidade maior de haver um consenso tendencioso por conta da qualidade dos dados brutos.

Embora tais especificações sejam aplicáveis a ensaios quantitativos, podem-se extrapolar tais definições para ensaios qualitativos, nos quais se tem um caso real confirmado clinicamente ou adiciona-se um microrganismo conhecido (forma de estimação do resultado esperado A), ou ainda quando determina-se um resultado esperado com base em laboratórios de referência ou especializados (forma de estimação do resultado esperado B), por conta da sua característica não variar frente à metodologia de análise empregada (por exemplo: identificação de células neoplásicas, identificação de condições atípicas em sangue periférico, identificação de parasitas predominantes etc.).

O tratamento dos dados e modelo estatístico é definido conforme a opção de estimação do valor designado.

### (1) Ensaios quantitativos

No segmento clínico e de hemoterapia, o valor designado é comumente definido com base no consenso dos participantes do ensaio de proficiência. Entre as características a serem consideradas estão: metodologia de comparação ou agrupamento de dados, metodologia para eliminação/redução do impacto de valores discrepantes (*outlier*) e determinação dos valores de referência (medida de valor central e medida de dispersão).

Com base nos dados reportados pelos laboratórios (resultado e informações sobre o processo de análise e sistema analítico) é possível determinar a correlação dos resultados com a forma com que foram obtidos e determinar grupos comparativos. Nesse caso, é imprescindível considerar a possibilidade de efeito matriz específico para os materiais do programa, por serem estes manipulados (possuírem aditivos, conservantes, formas físicas distintas do material de rotina etc.). Tais efeitos podem ser plenamente contornados com um agrupamento adequado dos dados. Por exemplo, adotar inicialmente agrupamentos de dados conservadores (p. ex. separar por sistema analítico) e com o acúmulo de dados realizar estudos estatísticos que demonstrem possibilidade de agrupamentos menos específicos (p. ex. metodologia).

Os métodos estatísticos aplicados a ensaio de proficiência têm se renovado ao longo do tempo, principalmente frente à detecção de valores discrepantes (*outlier*) em quantidade superior ao suportado por métodos clássicos, dados com comportamento não paramétrico e estimação dos valores de referência. A ISO 13528 especifica métodos estatísticos robustos próprios para este fim, que minimizam o impacto dos valores discrepantes e calculam os valores de referência (valor designado e de dispersão) em um único processo, fornecendo dados mais confiáveis e condizentes com a realidade dos dados<sup>32</sup>.

O tratamento dos dados e modelo estatístico devem também ser capazes de identificar comportamento atípico de dados (p. ex. alta dispersão dos dados e comportamento bimodal) e insuficiência de dados (p. ex. poucos resultados e número de casas decimais insuficientes para a concentração) para evitar o uso destes na avaliação do desempenho dos participantes. Essa análise pode ainda ser realizada a partir da avaliação de profissionais experientes no ensaio em questão.

Embora a maior parte dos ensaios que produzem dados numéricos possa ser tratada conforme descrito acima, existem ensaios com comportamento especial (como contagens) que precisam ser previamente normalizados<sup>33</sup>, que melhor se adaptam a estudos de quartis ou, ainda, cuja análise dos dados por profissionais experientes é fundamental para a identificação e eliminação de dados tendenciosos.

O resultado final para cada grupo comparativo é geralmente composto por uma medida de tendência central (média aritmética, mediana ou média robusta) e uma medida de dispersão (desvio-padrão, desvio-padrão robusto ou coeficiente de variação). Comumente apresenta-se também a quantidade de dados que compõem cada grupo comparativo, conforme exemplificado na figura 3.

Ácido úrico na urina (mg/L) Kit/Equipamento	Qtd	Resultados		
		M	DP	CV (%)
Labtest Liqueiform - Uricase/ Peroxidase ▪ Labmax 240	53	422,4	42,8	10,1
Vitros - Uricase/ Peroxidase ▪ Vitros 250/ 350	50	426,5	21,7	5,1
Labtest Liqueiform - Uricase/ Peroxidase ▪ Cobas Mira	46	412,4	64,4	15,6
Dimension - Uricase/ Peroxidase ▪ Dimension RxL Max	30	442,1	30,6	6,9
Integra 2ª geração - Uricase/ Peroxidase ▪ Integra 400	27	413,7	27,3	6,6
Architect - Uricase/ Peroxidase ▪ Architect C8000	21	424,6	18,8	4,4
Hitachi séries - Uricase/ Peroxidase ▪ Modular Kit	21	403,2	14,7	3,6
Labtest Liqueiform - Uricase/ Peroxidase	195	418,8	59,9	14,3
Vitros - Uricase/ Peroxidase	67	428,6	20,9	4,9
Biosystems - Uricase/ Peroxidase	51	404,2	56,5	14,0
Bicolin Quibasa Crystal - Uricase/ Peroxidase	49	394,3	61,1	15,5
Wiener AA Uricostat - Uricase/ Peroxidase	40	401,6	48,2	12,0
Dimension - Uricase/ Peroxidase	38	440,5	35,7	8,1
<b>Todos os Resultados</b>	<b>779</b>	<b>416,9</b>	<b>47,4</b>	<b>11,4</b>
Resultados adequados		84,5%		
Limite		25%		

Figura 3: Exemplo de resumo estatístico quantitativo<sup>34</sup>.

## (2) Ensaio qualitativos

Em ensaios qualitativos, o tratamento de dados é simplificado. O resultado esperado pode ser definido frente a um caso clinicamente confirmado (lâminas obtidas de doador com diagnósticos hematológicos confirmados), por tratar-se da adição de algo conhecido (adição de hemoglobina em fezes para determinação de sangue oculto, uso de cepa ATCC etc.) ou ainda por determinação mediante laboratório especializado ou de referência (teste de susceptibilidade a antimicrobianos de cepas clínicas).

Laboratórios de referência podem ser definidos mediante legislação, qualidade técnica comprovada (processos de acreditação, rastreabilidade metrológica etc.) ou ainda mediante desempenho no ensaio de proficiência. Esta última forma pode ser determinada pelo desempenho satisfatório no último ano de participação no programa em um determinado ensaio<sup>2,35</sup>. Embora a última opção apresente variação dos laboratórios de referência a cada rodada do ensaio de proficiência, um consenso dos participantes diferente do resultado esperado pode ser um bom indício de “falha” e uma excelente forma de detectar tendências generalizadas a serem sinalizadas para os participantes.

O resultado final é geralmente composto por uma contagem absoluta e relativa (percentual) da quantidade de resultados obtidos para cada opção de resposta, pelos participantes e laboratórios de referência, conforme exemplificado na figura 4. Esse resumo pode ser dividido em grupos de metodologias empregadas ou outra característica relevante do processo analítico.

Identificação Bacteriana	Resultados			
	Participante		Labs. Referência	
Microrganismos	Qtd	%	Qtd	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	465	80,6	11	100
<i>Klebsiella spp</i>	82	14,2	-	-
<i>Enterobacter aerogenes</i>	9	1,6	-	-
<i>Enterobacter spp</i>	7	1,2	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	0,5	-	-
Outros microrganismos	11	2,0	-	-
Resultado(s) aceito(s)	<i>Klebsiella spp</i> ou <i>Klebsiella pneumoniae</i>			
Resultados Adequados	94,8%		100%	
Total de Participantes	577		11	

Figura 4: Exemplo de resumo estatístico qualitativo<sup>36</sup>.

## CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO PARA DETERMINAR O DESEMPENHO DO LABORATÓRIO

A avaliação de desempenho deve seguir métodos válidos, conforme o modelo do programa e tipo de ensaio (qualitativo e quantitativo).

O desempenho de um laboratório frente a um ensaio qualitativo é facilmente definido comparando o resultado reportado por ele frente ao resultado aceito. Nesse contexto, podem ser definidos critérios únicos ou parciais, como avaliar independentemente espécie e gênero de microrganismos.

Para ensaios quantitativos o critério de avaliação é um pouco mais complexo e as opções podem variar conforme o modelo de avaliação determinado. O índice Z tem uso histórico em ensaio de proficiência para a determinação do intervalo de resultados aceitáveis. Ele pressupõe uma distribuição normal ou gaussiana, com níveis de confiança aproximados de 95% e 99%, conforme fórmula e critérios de classificação demonstrados na figura 5<sup>3,13,17</sup>.

Índice Z	(valor designado – resultado do laboratório) / desvio-padrão
Critério	Satisfatório se $Z < 2$
	Questionável se $Z [2;3]$
	Insatisfatório de $Z > 3$

Figura 5: Fórmula e critério de desempenho baseado no Índice Z.

Na década de 1960, prática similar foi adotada na área clínica nos EUA, cujo desempenho dos participantes era avaliado com base em intervalos de aceitação obtidos a partir da média e do desvio padrão (DP) dos grupos de resultados: [Média  $\pm$  2DP]<sup>37</sup>.

Contudo, as avaliações com esses limites ocasionavam duas situações que exigiam atenção. Alguns ensaios/grupos comparativos produziam intervalos de aceitação tão estreitos que era possível, para um laboratório participante, ser avaliado como insatisfatório, embora os resultados reportados estivessem dentro de um intervalo clinicamente útil e razoavelmente aceitável. Por outro lado, para outros ensaios/grupos comparativos, os intervalos de aceitação eram excessivamente largos e os laboratórios não apresentavam nenhuma melhora dos resultados em direção a um nível mais compatível com as necessidades médicas<sup>38</sup>.

Assim, no início dos anos 1980, determinou-se que o sistema de avaliação precisaria ser otimizado para alguns ensaios. Nessa época foi introduzido o critério de avaliação com limites fixos<sup>38</sup>. Os limites fixos representam usualmente uma porcentagem específica, ou um intervalo em torno da média do grupo de participantes, são conceitualmente simples e se destacam por não fazerem distinção entre erros devido à inexatidão ou imprecisão e não requererem suposições estatísticas sobre a distribuição dos dados para a determinação do desempenho dos participantes<sup>39</sup>.

Os limites fixos são usualmente definidos com base: (1) no “erro total analítico” ou “limite de utilidade médica”; (2) no erro total derivado da variação biológica intra e inter-indivíduo, o que tem sido largamente utilizado em ensaio de proficiência em substituição ao primeiro; ou (3) no estudo da dispersão média acumulada dos sistemas analíticos em uso, que é uma combinação dos princípios de limite fixo e índice Z (duas vezes a dispersão média acumulada, similar ao critério satisfatório do índice Z), como utilizado no Brasil, na Irlanda e no Reino Unido<sup>27,40</sup>.

A opção de mesclar limite fixo com índice Z pode ser especialmente interessante para os ensaios que ainda não possuem especificações de erro total definidos na literatura e para os que já possuem, contudo com valores muito pequenos e não passíveis de serem alcançados pela tecnologia disponível.

A discussão sobre os limites adotados ganha relevância em segmentos e países onde a multiplicidade de métodos, reagentes e equipamentos combinados resultam em sistemas analíticos com variados níveis de imprecisão e inexatidão, como ocorre no segmento clínico, de hemoterapia e veterinário no Brasil. Nesses casos, a convergência de intervalos distintos, calculados para cada sistema analítico com base no seu desvio-padrão (índice Z), para um intervalo único, baseado nos limites fixos, contribui para acompanhar o desempenho dos sistemas analíticos disponíveis no mercado, e colabora de forma efetiva para uniformizar o nível de qualidade dos laboratórios.

Em termos mundiais, a discussão vem crescendo entre especialistas, que identificam diferenças significativas entre as práticas dos países, quando se propõe que uma especificação da qualidade única seja adotada<sup>24</sup>.

Para ilustrar essa discussão, a **figura 6** apresenta uma tabela com os limites relativos que seriam praticados para glicose em 2010, considerando os resultados do Ensaio de Proficiência da ControlLab, se adotados índice Z (aceitável  $Z < 3$  e  $Z < 2$ ), limites baseados na variação biológica ou limites obtidos em estudo de dispersão média dos sistemas analíticos no ano (coeficiente de variação ponderado multiplicado por dois).

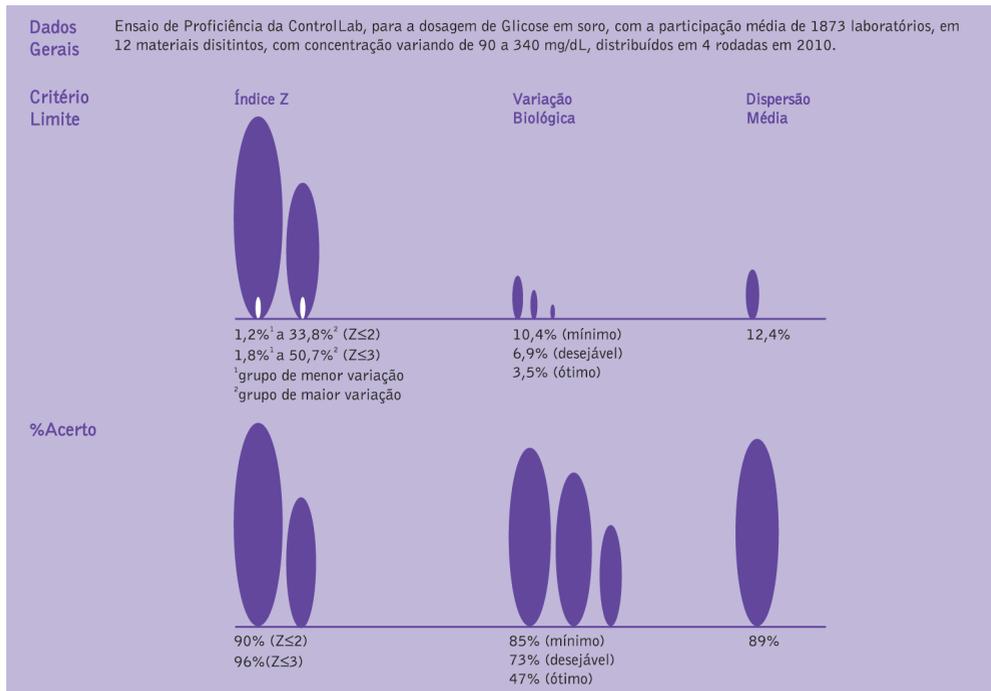


Figura 6: Exemplo da aplicação de diferentes critérios de avaliação em ensaios quantitativos, com dados reais da dosagem de glicose em soro.

Neste exemplo o limite baseado na dispersão média dos laboratórios é de 12,4%, um pouco acima do menos exigente obtido por variação biológica (10,4%). Enquanto o limite determinado por índice Z pode variar de 1,2% a 33,8% se adotado  $Z \leq 2$  (2DP) ou 1,8% a 50,7% se adotado  $Z \leq 3$  (3DP). Embora os percentuais de acerto gerais sejam relativamente próximos (89%, 85%, 90% e 96%, respectivamente), é importante considerar que no uso do índice Z, para os grupos com maior dispersão, resultados que se distanciaram do valor designado em até 50,7% foram considerados aceitáveis, enquanto outros com uma distância a partir de 1,2% foram considerados inaceitáveis. Por esta razão, boa parte dos resultados que foram considerados aceitos com o uso do índice Z é distinta dos aceitos pelos demais critérios.

### RELATÓRIOS DO PROGRAMA E PRAZOS PARA RELATO DO DESEMPENHO<sup>3</sup>

Os relatórios de um ensaio de proficiência devem fornecer todas as informações necessárias para a análise e interpretação da informação, de forma clara e abrangente, incluindo dados relativos aos resultados de todos os participantes (sumário estatístico), indicação do desempenho individual e informações associadas.

Dados estatísticos e sumários, com os valores designados/ resultados aceitos para todos os grupos comparativos formados e os intervalos de resultados aceitáveis (ou informação que permita seu cálculo) devem ser disponibilizados. Estes podem ainda ser acrescidos de representações gráficas e índices que demonstrem tendências (com erro relativo). Relatórios individuais podem ainda conter um resumo do desempenho acumulado do laboratório ao longo do tempo para o ensaio quando se tratar de programas contínuos.

A rastreabilidade dos relatórios (data de emissão, situação preliminar ou final, número de páginas, indicação do fim do relatório) é imprescindível para sua identificação inequívoca e também para rastrear alterações no mesmo (como retificações posteriores).

Para ensaios quantitativos podem-se citar como dados gerais por ensaio/grupo comparativo e material: quantidade de resultados, valor designado (média, mediana etc.), medida de dispersão (desvio-padrão, coeficiente de variação etc.), critério de avaliação aplicado (intervalo de resultado aceito ou limite aplicado) e nível geral de acerto. Frente à avaliação de desempenho, inclui-se o resultado do laboratório, o intervalo de resultados aceitos, índice de tendência (índice  $Z$ , erro relativo etc.) e classificação de desempenho (satisfatório ou insatisfatório, ou similar).

Para ensaios qualitativos, os dados gerais geralmente incluem, por ensaio e material, a quantidade de resultados repetidos (para cada opção de resultado) e o percentual desses resultados, podendo ser agrupados por alguma característica do ensaio (metodologia etc.). Frente à avaliação de desempenho, inclui-se o resultado do laboratório, os resultados aceitos e a classificação de desempenho (satisfatório ou insatisfatório, ou similar).

É esperado que, além da avaliação de desempenho formal, os programas incluam no relatório comentários de especialistas sobre o desempenho geral, variação dos resultados entre laboratórios e metodologias, possíveis fontes de erro, recomendações para a melhoria, descrição de situações que impossibilitem uma avaliação, entre outros. Tais comentários podem também ser individualizados, conforme a proposta do programa.

Esses relatórios devem ser disponibilizados aos participantes dentro de prazos estabelecidos, de forma a possibilitar uma pronta análise do participante para a investigação de possíveis falhas e implantação de ações corretivas pertinentes.

## POLÍTICA DE SIGILO

Dados individuais do participante, assim como sua avaliação de desempenho, são comumente mantidas sob sigilo pelo provedor, salvo se definido de forma diferente na legislação, ou quando o laboratório autoriza a disponibilização dos dados para terceiros, como organismos de acreditação.

Como avaliações de ensaio de proficiência constituem uma forma de demonstrar competência técnica, é comum no Brasil concederem aos participantes certificados de proficiência (ou equivalente), cabendo ao próprio divulgá-lo. Da mesma forma, cabe ao laboratório disponibilizar ou não dados de desempenho individual para laboratórios que os subcontrate, seguradoras, entre outros.

Para garantir o sigilo dos dados individuais, os provedores adotam códigos de identificação individuais para cada laboratório (alfa-numéricos) e evitam incluir dados do laboratório (razão social, nome fantasia, endereço etc.) nos documentos relacionados.

## CUSTOS

Os custos de um ensaio de proficiência são fruto de algumas características, entre as quais podem ser citadas: quantidade de ensaios cobertos, modelo do programa, complexidade destes ensaios, da obtenção, da produção e do controle (homogeneidade e estabilidade) dos materiais, quantidade de materiais diferentes remetidos (na rodada, no ano etc.), infraestrutura do programa, robustez dos recursos relacionados ao serviço etc.

O laboratório deve selecionar o programa com base no valor agregado ao seu processo, ou seja, um programa que atenda às suas especificações de qualidade e cujos requisitos técnicos descritos nesta seção sejam atendidos. Ao avaliar o custo-benefício, deve-se ter cuidado para não tomar uma decisão meramente econômica, que poderá acabar por eleger programas menos eficientes e que pouco ajudará os laboratórios a melhorarem<sup>41</sup>.

## AVALIAÇÃO DE ENSAIO DE PROFICIÊNCIA

No exemplo 1 é apresentada uma sugestão de requisitos para a avaliação de provedores de ensaio de proficiência que pode ser adotada na seleção de um provedor mediante uma análise prévia do serviço oferecido e também na avaliação periódica para a sua qualificação.

O laboratório pode usá-la da forma como considerar mais conveniente. Responder a cada pergunta com sim, não, parcialmente ou não aplicável. Determinar uma pontuação para cada pergunta (gradação simples de importância, matriz GUT ou outro modelo) e uma pontuação relativa mínima desejável para qualificar o provedor/programa.

Uma possibilidade simples de determinar uma “nota” final para o provedor é pontuar as respostas: 2-sim, 1-parcial e 0-não. Ao final, somam-se os pontos acumulados, dividem-se pela pontuação máxima a ser alcançada (quantidade de perguntas aplicáveis – com sim, parcial ou não - multiplicado por 2) e multiplica por 100. Assim, obtém-se uma nota frente aos requisitos avaliados em uma escala de 0 a 100%.

Esses requisitos podem também ser acrescidos de tópicos diretamente relacionados ao provedor, como competência técnica do mesmo, conhecimento demonstrado pela sua equipe, confiabilidade associada a sua imagem etc.

## ROTINA DE PARTICIPAÇÃO<sup>2</sup>

Para participar ativamente e obter o resultado pretendido com o ensaio de proficiência, o laboratório deve inicialmente definir um responsável pelo programa. Esse responsável muitas vezes é o diretor técnico, responsável técnico, gestor da qualidade ou gestor do controle de qualidade. O importante é ser uma pessoa presente no laboratório, que realmente estará conduzindo toda a equipe na rotina relacionada ao programa.

Embora a participação de todos da área técnica deva ser estimulada para garantir o comprometimento e a eficiência do programa, a ausência de um profissional que cuide da relação com o provedor, que estimule a todos a participar ativamente, controle prazos e responda pela gestão do programa é o primeiro motivo para o fracasso da iniciativa, a começar por não remeter os resultados, e, por fim, por não analisar os relatórios emitidos pelo provedor.

O segundo passo é disseminar o propósito pretendido com o programa. Nesse caso é importante que todos sejam conscientizados de que se trata de uma forma de evidenciar a conformidade e uma oportunidade para identificar falhas que não são detectadas de outra forma, para corrigi-las e melhorar continuamente os processos. A idéia de que o ensaio de proficiência é uma forma de fiscalização, e que um desempenho ruim gera “punições” diretas, dificulta uma implantação realmente benéfica, gerando resistência da equipe em compreender o funcionamento do serviço, em usá-lo de forma adequada, em prover dados e resultados confiáveis e, por fim, em analisar os relatórios, pesquisar causas de falhas e em adotar melhorias concretas.

Envolver a equipe e treiná-la frente aos requisitos e sistemática de funcionamento do programa é o terceiro passo. Nesse momento é fundamental identificar todos os que têm alguma relação direta com o ensaio de proficiência: quem receberá os materiais, quem vai distribuí-los, quem vai armazená-los,

quem será responsável por algum pré-processamento (como reconstituição de materiais liofilizados), quais os setores técnicos receberão materiais para análise etc. Conforme a estrutura do laboratório, identifica-se que o porteiro (ou função equivalente) precisa ser treinado para quando não tiver possibilidade de entregar imediatamente o material a quem está endereçado. Nesse caso, ele deve buscar outras alternativas e até armazenar nas condições adequadas até que isto aconteça. Pode-se ainda verificar que não é suficiente treinar o chefe do setor, se quem manuseará o item é outra pessoa da sua equipe.

Geralmente o provedor disponibiliza informações sobre o funcionamento do programa e seus requisitos em manuais, procedimentos, instruções, website etc. Devem ser lidos em conjunto com os envolvidos para que fique claro para todos: o fluxo do programa dentro do laboratório e os responsáveis por cada etapa ou ação; as regras às quais estão se submetendo; as restrições relacionadas à participação; o tipo de informação que será recebida a cada participação; o que se espera para a análise de resultados e interpretação dos relatórios; e também para levantar as dúvidas a serem esclarecidas com o provedor.

Independentemente do tipo do programa, há um ciclo que se inicia com o recebimento dos materiais e informações relacionadas, e se encerra com o recebimento de relatórios, conforme ilustrado pela [figura 7](#). Esse ciclo exige cuidados rotineiros:

- Recebimento do material – o laboratório deve monitorar o recebimento do material dentro do prazo acordado e divulgado pelo provedor. Ao recebê-lo, deve abri-lo imediatamente, conferir se todos os materiais e dados relacionados foram recebidos ou estão disponíveis (muitas vezes em sistema com acesso via web). Deve-se também verificar a adequação das condições de recebimento (estado da embalagem, condições ambientais toleradas etc.). Conforme a rotina do laboratório, o material deve ser distribuído aos profissionais designados.
- Manuseio e armazenagem de material – o material deve ser manuseado conforme requisitos de segurança do laboratório e orientações específicas do provedor. Idealmente deve-se encaminhá-lo para o preparo e a análise imediatamente. Mas, se necessário armazená-lo, deve-se seguir as condições descritas nas instruções do programa.
- Preparação de material – alguns materiais necessitam de um preparo diferenciado da rotina, como um material liofilizado a ser reconstituído. Nesses casos, devem-se observar atentamente as orientações de preparo para evitar que uma falha neste procedimento prejudique seu resultado.
- Análise do material – a análise do material deve reproduzir a rotina, salvo orientações especiais do programa. Os materiais devem ser tratados de forma idêntica aos da rotina, com relação a tempo, repetição de ensaio, procedimento de preparo e análise. O laboratório não deve trocar informações sobre resultados com outros participantes ou unidades técnicas do mesmo laboratório (cada unidade deve participar do programa de forma independente) ou enviar materiais para outros laboratórios, para que os resultados sejam efetivos e representativos da sua realidade<sup>24</sup>.
- Reporte de dados e resultados – comumente o programa determina o “formato” do resultado e os dados relacionados que são relevantes. O laboratório deve reportá-los corretamente e por completo, visto ser sua responsabilidade a veracidade das informações reportadas. A qualidade destas informações é fundamental para uma avaliação de desempenho correta para o laboratório e demais participantes do programa, principalmente quando se trata de um programa cujo valor designado é estimado pelo valor de consenso dos participantes frente a grupos comparativos específicos.

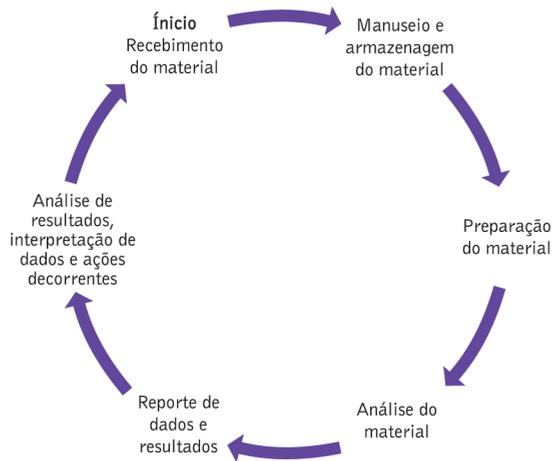


Figura 7: Ciclo de uma rodada de ensaio de proficiência no laboratório

- Análise de resultados, interpretação de dados e ações decorrentes – tão logo tenha acesso aos relatórios do programa, o laboratório deve analisar criticamente os dados e definir ações decorrentes. Esta é uma etapa crucial para a eficiência da participação, visto que sem isto o programa não cumpre o seu papel.

O laboratório deve contatar imediatamente o provedor quando identificar algum problema ou dúvida frente aos materiais, informações e relatórios recebidos. Dúvidas aparentemente simples podem gerar resultados e dados errados e prejudicar a participação do laboratório. Embora o responsável designado para o programa deva estar sempre ciente de qualquer movimento e comunicação com o provedor, este não deve ser um limitador para o contato. Todos os envolvidos devem ter acesso ao provedor e informações relativas ao programa, apenas com o cuidado de manter o responsável sempre atualizado das trocas de informações.

Uma falha comum dos laboratórios é guardar os materiais e realizar as análises na véspera do prazo final de reporte de dados e resultados. Essa prática difere da prática rotineira do laboratório, pode inviabilizar uma reposição de material e atrasar a percepção de dúvidas ou necessidade de informações adicionais para uma participação efetiva, ocasionando em última instância a não participação do laboratório.

## ANÁLISE DE RESULTADOS E REGISTRO

A promessa do ensaio de proficiência evidenciar a conformidade dos processos e criar oportunidades de identificar falhas não percebidas pelas demais práticas de controle só se concretiza com uma boa análise dos resultados, investigação de possíveis causas e definições de ações corretivas e preventivas.

O ensaio de proficiência apenas dá informações sobre o desempenho do processo. Estas precisam ser analisadas e interpretadas pela equipe do laboratório, com base no seu conhecimento dos processos analíticos implantados e dos dados fornecidos pelo provedor. Embora provedores e assistências técnicas se dediquem muitas vezes a auxiliar o laboratório nessa análise, apenas os profissionais envolvidos na rotina têm conhecimento completo dos processos para identificar a origem das falhas e agir para eliminá-las.

Os profissionais do laboratório devem ter papel ativo e utilizar as informações do ensaio de proficiência para avaliar o desempenho analítico, os sistemas analíticos em uso, comunicar o desempenho a toda a equipe e maximizar os benefícios do programa<sup>41</sup>.

Para tanto, é necessário:

- Ter um plano elaborado para o controle de qualidade;
- Determinar as metas a serem alcançadas (especificações da qualidade);
- Traçar um roteiro com a sistemática de análise dos resultados;
- Possuir registros definidos para a rastreabilidade de todo o processo;
- Compreender os dados referentes à avaliação do seu desempenho.

O planejamento do controle de qualidade do laboratório deve ser documentado e os registros devem ser completos, legíveis e rastreáveis. A documentação deve incluir:

- O plano geral de controle para cada ensaio, com a forma de controle adotada, sua frequência, os limites e critérios de aceitabilidade, tipo de avaliação e registros relacionados<sup>9</sup>;
- A responsabilidade pela análise dos resultados;
- O prazo máximo para a realização das análises dos relatórios;
- Um roteiro e/ou orientações sobre a forma de análise dos relatórios;
- Descrição dos registros relacionados à análise.

O laboratório pode optar por simplesmente adotar os critérios de avaliação do provedor como meta ou determinar especificações da qualidade mais específicas para os seus processos, conforme discutido no primeiro capítulo deste livro.

Uma sugestão para o roteiro de análise de resultados:

1. Identificação de resultados distintos dos aceitos pelo provedor e verificação de possível falha relacionada ao uso do programa (erro de diluição/reconstituição, troca de materiais ou análise de material equivocada, inversão de resultados na transcrição dos dados, unidade de medida diferente da solicitada, sistema analítico informado errado etc.);
2. Quando há falha relacionada ao uso do programa, deve-se tentar corrigir os dados e simular a avaliação do provedor (visto que o laboratório já identificou a origem e também conhece os critérios adotados) para verificar o comportamento real dos seus resultados e seguir com a análise;
3. Para ensaios qualitativos, verificar as avaliações e discutir com a equipe todas as possibilidades de causas para os resultados distintos do divulgado pelo provedor;
4. Para ensaios quantitativos, traçar gráficos de acompanhamento de erros, comparar os erros encontrados com as metas determinadas e discutir com a equipe todas as possibilidades de causas para as metas não atingidas. Quando não existem metas (especificações da qualidade), a análise talvez fique restrita à verificação das possíveis causas de resultados fora do intervalo aceito pelo provedor;
5. Determinar e implantar ações corretivas para eliminar a causa, verificar o impacto nos resultados da rotina e ações decorrentes, verificar a eficácia das ações implementadas<sup>4</sup>.

O laboratório deve registrar os resultados do ensaio de proficiência, análises de resultados insatisfatórios, investigações de causas e ações adotadas frente aos resultados nos quais não obteve proficiência. Toda e qualquer análise elaborada pelo laboratório deve constar nestes registros junto às conclusões para garantir a rastreabilidade do processo.

Quando os laboratórios acreditam trabalhar com todo o primor e fazer o melhor uso das ferramentas de controle de qualidade e de processo, um resultado insatisfatório no ensaio de proficiência pode ser uma surpresa<sup>42</sup>. Contudo, deve-se ter em conta que o erro é inerente ao processo laboratorial e por isso tais ferramentas se tornaram essenciais. O importante é utilizá-las para minimizar e manter o erro sob controle, de forma a não impactar nos resultados dos pacientes<sup>4</sup>. Por isto, a análise e a interpretação eficiente dos dados e resultados do ensaio de proficiência são fundamentais. Os êxitos alcançados durante a investigação de causas podem produzir informações valiosas e benefícios para o laboratório, os fornecedores de sistemas analíticos e insumos e para os próprios provedores<sup>42</sup>.

## DADOS DISPONIBILIZADOS PELO PROVEDOR

Os relatórios disponibilizados pelo provedor devem ter todos os dados necessários para a análise do laboratório e entendimento dos critérios adotados. Além da avaliação formal, que já demonstra o atendimento ou não a tais critérios, deve ter claramente identificado o resultado aceito (para ensaio qualitativo), o valor designado e o intervalo de resultados aceitos (para ensaios quantitativos).

Índices relacionados à avaliação individual (de cada material) ou conjunta (todos os materiais de uma rodada), quando disponibilizados, são especialmente úteis e facilitadores para uma análise mais direta de resultados quantitativos. Contudo, o laboratório deve ter bastante clareza quanto à forma como estes são calculados para interpretá-los corretamente.

Índices relacionados ao desempenho acumulado em cada ensaio são comuns em programas contínuos e ajudam o laboratório na análise de longo prazo. Esses índices também são usados quando um determinado período de participação gera algum tipo de certificado (como Brasil, em que é comum a emissão de um certificado de proficiência anual<sup>2</sup>) ou quando há alguma regra de desempenho ao longo do tempo (como nos EUA, onde a Lei CLIA<sup>35</sup> determina requisitos de desempenho acumulado em laboratórios clínicos).

Geralmente as avaliações do provedor são individuais por resultado (material) e ensaio, o que permite de forma imediata apenas uma análise frente ao erro total admissível. Ainda não é usual uma análise do erro sistemático pelos provedores de ensaio de proficiência. Esse ainda é um tema recente que precisa ser amadurecido em todo o mundo.

Sumários estatísticos são essenciais para avaliar se a performance do laboratório está compatível com a dos demais usuários do mesmo sistema e para uma análise do comportamento do sistema analítico usado pelo laboratório frente aos demais.

Comentários gerais ou específicos feitos pelo provedor, geralmente sobre o comportamento global dos dados e possíveis causas de falhas, costumam agregar valor adicional à análise e otimizar a busca pelas causas das falhas.

A análise dos resultados deve sempre ser realizada após consulta completa das informações disponibilizadas pelo provedor. Uma análise feita apenas com a avaliação individual, sem a leitura dos comentários e verificação do sumário estatístico, por exemplo, pode ser muito trabalhosa e não obter êxito.

## ÍNDICES PARA ENSAIOS QUALITATIVOS E QUANTITATIVOS

Alguns índices são bastante úteis para o acompanhamento de tendências de ensaios quantitativos e do comportamento ao longo do tempo, conforme apresentado na [figura 8](#). O mais tradicional é o Índice  $Z^3$ , que por anos foi muito utilizado pelos provedores de ensaio de proficiência e relativiza o erro (resultado do laboratório subtraído do valor designado) ao desvio-padrão do grupo comparativo.

À medida que os provedores passaram a adotar outros critérios de avaliação (ver seção “Seleção - Critérios de avaliação para determinar o desempenho do laboratório”, deste capítulo), que não o desvio-padrão do grupo comparativo, um índice similar ao Índice Z passou a ser usado para determinar o desvio frente ao critério do provedor. Esse índice é recomendado por não depender da variação do grupo comparativo e permitir uma interpretação mais direta com o critério de avaliação adotado<sup>4,30</sup>. Também tem como vantagem permitir a visualização de tendências de forma mais imediata em programas com painéis múltiplos (dois ou mais materiais distintos por rodada), visto que são relativizados frente a uma mesma base que não varia com o desvio-padrão apresentado para cada material. Um exemplo desta aplicação é o “Índice de Desvio” apresentado nos relatórios da ControlLab.

O mesmo conceito pode ser adotado frente a uma meta (especificação da qualidade) determinada pelo laboratório. Nesse caso, o erro é comparado ao erro total máximo admitido pelo laboratório<sup>30</sup>.

Para todos os índices mencionados anteriormente esperam-se resultados entre -1 e +1 (ou -100 e +100, quando multiplicado por 100 para apresentar resultados percentuais), o que significa estar dentro do critério ao qual foi comparado (desvio-padrão, critério do provedor e meta). Usando como base o critério do provedor ou a meta do laboratório, pode-se concluir haver uma tendência real a ser investigada, quando índices obtidos para um ensaio com diferentes materiais de uma rodada apresentam valores muito próximos. A mesma conclusão é possível com o Índice Z, se os desvios-padrão de cada material forem próximos.

Índice Z	$\frac{(\text{resultado} - \text{valor designado})}{\text{desvio-padrão}}$
Desvio frente ao critério do provedor	$\frac{(\text{resultado} - \text{valor designado})}{\text{critério}}$
Desvio frente a meta do laboratório (baseada no erro total desejado)	$\frac{(\text{resultado} - \text{valor designado})}{\text{meta}}$
Erro relativo (Erro Total estimado)	$\frac{(\text{resultado} - \text{valor designado}) * 100}{\text{valor designado}}$
Erro médio relativo (Erro Sistemático estimado)	Média do erro relativo
Grau de desempenho (por rodada ou ao longo do tempo)	$\frac{\text{Soma das avaliações satisfatórias}}{\text{Total de avaliações}}$
Onde:	
Resultado - resultado do laboratório	
Valor designado - valor alvo do grupo comparativo ao qual o resultado do laboratório é comparado	
Desvio-padrão - dispersão do grupo comparativo ao qual o resultado do laboratório é comparado	
Critério e Meta - critério de avaliação (limite) aplicado pelo provedor ou meta determinada pelo laboratório. Se na unidade de medida do resultado, é aplicado diretamente na fórmula. Se for percentual deve ser multiplicado pelo valor designado. Se em desvio-padrão, a fórmula torna-se a mesma do Índice Z.	

Figura 8: Índices aplicáveis à monitoração de resultados.

Para a obtenção do erro relativo, o erro absoluto (resultado subtraído do valor designado) é dividido pelo valor designado. Transformado para percentual (multiplicado por 100) representa a distância relativa entre o resultado do laboratório e o valor designado, e já pode ser considerado como uma estimativa do erro total, no qual existe a contribuição do erro sistemático e do erro aleatório.

Em ensaio de proficiência com múltiplos materiais por rodada, pode-se ainda estimar o erro sistemático a partir da média dos erros relativos<sup>4</sup>. Nesse caso pressupõe-se que a média é capaz de reduzir significativamente a contribuição do erro aleatório na medida final, a ponto de “filtrar” o erro sistemático<sup>13</sup>. Essa é uma estimativa valiosa que permite uma comparação com uma especificação da qualidade específica para a tendência. Mas deve-se ter cuidado com a confiabilidade dessa estimativa. Desvios no valor designado, a presença de um erro grosseiro em algum resultado do laboratório ou uma grande variação nos erros relativos (índice de erro aleatório significativo) podem comprometê-la.

O grau de desempenho permite o acompanhamento do desempenho ao longo do tempo para ensaios quantitativos e qualitativos. Esse índice pode ser facilmente adaptado para um acompanhamento do atendimento a especificações da qualidade determinadas pelo laboratório, baseadas em erro total (soma dos resultados dentro do erro total dividida pela soma de resultados analisados).

### ANÁLISES GRÁFICAS PARA ENSAIOS QUANTITATIVOS

A monitoração do desempenho pode ser acompanhada em tabelas ou gráficos, conforme o nível de detalhes desejado. Os gráficos são recursos visuais que facilitam a percepção da variabilidade dos resultados, identificação de tendências e visualização do impacto sistemático ou de mudanças no processo<sup>4</sup>.

Estes gráficos são similares aos adotados na rotina de controle interno. O eixo das abscissas (X – horizontal) corresponde às rodadas do programa e o eixo das ordenadas (Y – vertical) corresponde ao índice padronizado (índice Z, desvio frente ao critério ou meta e erro relativo), conforme modelo apresentado na figura 9.

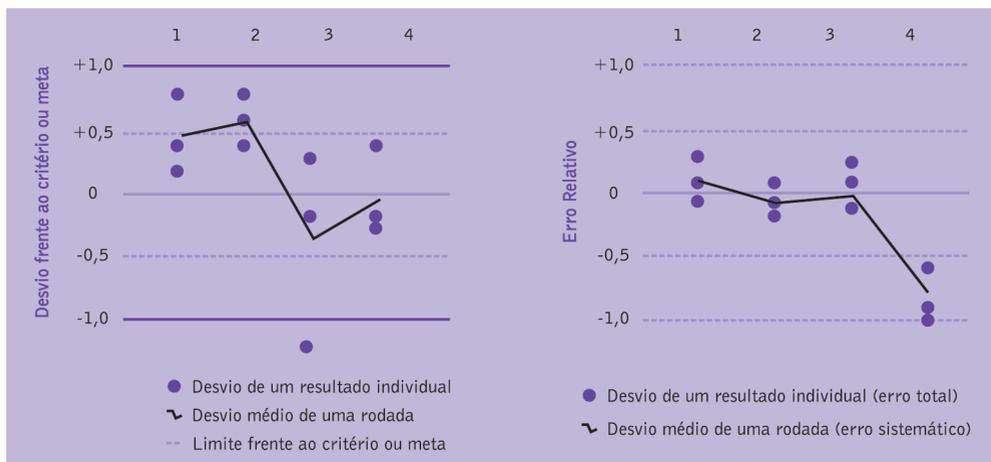


Figura 9: Exemplo de gráficos para monitoração do desempenho

Recomenda-se usar pontos para os índices de cada resultado individual e sempre calcular a média de cada rodada, podendo para esta medida traçar uma reta que indica a variação sistemática da distribuição dos resultados ao longo das rodadas. Quando o índice usado é o erro relativo, a média corresponde ao erro médio relativo (Erro Sistemático Estimado).

## ENSAIOS QUALITATIVOS

Para esses ensaios podem ser criados índices, contudo esta não é uma prática usual. Apenas o grau de desempenho tem sido usado.

A monitoração de resultados de ensaios qualitativos é comumente feita a partir da comparação dos resultados individuais frente aos resultados aceitos, dependendo exclusivamente de uma boa avaliação de causas para a eficiência dessa análise.

A causa pode estar intrinsecamente ligada ao caso simulado para um material específico e não a uma falha sistêmica que tende a se repetir em todos os materiais. Por exemplo, em uma identificação microbiológica, a falha pode estar relacionada com a complexidade do microrganismo, sua frequência de ocorrência, falha de uma prova bioquímica específica, seleção de meios etc.

Nesses casos, os sumários estatísticos e comentários técnicos elaborados pelos provedores podem contribuir significativamente, por demonstrar o desempenho geral de todos os participantes e alguma análise técnica sobre o comportamento dos dados.

## AVALIAÇÃO AO LONGO DO TEMPO<sup>4</sup>

Uma rodada do ensaio de proficiência fornece apenas uma análise do desempenho do laboratório em um determinado momento. O monitoramento constante auxilia o laboratório a ter um “retrato” completo do dia a dia. Nesse contexto, as representações gráficas que acumulam o desempenho das rodadas do programa são notadamente úteis.

Aproveitar as informações colhidas ao longo da participação para identificar a necessidade de medidas preventivas e evitar que pequenos problemas se tornem grandes é uma possibilidade interessante da análise de longo prazo que permite a melhoria contínua. Os participantes devem monitorar as tendências que podem sinalizar o desenvolvimento de um problema, por exemplo, quando um resultado para um ensaio está sempre abaixo da média. Uma ação neste momento pode prevenir futuros insatisfatórios no programa e falhas nos resultados da rotina.

Um acompanhamento ao longo da participação, incluindo diversas rodadas, revela também o impacto de ações corretivas (efetividade das ações) e a eficiência com que a gestão da participação no ensaio de proficiência está sendo conduzida. Pode também demonstrar tendências relacionadas a determinadas concentrações, que não seriam detectadas em uma única rodada.

## DOIS ENSAIOS DE PROFICIÊNCIA PARA UM MESMO ENSAIO

Quando o laboratório possui dois ensaios de proficiência para um mesmo ensaio, uma comparação dos resultados obtidos deve ser feita com alguns cuidados. É preciso verificar se eles são comparáveis e se há um mesmo nível de confiança nesses programas. É necessário também avaliar as bases para definição do valor designado, os critérios de avaliação adotados por cada um, a confiança e a representatividade da frequência de distribuição dos materiais, e se o provedor segue as orientações da ISO/IEC 17043<sup>18</sup>.

Pode não ser eficiente comparar um programa que aplica um limite de 10%, com um que usa índice Z como limite e que para o grupo específico apresenta um coeficiente de variação de 15% (isso resultaria em limites de 30% e 45%). Certamente as chances de o segundo avaliar

um resultado como insatisfatório são bem menores. Da mesma forma, seria inadequado comparar dois programas de identificação bacteriana cujo resultado aceito de um fosse definido com base em laboratórios de referência, com simulação de casos complexos (como hospitalares) e exigência de identificação do gênero e espécie, com outro baseado nos resultados de consenso com exigência de identificação mais branda e focada em microrganismos de rotinas mais simples. Nesses casos é importante considerar qual programa melhor se adequa à realidade do laboratório: qual se aproxima mais da sua rotina e qual atende melhor às especificações da qualidade analítica definidas pelo laboratório.

Em contrapartida, podem ser necessários dois programas que atuem de forma complementar, conforme o público em foco (ambiente ambulatorial e hospitalar), a faixa de concentração (PCR e PCR ultrassensível) ou outra característica que os diferencie e agregue valor ao processo do laboratório.

## REGISTROS

Os registros são fundamentais para a rastreabilidade do processo. Nele deve-se evidenciar a análise do relatório recebido do provedor por um profissional designado e dentro de um prazo máximo estipulado, as conclusões destas análises, o ensaio/material/rodada que geraram ações (correções, análise de possíveis causas, ações corretivas etc.), histórico das ações, com os responsáveis e prazos para a sua execução e, por fim, a verificação da eficácia das ações adotadas.

Laboratórios com programas de gestão da qualidade implementados costumam apresentar uma sistemática consolidada de registro, na qual determinam que as análises de resultados insatisfatórios no ensaio de proficiência sejam registrados nos seus "Relatórios de Não Conformidade". Contudo, diversas especificidades discutidas neste capítulo podem não ser contempladas nesse modelo de registro. Assim, são sugeridos três registros<sup>21</sup>:

1. Análise de relatórios (exemplo 2) – para cada avaliação liberada pelo provedor é importante evidenciar que o relatório foi analisado, quem foi o responsável pela análise, quando foi realizada (data) e quais os registros para resultados insatisfatórios, desvios e ações preventivas que foram gerados.
2. Acompanhamento gráfico (exemplo 3) – para cada ensaio quantitativo, gerar um gráfico dos índices alcançados ao longo do tempo, conforme modelo apresentado na Figura 9 e índice padronizado pelo laboratório. O modelo proposto é manual e permite incluir dois ensaios de um mesmo programa por página. Contudo, recomenda-se elaborar tal registro em Excel® ou similar.
3. Resultados insatisfatórios (exemplo 4) – para a análise de resultados insatisfatórios ou desvios identificados deve-se abrir um registro deste, incluindo todos os itens descritos no modelo. É importante incluir em tal análise a verificação de reincidência (se já foi detectado em outra rodada do programa).

## INTERPRETAÇÃO DOS DADOS E AÇÕES DECORRENTES

O desempenho insatisfatório no ensaio de proficiência deve encorajar o laboratório a investigar as causas e adotar ações corretivas para eliminar os problemas e evitar a repetição do erro. Pode ser necessário modificar procedimentos utilizados e tomar decisões relacionadas a resultados de rotina já emitidos, assim como gerenciar as consequências relacionadas<sup>41</sup>.

As fontes dos erros podem ser classificadas como<sup>4,42</sup>:

- Erro de transcrição;
- Problemas metodológicos;
- Problemas técnicos;
- Problemas no equipamento;
- Problemas com o material do programa;
- Problema com a avaliação do resultado;
- Problema não esclarecido.

Os problemas listados acima são responsáveis por um resultado inadequado, mas normalmente não correspondem às causas raízes do problema. Algumas possíveis causas raízes associadas com o desempenho no ensaio de proficiência podem incluir: treinamento da equipe insuficiente ou não efetivo; falta de experiência na compreensão do programa; comunicação ou instrução inadequada do supervisor; uso de equipamentos inadequados ou não apropriados; local de trabalho inadequado; entre outros<sup>4</sup>.

Apenas quando todas as fontes de erro são excluídas, um único resultado insatisfatório pode ser atribuído a erros aleatórios, particularmente quando o resultado de repetidas análises for satisfatório. Nesses casos, nenhuma ação corretiva deve ser tomada, pois a mesma pode aumentar a probabilidade de um resultado insatisfatório no futuro. Um exemplo desse caso é o ajuste da calibração quando um único resultado está inadequado na presunção de que o problema é a tendência, o que pode ou não ser verdade.

O laboratório deve, pelo menos, identificar e documentar o problema, e decidir se as ações corretivas se fazem necessárias. Porém, antes de iniciar as ações, o problema deve ser analisado em detalhes. Um bom procedimento consiste de diversas etapas:

- Analisar o problema da qualidade, com base no resultado de sucessivos estudos interlaboratoriais;
- Analisar dados de controle interno da qualidade e registro das medições relevantes;
- Estabelecer um plano para ações corretivas;
- Executar e registrar as ações corretivas;
- Verificar se as ações corretivas foram bem sucedidas.

Uma forma usual de verificar a eficácia das ações é a realização de uma nova análise dos materiais do ensaio de proficiência (guardado pelo laboratório após participação na rodada ou a partir de nova amostra fornecida pelo provedor) ou, na sua impossibilidade, a participação na rodada seguinte do programa.

## ANÁLISE DE FALHAS RELACIONADAS AO PROGRAMA

A investigação de possíveis causas passa inicialmente por fontes comuns de erro relacionadas ao “uso do programa”, principalmente para novos usuários do ensaio de proficiência. São fontes que fogem ao propósito principal do programa, visto que, na maior parte das vezes, não ocorrem na rotina, mas impactam na avaliação do laboratório e dos demais participantes e acabam por mascarar as falhas que precisam ser detectadas. A [tabela 1](#) apresenta uma seleção de fontes de erros relacionadas ao uso do ensaio de proficiência.

Tabela 1: Lista de falhas relacionadas ao “uso do ensaio de proficiência” e como identificá-las	
Erro	Como identificar
Erro de transcrição dos dados - resultados digitados errados	São facilmente identificados na análise do relatório frente aos dados brutos. Geralmente ocorre pela falta ou excesso de alguma casa decimal em algum resultado pontual, o que resulta em dados 10/100 vezes maiores ou menores que o esperado.
Erro de transcrição dos dados – troca de amostras ou resultados	Costumam ocorrer para os múltiplos ensaios realizados em um mesmo material. A comparação direta dos resultados frente ao esperado já demonstra tal fato.
Sistema analítico informado errado (troca não informada)	Não é incomum o laboratório trocar o sistema analítico temporariamente ou até em definitivo e esquecer-se de atualizá-lo no programa. Principalmente quando o responsável por reportar os dados não é um profissional da área que realizou o ensaio.  Em ensaios cujo valor designado para os diferentes grupos comparativos é similar, tal falha pode se perpetuar sem ser percebida. Contudo, em diversos ensaios há prejuízo para a avaliação de desempenho do próprio participante e para os demais usuários do serviço, por gerar tendência no grupo comparativo. Por isso, é fundamental a participação de todos no programa e uma conferência dos dados informados.
Unidade diferente da solicitada	Costuma apresentar índices absurdos, principalmente quando o fator de correlação entre a unidade usada e a solicitada no programa é grande.
Reconstituição com pipetadores não calibrados ou com calibração vencida	O erro se propaga para todos os ensaios realizados no mesmo material e a maior parte dos índices obtidos para este material será próxima (outras fontes de erro grosseiro, sistemático e aleatório podem gerar índices diferentes para alguns ensaios). Se o laboratório não fizer uso de nenhum índice, ou quiser confirmar essa suspeita, pode calcular a razão dos seus resultados frente aos valores designados e obterá valores muito próximos para basicamente todos os ensaios.
Erro relacionado à diluição ou uso de fator matemático errado	O erro se propaga para todos os ensaios realizados no material, conforme descrito para reconstituição com pipetadores não calibrados ou com calibração vencida.
Propagação de erro por troca de informações entre participantes	É extremamente prejudicial ao programa por duplicar o resultado de um único laboratório, inserindo uma tendência no grupo comparativo que não é real, podendo prejudicar a análise estatística e a avaliação dos demais participantes <sup>43</sup> .

O exemplo 5 apresenta um exemplo de análise de falha relacionada ao programa.

## INTERPRETAÇÃO DOS ÍNDICES PARA ENSAIOS QUANTITATIVOS

Os índices obtidos em uma rodada para um determinado ensaio devem ser analisados em conjunto. A avaliação da distribuição desses índices produz análises mais ricas e capazes de auxiliar o laboratório na identificação das causas, em comparação com a análise individual dos índices de cada resultado<sup>4</sup>.

**Tabela 2: Relação de comportamentos previstos para índices e sua correlação com erro provável e possíveis ações para identificação e correção do erro.**

Comportamento do Índice	Tipo de Erro Provável	Ação
Índices com valores muito próximos e mesma base (critério do provedor, meta do laboratório, desvio padrão similar ou valor designado).	Indicação de erro sistemático  Casos (1) e (2)	Deve-se começar por avaliar possibilidade de falhas na calibração, configuração do sistema e interferência.
Índices com grande variação entre eles - valores muito diferentes, como positivos e negativos, e grande amplitude.	Indícios de variação aleatória fora de controle  Caso (3)	Devem-se analisar dados de controle interno, preparação de reagentes, pipetagem, variedade no procedimento de teste devido ao preparo do pessoal <sup>10</sup> .
Índices aberrantes, valores muito discrepantes e invertidos (por exemplo: +10 e -15).	Indício de troca de material ou resultado no momento do reporte do dado  Caso (4)	Deve-se verificar se uma inversão dos resultados faria com que os mesmos se tornem próximos ao valor designado. Se outros ensaios forem realizados com o mesmo material, o mesmo comportamento poderá ser verificado.
Índices fora do especificado para concentrações altas ou baixas (alguma concentração específica).	Indício de problema de linearidade.	Deve-se verificar a linearidade do sistema ou realizar estudo específico. Esse é um indicador de degradação do processo analítico e possível erro futuro no ensaio de proficiência.

Algumas situações podem ser previstas avaliando o índice Z, o desvio frente ao critério ou meta e o erro relativo, de um determinado ensaio para diferentes materiais, tais como as apresentadas na [tabela 2](#) e a [figura 10](#).

Na análise do erro médio relativo de uma rodada, podem-se prever duas situações:

- Oscilações pequenas e não significativas dos índices de uma rodada para outra, em torno de zero, podem apenas demonstrar algum erro sistemático pequeno e sob controle e alguma variação aleatória no processo que ainda reflita no índice.
- Diferenças significativas entre os índices de uma rodada para outra indicam fortemente a presença de erro sistemático e podem ser reflexo da diferença de lotes de reagentes, recalibração, falha sistêmica do processo etc.

O cálculo do erro médio relativo (estimação do erro sistemático) pode ser viável a partir de três resultados, na ausência de erros grosseiros e com erro aleatório sob controle. Quando algum erro grosseiro está presente (visível quando há apenas um índice individual alto frente aos demais calculados para o ensaio nos materiais da rodada ou conforme [caso 4](#) da [figura 10](#)) este provocará uma tendência na estimativa.



A presença de efeito matriz pode ser mais bem compreendida com a leitura da edição atual do documento CLSI EP14<sup>44</sup> – Evaluation of Matrix Effects ou mediante consulta ao provedor. Quando há hierarquia na determinação de grupos comparativos (do mais específico ao menos específico), como ocorre no programa da ControlLab, a ausência de grupos menos específicos (como “Todos os Resultados” ou “Método”) demonstra que é esperada variação de médias entre os grupos hierárquicos anteriores, o que pode estar relacionado a efeito matriz.

Diferenças entre os laboratórios refletem a reprodutibilidade do processo, isto é, a consistência do desempenho sob diferentes condições, incluindo operador e diferenças de equipamento, entre outros<sup>4</sup>.

Assim, o coeficiente de variação (CV) dos grupos comparativos pode indicar a consistência do sistema analítico, se baseado em um número suficiente de resultados e num tratamento estatístico eficiente (ver “Seleção - Tratamento de dados e modelo estatístico” neste capítulo). Entretanto, é importante lembrar que tais dados são impactados pela variabilidade dos processos de cada laboratório, objetivo principal de avaliação do ensaio de proficiência<sup>4</sup>. Desta forma, espera-se que:

- Os coeficientes de variação apresentados (valores absolutos) para os grupos comparativos sejam maiores que o que pode ser obtido internamente, dentro de um único laboratório. Diferença esta que pode ser minimizada conforme a robustez do sistema analítico.
- A relação entre os coeficientes de variação de diferentes grupos comparativos tende a ser verdadeira, ou seja, se um grupo comparativo apresenta um CV menor que outro, provavelmente o sistema analítico representado neste grupo realmente tenha uma melhor reprodutibilidade que o que apresenta um CV maior.

A [tabela 3](#) ilustra essa situação. Supondo dois sistemas analíticos usados para uma determinada dosagem, espera-se que o CV obtido no ensaio de proficiência para um sistema com melhor reprodutibilidade (A) seja menor quando comparado a outros de desempenho relativamente pior (B) e que o CV seja ainda menor quando obtido internamente num laboratório (controle interno ou estudo de precisão).

**Tabela 3: Exemplo da correlação esperada entre as variações (coeficientes de variação) de sistemas analíticos no ensaio de proficiência e num laboratório**

	Sistema Analítico A	Sistema Analítico B
Varição obtida dentro de um laboratório	3%	8%
Varição obtida num ensaio de proficiência	7%	23%

## LISTA DE VERIFICAÇÃO PARA CAUSAS COMUNS

Entre as possíveis causas a serem analisadas, existe uma série de possibilidades já previstas e que podem compor uma lista de verificação do laboratório para ajudar na análise de resultados insatisfatórios. A seguir, são listadas algumas perguntas que podem servir como base:

- Condições de recebimento do material: Havia dano na embalagem? Algum indício de degradação, hemólise ou aspecto distinto do esperado? Recebido fora das condições específicas para a manutenção da sua estabilidade (temperatura, umidade etc, conforme o material e especificações do provedor)? Material entregue imediatamente ao setor responsável?
- Condições de armazenagem do material: O material foi armazenado nas condições determinadas pelo provedor (temperatura, umidade, exposição à luz etc)?
- Preparo do material para análise: As recomendações de preparo especificadas pelo provedor foram respeitadas? O procedimento de preparo do laboratório foi respeitado? Para material liofilizado: material foi reconstituído com o volume correto, com pipetador calibrado e água reagente apropriada, sem perda de material aderido à tampa e paredes? O material foi utilizado imediatamente após abertura (evitando exposição prolongada a condições ambientais e possibilidade de evaporação)? Material foi suficientemente homogeneizado? Há possibilidade de troca de material? Há possibilidade de contaminação após abertura?
- Análise do material: As recomendações de análise especificadas pelo provedor foram respeitadas? O procedimento de análise do laboratório foi respeitado? Há possibilidade de o material ter sido analisado após o prazo de validade? Os reagentes usados estavam dentro das condições especificadas de uso (armazenagem, prazo de validade etc.)? Os reagentes foram preparados corretamente para a análise? Os reagentes foram utilizados conforme instruções do fabricante? O tempo de reação/incubação, temperatura e demais condições relevantes de análise foram adequados? Foram utilizadas pipetas calibradas e em boas condições de uso? Se aplicada diluição, esta foi adequada?
- Equipamento e Calibração: São usados calibradores? Estes foram armazenados corretamente e estavam dentro da validade no momento do uso? A curva de calibração foi elaborada corretamente? Apresenta algum desvio significativo? Os ajustes aplicados no sistema são apropriados? O equipamento estava com a manutenção preventiva em dia? Foi realizada alguma manutenção corretiva recentemente? Esta foi satisfatória? O volume de material disponível atende à demanda de material do equipamento? Se utilizado espectrofotômetro: foi verificada a possibilidade de cubeta suja ou arranhada? A intensidade da luz? Se o volume de material na cubeta foi adequado?
- Método/processo: Foi utilizado algum método "in house" não validado? Possui a sensibilidade e a especificidade requeridas? Estudos para determinar a sensibilidade, especificidade, precisão e outros atributos relevantes que podem contribuir para o erro foram realizados?
- Controle interno: Existe controle interno implementado? Estes estavam em boas condições de uso (armazenagem, validade etc.)? A sistemática de controle interno é eficiente? Os dados do controle interno demonstraram algum aumento de variação ou desvio no período de realização das análises?
- Cálculos: O resultado foi reportado na unidade solicitada? O fator de conversão de unidade foi corretamente aplicado? Os fatores de diluição foram corretamente aplicados? Se utilizado espectrofotômetro, foi considerado o branco?
- Transcrição de dados: Ao conferir o dado bruto frente ao resultado reportado, foi identificado algum erro de transcrição, interpretação ou leitura dos dados? O sistema analítico e demais dados foram reportados corretamente e por completo?
- Pessoal: A equipe tem acesso e conhecimento das instruções do provedor e procedimentos do laboratório? O treinamento dos profissionais envolvidos foi eficaz? A comunicação com estes profissionais foi eficiente?
- Avaliação: A avaliação foi feita frente a dados (grupo comparativo) consistentes com os do laboratório? Os critérios de avaliação foram apropriados?

## ANÁLISES DE CAUSAS INCONCLUSIVAS

Numa compilação de 7.792 erros ocorridos em ensaio de proficiência, Stendel e colaboradores tabularam as principais causas para falhas identificadas em bioquímica e gasometria<sup>45</sup>. São elas:

- 33% relacionadas a método, equipamento, calibração e reagentes;
- 24% sem explicação e possibilidade de ação;
- 19% a pessoal técnico ou procedimentos;
- 12% a transcrição de dados, unidades etc;
- 7% a processamento de dados, material de ensaio ou grupo comparativo inadequado;
- 6% outros.

O estudo apontou um grande percentual de resultados sem explicação e possibilidade de ação, o que certamente deixa uma grande lacuna no processo de investigação. É esperado que a melhoria contínua, o incremento de ferramentas de gestão, a melhoria da rastreabilidade dos processos e a agilidade na análise dos resultados do ensaio de proficiência minimizem esse percentual. Contudo, o laboratório deve esperar que algumas de suas análises sejam inconclusivas e ao menos verificar a possibilidade de impacto nos resultados da rotina.

## IMPACTO NO RESULTADO DE PACIENTES

Apesar dos melhores esforços para garantir a qualidade total do processo, não conformidades, falhas ou erros podem ocorrer e afetar a qualidade dos resultados laboratoriais. Nesse contexto, a gestão do risco contribui para identificar os riscos potenciais em todo o processo do laboratório que podem afetar a qualidade do resultado do teste, e desenvolver estratégias de controle de qualidade para minimizar possíveis falhas<sup>30</sup>.

A avaliação do impacto e ações a partir das investigações de resultados não conformes e desvios potenciais no ensaio de proficiência necessitam incluir também a revisão dos resultados liberados na rotina, a fim de determinar se tal problema impactou o seu público:

- Para ensaios quantitativos pode-se adotar o Algoritmo de Bull (ver capítulo de Controle Interno) ou uma adaptação dele, selecionando os períodos anteriores, posteriores e de realização do ensaio de proficiência ou outra periodicidade que ajude a determinar melhor o período no qual os resultados do laboratório foram afetados, conforme exemplificado na [figura 11](#). Neste exemplo fica claro o impacto do erro sistemático negativo nos resultados dos pacientes, que no período de realização do programa apresentaram médias mais baixas que as usuais.
- Para ensaios qualitativos pode-se verificar se houve aumento da incidência de determinado resultado nos períodos anteriores, posteriores e de realização do ensaio de proficiência. Por exemplo, sendo identificado um antimicrobiano com problema que resultava numa interpretação de resistência, pode-se verificar se a incidência de resistência dele quando testado na rotina foi maior que a usual.



Figura 11: Representação do Algoritmo de Bull aplicado para a análise de impacto de falhas no resultado de pacientes.

No caso de laboratórios clínicos e havendo impacto para o paciente, é recomendado que o laboratório siga os seguintes passos<sup>4</sup>:

- Documentação de cada episódio da não conformidade;
- Consideração da significância clínica de um resultado de teste não conforme;
- Interrupção do teste e relato se necessário;
- Identificação de algum resultado não conforme liberado;
- Notificação ao médico solicitante;
- Definição de ações a serem tomadas;
- Designação de pessoal responsável para resolver o problema;
- Definição de responsabilidades para a retomada do teste.

## USO COMO INSTRUMENTO DE EDUCAÇÃO <sup>2, 4, 10</sup>

A maioria dos ensaios de proficiência oferece ferramentas para a educação do laboratório. Pesquisas de satisfação de clientes geralmente indicam que os materiais do programa em si já são uma das mais importantes fontes de educação continuada do laboratório. Lâminas parasitológicas, hematológicas e outras podem ser guardadas para serem reanalisadas pela equipe em ações de reciclagem ou ainda para o treinamento de novos colaboradores.

Diversos programas oferecem informações pós-rodada, normalmente se referindo a alguma rodada crítica, discussão de resultados, relevância da rodada e seu êxito. Essas informações podem formar uma base de discussões para a equipe do laboratório ou incluir sugestões de alterações no processo que podem ser incorporadas na rotina.

Os programas também oferecem informações educacionais, mesmo quando a informação não está diretamente ligada a um material ou rodada específica. As informações podem ser sobre questões de gerenciamento da qualidade, ou sobre próximos congressos relevantes na área, oportunidades educacionais, ou artigos relacionados a um contexto mais amplo do laboratório. Alguns fazem isto a partir de um boletim ou jornal e outros na forma de questionários, que permitem maior interação do participante ao pesquisar o tema e responder.

Os boletins informativos podem funcionar realmente como uma importante fonte de educação continuada do laboratório. A maioria dos boletins informativos é impressa, facilitando a difusão de tais informações entre a equipe do laboratório. Contudo, hoje em dia já existem no formato eletrônico, o que acaba por ser menos compartilhado, se não houver uma iniciativa do laboratório em distribuí-lo internamente ou do próprio provedor em encaminhar para diversos profissionais de cada laboratório.

Alguns provedores realizam também encontros com os participantes em vários formatos: ferramentas de ensino à distância, congressos profissionais, *workshops* e cursos. Esses encontros oferecem a oportunidade de os participantes compreenderem melhor o programa, compartilharem experiências, resolverem problemas e discutirem mudanças e necessidades propostas.

Os provedores disponibilizam ainda ensaios num formato educativo, que por alguma restrição do material, de padronização do ensaio ou de tratamento estatístico não são formalmente avaliados, mas já contribuem para uma avaliação dos processos e para a busca por padronização e novas oportunidades de comparação.

## CONTROLES ALTERNATIVOS

Quando um ensaio não é contemplado por ensaio de proficiência, o laboratório deve adotar formas alternativas de controle descritas em literatura científica, que forneçam informação similar à de um programa formal<sup>46</sup>. Esse já é um requisito para o funcionamento de laboratórios clínicos brasileiros segundo a RDC302/2005<sup>9</sup>.

Essa situação ocorre por várias razões<sup>47</sup>:

- Ensaio novo no mercado ou não muito usual e realizado com menor frequência;
- Limitações do material por instabilidade do mesmo;
- Quantidade insuficiente de material disponível para a demanda do mercado;
- Ensaios que necessitam de manipulação extensa do material;
- Mensurandos presentes em matrizes não muito usuais;
- Materiais que podem trazer risco à saúde durante o transporte;
- Ensaios realizados *in vivo*;
- Dificuldades geográficas para receber o programa.

Nesses casos, o laboratório deve assumir o papel do provedor e estabelecer um programa alternativo seguindo os requisitos descritos neste capítulo, incluindo: identificação dos ensaios a serem cobertos, tipo de sistemática do programa, material a ser usado, frequência (semestral pode ser razoável<sup>47</sup>), convidados a participar, modelo estatístico e de tratamento de dados etc.

Segundo o CLSI GP29-A2, os programas de controle de qualidade alternativo podem ser realizados de diferentes formas. A **tabela 4** apresenta as mais relevantes:

**Tabela 4: Tipos de Controle de Qualidade Alternativos**

Tipo de controle	Descrição
Troca de amostras "Split-sample"	Alíquotas de um mesmo material são trocadas entre dois ou mais laboratórios (interlaboratorial para avaliar a concordância e detectar erros) ou dentro de um mesmo laboratório (intra-laboratorial – reanálise com outro método ou operador, especialmente quando o resultado depende de interpretação).
Amostras conhecidas (de auditoria)	Alíquotas do material da rotina (estáveis e que não perdem suas características com o tempo) são armazenadas (p. ex. soroteca) para análise periódica do laboratório. Nesse tipo é possível avaliar a reprodutibilidade e estabilidade das calibrações.
Análise de calibradores ou controles comerciais de valor conhecido	Análise de calibradores ou controles específicos para o sistema analítico de lotes distintos do usado como calibrador ou controle na rotina (para assegurar a independência da verificação) ou ainda material comutável com os da rotina. Neste tipo é possível verificar o correto desempenho do sistema.
Comparação Interlaboratorial	Participação em programas de comparação de pares por vários laboratórios, comumente oferecidos pelos fabricantes de kits de diagnóstico. Contudo, dificilmente disponível para os ensaios não atendidos por ensaio de proficiência.
Análise de resultados de pacientes	(1) Algoritmo de Bull - média dos resultados de pacientes "normais". Tende a ser relativamente constante quando o procedimento de ensaio é estável. (2) Reavaliação de intervalos de referência (CLSI C28) <sup>48</sup> , para validar a estabilidade do processo.
Reavaliação dos resultados interpretativos	Reanálise de materiais da rotina por outro profissional para identificação de discrepâncias na interpretação e nos padrões de leitura definidos.
Observação Direta	Ensaios que dependam do desempenho de pessoal treinado para a realização de determinada análise podem ser acompanhados pelo supervisor ou pessoa tecnicamente mais qualificada, sendo necessária a utilização de um checklist dos fatores que obrigatoriamente devem ser observados.
Estudos de Correlação Clínica	Especialmente útil quando uma doença específica pode ser diagnosticada ou fortemente sugerida frente a um resultado laboratorial a ser confirmado de forma independente (dados clínicos) após o ensaio.

Dois pontos importantes, e muitas vezes os principais limitadores para a definição de um controle alternativo, são a disponibilidade de material e a seleção dos participantes.

A disponibilidade de material para cada ensaio determina os tipos de controles alternativos possíveis. Deve-se optar preferencialmente por usar amostras de paciente, para eliminar ou ao menos reduzir um possível efeito matriz e ainda permitir uma avaliação da fase pré-analítica do laboratório (coleta, armazenamento e processamento do material)<sup>47</sup>.

Para materiais com estabilidade curta, obtidos em pequena quantidade e/ou com características ou valores raros, pode ser necessário um esquema especial e contínuo para distribuição imediata para os participantes, a fim de não desperdiçar tais oportunidades de comparação. O que já demonstra a importância da seleção dos participantes e de um protocolo bem definido entre as partes.

Conforme o caso, pode ser fundamental que os participantes sejam geograficamente próximos ou ter uma boa logística de distribuição. Da mesma forma, uma excelente comunicação e protocolos simples de trabalho conjunto podem facilitar significativamente a execução do controle. Deve-se ainda garantir a comparabilidade dos participantes (por similaridade do sistema analítico ou dos padrões de leitura e reporte de características qualitativas envolvidas na análise, por exemplo) para a efetividade do controle alternativo. Por fim, é importante que as partes estejam abertas à discussão dos resultados e características dos seus processos (possíveis diferenças) para gerar um intercâmbio de informações proveitoso e capaz de auxiliá-los no ajuste do protocolo adotado, na identificação de possíveis causas e na adoção de medidas de melhoria.

Para ensaios quantitativos, deve-se buscar cobrir valores ao longo da faixa clinicamente significativa, de forma a representar a realidade do laboratório. Conforme a escassez ou facilidade de obtenção de tais valores isto pode ser viável apenas ao longo do tempo, com múltiplas rodadas.

Para ensaios qualitativos, cujos resultados são categóricos (positivo/negativo, presente/ausente, não reativo/reativo), o controle alternativo pode ser feito quando houver formas de se determinar o diagnóstico definitivo e compará-lo ao resultado esperado do ensaio. Quando isso não for possível, ou quando comparações entre diferentes métodos ou laboratórios forem necessárias, programas de troca de amostras podem ser valiosos, apesar de dependerem da concordância de resultados entre os diferentes laboratórios<sup>47</sup>.

Independentemente da alternativa adotada, o objetivo final é o laboratório ter uma forma de avaliar os ensaios realizados em sua rotina para garantir a qualidade dos seus resultados. Qualquer que seja o controle alternativo, a direção do laboratório deve monitorar os resultados desse mecanismo de comparação e participar na implementação e no registro de ações corretivas<sup>46</sup>.

## CONTROLE ALTERNATIVO PARA ENSAIO QUALITATIVO

Para ensaios com resultados categóricos, é possível aplicar a Estatística Kappa de Cohen<sup>49</sup> para avaliar a concordância entre os resultados de dois laboratórios. É um método simples de classificação em seis níveis (conforme [tabela 5](#)), que depende unicamente de uma boa amostragem (recomenda-se ao menos 10 materiais diferentes) e do equilíbrio entre os resultados (por exemplo: 50% positivo e 50% negativo).

Valor de Kappa	Concordância
<0	Sem concordância
0,00 a 0,19	Concordância mínima
0,20 a 0,39	Concordância discreta
0,40 a 0,59	Concordância moderada
0,60 a 0,79	Concordância boa
0,80 a 1,00	Concordância ótima

Ensaio qualitativos interpretativos podem também ser comparados, contudo pode ser difícil definir requisitos objetivos como o da Estatística Kappa. Nesse caso, pode-se adotar o duplo cego, para a comparação entre dois profissionais de uma unidade técnica, de duas unidades técnicas do laboratório ou ainda de dois laboratórios distintos. São pré-requisitos possuir material suficiente para a divisão e que esta separação e identificação seja feita por um profissional distinto do que realizará a análise. A análise e a conclusão devem ser qualitativas, mediante discussão sobre os resultados reportados.

### CONTROLE ALTERNATIVO PARA ENSAIO QUANTITATIVO

O modelo proposto baseia-se na troca de amostra entre dois laboratórios e pressupõe tratar-se de um processo analítico com capacidade (precisão e exatidão) conhecida. Ele pode ser usado quando os laboratórios adotam a mesma sistemática de análise ou quando a relação entre os métodos é conhecida (CLSI EP9 – Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Sample). Para sua aplicação também é importante conhecer a diferença da especificidade dos processos (CLSI EP7 e CLSI EP21).

O protocolo do estudo deve ser acordado entre as partes e incluir ao menos:

- Processos analíticos que serão empregados;
- Procedência e número de materiais a serem testados;
- Critérios a serem utilizados;
- Valores a serem testados (um nível específico ou valores ao longo da faixa de leitura);
- Procedimentos para solucionar discordâncias: repetição do ensaio por um ou todos os laboratórios; se um dos laboratórios será considerado a referência, se um terceiro laboratório deve ser consultado etc.

Quando os laboratórios selecionam materiais com valores ao longo da faixa de leitura, e possuem uma boa quantidade de resultados, podem fazer uma análise gráfica simples para identificar a existência de alguma tendência ou diferença significativa entre os seus processos. Conforme apresentado na [figura 12](#), pode-se traçar um gráfico de dispersão dos resultados obtidos para cada material pelos dois laboratórios envolvidos (se um for considerado referência seus resultados devem constar no eixo X). Deve-se então, traçar uma linha diagonal de relação perfeita ( $X = Y$ ) e verificar se os dados se distribuem uniformemente em torno desta reta (o que indica ausência de tendência). Pode ainda ser aplicada a regressão dos mínimos quadrados para a análise dos dados, para qual um valor p menor que 0,05 (Anova) e coeficiente de determinação ( $R^2$ ) próximo a 1 indicam forte correlação entre os laboratórios<sup>51</sup>.

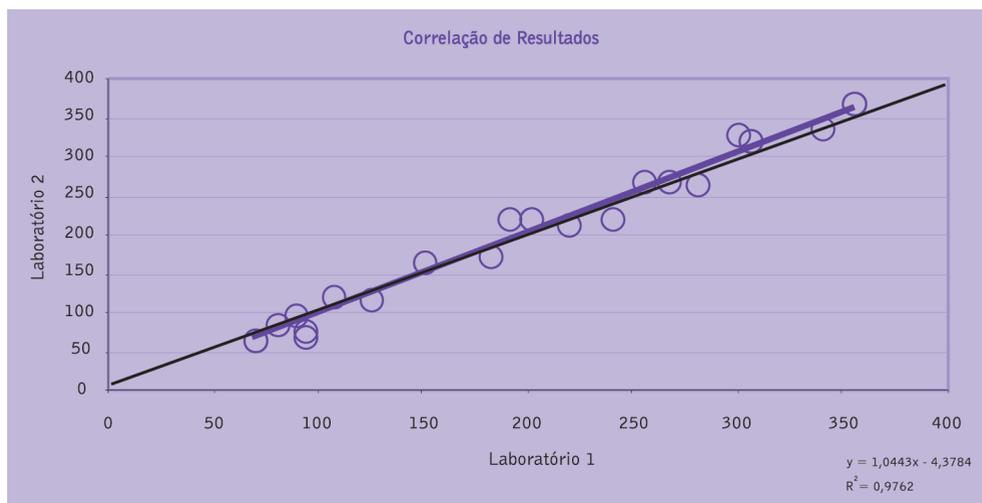


Figura 12: Modelo de gráfico de dispersão aplicado à comparação de resultados obtidos por dois laboratórios em um controle de qualidade alternativo.

O CLSI GP29 apresenta ainda um modelo estatístico para avaliar a relevância das diferenças identificadas entre os resultados de dois laboratórios para um grupo de materiais analisados em duplicata. Trata-se de uma análise de variâncias, na qual calcula-se a repetitividade de cada laboratório e a variância interlaboratorial, para obter um erro máximo admitido para cada amostra testada. Este erro tolerado é comparado à diferença dos resultados médios obtidos por cada laboratório, permitindo assim verificar quais amostras excederam a variabilidade esperada. Esse modelo pode ainda ser adaptado para incluir um número maior de laboratórios e mais repetições.

## CONCLUSÃO

O ensaio de proficiência vem sendo usado como ferramenta de controle em laboratórios clínicos no Brasil há mais de 30 anos. Sua utilização em outras áreas é mais recente, impulsionada pelas certificações ISO série 9000 e pelo movimento metrológico conduzido pelo Inmetro nas duas últimas décadas.

Historicamente e durante este período no Brasil, os laboratórios deixaram a cargo do provedor definir o critério de avaliação de desempenho da sua rotina, sem uma análise mais profunda dos resultados. Embora já existam normas internacionais que descrevam requisitos para a acreditação de provedores e discussões científicas cada vez mais frequentes sobre a função e o melhor uso do ensaio de proficiência, a visão atual sobre o objetivo do controle de qualidade é nova e ainda precisa ser absorvida pelo mercado.

O desafio deste capítulo era descrever os requisitos do serviço e uma sistemática de análise mais elaborada para que os laboratórios possam avaliar melhor os programas disponíveis no mercado e analisar de forma mais detalhada seu desempenho, em prol da melhoria contínua dos seus processos e do próprio programa.

Nesse contexto, espera-se que a estimação do erro total e do sistemático por ensaio de proficiência, assim como o seu uso, evolua a fim de proporcionar dados mais confiáveis aos laboratórios e colaborar para a definição e monitoração de especificações da qualidade.

Existe ainda o desafio de padronizar os programas disponíveis em todo mundo, como discutido por diversos autores, principalmente no que diz respeito aos critérios de avaliação<sup>7</sup>. A padronização se faz necessária para a comparabilidade das avaliações de desempenho providas por diferentes programas de ensaio de proficiência, o que, por fim, garante condições de equivalência entre diferentes laboratórios, frente a organismos regulamentadores, organismos de acreditação e clientes, sem distinção por conta de área geográfica.

Mas essa ainda é uma discussão recente, que depende de consenso, normalização e legislação. Enquanto isso, cabe ao usuário entender profundamente esta realidade para selecionar adequadamente esse serviço e analisar seus resultados conforme os requisitos cabíveis para a sua rotina.

Em resumo, atingir maiores níveis de qualidade é uma necessidade eminente para os laboratórios clínicos e de hemoterapia, cujo impacto na saúde da população é claro. Assim, espera-se que o conteúdo deste capítulo estimule os laboratórios a fazerem um uso mais eficiente do ensaio de proficiência. Bom trabalho!

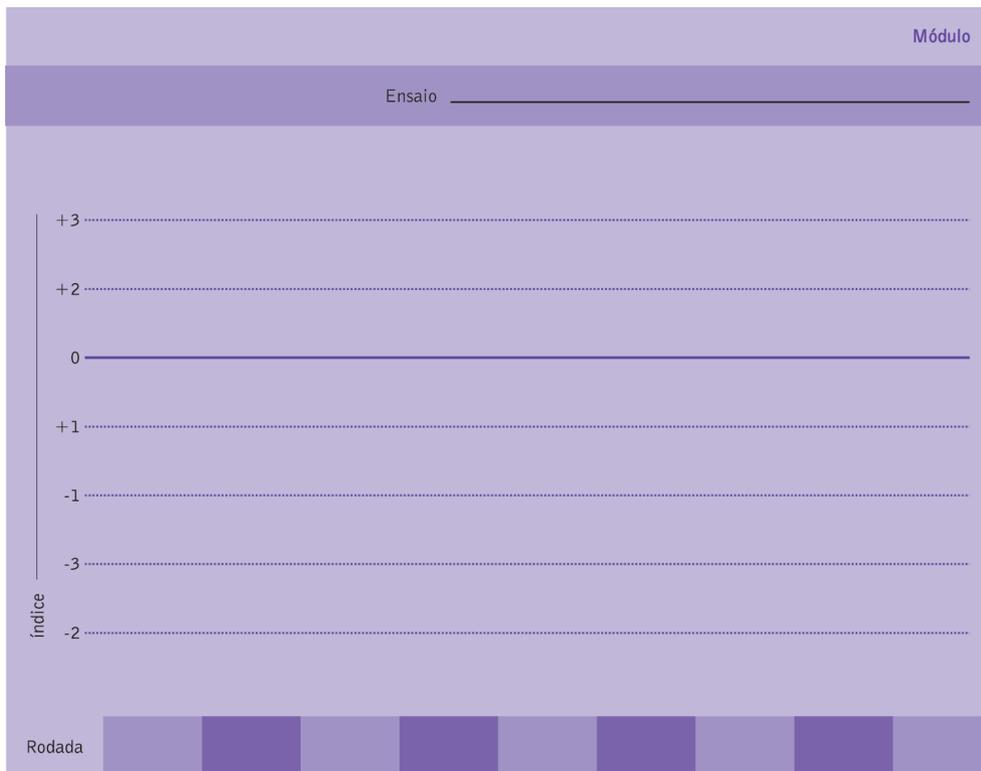
# EXEMPLO 1

## AVALIAÇÃO DE ENSAIO DE PROFICIÊNCIA

Provedor/Programa _____	Ano _____
Avaliador _____	Data _____
<b>Requisito</b>	<b>Avaliação</b>
1. A cobertura do programa é ampla frente à área/especialidade a que se destina e outras opções disponíveis no mercado? É o mais abrangente? Esse requisito deve ser avaliado conforme as opções de inscrição disponibilizadas (por especialidades ou grupos de especializadas, pacotes etc.).	_____
2. A frequência do programa (nº rodadas x nº materiais x nº dosagens por material) atende ao propósito do laboratório com o programa?	_____
3. As informações sobre o programa, seu funcionamento e formas de comunicação estão prontamente disponíveis, são claras e completas?	_____
4. As formas de comunicação (atendimento telefônico, por email e/ou internet) com o provedor são eficientes? As dúvidas são respondidas em tempo hábil?	_____
5. Instruções sobre a armazenagem, manuseio e análise dos materiais são claras, completas e estão prontamente disponíveis e atualizadas? Incluem restrições e características especiais que diferencie da rotina, quando aplicáveis?	_____
6. A sistemática de reporte de dados e resultados (formulários impressos ou ferramentas online) é de fácil entendimento? Instruções sobre o reporte de dados e resultados são claras, completas e estão prontamente disponíveis e atualizadas?	_____
7. As datas de recebimento de materiais são previamente divulgadas e cumpridas?	_____
8. Os prazos para reporte de resultados são definidos e passíveis de serem cumpridos?	_____
9. Os prazos para retorno das avaliações são divulgados, adequados à necessidade do laboratório e cumpridos?	_____
10. A embalagem e a sistemática de transporte são adequadas para a manutenção da estabilidade do material e atendimento a requisitos de segurança?	_____
11. O material do ensaio de proficiência atende à necessidade do laboratório, quanto à similaridade com o material analisado na rotina, intervalos de concentração e características qualitativas dos ensaios e homogeneidade e estabilidade?	_____
12. A quantidade de material recebido é adequada à necessidade do laboratório ou existe a possibilidade de adquirir volume maior, quando pertinente?	_____
13. A sistemática de tratamento de dados, o modelo estatístico e os critérios de avaliação de desempenho estão formalmente descritos e disponíveis?	_____
14. O tratamento de dados e modelo estatístico atende aos propósitos do laboratório com o programa? A determinação de grupos comparativos e os valores de referência finais (valor designado e resultado aceitável) são confiáveis?	_____
15. O critério de desempenho é adequado para os processos do laboratório e atende às especificações da qualidade analítica determinadas pelo laboratório?	_____
16. Os relatórios do programa contêm todas as informações necessárias para a análise e interpretação dos dados? São de fácil entendimento?	_____
17. Os comentários de especialistas auxiliam na análise dos dados e agregam informações adicionais relevantes para o laboratório?	_____
18. O auxílio dado pelo provedor sobre interpretação dos dados, dúvidas referentes aos relatórios, avaliações de desempenho e afins, quando solicitado, é satisfatório?	_____
19. Os dados do laboratório são mantidos sob sigilo de forma satisfatória?	_____
20. Os benefícios agregados pelo programa frente ao custo do mesmo são considerados satisfatórios?	_____
Comentários _____	
_____	
_____	
_____	
<b>Conclusão</b> ( ) Aprovado    ( ) Aprovado com restrição    ( ) Reprovado	<b>Ass</b> _____
Legenda: (S) Sim, (N) Não, (P) Parcialmente ou (NA) Não aplicável.	



# EXEMPLO 3 ACOMPANHAMENTO GRÁFICO



## EXEMPLO 4

# RESULTADOS INSATISFATÓRIOS

Avaliação (programa, rodada, ensaio, item etc.)	Data	Nº Registro
<b>Resultado do Laboratório</b>	<b>Resultado/Intervalo Aceito</b>	<b>Índice (se quantitativo)</b>
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
<b>Análise Histórica</b> (Resumo de insatisfatórios anteriores para este ensaio)		
<b>Análise de Causas</b> (Resumo de possíveis causas analisadas, quais foram eliminadas e qual(ais) foi(ram) considerada(s) como causa(s) raiz.)		
<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não   Material recebido em condições satisfatórias?		
<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não   Material armazenado e manipulado conforme orientação do provedor?		
<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não   Material preparado e analisado conforme orientação do provedor?		
<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não   Material analisado conforme requisitos do laboratório (procedimento, instrução do fabricante etc.)?		
<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não   Resultado reportado conforme requisitos do provedor (unidade, dados sobre sistema analítico etc.)?		
<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não   Avaliação consistente com o processo do laboratório (sistema analítico usado, critérios adotados etc.)?		
<b>Resultados de Pacientes Afetados?</b> (Resumo da verificação realizada e a conclusão quanto ao grupo de pacientes afetados.)		
<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não		
<b>Correções/Ações Corretivas</b>		
(eliminar causas e corrigir/reduzir o impacto para pacientes afetados)		
	<b>Responsável</b>	<b>Prazo</b>
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
Aprovado por _____	Data _____	Rubrica _____
<b>Comentários</b>		

## EXEMPLO 5

# EXEMPLO DE ANÁLISE DE RESULTADO QUANTITATIVO INSATISFATÓRIO

Um laboratório ampliou recentemente sua participação num programa de ensaio de proficiência para incluir suas dosagens hormonais, que foram implementadas na sua rotina no último ano. No seu primeiro relatório de avaliação obteve avaliação insatisfatória (I) para Estradiol em dois materiais, quando comparado à média obtida por laboratórios que usaram o mesmo sistema analítico que ele, conforme dados resumidos na [tabela E5.1](#).

Item	Estatística do grupo comparativo				Faixa de Avaliação	Resultado do Laboratório	Índice de Desvio
	QTD	Média	DP	CV%			
1	69	495,02	31,52	6,4	396,0 a 594,1	398,0	-0,98
2	69	90,75	10,36	11,4	72,6 a 108,9	69,1	-1,19
3	69	141,74	13,90	9,8	113,4 a 170,1	109,2	-1,15

Com base nos índices de desvio muito próximos (com média de -1,11, para um limite de 20%), ficou clara a existência de algum erro sistemático no processo, que em números absolutos representa um erro negativo de 22,2% (erro médio relativo).

Como na análise das causas relacionadas ao programa (como reconstituição do material e unidade de medida reportada) não foi identificada nenhuma falha, a equipe optou por verificar os dados de controle interno. Imediatamente verificou-se que é adotado um modelo simples de análise de resultados do controle interno frente à faixa apresentada na bula do fabricante e que os dados brutos são apenas guardados para fins de arquivo. Os dados foram resgatados e alguns cálculos foram feitos, conforme apresentado na [tabela E5.2](#):

Base	Dados Brutos	Dados Calculados
Bula do controle interno (dois níveis)	(1) Média = 43,3 Faixa de aceitação = 30,3 a 56,3 (2) Média = 249 Faixa de aceitação = 174 a 324	Variação aceita: [[limite - média]/média]*100 30% (1) e 30% (2)
Controle interno laboratório (dois níveis)	(1) Média = 37,2 e DP = 4,1 (2) Média 205,6 e DP = 23,6	Coefficiente de variação: (DP/Média)*100 11% (1) e 11,5% (2)  Desvio da média frente à bula: [[Lab-Bula]/Bula]*100 14% (1) e 17% (2)
Ensaio de proficiência (três níveis)	(1) Média 90,75 e CV = 11,4% (2) Média 141,74 e CV = 9,8% (3) Média 495,02 e CV = 6,4%	Coefficiente de variação: fornecido pelo provedor 11,4% (1), 9,8% (2) e 6,4% (3)

Os dados calculados permitiram algumas conclusões:

- Uma boa parcela do erro sistemático apontado pelo ensaio de proficiência (22,2%) já estava sendo sinalizada pelo controle interno (desvio de 14% e 17% da média do laboratório frente à média apresentada na bula). Contudo, não tinha sido percebida pela forma simplificada de controle adotada.
- A variação proposta na bula (30%) é muito ampla frente ao limite aplicado no ensaio de proficiência (20%), o que naturalmente implica em inadequados no programa ainda que os resultados do controle interno estejam dentro da faixa de aceitação da bula, assim como é ampla frente à própria variação obtida com o uso do controle no laboratório (11% e 11,5%, basicamente o triplo, enquanto uma regra simples de controle -  $\pm 2DP$  - seria de apenas o dobro).
- O coeficiente de variação do laboratório (11% e 11,5%) está muito próximo do apresentado no ensaio de proficiência (6,4%, 9,8% e 11,4%). Considerando que a forma de obtenção dos dados do programa geralmente resulta numa variação superior a que pode ser obtida dentro de um laboratório, é provável que o laboratório tenha condições de melhorar sua performance de precisão.

Com base nestes dados o laboratório traçou algumas ações:

1. Revisar o processo para identificação de oportunidade de melhor controle e redução da imprecisão analítica;
2. Refazer a curva de calibração do processo;
3. Redefinir a sistemática de controle interno com estratégias mais eficientes para todos os ensaios quantitativos. Incluindo, valoração do controle, aprovação dos dados iniciais e definição de critérios de análise, aprovação e rejeição dos resultados;
4. Utilizar esta experiência para reavaliar a imprecisão dos demais ensaios realizados com o mesmo sistema analítico.

Com relação ao impacto nos dados dos pacientes, a estratégia foi:

1. Levantar os dados históricos dos pacientes (algoritmo de Bull) do último ano para identificar o momento em que tal desvio começou a ocorrer;
2. Analisar as faixas de resultados frente a limites de decisão médica e discutir com seu corpo clínico os intervalos de resultados com real impacto em decisões clínicas e qual a estratégia a ser adotada frente aos pacientes.

## EXEMPLO 6

### EXEMPLO DE ANÁLISE DE RESULTADO QUALITATIVO INSATISFATÓRIO

Um laboratório obteve avaliação insatisfatória em um ensaio de proficiência de bacteriologia, para duas identificações, conforme [tabela E6.1](#).

Item	Resultado Aceito	Resultado do Laboratório
1	<i>Aeromonas caviae</i>	<i>Enterobacter spp</i>
2	<i>Listeria sp</i>	<i>Enterococcus spp</i>

Inicialmente conferiu os dados brutos, verificou a possibilidade de erro de transcrição, troca de material e outras causas relacionadas ao programa. Como nenhuma falha desta natureza foi encontrada, a equipe de bacteriologia se reuniu e discutiu a possibilidade de contaminação e de falha na realização das provas bioquímicas, para então elaborar a [tabela E6.2](#) com as provas que diferenciariam os microrganismos reportados pelo laboratório e os que eram esperados.

Microrganismo	Oxidase	Catalase
<i>Aeromonas caviae</i>	Positivo	-
<i>Enterobacter sp.</i>	Negativo	-
<i>Listeria sp</i>	-	Positivo
<i>Enterococcus spp</i>	-	Negativo

Considerando que a falha estaria na realização das provas bioquímicas, a equipe determinou três possibilidades a serem verificadas: (1) se a prova foi realizada; (2) se a qualidade dos reagentes estava adequada; ou (3) se havia ocorrido algum erro na execução/leitura.

Nos dois itens verificou-se que a prova não foi realizada por opção do profissional do laboratório que acreditou que a sua experiência na interpretação da morfologia colonial era suficiente para diferenciar as bactérias em questão.

As ações traçadas foram:

1. Utilizar as inadequações obtidas como um aprendizado de que os procedimentos básicos do laboratório de bacteriologia devem ser seguidos independentemente da experiência do profissional;
2. Treinamento de toda a equipe com base nesse caso e reafirmação da rotina definida.

Frente à possibilidade de impacto nos resultados de pacientes, levantaram-se os laudos liberados com *Enterobacter spp*, *Enterococcus spp* e o resultado do teste de sensibilidade a antimicrobianos para discussão com o corpo clínico do real impacto na decisão clínica e quanto à estratégia a ser adotada com estes pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. THOMPSON, M. et al. The International Harmonized Protocol for the Proficiency Testing of Analytical Chemistry Laboratories – IUPAC Technical Report. © 2006 IUPAC, Pure Appl. Chem., Vol. 78, No. 1, pp. 145–196, 2006.
2. Manual do Participante. Ensaio de Proficiência Clínico, Veterinário e de Hemoterapia da ControlLab. Versão abril/2011. Disponível em: [http://www.controllab.com.br/pdf/manual\\_do\\_participante.pdf](http://www.controllab.com.br/pdf/manual_do_participante.pdf). Acesso em 16 Maio 2011.
3. ISO/IEC 17043:2010 - Conformity assessment - General requirements for proficiency testing.
4. Using Proficiency Testing to improve the clinical laboratory. Approved guideline - Second Edition, CLSI GP27A2, vol 27, n 8, 2010.
5. THOLEN, D.W. Impact of international Standards and initiatives on proficiency testing for medical laboratories. Accreditation and Quality Assurance, vol 9, n 11-12, 653-656, 2004
6. SUNDERMAN, F.W. The history of proficiency testing/quality control. Clin. Chem. 38/7:1205-1209, 1992.
7. FRIEDECKY, B., KRATOCHVILA, J., BUDINA, M. Why do different EQA schemes have apparently different limits of acceptability? Clin Chem Lab Med 2011; 49(4): 743-745.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº343, de 19 de dezembro de 2002, que dispõe sobre a aprovação do Regulamento Técnico para a obtenção, testagem, processamento e Controle de Qualidade de Sangue e Hemocomponentes para uso humano.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 302, de 13 de outubro de 2005. Dispõe sobre Regulamento Técnico para funcionamento de Laboratórios Clínicos. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 14 out. 2005.
10. Disponível em: <http://www.controllab.com.br> Acesso em 16 Maio 2011.
11. Disponível em: <http://www.pncq.org.br> Acesso em 16 Mai. 2011.
12. ABNT NBR ISO/IEC 17025:2005 Versão Corrigida 2:2006 Requisitos gerais para a competência de laboratórios de ensaio e calibração.
13. ISO 13528: 2005(E) Statistical Methods for use in Proficiency Testing by Interlaboratory Comparisons.
14. Disponível em: <http://www.inmetro.gov.br/credenciamento/provedoresEnsaios.asp> Acesso em 16 Maio 2011.
15. CHAVES, J. S. C.; MARIN V.A. Avaliação do controle externo da qualidade nos laboratórios clínicos do Rio de Janeiro de 2006 a 2008. J. Bras. Patol. Med. Lab. vol 46, n5: 391-394, 2010.
16. Vocabulário Internacional de Metrologia. Conceitos fundamentais e gerais e termos associados (VIM2008). Edição 2009. INMETRO. Disponível em: [http://www.inmetro.gov.br/infotec/publicacoes/VIM\\_2310.pdf](http://www.inmetro.gov.br/infotec/publicacoes/VIM_2310.pdf) Acesso em 16 Maio 2011.
17. Seleção, uso e interpretação de programas de ensaio de proficiência por laboratórios, ANVISA, 2006. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/reblas/eurachem/selecao\\_uso\\_laboratorio.pdf](http://www.anvisa.gov.br/reblas/eurachem/selecao_uso_laboratorio.pdf). Acesso em 16 Maio 2011.
18. PIZOLATO, P. M., CATEN, C.S.T., da JORNADA, J.A.H. A influência do sistema de gestão de laboratórios nos resultados do ensaio de proficiência da construção civil. Gest. Prod. Vol 15, n 3: 579-589, 2008

19. THOMAS, A. External Quality Assessment in Laboratory Medicine: Is there a rationale to determine frequency of surveys? *Accredited Qual Assur.* Vol 14:439-444, 2009
20. PLEBANI, M., SANZARI, M.C., ZARDO, L. Quality control in coagulation testing., *Quality control in coagulation testing.*, *Semin Thromb Hemost.* 2008 Oct;34(7):642-6.
21. Controle de Qualidade – Fundamentos, Aplicação e Prática. Carla Albuquerque. *ControlLab* 2007.1. Disponível em: [http://www.controllab.com.br/pdf/guia\\_cq\\_2007\\_alta\\_res.pdf](http://www.controllab.com.br/pdf/guia_cq_2007_alta_res.pdf). Acesso em 16 Maio 2011.
22. BOLEY, N.P. Do we need to accredit proficiency testing schemes? *Accreditation and Quality Assurance*, vol 4, n 8: 347-349, 1999
23. ILAC-G22:2004 Use of Proficiency Testing as a Tool for accreditation in Testing. ILAC G22, 2004. Disponível em: [http://www.ilac.org/documents/ILAC\\_G22\\_2004\\_use\\_of\\_proficiency\\_testing\\_as\\_a\\_tool\\_for\\_accreditation\\_in\\_testing.pdf](http://www.ilac.org/documents/ILAC_G22_2004_use_of_proficiency_testing_as_a_tool_for_accreditation_in_testing.pdf). Acesso em 20 Maio 2011.
24. LIBEER, J.C. et al. Characterization and classification of external quality assessment schemes (EQA) according to objectives such as evaluation of method and participant bias and standard deviation. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 34, 665-678, 1996.
25. Gestão da Fase Analítica do Laboratório – como assegurar a qualidade na prática. Volume I. Carla A. de Oliveira e Maria Elizabete Mendes. *ControlLab*. 1ª Edição Digital. 2010. p.39-61. Disponível em: [http://www.controllab.com.br/pdf/gestao\\_fase\\_analitica\\_voll1.pdf](http://www.controllab.com.br/pdf/gestao_fase_analitica_voll1.pdf). Acesso em 16 Maio 2011.
26. VISSER, R.G. Is accreditation useful for quality improvement? *Accreditation and Quality Assurance*, vol 4n 3: 108-110, 1999
27. RICÓS C, et al. External quality assessment: currently used criteria for evaluating performance in European countries and criteria for future harmonization. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:159-65.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 57, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre Regulamento Sanitário para Serviços que desenvolvem atividades relacionadas ao ciclo produtivo do sangue humano e componentes e procedimentos transfusionais. *Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília*, 17 dez. 2010.
29. ILAC Guidelines for the Requirements for the Competence of Providers of Proficiency Testing Schemes. ILAC G13:08, 2007. Disponível em: [http://www.ilac.org/documents/ILAC\\_G13\\_08\\_2007.pdf](http://www.ilac.org/documents/ILAC_G13_08_2007.pdf). Acesso em 16 Maio 2011.
30. COOPER, G. et al. Collective opinion paper on findings of the 2010 convocation of experts on laboratory quality. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(5):793–802.
31. ALMENDRA, V. et al. Múltiplos Materiais para Monitoração de Erro Sistemático em Ensaio de Proficiência. In: 43º Congresso Brasileiro de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial, Belo Horizonte/ MG, 2009. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, vol. 45, n 3, suplemento, trabalho 229, 2009.
32. BIASOLI, V. et al. Aplicação de Estatística Robusta em Ensaio de Proficiência. In: 41º Congresso Brasileiro de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial, Salvador/BA, Trab.224, 2007.
33. PAES, A. T. O que fazer quando a distribuição não é normal? *Einstein: Educ Contin Saúde.* 2009; 7(1pt2):3-4. Disponível em: [http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/1173-ECv7n1\\_3-4.pdf](http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/1173-ECv7n1_3-4.pdf). Acesso em 16 Maio 2011.
34. Ensaio de Proficiência da ControlLab. Urinálise Dosagem. Perfil de Resultados de Maio/2011. Resultado do item UR03. Disponível em: <http://www.controllab.com.br/din2/gp.php?funcao=requisitarFormPrincipal> (área restrita a usuários). Acesso em 4 Junho 2011.

35. 42 CFR 493 Medicare, Medicaid, and Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) Programs; Laboratory Requirements Relating to Quality Systems and Certain Personnel Qualifications; Final Rule on January 24, 2003, with an effective date of April 24, 2003. Disponível em: [https://www.cms.gov/CLIA/03\\_Interpretive\\_Guidelines\\_for\\_Laboratories.asp](https://www.cms.gov/CLIA/03_Interpretive_Guidelines_for_Laboratories.asp) Acesso em 16 Maio 2011.
36. Ensaio de Proficiência da ControlLab. Bacteriologia Ambulatorial. Perfil de Resultados de Maio/2011. Resultado do item BA02. Disponível em: <http://www.controllab.com.br/din2/gp.php?funcao=requisitarFormPrincipal> (área restrita a usuários). Acesso em 4 Junho 2011.
37. EHRMEYER, S.S.; LAESSIG, R. H.; SCHELL, K. Use of Alternative Rules (Other than the 12s) for Evaluating Interlaboratory Performance Data. *Clinical Chemistry*, Vol. 34, No. 2, 250-256 (1988).
38. HAMLIN, WILLIAM B. The History of Evaluation Criteria for CAP Surveys. *Clinical Chemistry*, Vol. 39, No. 7, 1456-1460 (1993).
39. EHRMEYER, S.S.; LAESSIG, R. H. An Assessment of the Use of Fixed Limits to Characterize Intralaboratory Performance by Proficiency Testing. *Clinical Chemistry*, Vol. 33, No. 10, 1901-1902 (1987).
40. RICÓS, C.; ALVAREZ, V.; CAVA; F. Biological variation and Desirable Specifications for QC. Disponível em: <http://www.westgard.com/guest17.htm>. Acesso em 20 Maio 2011.
41. SCIACOVELLI, L., et al. Risk management in laboratory medicine: quality assurance programs and professional competence. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(6):756–765, 2007.
42. JENNY, R.W; Tarentino, K.Y.J Causes of Unsatisfactory Performance in Proficiency Testing. *Clinical Chemistry*, 46, 89-99, 2000
43. Disponível em: [http://www.controllab.com.br/pop\\_faq.php](http://www.controllab.com.br/pop_faq.php). Acesso em 22 Maio 2011.
44. Evaluation of Matrix Effects. Approved guideline - Second Edition. CLSI GP14A2, vol 25, n 4, 2005.
45. STEINDEL, S.J, HOWANITZ, P.J, RENNER, S.W. "Reasons for PT failures on Clinical Chemistry and Blood Gas Analysis" *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 1996. 120: 1094-1101.
46. ABNT NBR NM ISO 15189:2008. Laboratórios de análises clínicas - Requisitos especiais de qualidade e competência.
47. Assessment of Laboratory Tests when Proficiency Testing is not available. Approved guideline - Second Edition, CLSI GP29A2. Vol 28 n 21, 2010.
48. Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory. Approved guideline - Third Edition. CLSI C28A3, Vol 28, n 30, 2008.
49. Gestão da Fase Analítica do Laboratório – como assegurar a qualidade na prática. Carla Albuquerque de Oliveira e Elizabete Mendes. 1ª Edição. ControlLab. 2010 p.103-104. [http://www.controllab.com.br/pdf/gestao\\_fase\\_analitica\\_vol1.pdf](http://www.controllab.com.br/pdf/gestao_fase_analitica_vol1.pdf) Acesso em 16 Maio 2011.
50. VIEIRA, A.J., Garrett J.M. Understanding interobserver agreement: The Kappa Statistic. *Farm Med* 2005; 37(5): 360-363.
51. Gestão da Fase Analítica do Laboratório – como assegurar a qualidade na prática. Carla Albuquerque de Oliveira e Elizabete Mendes. 1ª Edição. ControlLab. p.73-75. [http://www.controllab.com.br/pdf/gestao\\_fase\\_analitica\\_vol1.pdf](http://www.controllab.com.br/pdf/gestao_fase_analitica_vol1.pdf) Acesso em 16 Maio 2011.



## Capítulo 3

# CONTROLE INTERNO

Laboratórios clínicos existem no país há mais de 150 anos apoiando médicos no diagnóstico e no tratamento de doenças<sup>1</sup>. Desde seu surgimento, qualidade era uma preocupação dos que atuavam na realização dos exames, visto seu impacto na saúde pública. Técnicas rudimentares e manuais exigiam muito tempo para a execução das análises e tornavam o cuidado, o conhecimento e a experiência do profissional os pilares para um bom padrão de qualidade.

A demanda crescente por exames e maior agilidade na sua liberação impulsionou a indústria de análises, que na década de 1960 introduziu no Brasil processos automatizados<sup>1</sup>. Essa inovação trouxe benefícios evidentes para a comunidade e também gerou a necessidade de novas formas de controle dos processos. Nos anos 70/80, surgiram novas formas de controles de qualidade para os laboratórios no país, já em formato comercial e incluindo duas ferramentas cujas práticas vêm se aprimorando ao longo dos anos: controle interno e ensaio de proficiência.

Essas duas ferramentas, preconizadas mundialmente para o funcionamento de laboratórios de análises em diversos segmentos, são fundamentais para a monitoração do desempenho analítico e, atreladas a uma gestão comprometida com a qualidade, auxiliam o laboratório a produzir resultados confiáveis.

A adaptação das técnicas de controle de qualidade da indústria, introduzida em 1950 por Levey - Jennings baseada na teoria de Shewhart, deu início à utilização do *pool* de plasma congelado para controle de ensaios no laboratório clínico, conhecido hoje como controle interno. Nesse momento, foi aplicado o tratamento estatístico das dosagens em replicatas para definir os limites aceitáveis utilizando dois desvios padrões. Pouco tempo depois, Hery e Segalove utilizaram limites baseados em avaliações estatísticas em longo prazo, passando a aplicar três desvios como limite no gráfico de Levey-Jennings. Em 1977, Westgard e o grupo Uppsala apontaram que corridas estáveis poderiam estar sendo rejeitadas sem necessidade. Então, em 1979, a teoria foi completamente esclarecida através da aplicação das funções-poder<sup>2</sup> e a partir disso vários artigos desse grupo e outros têm sido publicados citando as regras de Westgard<sup>3,4</sup>.

Apesar de decorrerem mais de 30 anos, nos dias atuais as aplicações das regras múltiplas citadas por Westgard, e toda a teoria que se desenvolveu em torno delas ao longo dos anos, são aplicáveis e uma excelente opção para um controle efetivo, já que fornecem uma melhor eficiência da utilização do controle, evitando reprovações desnecessárias nas rotinas, o que implica em maior confiabilidade dos resultados liberados e menor desperdício ao laboratório. Em contrapartida, o próprio Westgard descreve a utilização dessa ferramenta como deficiente, com muitos laboratórios em todo o mundo ainda adotando práticas de controle pouco eficientes por desconhecimento dos fundamentos já citados<sup>5</sup>.

Um marco legal para a disseminação do controle interno em laboratórios clínicos brasileiros foi a publicação da RDC302 em outubro de 2005<sup>6</sup>, que após três décadas de uso voluntário no país tornou as ferramentas de controle um requisito básico e compulsório para o funcionamento dos laboratórios.

O controle interno é realizado em conjunto com a rotina de análise de amostras dos pacientes, para validar os resultados produzidos após identificar que o sistema analítico está operando dentro dos limites de tolerância pré-definidos<sup>7</sup>, especialmente a precisão do processo (reprodutibilidade). Para a sua aplicação dois pontos chaves precisam ser analisados<sup>8</sup>: a interpretação de dados de controle deve ser baseada em procedimentos pré-definidos, critérios objetivos e em princípios estatísticos; os resultados das análises de controle devem servir como indicadores do desempenho do sistema analítico e para identificar os erros associados com os resultados individuais.

Neste capítulo serão abordados os principais conceitos relacionados ao controle interno, a teoria e as práticas mais atuais relacionadas ao assunto, com o propósito de auxiliar o leitor a desmitificar o tema e adotar uma sistemática de monitoração dos processos eficiente e eficaz.

## CONCEITOS E DEFINIÇÕES

Os conceitos e definições do Vocabulário Internacional de Metrologia (VIM)<sup>9</sup> e os apresentados nos capítulos I e II deste volume são aplicáveis a este capítulo.

### USO E PROPÓSITO

O controle interno ou material de referência, com concentração conhecida ou não, é responsável pelo monitoramento frequente da reprodutibilidade da fase analítica. Seu propósito é manter a variabilidade do processo de análise sob controle, identificando desvios para a eliminação das causas. É uma oportunidade de aprimoramento das atividades desenvolvidas no laboratório, pelo qual se busca melhorar a qualidade dos serviços<sup>6,10</sup>.

A análise laboratorial está intrinsecamente sujeita a uma imprecisão (variação, erro aleatório) e inexactidão (desvio, viés, erro sistemático). Essas são as duas componentes do erro total, que são inerentes ao processo de medição e as quais se deseja manter o mais próximo de zero possível para ter um processo sob controle e capaz de fornecer informações relevantes ao usuário.

As boas práticas laboratoriais, explicitamente a de laboratórios clínicos, preconizam o uso conjunto de controle interno e ensaio de proficiência para um monitoramento mais eficiente das duas fontes de erro citadas. Isso porque o primeiro é mais eficiente para a monitoração do erro aleatório e o segundo para controlar o erro sistemático<sup>11</sup>.

Segundo Petersen *et al*<sup>8</sup> o controle interno detecta desvios da performance estável no laboratório individualmente, como a variação de lotes e estabilidade de reagentes e calibradores, a imprecisão do processo de análise e seu desempenho ao longo do tempo. Segundo ele, sistemas de avaliação externa da qualidade, ou controle externo ou ensaio de proficiência, podem auxiliar na identificação de erro aleatório (imprecisão) quando realizada mais de uma dosagem, porém são lentos para o monitoramento contínuo do desempenho, já que não é um material de análise diária nas rotinas do laboratório clínico. Este tem o propósito de identificar problemas relacionados ao princípio analítico, calibração, interferências, linearidade do método aplicado etc. Essa discussão é detalhada na seção "Uso e Propósito" do capítulo II deste volume.

O controle interno é realizado em rotinas diárias, garantindo em pouco tempo grande quantidade de dados de um único material e o monitoramento frequente da reprodutibilidade<sup>12</sup>. O propósito principal desse controle é minimizar os erros associados ao desempenho do sistema analítico. Para isso deve-se definir a qualidade desejada para o processo (especificações da qualidade, abordadas no capítulo I deste volume), estratégias e práticas de controle condizentes com essa definição.

Um dado relevante a ser considerado é que materiais de controle não devem ser utilizados como calibrador<sup>13</sup>. Para esse fim, existem materiais específicos. O capítulo IV deste volume contém uma discussão mais ampla sobre esse tema.

### TIPOS DE CONTROLE

O tratamento dado ao controle interno, ou seja, a forma com que os dados serão analisados, varia conforme o tipo de ensaio e o material de controle. Podem-se dividir os ensaios em três tipos: quantitativo (dados paramétricos, numérico), qualitativo (dados categóricos em escala nominal, por exemplo, reativo ou não reativo) ou semi-quantitativo (dados categóricos em escala ordinal, como título).

Os ensaios qualitativos podem ser controlados apenas com o resultado esperado (positivo ou negativo, reativo ou não reativo, identificação da bactéria ou do parasita, entre outros), mas também em alguns casos serem monitorados paralelamente na forma numérica com o propósito em uma interpretação final. Como exemplo, podem-se citar análises sorológicas, imunológicas e análises microbiológicas como o teste de sensibilidade. No primeiro caso, deve-se adotar uma sistemática de controle específica, que pode diferenciar-se de ensaio para ensaio. No segundo caso, em que dados numéricos são a base para uma interpretação, pode-se adotar a sistemática de controle descrita para ensaios quantitativos, ou ao menos similares.

No caso das análises sorológicas, por exemplo, o Ministério da Saúde<sup>14</sup> preconiza que os materiais de controle tenham uma reatividade baixa e próxima do valor de corte para ajudar a monitorar o processo no seu ponto mais crítico: para a metodologia de ensaio imunoenzimático (ELISA) a densidade óptica (DO) deve ser 1,5 a 4,5 vezes o valor do ponto de corte (*cuttoff*). A partir dessa premissa o laboratório deve adotar um acompanhamento gráfico e critérios de controle similares aos adotados para ensaios quantitativos, com base em dados numéricos.

Nas análises microbiológicas, a monitoração do teste de sensibilidade (TSA) também é quantitativa, com o acompanhamento do tamanho do halo de inibição do controle. Segundo Oplustil, Zoccoli e Tobouti *et al*<sup>15</sup>. O controle de TSA é realizado a fim de identificar problemas como: repiques ou armazenamento inadequado das cepas ATCC que podem ocasionar perda das características originais das cepas-padrões, identificação de cepas ATCC contaminadas, espessura imprópria do meio, falha nos equipamentos, disco não posicionado corretamente no ágar, problema com o ágar, entre outros. Esse monitoramento pode ser feito através do gráfico de L-vey-Jennings, novamente seguindo a estratégia e a prática de controle de ensaios quantitativos.

Ensaios semi-quantitativos devem ser monitorados por uma sistemática de controle específica conforme a demanda do ensaio. Como exemplos podem-se citar metodologias para sífilis, como VDRL, TPHA, cujo controle deve ajudar a avaliar a sensibilidade do processo de análise. Nesse caso (ensaios não treponêmicos), a orientação do Ministério da Saúde<sup>14</sup> é que o laboratório utilize um controle interno com titulação conhecida para monitorar a possível perda da sensibilidade do antígeno.

Ensaios quantitativos são aqueles em que a quantificação de um mensurando é o propósito da análise e o dado disponibilizado para o usuário. A sistemática de controle adotada para esse tipo de ensaio é padronizada e amplamente discutida neste capítulo. Vale ressaltar que para esse tipo de controle é imprescindível que os profissionais envolvidos nas análises tenham um conhecimento básico de estatística e que entendam toda a estratégia e aplicação envolvida para colher os benefícios desta ferramenta.

## MATERIAL DE CONTROLE

Materiais de controle são idealmente de matriz idêntica aos materiais analisados na rotina do laboratório, em concentrações ideais para representar a realidade das análises que abrangem a faixa de leitura do processo e limites de decisão. Devem ser homogêneos, de forma que alguma variabilidade existente entre frascos seja insignificante em relação à variação total ocorrida no ensaio<sup>3</sup>.

A seguir são discutidas algumas características que devem ser avaliadas na seleção de materiais de controle:

**(A) Matriz** - A matriz pode ser composta por soro, plasma, sangue total, urina e outros líquidos corporais, de matriz humana, animal ou sintética, na forma líquida ou sólida (comumente liofilizados).

Existem casos em que há limitação quanto à utilização de matriz idêntica à da rotina. No caso de gases sanguíneos é inviável estocar sangue total para uso prolongado estável. No planejamento do controle de qualidade, a matriz do material deve ser cuidadosamente considerada por ser um fator importante já que pode gerar problemas como efeito matriz<sup>16</sup>.

**(B) Materiais comerciais ou próprios** - A RDC302/2005<sup>6</sup> preconiza o uso de materiais de controle comerciais sempre que disponível, com a expectativa que as características que definem uma boa qualidade do controle já tenham sido analisadas e determinadas (homogeneidade, estabilidade, concentrações adequadas, interferência etc).

Na indisponibilidade destes devem-se adotar formas alternativas descritas na literatura. Uma opção é a preparação de *pool* de amostras de pacientes, o que requer que o laboratório realize uma seleção adequada das amostras, obtenha valores dentro do intervalo analítico, contendo valores de decisão e representativos da rotina, proceda a sua estabilização, eliminação e monitoração de interferentes e armazenamento adequado (para evitar precipitação, tubidez e alteração de concentração)<sup>4</sup>. O laboratório deve planejar a produção do *pool* para atender a um bom período de tempo (quantidade e estabilidade).

**(C) Materiais valorados ou não** - No Brasil é comum que esses materiais sejam fornecidos com valores conhecidos, para que o laboratório tenha uma referência. Esses valores podem ser obtidos por uma comparação interlaboratorial ou pelo laboratório do fabricante, o que pode conferir um valor designado mais próximo do valor verdadeiro ou uma dispersão mais próxima da realidade de um laboratório, respectivamente. Assim, é imprescindível que o laboratório verifique como esses valores foram obtidos para que assim possa utilizá-lo da melhor forma. Este ponto será abordado na seção "sistemática de valoração", contudo deve-se comentar que os valores "verdadeiros", mesmo que não essenciais, sejam determinados sob condições ótimas (performance estável)<sup>4</sup>.

**(D) Efeito matriz** - O efeito matriz deve ser analisado nos materiais de controles, principalmente nos materiais processados. Esses efeitos se diferem dos chamados interferentes que podem ser causados por efeitos exógenos (drogas) ou endógenos (bilirrubina, lipemia) e que ocorrem também nos materiais analisados no laboratório. Como grande parte dos controles comerciais hoje não são de origem humana, dado ao risco biológico, os materiais alternativos, como soro bovino, podem apresentar efeito matriz em alguns marcadores e ocasionar, por exemplo, valores diferentes entre metodologias, como é o caso da dosagem de albumina humana com o método de púrpura de bromocrezol, que ao ser analisado em soro bovino tem seu valor inibido, diferente do observado com o método verde de bromocrezol<sup>16</sup>.

**(E) Forma física** - Petersen *et al* citam o material liofilizado, amplamente utilizado em controles comerciais, como preferível por garantir a estabilidade do material em situações de manuseio e armazenagem diversas<sup>4</sup>. Essa apresentação garante maior flexibilidade com relação a transporte, quanto ao tempo e temperatura exposta. Quando na forma líquida ou congelada, seja de material comercial ou próprio (*in house*), deve-se ter cuidado com essas variáveis para garantir a estabilidade do material. Nesse caso é uma responsabilidade do laboratório monitorar as condições de fornecimento, recebimento e manuseio desses materiais.

**(F) Materiais específicos ou universais** - Materiais de controle podem ainda ser específicos para um determinado sistema analítico (o fornecido pelo fabricante do sistema analítico) ou universais (como os fornecidos pela ControlLab). Os universais trazem alguns benefícios para o usuário, por demonstrarem a interação com múltiplos sistemas analíticos, permitindo uma análise de comutatividade entre sistemas e por explicitar a existência de efeito matriz. Além de promover flexibilidade em relação ao fornecedor e até menores custos devido à concorrência.

Em casos específicos é recomendado o uso de controles específicos e universais em paralelo. Em sorologia recomenda-se que o controle fornecido pelo fabricante seja utilizado como critério de interpretação dos resultados das amostras e para validar o ensaio. Esse controle não deve ser utilizado para monitorar a variação lote a lote por, na maioria das vezes, apresentar alta reatividade e não permitir a detecção de erros pequenos na fase mais crítica do processo (próximo ao *cutoff*)<sup>14</sup>.

**(G) Durabilidade** - A seleção de um material de controle deve considerar ainda o tempo de uso do mesmo. Idealmente deve-se planejar usar um controle pelo maior tempo possível, o que conferirá maior rastreabilidade do processo e melhor capacidade de análise do mesmo, com um largo histórico do comportamento do processo e redução de custos que envolvem a troca de lote controle (valoração inicial, tempo dedicado a essa valoração, análise etc). Para isso, o laboratório deve definir com seu fornecedor a durabilidade do fornecimento de cada lote.

(H) Aliquotagem - A aliquotagem de materiais de controle fornecidos em volume maior que o necessário para um uso é prática comum dos laboratórios para maximizar o uso do material e reduzir custo. Contudo, requer cuidado especial para a manutenção das suas condições de conservação. É fundamental que eles estejam livres de interferentes, que sejam homogêneos (entre as alíquotas) e estáveis. É importante registrar o tempo máximo de estabilidade de cada um dos marcadores que compõem o controle, pois em diversos casos alguns parâmetros se alteram com o passar do tempo, mesmo congelados.

## ESTRATÉGIA E PLANEJAMENTO

Os ensaios laboratoriais têm o propósito de avaliar as condições fisiopatológicas de um paciente e auxiliar no diagnóstico ou monitorização terapêutica. Para possuir esta capacidade na decisão clínica, os ensaios devem ter um erro pequeno o suficiente para permitir que as condições biológicas sejam avaliadas<sup>17</sup>. O erro de um resultado de exame é influenciado por:

- Variabilidade biológica intra individual;
- Variabilidade pré-analítica de coleta e transporte;
- Variabilidade analítica do teste;
- Interferência de substâncias como drogas e componentes metabólicos.

O controle interno é uma das ferramentas básicas para a monitoração e minimização desse erro. Para isso deve-se adotar uma estratégia que permita estabelecer o melhor planejamento para ter uma excelente capacidade de detecção de erros, menor chance de falsa rejeição e associar a isto um controle de custos individualizado para cada ensaio.

Para uma prática diária de controle eficiente devem-se considerar três etapas<sup>13</sup>:

- Planejamento do controle interno baseado no desempenho do processo e na qualidade requerida para cada ensaio (especificação da qualidade, descrita no capítulo I deste volume), com definição de quais regras de Westgard utilizar, seleção apropriada de materiais de controle e número de amostras do controle.
- Definir uma corrida analítica apropriada para cada sistema analítico.
- Implantar o controle e responder adequadamente às situações fora de controle.

O planejamento consiste em estabelecer uma sistemática para selecionar o controle mais apropriado para cada ensaio, baseado na avaliação do processo (equipamento, reagente etc.) obtida na validação. Neste planejamento deve-se determinar quais as melhores regras de decisão devem ser utilizadas, o número de níveis de controle e a frequência do controle.

Neste contexto, algumas pré-definições são difundidas. A orientação do CLSI<sup>13</sup> é utilizar no mínimo dois níveis de controle que tenham concentração clinicamente relevante para refletir a realidade dos pacientes. O uso de níveis paralelos ajuda também a identificar o tipo de erro presente e pode alertar antecipadamente ao laboratório um possível problema em sua rotina.

A concentração dos níveis de controle pode variar de acordo com a faixa de trabalho, ou seja, valores de decisões. Por exemplo, na bioquímica, a utilização de dois controles já atende às necessidades para monitorar o desempenho do sistema analítico, se considerada a amplitude da faixa de leitura. Alguns ensaios requerem uma quantidade maior de níveis por conta das suas características de reprodutibilidade, por exemplo, hematologia. Outros, por conta da grande amplitude do intervalo de medição, como é o caso de drogas terapêuticas.

Mas esses requisitos podem ser definidos com base em análises individuais que relacionam o desempenho real do processo com especificações da qualidade. Para isso, algum conhecimento estatístico é necessário. Muitas pessoas desejam eliminar a estatística porque pensam que é de difícil entendimento e aplicabilidade, porém se aprendida e utilizada de forma correta, ajuda na padronização da sistemática de controle, fornece a segurança nos resultados dos exames, orienta sobre o que fazer quando as análises estão fora dos limites e reduz custos<sup>18</sup>. Berlitz em seu trabalho cita que os custos com a qualidade ficam entre 30 e 40% dos custos da não-qualidade<sup>19</sup>.

Das abordagens existentes para definir a estratégia de controle com base na especificação da qualidade (erro total), podem-se citar:

1. Definição da estratégia baseada no erro sistemático crítico e tabelas de seleção.
2. Definição da estratégia baseada no erro sistemático crítico, gráficos de poder e gráficos de especificações operacionais;
3. Definição da estratégia baseada em seis sigma.

A seguir, o passo a passo para a adoção de cada uma dessas estratégias é descrito. O inter-relacionamento entre essas estratégias é grande, o leitor notará que o erro sistemático crítico usado nas duas primeiras estratégias é a métrica-sigma menos 1,65. O importante é avaliar as estratégias e escolher uma de acordo com a facilidade e aplicabilidade, executar o planejamento e procurar sempre a melhoria contínua do desempenho com redução da imprecisão e da inexatidão do processo.

Explicações sobre o erro sistemático crítico, os gráficos de poder e os gráficos de especificações operacionais podem ser encontradas no capítulo I deste volume, na seção "Uso e Propósito – Padronização do Controle Interno".

### ESTRATÉGIA BASEADA EM TABELA DE SELEÇÃO

As etapas descritas a seguir são os passos para a definição da estratégia baseada no erro sistemático crítico e na tabela de seleção de regras de controle. Elas devem ser realizadas para cada ensaio separadamente e revisadas periodicamente<sup>13,20</sup>.

**(A)** Definir os requisitos de qualidade: a melhor forma de se definir os requisitos da qualidade está na forma do Erro Total Permitido (ET), esse é o valor do erro na medida analítica que, se excedido, poderia causar um resultado de qualidade inaceitável. Trata-se da especificação da qualidade analítica que pode ser determinada a partir de diferentes bases, conforme descrito no capítulo I deste volume.

**(B)** Avaliar o desempenho do sistema analítico para obter estimativas da imprecisão e da inexatidão:

- Imprecisão: o erro aleatório pode ser estimado calculando-se o coeficiente de variação (CV) acumulado do controle interno, quando se trata de um processo existente no laboratório. Quando se trata de um novo ensaio ou processo, este pode ser obtido após a dosagem do controle interno em vinte corridas.
- Inexatidão: o erro sistemático pode ser estimado a partir do erro médio relativo de uma rodada de ensaio de proficiência, conforme descrito na seção "Análise de Resultados e Registros" do capítulo II deste volume. Quando se trata de um novo ensaio ou processo pode-se obter este dado da validação, com base na equação da reta de regressão ( $Y = 1 + bX$ ) obtida na comparação entre o processo novo (Y) e o de referência (X). Primeiro deve-se calcular os valores de Y para valores de X importantes para a decisão médica (esses valores podem ser obtidos em tabelas de níveis de decisão médica ou determinados pelo corpo clínico do laboratório). Em seguida, estima-se o erro sistemático com base na fórmula  $[(Y-X)/X] * 100^{20}$ .

**(C)** Calcular o erro sistemático crítico (descrito no capítulo I deste volume). A capacidade do processo em atender aos requisitos especificados pode ser avaliada pelo tamanho do  $\Delta ESc$ . Valores maiores indicam erros maiores que são facilmente detectados pelo controle e, portanto, indicam que o sistema é estável. Se o  $ESc$  é pequeno, indica que o controle precisa ter alto poder de detecção de erro para conseguir "pegar" pequenos erros, o que é mais difícil. Nesse caso, é necessário utilizar múltiplas regras, várias corridas de controle, etc. Tais critérios podem ser resumidos da seguinte maneira:

- Se  $\Delta ESc > 4$  – o controle interno e o desempenho do método estão bem, não há necessidade de melhoria.
- Se  $\Delta ESc [3;4]$  - há necessidade de melhoria, mas com baixa prioridade.
- Se  $\Delta ESc [2;3]$  – permanece a alta prioridade de melhoria do processo analítico e do controle interno.
- Se  $\Delta ESc < 2$  - o processo analítico e o controle interno apresentam alta prioridade de melhoria para redução da imprecisão e inexatidão.

(D) Seleção das regras de controle – a tabela de seleção (tabela 1) é uma alternativa prática aos gráficos de potência. Ela relaciona o nível de erro sistemático crítico à frequência de erros do método analítico para determinar o esquema de regras de controle e quantidade de níveis e dosagens de controle aplicável a cada situação específica, baseada ainda na opção de adotar regra simples ou regras múltiplas de controle.

Tabela 1: Tabela de seleção de regras simples e múltiplas de controle baseada no erro sistemático crítico e na taxa de erro do processo <sup>21</sup>				
$\Delta E_{Sc}$	Estabilidade Baixa $f > 10\%$	Estabilidade Moderada $10\% > f > 2\%$	Estabilidade Excelente $f < 2\%$	
Regra Simples	Menor que 2.0DP	$1_{2s}$ com N 3-4 $1_{2,5s}$ com N 6-8	$1_{2s}$ com N 2 $1_{2,5s}$ com N 4	$1_{2,5s}$ com N 2 $1_{3s}$ com N 4
	Entre 2.0DP e 3.0DP	$1_{2s}$ com N 2 $1_{2,5s}$ com N 4	$1_{2,5s}$ com N 2 $1_{3s}$ com N 4	$1_{3s}$ com N 2 $1_{3,5s}$ com N 4
	Acima de 3.0DP	$1_{2,5s}$ com N 2 $1_{3s}$ com N 4	$1_{3s}$ com N 2 $1_{3,5s}$ com N 4	$1_{3s}$ com N 1 $1_{3,5s}$ com N 2
Regras Múltiplas	Menor que 2.0DP	$1_{3s} / 2_{2s} / R_{4s} / 4_{1s} / 6_x$ com N 6	$1_{3s} / 2_{2s} / R_{4s} / 4_{1s} / 8_x$ com N 4	$1_{3s} / 2_{2s} / R_{4s} / 4_{1s}$ com N 2
	Entre 2.0DP e 3.0DP	$1_{3s} / 2_{2s} / R_{4s} / 4_{1s} / 8_x$ com N 4	$1_{3s} / 2_{2s} / R_{4s} / 4_{1s}$ com N 2	$1_{3s} / 2_{2s} / R_{4s} / (4_{1s} \text{ alerta})$ com N 2
	Acima de 3.0DP	$1_{3s} / 2_{2s} / R_{4s} / 4_{1s}$ com N 2	$1_{3s} / 2_{2s} / R_{4s} / (4_{1s} \text{ alerta})$ com N 2	$1_{3s} / (4_{1s} \text{ alerta})$ com N 2
N - quantidade de níveis de controle x quantidade de dosagens por corrida analítica				

A taxa de erro do processo (f) é um indicador de estabilidade do método/ensaio em questão. É um índice de frequência previsto para erros significativos no processo, ou seja, clinicamente relevantes. A taxa de erro pode ser definida com base na experiência do laboratório, quando se trata de um processo já implantado, a partir de resultados da validação ou obtidos na literatura.

O exemplo 1 contém um caso de aplicação da tabela de seleção.

## ESTRATÉGIA BASEADA NO GRÁFICO DE ESPECIFICAÇÕES OPERACIONAIS (OPSpecs)

As etapas descritas a seguir são os passos para a definição da estratégia baseada no erro sistemático crítico, gráfico de poder e gráficos OPSpecs normalizados.

(A) Definir os requisitos de qualidade e avaliar o desempenho do sistema analítico (inexatidão e imprecisão): conforme descrito nos tópicos (A) e (B) de “Estratégia Baseada em Tabela de Seleção”.

(B) Cálculo do ponto de operação: localizar a estimativa de imprecisão (EA) do processo no eixo X e a estimativa da inexatidão (EA) no eixo Y. A coordenada X é obtida pela fórmula  $(EA/ET) \cdot 100$  e a coordenada Y por  $(ES/ET) \cdot 100$ , utilizando todos os dados brutos em percentual ou na unidade de medida do mensurando.

(C) Gráfico OPSpecs normalizado: existem gráficos com 90% de poder de detecção (AQA) de erro e 2 análises de controle, 50% de poder de detecção de erro e 2 análises de controle, e os demais são construídos com o mesmo poder de detecção de erro para 3, 4 e 6 análises de controle. Ao lado do gráfico há uma tabela que mostra a probabilidade de falsa rejeição para cada linha e as melhores regras de decisão que devem ser utilizadas de acordo com o ponto de operação calculado. Estes gráficos podem ser obtidos no endereço eletrônico <http://www.westgard.com/calculators/normcalc.htm>.

(D) Relacionar o ponto de operação nos gráficos e escolher a melhor opção. Escolher a primeira linha à direita do ponto de operação. Quanto maior for o EA ou o ES, pior é o desempenho do controle, o que requer utilizar um gráfico com maior número de análises de controle (N) ou com poder de detecção de erro de 50%.

A ordem para escolha do gráfico é: (1) gráfico com N baixo e 90% de poder de detecção; (2) gráfico com N=4 ou 6 e 90% de poder de detecção; (3) gráfico com N baixo e 50% de poder de detecção; (4) gráfico com N maior; (5) se nenhum gráfico satisfizer a necessidade do laboratório, adotar o maior rigor possível no controle, por exemplo, um controle com dois níveis e N=4 e N=2 e todas as regras de controle apresentadas na figura 4.

O exemplo 2 contém um caso de aplicação da tabela de seleção.

### ESTRATÉGIA BASEADA EM SEIS SIGMA

Seis sigma é uma metodologia estruturada que incrementa a qualidade por meio da melhoria contínua dos processos levando em conta todos os aspectos importantes da atividade. Trata-se de uma forma simples e prática de se medir o desempenho do sistema analítico e útil no planejamento e monitoramento do controle interno.

O termo sigma (da letra grega que designa desvio-padrão) mede a capacidade do processo em trabalhar livre de falhas. Para atingir um sigma “seis” é necessário reduzir a variabilidade do processo de forma que entre a medida e o limite de especificação caibam seis desvios-padrão<sup>22</sup>.

Quanto maior a métrica-sigma maior a eficiência e eficácia do processo, ou seja, quanto menor, mais o processo se desvia de sua meta (especificações da qualidade). Por definição, a métrica sigma relaciona o número de defeitos por milhões de oportunidades, conforme ilustrado na tabela 2. No que diz respeito à parte analítica do laboratório pode-se entender que defeito seria o número de vezes que a corrida analítica foge das especificações, isto é, fora da variação máxima preconizada.

**Tabela 2: Relação entre a métrica sigma e defeitos por milhão de oportunidades (DPMO)**

Métrica Sigma	DPMO	Métrica Sigma	DPMO
2,5	158.686	4,5	1.350
3,0	66.807	5,0	233
3,5	22.750	5,5	32
4,0	6.210	6,0	3,4

O planejamento baseado na ferramenta seis-sigma deve seguir uma sequência de passos:

(A) Definir os requisitos de qualidade e avaliar o desempenho do sistema analítico (inexatidão e imprecisão): conforme descrito nos tópicos (A), (B) e (C) para “Estratégia Baseada em Tabela de Seleção”.

(B) Calcular o sigma do processo com base na fórmula apresentada na figura 1.

$$\text{Sigma} = (ET_a - ES_a) / CV$$

Onde:

$ET_a$  = Erro total analítico permitido

$ES_a$  = Inexatidão analítica (Bias, viés, tendenciosidade)

CV = Coeficiente de variação (imprecisão)

Figura 1: Expressão matemática do sigma do processo

Segundo Westgard, para que um processo possa ser considerado estável a ponto de ser colocado na rotina do laboratório, a métrica sigma deve ser maior do que 3,0. No controle interno, o seis sigma é útil para classificação do sistema analítico em estudo e, como é dado um número, fica fácil monitorar e estabelecer metas<sup>20</sup>.

**(C)** Avaliar as melhores estratégias: para a definição da estratégia a ser implantada, é necessário avaliar duas características do controle:

- Capacidade de detecção de erro: os procedimentos do controle devem ter sua capacidade de detectar erros conhecida. Utilizando múltiplas regras de decisão é possível aumentar o poder de detecção de erros sem aumentar a possibilidade de falsa rejeição.
- Probabilidade de falsa rejeição: a presença de falsa rejeição é crítica, pois quando há muitos falsos alarmes os analistas acabam desvalorizando sua presença mesmo quando o alarme é resultante de um erro verdadeiro. Além disso, tem o aumento de custos, pois toda rejeição de controle gera uma parada de funcionamento do equipamento para investigação<sup>13</sup>. Por exemplo, se utilizada apenas a regra  $1_{2s}$ , como é muito comum nos laboratórios, e dois níveis de controle, o índice de falsa rejeição é de 9%. Quando são utilizados três níveis, esse índice sobe para 14% e assim por diante<sup>20</sup>.

A estratégia é definida com base na métrica sigma calculada que por sua vez depende do desempenho do sistema analítico. A [tabela 3](#) auxilia na definição das regras de decisão mais adequadas a serem utilizadas conforme o sigma calculado e a conhecer as probabilidades de detecção de erro e de falsa rejeição<sup>13,18,23</sup>.

Tabela 3: Definição das estratégias de controle interno baseada na métrica sigma

Métrica Sigma	Poder de detecção de erro	Probabilidade de falsa rejeição	Regras de decisão	N
Abaixo de 2 sigma	< 20%	7%	$1_{3s} / 2_{2s} / R_{4s} / 3_{1s} / 6_x$	6
Entre 2 e 3 sigma	40 a 70%	7%	$1_{3s} / 2_{2s} / R_{4s} / 3_{1s} / 6_x$	6
Entre 3 e 4 sigma	80 a 95%	3 a 7%	$1_{3s} / 2_{2s} / R_{4s} / 4_{1s} / 8_x$	4
Entre 4 e 5 sigma	90 a 100%	3%	$1_{3s} / 2_{2s} / R_{4s} / 4_{1s}$	4
Entre 5 e 6 sigma	94 a 100%	1%	$1_{3s} / 2_{2s} / R_{4s}$	2
Acima de 6 sigma	95 a 100%	0%	$1_{3s}$	2

N - quantidade de níveis de controle x quantidade de dosagens por corrida analítica

O exemplo 3 contém um caso de aplicação da tabela de seleção.

## CONTROLE DE QUALIDADE TOTAL

O planejamento do controle interno é apenas o primeiro passo para alcançar a qualidade no laboratório. Para isso é necessário não só planejar e executar o controle interno e participar de ensaio de proficiência. É importante pensar de uma maneira mais ampla, associando essas ações com a correta operação e manutenção dos equipamentos, treinamento dos colaboradores, redução de custos e contínuo e incansável aprimoramento do desempenho do sistema analítico. O sistema analítico compreende o conjunto de equipamento, reagentes, calibradores e controles. Devem-se estabelecer metas de imprecisão e inexatidão para cada ensaio de modo a aumentar o número da métrica-sigma calculada, para reduzir custos da qualidade dado o menor número de corridas de controle, menor incidência de falsa rejeição e maior poder de detecção do erro, ou seja, conquistar uma maior estabilidade do sistema e menor custo com a não-qualidade.

Essa tarefa não é fácil, envolve estudo e conhecimento dos fatores de variabilidade do sistema analítico como o estado do equipamento, qualidade dos reagentes e calibradores, dos materiais de controle, e muitos outros aspectos particulares de cada equipamento. Um ponto importante é estabelecer parceria com os fabricantes dos equipamentos para a melhoria contínua.

Para atingir a qualidade deve-se unir a utilização de ferramentas estatísticas e não-estatísticas, pensando em todas as variáveis citadas. A [tabela 4](#) demonstra os tipos de estratégia de controle de qualidade total tendo como base o poder de detecção de erro definido no planejamento do controle interno<sup>18</sup>.

Esta tabela demonstra o quanto a estratégia é importante para a aplicação de recursos onde há maior necessidade, sempre buscando o equilíbrio entre os custos da qualidade e da não-qualidade.

Tabela 4: Estratégia de Controle de Qualidade Total <sup>18</sup>		
Poder de detecção de erro alto (acima 90%)	Poder de detecção de erro moderado (entre 90% e 50%)	Poder de detecção de erro baixo (abaixo de 50%)
Reduzir N para 2 com uso de única regra de decisão	Aumentar N de 2 para 4 ou de 3 para 6, aumentar o rigor na utilização das regras de decisão ( $4_{1,1}$ , $10_{1,1}$ ) e com isso aumenta a probabilidade de falsa rejeição e retrabalho	Documentar os erros analíticos para agir na causa
Menor checagem de equipamento, mínimas medidas preventivas	Realizar manutenções preventivas nos equipamentos com maior frequência e verificar o desempenho dos testes com maior rigor	Melhorar o treinamento dos analistas do laboratório, melhorar equipamentos e ferramentas estatísticas
Menor necessidade de documentação, de ferramentas estatísticas e de esforços dos funcionários	Reduzir a tendência e com calibradores apropriados e a imprecisão identificando e minimizando os componentes de variabilidade	Utilizar outras ferramentas de controle como delta-check, algoritmo de Bull e correlações clínicas
Redução dos custos com a qualidade	Os custos aumentam necessitando de mais materiais de controle, maior dedicação dos funcionários, uso de mais ferramentas estatísticas	Os custos apresentam grande elevação

## FATORES IMPORTANTES NO PLANEJAMENTO

Os fatores envolvidos no planejamento do controle interno são divididos em quatro categorias<sup>4</sup>:

1. **Paciente:** o primeiro aspecto é analisar a população atendida pelo laboratório com a finalidade de estabelecer critérios no controle de qualidade condizentes com o nível crítico de decisão médica; considerar se o controle é capaz de discriminar níveis de resultado entre doença e não-doença é muito importante, principalmente nos resultados próximos do limiar da normalidade como, por exemplo, se a variabilidade da dosagem de glicose não interfere no limiar para diagnóstico de diabetes (126 mg/dL). Outro aspecto é a avaliação de risco para o paciente frente à inexatidão dos resultados, priorizando sempre um maior poder de detecção de erros com o aumento da frequência de controle durante o dia.
2. **Laboratório:** deve-se pensar em treinamento e na competência dos funcionários; recursos de informática que facilitem a aplicação das regras múltiplas de decisão e análise de dados do controle de qualidade; priorizar a qualidade e não somente em atender aos requisitos mínimos de conformidade de processos (como acreditação e certificação); e conscientização por parte da diretoria em propiciar recursos para um adequado controle de qualidade total.
3. **Fabricante:** o fabricante dos reagentes e/ou dos equipamentos tem papel fundamental no laboratório. Deve-se estabelecer uma relação de parceria que auxilie no estudo e suporte para formulação das estratégias, com atendimento às solicitações para melhoria do desempenho, calibrações, checagem das funções do equipamento e, por fim, que ajudem na identificação de situações que podem estar prejudicando o desempenho e fazer recomendações.
4. **Método:** fatores críticos no desempenho do método, identificação da variabilidade intrínseca ao método e avaliação desta variabilidade nos níveis de decisão médica são pontos que devem ser avaliados no momento do planejamento.

## SISTEMÁTICA DE VALORAÇÃO

Após a definição da estratégia de controle, é necessário implantá-lo na rotina e a cada conjunto de lotes de controle (conforme a quantidade de níveis de controle usada) valorá-los para iniciar a monitoração da imprecisão do processo ao longo do uso desses lotes.

Essa valoração consiste numa sucessão de medidas do controle para obtenção de medidas de tendência central (média) e medidas de dispersão (desvio-padrão e coeficiente de variação) que representem a realidade do laboratório. Essas medidas devem ser avaliadas e validadas para o uso.

Não deve existir dúvida quanto à importância de o laboratório obter suas próprias médias no lugar de usar valores fornecidos nas bulas do controle para monitorar sua rotina. Essa é uma dúvida comum e deve ser bem entendida, pois está relacionada ao objetivo principal do controle interno. Comumente os dados apresentados na bula apresentam apenas intervalos de aprovação que tendem a ser amplos para abranger vários conjuntos analíticos<sup>3</sup> e só permitem prática simples de controle (aprovação se dentro do intervalo e reprovação se fora do intervalo) com baixa eficiência. Ou ainda, apresentam desvios-padrões obtidos por comparação interlaboratorial, que tendem a ser amplos (dada a própria natureza do dado) frente ao que pode ser alcançado por um laboratório, que não representa a sua realidade e será pouco efetivo no real controle da imprecisão. Um terceiro ponto a ser discutido é que pode existir algum desvio (viés, erro sistemático) no dado apresentado na bula ou mesmo no processo do laboratório, que prejudicará a eficiência do controle se o laboratório insistir em comparar seus dados frente ao apresentado pelo fabricante. Deve-se lembrar que o foco principal do controle interno é avaliar a reprodutibilidade do processo e não a sua inexatidão e que o "valor verdadeiro" não é essencial neste contexto<sup>24</sup>.

O ideal é que a valoração de novos lotes de controle interno ocorra enquanto os lotes anteriores ainda estiverem em uso e garantindo a estabilidade do processo.

Essa valoração deve ocorrer com ao menos 20 dosagens diárias<sup>25</sup>. É fato que 100 dados representam de forma mais fidedigna a imprecisão do processo. Por isso é ideal que o laboratório avalie a qualidade desses dados, como a presença de algum valor discrepante que deva ser retirado da amostragem e reavalie os dados ao longo do tempo (a cada 20 dosagens acumuladas, por exemplo) para verificar se as medidas iniciais são representativas da realidade analítica ou se é necessário fazer algum ajuste.

Em materiais que possuem validade curta, a valoração em 20 dias consumiria boa parte do tempo disponível para o seu uso. Nesse caso, indica-se uma valoração mais curta, podendo-se obter várias medidas em um único dia. O cuidado é obter tais dados em diferentes momentos do dia, para minimizar a propagação de erros pontuais e ficar atento para o comportamento ao longo do uso, que poderá indicar se algum desvio acabou por impactar ou não estas medidas. Uma possibilidade é realizar a valoração em 5 dias com 4 dosagens diárias para obter um volume significativo de dados em menor tempo<sup>26</sup>.

Para avaliar se a dispersão obtida nesta valoração está compatível com a qualidade desejada, deve-se recorrer à especificação da qualidade. Para verificar se o processo está estável pode-se comparar a dispersão obtida com a dispersão obtida com lotes anteriores do mesmo controle (análise histórica). Essas duas análises foram abordadas no capítulo I deste volume.

## COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA BULA DE CONTROLE

Os dados da bula podem ser uma referência inicial e podem até ser usados para uma comparação direta com as medidas obtidas pelo laboratório. Nesse caso deve-se considerar a origem dos dados:

- Dados obtidos por comparação interlaboratorial: geralmente a medida de valor central (média), quando apresentada, é uma boa estimativa do valor designado, entretanto o desvio-padrão tende a ser mais alto que o que pode ser obtido na rotina do laboratório. Deve-se ter atenção para a equivalência do sistema analítico do laboratório frente ao da bula, visto que o comportamento pode variar de um sistema para outro, principalmente a média, frente à possível efeito matriz para algum sistema ou metodologia. Ao comparar esses dados com os obtidos pelo laboratório, devem-se esperar médias próximas e desvio-padrão (ou coeficiente de variação) do laboratório menor. A dispersão apresentada para um sistema analítico no ensaio de proficiência pode chegar a quatro vezes o que pode ser obtido numa rotina laboratorial. Essa diferença pode ser significativamente reduzida em sistemas mais robustos.
- Dados obtidos pelo próprio fabricante: a medida de dispersão (desvio-padrão e coeficiente de variação) tende a ser próxima se os sistemas analíticos (equipamento e reagente) são os mesmos. Entretanto a medida de valor central (média) pode ser diferente por conta do impacto de desvios (viés) nos dois dados ou ainda por terem sido obtidos em sistemas analíticos distintos. Ao comparar estes dados com os obtidos pelo laboratório devem-se esperar desvios-padrões mais próximos.

A figura 2 ajuda a exercitar essas ponderações, supondo que cinco laboratórios possuem um mesmo sistema analítico e, após dosarem por vinte dias um determinado lote de controle, obtiveram as médias e os desvios-padrões apresentados na figura e desejam comparar com os valores apresentados na bula de controle para o mesmo conjunto analítico.

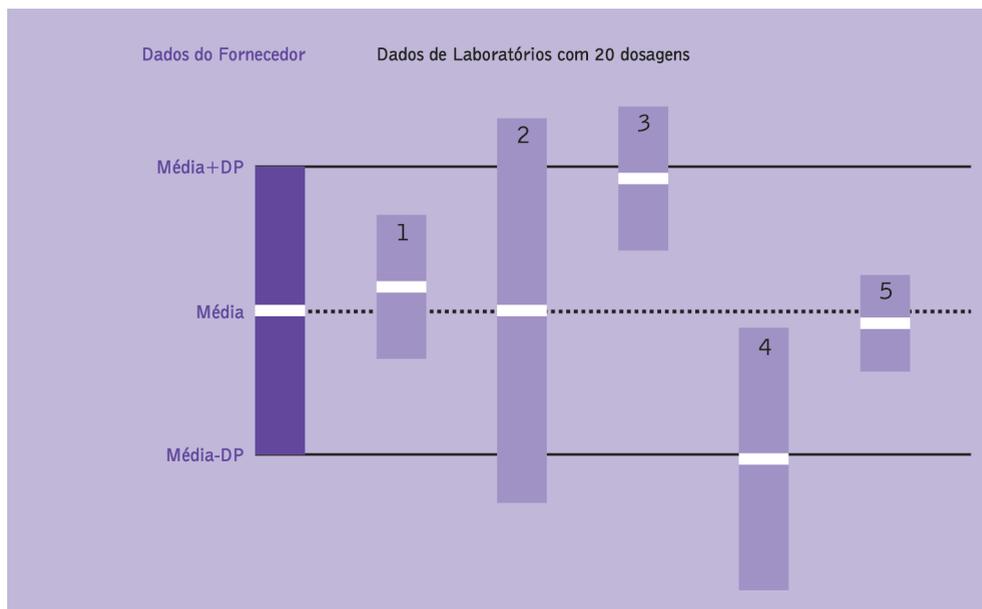


Figura 2: Comparação entre os valores apresentados na bula de um controle interno frente aos obtidos por cinco laboratórios após 20 dosagens sequenciais do mesmo lote de controle e mesmo sistema analítico.

Se os dados da bula foram obtidos por comparação interlaboratorial, os laboratórios 1 e 5 apresentam o comportamento esperado, o que não se pode concluir do laboratório 2 (que apresentou elevada dispersão) e do laboratório 4 (que apresentou média muito distinta). Em contrapartida, se os dados da bula foram obtidos no laboratório do fabricante, os dados obtidos pelos laboratórios 2 e 4 (dispersões próximas a do fabricante) são esperados.

## SISTEMÁTICA DE ANÁLISE E REGISTRO

A sistemática de análise depende da estratégia e planejamento definidos, o que inclui a definição do número de níveis a serem utilizados e a quantidade de dosagens a serem realizadas a cada corrida analítica.

Para a análise na rotina deve-se ainda definir:

- **O momento da análise do controle:** antes do início de cada rotina ou batelada, durante ou ao final, conforme o número de dosagens e seu propósito.
- **Procedimento de preparo e manuseio:** é fundamental definir o procedimento de preparo e manuseio do controle, como condições de armazenagem do material de controle, alíquotagem do mesmo e reconstituição, por exemplo. Uma especial atenção deve ser dada à reconstituição, cuja diluição com o volume correto e homogeneização são fundamentais para não adicionar erros às medidas. Especialmente quando se procede uma alíquotagem posterior que poderá propagar este erro por várias medidas.
- **Sistemática de registro:** se serão adotadas representações gráficas, quais ferramentas serão adotadas para registro e acompanhamento dos dados (formulário impresso, planilha Excel® ou software específico).

- **Crítérios de análise:** os critérios de análise, como limites e regras de controle, são definidos no planejamento, devendo nesse momento garantir o conhecimento dos analistas de tais requisitos, assim como seu preparo para analisá-los, e que a sistemática de registro permita tal análise e acompanhamento.

Os gráficos de controle são especialmente úteis para promover uma melhor visualização do comportamento do controle, ajudam a detectar o tipo de erro presente e avaliar os dados ao longo do tempo. Esses são frequentemente plotados versus o tempo ou o número de corridas. Nos laboratórios clínicos, onde a prática é o uso de regra simples de controle, o gráfico de controle comumente utilizado é o de Levey-Jennings<sup>27</sup>. Outras representações gráficas usuais no controle de qualidade são o gráfico de tempo ajustado do tipo Exponentially Weighted Moving Average (EWMA) e o Cusum (soma cumulativa).

O gráfico de Levey-Jennings e as regras de decisão descritas por Westgard são comumente mais utilizados. Eles oferecerem melhor poder para rejeitar ou aceitar uma corrida e também possibilitam a análise de todos os níveis de controle simultaneamente. São mais difundidos, por já serem incluídos em *software* de diversos equipamentos e já estarem disponíveis em sistemas informatizados para laboratórios ou em *softwares* de controle.

### GRÁFICO DE LEVEY-JENNINGS

Esse gráfico aplica-se a dados com comportamento gaussiano, no qual a linha central corresponde à média e linhas adjacentes correspondem a múltiplos de desvio padrão (DP)<sup>27</sup>, conforme representado na [figura 3](#). Este é o modelo gráfico aplicável a uma estratégia de controle relacionada aos limites e regras de controle descritas na próxima seção deste capítulo.

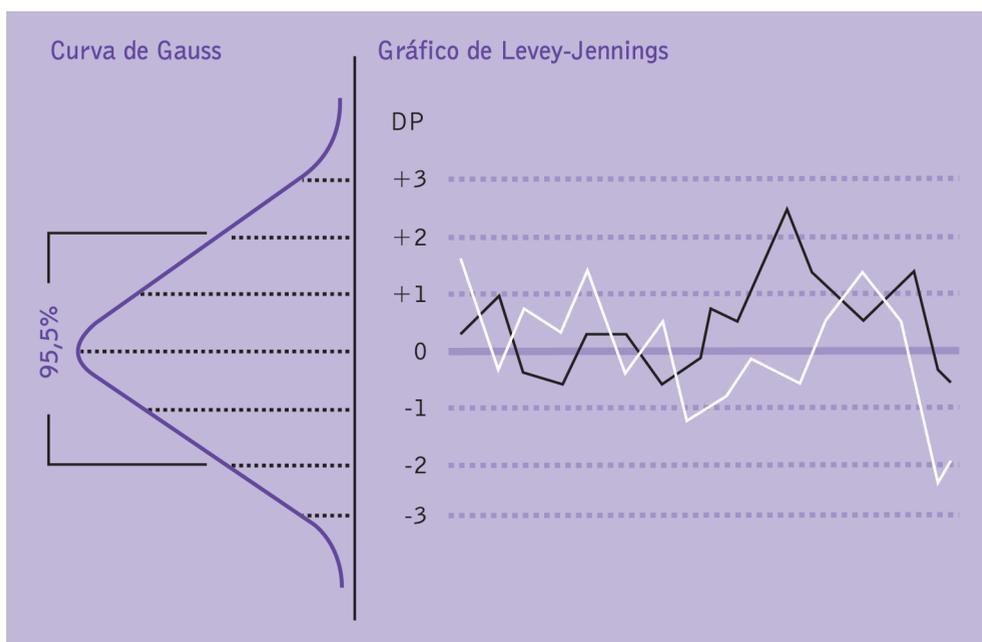


Figura 3: Exemplo de gráfico de Levey-Jennings correlacionado à curva de Gauss.

## GRÁFICO DE TEMPO AJUSTADO TIPO EWMA

Esse gráfico utiliza um método de alisamento exponencial, uma técnica de tratamento de séries temporais históricas que valoriza as ocorrências mais recentes para o cálculo do desvio-padrão (DP). Ao se determinar o DP com base em dados igualmente ponderados, todos os desvios ou erros das observações em relação à média apresentam igual peso. Utilizando a técnica de alisamento exponencial, os erros mais recentes têm peso maior e diminuem em direção aos dados mais antigos. Esse método fundamenta-se na premissa sob a qual ocorrências mais recentes apresentam maior probabilidade de serem reproduzidas nos próximos dados a serem obtidos. A utilização do gráfico de controle do tipo EWMA aumenta a sensibilidade do sistema de controle de qualidade a pequenas variações de performance, o que possibilita maior agilidade para ações corretivas e preventivas<sup>27</sup>.

## CUSUM

A soma cumulativa ou cusum refere-se à soma da diferença entre os valores de controle observados e a média calculada, é um indicador mais sensível de mudanças sistemáticas. Por exemplo, se vários resultados de controle estão abaixo da média, todas as diferenças são positivas e a soma cumulativa dessas diferenças torna-se maior a cada ponto adicional que está abaixo da média<sup>28,29</sup>.

Na prática, a soma cumulativa não é muito usada nos laboratórios clínicos provavelmente pela dificuldade de realização manual para cada nível de controle em separado. Ela torna-se útil como um controle adicional se o laboratório tiver facilidade em aplicá-la. Contudo, não substitui o tradicional Levey-Jennings.

## LIMITES E REGRAS DE CONTROLE

A corrida analítica refere-se ao intervalo de tempo ou amostras de pacientes para os quais uma decisão no status controle pode ser tomada. Os comportamentos de várias corridas analíticas variam entre sistemas e laboratórios, dependendo da estabilidade do sistema analítico e da suscetibilidade a mudanças de operadores e reagentes, recalibração ou outros fatores que podem impactar de diversas maneiras<sup>29</sup>.

Os limites de controle correspondem à faixa de aceitação para verificar se um procedimento de medição está dentro ou fora do controle. Esses limites são usualmente calculados através da média e desvio padrão.

As regras de controle significam critério de decisão para julgar se uma corrida analítica está dentro ou fora de controle e, em geral, são representadas por um símbolo da forma  $A_L$ , onde A representa o número de medições de controle e L os limites de controle<sup>29</sup>.

O controle interno baseado em regras múltiplas utiliza uma combinação de critérios de decisão, ou regras de controle, para decidir quando uma corrida analítica está "sob controle" ou "fora de controle". A avaliação da corrida analítica pode também ser definida com base em regra única (ou simples), conforme a estratégia e planejamento adotados.

Embora na seção "Estratégia e Planejamento" tenham sido apresentadas algumas sistemáticas para a padronização do controle que incluem a definição da quantidade de níveis de controle, a quantidade de dosagens realizadas a cada corrida analítica, e também quais regras de controle são apropriadas para uma especificação da qualidade pré-definida, deve-se considerar alguns conceitos já difundidos na literatura:

- A aplicação de regra única (comumente rejeição quando uma medida de controle ultrapassa o intervalo de média  $\pm 2DP$ ) é na maior parte dos casos pouco eficiente por gerar grande volume de falsas rejeições e custos desnecessários ao laboratório. Em muitos laboratórios a resposta padrão a uma situação fora de controle é simplesmente repetir os controles em vez de corrigir o problema. A razão disso é que interpreta-se já como uma falsa rejeição, reduzindo as chances de identificar erros clinicamente importantes<sup>30</sup>.
- Geralmente são aplicáveis de 2 a 4 níveis de controle, com uma ou duas dosagens por corrida analítica.
- A sequência de cinco regras de controle e uma regra de alerta apresentada na [figura 4](#) é usualmente implementada quando dois níveis de controle são adotados. Essas regras são especialmente úteis quando adotada uma sistemática manual de controle, por apresentarem uma boa eficiência e facilitarem a padronização e análise dos dados. Algumas regras de controle alternativas são mais apropriadas quando três materiais de controle são analisados, o que é comum para aplicações em hematologia, coagulação e imunoenaios<sup>30</sup>.

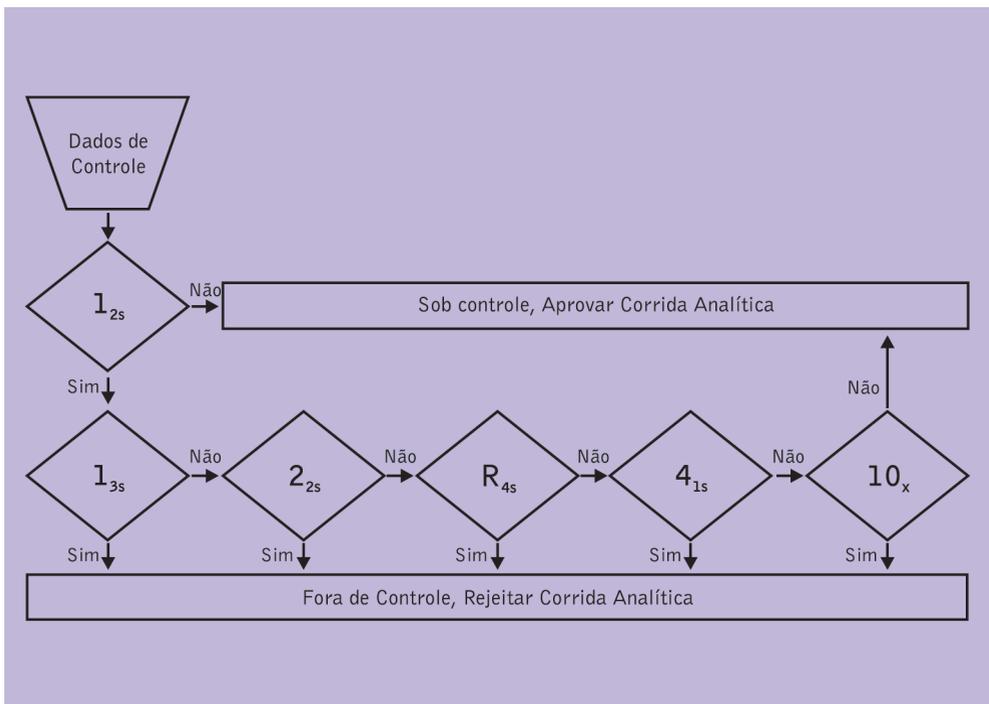


Figura 4: Aprovação ou rejeição da corrida analítica com base nas Regras de Westgard<sup>30</sup>.

As análises com base nas regras múltiplas trazem alguns benefícios como análise simples através de gráficos, possibilidade de ação imediata, fácil integração e adaptação à rotina, baixo nível de falsas rejeições ou falsos alarmes e melhor capacidade de identificação de erros e indicação do tipo de erro.

A [tabela 5](#) apresenta as regras de controle mais usuais definidas por Westgard<sup>30</sup>.

Tabela 5: Regras de controle usuais e suas descrições

Regra	Descrição do critério de rejeição
$1_{2s}$	Esta regra de controle é comumente utilizada com um gráfico de Levey-Jennings quando os limites de controle calculados são (Média $\pm$ 2DP). No procedimento original de regras múltiplas descritas por Westgard, é utilizada como uma regra de alerta para acionar uma inspeção cuidadosa dos dados de controle quando aplicada em mais de um nível. Para um único nível funciona como uma regra de rejeição da rotina e pode aumentar a probabilidade de identificação de falsas rejeições.
$1_{3s}$	Regra de controle no qual os limites de controle calculados são (Média $\pm$ 3DP). A corrida é rejeitada quando uma única medição de controle excede um dos limites. Aplica-se em 2, 3 ou 4 níveis e indica erro aleatório e erro sistemático (quando este for grande).
$2_{2s}$	Regra de controle a qual se rejeita a corrida quando duas medições de controle consecutivas excederem o mesmo limite de controle (Média + 2DP) ou (Média - 2DP). Aplicada em 2 ou 4 níveis, entre corridas e entre materiais na mesma corrida, indica erro sistemático.
$R_{4s}$	Regra para a qual se rejeita a corrida quando a amplitude entre duas medições na mesma corrida excede 4DP. Aplicada em, 2, 3 ou 4 níveis, indica erro aleatório.
$4_{1s}$	Regra para a qual se rejeita a corrida quando quatro medições de controle consecutivas excedem o mesmo limite de controle (Média + 1DP) ou (Média - 1DP). Aplicada em 1, 2 ou 4 níveis, pode ser usada entre corridas num mesmo material ou entre materiais e indica erro sistemático.
$10_x$	Regra para a qual se rejeita a corrida quando 10 medições de controle consecutivas estiverem no mesmo lado em relação à média. Aplicada em 2 níveis, pode ser usada entre corridas e entre materiais e indica erro sistemático. São variações desta regra: $8_x$ e $12_x$ para 2 e 4 níveis; $6_x$ e $9_x$ para 3 níveis.
$(2 \text{ de } 3)_{2s}$	Regra para a qual se rejeita a corrida quando 2 de 3 medições de controle excederem o mesmo limite (Média $\pm$ 2P). Aplicada em 3 níveis em uma mesma corrida, indica erro sistemático.
$3_{1s}$	Regra para a qual se rejeita a corrida quando 3 medições de controle consecutivas excederem o mesmo limite (Média $\pm$ 1DP). Aplicada em 3 níveis, entre corridas em um mesmo nível ou entre materiais em uma mesma corrida, indica erro sistemático.
$7_T$	Regra para a qual se rejeita a corrida quando se observa tendência de 7 medições de controle no mesmo sentido, progressivamente maior ou menor.

O exemplo 4 ilustra casos de violações das regras múltiplas.

## INTERPRETAÇÃO DOS DADOS E AÇÕES DECORRENTES

A interpretação dos dados está diretamente relacionada aos limites e as regras de controle descritos na seção anterior, devendo-se acrescentar que a análise imediata do resultado frente a tais critérios é fundamental para que o controle interno cumpra seu papel e evite a liberação de resultados de pacientes sabidamente sujeitos a erros acima do especificado e considerado aceitável.

Vários fatores estão relacionados aos erros que ocorrem nas rotinas laboratoriais e esses erros podem ser de origem aleatória ou sistemática. Conforme a regra de controle violada, há indícios se a origem está relacionada a causas aleatórias ou sistemáticas, o que facilita a identificação da causa raiz. É imprescindível também que o laboratório tenha uma completa rastreabilidade dos seus processos para permitir a busca das causas de rejeição, o que inclui a identificação de toda a movimentação e mudança do processo, como troca de lote de reagente, calibração, manutenção preventiva, treinamento, troca de operador, entre outros.

É importante também compreender que, quando há uma rejeição, repetir a análise do controle não agrega valor. Assim que uma regra é violada, deve-se identificar a causa desse comportamento, corrigi-lo e em seguida realizar uma nova dosagem para verificar se o erro foi corrigido<sup>31</sup>. Se o laboratório está repetindo constantemente suas análises de controle por causa de rejeições consideradas falsas, isso pode indicar que as regras de controle selecionadas não são apropriadas para o processo. Mas se for realmente por conta de um problema, o laboratório o está ignorando ao invés de identificar o erro e eliminá-lo.

Após eliminação do erro, o laboratório deve adotar ações corretivas para que não volte a ocorrer. Essa ação pode estar relacionada ao treinamento da equipe, à aquisição de um novo sistema, à troca de fabricante do kit, à troca do sistema de água, à redefinição da estratégia de controle (para um controle interno mais rígido), entre outros.

Sobre a correção do problema, é importante que o laboratório o proceda antes de liberar a corrida analítica para evitar que resultados de pacientes sejam liberados sob o impacto de uma corrida fora de controle. Contudo, se a análise de causas identificar tratar-se de um erro grosseiro sem impacto para o paciente (como na entrada do dado de controle, não realização de algum tipo de conversão dos valores ou cálculo, falha na reconstituição do material etc.), não há real necessidade de correção ou qualquer impacto para o paciente. Esses erros são geralmente facilmente identificados por apresentarem um desvio muito elevado.

Mudanças bruscas no comportamento do controle são facilmente identificadas no gráfico. A figura 5 apresenta dois exemplos. No primeiro há aumento do erro aleatório, o que indica perda na padronização na realização da rotina, por exemplo: troca do operador, instabilidade maior de um novo lote de reagente etc. No segundo gráfico há um desvio sistêmico para valores abaixo da média, o que pode estar relacionado a pipeta desajustada, erro na calibração do equipamento, kit com a reatividade baixa, lote vencido, água contaminada etc.

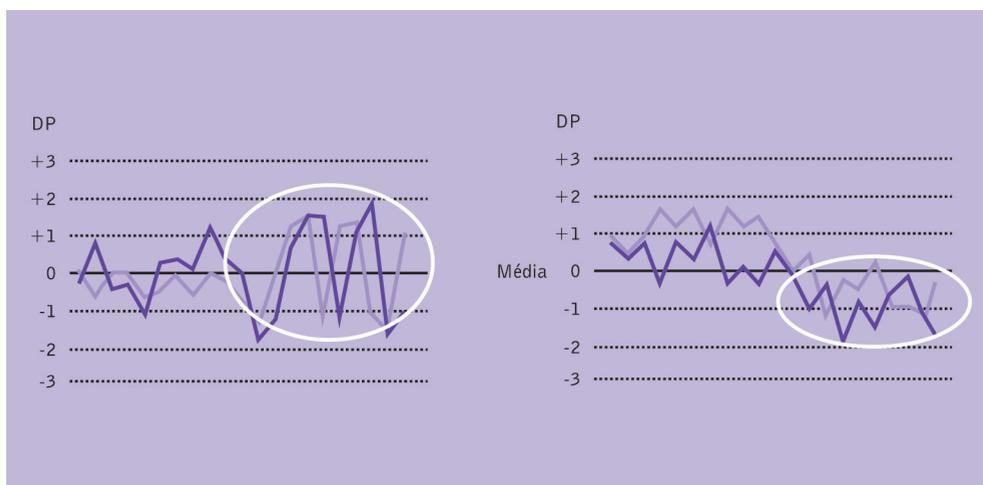


Figura 5: exemplo de gráficos de Levey-Jennings com dois níveis. O primeiro apresentando aumento de variação aleatória e o segundo, um desvio sistêmico.

Muitos dos erros acima mencionados podem ser evitados, por exemplo, com um treinamento da equipe, uma verificação do tempo em que o sistema passa por manutenção preventiva, um investimento em tecnologia e cursos de atualização para equipe, entre outros. O mais importante é que os erros possam ser identificados e sanados com maior confiabilidade.

Há ainda a possibilidade de terem sido liberados resultados de paciente com erro. Para avaliar o impacto e as ações decorrentes, recomendam-se as mesmas práticas descritas na seção "Impacto no Resultado de Pacientes" do capítulo II, que descreve ações quando o desempenho no ensaio de proficiência está aquém da qualidade desejada com possibilidade de atingir o paciente.

## CONTROLES ALTERNATIVOS E COMPLEMENTARES

Outras formas de controle de qualidade podem ser utilizadas como complemento da forma tradicional descrita acima, são elas: correlação clínica, correlação com outros exames, análise de resultados anteriores (*Delta Check*), duplicatas, algoritmo de Bull, entre outros. A seguir são descritos aqueles que têm uma aplicação simples e que são úteis para ajudar a detectar erros.

**(A) Algoritmo de Bull:** esta forma de controle foi publicada por Bull em 1974, inicialmente aplicada para índices hematimétricos. O autor estudou seis tipos de estatísticas para monitorar desvios abruptos e variações cíclicas nos índices: a média, duas médias móveis, média das amostras em intervalo definido, média de John e mediana. A estatística de média móvel foi a que apresentou maior poder de detecção de erro, e o tamanho recomendado dos lotes de amostras de pacientes para o cálculo foi de 20<sup>32</sup>. Estudos matemáticos demonstram que o algoritmo de Bull frequentemente detecta desvios acima de 2DP e raramente consegue detectar problemas em desvios abaixo de 2DP<sup>33</sup>. O uso deste cálculo é controverso, vários autores demonstram que a utilização do algoritmo de Bull no lugar do controle baseado no gráfico de Levey-Jennings e regras de decisão apresentam baixo poder de detecção de erro, baixa sensibilidade na detecção de erros sistemáticos, e que o controle é dependente da variabilidade dos pacientes analisados e do tipo de pacientes atendidos pelo laboratório<sup>16</sup>. Por esses motivos a recomendação é que o algoritmo de Bull deve ser utilizado como forma complementar de controle de qualidade para verificação da estabilidade do sistema analítico durante a rotina diária, uma grande vantagem é que esse tipo de controle praticamente não tem custo.

**(B) Média dos normais:** neste tipo de controle o laboratório estabelece limites de normalidade para um analito e calcula a média ou a mediana dos valores dos pacientes dentro do intervalo estabelecido. A mediana é um indicador mais sensível a variações do que a média. A dificuldade da utilização está no fato de que o laboratório necessita possuir um sistema de coleta e seleção dos dados automatizada para viabilizar a estatística<sup>16,34</sup>.

**(C) Correlação clínica:** trata-se da correlação dos resultados dos exames de um paciente com os dados clínicos do mesmo. Esse tipo de avaliação é quase impraticável em laboratórios de grande volume onde a automação está implementada, outra dificuldade é que nem sempre o laboratório tem acesso aos dados clínicos do paciente, isso é mais fácil em laboratórios hospitalares para pacientes internados<sup>16</sup>.

**(D) Correlação com outros testes laboratoriais:** como no item anterior, o número de situações onde este tipo de controle é plausível é pequeno. Geralmente, apenas quando os testes envolvidos na comparação são realizados ao mesmo tempo, o erro pode ser detectado e corrigido; mesmo assim, o número de testes que apresentam relação clínica exata é pequeno. As correlações mais comuns são:

- Tipagem sanguínea: existe uma correlação entre os antígenos detectados nas hemácias e os isoanticorpos no plasma.
- *Anion gap* (AG): para manter a neutralidade elétrica, a soma das cargas dos ânions deve ser igual à soma das cargas dos cátions, quando expressada em concentração molar. A fórmula é:  $AG = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$ , onde valores inferiores a 10 mmol/L ou superiores a 20 mmol/L podem indicar erro.
- Equilíbrio ácido-básico: pode-se calcular o bicarbonato e o CO<sub>2</sub> total pela equação de Henderson-Hasselbalch e comparar com os valores dos mesmos parâmetros liberados pelo equipamento de gasometria.
- Tiroxina-TSH: devido ao mecanismo de retro alimentação negativo, quando a concentração de tiroxina se eleva dificilmente o TSH também está elevado<sup>16</sup>.

**(E) Delta Check:** erros podem ser detectados comparando o resultado de um paciente com os resultados anteriores do mesmo paciente, a variabilidade esperada depende do analito e do intervalo de tempo entre as determinações. Ladenson definiu os limites da comparação baseado em um intervalo de 3 dias entre as medições, os limites são mostrados na tabela 6 abaixo<sup>16</sup>.

Tabela 6: Limites recomendados para delta check

Ensaio	Limite	Ensaio	Limite
Ácido úrico	40%	Fósforo	20%
Albumina	20%	Potássio	20%
Bilirrubina total	50%	Proteína total	20%
Cálcio total	15%	Sódio	5%
Creatinina	50%	Tiroxina	25%
Creatinquinase (CK)	99%	Uréia	50%

Alguns autores citam que o poder de detecção de erro é de 50%. Atualmente muitos sistemas de informação laboratorial mostram os resultados anteriores do paciente automaticamente ou mediante um simples clique do mouse, o que facilita bastante a realização desse tipo de controle.

(F) **Análise intralaboratorial de duplicatas:** uma amostra pode ser alíquotada em duas ou mais partes para ser analisada; esse controle de qualidade simples não requer materiais de controle e pode ser utilizado como complementar para verificar a estabilidade do sistema analítico ou mesmo como único controle quando os materiais de controle comerciais estão em falta. Neste caso é necessário considerar que este tipo de análise somente verificará a precisão do equipamento e somente pode ser usado por um intervalo de tempo curto, alguns dias<sup>16</sup>.

(G) **Repetibilidade com amostras de pacientes:** uma forma complementar comum de controle de qualidade é a análise a intervalo de tempo definido de uma amostra de paciente para se verificar a variabilidade. No planejamento deste tipo de controle é necessário verificar a estabilidade da amostra para o analito que terá o controle, definir os critérios de aceitação na comparação entre as análises e a forma de registro.

Um exemplo desta utilização para hematologia é, após a manutenção de um sistema analítico e a aprovação do controle interno, escolher uma amostra de paciente com valores dentro da normalidade e a analisá-la três vezes, estabelecendo uma média e coeficiente de variação. A cada 100 amostras de pacientes analisadas no dia, a amostra de paciente selecionada é reanalisada com critério de aprovação de 5% de variação para os parâmetros globais do hemograma e 7,5% para a contagem de plaquetas. Dessa forma, consegue-se monitorar um erro sistemático adquirido ao longo do dia.

## LIMITAÇÕES DO CONTROLE INTERNO

Quando se fala em controle interno, automaticamente associa-se com capacidade de detecção de erro, e este precisa ser detectado antes que apareça no laudo final e possa prejudicar um paciente. O erro é a somatória de vários componentes que vão desde a coleta da amostra biológica do paciente, passando pela separação e triagem, onde há o tempo e manipulação, a análise e o laudo final.

O componente de variação biológica é amplamente estudado por Carmen Ricos e colaboradores<sup>35</sup>. Há ainda os interferentes oriundos da coleta, o tempo e forma de armazenamento da amostra que pode comprometer sua estabilidade, a identificação, a variabilidade inerente ao sistema analítico (reagentes + equipamento) e a liberação do resultado.

Como discutido neste capítulo, esse conjunto de variabilidades precisa ser menor do que a diferença entre o valor normal e o valor que é importante para decisão médica; se houver intersecção entre este grupo de valores haverá resultados falso positivo e falso negativo; em outras palavras, o controle de qualidade precisa ter sensibilidade e especificidade suficiente para conseguir detectar erros inferiores à diferença entre os grupos<sup>36</sup>. As principais limitações do controle interno são<sup>16,17</sup>:

- Materiais de controle: as limitações dos materiais de controle estão na matriz do controle que pode apresentar sensibilidade diferente da matriz das amostras dos pacientes, sua estabilidade, a validade do lote e a capacidade do fornecedor manter seu fornecimento por um longo período. Lotes com validade longa são importantes para criar um histórico do lote que permita a avaliação dos resultados por períodos longos e reduzir custos relacionados à introdução de novos lotes.
- Determinação de poder de detecção de erros compatível com as exigências do ensaio em termos de detecção de erros clinicamente significantes. O cálculo do erro sistemático crítico permite ter uma noção se o procedimento de controle tem sensibilidade suficiente para detectar erros.
- Elevada falsa rejeição que aumenta os custos do laboratório e provoca descrédito do controle por parte dos colaboradores, que passam a não valorizar uma rejeição de controle e, conseqüentemente, não tomar as ações necessárias. Isso pode levar a problemas se a rejeição for verdadeira.

## O CERTO E O ERRADO

O propósito desta seção é discorrer sobre as melhores práticas no planejamento e condução do controle interno, sobre o que fazer quando uma corrida é rejeitada e as causas mais comuns de erros sistemáticos e aleatórios<sup>19,4,37</sup>.

### O SIM E O NÃO NO CONTROLE INTERNO

- Não assuma que a análise de controles controla a qualidade: o controle de qualidade parece uma atividade correta, melhora a imprecisão e às vezes dá a falsa impressão de que a qualidade foi alcançada. Mas não é assim tão simples. Para alcançar a qualidade é necessário unir a análise de controle com o correto planejamento, utilização das regras de decisão, interpretação dos resultados e resposta às situações de rejeição corretamente.
- Não use os valores da bula para calcular os limites do controle: a estatística aplicada ao controle interno compara os valores de desempenho passado com os atuais, as medidas obtidas no laboratório são cruciais para a eficiência do controle. Os valores da bula refletem o desempenho de um grupo de laboratórios e geralmente possuem uma variância maior do que um único laboratório e utilizando a média e o desvio-padrão da bula na construção do gráfico de Levey-Jennings terem-se uma menor sensibilidade do controle e, conseqüentemente, uma queda no poder de detecção de erros.
- Não inclua resultados fora de controle para cálculo da média e do desvio-padrão: os limites de controle indicam a variação esperada quando o processo está operando apropriadamente, isto é, sem problemas. Se os valores rejeitados são mantidos no cálculo acaba-se incluindo situações que refletem uma variabilidade maior que o desejado.
- Não utilize o limite de controle de 2DP: utilizar somente esta regra para rejeição da corrida do controle tem alta probabilidade de falsa rejeição que vai aumentando quanto mais níveis de controle são utilizados. O mais indicado é utilizar várias regras de decisão conforme definido no planejamento e usar a regra  $1_{2s}$  apenas como alerta.
- Não use as mesmas regras para todos os ensaios: como já discutido, cada ensaio tem seu desempenho particular e precisa de planejamento específico.

- Siga as determinações regulamentares e as especificações do fabricante: todos os laboratórios, independentemente do seu tamanho, estão sujeitos às leis municipais, estaduais e federais e estas devem ser seguidas. Outro aspecto importante é seguir as recomendações do fabricante dos equipamentos na operação e manutenções para manter o desempenho adequado.
- Defina uma estratégia e adote um planejamento para ter um modelo com o melhor poder de detecção de erro e a menor probabilidade de falsa rejeição.
- Analise os materiais de controle antes de colocá-los em uso: na mudança de lote dos materiais de controle é adequado colocar o novo lote para ser analisado antes do lote que está em uso terminar, idealmente 20 análises. Com isto quando o novo lote for colocado em uso já estará valorado e validado pelo laboratório.

### O QUE FAZER QUANDO O CONTROLE É REJEITADO?

- Más práticas que devem ser evitadas: existem duas muito utilizadas que não são consideradas corretas. A primeira é repetir o controle como conduta inicial e a segunda é utilizar nova alíquota do controle e repetir. Se a sistemática de controle foi cuidadosamente planejada, o laboratório conhece a probabilidade de falsa rejeição e o poder de detecção de erro; portanto, quando uma corrida é rejeitada, o correto é parar a rotina de análises e investigar a causa da violação antes de repetir o material de controle.
- Inspeccionar o gráfico e verificar as regras que foram violadas: é útil identificar se ocorreu um erro sistemático ou aleatório. As regras  $1_{3s}$  e  $R_{4s}$  indicam erro aleatório, as regras  $2_{2s}$ ,  $4_{1s}$  e  $10_x$  indicam erro sistemático. Deve-se relacionar o erro à causa. A [tabela 7](#) enumera as principais causas de erro aleatório e sistemático que devem ser investigadas.

Tabela 7: Tipos de erros e sugestões de causas potenciais

Tipo de Erro	Causas
Erro aleatório	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bolhas nos reagentes</li> <li>Bolhas na tubulação do equipamento</li> <li>Erro no preparo de reagentes</li> <li>Temperatura de incubação instável</li> <li>Energia elétrica instável</li> <li>Erro do operador na pipetagem ou cronometragem</li> </ul>
Erro sistemático	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mudança no lote do reagente ou calibrador</li> <li>Preparo de reagentes errado</li> <li>Deterioração dos reagentes</li> <li>Armazenamento inadequado</li> <li>Alterações no sistema de pipetagem</li> <li>Mudança na temperatura de incubação</li> <li>Deterioração da lâmpada do fotômetro</li> <li>Erro de procedimento em testes manuais</li> </ul>

- Avaliar fatores em comum em equipamentos multitestes: se o equipamento for multitempo, avaliar se houve rejeição em um único ensaio ou em vários. Se a rejeição tiver ocorrido em vários ensaios, é provável que o problema esteja no equipamento e não nos reagentes ou calibradores.
- Relacione a rejeição com mudanças recentes: erros sistemáticos são frequentemente relacionados com reagentes ou calibradores, por isso deve-se verificar se houve desvio após troca de reagentes ou de calibradores. Erro aleatório é mais difícil de ser detectado, normalmente está relacionado a bolhas de ar na linha de reagentes, pequeno entupimento do sistema de pipetagem que se resolveu espontaneamente.
- Verificar a solução e documentar a ação corretiva: a documentação é importante para evidenciar as ações tomadas e para ter o histórico do controle no laboratório.
- Após investigação e solução do problema reanalisar o material de controle: sem a aprovação do controle, não é possível liberar o sistema analítico para a rotina do laboratório.
- Registros: fazer as coisas certas não é suficiente, é necessário provar que fez tudo corretamente. Os registros são muito importantes tanto para efeito de auditorias de certificação ou de acreditação como para o histórico do controle de qualidade. O histórico ajuda na tomada de ações, pois é possível buscar nos registros ações tomadas no passado de problemas que voltam a acontecer facilitando a conduta a ser tomada. O registro de controle envolve 4 etapas:
  - 1- Registro das corridas dos materiais de controle: são registrados os valores do controle, a aprovação das regras de decisão, a data e hora da corrida e o colaborador que a executou.
  - 2- Análise e aprovação da corrida: registrar a análise do controle e sinalizar a aprovação e a liberação do sistema analítico para rotina com assinatura do supervisor ou seu designado.
  - 3- Ações tomadas: se houve rejeição do controle, registrar quais as ações tomadas para correção do problema.
  - 4- Reanálise do controle: no caso de ter havido violação de alguma regra e correção do problema, é necessário reanalisar o controle para liberação do equipamento.

## CONCLUSÃO

O controle interno é uma importante ferramenta na rotina do laboratório e seus desdobramentos. Em uso conjunto com o ensaio de proficiência, calibradores e outras ferramentas de gestão abordadas nesta coleção, promove uma adequada monitoração e controle da fase analítica, o que em última análise garante a qualidade dos resultados de pacientes obtidos diariamente pelo laboratório.

Para que o controle interno de ensaios quantitativos desempenhe seu papel com eficácia, é necessário conhecimento e envolvimento da equipe técnica. A partir do domínio da ferramenta, destaca-se a importância do laboratório trabalhar com seus próprios valores (média, DP e CV) para acompanhar mudanças de comportamentos e, principalmente, as variações reais dos seus sistemas analíticos, abandonando a prática ainda comum de usar valores fornecidos na bula do controle, com regras simples baseadas no desvio-padrão declarado pelo fabricante ou diretamente um intervalo sugerido por este.

Outra prática fundamental é a análise imediata do dado de controle com a utilização da representação gráfica, que naturalmente já demonstra o desempenho do processo ao longo do tempo e pode conduzir naturalmente à percepção de aumento de variação e surgimento de desvios.

Nesse contexto, a utilização das regras múltiplas para a aprovação ou rejeição de dados de controle torna-se de fundamental importância e relativamente fácil, visto que o ganho de experiência permite uma rápida e simples avaliação dos dados apresentados no gráfico, mesmo sem o uso de softwares próprios.

Para todas essas práticas maximizarem os benefícios desta ferramenta, é necessário definir estratégias e adotar um planejamento bem estruturado, baseado em especificações da qualidade e metodologias referenciadas, como as tabelas de seleção, Gráfico OPSspecs e sigma apresentados neste capítulo. Esse não é um tema novo se consideradas as publicações internacionais a respeito, mas sua utilização na prática laboratorial ainda é objeto de estudo e evolução, sendo ainda pouco implementado em laboratórios brasileiros.

Outro ponto que desafia os laboratórios é a disponibilidade de softwares que permitam uma monitoração ágil dos múltiplos exames realizados diariamente em um laboratório. Em tese, a análise dos dados pode ser feita a partir de um gráfico impresso e preenchido manualmente ou ainda em planilhas Excel<sup>®</sup>; contudo, numa rotina diária, torna-se muito difícil executar tal avaliação de dados com a agilidade necessária à liberação de laudos.

Diversos sistemas de informatização laboratorial já disponibilizam aplicativos para este fim, equipamentos mais modernos já os trazem também, e ainda existem softwares independentes que se propõem a esta função. Contudo, em muitos casos a aplicação das práticas descritas neste capítulo ainda é parcial e precisa ser aprimorada. Ou ainda falta uma integração entre as ferramentas de tecnologia da informação para permitir um real ganho de agilidade nesse processo.

É importante frisar que a inovação na área diagnóstica é frequente. Fatores como a competitividade e a atualização tecnológica levam os serviços de medicina laboratorial a buscarem permanentemente novos métodos e/ou equipamentos com tecnologia de ponta para manterem sua posição no mercado ou assegurarem uma vantagem competitiva em relação à concorrência. Nesse cenário, o controle interno é um dos pilares para a garantia da qualidade dos laudos laboratoriais.

## EXEMPLO 1

### PLANEJAMENTO DO CONTROLE INTERNO COM BASE NAS TABELAS DE DECISÃO

Um laboratório determinou os requisitos de especificação da qualidade para a sua rotina e está definindo sua estratégia de controle interno com base nesses parâmetros. Ao levantar os dados relativos à dosagem de colesterol no soro encontrou os seguintes dados:

- Erro total adotado no Ensaio de Proficiência da ControlLab (Eta): 13%
- Erro sistemático (ESa obtido na última rodada do ensaio de proficiência): -1,1%
- Erro aleatório (CV obtido no último mês do controle interno): 2,0%

No cálculo do erro sistemático crítico encontrou:

$$• ESc = [(13-1,1)/2,0]-1,65 = 4,3$$

Este resultado ( $E_{Sc} > 4$ ) já indicou que o desempenho do processo está bom. Considerando tratar-se de um sistema com moderada taxa de erro (f entre 2 e 10%), localizou-se na [tabela 1](#) a recomendação para sua estratégia de controle:  $N = 2$  (dois níveis de controle com uma dosagem por corrida analítica), regra  $4_{1s}$  como alerta e regras  $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$  para rejeição.

## EXEMPLO 2

### PLANEJAMENTO DO CONTROLE INTERNO COM BASE NO GRÁFICO OPSspecs

Um laboratório está revisando a estratégia adotada para seu controle interno. Sua intenção inicial é redefinir as práticas mantendo ao menos a quantidade de dois níveis adotada na rotina atualmente.

Com base no ET definido pela Anvisa e no desempenho do laboratório no controle interno e ensaio de proficiência no último ano, foram levantados os dados abaixo:

- ET (erro total definido pela ANVISA/Reblas) = 13%
- ES (estimativa do erro sistemático) = 1,3%
- EA (estimativa do erro aleatório) = 2,2%

O ponto de operação foi calculado:

- Coordenada X =  $(2,2/13) \times 100 = 17\%$
- Coordenada Y =  $(1,3/13) \times 100 = 10\%$

Avaliando os gráficos OPSspecs disponíveis para dois níveis de controle, identificou-se que o ponto de operação está contido numa das retas traçadas no gráfico com  $N$  de 2 e 90% de detecção para um erro total permitido de 10%. Trata-se da quarta linha descrita na tabela do gráfico que permite planejar uma rotina de controle com dois níveis, com uma dosagem por corrida analítica e uso de apenas uma regra de controle ( $1_{3s}$ ), para uma probabilidade de falsa rejeição nula (0%).

## EXEMPLO 3

# PLANEJAMENTO DO CONTROLE INTERNO COM BASE EM SEIS SIGMA

Um laboratório que adota especificação da qualidade baseada em variação biológica está revendo seu plano de controle interno com base em seis sigma. Até esse momento, ele adotava como padrão dois (bioquímica) ou três (hematologia) níveis de controle com uma dosagem diária e as regras múltiplas padrão descritas originalmente por Westgard (apresentadas na figura 4).

Abaixo são apresentados os dados levantados para três ensaios: triglicérides em soro, creatinina em urina (24h) e contagem de leucócitos em sangue total. Para cada um foram levantadas as estimativas do erro sistemático (desempenho no ensaio de proficiência, tendenciosidade), do erro aleatório (desempenho no controle interno, coeficiente de variação) e calculada a métrica sigma com base na especificação do erro total definida. Com base no resultado de sigma, foi identificada a estratégia recomendada na tabela 3. O erro crítico sistemático (ESc) também foi calculado para avaliar a capacidade do sistema atender à especificação definida.

### Triglicérides

- Erro total admissível: 27,9%
- Erro sistemático: 5,2%
- Erro aleatório (CV): 6,7%
- Métrica sigma:  $(27,9 - 5,2) / 6,7 = 3,4$  sigma
- ESc:  $[(27,9-5,2)/6,7]-1,65 = 1,74$

Estratégia: o erro sistemático crítico (ESc < 2) indica alta prioridade de melhoria para redução da imprecisão e inexactidão. O valor de sigma indica utilizar dois níveis de controle duas vezes por dia e as regras  $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/8_{x}$ , com 80 a 95% de poder de detecção de erro e 3 a 7% de probabilidade de falsa rejeição.

### Creatinina

- Erro total admissível: 28,4%
- Erro sistemático: 12,8%
- Erro aleatório (CV): 8,7%
- Métrica sigma:  $(28,4 - 12,8) / 8,7 = 1,8$  sigma
- ESc:  $[(28,4 - 12,8) / 8,7]-1,65 = 0,15$

Estratégia: o erro sistemático crítico (ESc < 2) indica alta prioridade de melhoria para redução da imprecisão e inexactidão. O valor de sigma indica utilizar dois níveis de controle três vezes por dia e as regras  $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/3_{1s}/6_{x}$ , com 80 a 95% de poder de detecção de erro inferior a 20% e 7% de probabilidade de falsa rejeição.

### Leucócitos

- Erro total admissível: 14,6%
- Erro sistemático: 2,3%
- Erro aleatório (CV): 1,9%
- Métrica sigma:  $(14,6 - 2,3) / 1,9 = 6,5$  sigma
- ESc:  $[(14,6 - 2,3) / 1,9]-1,65 = 4,8$

Estratégia: o erro sistemático crítico (ESc > 4) indica um bom desempenho do método frente à especificação definida. O valor de sigma indica utilizar dois níveis de controle uma vez por dia e a regra  $1_{3s}$ , com 95 a 100% de poder de detecção de erro inferior a 0% de probabilidade de falsa rejeição.

Diante de tais resultados, o laboratório determinou a adoção imediata das estratégias recomendadas, enquanto a equipe avalia como melhorar as dosagens bioquímicas para reduzir a imprecisão e inexactidão do processo. Para leucócitos, não há medida de melhoria, contudo será mantida a adoção de três níveis de controle, visto este ser padrão de apresentação adquirido e para garantir o funcionamento do processo para níveis baixos, normais e altos de contagem.

## EXEMPLO 4 VIOLAÇÃO DE REGRAS MÚLTIPLAS NA ROTINA

Os gráficos abaixo demonstram exemplos de violação de algumas regras de controle, conforme o número de níveis adotados na rotina.

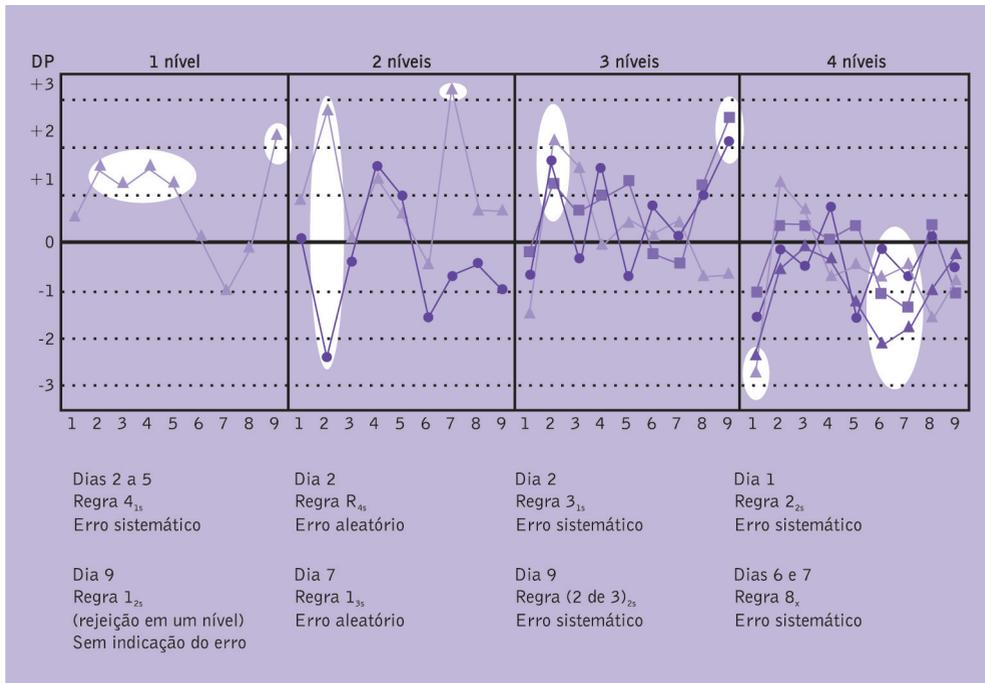


Figura E4.1: Exemplos de aplicação das regras múltiplas para 1, 2, 3 e 4 níveis de controle.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Automação Laboratorial e Controle da Qualidade. Boletim Qualifique. Ano 5, Edição 20. 2008. Disponível em <http://www.controllab.com.br/qualifique/qualifique.htm> Acesso em 14 de julho de 2011.
2. WESTGARD, J.O. Regras Múltiplas e Regras de Westgard: Gráficos da Função Poder. 2002. Traduzido pela ControlLab. Disponível em <http://www.westgard.com> e <http://www.controllab.com.br> (traduzido). Acesso em 20 de maio de 2011.
3. BASQUES J.C. Usando Controles no Laboratório Clínico. Labtest, 2009. Disponível em: [www.labtest.com.br/publicacoes/publicacoeslabtest](http://www.labtest.com.br/publicacoes/publicacoeslabtest). Acesso em 14 de julho de 2011.
4. PETERSEN P.H. *et al.* Proposed Guidelines for the Internal Quality Control of Analytical Results in the Medical Laboratory. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*; 34, p. 983-999. 1996.
5. WESTGARD, J.O. Abusos, Mau Uso e “Desculpas Caseiras” para problemas do CQ com Regras de Westgard. 2005. Traduzido pela ControlLab. Disponível em <http://www.westgard.com> e [http://www.controllab.com.br/pdf/westgard\\_abusos.pdf](http://www.controllab.com.br/pdf/westgard_abusos.pdf) (traduzido). Acesso em 14 de julho de 2011.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 302, de 13 de outubro de 2005. Dispõe sobre Regulamento Técnico para funcionamento de Laboratórios Clínicos. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 14 out. 2005.
7. Gestão da Fase Analítica do Laboratório – como assegurar a qualidade na prática. Volume I. Carla A. de Oliveira e Maria Elizabete Mendes. ControlLab. 1ª Edição Digital. 2010. p.39-61. Disponível em: [http://www.controllab.com.br/pdf/gestao\\_fase\\_analitica\\_vol1.pdf](http://www.controllab.com.br/pdf/gestao_fase_analitica_vol1.pdf). Acesso em 14 de julho de 2011.
8. Harmonized Guidelines for Internal Quality Control in Analytical Chemistry Laboratories. *Pure & Appl. Chem.*, vol. 67, n. 4, pp. 649-666, 1995.
9. Vocabulário Internacional de Metrologia. Conceitos fundamentais e gerais e termos associados (VIM2008). Edição 2009. INMETRO. Disponível em: [http://www.inmetro.gov.br/infotec/publicacoes/VIM\\_2310.pdf](http://www.inmetro.gov.br/infotec/publicacoes/VIM_2310.pdf) Acesso em 16 Maio 2011.
10. STEMPLIUK, V. A. de. Controle Interno da Qualidade para Testes de Sensibilidade a Antimicrobianos. OPAS/ANVISA/SVS. 2006
11. Controle de Qualidade – Fundamentos, Aplicação e Prática. Carla Albuquerque. ControlLab 2007.1. Disponível em: [http://www.controllab.com.br/pdf/guia\\_cq\\_2007\\_alta\\_res.pdf](http://www.controllab.com.br/pdf/guia_cq_2007_alta_res.pdf). Acesso em 16 Maio 2011.
12. International Organization of Standardization (ISO). International Vocabulary of Basic and general terms in Metrology. Geneve, Switzerland: ISSO,1993.
13. Statistical Quality Control for quantitative measurement procedures: principles and definitions. Approved guideline - Third Edition, CLSI C24A3. Vol.26, n.25, 2010.
14. FERREIRA, A.G.P. *et al.* Controle de Qualidade Interno de Testes Sorológicos. TELELAB. Ministério da Saúde, 1998.
15. OPLUSTIL C. P. *et al.*, Procedimentos Basicos em Microbiologia Clínica. 3ªed Sarvie. 2010.
16. QUAM, E.F. QC – The Materials. Disponível em <http://www.westgard.com/lesson13.htm>. Acesso em 20 de maio de 2011.
17. WESTGARD, JO and KLEE, GG. Statistical Quality Control chapter17. CA Burts and ER Ashwood. Tietz Textbook of Clinical Chemistry Third Edition. Pennsylvania : WB Saunders Co, 1999.

18. WESTGARD, JO. Basic Planning for Quality. Madison : Westgard Inc, 2000.
19. BERLITZ, FA and HAUSSEN, ML. Seis Sigma no Laboratório Clínico: impacto na gestão de performance analítica dos processos técnicos. J Bras patol Med Lab. 2005, Vol. 41(5), 301-12.
20. WESTGARD, JO. Basic QC Practices 3rd Edition. Madison : Westgard Inc, 2010.
21. WESTGARD, J. QC Selection Grids. Disponível em: <http://www.westgard.com/qc-selection-grids.htm>. Acesso em 10 de julho de 2011.
22. ROTONDARO, RG. Seis Sigma. São Paulo : Editora Atlas, 2006.
23. COOPER, G *et al.* Collective opinion paper on findings of the 2010 convocation of experts on laboratory quality. Clin Chem Lab Med. 2011, Vol. 49(5), 793-802.
24. WESTGARD, JO. Assuring the right quality right. Madison : Westgard Inc, 2007.
25. WESTGARD, J.O.; BARRY, P.L. e HUNT, M.R. A Multi-Rule Shewhart Chart for Quality Control in Clinical Chemistry. Traduzido pela ControlLab em 2003. Disponível em [www.controllab.com.br](http://www.controllab.com.br). Acesso em 16 de maio de 2011.
26. Validation, Verification and Quality Assurance of Automated Hematology Analyzers. Proposed Standard - Second Edition, CLSI H26P2. Vol. 29, n 19, 2009.
27. BERLITZ, F.A. Controle da Qualidade no laboratório clínico: alinhando melhoria de processos, confiabilidade e segurança do processo. J Bras Patol Med Lab, vol 46, n. 5, p. 353-363, 2010.
28. WESTGARD JO *et al.* Combined Shewhart-cusum control chart for improved quality control in clinical chemistry. Clin Chem, 23, pp. 1881-1887, 1977.
29. WESTGARD, J.O. Internal quality control: planning and implementation strategies. The Association of Clinical Biochemists, 2003.
30. WESTGARD, J.O. Multirule and "Westgard Rules": What are They? Traduzido pela ControlLab. 2003. Disponível em [www.westgard.com](http://www.westgard.com) ou [www.controllab.com.br](http://www.controllab.com.br). Acesso em 20 de maio de 2011.
31. WESTGARD, J.O. The Do's and Don'ts of Quality Control: Implications for Future QC Technology. Traduzido pela ControlLab. 2005. Disponível em [www.westgard.com](http://www.westgard.com) ou [www.controllab.com.br](http://www.controllab.com.br). Acesso em 20 de maio de 2011.
32. BULL, BS, ELASROFF, RM and HEILBRON, DC. A study of various estimators for the derivation of quality control procedures from patient erythrocyte indices. Am J Clin Pathol. 1974, Vol. 61(4), 473-81.
33. CEMBROWSKI, GS and WESTGARD, JO. Quality control of multichannel hematology analyzers: evaluation of Bull's algorithm. Am J Clin Pathol. 1985, Vol. 83(3), 337-45.
34. WESTGARD, JO, SMITH, FA and MOUNTAIN, PJ. Design and assessment of average of normals (AON) patient data algorithms to maximize run lengths for automatic process control. Clin Chem. 1996, Vol. 42(10), 1683-88.
35. RICÓS, C. *et al.* Desirable Specifications for Total Error, Imprecision and Bias derived from intra and inter-individual biological variation . Scand J Clin Lab Invest. 1999, Vol. 59, 491-500.
36. PARVIN, CA. Assessing the impact of the frequency of quality control testing on quality of reported patient results. Clin Chem. 2008, Vol. 54, 2049-54.
37. RICÓS, C. *et al.* Current databases on biologic variation: pros, cons and progress. Scand J Clin Lab Invest. 1999, Vol. 59, 491-500.

## Capítulo 4

# CONTROLE DE PROCESSO AUTOMATIZADO

A introdução da automação no laboratório clínico trouxe maior confiabilidade, eficiência e agilidade aos resultados de exames laboratoriais, com melhorias substanciais ao processo analítico. Em consequência, trouxe mais segurança aos clientes e operadores da área técnica.

Os conceitos de centralização das atividades e da horizontalização possibilitaram ao laboratório soluções flexíveis, agilizando o fluxo das amostras em esteiras de transporte, associado ou não ao uso de robótica.

Diferentes tecnologias foram incorporadas em analisadores de bancada ou em grandes plataformas de configurações modulares, em sistemas fechados ou abertos. A maioria dos fabricantes oferece analisadores de acesso randômico, isso amplia o número de amostras analisadas em diferentes testes concomitantemente.

Este capítulo discutirá os conceitos em automação laboratorial e seus benefícios, demonstrando como os erros do ciclo do exame podem ser reduzidos com a introdução desses analisadores automatizados na prática diária.

A questão da rastreabilidade promovida pela tecnologia é abordada, incluindo-se os aspectos metrológicos e a importância do uso dos materiais de referência nesta nova realidade dentro dos laboratórios clínicos.

A importância da validação, da caracterização e da calibração dos sistemas analíticos automatizados é ressaltada e discutida no texto.

Os aspectos ligados à gestão dos equipamentos, como os cuidados na instalação e na manutenção, em especial de equipamentos críticos, são destacados.

Há uma discussão de como realizar o planejamento e o controle da produção laboratorial.

Os determinantes para a qualidade dos testes laboratoriais realizados em sistemas automatizados são comentados, assim como há uma descrição dos objetivos da qualidade na automação.



# BENEFÍCIOS DA AUTOMAÇÃO LABORATORIAL<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>

A introdução da tecnologia da automação no laboratório clínico gerou um impacto significativo nas fases pré-analítica, analítica e pós-analítica do processo, particularmente na organização do ambiente de trabalho e na operação da rotina diária. A *figura 1* apresenta uma relação de benefícios que podem ser alcançados com a automação laboratorial.

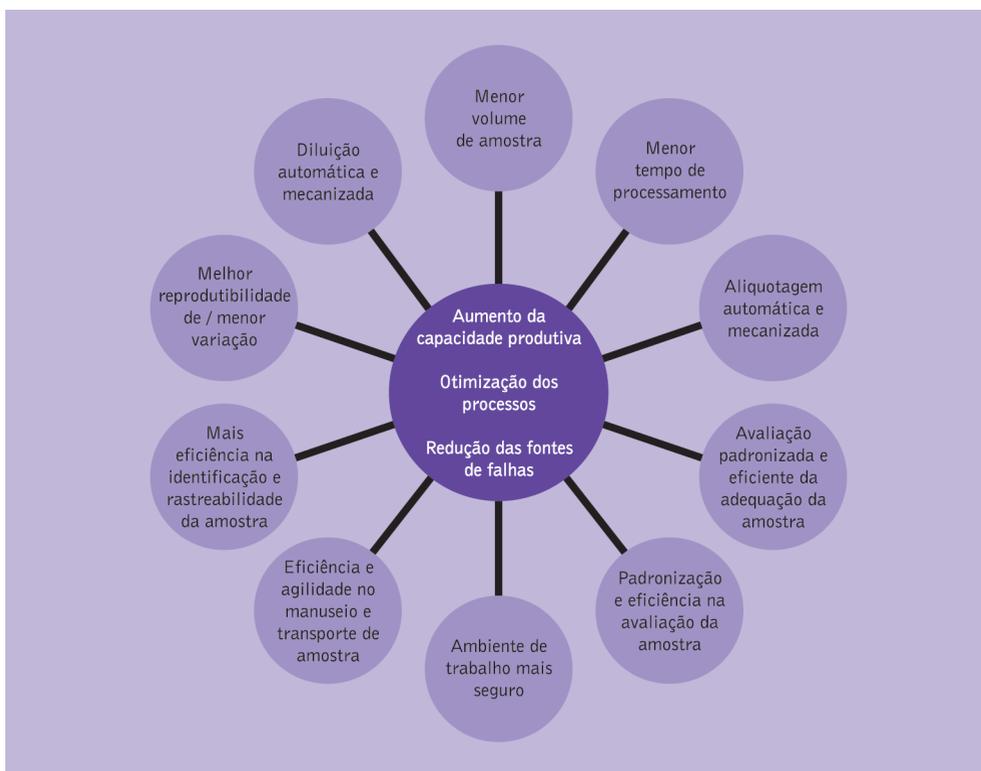


Figura 1: Benefícios da automação dos processos

O objetivo principal de qualquer estratégia de automação é o desejo de otimizar o processo analítico. Nesse sentido, as repercussões na organização do laboratório foram profundas, a começar pela alteração da estrutura tradicional em disciplinas (bioquímica, hematologia, toxicologia, imunologia) por onde as amostras transitavam em várias alíquotas ou tubos primários. Com o aumento da versatilidade gerada e a centralização num único espaço, um sistema apenas pode agora prover serviços para todas essas disciplinas.

A automação favorece o uso de pequenos volumes de amostras, o incremento da reprodutibilidade metodológica com redução da variabilidade, a realização de eventuais repetições, a execução de diluições ou de testes adicionais complementares e a rapidez na emissão dos resultados.

Com o foco do negócio voltado para os clientes, sejam eles médicos ou pacientes, os serviços de medicina laboratorial trabalham atualmente na perspectiva de satisfazer as necessidades e expectativas do mercado.

Na busca por maiores níveis de segurança para o paciente, com a minimização dos erros na fase analítica, associada à redução de tempo para entrega de laudos, imprime-se maior velocidade à produção. Esses são fortes motivos pelos quais gestores de laboratórios investem na automação.

Do ponto de vista da operação do negócio, as margens de lucro cada vez menores, as fontes pagadoras praticando preços imutáveis por longos períodos e a competitividade elevada fazem com que os laboratórios clínicos nacionais reduzam seus custos operacionais das mais variadas formas.

A demanda por maiores níveis de qualidade, associada à crescente pressão pela redução dos custos, fez a indústria diagnóstica avançar na tecnologia e disponibilizar mais ferramentas<sup>8</sup>, seja nos testes distribuídos pelos *point of care*, ou nas unidades externas produtoras de exames em laboratórios automatizados, assim como no laboratório central através das células de trabalho e da automação modular integrada.

Os benefícios são bem documentados e derivam da substituição de técnicas manuais, potencialmente perigosas.

Isso promove o aumento da produtividade, a diminuição de *turn around time* (TAT), um ambiente de trabalho mais seguro para a equipe do laboratório, a minimização de erros, a melhoria no manuseio das amostras e a realocação de pessoal para outras áreas em expansão do laboratório.

Em decorrência desse processo de automação, há impactos positivos perceptíveis externamente ao laboratório, decorrentes da redução do TAT para os exames críticos, da movimentação de amostras intralaboratório e da prevenção de erros na alíquotagem.

A automação laboratorial também se renova e altera a estrutura do negócio do ponto de vista organizacional, econômico e espacial. Nesse processo de organização estrutural, um dos grandes desafios é a modificação da infraestrutura de transporte e o gerenciamento das informações.

A definição das alterações em termos de arquitetura<sup>9</sup> é importante, pois deve expressar a síntese dos requisitos dos usuários. O esboço do projeto arquitetônico funciona como um fator a mais em relação à mudança que está sendo proporcionada pelos novos sistemas automatizados.

Os conceitos de centralização das atividades e de horizontalização do laboratório vêm sendo aplicados gradativamente pelos laboratórios clínicos, gerando a necessidade de adequação da arquitetura para a instalação da automação total. Esse tipo de configuração permite a expansão da área produtiva, de uma maneira mais rápida, sempre que necessário. Possibilita também soluções flexíveis, agilizando o fluxo das amostras em esteiras de transporte, associado ou não ao uso de robôs móveis ou de braços robóticos articulados<sup>10</sup>.

Laboratórios bem planejados podem satisfazer as necessidades técnicas e humanas, provendo uma plataforma para reformulações inevitáveis em ambas as áreas.

# AUTOMAÇÃO LABORATORIAL<sup>11,12,13,14,1,15, 16,10,8,17,18,19,4,6,20,9,7</sup>

A automação é definida, pela *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC), como os esforços para substituir a manipulação humana no desempenho de um dado processo, por dispositivos mecânicos ou instrumentais, que sejam regulados por um sistema de informação capaz de fornecer *feedback* ao aparelho, em termos de automonitoramento ou autoajuste.

Isso pressupõe um avanço concomitante na área da tecnologia da informação, no que tange ao desenvolvimento de aplicativos, empregando recursos de *software*, *hardware* e *middleware*, em conjunto com as inovações da automação laboratorial.

Inicialmente os esforços da indústria diagnóstica envolviam apenas a área da bioquímica clínica, mas nos dias atuais, seja de forma individual ou em bases integradas, a automação estende-se a todas as áreas do laboratório. Existem no mercado soluções desse tipo para a área pré-analítica no processamento de amostras em hematologia, coagulação, imunoensaios, urinalise, microbiologia, analisadores de gases, sistemas para técnicas moleculares, além dos testes laboratoriais remotos (TLR) ou *point of care* (POCT), na língua inglesa.

Esse avanço está sendo aplicado, inclusive para o exame de urina tipo I (elementos anormais), indispensável no diagnóstico e monitoramento de doenças renais e urológicas. A análise do sedimento urinário já conta com estações de trabalho contendo microscopia acoplada aos analisadores de imagens, com recursos sofisticados de computação, digitalizando e analisando imagens de maneira objetiva, com uma acurada análise estatística dos dados.

Hoje os componentes individuais do sedimento urinário podem ser analisados por citometria de fluxo ou por corantes imunohistoquímicos. Os estudos genéticos e a análise de DNA, através da atividade da telomerase, a avaliação da instabilidade dos microsátélites no sedimento urinário e a expressão de genes supressores em determinados tipos de tumores têm sido utilizados para a detecção de neoplasias urológicas, em especial da bexiga. Os testes de ELISA para avaliação do nível de citocinas examinam o nível de fatores de fibrose e auxiliam nos estudos de determinadas nefropatias, causadas, por exemplo, pelo lupus eritematoso sistêmico e diabetes mellitus<sup>12</sup>.

Diferentes tecnologias foram incorporadas em analisadores de bancada ou em grandes plataformas de configurações modulares, em sistemas fechados (que empregam insumos de um único fornecedor) ou abertos (nos quais o operador pode modificar parâmetros do ensaio e adquirir insumos de diferentes fornecedores).

A maioria dos fabricantes oferece analisadores de acesso randômico, nos quais cada amostra pode ser analisada sequencialmente para diferentes ensaios, com insumos pipetados a partir de diferentes frascos. Isso amplia o número de amostras analisadas em diferentes testes concomitantemente.

A [tabela 1](#) apresenta uma lista de funções que podem ser contempladas em modernas unidades de operação automatizadas.

Tabela 1: Funções contempladas por unidades de operação automatizadas

Função	Descrição
Identificadores de amostras	A incorporação da tecnologia do código de barras trouxe como principal vantagem a eliminação das listas de trabalho, abolindo a necessidade de seguir uma sequência ordenada na colocação dos tubos no analisador ou mesmo durante a coleta. A análise das amostras passou a ser definida em sequência e a ausência de trabalho manual no preparo dos tubos secundários levou à minimização de erros.
Manuseio e preparação de amostras	Vários fabricantes desenvolveram sistemas totalmente automatizados para o processamento das amostras com o uso de robótica, permitindo maior flexibilidade aos processos. Os procedimentos automatizados têm a capacidade de remover proteínas e outros interferentes, seja por membranas de diálise, colunas cromatográficas ou filtração.
Transporte e entrega da amostra	Associação de tubos pneumáticos, veículos elétricos ou robôs ao sistema. Importante notar que há distinção nesse item entre analisadores de fluxo contínuo e discreto. Nos primeiros, as amostras são aspiradas através de uma sonda ( <i>probe</i> ) para o fluxo contínuo de reagente. Nos analisadores discretos, a amostra é aspirada por uma sonda e direcionada para uma cubeta de reação (reutilizável ou não), onde também serão pipetados os reagentes e onde ocorrerá a reação.
Identificação, manuseio e estocagem de reagentes	As etiquetas fixadas nos reagentes contêm as informações requeridas pela legislação e o código de barras. Isso torna imprescindível o uso de leitores de códigos de barras no processo. O volume de reagentes estocados no analisador depende do número de testes a ser executado sem a intervenção do operador para reabastecimento. Há sistemas onde a recarga é realizada em frascos reutilizáveis e outros nos quais os frascos são descartados. A maioria dos reagentes é líquida e está contida em frascos plásticos, não retornáveis. Entretanto, há outras tecnologias disponíveis como a química seca, em tiras reagentes ou em filmes.
Pipetagem do reagente	Nos sistemas que utilizam reagentes líquidos, a transferência é geralmente realizada através de módulos pipetadores, com o auxílio de bombas, seringas e válvulas acopladas a sensores de volume. Nas situações em que são manipulados múltiplos reagentes, a eficiência da limpeza e da secagem dos módulos pipetadores é fundamental à qualidade das análises em razão da eliminação do efeito de carregamento ou <i>carryover</i> na língua inglesa.
Fase da reação	A qualidade das análises depende do sistema de pipetagem, do local da reação no analisador, do tempo das reações, da mistura dos reagentes (efetuada por dispensa forçada, agitação magnética, deslocamento lateral vigoroso, pá rotativa ou uso de energia ultrassônica) e da regulação das condições térmicas (mantendo a temperatura sob condições controladas, geralmente a 37°C).
Fase da medição	Os analisadores automatizados são constituídos por sistemas espectrofotométricos, podendo ou não estar acoplados a outras metodologias, tais como a fotometria de reflectância, a fluorimetria, a fluorescência polarizada, a quimioluminescência, a eletroquimioluminescência, a potenciometria (eletrodos íons seletivos), as técnicas eletroquímicas, a nefelometria, a turbidimetria, entre outros. Nos analisadores hematológicos os métodos mais empregados são a impedanciometria e a citometria de fluxo.
Processamento e manuseio dos dados	Os equipamentos automatizados são gerenciados por sistemas computadorizados através da incorporação de conceitos da tecnologia da informação em nível de <i>software</i> , <i>hardware</i> e <i>middleware</i> . Essas ferramentas têm auxiliado no gerenciamento dos dados (subtração da resposta do branco, nas correções da resposta da interferência através dos índices séricos, estatísticas), no monitoramento das características do método (linearidade, calibração), no confronto dos resultados do paciente versus intervalo de referência, na avaliação dos resultados dos controles de qualidade, na verificação dos resultados do paciente enviados para a impressão, no envio de mensagens de alerta ao operador sobre determinadas condições do equipamento e na exibição dos resultados do paciente.

## FONTES DE ERROS NO PROCESSO<sup>21,22,23,24,25,26,27,28,29,30</sup>

Como o laboratório exerce um papel importante dentro da atenção à saúde, os eventuais erros podem repercutir na segurança do paciente.

No ciclo de processamento do exame, as falhas nas fases pré e pós-analíticas nem sempre são bem compreendidas, ou não estão controladas pelas ações de garantia da qualidade, particularmente, nas atividades sobre as quais o laboratório não possui controle, como a solicitação do exame pelo médico assistente e após a entrega do laudo.

Uma estratégia para prevenir os erros da fase pré-analítica, onde se verifica a maior prevalência, está na elaboração de um plano que contenha alguns passos inter-relacionados:

- Desenvolvimento de procedimentos documentados;
- Ampliação da carga de treinamentos da equipe técnica;
- Automação de funções para operações de suporte e de execução analítica;
- Monitoramento dos indicadores de qualidade, como por exemplo, a taxa de erros na identificação de amostras;
- Melhoria na comunicação entre os profissionais de atenção à saúde e promoção da cooperação interdepartamental.

Segundo Sonntag<sup>31</sup> a taxa de erros médicos devidos a exames laboratoriais na Alemanha é da ordem de 10%, sendo uma pequena parte destes decorrentes da fase analítica, e a maioria proveniente das fases pré e pós-analíticas.

Muitas são as possíveis fontes de erros na etapa da produção laboratorial. Elas podem envolver um intervalo de referência inadequado à população que utiliza o serviço laboratorial, calibração incorreta, falhas na linearidade da metodologia, fenômeno do *carryover* entre amostras, avaliação do método não realizada adequadamente e problemas na confiabilidade do método devido a alterações não validadas do procedimento<sup>29,30</sup>.

Os erros devidos às características da amostra (lipemia, hemólise, icterícia), à presença de paraproteínas na amostra biológica a ser analisada<sup>21,24,25,27,28</sup>, ao efeito matriz e a interferência analítica de drogas<sup>23,30</sup> também afetam diretamente a fase analítica.

Correspondem a outra categoria de possíveis erros na etapa analítica: os problemas no controle da qualidade, a identificação incompleta e/ou incorreta de amostras e a análise estatística não realizada ou efetuada de maneira incorreta na validação e na equivalência entre sistemas analíticos<sup>26</sup>.

Para Hinckley<sup>22</sup>, os erros da fase analítica relacionam-se mais comumente com as amostras que deixaram de ser analisadas, as amostras não localizadas, erros de diluição, falhas no controle de qualidade, falhas no equipamento, não cumprimento do protocolo especificado e a análise errada do material.

## REDUÇÃO DE ERROS LABORATORIAIS<sup>32,33,21,34,35,</sup>

<sup>36,37,38,39,24,25,17,18,27,40,29,41</sup>

Na avaliação dos parâmetros da qualidade na fase analítica, as características das amostras correspondem a um dos pontos de grande relevância, pois o ciclo do exame laboratorial, desde a etapa inicial e todas as análises subsequentes, está intimamente relacionado à qualidade da amostra.

Lippi<sup>36,37</sup> e Lapis<sup>39</sup>, discutindo orientações para promover, padronizar e harmonizar a detecção e o manuseio de amostras rejeitadas na chegada ao laboratório, enfatizam a importância do treinamento da equipe, do estabelecimento de sistemas para a detecção de amostras inadequadas e a implantação de procedimentos para detectá-las. Recomendam fortemente que haja grande empenho em identificar, estudar e ter padronizações, para auxiliar na resolução de quatro problemas comuns no laboratório clínico:

- Como gerenciar amostras com erros de identificação;
- Como agir com amostras afetadas por interferentes (hemólise, lipemia, icterícia, presença de paraproteínas);
- Como tratar as amostras coaguladas;
- Como gerenciar amostras com volume inadequado.

Os mesmos autores sugerem procedimentos para identificar os interferentes, os testes afetados por cada tipo de substância interferente e a ação a ser tomada mediante a detecção dessa interferência.

Os sistemas analíticos totalmente automatizados têm recursos que possibilitam prevenir, contornar e solucionar esses pontos e fazer a gestão adequada desses riscos.

Uma das fontes de erros pré-analíticos está na identificação incorreta da amostra, que é solucionada pela tecnologia da autoidentificação, utilizando-se etiquetas com o código de barras para as eventuais alíquotas formadas a partir do tubo primário. Essa aplicação reduz o tempo da equipe técnica por amostra e a taxa de erros, auxiliando no gerenciamento do fluxo de amostras e de reagentes<sup>42</sup>. A combinação da autoidentificação com a reengenharia de processo, que a automação laboratorial propicia, torna possível prevenir erros e não apenas registrar as não conformidades já ocorridas.

As modernas tecnologias de automação disponíveis auxiliam na resolução dos dilemas relativos à amostra, seja pela presença de sensores que detectam o nível líquido, ou pela possibilidade de rastrear o volume de amostras, associada à remoção de bolhas no sistema de pipetagem, ou, simplesmente, pela disponibilização de adaptadores para o uso de tubos de microcoleta, com volumes reduzidos.

Novos analisadores contribuem, através de mecanismos automáticos para a detecção de coágulos, sinalizando e alertando sobre essa presença, e segregando-se esse tubo de amostra, para uma tomada de decisão pelos operadores do equipamento, impedindo que haja obstrução do sistema.

As interferências decorrentes das características das amostras podem, a princípio, ser reduzidas pelo uso de métodos analíticos que empreguem a leitura do branco<sup>36,41</sup>.

Outro recurso que potencializa a confiabilidade do exame realizado nesses sistemas é o gerenciador de características de amostras, com as medidas objetivas de lipemia (turbidez), e a avaliação espectrofotométrica da icterícia e da hemólise com a determinação dos índices séricos. Esse recurso automatizado introduz confiança, objetividade, maior sensibilidade e eficiência ao processo. Em contraposição, a inspeção visual efetuada pela equipe técnica do laboratório é um procedimento manual que consome tempo, sendo altamente subjetiva e com padronização precária, mesmo com a confecção de escalas específicas e treinamento rigoroso e constante do pessoal<sup>43</sup>.

A maioria dos analisadores bioquímicos automatizados e alguns equipamentos empregados na coagulação efetuam a redução da interferência espectral pela aplicação de dois reagentes, com leituras espectrofotométricas em múltiplos comprimentos de onda, como por exemplo, 340, 410, 470, 600 e 670 nm<sup>35,36</sup>. Os índices quantitativos são passíveis de correção matemática por meio de *software*, os quais liberam os resultados corrigidos em relação à interferência, seja pela hemólise, pela lipemia ou pela icterícia.

Darby<sup>33</sup> descreveu as fórmulas utilizadas pelo sistema Modular (Roche) para os cálculos dos índices séricos de hemólise, lipemia e icterícia e a interferência que essas sofriam quando o paciente era submetido a um procedimento, durante o ato cirúrgico em neoplasia, utilizando-se um corante inerte (dissulfina azul ou patent blue V), para marcar linfonodos sentinelas.

O uso de índices séricos representa um passo crucial em direção à redução de erros nos testes laboratoriais e nas práticas de harmonização. Para Lippi e Plebani<sup>38,44</sup> eles não serviriam apenas como critérios de rejeição de amostras, mas principalmente como indicadores de qualidade das amostras recebidas pelo laboratório. Söderberg<sup>24,29</sup> compartilha da mesma opinião e utiliza o índice sérico para hemólise como uma medida global da fase pré-analítica, das amostras enviadas ao laboratório por outras unidades do sistema de saúde que atende. Esse indicador não é útil apenas para checar a integridade das amostras, como também age como um marcador de estimativa e monitoração da qualidade na fase pré-analítica.

A frequência da interferência ocasionada pelas paraproteínas é muito baixa. No entanto, quando presente, esta pode afetar um grande número de exames, como: bilirrubinas, HDL colesterol, creatinina, proteína-C reativa, glicose, gama GT, fósforo, ácido úrico e ureia.

Alguns sistemas automatizados detêm tecnologias para minimizar essa interferência (por exemplo, algumas modalidades de química seca) através de membranas que produzem um ultra filtrado<sup>21,25</sup>. Outros equipamentos utilizam a potenciometria direta para minimizar a interferência que as paraproteínas geram nas análises de sódio sérico por fotometria de chama<sup>24</sup>, e assim tratam a amostra, garantindo mais qualidade a essas dosagens<sup>29</sup>.

## DETERMINANTES PARA A ALTA QUALIDADE<sup>45,26</sup>

Um alto padrão de qualidade a partir de processos automatizados pode ser alcançado com uma série de ações e características a serem controladas, conforme representado na [figura 2](#) e descrito ao longo deste capítulo.

Os determinantes para a alta qualidade dos testes laboratoriais realizados nos sistemas automatizados têm por base a valorização da equipe técnica, que deve ter competência, ser bem treinada e estar motivada.

O conjunto de especialistas que atuam na área técnica do laboratório detêm conhecimentos, capacidades e habilidades específicas, associadas à experiência obtida no trabalho cotidiano. A qualidade dos serviços que eles prestam está associada ao maior nível de competência, atingida na conjugação de todos estes fatores. A atualização de conhecimentos através de treinamentos e discussões técnicas internas constantes, contatos com outros especialistas em encontros e congressos, cursos externos e estágios em serviços de referência é fundamental na ampliação da capacitação destes profissionais. Cabe à direção do laboratório considerar esses aprimoramentos como um investimento, para que o serviço seja reconhecido como um gerador de resultados confiáveis e com excelência técnica. Uma equipe que se sente reconhecida e estimulada torna-se cada vez mais motivada a buscar desempenhos melhores no seu dia a dia<sup>46,47</sup>.



Figura 2: Ações a serem adotadas e características a serem controladas para a eficiência e eficácia de um processo automatizado.

O que determina o bom desempenho nos laboratórios clínicos que possuem sistemas automatizados é a aquisição de insumos, conjuntos diagnósticos e calibradores, provenientes de fornecedores qualificados, os quais produzem seus materiais de acordo com as boas práticas de fabricação<sup>26</sup>. Esses produtos, por sua vez, devem ser utilizados segundo as instruções contidas nos procedimentos.

A validação da nova tecnologia em automação<sup>2</sup> fornece evidências de que o sistema apresenta desempenho dentro das especificações da qualidade, de maneira a fornecer resultados válidos. As propriedades relacionadas ao desempenho do sistema analítico são: exatidão, precisão, sensibilidade analítica, especificidade analítica, recuperação analítica, intervalo analítico de medida, valores de referência, limite de detecção, interferentes, estabilidade de reagentes, robustez e interação com amostras.

A avaliação bem sucedida do novo sistema analítico pressupõe a aplicação de uma perspectiva clínica à tarefa, a definição prévia dos objetivos analíticos, a condução da fase de experimentação com rigor para coletar os dados necessários, o uso da ferramenta estatística adequada para se estimar os erros de forma correta e gerar conclusões objetivas, possibilitando resultados confiáveis a partir dessa nova tecnologia.

O estabelecimento das especificações analíticas de qualidade para cada ensaio é responsabilidade do gestor da produção, em conjunto com a direção técnica do laboratório. Isso demonstra o grau de comprometimento da direção do serviço de medicina laboratorial com a excelência técnica.

O papel da calibração das metodologias é preponderante para a fiel parametrização das rotinas laboratoriais e o seu enquadramento nos requisitos de excelência técnica.

Um dos precursores da qualidade na produção técnica é o rigor na aplicação do plano de controle laboratorial<sup>47</sup>. Iniciando-se pelos cuidados com o material de controle em sua escolha, seu armazenamento, sua reconstituição e na dosagem. Seguindo-se pela definição de critérios para a análise e aceitação das informações obtidas dentro das corridas analíticas, envolvendo o estudo estatístico dos dados do material de controle e a revisão das informações dos pacientes. Não se pode deixar de ressaltar a importância da análise conjunta dos resultados das avaliações dos ensaios de proficiência, com esses itens anteriormente citados.

A infraestrutura e as instalações do laboratório onde se coloca o sistema totalmente automatizado correspondem a um ponto crucial para o bom desempenho dos equipamentos. Uma vez que estes, graças aos requintes tecnológicos, têm especificações rigorosas em termos de regulação térmica, umidade ambiental, ventilação, energia elétrica, condições hidráulicas, além dos recursos de informática (gerenciamento de servidor, *datacenter*, redes lógicas, *hardware*, etc).

O atendimento às especificações de funcionamento e verificação da manutenção do sistema automatizado, segundo as recomendações dos fabricantes, são considerações importantes para que os resultados sejam acurados e precisos.

Todos devem trabalhar pela melhoria contínua da qualidade, para que esta se torne realidade no laboratório e propicie resultados de exames reprodutíveis, exatos e cada vez mais confiáveis para os clientes.

## CARREAMENTO<sup>48,32,49,34</sup>

Em 1984, a *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC) definiu *carryover* como a influência que uma amostra tem sobre a seguinte. Essa definição trouxe diversas considerações sobre eventuais interações que não explicariam completamente o fenômeno do carreamento.

Em 1991, a IUPAC lança uma proposta para descrever e medir os efeitos de carreamento em bioquímica clínica, numa publicação feita por Haekkel<sup>34</sup>. Nesse documento, afirma-se que se trata de um processo pelo qual materiais são levados para uma mistura à qual eles não pertencem. Esses materiais podem ser amostras ou reagentes (incluindo-se diluentes ou soluções de lavagem). O processo pode ser uni ou bidirecional numa série de amostras ou ensaios.

A interferência gerada por esse fenômeno<sup>32,34</sup> deve ser a mínima possível, para que a segurança do paciente não seja afetada e os resultados sejam confiáveis.

A classificação pode ser feita de acordo com o material que é carreado ou segundo o lugar onde o fenômeno ocorre.

A classificação abaixo foi a proposta por Hackel<sup>34</sup>:

- Carreamento entre amostras, diluentes, reagentes, mistura de reação ou solução de lavagem.
- Carreamento na cubeta de reação, no braço pipetador de amostra, na probe de reagente, no sistema de reação, no sistema de detecção de sinal ou na estação de lavagem.

Na prática, várias combinações podem acontecer.

- Amostra a amostra na *probe* de amostra (*carryover* de amostra para amostra): nessa situação, uma concentração elevada de determinada amostra é arrastada para a amostra subsequente de menor concentração, devido à aderência desse material concentrado na superfície do módulo pipetador ou sua superfície externa.
- Carreamento do diluente para a amostra na cubeta ou *carryover* diluente-para-amostra.
- *Carryover* por lavagem e secagem insuficientes.

Uma forma de classificação do carreamento nos analisadores de acesso seletivo é do tipo físico (amostra) ou tipo químico (reagentes).

Especial atenção deve ser dada aos analisadores de imunensaios, nos quais os riscos e os danos potenciais do carreamento são maiores para os resultados dos exames. Com os sistemas automatizados integrados, envolvendo analisadores bioquímicos e imunoquímicos, o desafio de prevenir essa ocorrência se potencializa para os seus fabricantes.

Nos sistemas automatizados, os efeitos gerados pelo carreamento são reduzidos pelas boas práticas de engenharia (presença de dois braços pipetadores separados, um para amostra e outro para reagente, uso de materiais especiais na confecção das *probes*, desenho e geometria do braço pipetador das amostras e a sua superfície) e pelas correções matemáticas.

A maioria dos analisadores discretos reduz o carreamento pela incorporação de eficientes estações de lavagem no sistema de pipetagem do braço das amostras, que eliminam os resíduos de amostras do paciente retidos em seus orifícios ou aderidos à sonda externamente antes de pipetar outra amostra. O uso de ponteiras descartáveis para o braço pipetador das amostras é outro recurso empregado por alguns fabricantes, ressaltando-se que com isto eleva-se o custo total além de gerar o aumento de resíduos sólidos contaminados para o laboratório.

Há algumas variáveis que afetam o potencial de ocorrência desse fenômeno, as quais devem ser verificadas e monitoradas periodicamente, seja pela equipe de manutenção ou pela equipe do laboratório, a fim de reduzir ao mínimo a ocorrência do fenômeno. Entre elas destacam-se:

- Relacionada à amostra: sua concentração, a localização da amostra numa corrida, o volume de amostra pipetado, o tempo para dispensar a amostra e a matriz do diluente;
- Relacionada à *probe* de amostra: o volume do copo de amostra, a vida média do braço pipetador, o alinhamento do módulo pipetador de amostra com o copo de lavagem, o volume total da *probe* de amostra, a relação entre as porções interna e externa da *probe* de amostra;
- Relacionada à lavagem: o tempo de contato da parte externa da *probe* de amostra com a solução de lavagem, o número de ciclos de lavagem, o formato e a profundidade de imersão da *probe* no dispositivo onde o processo ocorre e o fluxo de lavagem externa.

Além das medidas de engenharia, os mecanismos de controle empregados para se obter a redução do impacto destas variáveis envolvem:

- O uso das ponteiras descartáveis;
- A alteração no fluxo das amostras, com a priorização de amostras nos imunensaios;
- O volume de lavagens e a variação do número de ciclos de lavagens;
- A padronização dos tubos primários de coleta;
- A existência das racks de amostras que podem ser transferidas de um módulo bioquímico para outro de imunensaios e,
- A verificação periódica efetuada pela equipe técnica, pelo menos uma vez ao ano.

Os recursos em termos de *software* contidos nos equipamentos ou do próprio sistema de informática laboratorial<sup>41</sup> minimizam a interferência em determinados ensaios<sup>25,27</sup>.

O passo a passo para a verificação periódica de *carryover* foi descrito no capítulo II do volume I desta coleção<sup>50</sup>.

## TECNOLOGIA PROMOVENDO RASTREABILIDADE<sup>51,52,48,53,54,42,55,36,18,56,57,31</sup>

A qualidade dos resultados assume grande importância na atualidade graças ao rápido desenvolvimento das metodologias analíticas. Esta se apóia em dois critérios essenciais: a utilidade e a confiabilidade. A utilidade possibilita que os resultados dos exames auxiliem a tomada de decisões pelo corpo clínico. Ao passo que a confiabilidade das metodologias analíticas apoia-se na sua validação, tornando os resultados comparáveis, reprodutíveis e rastreáveis.

Um aspecto básico das medidas laboratoriais é a sua confiabilidade. Um valor numérico representa a propriedade físico-química daquele material, mas este somente pode ser designado como resultado de uma medida quando é confiável. A confiabilidade requer a avaliação da incerteza da medida e a sua rastreabilidade.

Segundo a norma NBR ISO 9000:2005<sup>3</sup>, rastreabilidade é a capacidade de traçar o histórico, a aplicação ou a localização de um item, através de informações previamente registradas.

As suas extensões estendem-se desde a rastreabilidade dos resultados até ao nível dos padrões. A rastreabilidade dos resultados é mais ampla, envolve as demais e está fortemente relacionada com a rastreabilidade de um método.

Um método é considerado rastreável quando ele produz resultados que se caracterizam por inserirem-se dentro de referências bem definidas, isto é, são validados e têm níveis de incerteza conhecidos. Um nível crítico está na rastreabilidade dos padrões, pois afeta todos os demais<sup>31</sup>.

O conceito de rastreabilidade é uma herança da metrologia, sob o ponto de vista das medidas de grandezas físicas, como massa, comprimento, tempo e temperatura<sup>26</sup>, também aplicáveis ao laboratório na geração dos laudos de exames.

Sob o enfoque do produto, ela relaciona-se com a origem dos materiais utilizados, os componentes do sistema empregado para produzi-lo, o histórico do seu processamento, sua distribuição e a localização até a entrega.

A manutenção dessa cadeia de informações interligadas, que permeiam todas as etapas do exame, é uma das características dos serviços da patologia clínica que efetua as boas práticas. É, portanto, uma das formas de promoção da qualidade nos serviços de medicina laboratorial. O **exemplo 1** traz a sugestão dos autores de um mecanismo para registrar a verificação periódica dessa rastreabilidade.

A credibilidade dos dados analíticos nunca esteve tão em foco aos olhos dos consumidores como atualmente. Isso porque resultados não confiáveis trazem elevadas chances de que decisões incorretas sejam tomadas, conduzindo à ampliação dos custos, a riscos elevados e a práticas ilegais. As chaves da qualidade e da confiabilidade dos resultados estão fortemente vinculadas à possibilidade de obter-se o rastreio de toda a cadeia produtiva. Os argumentos que reforçam a aplicação da rastreabilidade estão concentrados na capacidade de detecção que ela gera, na confiabilidade, na eficiência e na redução de custos<sup>36</sup>.

As necessidades de identificação e rastreabilidade no laboratório podem surgir da situação e da capacidade dos processos, da comparação com as melhores práticas, dos requisitos contratuais ou regulamentares pertinentes, do uso de materiais perigosos e da redução dos riscos identificados.

São considerados passíveis de serem rastreados no laboratório clínico:

- Os materiais biológicos provenientes dos clientes – pacientes;
- Os produtos adquiridos para esta finalidade e que afetam diretamente a qualidade do produto final (resultados de exames) como: materiais de coleta, reagentes, corantes, insumos, conjuntos diagnósticos, calibradores, material de controles, consumíveis, meios de cultura;
- Os equipamentos empregados na produção e que devem estar vinculados aos insumos, operadores e materiais biológicos. Para tanto, a sua identificação e rastreabilidade devem estar adequadas à fase do processo produtivo na qual estejam sendo utilizados;
- Os operadores das atividades laboratoriais em todas as fases do exame;
- Os dados relativos aos clientes.

As tecnologias bem sucedidas reduzem os erros nesses estágios, incluem a rastreabilidade na prática clínico-laboratorial e a ênfase na segurança do paciente.

As modernas tecnologias, tais como robótica e sistemas de gerenciamento de informações, também auxiliam a minimizar a possibilidade de erros. Elas melhoram a qualidade e a rastreabilidade do processo analítico laboratorial. Nesse processo a tecnologia da informação tem grande responsabilidade.

As estações de trabalho pré-analíticas permitem automatizar algumas etapas, reduzindo o número de pessoas envolvidas e a quantidade de atividades desenvolvidas, além de facilitar o encaminhamento das amostras e o seu monitoramento. A identificação ao longo de toda a cadeia de produção auxilia no monitoramento dos produtos.

A rastreabilidade dos reagentes na automação total fica facilitada devido ao desenho desses sistemas mais sofisticados, que contêm gerenciadores do inventário de reagentes. Estes têm a possibilidade de armazenamento de insumos, calibradores e material de controle de qualidade *on board*, com posições refrigeradas, o que propicia a integridade da amostra de material biológico e reduz o desperdício de reagentes. Permitindo-se a identificação, a leitura dos números de lotes, por meio de leitores de códigos de barras tipo *scanners*, monitorando a data de expiração de todos os reagentes, da avaliação da sua estabilidade e do seu desempenho, associado ao monitoramento de volume disponível para a execução de análises laboratoriais das amostras provenientes dos pacientes.

De acordo com as recomendações do EURACHEM/CITAC *Guide*<sup>54</sup> o estabelecimento da rastreabilidade para um dado procedimento analítico requer o seguinte: determinação do valor a ser medido, escolha do procedimento de medida e estabelecimento do modelo da equação relevante, provisão de condições para se fazer a medida de maneira correta, escolha de padrões e material de calibração que correspondam ou sejam materiais de referência e a estimativa da incerteza de medição.

## MATERIAIS DE REFERÊNCIA E RASTREABILIDADE DAS MEDIDAS<sup>58,48,54,59</sup>

Os materiais de referência têm um papel significativo no sistema de garantia de qualidade. Eles são necessários para a validação dos procedimentos analíticos. São objetos de comparações interlaboratoriais, auxiliam no estabelecimento da incerteza de medição e asseguram a rastreabilidade.

A norma ABNT NBR NM ISO 17511: 2010<sup>53</sup> especifica como garantir a rastreabilidade metrológica de valores designados a calibradores e materiais de controle, destinados a estabelecer ou verificar a exatidão da medição. Ela trata daqueles elementos que permitem avaliar a exatidão dos resultados obtidos, partindo-se do uso de materiais de referência ou da comparação dos dados produzidos em relação àqueles gerados, empregando-se métodos de referência.

Para produzi-los há uma série de procedimentos a serem desenvolvidos pelos provedores desse tipo de materiais, que vão desde a escolha do material em volume adequado, com preparação prévia, escolha de frascos e etiquetas, avaliação de sua homogeneidade, determinação dos seus componentes, alíquotagem, esterilização, determinação do conteúdo de água, comparação interlaboratorial, análise estatística, emissão de certificados, até os estudos de estabilidade. Esse tipo de material deve ser produzido para todos os ensaios disponíveis. Em sua produção os conceitos de boas práticas devem ser obedecidos. Os materiais de referência podem ser certificados ou não certificados.

Uma das dificuldades de sua preparação reside na grande diversidade de matrizes e na gama de ensaios. Eles podem ser classificados dependendo do tipo de matriz do qual são procedentes: materiais de controle de qualidade, materiais de referência ou materiais de referência secundários. Aqueles livres da matriz são denominados substâncias puras ou soluções padrão.

Entendem-se como materiais de referência primários, ou padrões primários, materiais altamente purificados que podem ser medidos diretamente para produzir uma concentração exata de uma substância conhecida. Assim, os materiais de referência secundários são substâncias que não têm o mesmo nível de pureza dos primários, mas têm certas características químicas ou propriedades físicas e podem ser usados nas dosagens bioquímicas. Sua aplicação está dentro das seguintes atividades laboratoriais: avaliação de um laboratório ou de um analista, rotina de controle de exatidão de desempenho, determinação de parâmetros de validação, acreditação laboratorial, estimativa da incerteza de medição, controle de qualidade laboratorial, rastreabilidade e calibração de equipamentos de medição.

A norma NBR ISO 17511<sup>53</sup> descreve alguns cenários para a rastreabilidade:

- Materiais de referência e de procedimentos de medida de referência estão disponíveis e são rastreáveis ao sistema internacional de unidades. Como exemplos citam-se a glicose e creatinina;
- Materiais de referência e procedimentos de medida de referência estão disponíveis, mas não são rastreáveis ao sistema internacional de unidades;
- O material de referência não está disponível e o procedimento de referência está. Por exemplo, a situação dos fatores de coagulação;
- O material de referência está disponível, mas o procedimento de referência não está. Esse é o caso da transferrina e das imunoglobulinas;
- Materiais de referência e procedimentos de medida de referência não estão disponíveis, como acontece com alguns marcadores tumorais.

As principais vantagens da rastreabilidade dos resultados no laboratório clínico são: uma concordância universal de terminologia, a capacidade de diferentes análises do mesmo mensurando produzirem resultados comparáveis e intervalos de referência padrão em oposição aos intervalos específicos para métodos. Sua aplicação propicia a aplicação das Boas Práticas de Laboratório Clínico, redução de erros analíticos, maior nível de segurança para o paciente e comparação mais objetiva para ensaios de proficiência no desempenho dentro do mesmo grupo.

## VALIDAÇÃO E NOVOS SISTEMAS AUTOMATIZADOS<sup>55,26</sup>

Estudos de validação são frequentemente conduzidos sob circunstâncias específicas, tais como: na introdução de um novo procedimento analítico; na ampliação da aplicação de um procedimento já conhecido, como por exemplo, no uso em outra matriz; quando os resultados do controle de qualidade demonstram que os parâmetros variaram com o tempo; quando um novo equipamento é introduzido na rotina; ou na comparação com um método padrão.

A validação de uma nova tecnologia para análises laboratoriais consiste na realização de uma série de experimentos, com a finalidade de documentar o desempenho do método em relação a exatidão, precisão, linearidade, limite de detecção e de quantificação, intervalo analítico de medidas, estudo de interferentes, além de capacitar os profissionais naquele novo sistema, antes da sua implantação na rotina. Esse tema é discutido no volume I desta coleção<sup>50</sup>.

A análise de desempenho obtida numa validação permite dimensionar os erros presentes, para determinar com segurança se estes afetam ou não os resultados. Em última análise, permite concluir se a nova metodologia funciona da forma esperada e proporciona o resultado adequado.

Para este procedimento deve-se selecionar a metodologia, definir o requisito da qualidade a ser atendido (especificação da qualidade, tratada no capítulo I deste volume), estimar seu erro analítico, comparar os erros obtidos com os especificados e associar aspectos analíticos com os clínicos, para avaliar a correspondência dos dados com o desfecho clínico.

A avaliação de um método requer conhecimentos e habilidades para um bom desempenho técnico, além da utilização correta dos equipamentos que compõem a nova tecnologia em incorporação no laboratório, associadas ao uso de ferramentas estatísticas, que permitam definir a conduta em relação aos resultados obtidos.

A determinação de parâmetros de validação para um procedimento analítico só é possível quando estes podem ser estabelecidos a partir da análise de materiais de referência ou por comparação com resultados obtidos a partir destes<sup>55</sup>.

Após a sua realização, um relatório de avaliação da nova metodologia pode ser produzido, descrevendo-se as características da tecnologia recém-implantada. O exemplo 2 apresenta uma sugestão dos autores para a elaboração desse relatório de avaliação das características do método após a validação ter sido realizada.

## CALIBRAÇÃO<sup>60,61,55</sup>

Um sistema analítico é constituído por equipamento, reagentes, calibradores e material de controle. Resultados quantitativos obtidos a partir dele requerem calibração, a qual é realizada atendendo às especificações de cada metodologia utilizada.

A calibração de um processo químico é uma operação que determina a relação funcional entre o valor medido e a quantidade analítica de uma dada espécie química<sup>9</sup>. Essa relação matemática pode obedecer a uma função de primeiro grau.

Segundo Basques<sup>62</sup>, a calibração corresponde a um conjunto de operações que estabelecem a relação quantitativa entre a resposta de um sistema analítico e os valores de concentração ou atividade de um ensaio. Decorrem desse conceito a sensibilidade analítica do método, o limite de detecção, seu limite de quantificação, a linearidade, o intervalo analítico de medida e o intervalo de relato clínico.

O estabelecimento de um intervalo operacional de trabalho, visando a minimizar as repetições do teste em amostras, com concentrações acima do limite superior do intervalo de referência, também deve ser priorizado<sup>62</sup>.

Padrões são utilizados num sistema analítico para designar um valor numérico à concentração presente em amostras com valores desconhecidos usando as leituras ou respostas analíticas encontradas. O valor estabelecido para o padrão deve ser o mais exato possível, para evitar repercussões indesejáveis no nível de qualidade analítico das dosagens rotineiras.

Suas especificações dependem das aplicações a que se destinam e do tipo de material biológico que será analisado. Devem ser adequadas para o método e para a tecnologia onde serão aplicadas, apresentando respostas semelhantes às amostras analisadas.

Dois características dos padrões são fundamentais: a homogeneidade e a sua estabilidade. Ambas carecem de cuidados especiais, tanto dos fabricantes durante a sua produção, quanto da equipe técnica do laboratório clínico em sua manipulação e no seu armazenamento.

Os calibradores proteicos são preparados a partir de substâncias puras de composição conhecida, substâncias parcialmente purificadas (enzimas e proteínas) ou produtos naturais (soro humano ou bovino). De um modo geral, essas substâncias são combinadas ou tratadas para se obter as concentrações adequadas para a aplicação do material.

Comumente estes materiais apresentam-se na forma liofilizada, o que requer que as boas práticas de manipulação sejam rigorosamente seguidas para a sua reconstituição. A água deve ter grau de pureza adequado para essa diluição, as pipetas empregadas precisam ser calibradas e verificadas periodicamente, a homogeneização deve ser executada de forma não vigorosa e o tempo de espera sugerido pelo fabricante para que o calibrador possa ser utilizado após a sua reconstituição deve ser respeitado.

As críticas em relação ao uso de padrões aquosos em sistemas analíticos automatizados levaram a indústria diagnóstica a desenvolver os denominados multicalibradores. Esse material tem sido elaborado a partir de matriz protéica humana ou de animais, assumindo-se que estes são valorizados frente à materiais de referência secundários. Esse avanço da indústria diagnóstica visa a aproximar as propriedades físico - químicas desses padrões às do material biológico de pacientes.

O número de calibradores a serem empregados depende da resposta do sistema analítico frente a diferentes concentrações do mensurando. Em geral, empregam-se de 2 a 6 níveis de calibradores em sistemas automatizados, dependendo se o sistema analítico é linear ou não linear.

Os sistemas analíticos não lineares são representados graficamente por uma curva, que é descrita por equações que representam as funções polinomial, logarítmica ou exponencial. A quantidade e a concentração dos calibradores são definidas de modo a conferir maior exatidão dos resultados, principalmente nas faixas de concentrações de maior utilidade médica. Por essas características, os pontos de calibração devem compreender toda faixa de trabalho. Importante ressaltar que a alteração dessa quantidade, ou das concentrações, na curva de calibração, após a validação do método implica em comprometimento da sua exatidão.

## INSTALAÇÃO E MANUTENÇÃO DOS EQUIPAMENTOS<sup>63,47</sup>

Os lançamentos e as implementações constantes de novas tecnologias, equipamentos e de novos ensaios laboratoriais requerem que haja uma preocupação dos gestores laboratoriais em avaliar os riscos<sup>64</sup> e criarem mecanismos para evitar determinados tipos de falhas. Em especial dos equipamentos, cujo mau funcionamento pode implicar na ampliação de erros, que eventualmente podem trazer consequências drásticas para os clientes.

A manutenção dos equipamentos de produção laboratorial é um elemento chave tanto para a produtividade<sup>65</sup>, quanto para a qualidade dos produtos. Desse modo, as dimensões da qualidade e da confiabilidade têm se tornado cada vez mais importantes para os consumidores, em especial dos compradores de serviços laboratoriais<sup>66</sup>.

Dos diversos setores da economia, a saúde é considerada um dos mais complexos, em razão da sua missão de assistir, diagnosticar, tratar e reabilitar pessoas que não estejam gozando de sua plena saúde, e também porque exigem o estabelecimento de instalações, equipamentos com gestão específicos e ininterruptos<sup>67</sup>.

Para que o sistema automatizado mantenha-se ativo, operante e confiável as equipes do laboratório devem desenvolver um sistema de gestão eficaz<sup>63</sup>. Este gerenciamento de equipamentos envolve múltiplas etapas. Passando pelo inventário dos equipamentos, inspeções periódicas dos equipamentos, recebimento e instalação dos equipamentos com peças de reposição, codificação e identificação dos novos equipamentos. Preocupando-se com os controles necessários, desde a solicitação do serviço para a manutenção até o retorno do equipamento à operação, bem como os controles da qualidade dos serviços prestados.

Deve haver uma gestão de documentos, tais como os procedimentos operacionais, os manuais e os catálogos; as orientações para a elaboração dos procedimentos de equipamentos e os respectivos registros.

Deve haver um monitoramento do plano de manutenções preventivas e a verificação de eventuais manutenções corretivas no laboratório.

O controle das condições metrológicas, com o acompanhamento das calibrações / verificações, também é parte integrante dessa gestão. Tudo isto deve ser acompanhado por um conjunto de indicadores de desempenho.

Um importante papel do time do laboratório na etapa da implantação dos sistemas automatizados é preparar as instalações para a incorporação destas novas tecnologias (hidráulica, elétrica, umidade, ventilação, conforto térmico), o que se denomina de pré-instalação. Para essa etapa recomenda-se o reconhecimento, por escrito, por parte do fabricante/empresa fornecedora, que todas as exigências feitas na pré-instalação para o funcionamento normal do equipamento foram atendidas, evitando-se reclamações e dissabores. Nessas situações o pessoal deve também acompanhar efetivamente a instalação e obter a aprovação do novo equipamento.

A aceitação depende de uma fase de validação realizada de maneira criteriosa. Os procedimentos e os critérios para a aceitação são específicos de cada tipo de sistema, devendo ser elaborados de acordo com os recursos disponíveis em cada laboratório.

Outro ponto delicado acontece no momento da retirada de equipamentos para a realização de manutenções ou de serviços de calibração, o que requer registros específicos e atenção para as condições vigentes do equipamento a ser retirado e na sua devolução.

## PROCEDIMENTOS, REGISTROS E MANUAIS<sup>53</sup>

Os procedimentos relativos aos equipamentos visam a dar uniformidade operacional<sup>53</sup> e possibilitar o uso e manuseio dos mesmos, de acordo com as instruções dos fabricantes, prolongando a sua vida útil. Devem ser documentos diretos e breves, contendo informações necessárias sobre o equipamento para esclarecer como efetuar-se uma operação segura. Sugerem-se os seguintes tópicos em seu conteúdo:

- Dados de identificação do equipamento;
- Princípio de funcionamento do equipamento: eletrodo íon seletivo, fotometria de chama, quimioluminescência, eletroquimioluminescência, absorbância, cromatografia, nefelometria, fluorescência polarizada, reflectância;
- Operação funcional: detalhamento sobre as atividades cotidianas de uso;
- Condições de calibração do equipamento;
- Itens de verificações relativas às manutenções: diárias, semanais, quinzenais, mensais, trimestrais, semestrais, anuais;
- Critérios para a liberação do equipamento para a rotina de trabalho;
- Resíduos gerados pelo equipamento;
- Necessidades em termos de abastecimento de água;
- Medidas de segurança elétrica;
- Oficina específica de manutenção /calibração;
- Registros específicos;
- Referências bibliográficas.

O exemplo 3 apresenta um modelo de *layout* para esse documento. Para facilitar o gerenciamento das condições de cada equipamento, o laboratório pode criar um prontuário individual, em papel ou eletrônico, correspondente ao histórico do equipamento<sup>47</sup>. O exemplo 4 descreve uma sugestão de registro.

Esse documento contém, além dos dados de identificação, os endereços, números de telefones, endereço eletrônico (e-mail) de contato com os responsáveis e denominação das oficinas ou empresas que realizam serviços de calibração e manutenções, assim como os nomes das pessoas de contato nesses prestadores. O seu conteúdo compreende desde a instalação até a sua substituição. Dele constam as tarefas de manutenção preventiva e corretiva, calibrações, verificações de calibrações, mudanças de local da instalação, atualização de softwares, entre outras. Dessa forma, no histórico do equipamento ficam registrados os incidentes, as avarias, as reparações e intervenções em geral ao longo de todo o seu ciclo de vida.

Os registros das manutenções preventivas e corretivas e das verificações de calibrações podem ser feitos separadamente do histórico. Neste caso denomina-se o registro como Folha de Manutenção de Equipamentos, cujo modelo proposto pelos autores está contido no exemplo 5.

Fontes de informações, tais como manuais de operação, manuais dedicados à equipe de manutenção, material sobre os lançamentos de equipamentos nacionais e internacionais, livros sobre sistemas de gerenciamento em manutenção e folhetos contendo os locais de aquisição de peças de reposição fazem parte da documentação necessária à equipe de manutenção.

## CONDIÇÕES METROLÓGICAS<sup>53,63,47</sup>

A importância da metrologia aplicada à medicina laboratorial vem crescendo no mercado brasileiro. Isso vem se consolidando em decorrência de inovações tecnológicas, da elevada complexidade e sofisticação dos processos laboratoriais, do comprometimento com a qualidade, da necessidade de otimização da produtividade e da elevada competitividade no setor.

Esse conjunto de fatores, associado à maior conscientização do consumidor quanto aos seus direitos, trouxe também preocupações redobradas por parte dos gestores dos laboratórios com a confiabilidade das medições que realizam no dia a dia do laboratório clínico.

Importante relembrar a definição de calibração, como o conjunto de operações que relacionam os valores indicados com aqueles de uma grandeza determinada por um padrão de referência, sempre que se empregam equipamentos de medições.

Quaisquer equipamentos que efetuem medidas no laboratório devem ter asseguradas as suas condições metrológicas, com o uso de padrões rastreáveis, tendo o serviço sido realizado por profissional devidamente habilitado.

## EQUIPAMENTOS CRÍTICOS<sup>43,47</sup>

Um ponto a se destacar na catalogação são os equipamentos críticos ao processo produtivo<sup>68</sup>, cuja determinação é um desafio aos gestores, uma vez que devem ser tratados de forma diferenciada a fim de evitar danos humanos, financeiros e ambientais à empresa, aos colaboradores e à sociedade.

São considerados equipamentos críticos dentro do laboratório aqueles que afetam diretamente a qualidade do produto final e que se tornam gargalos à produção laboratorial, gerando alto custo, com paradas não programadas.

A decisão de estabelecer o conjunto de equipamentos nessa categoria depende de múltiplos critérios<sup>69</sup>, de uma competente coleta de informações, da atribuição da importância que eles têm e da análise da existência de possíveis alternativas para eventuais panes.

Os gestores da manutenção e da produção para estabelecerem o rol de equipamentos críticos para a produção laboratorial seguem alguns critérios, tais como:

- Riscos para a segurança ao ser humano;
- Risco às instalações;
- Riscos ao meio ambiente;
- Perdas de produção;
- Número de equipamentos do processo;
- A disponibilidade de mão de obra e
- A política da empresa.

O ideal para os equipamentos que se encaixam nessa categoria seria haver redundâncias, sejam elas ativas ou passivas<sup>70</sup>. Nesse caso, as Boas Práticas em Laboratórios Clínicos preconizam a realização de estudos de equivalência entre sistemas analíticos similares<sup>33</sup>, pelo menos duas vezes ao ano, empregando-se o mesmo material biológico da rotina. Estes estudos são descritos no volume I desta coleção<sup>50</sup>.

Como a presença de sistemas redundantes é cara e complexa, nem todos os serviços laboratoriais estão capacitados a executá-los. Daí a necessidade de haver os planos de contingências, com os testes simulados para o treinamento dos envolvidos e a verificação de sua eficácia.

O exemplo 6 descreve um modelo, sugerido pelos autores, de lista para equipamentos críticos no laboratório.

## PLANEJAMENTO E CONTROLE DA PRODUÇÃO

As inovações tecnológicas vêm provocando um grande impacto no processamento, no armazenamento e na transmissão de resultados dos exames laboratoriais. A elaboração, a aplicação e a difusão de novas tecnologias fazem parte da missão de todo laboratório clínico, e o acompanhamento desse desenvolvimento tem exigido grandes esforços das equipes para que haja um sistema eficaz de gestão da produção.

Torna-se necessária a estruturação de planos de controle da produção, com o estabelecimento de mecanismos para prover e organizar recursos humanos, materiais e instalações necessários para a ação, definindo-se as melhores formas para controlar as atividades, visando-se à correção de eventuais desvios. Esse conjunto de atividades é denominado Planejamento e Controle da Produção (PCP)<sup>47</sup>.

Esse tipo de planejamento é considerado um elemento decisivo na estratégia dos laboratórios clínicos para enfrentar as crescentes exigências dos consumidores por melhor nível de qualidade, maior variedade de exames e entregas mais confiáveis. Daí a necessidade de se buscar aprimoramentos, tanto de eficácia quanto de eficiência na produção. Os laboratórios devem adaptar-se às condições de mercado, que mudam constantemente, afetando o tempo disponível para a tomada de decisões.

A elaboração do PCP visa a comandar o processo produtivo, transformando informações de vários setores em ordens de produção, exercendo funções de planejamento e controle, de forma a satisfazer os consumidores com produtos e serviços; e os acionistas, com lucros. Planejar a produção significa estruturar e coordenar um conjunto de funções inter-relacionadas, promovendo a sua interação com outros processos, e por isso influenciando a produtividade laboratorial.

Seu objetivo é proporcionar uma utilização adequada dos recursos, de forma que os resultados de exames laboratoriais sejam produzidos por métodos específicos, para atender às necessidades do consumidor.

O PCP é um desdobramento do planejamento estratégico do serviço de medicina laboratorial. As análises das tendências técnicas, das futuras condições de mercado, assim como as possibilidades de expansão do negócio com a respectiva previsão da demanda no futuro, devem ser consideradas na sua elaboração.

Previsões de demanda podem basear-se em fatos observados no passado (previsão estatística) ou em julgamentos de uma ou mais pessoas. Um bom sistema de previsão para ser eficaz deve ter simplicidade de cálculo e habilidade para que rápidos ajustes sejam realizados frente às mudanças que surjam.

Há atualmente uma valorização do papel da produção frente aos objetivos estratégicos da organização, devido:

- À crescente pressão por competitividade no mercado laboratorial;
- Ao desenvolvimento de novas tecnologias de processo e de gestão da área técnica;
- Ao melhor entendimento do papel estratégico que a produção pode e deve ter na busca dos objetivos globais do laboratório.

Pode-se apontar como principais fatores responsáveis pela diferenciação dos PCPs : o tipo de laboratório, o tamanho da empresa, a sua localização e as diferenças entre os sistemas de gestão e as suas estruturas organizacionais.

No PCP o gestor estabelece a previsão dos recursos necessários: infraestrutura, equipamentos, mão de obra especializada, capital para investimentos e estoque.

Denomina-se planejamento de materiais ao levantamento completo das necessidades de materiais para execução do plano de produção. A partir das necessidades apontadas nas listas de materiais, das exigências impostas pelo planejamento e das informações vindas do controle de estoques, procura-se determinar quando, quantos e quais materiais devem ser comprados para que se atinja a meta de produção proposta. Esse plano está intimamente ligado ao gerenciamento de materiais.

Os estoques consomem capital de giro, exigem espaço para estocagem, requerem transporte e manuseio, deterioram, tornam-se obsoletos e requerem medidas de segurança muitas vezes onerosas. Por isso, a sua manutenção pode acarretar um custo muito alto para uma linha de produção. Para minimizar tal efeito, surgem novas formas de aquisições e ou parcerias: *just in time*, comodato, compras conjuntas, entre outras.

Portanto, o planejamento de materiais no serviço no laboratório clínico deve objetivar a redução dos investimentos em estoques e maximizar os níveis de atendimento aos clientes e à produção.

O planejamento e o controle da capacidade laboratorial envolvem as ações para que se possa calcular a carga de trabalho para cada período, objetivando prever se o laboratório estará capacitado para executar um determinado plano de produção e, deste modo, suprir determinada demanda de serviços.

Ao se realizar o planejamento da capacidade da área produtiva, são disponibilizadas informações que possibilitam prever a viabilidade do planejamento de materiais; a obtenção de dados para os planejamentos de capacidade mais precisos no futuro; a identificação de gargalos; o estabelecimento da programação de curto prazo e a estimativa de prazos viáveis para futuros negócios.

O controle da capacidade laboratorial tem a função de acompanhar o nível da produção executada, compará-la com os níveis planejados e executar medidas corretivas de curto prazo, caso estejam ocorrendo desvios significativos.

Os objetivos da programação da produção são: aumentar a utilização dos recursos, reduzir o estoque em processo e os atrasos no término do trabalho. A programação determina o prazo para que as atividades sejam cumpridas, podendo ocorrer em várias fases das atividades da produção. Ela acontece com base em informações, tais como:

- Disponibilidade de equipamentos;
- Matérias-primas;
- Número de colaboradores atuantes;
- Processo de produção com seus tempos de processamento;
- Prazo;
- Prioridades.

Os índices de eficiência, gerados pela comparação dos níveis de produção executados com aqueles planejados, permitem determinar a precisão do planejamento, o desempenho de cada área e do sistema como um todo. Novos paradigmas produtivos estão sendo introduzidos com os modernos sistemas de automação laboratorial, quais sejam: qualidade, flexibilidade e integração.

A flexibilidade é a capacidade de o sistema de produção responder eficazmente às mudanças não planejadas. Elas podem ocorrer na demanda por produtos, no fornecimento de insumos ou no processo produtivo propriamente dito. A sua associação com a redução dos tempos de preparação de equipamentos permite maior adaptabilidade às mudanças de curto prazo e auxilia na obtenção de ganhos de produtividade. Mendes<sup>63,47</sup> enfatiza que, em laboratórios hospitalares, essa demanda por serviços de alta qualidade, com tempos de expedição cada vez mais curtos, fazem com que esta flexibilização seja um grande desafio para os gestores da produção.

O exemplo 7 apresenta um modelo de planejamento e controle da produção laboratorial sugerido pelos autores.

## OBJETIVOS DA QUALIDADE<sup>32,34,17,18,31</sup>

O estabelecimento de objetivos de qualidade<sup>17,31</sup> deve ser efetuado entre a equipe do laboratório e o provedor da solução de automação com o propósito de evitar erros com a solicitação de uma nova amostra de material biológico, reduzir o volume de amostra, possibilitar o monitoramento ao longo de todo o processo, favorecer a preservação da amostra, diminuir o manuseio do material, localizar e promover a contenção dos riscos e perigos com os materiais biológicos, gerar um menor consumo de tubos por paciente e dar oportunidade ao laboratório de trabalhar sem o uso de listas de trabalho em papel.

Esses objetivos podem ser aplicados às várias etapas do manuseio das amostras:

- Dispositivos para o transporte de amostras: controle do acesso de amostras, proteção contra quebra e fuga, separação entre amostras e documentos, fácil descontaminação, estabilidade térmica, monitoramento, rastreabilidade e limitação de tempo.
- Centrífugas automatizadas: rastreabilidade (rotor, velocidade, duração, e temperatura), biossegurança, (isolamento da área, tampas fechadas para os rotores, evitando-se os aerossóis), detecção automática para a possível quebra de tubos, antes do manuseio pelo braço robótico, fácil descontaminação.
- Detecção de características de amostras: detecção de volume, presença de bolhas, coágulos, hiperlipemia, hemólise e material icterico.

- Aliquotagem de amostras: diferenciação para tamanhos distintos de tubos, verificação da identificação antes do preparo da alíquota, prevenção de *Carryover*<sup>32,34</sup> por ponteiras ou dispositivos para fluidos e compatibilidade com amostras estocadas. O atendimento dessas metas sob o enfoque dos sistemas analíticos automatizados envolve:
- Carregamento de amostras: controle sobre a situação da amostra e a sua destinação para qual estação de trabalho, detecção de possível falsa identificação e história do paciente.
- Controle da estação de trabalho, incluindo-se: equipamento (procedimentos operacionais e registros associados), reagentes (estocagem de reagentes, calibradores, controles, rastreabilidade), controle das condições ambientais (temperatura e umidade) e controle das especificações da água reagente.
- Controle de qualidade: especificações analíticas de qualidade, práticas de controle interno, ensaios de proficiência e monitoramento do desempenho dos métodos.
- Sistema de Comunicação<sup>18,31</sup>: a combinação de sistema digital e tecnologias de comunicação tem resultado na interconectividade de computadores na mesma unidade ou remotamente. No que se refere às informações de pacientes, devido à facilidade atual, deve-se considerar como alvos principais:
  1. **Confiança**: certeza de que os resultados serão entregues conforme o contratado, ou seja, na data e horário combinados.
  2. **Confidencialidade**: acesso restrito aos resultados mediante senhas específicas.
  3. **Aspectos éticos**: diz respeito ao tipo de informação que deve ser transmitido para o sistema, definindo-se quando a comunicação pode ser via carta ou pessoalmente.

## CONCLUSÃO

O controle de processos automatizados requer um bom planejamento, equipamentos e insumos obedecendo às boas práticas de engenharia e fabricação, com instalações dentro das especificações do fabricante.

Como um dos requisitos primordiais exigem-se competências específicas dos trabalhadores envolvidos, condições de saúde, segurança e ambientais adequadas à complexidade das tarefas.

Associa-se ao estabelecimento de objetivos e metas para a fase analítica do exame laboratorial, um monitoramento rigoroso e permanente, sob supervisão atenta e compromissada com a melhoria do processo e alinhada com o planejamento estratégico institucional.

O atendimento das necessidades, das expectativas e anseios dos clientes (sejam eles médicos, pacientes ou fontes pagadoras) é uma obrigação dos laboratórios clínicos que realizam suas atividades com de excelência.

Estes necessitam, para os seus materiais biológicos colhidos, resultados corretos, confiáveis, emitidos com eficiência, após a sua realização dentro das melhores práticas, para que diagnósticos sejam estabelecidos, o monitoramento terapêutico possa ser feito e as doses de drogas sejam ajustadas.

# EXEMPLO 1 VERIFICAÇÃO DE RASTREABILIDADE

<b>Identificação</b> Nome do verificador _____ Nome do aprovador _____ Unidade verificada _____ Data _____ Data _____	
<b>Materiais Biológicos/Pacientes</b>	<b>Equipamentos</b>
<b>Produtos Adquiridos</b>	<b>Operadores</b>
<b>Análise crítica da verificação/Medidas tomadas</b>	
Assinatura _____	

## EXEMPLO 2

# AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DE UM MÉTODO APÓS VALIDAÇÃO

DESCRIÇÃO METODOLÓGICA
DESCRIÇÃO DO SISTEMA AUTOMATIZADO EMPREGADO
PROGRAMAÇÃO DO EQUIPAMENTO
CALIBRAÇÃO
CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO
Precisão Intraensaio:
Precisão Interensaio:
Precisão entre sistemas analíticos:
Estudo de estabilidade da amostra:
Estudo de Recuperação:
Estudo de Linearidade:
Estudo de Carryover:
Estudo de Interferentes:
Erro Total:
CONCLUSÃO
Data _____ Elaborado por _____ Rubrica _____

## EXEMPLO 3

# ITENS DO PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

### 1. OBJETIVO

### 2. PRINCIPIO DE FUNCIONAMENTO DO EQUIPAMENTO

### 3. ABREVIATURAS/DEFINIÇÕES

### 4. DESCRIÇÃO

- Operação funcional: detalhamento sobre as atividades cotidianas de uso
- Condições de calibração do equipamento
- Itens de verificações relativas à manutenção
- Critérios para a liberação do equipamento para a rotina de trabalho
- Resíduos gerados pelo equipamento
- Necessidade de abastecimento de água
- Medidas de segurança elétrica

### 5. MANUTENÇÃO E CALIBRAÇÃO

### 6. REGISTROS

### 7. DOCUMENTOS A CONSULTAR

### 8. ANEXOS

## EXEMPLO 4

# HISTÓRICO DE EQUIPAMENTOS

<b>Identificação</b>			
N° equipamento: _____			
Nome: _____		Marca: _____	Modelo: _____
N° de série: _____		Voltagem: _____ V	Corrente Elétrica: _____ A
Frequência: _____ Hz		Consumo Máximo: _____	Potência: _____ W
Data de aquisição/chegada do equipamento: _____			
<b>Localização</b>			
<b>Descrição do Equipamento</b>			
Dimensões: _____			
Peso: _____			
Características gerais: _____			
<b>Parceiros comerciais</b>			
Representante distribuidor: _____			
Manutenção corretiva (Nome/Fone/Fax/e-mail/endereço): _____			
Manutenção preventiva (Nome/Fone/Fax/e-mail/endereço): _____			
	<b>Periodicidade</b>	<b>Quem executa (Função)</b>	
	Diário		
	Semanal		
	Quinzenal		
	Mensal		
	Bimestral		
	Semestral		
	Anual		





## EXEMPLO 7

# PLANEJAMENTO E CONTROLE DE PRODUÇÃO LABORATORIAL

Período:

Responsável:

- Previsão de produção para o período:
- Previsão de produtividade para o período (exames /hora homem trabalhada):
- Previsão de faturamento para o período (R\$):
- Previsão de gastos para o período (R\$):
- Plano de Produção da linha de automação X para o dia ww/xx/2011
- Programação do número de trabalhadores
- Programação dos turnos de trabalho
- Programação de estoques para o período
- Programação de controles para o período
- Programação de utilização dos equipamentos que compõem o sistema de automação
- Programação para o consumo de água
- Programação para o consumo de energia elétrica
- Acompanhamento da manutenção dos equipamentos
- Acompanhamento da qualidade da produção
- Acompanhamento da quantidade de exames produzidos X resultados expedidos
- Acompanhamento do material biológico processado e armazenado
- Acompanhamento dos resíduos gerados
- Avaliação de retrabalho
- Avaliação de novas coletas
- Avaliação de pendências
- Reprogramações requeridas

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FELDER, R.A. Modular workcells: modern methods for laboratory automation. *Clin Chim Acta*, v.278, p.257-267, 1998.
2. JAMES, A.T.; MARTIN, A.J.P. Separation and identification of methyl esters of saturated and unsaturated fatty acids from n - pentanoic to octadecanoic acids. *Analyst*, v.77, p.915,1952.
3. MOCARELLI, P; et al . *Journal of Automated Methods and Management in Chemistry*, v.2008, p.14.
4. SARKOZI, L.; SIMSON, E.; RAMANATHAN, L. The effects of total laboratory automation on the management of a clinical chemistry laboratory. Retrospective analysis of 36 years. *Clin Chim Acta*, v.329, p.89-94, 2003.
5. SASAKI, M.; KAGEOKA, T.; OGURA, K.; KATAOKA, H.; UETA, T.; SUGIHARA, S. Total laboratory automation in Japan past, present and the future. *Clin Chim Acta*, v.278, p. 217-227,1998.
6. SASAKI, M.; SUGIURA,T. Does the future shine bright for TLA? *Journal of Association for Laboratory Automation*, v.5, issue 3, p.40-43, July, 2000.
7. WING, A.K. Laboratory Automation and optimization: the role of architecture. *Clin Chem*, v.46, n.5, p.784-791, 2000.
8. MIDDLETON, S.R. Developing an automation concept that is right for your laboratory. *Clin Chem* v.46, n.5, p.757-763, 2000.
9. VESPER, H.W.; THIENPONT, L.M. Traceability in laboratory medicine. *Clin Chem*, v.55, n.6, p.1067-1075, 2009.
10. MELANSON, S.E.F.; LINDEMAN, N.I.; JAROLIM, P. Selecting automation for the clinical chemistry laboratory. *Arch Pathol Lab Med*, v.131, July, p.1063-1069, 2007.
11. BOYD, J.C.; FELDER, R.A.; SAVORY, J. Robotics and the changing face of the clinical laboratory. *Clin Chem*.v.42, n.12, p.1901-1910, 1996.
12. CHAN, R.W.Y.; SZETO, C.C. Advances in the clinical laboratory assessment of urinary sediment. *Clinica Chimica Acta*, v.340, p.67-78, 2004.
13. DELANEY, M.F. Chemometrics (Review). *Anal Chem*, v.56, p.262-277,1984.
14. DEMING, S.N. Chemometrics: an overview. *Clin Chem*, v.32, p.1702-1706,1986.
15. FRANK, I.E.; KOWALSKI, B.R. Chemometrics (Review). *Anal Chem*, v.54, p.232-243,1982.
16. HOFFMANN, G.E. Concepts for the third generation of laboratory systems. *Clin Chim Acta* v.278, p.203-216, 1998.

17. NCCLS. Laboratory Automation: Systems Operational Requirements, Characteristics, and Information Elements; Approved Standard. NCCLS document
18. AUT04-A (ISBN 1-56238-431-7. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2001.
19. RIN, G.D. Pré-analytical workstations: A tool for reducing laboratory errors. *Clinica Chimica Acta*, v.404, p.68-74, 2009.
20. SIMUNDIC, A.M.; et al. Comparison of visual vs automated detection of lipemic, icteric and hemolyzed specimens: can we rely on human eye? *Clin Biochem Lab Med*, v.4, n.11, p.1351-1365, 2009.
21. DIMESKI, G.; CARTER, A. Rare IgM interference with Roche/Hitachi Modular glucose and GGT methods in heparin samples. *Clin Chem*, v.51, n.11, p.2202-2204, 2005.
22. HINCKLEY, C.M. Defining the best quality control systems by design and inspection. *Clin Chem*, v.43, n.5, p.873-879, 1997.
23. KAILAJARVI, M., et al. Reminders of drug effects on laboratory test results. *Clin Chem*, v.46, n. 9, p.1395-1400, 1990.
24. LYON, A.W.; BASKIN, L.B. Pseudohyponatremia in a myeloma patient: direct electrode potentiometry is a method worth its salt. *Lab Med*, v.34, p.357-360, 2003.
25. NAUTI, A.; et al. Paraprotein interference in an assay of conjugated Bilirubin. *Clin Chem*, v.51, n.6, p.1076-1077, 2005
26. NCCLS. Laboratory Automation: Communications with Automated Clinical Laboratory Systems, Instruments, Devices, and Information Systems; Approved Standard-Second Edition. CLSI document AUTO03-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
27. SEABERG, R.S.; STALLONE, R.O.; STATLAND, B.E. The role of total laboratory automation in a consolidated laboratory network. *Clin Chem*. v.46, n.5, p.751-756, 2000.
28. SKEGGS JR, L.T. An automatic method for colorimetric analysis. *Am. J. Clin Pathol*, v.28, p.311-322, 1957.
29. SÖDERBERG, J.; et al. Haemolysis index - an estimate of preanalytical quality in primary health care. *Clin Chem Lab Med*, v.47, n.8, p.940-944, 2009.
30. YOUNG, D. Laboratory automation: smart strategies and practical applications. *Clin Chem*, v.46, n.5, p.740-745, 2000.
31. SONNTAG, O. Quality in the laboratory diagnostics: from theory to practice. *Biochemia Medica*, v.20, n.2, p.147-153, 2010.
32. ARMBRUSTER, D.A.; ALEXANDER, D.B. Sample to sample carryover: A source of analytical laboratory error and its relevance to integrated clinical /immunoassay systems. *Clinica Chimica Acta*, v.373, p.37-43, 2006.

33. DARBY, D.; BROOMHEAD, C. Interference with serum indices measurement, but not chemical analysis, on the Roche Modular by Patent Blue V. *Annals of Clinical Biochemistry*, v.45, p.289-292,2008.
34. HAECKEL, R. Proposals for the description and measurement of carry-over effects in clinical chemistry. *Pure Appl Chem*, v.63, p.302-306,1991.
35. JI, J.Z.; MENG, Q.H. Evaluation of interference of hemoglobin, bilirubin, and lipids on Roche Cobas 6000 assays. *Clin Chimica Acta*, v.412, p.1550-1553, 2011.
36. LIPPI, G.; et al. Haemolysis :an overview of leading cause of unsuitable specimens in clinical laboratories. *Clin Biochem Lab Med*, v.46, n.6, p.764-772, 2008.
37. LIPPI, G.; et al. Recommendations for detection and management of unsuitable samples in clinical laboratories. *Clin Biochem Lab Med*, v.45, n.6, p.728-73,2007.
38. LIPPI, G; PLEBANI, M. The importance of incident reporting in laboratory diagnostics. *Scand J Clin Lab Investigation*, v.69, n.8, December, p.811-814, 2009.
39. LOPIS, M.A.L.; et al. Quality Assurance in the Preanalytical Phase. Applications and Experiences of Quality Control p.185-2003. Disponível em: [http://www.intechopen.com/source/pdfs/14842/InTechquality\\_assurance\\_in\\_the\\_preanalytical\\_phase.pdf](http://www.intechopen.com/source/pdfs/14842/InTechquality_assurance_in_the_preanalytical_phase.pdf)
40. SMORGORZEWSKA, A.; et al. Paraprotein interference in automated chemistry analyzers. *Clin Chem*, v.50, n.9, p.1691-1693,2004.
41. TRUCHAUD, A.; et al. New tools for laboratory design and management. *Clin Chem*, v.43, n.9, p.1709-1715, 1997.
42. KAY, J. Technology to improve quality and accountability. *Clin Chem Lab Med.*, vol.44, n.6, p.719-723, 2006.
43. SHEPARD, J.; et al. Use of haemolysis index to estimate potassium concentration in in-vitro haemolysed serum samples. *Clin Biochem Lab Med*, v.44, n.7, p.877-879,2006.
44. PLEBANI, M.; LIPPI, G. Hemolysis index: quality indicator or criterion for sample rejection? *Clin Biochem Lab Med*, v.47, n.8, p.899-902, 2009.
45. CEMBROWSKI, G.S. Thoughts on quality-control systems: a laboratorian's perspective. *Clin Chem*, v.43, n.5, p.886-892, 1997.
46. HARMENING, D.M.; traduzido por ANDRIOLO, A.; FERREIRA, C.E.S.; SUMITA, N.M. Administração de laboratórios: princípios e processos. 2ª ed. São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora Ltda, 2009.
47. MENDES ME; GARTNER MT; SUMITA N.M.; SÁNCHEZ, P.B. Gestão por processos no Laboratório Clínico. Uma abordagem Prática. São Paulo: EPR Editora, 2007.

48. ARMBRUSTER, D.; MILLER, R.R. The Joint Committee for Traceability in laboratory medicine (JCTLM): a global approach to promote the standardisation of clinical laboratory test results. *Clin Biochem Rev*, v.28, August, p.106-113, 2007.
49. BOYD, J.C.; YOUNG, D.S. Automation in the clinical laboratory. In: BURTIS, C.A; ASHWOOD, E.R. *Tietz textbook of Clinical Chemistry*. 3th edition, Philadelphia, PE: WB Saunders Company, 1999. Chap 10; p.226-261.
50. OLIVEIRA, C.A.; MENDES, M.E. *Gestão da fase analítica do laboratório como assegurar a qualidade na prática*. 1.ed. Rio de Janeiro: Controllab, 2010.
51. ABNT ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. ISO 31000:2009, *Gestão de riscos - Princípios e diretrizes*.
52. ADAMS, F. Traceability and analytical chemistry. *Accred Qual Assur*, v.3, p.308-316, 1998.
53. ABNT ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR NM ISO 17511 *Produtos médicos para uso em diagnóstico in vitro – Medição de quantidades em amostras biológicas – Rastreabilidade metrológica de valores designados a calibradores e materiais de controle*, 2010.
54. EURACHEM/CITAC *Guide:Traceability in chemical measurements; A guide to achieving comparable results in chemical measurement*, 2003.
55. KONIECZKA, P.The role of and the place of method validation in the quality assurance and quality control (QA/QC)system. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*,v.37, p.173-190,2007.
56. PRIVETT, B.J.; JAE HO SHIM, J.H.; SCHOENFISCH, M.H. Electrochemical sensors. *Anal. Chem.*,v.80, n.12, p.1499, 2008.
57. REICHSTEIN, E. The importance of preanalytical factors in Immunodiagnostic testing. Disponível em: [http://www.medical.siemens.com/siemens/en\\_GLOBAL/gg\\_diag\\_FBAs/files/tech-report/sample\\_handling/ZB215-A.pdf](http://www.medical.siemens.com/siemens/en_GLOBAL/gg_diag_FBAs/files/tech-report/sample_handling/ZB215-A.pdf). Consultado em 23 de junho de 2011.
58. ABNT ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR ISO 9000:2005 *Sistemas de gestão da qualidade – Fundamentos e vocabulário*
59. VERMEER, H.J.; THOMASSEN,E.; DE JONGE,N. Automated processing of serum indices used for interference detection by the laboratory information system. *Clin Chem*, v.51, n.1, p.244-247, 2005.
60. DANZER, K.; CURRIE, L.A. Guidelines for calibration in analytical chemistry Part 1. Fundamentals and single component calibration. (IUPAC Recommendations 1998. *Pure Appl. Chem.*, v.70, n.4, p.993-1014, 1998.
61. CZABAN, J.D. *Eletrochemical sensors in clinical chemistry: yesterday, today and tomorrow*. *Anal.Chem*, v.57, p.1917-1920, 1985.

62. BASQUES, J.C.A. Usando Controles no Laboratório Clínico, nº13, ano 19, 1998. Disponível em: <http://www.labtest.com.br/publicacoes/publicacoeslabtest>. Acesso em 25 de junho de 2011.
63. MENDES ME. Gerenciar equipamentos para reduzir prazos e custos. Boletim ControlLab Qualifique; v.28, Jan Fev Mar, 2010.
64. ABNT ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS NBR ISO 9001 Sistemas de gestão da qualidade - requisitos. Rio de Janeiro, 2008.
65. MONCHY, François. A Função Manutenção – Formação para a Gerência da Manutenção Industrial. São Paulo: Editora Durban, 1989.
66. CLAUSING, D. 1994. The design. In: Total quality development : a setp-by-step guide to worldclass concurrent engineering. 2. ed., Nova Iorque, The American Society of Mechanical Engineers. Cap. 5, p. 175-273.
67. LUCATELLI, MV. Proposta de aplicação da manutenção centrada em confiabilidade em equipamentos médico-hospitalares, Florianópolis, 2002. Tese (Doutorado em Engenharia Elétrica) - Centro Tecnológico, Universidade Federal de Santa Catarina.
68. KARDEC, A.; NASCIF, J. Manutenção: função estratégica. 2.ed. Rio de Janeiro: Qualitymark, 2001.
69. HELMANN, D. Practical factors for successful technology adoption. Disponível em: [http://www.createandsustain.com/download/practical\\_factors\\_for\\_successful\\_technology\\_adoption.pdf](http://www.createandsustain.com/download/practical_factors_for_successful_technology_adoption.pdf). Acesso em 26 de maio de 2011.
70. BLANCHARD, B.S. e FABRYCKY, W.J. – Systems Engineering, and Analysis, 3rd Edition, Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1998.



## Capítulo 5

# ÁGUA REAGENTE

A água é um recurso natural essencial à vida e é fundamental que o processo de gestão desse precioso elemento busque máximas eficiência e eficácia na sua utilização.

No laboratório clínico, em razão das suas propriedades físico-químicas peculiares, é possível realizar um controle efetivo da sua qualidade, através da mensuração de alguns parâmetros, tais como a condutividade, a resistividade, a medida do pH e o grau de dureza.

As aplicações da água no laboratório vão desde a sua utilização na lavagem de vidrarias, passando por diluições, pelo preparo de soluções, pela reconstituição de reagentes e materiais de controle, até o seu uso em sofisticadas técnicas para estudo molecular, para análises cromatográficas ou por espectrometria de massas, entre outros.

Este capítulo propõe-se a discutir o papel da água, enquanto reagente de grande importância para o laboratório clínico, apresentando as principais metodologias para a purificação e os respectivos fundamentos. Os métodos abordados serão o abrandamento, a adsorção com carvão ativado, a filtração, a destilação, a deionização, a eletrodeionização, a fotooxidação por sistema ultravioleta, a osmose reversa, a microfiltração e a ultrafiltração. Além disso, serão apresentados os critérios para escolha do método de purificação adequado para as diferentes aplicações técnicas, as suas vantagens e as desvantagens.

É oportuno ressaltar que uma tecnologia utilizada isoladamente não é efetiva na remoção de todos os tipos de contaminantes. Há necessidade de se combinar diferentes métodos de purificação para se obter o efetivo tratamento da água para uso laboratorial.

Os principais contaminantes presentes na água e as repercussões na rotina do laboratório clínico também serão discutidos, incluindo-se: material particulado e colóide, substâncias inorgânicas e gases dissolvidos, compostos orgânicos dissolvidos, microrganismos com seus subprodutos (pirogênios).

Entre as novas tendências no estudo da água reagentes, destaca-se a questão da validação e revalidação do sistema de purificação de água. Processos esses que serão detalhados neste texto, incluindo-se um fluxo para elaboração de um plano de validação/revalidação e obtenção dos respectivos relatórios.

Os procedimentos adequados de coleta e transporte das amostras da água, para fins de controle da qualidade, são apresentados como uma atividade de elevada criticidade para avaliação da água, e da tecnologia de purificação empregada para sua obtenção. Os mecanismos empregados para a realização do controle da qualidade da água reagente também serão discutidos.

Finalmente, serão descritas as especificações de qualidade da água, segundo o *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), para aplicação nos laboratórios clínicos.

Espera-se que o texto contribua para auxiliar o leitor na elucidação das dúvidas em relação ao uso da água reagente, particularmente no que tange à definição da especificação mais adequada para cada tipo de aplicação dentro do laboratório.

## ASPECTOS AMBIENTAIS E O USO DA ÁGUA NO LABORATÓRIO

A água é um recurso natural essencial à vida, renovável, mas finito, com repercussões socioeconômicas. Assim, é necessário que seja utilizada de modo sustentável no processo produtivo laboratorial. A gestão do seu ciclo de vida dentro do laboratório tem por objetivo alcançar a eficiência e a eficácia no seu uso, além de conter desperdícios. Ao estimular a equipe do laboratório no seu uso consciente e racional, associando-se atitudes inteligentes, implanta-se uma filosofia rumo à preservação e à redução de impactos ambientais negativos. O processo de purificação consome grande quantidade de água, e resulta na geração de produtos que podem ser reutilizados.

Na prática laboratorial, a água é o reagente mais utilizado, contribuindo como um elemento importante para o desenvolvimento e a qualidade do laboratório. Como um produto essencial, para que exames confiáveis sejam gerados, ela deve ser rigorosamente monitorada em suas características, visando a reduzir possíveis falhas em seu ciclo de vida. Uma vez definidas as especificações da água reagente para cada aplicação no laboratório clínico, devem-se avaliar os custos envolvidos na manutenção do processo de purificação para obtenção de cada tipo de água, bem como no controle da qualidade, fatos que repercutem diretamente nos vários aspectos do negócio, inclusive o econômico.

## PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DA ÁGUA

### NATUREZA DA MOLÉCULA

A água é uma substância polar, com distribuição desigual da densidade de elétrons. A atração eletrostática, entre as cargas positivas parciais dos átomos de hidrogênio e a carga negativa parcial do átomo de oxigênio, resulta na formação de uma ligação denominada pontes de hidrogênio. Tais ligações permitem a união entre as suas moléculas.

As diversas propriedades da água, como a temperatura de vaporização, a forte tensão superficial, o alto calor específico e a sua propriedade como solvente, são devidas às ligações de hidrogênio.

Em função da natureza química da sua molécula, as propriedades físico-químicas da água diferem muito de outras substâncias, caracterizando-a como um constituinte fundamental dos seres vivos e do meio que os condiciona.

A água ocorre nos três estados da matéria (sólido, líquido, gasoso), sob condições atmosféricas restritas.

No estado líquido, uma de suas propriedades mais importantes é a capacidade de dissolver substâncias polares ou iônicas para formar soluções aquosas de grande estabilidade. Nisso consiste o fenômeno da hidratação dos íons, o qual promove a dissolução da substância iônica, ou seja, as forças existentes entre os cátions e ânions no sólido são substituídas por forças entre a água e os íons.

### CONDUTIVIDADE

A água tem um forte poder de dissociação, isto é, pode separar o material dissolvido em íons carregados eletronicamente. A dissolução de eletrólitos em água aumenta a sua condutividade e, dependendo da concentração de eletrólitos totais dissolvidos, pode conferir características eletroquímicas que tornam a solução altamente corrosiva.

A condutividade é a capacidade da água em conduzir corrente elétrica, envolvendo a mobilidade eletroquímica dos íons hidrogênio. Quanto maior a condutividade, maior é a quantidade de íons presentes na solução.

A medida da condutividade é realizada por equipamentos denominados condutivímetros. Trata-se de um dispositivo para o controle da qualidade da água no laboratório, tendo como a unidade de medida o Mohm x cm<sup>-1</sup>.

A água pura apresenta um baixo valor teórico de condutividade de 0,0055 Mohm x cm<sup>-1</sup> a 25°C, face à sua fraca ionização (  $H_2O \rightarrow H^+ + OH^-$  ). O seu coeficiente de dissociação é de 10<sup>-14</sup> a 25°C.

Quando o pH da água situa-se entre 6,5 e 8,5 observa-se uma relação aproximada entre condutividade (em Mohm x cm<sup>-1</sup>) e a quantidade de eletrólitos totais dissolvidos na água, conforme descrito na [tabela 1](#):

Condutividade (Mohm x cm <sup>-1</sup> )	Eletrólitos dissolvidos (ppm)
Menor do que 1000	0,68 x condutividade
De 1000 a 4000	0,75 x condutividade
De 4000 a 10000	0,82 x condutividade

## RESISTIVIDADE

A resistividade é uma propriedade física utilizada na caracterização elétrica de uma substância. Ela expressa a resistência sofrida pelos portadores de carga, sujeitos à ação de um campo elétrico, ao atravessarem de um ponto a outro em um determinado "corpo", sendo dependente das dimensões e do tipo de material do qual o corpo é constituído<sup>1</sup>.

Unidade de medida da resistividade é Siemens/cm.

A resistividade obedece à lei de Ohm ( $U = R \times i$ ). Onde a corrente elétrica (i) no interior do material varia linearmente com a tensão aplicada (U), sendo a resistência elétrica (R) a constante de proporcionalidade entre essas duas grandezas. Um material é considerado como resistor quando seu valor for igual a 1.

A resistividade é a função recíproca da condutividade, ou seja, são grandezas inversamente proporcionais.

## pH

É a medida de concentração de íons H<sup>+</sup> presentes na solução. A medida do pH é uma das características de qualidade da água. Sua determinação é realizada a 25°C, utilizando-se um equipamento denominado pHmetro. Quando a água está contaminada, por deterioração após estocagem incorreta, por contaminação bacteriana ou substâncias orgânicas, o pH é um bom indicador.

## DENSIDADE

A densidade de uma substância é definida pela razão entre a massa e o seu volume. Os sólidos apresentam maiores densidades que os líquidos e os gases. Em geral, com o aumento da temperatura da substância, a sua densidade decresce.

A água pura é a única substância que apresenta uma densidade maior quando se encontra no seu estado líquido. Essa particularidade deve-se às ligações de hidrogênio existentes entre as suas moléculas, que na fase sólida formam uma estrutura ordenada, aberta e estável.

A água na fase líquida, em baixas temperaturas, apresenta uma densidade mais alta que na fase sólida. As variações de densidade explicam a formação do gelo na superfície dos lagos e não na parte submersa. As variações de densidade em função da temperatura explicam ainda os movimentos de agitação das águas dos lagos durante as estações.

## CAPACIDADE TÉRMICA

A capacidade térmica, ou calor específico, é a quantidade de calor necessária para elevar a temperatura de 1g de uma determinada substância, cuja unidade de medida é a caloria. A capacidade térmica da água pura é de 1cal/°C. À pressão atmosférica, a água tem ponto de ebulição de 100°C e de fusão de 0°C, com calor de vaporização de 1000J/mol a 100°C.

## MATERIAIS DISSOLVIDOS NA ÁGUA

Na água, há gases dissolvidos que incluem nitrogênio, oxigênio, dióxido de carbono, hidrogênio, argônio, neônio e hélio. Há alguns elementos traços presentes na água, como manganês, chumbo, mercúrio, ouro, iodo e ferro.

## DUREZA

A dureza de uma água é a medida da sua capacidade de precipitar sabão, isto é, nas águas duras os sabões transformam-se em complexos insolúveis, não formando espuma até que o processo se esgote. É causada pela presença de cálcio e magnésio, principalmente, além de outros cátions como ferro, manganês, estrôncio, zinco, alumínio, hidrogênio, associados aos ânions carbonato (mais propriamente bicarbonato, que é mais solúvel) e sulfato, principalmente. Outros ânions como nitrato, silicato e cloreto também podem produzi-la. Esta propriedade é adquirida na passagem da água pelo solo. Para o abastecimento público de água, o problema se refere inicialmente ao consumo excessivo de sabão nas lavagens domésticas. Há também indícios da possibilidade de um aumento na incidência de cálculo renal em cidades abastecidas com águas duras, o que traduz um efetivo problema de saúde pública.

A Portaria n° 1.469/2000 do Ministério da Saúde estabelece os procedimentos e as responsabilidades relativas ao controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade, dando também outras providências. Entre elas, a de limitar a dureza em 500 mg/L de CaCO<sub>3</sub> como padrão de potabilidade. Para o abastecimento industrial, a grande dificuldade da presença de dureza nas águas está no seu uso em sistemas de água quente, como caldeira.

No processo de tratamento da água, a dureza é expressa em concentração equivalente ao carbonato de cálcio (mg/L).

Ela pode ser designada de várias maneiras:

- Dureza total: soma da concentração de todos os íons responsáveis pela dureza;
- Dureza devida a carbonatos: parcela relacionada à presença de sais na forma de carbonatos (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, CaCO<sub>3</sub>);
- Dureza devida a não carbonatos: parcela devida a sais diferentes como sulfato de cálcio, cloreto de cálcio, sulfato de manganês e cloreto de manganês.

A análise da dureza da água consiste na titulação com uma solução padrão de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), que forma íons complexos muito estáveis com o cálcio e o magnésio ou outros íons responsáveis pela dureza.

A [tabela 2](#) descreve a classificação da água quanto a sua dureza.

Classificação	Dureza (mg CaCO <sub>3</sub> / L)
Branda	< 75
Dureza Moderada	76 - 150
Dura	151 - 300
Muito Dura	> 300

## APLICAÇÕES DA ÁGUA REAGENTE NO LABORATÓRIO CLÍNICO

No laboratório, a água tem múltiplas aplicações, entre elas a de ser um reagente químico purificado. Ela pode ser utilizada na preparação de soluções ácidas e básicas, de tampões e padrões. É útil na reconstituição de reagentes, calibradores e materiais de controle. Ela é um fator crítico de sucesso seja na produção de corantes ou nas colorações em geral do laboratório. É empregada em: titrimetria, em brancos de reações, no preparo de soluções de enxágue e na alimentação de analisadores automatizados para as diluições em reações, que estão acima do intervalo analítico de medida e na higienização de cubetas e *probes*.

Em microbiologia, sua utilização ocorre na confecção de meios de cultura, na coloração de lâminas para a bacterioscopia e no processo de autoclavagem.

Na parasitologia, é essencial para a preparação de várias metodologias na identificação de parasitas e/ou protozoários em geral.

O desenvolvimento de metodologias específicas, como cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), espectroscopia de massa e espectrofotometria de absorção atômica, também utiliza água como reagente. Nessas metodologias, assim como em cromatografia gasosa, eletroforeses, técnicas fluorométricas para análises de substâncias orgânicas e em pesquisas envolvendo cultura de tecidos, é importante utilizar água isenta de contaminantes orgânicos.

As análises por eletrodo íon seletivo, por exemplo, para cálcio iônico, sódio, potássio, cloretos, requerem o uso de água com baixas concentrações eletrolíticas (portanto de baixa condutividade e alta resistividade).

Nas medidas de atividades enzimáticas envolvidas em vários processos bioquímicos, podem-se citar como principais fontes de interferentes que a água pode trazer:

- A presença de bactérias que liberem enzimas e íons, as quais apresentem comportamento similar às dosagens solicitadas.
- Alguns íons que agem como cofatores, tais como o zinco e o magnésio, ao passo que outros agem como inibidores de determinadas reações (cádmio e chumbo).
- Altas concentrações de compostos orgânicos que podem competir por sítios de ligação.

Para esses processos, a especificação é utilizar água com baixa contagem de bactérias, alta resistividade e baixo nível de carbono orgânico total<sup>2</sup>.

Nos testes de biologia molecular, a água precisa estar livre de endotoxinas e proteínas (Ex.: RNases, DNases e proteases) porque essas enzimas catalisam a hidrólise de moléculas de RNA e DNA tornando-as instáveis. A ultrafiltração é o melhor método de remoção de RNases e endotoxinas<sup>3,4</sup>.

As fontes que interferem nesses processos incluem: íons como fosfato e muitos bivalentes que se ligam com ácidos nucleicos, os quais interferem em análises proteicas; ácidos orgânicos, especialmente carboxílicos e fosfóricos, que também interferem nesses tipos de análise; RNA e DNA; nucleases que degradam as moléculas de DNA e RNA analisadas; bactérias heterotróficas que metabolizam todos esses elementos<sup>5</sup>.

As técnicas moleculares requerem qualidade da água com: baixo nível de íons (18.2  $\Omega \cdot \text{cm}$  de resistividade); baixa contagem de bactérias; baixo nível de TOC; água livre de endotoxinas<sup>2</sup>.

No setor de recuperação de materiais, ela é usada na lavagem, desinfecção e sanitização de utensílios, além de poder ser usada na limpeza de bancadas e equipamentos.

Quando não controlada, a interferência que a água pode trazer nos resultados de exames e suas repercussões podem ser danosas aos laboratórios clínicos e seus pacientes. A água é um fator analítico para vários processos laboratoriais e requer controles específicos para reduzir os erros potenciais e assegurar mais garantia de qualidade aos resultados<sup>6,7</sup>.

## OS SISTEMAS PURIFICADORES DE ÁGUA

No mercado há uma variedade de sistemas de purificação disponível. A escolha do purificador para o laboratório envolve alguns critérios básicos:

- A tecnologia mais apropriada para as aplicações pretendidas;
- Análise de custo e benefício: investimento inicial, formas de pagamento, capacidade de purificação, requisitos de instalação, mão de obra especializada, suprimentos, tempo de garantia, peças de reposição, contrato de manutenção, vida média do equipamento e facilidade de operação;
- Consumo de água de alimentação e de energia elétrica.

Os sistemas mais comumente empregados para remover ou eliminar os contaminantes da água são: abrandamento, adsorção com carvão ativado, destilação, deionização, eletrodeionização, filtração, fotoxidação com radiação ultravioleta, osmose reversa, microfiltração e ultrafiltração.

Nenhuma tecnologia utilizada isoladamente é capaz de remover efetivamente todos os tipos de contaminantes, sendo necessário combiná-las para se alcançar o efetivo tratamento de água<sup>8</sup>.

Os processos de purificação são abaixo descritos.

## ABRANDAMENTO<sup>9,10</sup>

A remoção da dureza da água, conhecida como abrandamento das águas, pode ser obtida por precipitação química ou por troca-iônica.

No abrandamento por precipitação química, emprega-se a base de cal (CaO) e o carbonato de sódio. A cal é utilizada para elevar o pH da água, fornecendo a alcalinidade necessária, enquanto o carbonato de sódio pode fornecer a alcalinidade para reação e também os íons carbonato necessários. Apresenta como vantagens: ser um tipo de purificação que pode ser aplicado para águas com dureza elevada; a capacidade de remoção de outros contaminantes (alguns radio-núclídeos, remoção de metais pesados e arsênio); clarificar a água; e ser uma tecnologia bem estabelecida. As principais desvantagens são: a utilização de produtos químicos; a produção de lodo; e a necessidade de ajustes finais.

No abrandamento por troca catiônica, as vantagens correspondem à grande eficiência para a remoção dos íons responsáveis pela dureza e a possibilidade das resinas serem regeneradas. As desvantagens: o requerimento de pré-tratamento da água; a saturação da resina, exigindo a sua regeneração; e a necessidade de tratamento do efluente proveniente da regeneração.

## ADSORÇÃO COM CARVÃO ATIVADO

Estudos<sup>11,3,12,13,14</sup> indicam que o tratamento convencional da água, compreendendo abrandamento, floculação, sedimentação, filtração e cloração, é eficiente na remoção das células in-tactas de cianobactérias e demais microalgas. Entretanto, quando há toxina dissolvida na água, este se mostra ineficiente, havendo necessidade de agregarem-se outras tecnologias ao processo de tratamento, como a adsorção em carvão ativado.

A adsorção utilizando carvão ativado em pó (CAP) tem sido a alternativa mais amplamente adotada pelas estações de tratamento de água<sup>14</sup>, incluindo as brasileiras.

Os CAPs podem ser produzidos a partir de diferentes matérias-primas. No Brasil, utilizam-se madeira, osso, casca de coco, antracito e carvão betuminoso e sub-betuminoso. Dependendo da matéria-prima, as suas características são distintas. É importante salientar que o carvão, para tornar-se ativado, passa por um aquecimento adicional ao nível de 400-800°C.

## DESTILAÇÃO<sup>15,16,17</sup>

A destilação é utilizada para separar misturas homogêneas do tipo sólido-líquido, nas quais os componentes têm pontos de ebulição diferentes. O vapor da água aquecida é condensado, coletado e armazenado, removendo grande parte dos contaminantes.

Trata-se de um processo com alto consumo de energia elétrica e baixo rendimento.

## DEIONIZAÇÃO<sup>18,19,16,17</sup>

A deionização é utilizada para remoção de substâncias inorgânicas empregando-se colunas com resinas carregadas eletricamente que permitem a troca seletiva de íons por compostos inorgânicos dissolvidos na água.

Funciona através da adsorção das impurezas pelas resinas de troca iônica. As resinas catiônicas trocam seus íons hidrogênio (H<sup>+</sup>) por contaminantes catiônicos (cálcio, magnésio, ferro, alumínio, manganês, cobre, zinco, cromo, níquel e outros metais e cátions diversos). As resinas aniônicas trocam seus íons hidroxila por contaminantes aniônicos (sulfato, sulfito, sulfeto, clorato, clorito, cloreto, nitrato, nitrito, fosfato, fluoreto e outros ânions, além da sílica).

As resinas de troca iônica são polímeros orgânicos<sup>20</sup> geralmente sulfonados e derivados do estireno e do divinilbenzeno, na forma de pequenas partículas quase sempre esféricas, com diâmetro inferior a 0,5 mm.

O processo consiste em passar a água por um leito contendo essas partículas, quando os cátions e ânions presentes na água vão deslocando e substituindo gradativamente os íons hidrogênio e hidroxila ativos das mesmas, até saturá-las, ou seja, até que não haja mais íons  $H^+$  e hidroxila para serem substituídos. Nesse ponto, a resina tem que ser regenerada<sup>20</sup>.

A regeneração consiste em um tratamento químico para recuperar a capacidade de troca iônica da resina. Trata-se de uma operação inversa, isto é, promove-se a substituição, nas partículas das resinas, dos cátions e ânions sequestrados durante a operação normal por íons  $H^+$  e  $OH^-$ , respectivamente.

### ELETRODEIONIZAÇÃO<sup>18,21,22,16,17</sup>

É um processo contínuo, onde a água passa em canais, migrando para o canal de eletrodo, seguindo através de membranas permeáveis a ânions e a cátions (canais de purificação) e por fim pelo canal de concentração. O campo elétrico criado faz com que os íons removidos transitem por canais onde ficam concentrados, enquanto o produto transita por outro canal e é estocado. Para evitar a precipitação de carbonato de cálcio ou magnésio, existem partículas de carvão ativado entre as resinas de troca iônica que são continuamente regeneradas pela corrente elétrica.

### FILTRAÇÃO

A filtração é um processo de separação de partículas contaminantes presentes na água com a utilização de um material poroso, tais como filtros de carvão ativado ou de celulose<sup>18,21,23,16,17</sup>.

Esses filtros são bons para a remoção de compostos orgânicos voláteis, como materiais orgânicos, pesticidas e benzeno. Os metais, o cloro e o radônio também podem ser removidos.

Atualmente os filtros de carvão ativado granulado vêm sendo substituídos por filtros de carvão sinterizado (compactado), que têm uma maior superfície de contato e são mais resistentes, dificultando a liberação de partículas para a água<sup>20,13</sup>.

O melhor local para instalação do filtro é no início do sistema de água. Geralmente, o filtro de carvão ativado é colocado nos sistemas de purificação de água antes da osmose reversa e antes da deionização. Isso porque tanto as membranas de osmose quanto as resinas de troca iônica são sensíveis ao cloro e podem ser colmatadas, isto é, são cobertas e bloqueadas pela matéria orgânica dissolvida.

### FOTOOXIDAÇÃO POR SISTEMA ULTRAVIOLETA (UV)<sup>13</sup>

Nesse processo, a água circula no reator de esterilização e os microrganismos em contato com a luz UV são inativados (na faixa de comprimento de onda entre 250-270 nm), resultando do dano fotoquímico ao ácido nucleico. A localização da lâmpada deve ser anterior à troca iônica<sup>15,16,17</sup>.

Os sistemas de oxidação UV, além de não removerem fisicamente as bactérias, podem ter seu poder bactericida ou bacteriostático limitado pela intensidade luminosa, o tempo de contato e a vazão.

## OSMOSE REVERSA<sup>19,20,16,17</sup>

Osmose é o movimento da água através de uma membrana semipermeável, do lado com menor concentração de impurezas (mais puro) para o lado de maior concentração de impurezas (lado menos puro). Esse movimento continua até que as concentrações atinjam o equilíbrio, ou que a pressão no lado mais concentrado se torne alta o suficiente para impedir o fluxo.

Denomina-se osmose reversa porque é o processo de passagem de água através de uma membrana semipermeável num sistema de alta pressão, que força sua passagem pela membrana, retraindo partículas, compostos orgânicos e bactérias. Quando se aplica, na solução mais concentrada, uma pressão maior do que a pressão osmótica, usando uma bomba de alta pressão, as moléculas de água são empurradas de volta através da membrana para o lado menos concentrado, o que resulta na purificação da água. Essa tecnologia remove entre 90 a 99% da maioria dos contaminantes.

Como tem uma alta capacidade de remoção de bactérias e pirogênicos, ela é frequentemente combinada com a deionização, de modo a reduzir a frequência de regeneração das resinas de troca iônica, o que aumenta a vida útil das mesmas. É uma opção que tem uma boa relação custo-benefício para um sistema de purificação de água devido a sua alta eficiência.

Importante ressaltar que esse tipo de sistema tem uma elevada demanda de água em sua entrada. De tal forma que, para cada litro de água purificada, há necessidade de 4 litros terem sido processados.

## MICROFILTRAÇÃO E ULTRAFILTRAÇÃO<sup>18,23,16,17</sup>

Essa tecnologia emprega uma membrana ou fibra com porosidade de 0,2  $\mu\text{m}$ , que bloqueia a passagem de contaminante com diâmetro superior. Esses filtros retêm partículas do filtro de carvão ativado, fragmentos de resina do sistema de deionização e bactérias que possam ter penetrado no sistema.

A membrana deve ser colocada na saída do sistema de purificação para não permitir que quaisquer partículas acima de 0,22  $\mu\text{m}$  a atravessem, promovendo uma filtração esterilizante, como é o caso da microfiltração.

Mais recentemente, a ultrafiltração foi proposta como uma forma de eliminar outros contaminantes não eliminados pela microfiltração, pois os poros do filtro são menores, variando de 25 a 3 kDa. Essa tecnologia tem demonstrado eficiência para remover contaminantes orgânicos específicos, com base na sua capacidade de seleção e bloqueio por peso molecular<sup>24</sup>. O ultrafiltro é utilizado para remover pirogênicos da água purificada.

Destaque-se que cada sistema de purificação deve ser projetado não só para remover o máximo de contaminantes, como também para minimizar a incorporação dos mesmos à água.

# PRINCIPAIS CONTAMINANTES DA ÁGUA

Um dos principais problemas que comprometem as atividades laboratoriais é a facilidade de contaminação da água.

Há cinco principais tipos de contaminantes: material particulado e colóide, substâncias inorgânicas e gases dissolvidos<sup>25,26</sup>, compostos orgânicos dissolvidos, microrganismos, e seus subprodutos (pirogênicos). A [tabela 3](#) os relaciona com os parâmetros de controle que podem ser implantados no sistema de purificação da água.

Tabela 3: Relação dos contaminantes e parâmetros de controle

Contaminante	Controle
Substâncias Inorgânicas e gases	Resistividade
Compostos orgânicos	Carbono orgânico total
Microrganismos	Contagem total de bactérias heterotróficas em placa
Endotoxinas	Teste LAL (Limulus Amoebocyte Lysate)
Material particulado	Filtração

Consideram-se como materiais particulados a sílica, os resíduos metálicos provenientes de tubulação e os colóides. Essas partículas em suspensão podem obstruir filtros, válvulas, tubos e membranas de ultrafiltração e de osmose reversa. O material particulado é visível, provocando uma turvação na água, e é bloqueado através da filtração combinada, com métodos gravimétricos ou através de microscopia.

As principais substâncias inorgânicas dissolvidas (sólidos e gases) constituem-se de íons cálcio e magnésio dissolvidos de formações rochosas; gases, como o dióxido de carbono, que se ioniza na água e forma ácido carbônico; silicatos lixiviados de leitos arenosos de rios ou de recipientes de vidro; íons ferroso e férrico, liberados de tubos e superfícies de ferro; íons cloreto e fluoreto, de estações de tratamento de água; fosfatos, de detergentes e fertilizantes; nitratos, de fertilizantes; íons alumínio, manganês e cobre.

Há vários testes para identificar substâncias inorgânicas específicas; o mais simples deles é a medida direta da condutividade ou da resistividade elétrica. A maioria das substâncias inorgânicas dissolvidas na água tem carga elétrica positiva (cátions) ou negativa (ânions). Quanto maior for a quantidade de íons presentes, maior será a condutividade e inversamente a medida da resistividade será menor.

Os compostos orgânicos<sup>27,28,24</sup> dissolvidos na água têm várias origens. De origem natural, a contribuição pode vir da decomposição de folhas e material vegetal no solo, favorecendo a formação de ácido húmico e fúlvico, que são polifenóis muito lentamente degradáveis. Graças a eles observa-se a coloração castanha em determinadas nascentes<sup>5</sup>.

Também podem advir de componentes tóxicos tais como: pesticidas, herbicidas, gasolina, solventes e compostos orgânicos em geral, resíduos de tecidos animais e vegetais. Pode ainda haver resíduos de revestimentos internos de tubulações, conexões e tanques de estocagem; note-se que isto decorre de falha no projeto e/ou na fabricação do sistema de purificação de água<sup>24</sup>.

Há um grande impacto ambiental na elevação dos contaminantes orgânicos presentes na água; significa que houve aumento do crescimento bacteriano. Essas duas condições ampliam o consumo de oxigênio presente na água. Sua avaliação é feita pela determinação de carbono orgânico total (TOC), medida realizada *online* ou *in line*.

A água de superfície contém grande variedade de microrganismos, incluindo-se bactérias, protozoários e algas. Por isso, as estações de tratamento de águas (ETAs) municipais utilizam diversas metodologias e cuidados intensivos para a remoção de microrganismos.

As bactérias penetram nos sistemas de purificação através da água de alimentação, folgas de conexões, vazamentos e trincas.

No interior do sistema, as bactérias e alguns fungos secretam uma substância polimérica extracelular, coesa, constituída por polissacarídeos denominada biofilme<sup>13</sup>. Ela permite sua aderência a superfícies internas de tanques e recipientes de estocagem, cartuchos de resinas de troca iônica, tubulações e quaisquer outras superfícies de difícil limpeza. Essa matriz pode contaminar produtos, contribuir para a perda de pressão dos filtros e levar até ao rompimento de membranas filtrantes. Vale ressaltar ainda a possibilidade de resistência a mecanismos de desinfecção e limpeza que os biofilmes podem desenvolver. Esses são alguns dos efeitos adversos do acúmulo de biofilmes microbianos nos sistemas de tratamento e purificação de água nos laboratórios clínicos.

A maioria da atividade bacteriana em ecossistemas aquáticos ocorre com as bactérias organizadas em comunidades sob a forma de um biofilme<sup>29</sup>, que são constituídos por uma comunidade estruturada de células aderentes a uma superfície inerte ou viva, embebidas na matriz de exopolissacarídeo<sup>30</sup>. A associação dos organismos em biofilmes constitui uma forma de proteção ao seu desenvolvimento, fomentando relações simbióticas e permitindo a sobrevivência em ambientes hostis.

O seu padrão de desenvolvimento envolve várias etapas:

- A adesão inicial à superfície e adsorção.
- Seguida da formação de microcolônias.
- A diferenciação das microcolônias em macrocolônias, envolvidas numa matriz de exopolissacarídeo, formando biofilmes maduros.

Foi demonstrado que os mecanismos de mobilidade das células, dependentes de *pili* superficiais e dos flagelos polares, são fundamentais no processo de iniciação de um biofilme<sup>31</sup>. O seu crescimento é limitado pela disponibilidade de nutrientes no ambiente circundante e pela sua propagação a células localizadas no interior do biofilme<sup>32</sup>. Fatores como o pH, difusão de oxigênio, fontes de carbono e osmolaridade controlam também a sua maturação<sup>33</sup>.

Há várias estratégias, que podem ser aplicadas em associação, para impedir a sua formação, tais como: controlar a carga de nutrientes que possibilitam sua sobrevivência, manipulação do pH, associada com a desinfecção química empregando-se oxidantes (cloração da água), ampliação da frequência de retrolavagens do sistema ou o uso de pré-ozonização<sup>34,35</sup>.

Há microrganismos indicadores para os quais se avalia o nível de contaminação da água por bactérias. Os mais comumente empregados são os coliformes totais e os coliformes fecais, que uma vez presentes evidenciam a poluição da água com esgoto e indicam a possível presença de microrganismos patogênicos.

Os microrganismos que utilizam compostos orgânicos como a base de suprimento de suas necessidades de carbono são denominados heterótrofos.

A contagem de bactérias heterotróficas em placa é um procedimento que estima o número de bactérias vivas na amostra de água, dando uma indicação do tipo de organismo presente na amostra. As contagens de bactérias são reportadas em UFC/ml (unidades formadoras de colônias por mililitro).

Os pirogênios são fragmentos de paredes de células bacterianas gram-negativas ou lipopolissacarídeos. Quando injetados em um mamífero, os pirogênicos causam um aumento na temperatura do corpo. Assim, a água de uso farmacêutico e para injetáveis deve ser isenta de pirogênicos.

Estes também têm efeito degenerador ou letal em culturas de tecidos. Os pirogênicos são detectados por injeção da amostra de água em cobaias e monitoramento de sua temperatura corporal.

No caso de concentrações muito baixas de lipopolissacarídeos, é usado o teste LAL (Limulus Amoebocyte Lysate), que é bastante sensível.

## VALIDAÇÕES / REVALIDAÇÕES DE SISTEMAS DE PURIFICAÇÃO DE ÁGUA<sup>21,23,15,22,16</sup>

A validação é uma etapa importante na implantação de um novo sistema de purificação de água, e auxilia a garantia de qualidade da produção. Esta atividade foi regulamentada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)<sup>15</sup>.

Trata-se de uma sistemática documentada, definida pelos responsáveis técnicos do serviço, que proporciona confiabilidade e segurança. Essa metodologia garante o atendimento de determinadas especificações e atributos de qualidade antes do uso na prática laboratorial cotidiana desse sistema purificador, a partir da coleta e análise de evidências que sustentam a completa eficiência do processo.

Um planejamento envolvendo todas as etapas de execução da validação é recomendado, o qual se denomina plano de validação.

O protocolo sugerido inclui a descrição do sistema a ser validado, os objetivos da validação, a definição dos responsáveis, os procedimentos empregados, as análises físico-químicas e microbiológicas, o teste de integridade dos filtros, a frequência de realização, a indicação do ponto de coleta da amostra, os critérios de aceitação e os registros a serem efetuados. Ao produto dessa aplicação denomina-se "Relatório de Validação".

Recomendam-se a demonstração da competência técnica dos profissionais envolvidos, a rastreabilidade do material utilizado, as condições de calibração dos equipamentos utilizados.

Para sistemas de purificação em uso por tempo prolongado recomenda-se a sua revalidação periodicamente, em especial após situações onde manutenções e/ou reformulações importantes tenham sido efetuadas. Nesses casos o procedimento é o mesmo da validação.

## CONTROLE DA QUALIDADE DA ÁGUA

Os serviços de medicina laboratorial empregam uma combinação de tecnologias para a obtenção de água reagente. Essa estratégia reduz os níveis de contaminantes, assegurando que a água de entrada nos analisadores automáticos tenha um padrão de qualidade constante.

Os mecanismos de controle da qualidade do processo de purificação da água são utilizados para reconhecer e minimizar erros analíticos decorrentes do uso desse reagente. A partir disto, estabelecem-se critérios para a avaliação do desempenho desses sistemas, o que contribui para a geração de resultados mais confiáveis.

Cabe a cada laboratório clínico definir a frequência de medições dos parâmetros de sua água purificada e do seu sistema de purificação. Assim como deve-se estabelecer a frequência de revalidações, baseando-se na sua análise de riscos e em aspectos práticos, considerando as características de sua rotina diagnóstica e do seu negócio<sup>35</sup>. A periodicidade de monitoramento deve possibilitar a detecção de tendências, permitindo mudanças e medidas de manutenção o mais breve possível. Os riscos para o serviço aumentam na proporção em que se amplia o intervalo entre recalibrações.

### RESERVATÓRIO DA ÁGUA DE ENTRADA

Para se obter água purificada, é preciso que haja mecanismos de controle sobre a fonte de alimentação de água, a fim de que esta atenda aos padrões microbiológicos, físicos e químicos estabelecidos pelos parâmetros de potabilidade, e que estejam de acordo com as especificações técnicas para o seu uso.

O reservatório de água requer um plano de manutenção, devendo permanecer fechado para evitar a contaminação. Constituem-se em partes desse plano a limpeza, a desinfecção e as manutenções constantes.

Na cidade de São Paulo, a lei municipal número 10.770 de 08/11/89 trata da periodicidade de inspeções, exigindo condutas a cada 360 dias. A Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental (Cetesb), ligada à Secretaria do Meio Ambiente do governo paulista, tem o padrão número 3860, o qual orienta como realizar essa atividade.

Deve-se proceder a comunicação aos envolvidos sobre a data planejada para a limpeza, acionando-se o plano de contingência. No dia agendado, efetua-se o esgotamento da caixa d'água, com a retirada do lodo e dos detritos que se acumulam, seguindo-se a limpeza. Faz-se uma vistoria técnica envolvendo a inspeção das boias, registros, válvulas, ladrão e o estado de impermeabilização do reservatório. Efetua-se a cloretação, seguindo-se a coleta de água para a clorometria e medida do pH. Caso o serviço seja realizado por empresa contratada, esta deve emitir um certificado da limpeza. Sendo efetuado por funcionário do próprio laboratório, deve-se registrar a realização da atividade.

No dia a dia, a equipe do laboratório pode observar e registrar a coloração, a turvação e o odor, os quais podem indicar uma má qualidade da água.

Dependendo das condições da rede de abastecimento deve-se verificar a possibilidade de pré-tratamento para esse purificador, com a instalação de um pré-filtro, visando-se à preservação do sistema e a melhorias no seu desempenho<sup>36</sup>.

## PLANO DE MANUTENÇÃO

Realizada a avaliação da água de entrada, é importante averiguar se o sistema de purificação está adequado para as aplicações necessárias dentro do laboratório. É necessário que a equipe do laboratório conheça o purificador em suas especificações, tais como a vazão, as condições de operação e os seus requisitos, antes de instalá-lo.

O plano de manutenção do sistema de purificação deve ser colocado em prática, nas tarefas que dizem respeito à equipe técnica do laboratório e de terceiros, com os registros correspondentes.

As sessões de manutenção (troca de peças de reposição, como os filtros) requerem cuidado com a assepsia antes do seu início. De preferência, essa tarefa deve ser feita usando-se luvas. A troca de peças deve ser feita sob supervisão.

A calibração dos equipamentos deve seguir as recomendações dos fabricantes, considerando-se a intensidade do seu uso.

A manutenção preventiva no sistema de purificação de água e a regularidade na aplicação dos preceitos de boas práticas são formas para minimizar problemas para o laboratório.

## COLETA DE AMOSTRA<sup>35,37</sup>

É essencial que o procedimento de coleta seja rigoroso e padronizado para que as análises físico-químicas e microbiológicas possam refletir corretamente a situação vigente do sistema avaliado.

O passo inicial envolve um local de coleta que seja representativo, pelo menos um na entrada do abastecimento e outro imediatamente após a sua purificação. Havendo conexões, recomenda-se que se faça uma coleta próxima a esse ponto.

As amostras devem ser coletadas em frascos estéreis, constituídos de material inerte e certificados que são livres de pirogênio.

O frasco deve ser enxaguado previamente com álcool isopropílico para desinfetá-los. A técnica de coleta utilizada deve ser feita com assepsia, evitando-se o contato com a pele ou meio ambiente.

O procedimento de coleta é simples, mas requer um profissional que tenha sido preparado para efetuá-lo de maneira correta e reproduzível. O frasco deve ser preenchido até 85% do seu volume total.

O transporte deve ser feito sob refrigeração (2-8°C), com o frasco protegido da ação da luz e tampa bem vedada.

As análises de controle devem ser iniciadas no mesmo dia da coleta.

## ANÁLISES

A ampliação da competência da equipe técnica nos fundamentos de purificação, aplicações e garantia de qualidade da água reagente promove melhorias continuadas para o laboratório.

O laboratório clínico pode optar por terceirização de parte do controle da qualidade da sua água reagente. Nessa situação, a qualificação dos fornecedores envolve a busca de serviços com idoneidade e competência técnica comprovada. Preferentemente que esses sejam habilitados pela Anvisa, ou tenham sistema de qualidade, baseados na norma NBR ISO / IEC 17025, sejam acreditados pelo Instituto Nacional de Metrologia - Inmetro<sup>18</sup>.

Todo sistema de purificação é constituído de entradas e saídas. É preciso verificar a água de entrada, aquela que é recebida da rede de abastecimento, se tem ou não boa qualidade.

É importante conhecer a qualidade da água de entrada, para tanto se realiza a análise de potabilidade pelo menos uma vez ao ano.

Um dos primeiros níveis de controle a ser estabelecido inicia-se pela água de alimentação do sistema de purificação instalado.

Itens como o monitoramento da dureza da água auxiliam no prolongamento da vida útil do sistema de purificação. Em função da concentração de carbonatos, a água pode ser corrosiva ou incrustante, prejudicando não apenas a canalização, como também o desempenho do purificador propriamente dito. Para a água de abastecimento público, é recomendado que a dureza da água esteja entre 80-100 mg/L como  $\text{CaCO}_3$ . A dureza deve ser reduzida para aquelas concentrações superiores ou mesmo nas aplicações industriais.

O monitoramento da qualidade da água purificada é realizado através da determinação periódica da resistividade ou condutividade, carbono orgânico total (TOC), endotoxinas e controle microbiológico. A determinação desses parâmetros na água de entrada é especialmente útil para complementar a avaliação inicial da qualidade da água e determinar a melhor composição do sistema de purificação, com relação à qualidade final desejada e ao custo-benefício do sistema (por exemplo, inclusão de pré-filtros de menor custo para uma maior durabilidade de componentes mais caros).

### Condutividade / Resistividade

A determinação de resistividade e da condutividade é útil para mensurar a quantidade de contaminantes iônicos presentes na água porque identifica indiretamente os sólidos totais dissolvidos. Essas medidas em amostra de água reagente devem ser feitas diariamente<sup>35</sup>. A observação, análise e registros da resistividade / condutividade são responsabilidade da equipe que utiliza a água como reagente.

A água purificada tem uma condutividade muito baixa, próxima a zero. Um desvio desse nível relaciona-se à presença de impurezas.

Ela varia com a temperatura, observando-se que entre 50-100°C os erros na medida da resistividade são inferiores a 0,25%, dependendo do método utilizado e do efeito das impurezas na água<sup>17</sup>.

A temperatura na qual a água pode ser medida varia ao redor de 25° C e nela a resistividade é de 18,2 Mohm/cm.

Quando exposta ao ar a resistividade da água pura pode cair até 1 Mohm/cm a 25° C, devido à solubilização do CO<sub>2</sub>. Isto se torna particularmente importante nas categorias de água (CLRW - *Clinical Laboratory Reagent Water*), nas quais a resistividade seja inferior a 10 Mohm/cm a 25° C, devendo-se remover o CO<sub>2</sub> dissolvido. Por isso deve ser medida em linha.

A condutividade é a função recíproca da resistividade. A medida da resistividade tem se confirmado como um método confiável, sensível e de baixa manutenção para monitorar a pureza da água. A comparação da medida da resistividade com o seu cálculo teórico permite avaliar o nível de impurezas iônicas.

O resistivímetro deve ser calibrado, seguindo-se as instruções do fabricante, ao menos uma vez ao ano.

### Compostos orgânicos totais (TOC)

Para determinar os níveis de contaminantes orgânicos presentes na água são empregados os analisadores de carbono orgânico total<sup>5,28</sup>. Geralmente esses equipamentos usam o mesmo princípio, ou seja, oxidam os compostos orgânicos, gerando e medindo o gás carbônico produzido. Os mecanismos para essa oxidação podem ser: a combustão, a oxidação ultravioleta com persulfato, a promoção de ozônio ou a fluorescência UV.

A água purificada deve conter menos que 500 ng/g (ppb). Esse limite é o mesmo dos usos farmacêuticos e é consistente com a classificação CLRW do CLSI<sup>35</sup>.

### Contagem de colônias de bactérias heterotróficas

Trata-se de um método microbiológico que usa a contagem de colônias formadas em meio de cultura adequado para fazer essa estimativa.

Os esforços iniciais da *Committee of Bacteriologists of American Water Works Association* para a padronização da contagem de bactérias em água datam de 1895, o que culminou com a introdução do método da contagem de colônias em placa na 1ª edição do *Standards Methods Water Analysis* em 1905<sup>38</sup>.

Os estudos demonstram que não há composição de meio de cultura, tempo de incubação, temperatura de incubação ou tensão de oxigênio que satisfaçam as necessidades fisiológicas de todas as bactérias que podem estar presentes em amostras ambientais, incluindo-se a água.

Podem ser empregados diferentes meios de cultura, incluindo-se ágar simples, R2A Agar e m-HPC ágar. Os três são considerados métodos não seletivos, mas contêm nutrientes e suprimentos para subsidiar o crescimento das bactérias heterotróficas<sup>35,38</sup>.

Os métodos para a contagem em placas são agrupados em três: método do derramamento em placa, método de espalhamento em placa e método do filtro de membrana.

Os resultados são fortemente influenciados pela escolha do meio de cultura, do tempo e da temperatura de incubação. Numa comparação entre os três métodos, o plaqueamento apresenta os maiores índices de rendimento<sup>39</sup>.

Apesar de haver variações, observa-se de maneira geral que, ao se utilizar meios ricos em nutrientes e com alta temperatura de incubação (35°C), os resultados de crescimento bacteriano em água ocorrem em curto tempo de incubação (após 48 horas). Ressalte-se que o tempo de incubação pode ser ditado por regulamentações ou legislações, dependendo da localidade. O documento C3A4 do CLSI<sup>35</sup> recomenda incubação entre 20-28°C, por pelo menos 5 dias.

Os resultados são relatados como unidades formadoras de colônias (CFU) por mililitro (mL) ou por grama(g), descrevendo-se a metodologia utilizada no laudo.

A água purificada nas categorias CLRW e SRW deve conter menos que 10 UFC/mL.

### Pirogênios ou Endotoxina<sup>35,40,41</sup>

A maioria dos microrganismos presentes nos sistemas de purificação de água está agrupada em

biofilmes e em associação com grande quantidade de restos bacterianos. É por isso que a medida de endotoxina é complementar à contagem de colônias de bactérias heterotróficas para determinar o nível de contaminação da água.

O *Limulus Amebocyte Lysate* (LAL) é um produto derivado do lisado de amebócitos do caranguejo *Limulus polyphemus*, com emprego específico na determinação de endotoxinas bacterianas derivadas da membrana celular de bacilos Gram negativos, pelo método da formação de gel. Este indica uma resposta para a presença de endotoxina na amostra contendo quantidade igual ou superior à sua sensibilidade. A reação do LAL requer um pH neutro e é dependente do tempo, da temperatura e da concentração da endotoxina<sup>41</sup>.

Há três categorias de testes de endotoxinas bacterianas<sup>35</sup>:

- presença de geleificação /coágulo.
- método turbidimétrico cinético
- reação de ponto final, com método cromogênico.

O teste de geleificação é o mais comumente empregado e não requer equipamentos específicos para a sua realização, além de um termobloco seco a 37°C. Contudo é o menos sensível. O teste positivo é definido pela presença de um coágulo que se forma em botão no fundo do tubo. A concentração de endotoxina na amostra é obtida pela sua titulação em placa. A partir de um procedimento simples e de dados obtidos a partir da confirmação da sensibilidade do LAL e validação do teste é possível obter uma estimativa de incerteza razoável para o ensaio de detecção de endotoxinas bacterianas pelo método de gelificação<sup>40,41</sup>.

O método cinético é considerado o mais sensível porque pode detectar a presença de menos de 25 pequenas células/mL ou o equivalente de suas paredes.

Nas amostras de água purificada o tamanho e o número de microrganismos tende a ser pequeno.

Nas águas dos tipos CLRW e SRW o resultado esperado é que não haja a presença de endotoxinas.

#### Material particulado

Os contaminantes particulados constituem-se de substâncias orgânicas e inorgânicas insolúveis, que ficam suspensas na água.

Sua origem está na água de alimentação, decorrente dos resíduos liberados pela tubulação, por lama, poeira, sílica, material orgânico e mineral. Essas substâncias geram partículas em suspensão e podem entupir filtros, válvulas e membranas, além de contribuir na formação de biofilmes<sup>2</sup>.

O filtro no final da purificação deve remover partículas com diâmetro superior a 0,22 micra para as especificações CLRW e SRW.

## ESPECIFICAÇÕES DE QUALIDADE DA ÁGUA SEGUNDO O CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI)

Os padrões estabelecidos pelo CLSI<sup>35</sup> no documento C3-A4 *Preparation and testing of reagent water in the clinical laboratory* definem os parâmetros utilizados para cada tipo de água e, de acordo com a necessidade do ensaio, um desses tipos é escolhido. A água foi classificada em tipos:

- *Clinical Laboratory Reagent Water (CLRW)*;
- *Special Reagent Water (SRW)*;
- *Instrumental Feed Water (IFW)*.

As especificações do CLSI em relação à contagem de unidades formadoras de colônias bacterianas (UFC/mL) são similares para os tipos CLRW e SRW, isto é, devem ser inferior a 10 UFC/mL para ambas.

Em relação ao material particulado, para ambas o filtro no final da purificação deve remover partículas com diâmetro superior a 0,22 micra.

Para o carbono orgânico total, os níveis aceitos devem ser inferiores a 500  $\eta\text{g/g}$  na CLRW e inferiores 50  $\eta\text{g/g}$  na SRW.

O documento C3-A4 define como classificações adicionais:

- **Água para autoclave e lavagem:** a água deve ser purificada e conter baixos níveis de compostos orgânicos, inorgânicos, material particulado que poderiam contaminar soluções e meios de cultura no processo de autoclavagem.
- **Água fornecida pelo fabricante do método:** como diluente ou como reagente deve ser empregada APENAS com o conjunto diagnóstico e em NENHUMA outra aplicação. Este tipo de água não substitui as água dos tipos CLRW ou SRW.
- **Água purificada fornecida envasada comercialmente:** o usuário deve tomar cuidado com a degradação da água quando estocada e deve validar os parâmetros do CLRW ao longo do tempo de utilização desta água. Cada novo lote de água envasada deve ser validada antes do seu uso.

A CLRW substitui a água tipo I e tipo II (antiga classificação). É utilizada no laboratório de análises clínicas em diversas funções, como na reconstituição de reagentes, padrões, calibradores e brancos de reações, lavagem de cubetas, probes e de outros instrumentos. Essa água é isenta de materiais orgânicos e inorgânicos, partículas e colóides, além de bactérias e seus subprodutos<sup>18,17</sup>.

A SRW é a categoria livre de nucleases (DNAses e RNAses), que é a recomendada para aplicações em técnicas moleculares<sup>18,17</sup>.

Há também a água tipo IFW que é utilizada para banhos aquosos, enxágues internos de maquinário, diluições e outras funções nos analisadores automatizados<sup>17,18</sup>.

A água reagente não é material para ser estocado. Deve ser usada no momento em que é produzida, devido à possibilidade de contaminação por gases do ambiente, e do crescimento microbiano<sup>4,17</sup>.

Como tendências atuais propostas pelo CLSI para o monitoramento observam-se:

- A detecção da deterioração dos componentes do sistema de purificação da água;
- A garantia que as especificações estejam sendo cumpridas continuamente;
- Registros mínimos requeridos estejam sendo efetuados;
- Verificação diária da resistividade;
- Contagem de unidades formadoras de colônias mensalmente;
- Medida do total de compostos orgânicos (TOC) anualmente.

A deterioração de um único parâmetro pode indicar a necessidade de manutenção.

A expansão dos controles baseia-se na aplicação da água reagente e na avaliação dos riscos<sup>18,17</sup>.

## CONCLUSÕES

Na prática laboratorial, a água é um dos reagentes mais importantes utilizados na rotina diária, e o controle rigoroso da sua produção é um quesito importante para a qualidade das análises realizadas pelo laboratório.

É importante conhecer o ciclo de vida da água dentro das instalações laboratoriais para que se estabeleçam as especificações para seu uso e os parâmetros de monitoramento, os quais devem ser do conhecimento de todos que fazem uso desse reagente.

Um processo de purificação da água bem indicado, devidamente planejado, adequadamente instalado, corretamente validado, monitorado na frequência preconizada, com manutenções periódicas efetuadas por equipe preparada, gera um produto dentro das especificações para as aplicações laboratoriais, evitando-se desperdícios e promovendo o bom uso desse recurso natural.

Finalmente, uma equipe competente, treinada, motivada, devidamente supervisionada, capaz de analisar os dados gerados e introduzir medidas corretivas e preventivas, é imprescindível para que todo o processo funcione adequadamente.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GIROTTI, E.M.; SANTOS, I.A. Medidas de resistividade elétrica DC em sólidos: Como efetuá-los corretamente. *Quim. Nova*. Vol. 25, No. 4, 639-647, 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/%0D/qn/v25n4/10539.pdf>. Acesso em: 7 de maio de 2011.
2. BURLIN, C.L.; ALBERTÃO, F. Qualidade no laboratório. *Revista Meio Filtrante On-Line*. Ed.16, Mai/Jun, 2007. Disponível em: [http://www.meiofiltrante.com.br/materias\\_ver.asp?action=detalhe&id=296&revista=n3](http://www.meiofiltrante.com.br/materias_ver.asp?action=detalhe&id=296&revista=n3). Acesso em: 20 de maio de 2011.
3. HIMBERG, K. *et al.* The effect of Water Treatment Process on the removal of hepatotoxins form *Microcystis* and *Oscillatoria* cyanobacteria: a laboratory study. *Water Research*. v. 23, n. 8, p. 979-984, 1989.
4. MABIC, S.; KANO, I. Impacto of purified water quality on molecular biology experiments. *Clin. Chem. Lab. Med.* v.41, n.4, p. 486-491, 2003.
5. Environment agency United Kingston. Total organic carbon. Disponível em: <http://www.environment-agency.gov.uk/business/topics/pollution/39103.aspx> Acesso em: 19 de maio de 2011.
6. ASTM - Standard Specification for Reagents Water. ASTM document D 1193-91(1991).
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Dispõe sobre regulamentação técnica para funcionamento de laboratórios clínicos. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 302, 2005.
8. VENERANDA, N. Água para Análises Requer Tratamento Especial. *Controle de Contaminação*. São Paulo, p.14-17, 2004.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.469 do, de 2000 (Republicada no DO no 38 - E de 22/2/2001, Seção 1, pág. 39). Controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade.
10. MIERZWA, J.C. Abrandamento de água por precipitação química. Disponível em: [http://www.200.144.189.36/phd/LeArq.aspx?id\\_arq=1244](http://www.200.144.189.36/phd/LeArq.aspx?id_arq=1244). Acesso em: 18 de maio de 2011.
11. CHOW, C.W.K. *et al.* The impact of conventional water treatment processes on cell of the cyanobacterium *Microcystis aeruginosa*. *Water Research*. v. 33, n. 15, p. 3253-3262, 1999.
12. LAMBERT, T.W.; HOLMES, C.F.B.; HRUDEY, S.E. Adsorption of microcystin-LR by activated carbon and removal in full scale water treatment. *Water Research*. v. 30, n. 6, p. 1411-1422, 1996.
13. MÜLLER, C.C.; RAYA-RODRIGUEZ, M.T.; CYBIS, L.F. Adsorção em carvão ativado em pó para remoção de microcistina de água de abastecimento público. *Eng Sanit Ambient.* v.14,n.1,p.29-38,Jan-Mar,2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/esa/v14n1/v14n1a04.pdf> . Acesso em 18 de maio de 2011.
14. SNOEYINK, V. Adsorption of organic compounds. In: LETTERMAN, R.D. *Water quality & treatment: a handbook of community water supplies*. New York: American Water Works Association and McGraw-Hill, 1990. p. 781-867.
15. Brasil, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. Resolução - RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Publicada em Diário Oficial da União D.O.U. "Em 02/06/2003 'Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos'".
16. SILVA, A.S. ; *et al* Revalidação de um sistema de tratamento de água: ações estratégicas da garantia de qualidade em uma indústria farmacêutica. *Rev.Bras.Farm.*, v.89, n.2, p.168-171, 2008. Disponível em: [http://www.revbrasfarm.org.br/pdf/2008/RBF\\_R2\\_2008/pag\\_168a171\\_revalidacao\\_sist.pdf](http://www.revbrasfarm.org.br/pdf/2008/RBF_R2_2008/pag_168a171_revalidacao_sist.pdf) . Acesso em: 18 de maio de 2011.

17. TRUMAN, S.L.; BEVILACQUA, A.C.; MORASH, K.R. The fundamental conductivity and resistivity of water. *Electrochemical and solid state letters*, 8 (1) E16-E19, 2005.
18. ABNT - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Requisitos gerais para a competência de laboratórios de ensaio e calibração. NBR ISO/IEC 17025:2005. Rio de Janeiro, 2005
19. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SVS/MS n.º 518, de 25 de março de 2004. Estabelece os procedimentos e responsabilidades relativos ao controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 26 mar.2004.
20. BRENDA, E.M. Filtração para obtenção de água para análises laboratoriais. Disponível em: [http://www.tratamentodeagua.com.br/R10/Biblioteca\\_Detalhe.aspx?codigo=1213](http://www.tratamentodeagua.com.br/R10/Biblioteca_Detalhe.aspx?codigo=1213). Acesso em: 20 de maio de 2011.
21. ALENCAR, J.R.B. ; *et al* Estratégia para validação de um sistema de tratamento de água de uma indústria farmacêutica. *Rev. Bras. Farm.* v.85, n.35, p.85-88, 2004. Disponível em: [http://www.revbrasfarm.org.br/pdf/2004/V85\\_N3\\_2004/pag\\_85a88.pdf](http://www.revbrasfarm.org.br/pdf/2004/V85_N3_2004/pag_85a88.pdf). Acesso em: 18 de maio de 2011.
22. MENDES, M.E., ROMANO, P. Validação de sistema analítico. In: MENDES, M.E.; OLIVEIRA, C.A. *Gestão da fase analítica do laboratório como assegurar qualidade na prática*. 1ª ed. Rio de Janeiro: ControlLab, 2010. Cap.2; p.39-62.
23. Brasil, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. Resolução do Colegiado - RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003.
24. ROCHA, J.C.; ZARA, L.F.; ROSA, A.H.; SARGENTINI JUNIOR, E.; BURBA, P. Substâncias húmicas: sistema de fracionamento sequencial por ultrafiltração com base no tamanho molecular. *Química Nova*. v.23, n.3, p.410-412, 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v23n3/2829.pdf> . Acesso em: 19 de maio de 2011.
25. BASQUES, F.W.A. A água como reagente. LABTEST, 2010. Disponível em: <http://www.labtest.com.br/publicacoes/publicacoeslabtest>. Acesso em: 18 de maio de 2011.
26. BASU, S.; PAL, A.; DESAI PK. Quality control of culture media in a microbiology laboratory. *Indian J Med Microbiol*, 2005. Disponível em: <http://www.ijmm.org/text.asp?2005/23/3/159/16586>. Acesso em: 18 de maio de 2011.
27. BURBA, P.; SHKINEV, V.; SPIVAKOV, B. YA. Online fractionation and characterization of aquatic humic substances by means of sequential-stage ultrafiltration. *Fresenius J. Anal. Chem.* v.35, n.74, p.722-728,1996.
28. POTTER, B.B.; WINSATT, J.C. Determination of total organic carbon and specific UV absorbance at 254 nm in source water and drinking water. EPA Document# EPA/600/R-09/122 rev 1.2, september, 2009. National exposure research laboratory office of research and development. U.S. Environmental Protection Agency. Cincinnati, Ohio 45268. Disponível em: [http://www.epa.gov/microbes/Method%20415\\_3\\_Rev1\\_2\\_Final.pdf](http://www.epa.gov/microbes/Method%20415_3_Rev1_2_Final.pdf). Acesso em 19 de maio de 2011.
29. MENEZES E SILVA, C.H.P.; LINS, A.P.; OLIVEIRA DA CRUZ, C.S.; GREENBERG, W.; STEWART, T. Caracterização dos biofilmes formados em filtros de carvão ativado de sistemas de purificação de água em laboratórios clínicos. *RBAC*. vol. 38, n.4, p. 243-253, 2006.
30. ALLISON, D.G. The biofilm matrix. *Biofouling*. 19:139-150, 2003.
31. DAVEY, M.E., O'TOOLE, G.O. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* v.6, n.4, p.847-867, 2000.

32. KLAUSEN, M., HEYDORN, A., RAGAS, P, LAMBERTSEN, L., TOLKER-NIELSEN, T. Biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* wild type, flagella and type IV pili mutants. *Mol. Microbiol.* v.48, p.1511-1524, 2003.
33. SIMPSON, D.R. Biofilm processes in biologically active carbon water purification. *Water Research.* v.42, p.2839-2848, 2008.
34. LECHEVALLIER, M.W., SCHULZ, W., LEE, R.G. Bacterial nutrients in drinking water. *Appl. Environm. Microbiol.* v.57, p.857-862, 1991.
35. CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Preparation and testing of reagent water in the clinical Laboratory; Approved Guideline – Fourth edition. CLSI document C3-A4 [ISBN 1-56238-610-7], 2006.
36. GANDI, G. Água Reagente para Análises Clínicas: também aqui a qualidade faz toda a diferença. *Boletim QUALIFIQUE.* Ed 7, out/nov/dez/2004. Ano II.
37. COOKE, R.L. Lesson 7 Heterotrophic plate count. Disponível em: [www.http://water.me.vccs.edu/courses/EN195Micro/lesson7b.htm](http://water.me.vccs.edu/courses/EN195Micro/lesson7b.htm). Acesso em 19 de maio de 2011.
38. REASONER, D.J. Heterotropic plate count methodology in the United States. *International Journal of Food Microbiology.* v.92, p.307-315,2004.
39. REASONER,D.J.; GELDREICH, E.E. A new medium for the enumeration and subculture of bacteria from potable water. *Applied and Environmental Microbiology.* v. 49, p.1-7,1985.
40. LOURENÇO, F. R.; KANEKO, T. M.; PINTO, T. J. A. . Estimativa da incerteza em ensaio de detecção de endotoxina bacteriana. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas (Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences).* vol. 41, n. 4, out./dez., 2005.
41. USP. UNITED States Pharmacopeia. 27. ed. Rockville:United States Pharmacopeial Convention, 2004, p.2169-2173.

## ERRATA DA 1ª EDIÇÃO IMPRESSA

Localização	De	Para
Página 104 Tabela 1	Em Regras Simples "Maior que 2.0 DP" e em Regras Múltiplas "Maior que 2.0 DP".	Em Regras Simples "Menor que 2.0 DP" e em Regras Múltiplas "Menor que 2.0 DP".

ISBN 978-85-63896-01-8



9 788563 896018

**Control Lab**<sup>®</sup>

Endereço: Rua Ana Neri, 416 - 20911-442 - Rio de Janeiro - RJ  
Telefone: (21)3891-9900 Fax: (21)3891-9901  
Email: [contato@controllab.com.br](mailto:contato@controllab.com.br)  
Site: [www.controllab.com.br](http://www.controllab.com.br)