

USANDO CONTROLES NO LABORATÓRIO CLÍNICO

JOSÉ CARLOS BASQUES

Edição: 24/08/2009 • Revisão: 23/11/2016

Labtest 

Índice

Introdução	03
Calibradores e controles	04
Composição.....	05
Efeitos da matriz.....	05
Padrões calibradores.....	06
Calibradores protéicos.....	07
Materiais de controle.....	07
A estatística no controle da qualidade	08
A amostragem estatística.....	09
A variabilidade analítica.....	09
O desvio padrão.....	11
Os limites de confiança da média.....	13
Os testes de significância.....	14
Crítica aos testes de significância.....	15
Os erros no laboratório	16
Erros aleatório e sistemático.....	16
Erro Grosseiro.....	19
Causa dos erros.....	19
Prevenção e detecção dos erros.....	23
O controle da qualidade	24
O controle do processo	24
Definindo os limites aceitáveis de variação.....	26
A monitoração do processo.....	28
Ensaio dos materiais de controle.....	28
Registro dos resultados e das ocorrências.....	29
O mapa de Levey-Jennings.....	29
A verificação diária do estado de controle.....	32
Regras para um controle.....	33
Regras para dois controles.....	35
Ações corretivas.....	39
Referências.....	41
Apêndice	
Valores críticos de F a 5%.....	43
Valores críticos de F a 1%.....	44
Valores críticos de t.....	45
Requerimento para qualidade analítica.....	46
Terminologia em gestão da qualidade.....	48

Introdução

A busca da qualidade é um movimento que adquiriu dimensão mundial. Cada vez mais os produtores de bens e serviços percebem que a qualidade é o componente mais importante para oferecer produtos capazes de satisfazer as necessidades dos usuários. Da mesma forma os compradores de bens e serviços requerem de modo cada vez mais exigente o melhor desempenho dos produtos que adquirem ou utilizam.

Deming⁴¹ em dois dos seus famosos Quatorze Pontos do Gerenciamento com qualidade propõe criar uma constância de propósitos em busca do aperfeiçoamento de bens e serviços para se tornar competitivo e permanecer no negócio, proporcionando empregos. Sugere ainda que deve-se adotar uma nova filosofia porque estamos em uma nova era econômica e o mundo ocidental deve se despertar para os desafios deve aprender suas responsabilidades e adotar atitudes para liderar as mudanças.

A produção de bens e serviços com qualidade é uma obrigação do fabricante para com os usuários, assim como oferecer produtos de custo efetivo representa uma importante atividade social, porque permite que um maior número de usuários tenha acesso a bens e serviços que irão satisfazer suas necessidades.

Um número significativo de organizações tem produzido importantes movimentos para promover o desenvolvimento das empresas nos modelos de organização gerencial e padronização de seus processos para atingir a excelência. Dentre estas organizações a International Standardization Organization (ISO) tem se destacado como a mais importante e seus padrões de organização gerencial adquiriram uma importância de dimensão mundial, sendo cada vez maior o número de empresas que se organizam, desenvolvem e certificam seus programas da qualidade com base nos padrões ISO.

Várias organizações tem seus esforços dirigidos para o desenvolvimento e a padronização dos processos no laboratório clínico. Dentro da própria ISO, o TC 212 é um comitê que está finalizando a harmonização de suas normas que definem os procedimentos de padronização das atividades no laboratório clínico.

No Brasil, as Boas Práticas de Laboratórios Clínicos (BPLC) constituem o conjunto mais importante de normas brasileiras que definem a padronização dos processos no laboratório clínico. Estas normas foram desenvolvidas pelo CTLE-04, um comitê multidisciplinar de especialistas coordenados pelo Inmetro.

As normas BPLC que visam disciplinar a organização, o funcionamento e as condições sob as quais os exames nos laboratórios clínicos são planejados, registrados, realizados, monitorados, assinados, liberados e como as amostras e os dados são arquivados e conservados.

Sua importância não está somente vinculada aos procedimentos de gestão da qualidade nos laboratórios clínicos, também constituem um importante processo para promover a mudança dos paradigmas até então muito difundidos. Estes paradigmas se referem ao conceito de que o controle da qualidade no laboratório é a atividade suficiente para garantir a qualidade nos Resultados e que deve ser realizado através do controle do processo por medições dos materiais de controle. Além disso, muitos laboratórios têm feito o controle do processo utilizando materiais fornecidos pelos programas de controle das sociedades profissionais, SBAC e SBPC, realizando os ensaios diários dos controles, coletando os dados e enviando-os para serem processados pelos gestores dos programas. Este procedimento, além de não ser suficiente para agregar qualidade aos processos no laboratório, tem a grave limitação de não exercer a verificação diária dos resultados. Como os resultados das avaliações tardam dois a três meses para retornar aos laboratórios participantes dos programas, os procedimentos do controle do processo deixam de ser efetivos porque, quando as ações corretivas são implementadas, muitos resultados com defeito podem ter sido liberados anteriormente.

As BPLC são bastante enfáticas para mostrar que a gestão da qualidade no laboratório é um sistema de organização e sistematização dos processos e de prevenção dos erros, exatamente o oposto das atividades que vem sendo executadas, que se constituem tão somente da correção dos erros.

Após estas declarações sobre o escopo e o impacto das BPLC na qualidade dos resultados produzidos no laboratório clínico, o título e o conteúdo deste manual podem parecer ambíguos porque podem sugerir uma volta ao passado para propor aos laboratórios uma forma de controlar o processo sem verificar todos os outros componentes essenciais do sistema da qualidade e mesmo outras verificações e procedimentos essenciais do controle da qualidade. Consideramos no entanto que esta ambigüidade não existe porque as BPLC como um conjunto de normas, estabelecem o que deve ser feito, mas não explicitam como deve ser feito. Assim as BPLC definem que o controle do processo deve ser realizado, mas não informam como este controle deve ser implementado.

A finalidade deste manual é mostrar de forma simples e efetiva como o controle do processo é introduzido, verificado e avaliado, informando como aplicar corretamente as ferramentas disponíveis para se obter um processo de custo efetivo. São também apresentadas as formas de coleta, processamento e interpretação dos dados, com a utilização das ferramentas estatísticas que têm utilidade para verificar as evidências da estabilidade ou da instabilidade dos procedimentos.

Este manual não tem a pretensão de esgotar o assunto sobre o controle do processo e sua proposta é chamar a atenção sobre as atitudes que devem ser tomadas para exercer o controle do processo, informar sobre a seleção correta dos materiais de controle, mostrar as limitações do controle do processo em relação ao controle da qualidade, orientar sobre as formas de estabelecer os limites de controle e mostrar as regras de controle, suas características, aplicação e interpretação.

O manual contém uma significativa listagem de referências bibliográficas sobre os temas abordados que poderão auxiliar o leitor interessado em se aprofundar nos estudos sobre o controle do processo. O apêndice contém as tabelas de valores críticos de F e de t , os requerimentos para a qualidade analítica propostos pelo CLIA-88 e um glossário das terminologias mais utilizadas em garantia e controle da qualidade.

Muitos amigos ajudaram na preparação deste manual, seja propondo temas a serem abordados, seja fazendo revisões e sugestões para tornar parágrafos e textos mais claros e objetivos. A todos eles muito obrigado.

*Materiais de Controle são exclusivos para o CQ
e não devem ser usados para calibração.
IFCC*

Calibradores e Controles

Segundo a IFCC os materiais de controle são aqueles materiais usados exclusivamente para fins de controle da qualidade (CQ). De acordo com o título do manual somente deveríamos abordar os materiais de controle, mas para que se estabeleça uma distinção clara entre padrões, calibradores e controles vamos discutir todos estes materiais neste capítulo.

Padrões calibradores, comumente denominados padrões, e calibradores protéticos são usados em um processo analítico para designar um valor numérico à concentração presente em amostras com valores desconhecidos usando as leituras ou respostas analíticas encontradas.

Os materiais de controle são usados na avaliação da confiabilidade de um processo analítico, particularmente referente à precisão e à exatidão e também como um meio de monitorar o desempenho analítico no dia a dia, mês a mês, etc. Através de decisões gerenciais adequadas, as informações geradas com o uso dos controles podem ser usadas para verificar a aderência aos requerimentos necessários de desempenho.

Material ou substância de referência são produtos suficientemente homogêneos com características bem estabelecidas e que são utilizados para fins de calibração de um instrumento, avaliação de um método ou para atribuir valores a outros materiais. Os materiais certificados de referência são acompanhados de um documento que caracteriza sua rastreabilidade a materiais de referência já estabelecidos e que define o grau de incerteza do seu valor ou concentração em um determinado nível de confiança.

As especificações dos padrões calibradores, calibradores protéicos e materiais de controle dependem das aplicações a que se destinam. Todos devem ser apropriados para o método analítico onde serão usados e devem produzir respostas semelhantes às amostras a serem analisadas. Também é necessária uma cuidadosa consideração sobre a qualidade da informação a ser obtida para que se estabeleça as características requeridas para os materiais.

Para os padrões calibradores ou calibradores protéicos o valor estabelecido deve ser o mais exato possível. Qualquer erro ou incerteza no valor estabelecido se refletirá na qualidade dos resultados obtidos em amostras dos pacientes. Tanto o método de produção do material como o procedimento utilizado para estabelecer o valor ou concentração devem ser descritos de tal maneira que os materiais calibradores possam ser reproduzidos exatamente.

É essencial que os materiais de controle sejam homogêneos e estáveis. A homogeneidade se refere à pequena variação de frasco a frasco que deve ser insignificante em relação à variação total ocorrendo no ensaio. Deve-se minimizar os erros durante a reconstituição dos frascos utilizando água de qualidade reagente e pipetas calibradas para se obter a melhor exatidão possível. Os analitos presentes nos materiais em forma líquida ou liofilizada devem ser estáveis durante o prazo de validade.

Composição

Padrões calibradores, calibradores protéicos e materiais de controle são preparados usando substâncias puras (solutos e solventes) de composição conhecida (cloreto de sódio e água pura), substâncias parcialmente purificadas (enzimas e proteínas) ou produtos naturais (soro humano ou bovino). De um modo geral estas substâncias são combinadas ou tratadas para se obter as concentrações adequadas para a aplicação do material.

Um sistema analítico requer três tipos de materiais cuja composição pode diferir: padrões calibradores ou calibradores protéicos, as amostras controle e as amostras dos pacientes. As diferenças entre as características físicas ou químicas destes materiais (matriz) podem afetar a validade dos resultados.

Efeitos da matriz

A matriz é o meio físico-químico no qual o analito está disperso. Uma solução de Cloreto de sódio em água pode ser considerada como consistindo de um analito (Na^+) em uma matriz de Cl^- e água. Quando um sistema analítico apresenta diferentes respostas (resultados estatisticamente diferentes) para a mesma quantidade de analito presente em materiais processados (controles e calibradores protéicos) e em amostras humanas frescas, esta diferença é denominada efeito da matriz⁵. Estes efeitos (bias) introduzem problemas analíticos porque a resposta obtida com materiais processados e utilizados como calibradores, devido à diferença das respostas, não pode ser usada com confiança em procedimentos de calibração ou para avaliar a exatidão de um método usado rotineiramente.

O fenômeno efeito da matriz envolve a participação de quatro grandes componentes do procedimento analítico: engenharia do instrumento, formulação do reagente, princípio metodológico e composição e forma de processamento dos calibradores protéicos e materiais de controle. Dentro de cada uma destas categorias existem fatores que contribuem para a magnitude e direção (positiva ou negativa) da diferença de resposta. As interações que produzem o efeito da matriz são complexas e diferem por disciplina (hematologia, química clínica) e pela natureza dos materiais usados para calibrar e monitorar o desempenho de cada método^{18, 26, 27}.

Os efeitos da matriz diferem daqueles produzidos por interferências porque estas últimas se relacionam a efeitos exógenos (drogas) ou endógenos (bilirrubina, lipemia) e seus efeitos ocorrem tanto nas amostras de pacientes como nos materiais processados (calibradores e controles). Em contraste, os efeitos da matriz são exclusivos de alguns materiais calibradores ou de controle e se originam dos fatores já mencionados.

Do ponto de vista ideal os materiais processados (calibradores ou controles) e amostras frescas de pacientes deveriam gerar a mesma resposta em um sistema de medição utilizado na rotina. Infelizmente os materiais processados utilizados para transferir e assegurar a exatidão aos laboratórios tem apresentado freqüentemente propriedades reativas diferentes daquelas encontradas em amostras frescas de pacientes. A diferença na reatividade pode ser o resultado de modificações na matriz de um material de origem humana por ação de aditivos, por processos de estabilização como a liofilização ou pelo uso de materiais de fontes não humanas. O impacto produzido pelo efeito da matriz nas respostas analíticas ocorre de maneira complexa, devido a uma grande variedade de mecanismos que incluem a utilização de plasmas vencidos e recalificados para se obter o soro, modificações físicas introduzidas na estrutura macromolecular das proteínas e na viscosidade da solução, ação de aditivos estabilizadores, efeitos dos procedimentos e liofilização, diferenças entre as isoformas das proteínas presentes nas amostras nativas e nos materiais processados e certas combinações de concentrações dos analitos que dificilmente são encontradas nas amostras dos pacientes.

Padrões Calibradores

Os padrões calibradores, calibradores protéicos e os materiais de controle podem ser classificados com base na composição, no método utilizado para designar seus valores e na finalidade de uso.

Os padrões calibradores são produzidos a partir da substância pura e dissolvidos habitualmente em água, mas podem ser preparados em matrizes protéicas. As substâncias usadas como padrões são classificadas segundo a IUPAC e aquelas grau C, que contém um nível de pureza igual a $100 \pm 0,02$, são as mais freqüentemente usadas para preparar os padrões calibradores. O grau de incerteza da exatidão do padrão preparado somente estará associado com as operações de pesagem da substância padrão e na medida do volume do solvente. Na maioria dos casos o grau de incerteza da exatidão é melhor que $\pm 0,2\%$ do valor médio desejado.

Quando as condições analíticas permitem, este tipo de padrão proporciona o processo mais direto e definitivo para proporcionar o máximo de exatidão a um método. Estas soluções têm a vantagem de serem produzidas com reprodutibilidade, facilitando a verificação da estabilidade de outros materiais calibradores através de comparação direta. Também atuam como verificadores dos efeitos da matriz produzidos por calibradores protéicos e muitas vezes são utilizados para transferir exatidão a calibradores secundários.

Os padrões primários podem ser produzidos em concentrações que cobrem toda a faixa dinâmica do método (linearidade), o que não é facilmente conseguido quando se usa materiais com base protéica.

Estes materiais são utilizados comumente em métodos manuais ou na calibração de métodos de referência. O método de referência do CDC para colesterol total (Abell-Kendall) utiliza uma solução alcoólica de colesterol puríssimo, disponibilizado pelo NIST, para calibrar e transferir exatidão para o método.

Estes padrões têm aplicação limitada em sistemas automáticos de análise porque, devido a diferenças de viscosidade em relação às amostras de pacientes, introduzem problemas de repetitividade e reprodutibilidade, como também não são adequados para transferir exatidão às calibrações dos instrumentos.

Calibradores protéicos

A observação de que os padrões aquosos não são adequados para uso como calibradores em sistemas automáticos de análise, levou vários fabricantes ao desenvolvimento dos multi calibradores, assim chamados porque a partir de um só material pode-se realizar as calibrações de vários procedimentos. Estes calibradores são produzidos a partir de uma matriz protéica e certamente os valores dos analitos são aferidos e estabelecidos utilizando métodos de referência ou métodos definitivos calibrados com padrões calibradores de grau C ou superior. Estes materiais são considerados padrões secundários e o grau de certeza da sua concentração depende exclusivamente da exatidão do método utilizado para designar os valores das concentrações dos analitos nestes calibradores.

Do ponto de vista teórico estes calibradores seriam considerados adequados para os sistemas automáticos porque tem matriz protéica, na maioria das vezes humana, e apresentam viscosidade bastante semelhante às amostras humanas. Entretanto do ponto de vista prático os calibradores mostram algumas limitações que reduzem acentuadamente sua capacidade em transferir exatidão a um sistema analítico. Estas limitações são devidas ao efeito da matriz, fazendo com que o sinal gerado por um calibrador não seja o mesmo quando se utiliza diferentes métodos de ensaio. Vários órgãos de padronização dos Estados Unidos, dentre eles o CAP e o NCCLS tem concentrado seus esforços no sentido de desenvolverem materiais que possam ter a mesma resposta frente aos diferentes métodos de ensaio de um analito. Neste momento, o consenso é de que o uso de soros frescos congelados, padronizados com métodos definitivos ou de referência, possa ser a melhor maneira de transferir exatidão para os fabricantes de instrumentos e reagentes e para os laboratórios, porque estes materiais são a forma mais próxima, química e fisicamente dos soros de pacientes e também porque não contém aditivos. A obtenção de soros frescos congelados é bastante difícil no Brasil e sugere-se que os laboratórios procurem avaliar o estado da exatidão de seus métodos através da participação em programas de proficiência proporcionados pelas sociedades profissionais, que terão maiores facilidades para selecionar materiais com reduzidos efeitos de matriz.

Materiais de Controle

Materiais de controle, soluções de controle, amostras controle, são materiais usados exclusivamente para fins de controle da qualidade e não devem ser usados em procedimentos de calibração. Como estes materiais não apresentam graus definidos de incerteza, são inadequados para serem usados como calibradores e para transferir exatidão aos procedimentos analíticos.

Os controles são utilizados com a finalidade de monitorar a precisão e não é necessário que as concentrações dos analitos sejam conhecidas exatamente. Mesmo que não tenham valores definidos ou designados, os materiais de controle podem ser utilizados para monitorar mudanças na exatidão, porque neste caso não estarão verificando se a exatidão foi adequadamente estabelecida, mas monitorando a manutenção da estabilidade de uma exatidão previamente definida por um sistema efetivo.

Os materiais de controle são disponibilizados no Brasil com valores conhecidos e contém informações sobre os valores médios esperados e a faixa de variação proposta pelo fabricante. Os valores médios e a faixa de variação devem ser considerados apenas como orientação até o momento em que o laboratório tenha suficiente número de dados para calcular estatisticamente seus próprios valores médios e os limites de variação ou o desvio padrão analítico.

É fundamental que os laboratórios utilizem no mínimo 2 controles com níveis diferentes de concentração para que as informações tenham validade na verificação da manutenção dos níveis desejáveis de controle. Esta recomendação é parte das Boas Práticas de Laboratórios Clínicos, BPLC, recentemente implementadas pelo Inmetro.

Os materiais de controle estão disponíveis em pequenos volumes nas formas líquida, congelada ou liofilizada e adequados para uso diário ou semanal. As formas líquidas têm as vantagens de não requerer procedimentos de reconstituição e de manter a estabilidade por até 30 dias após abertura do frasco, sendo, portanto mais estáveis para uso diário que os materiais liofilizados, mas tem o inconveniente de requerer baixas temperaturas de conservação durante o transporte e armazenamento.

Os controles líquidos ou liofilizados apresentam comumente os efeitos de matriz, gerando respostas diferentes para os diversos métodos. Estas diferenças podem ser observadas nas instruções de uso que acompanham os produtos e chegam a valores bem significativos dependendo do analito, sendo mais importantes nos métodos para determinação das atividades enzimáticas.

*Para que um processo seja previsível é necessário que ele esteja sob controle estatístico.
MCC Werkema*

A estatística no controle da qualidade

A IFCC considera que, no senso estrito, o Controle da Qualidade (CQ) significa a monitoração da precisão e da exatidão. Este processo de monitoração se baseia no ensaio dos materiais de controle e no tratamento dos dados obtidos utilizando ferramentas estatísticas.

A estatística é a ciência que lida com a coleta, o processamento e a interpretação dos dados, facilitando o estabelecimento de conclusões confiáveis sobre o estado da qualidade do processo e por este motivo o CQ muitas vezes é denominado Controle Estatístico do Processo

Sendo a estatística a base do CQ, é necessário que os gerenciadores dos programas da qualidade no laboratório conheçam as ferramentas utilizadas, saibam como usá-las adequadamente e apliquem corretamente os parâmetros necessários para interpretar os resultados obtidos. A necessidade de se ter conhecimentos básicos de estatística tem muitas vezes inibido a aplicação de um CQ adequado, devido ao difundido conceito de que somente os Estatísticos têm suficiente capacidade para aplicar corretamente as ferramentas úteis no CQ. A finalidade deste capítulo é mostrar os conhecimentos básicos para aplicar adequadamente o controle estatístico do processo sem a necessidade de um conhecimento profundo de estatística. O leitor interessado em se aprofundar nos conhecimentos das ferramentas estatísticas é encorajado a consultar as referências ^{1,2,3}.

Como a estatística é a ciência que processa dados, neste e nos capítulos seguintes iremos abordar os dados utilizados no processo e mostrar como são coletados e aplicados. No CQ do laboratório os dados são utilizados em duas atividades principais:

- ❑ **Inspeção:** tem o objetivo de aprovar ou rejeitar os resultados de uma corrida analítica verificando se os resultados encontrados para os valores dos controles estão ou não conformes com os limites previamente estabelecidos. A inspeção é também utilizada para verificar se um método analítico apresenta resultados adequados antes que seja colocado na rotina do laboratório.
- ❑ **Monitoração do processo:** os dados coletados permitem avaliar se um método analítico está sob controle estatístico, ou seja, mantendo-se estável em relação aos parâmetros de imprecisão e inexatidão. Evidentemente pode-se também avaliar a variabilidade associada ao processo e logicamente determinar se a variabilidade é adequada para as finalidades propostas e para que os resultados encontrados sejam de utilidade médica.

Os dados coletados no laboratório são ainda utilizados para o desenvolvimento e validação de novos métodos ou para o aperfeiçoamento dos métodos já existentes. Entretanto, estas duas últimas aplicações não serão abordadas neste manual. Os dados obtidos nos processos de inspeção e monitoração podem ser de dois tipos:

- ❑ **Dados discretos:** são aqueles resultantes da contagem da frequência de uma determinada ocorrência. Podemos contar a quantidade de resultados falso positivo fornecidos por um determinado sistema de medição, medir o número de corridas analíticas em que o processo se mantém estável ou a quantidade de erros de importância médica ocorrida em um determinado período.
- ❑ **Dados Contínuos:** um determinado analito em mg/dL ou outra unidade de medida. Estes tipos de dados são muito utilizados no controle estatístico do processo e serão abordados neste manual.

A amostragem estatística

Os procedimentos utilizados no CQ são totalmente baseados na estatística populacional. Os materiais de controle são incluídos em uma corrida analítica e os resultados encontrados são considerados como sendo representativos de toda a população dos indivíduos analisados e, portanto, uma amostra representada pelos dados dos controles é utilizada para o tratamento estatístico. Para que os resultados dos controles sejam utilizados estatisticamente, é fundamental que sejam representativos de toda a população de testes e submetidos aos mesmos processos pelo quais passam as amostras dos pacientes. Também para que a representatividade dos controles possa ser considerada, é fundamental que a totalidade dos dados a serem analisados compreenda uma amostra aleatória, significando que os dados foram colhidos de uma forma em que todos os elementos da população de testes teriam a mesma chance de serem escolhidos para compor a amostra estatística. Assim, os controles devem fazer parte de uma batelada de testes, que inclui também as amostras dos pacientes. Quando os controles são ensaiados separadamente seus resultados podem não significar uma amostra aleatória e não serem representativos da população de testes. Portanto, os controles devem ser analisados dentro de uma batelada sem que haja uma escolha específica de suas posições na ordem dos ensaios. Nos ensaios automatizados várias bandejas de amostras são analisadas em sequência e quando se conhece bem a estabilidade do sistema, não é necessário que os controles sejam colocados em todas as bandejas, mas é fundamental que sejam analisados pelo menos uma vez em uma corrida analítica.

A variabilidade analítica

Tem sido considerado que não existe um valor único verdadeiro para uma determinada medição, mas sim uma distribuição de valores verdadeiros. Considera-se mesmo que o valor verdadeiro não pode ser conhecido e logicamente todas as medições são inexatas. Quando realizamos medições repetidas de um material estável sob condições idênticas (o mesmo operador, usando os mesmos equipamentos e reagentes), obtemos uma série de resultados diferentes que são decorrentes da variação aleatória que ocorre em todo processo de medida. Muitas são as causas desta variabilidade que é decorrente de mudanças nas condições em que as medições são realizadas. Estas variações podem ser devidas a diferenças no comportamento dos reagentes, na calibração e desempenho dos equipamentos, nos métodos de trabalho, nas condições ambientais e no desempenho dos operadores envolvidos no processo. Assim, existem diversos fatores no processo analítico que podem afetar as características da qualidade, podendo produzir resultados com defeitos ou resultados não conformes, também chamados resultados fora de controle. Como não é possível eliminar a variabilidade totalmente, o controle da qualidade tem a função de medí-la e mantê-la dentro de limites aceitáveis sem comprometer a utilidade médica dos resultados.

Quando um número significativo de resultados é obtido em análises repetidas de um mesmo material estável usando um método estável, a frequência da distribuição dos resultados se aproximará de uma distribuição gaussiana. A tabela 1 mostra os resultados obtidos para o colesterol em um controle estável, utilizando um método estável com relação aos parâmetros de exatidão e precisão.

Ensaio repetidos do Colesterol									
190	195	197	198	199	200	201	202	204	206
191	195	197	198	199	200	201	202	204	206
192	195	197	198	199	200	201	203	204	206
193	195	197	198	199	200	201	203	204	206
193	195	197	198	199	200	202	203	204	207
193	196	197	198	200	201	202	203	205	207
194	196	197	199	200	201	202	203	205	207
194	196	198	199	200	201	202	203	205	208
194	196	198	199	200	201	202	203	205	208
194	196	198	199	200	201	202	204	205	209

Tabela 1: frequência de resultados em ensaios repetidos do colesterol com os valores ordenados em modo crescente.

Os dados da tabela acima foram lançados em um histograma de frequência mostrado na Figura 1. A frequência significa o número de vezes em que se obteve o mesmo resultado em intervalos de concentração previamente definidos.

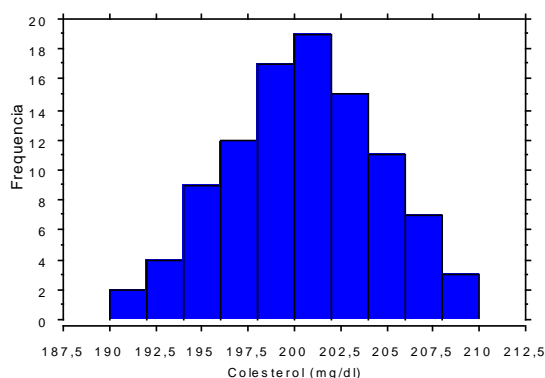


Figura 1 - Histograma de frequência de ensaios em replicata do colesterol, $X_m=200$ mg/dL, $s=4,13$.

Os resultados no centro da distribuição ocorrem mais frequentemente do que aqueles mais distantes e o valor no centro da distribuição corresponde à média aritmética de todos os resultados ou simplesmente média, que é calculada dividindo-se a soma dos valores pelo número (N) de resultados, como mostrado na equação 1.

A média é uma medida da tendência central e a média dos valores do colesterol mostrados na tabela 1 e descritos na figura 1, é igual a 200 mg/dL.

$$X_m = \frac{\sum x_i}{N}$$

Equação 1

X_m = média dos valores do conjunto de dados

N = número de valores do conjunto

x_i = cada valor do conjunto de dados

$\sum x_i$ = somatória de todos os valores

A mediana e a moda são também indicadores da tendência central. A mediana corresponde ao valor localizado exatamente no centro da distribuição dos resultados quando eles são ordenados em modo crescente ou decrescente. Portanto, a metade dos resultados tem valores menores que o valor da mediana e a outra metade têm valores maiores. Quando o número de resultados é par, a mediana é obtida somando os dois valores centrais e dividindo-os por 2.

Os dois pontos centrais da tabela 1 estão representados em negrito itálico para facilitar a localização da mediana. A moda é representada pelo valor mais frequente dentro do conjunto de resultados que na tabela 1 é igual a 200 mg/dL.

Para que uma distribuição de resultados seja considerada gaussiana é fundamental que a média, mediana e moda sejam praticamente iguais. Analisando os resultados mostrados na tabela 1 podemos concluir que o valor da mediana e da moda são também iguais a 200 mg/dL.

O desvio padrão

Os resultados mostrados na figura 1 estão distribuídos de tal modo que sua dispersão em torno da média pode ser expressa pelo desvio padrão (s) e quanto maior for a variabilidade dos resultados em torno da média maior será o desvio padrão.

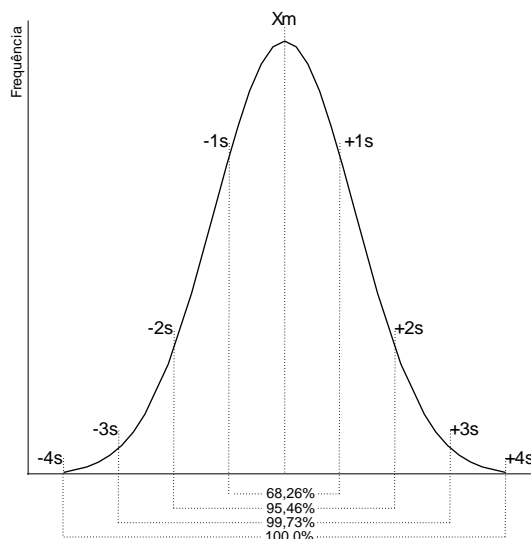


Figura 2 – Distribuição Gaussiana

A figura 2 mostra um exemplo de distribuição gaussiana. Neste modelo de distribuição o intervalo entre os limites de $\pm 1s$ contém 68,24% dos resultados, o intervalo entre $\pm 2s$ contém 95,4% e entre os limites de $\pm 3s$ estão 99,73% dos resultados. Portanto, quando a distribuição dos resultados é gaussiana a probabilidade de que um resultado esteja entre $\pm 2s$ é de 95,46% e somente 0,27% ($100 - 99,73$) dos resultados serão maiores ou menores que $\pm 3s$.

Se realizamos 1000 determinações do Colesterol total em uma amostra estável e encontramos a média 200 mg/dL e um desvio padrão de 4,0 mg/dL, podemos verificar que 682 resultados (68,2%) estão entre 196 e 204 mg/dL ($X_m \pm 1s$) e 954 resultados (95,4%) estão entre 192 e 208 mg/dL ($X_m \pm 2s$).

Uma porção constante da área sob a curva de Gauss está entre a média e qualquer valor do desvio padrão. Esta afirmação é verdadeira, independente dos valores da média e do desvio padrão, e se aplica a todos e quaisquer dados que tenham uma distribuição gaussiana. Sendo a curva de natureza simétrica podemos dizer que qualquer distância acima ou abaixo da média, medida em desvios padrão, contém a mesma área sob a curva e logicamente a mesma frequência de resultados. Quaisquer múltiplos do desvio padrão conterão sempre as mesmas áreas sob a curva de Gauss e assim podemos afirmar que a área equivalente a $X_m \pm 1,96s$ corresponde a 95% dos resultados e a área compreendida por $X_m \pm 2,58s$ contém 99% dos resultados.

Quando os dados de uma população apresentam uma distribuição gaussiana, esta população pode ser descrita utilizando apenas a média e o desvio padrão.

Toda a base do controle da qualidade assume que a distribuição dos resultados é gaussiana e para que os dados obtidos possam ser analisados corretamente deve-se ter certeza da distribuição e de que fatores como resultados discrepantes (outliers), desvios, variação não aleatória, instabilidade do sistema analítico, procedimentos técnicos mal conduzidos e outras causas que produzem erros grosseiros não estejam ocorrendo (ver erros no laboratório).

O desvio padrão é calculado segundo a equação 2 e expresso nas mesmas unidades de medida dos resultados.

$$\text{Desvio Padrão (s)} = \sqrt{\frac{\sum X^2 - (\sum X)^2 / N}{N-1}}$$

Equação 2

O cálculo pode ser feito manualmente, conforme mostrado a seguir onde estão tabelados 10 resultados da dosagem do colesterol. Como o cálculo manual é um procedimento cansativo e muito sujeito a erros, sugerimos utilizar calculadoras científicas ou programas de computador (pacotes estatísticos) que permitem realizar cálculos rápidos e seguros.

X_i	X_i^2
202	40804
197	38809
195	38025
204	41616
199	39601
205	42025
196	38416
200	40000
198	39204
207	42849
$\Sigma X_i = 2003$	$\Sigma X_i^2 = 401349$

$$s = \sqrt{\frac{401349 - 2003^2 / 10}{10 - 1}} = 4,05 \text{ mg/dl}$$

Em muitas situações é necessário realizar cálculos estatísticos analisando a variabilidade dos resultados em um ou mais períodos de tempo, associando, por exemplo, a variação intra-ensaio com a variação interensaio ou a variação intra dia com a variação inter dias ou inter meses. Para realizar estes cálculos não se pode usar o desvio padrão por uma restrição matemática, utiliza-se então a *variância* que é igual ao desvio padrão ao quadrado (s^2).

Assim os componentes da variabilidade podem ser adicionados uns aos outros utilizando as variâncias individuais, para compor a variância total conforme mostrado na equação abaixo que mostra uma das muitas possibilidades de combinação das variâncias individuais.

$$s_t^2 = s_i^2 + s_e^2 + s_d^2$$

Equação 3

s_i = desvio padrão intra ensaio
 s_e = desvio padrão interensaios
 s_d = desvio padrão intra dias

Também a variabilidade total (s_t) pode ser decomposta em seus vários componentes aplicando uma ferramenta estatística denominada análise da variância (ANOVA) que permite verificar qual dos componentes tem maior impacto sobre a variabilidade total, possibilitando aplicar ação corretiva localizada em uma causa significativa de variabilidade. Esta ferramenta estatística não será discutida neste manual.

Como o desvio padrão é expresso nas mesmas unidades de expressão dos resultados, muitas vezes é difícil comparar resultados de métodos que utilizam diferentes unidades, como é o caso da dosagem da amilase utilizando o método iodométrico (U/dL) e o método com substrato cromogênico (U/L). Também pode ser difícil ou confuso comparar os desvios padrão de métodos se a grandeza da média das amostras analisadas é diferente. Assim, um desvio padrão igual a 0,16 mg/dL em um valor médio do ácido úrico igual a 8,0 mg/dL indica uma imprecisão menor do que quando se obtém o mesmo desvio padrão em um valor médio de 5,0 mg/dL. Em muitas situações é mais prático e mais conveniente expressar o desvio padrão em percentagem do valor médio, que é também denominada desvio padrão relativo ou *coeficiente de variação* (CV), calculado utilizando a equação 4.

$$CV = \frac{s}{X_m} \times 100$$

Equação 4

Os coeficientes de variação dos exemplos do ácido úrico mencionados anteriormente são 2,0 e 3,2% respectivamente.

Os limites de confiança da média

Como já foi discutido anteriormente, a variação aleatória introduz um nível de incerteza nos resultados obtidos e o valor designado para a média, colocado em um ponto central, é supostamente o ponto mais provável em que a média se encontra. Entretanto, devemos assumir que o valor mais provável para a média estará variando em torno do ponto central em função da variabilidade analítica medida pelo desvio padrão. Se obtemos as médias de vários grupos de resultados de uma amostra estável, como por exemplo, as médias dos resultados de um mesmo lote de controle encontradas em vários meses, e calculamos a média das médias isto é, a grande média, o nível de incerteza é reduzido porque a grande média é representativa de uma grande população de resultados do controle, podendo-se definir com mais certeza os limites de confiança desta média isto é, os valores máximo e mínimo da média.

Usando o desvio padrão dos dados acumulados, também chamado de desvio padrão cumulativo, calculamos o *desvio padrão da média* também chamado *erro padrão da média* (EPM, equação 5).

$$EPM = \frac{s}{\sqrt{N}}$$

Equação 5

O erro padrão da média pode ser calculado usando o desvio padrão de qualquer conjunto de dados, mas torna-se mais efetivo quando se utiliza um desvio padrão obtido a partir de um número significativo de dados. Os limites de confiança da média são estabelecidos em torno da grande média usando o erro padrão da média e não o desvio padrão. Assim, em um nível de 95% ($p = 0,05$) os limites de confiança da média serão $X_m \pm 1,96 \times EPM$ e para 99% ($p = 0,01$) serão $X_m \pm 2,58 \times EPM$. Os valores 1,96 e 2,58 representam a área sob a curva de Gauss correspondendo a 95 e 99% dos dados respectivamente, quando o N for maior que 100. Quanto mais observações são incorporadas no cálculo do desvio padrão cumulativo, aumentando o valor de N, tanto mais o erro padrão da média se aproximará de zero, introduzindo cada vez mais a certeza da localização da média na distribuição dos resultados. Em uma amostra estatística com 144 dados que tem um desvio padrão igual a 2,0 mg/dL, o valor da média com 95% de certeza estará entre $X_m \pm 1,96 \times 2/12$ ($X_m \pm 0,326$), mas se o número de dados for 900, teremos $X_m \pm 1,96 \times 2/30$ ($X_m \pm 0,130$). Os valores 1,96 e 2,58 representam os valores críticos de t a 95 e 99%, respectivamente quando o N for maior que 100.

Estas observações indicam a necessidade de se acumular os dados de um mesmo controle para a definição mais exata possível do valor da média.

Os testes de significância

Quando analisamos os resultados seriados dos dados dos controles podemos verificar a presença de mudanças. Se comparamos os valores da média e do desvio padrão obtidos em séries de dois ou mais meses vamos encontrar valores diferentes. Estas diferenças são explicadas pela variabilidade analítica que já foi discutida anteriormente.

Quando os sistemas analíticos são estáveis, as diferenças encontradas entre os desvios padrão ou as médias nos vários meses de uso dos controles podem não ter significado importante, mas em certas ocasiões uma diferença aparentemente insignificante pode representar uma mudança significativa nas características operacionais. A importância destas diferenças pode ser avaliada usando os testes de significância.

Quando comparamos os desvios padrão obtidos em dois meses diferentes, raramente encontraremos os mesmos valores. Podem ocorrer situações em que os valores parecem ser muito diferentes. Podemos testar a hipótese que dois desvios padrão são estatisticamente iguais contra a hipótese de que são diferentes computando e comparando as variâncias dos dois conjuntos de dados. Esta comparação só deve ser realizada com conjuntos de dados que têm uma média muito semelhante. Esta exigência é irrelevante no controle da qualidade porque espera-se que estejamos comparando conjuntos de valores de um mesmo lote de material de controle. O teste estatístico apropriado para esta comparação é denominado *Teste de F para homogeneidade (igualdade) da variância*. O valor de F é obtido dividindo-se a maior variância pela menor variância, utilizando a equação 6.

$$\text{Teste } F = \frac{(\text{maior desvio padrão})^2}{(\text{menor desvio padrão})^2}$$

Equação 6

Desejamos verificar se o desvio padrão 5,0 mg/dL de 26 resultados obtidos no mês de janeiro em um dos controles do colesterol é estatisticamente diferente do desvio padrão 6,9 mg/dL encontrado em 24 resultados no mês de fevereiro.

$$F = \frac{6,9^2}{5^2} = 1,90$$

Quando as duas variâncias são iguais, o valor de F é igual a 1,0. À medida em que o resultado se torna maior que 1,0 existe a possibilidade de que a diferença entre as variâncias dos dois conjuntos seja significativa. Para verificar qual maior valor de F pode ser aceito com a confiança de que a diferença entre as variâncias não é significativa, utilizamos os valores críticos de F , usualmente a um nível de significância de 5% ou com 95% de certeza

Para obter o valor crítico de F localizamos na linha *Graus de Liberdade do Numerador* da tabela valores de F a 5% (ver apêndice) o valor dos graus de liberdade da maior variância, que no nosso exemplo é 24-1 ou 23. Como não temos o valor 23 na tabela, usaremos o valor logo abaixo, que é 20.

Na coluna *Graus de Liberdade do Denominador* localizamos o valor dos graus de liberdade da menor variância, que é 26-1 ou 25. Fazendo coincidir a coluna 20 com a linha 25 encontramos o valor 2,01, que é o valor crítico de F nos graus de liberdade dos conjuntos de dados.

Como o valor do F calculado (1,90) não é igual ou maior que o valor do F tabelado ou crítico, podemos concluir com 95% de confiança ($P < 0,05$) que as duas variâncias e logicamente os dois desvios padrão não são estatisticamente diferentes e são caracterizados como homogêneos. Em outras palavras, não existem evidências suficientes de que as variâncias diferem significativamente e a diferença entre as duas variâncias ocorreu apenas por variação aleatória devida ao erro amostral.

O teste de significância para a diferença entre duas médias é o *teste t* ou *teste de Student*, que verifica se a diferença entre duas médias é estatisticamente significativa, utilizando a relação entre a diferença das duas médias e a combinação dos erros padrão da média (equação 7).

$$t = \frac{|Xm_a - Xm_b|}{\sqrt{\frac{s_a^2}{N_a} + \frac{s_b^2}{N_b}}}$$

Equação 7

Xm_a : média do conjunto de dados 'a'

Xm_b : média do conjunto de dados 'b'

s_a^2 : variância do conjunto 'a'

s_b^2 : variância do conjunto 'b'

N_a : número de dados do conjunto 'a'

N_b : número de dados do conjunto 'b'

O valor do t calculado é comparado com o valor do t crítico obtido na tabela dos valores de t (apêndice), utilizando $(N_1+N_2)-2$ graus de liberdade. Quando o valor do t calculado é maior que o valor crítico tabelado pode-se concluir que a diferença entre as duas médias é estatisticamente significativa, não ocorrendo simplesmente por uma variação aleatória.

Utilizando os dados que já foram empregados para o cálculo do teste F e aplicando-os na equação acima, teremos:

$$t = \frac{|200-205|}{\sqrt{\frac{5^2}{26} + \frac{6,9^2}{24}}} = 2,91$$

Como o t calculado é 2,91 e o valor crítico de t para 48 graus de liberdade é próximo de 2,02, podemos afirmar com 95% de confiança (p 0,05) que as médias são estatisticamente diferentes e que esta diferença não ocorreu apenas por variação aleatória devida ao erro amostral. Se o valor do t calculado fosse menor que o t tabelado, poderíamos concluir com 95% de certeza de que a diferença entre as médias não é significativa.

Crítica aos testes de significância

Os testes de significância podem indicar que não existem diferenças significativas entre duas médias ou entre dois desvios padrão, mas o indicativo não pode ser aceito sem que seja feita uma avaliação do impacto do(s) novo(s) resultado(s) estatístico(s) na utilidade médica dos resultados.

É importante avaliar se um aumento do desvio padrão não provocará uma elevação significativa na imprecisão, fazendo com que ultrapasse os limites estabelecidos para que o método forneça resultados que possam ser aplicados com eficiência clínica. No exemplo utilizado para calcular o teste F , verificamos que a diferença entre os desvios padrão não se mostrou estatisticamente significativa. Entretanto, a imprecisão expressa pelo coeficiente de variação passou de 2,5% para 3,36% (veja erros no laboratório) e, segundo o NCEP, os laboratórios devem procurar otimizar seus métodos para colesterol a fim de que a imprecisão seja $\leq 3,0\%$. Conclui-se então que apesar da diferença entre os desvios padrão não ser estatisticamente significativa, ela não pode ser aceita porque torna o método inadequado para a dosagem do colesterol.

Quando consideramos a diferença entre as médias, podemos observar que existe um erro de bias igual a 5,0 mg/dL ou 2,5% em relação à média do mês anterior. O erro de bias para o colesterol proposto pelo NCEP deve ser no máximo $\pm 3,0\%$ e a diferença existente entre os dois meses, 2,5%, praticamente atinge a inexactidão máxima desejável. Caso o valor 200 mg/dL esteja totalmente isento de erro de bias, significando que o método tem inexactidão igual a zero, esta diferença pode ser aceita. Entretanto, com a presença de uma inexactidão anterior, a calibração do método deve ser avaliada para a verificação das possíveis causas de erro sistemático introduzidas durante o período de avaliação. Fica claro que nem sempre uma diferença estatisticamente significativa pode ser causa de rejeição de uma média porque podem existir outros parâmetros, como para o colesterol, que podem ajudar na tomada de decisão.

Os erros no laboratório

Uma parcela importante dos procedimentos da qualidade assegurada consiste na prevenção dos erros obtida pela otimização dos processos operacionais. Quanto mais organizado é o laboratório, maiores são as possibilidades de eliminar a ocorrência de erros. Portanto, as ações da qualidade assegurada e a otimização da organização do laboratório são somatórias para a redução dos erros nos ensaios.

No uso rotineiro de um método analítico podemos identificar, desde a obtenção da amostra até a entrega do laudo, várias fontes de erro que podem ser localizadas e minimizadas através dos procedimentos de controle da qualidade. O conhecimento e atenção às possíveis causas de erros auxiliam consideravelmente na redução da sua ocorrência, como também permitem localizar mais fácil e rapidamente as causas de um erro, quando ele ocorreu ou está ocorrendo.

A utilização de materiais de controle faz parte dos sistemas operacionais utilizados no laboratório para monitorar a estabilidade de um processo analítico, com relação às características da precisão e da exatidão.

Erros aleatório e sistemático

A precisão é a melhor concordância nas medidas repetitivas. Ela deve ser entendida como não tendo um valor numérico e o parâmetro medido e correspondente a esta característica de desempenho deve ser denominado *Imprecisão*. A dimensão da imprecisão corresponde ao *Desvio Padrão* que é medido na unidade de expressão dos resultados do analito, ou ao *Coefficiente de Variação* que é expresso em percentagem. A imprecisão de um método é devida ao *Erro Aleatório* (E_A) que é um erro analítico positivo ou negativo cuja direção ou magnitude não pode ser prevista com segurança. A figura 3 mostra a distribuição dos resultados quando o desvio padrão duplica ou triplica ($s=1,0$; $s=2,0$; $s=3,0$) aumentando a dispersão dos resultados em torno da média (X_m), com diminuição da frequência dos resultados próximos ao ponto central.

O erro aleatório pode ser minimizado através da otimização das atividades operacionais ou instrumentais, mas não pode ser totalmente eliminado. A meta do laboratório é reduzir o erro aleatório para conseguir uma relação custo/benefício adequada, que permita a obtenção de resultados que não tenham sua utilidade médica comprometida.

Quando um método está operando em condições estáveis a imprecisão encontrada é denominada imprecisão inerente e caracteriza um estado operacional denominado “erro zero”.

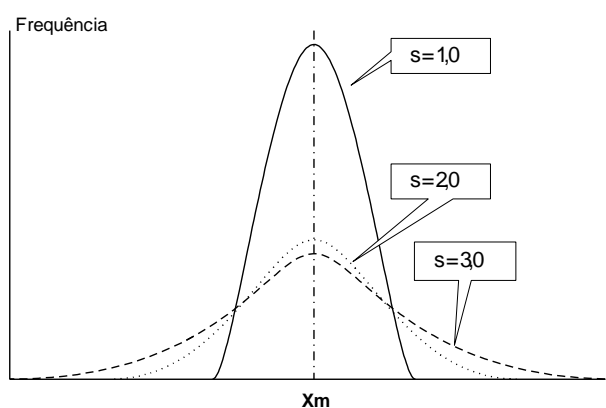


Figura 3 - Aumento da dispersão dos resultados em redor da média quando o desvio padrão duplica ou triplica de valor.

A exatidão é o grau de concordância entre o valor encontrado ou medido e o valor verdadeiro. A exatidão deve ser compreendida como não tendo um valor numérico e o parâmetro correspondente a esta característica de desempenho é denominado *inexatidão* que é caracterizada por uma diferença constante positiva ou negativa entre o valor encontrado e o valor verdadeiro ou real. Este tipo de erro é denominado *Erro Sistemático* (E_S) ou *Erro de Bias* que é medido na mesma unidade de medida do analito ou em percentual do valor verdadeiro.

O erro sistemático pode ser praticamente eliminado através da utilização de métodos otimizados para se tornarem insensíveis ao efeito da matriz, com a associação ao uso de calibradores aferidos por métodos definitivos ou de referência.

Existe muita confusão no uso das terminologias exatidão e precisão e frequentemente o termo precisão é utilizado com o significado de exatidão. Esta confusão é tão significativa que até um importante dicionário da língua portuguesa considera precisão e exatidão como sinônimos.

É importante entender a diferença entre o significado da precisão e da exatidão porque os erros ligados a elas, aleatório e sistemático, são produzidos por causas diferentes que devem ser identificadas para que suas ocorrências sejam prevenidas ou eliminadas.

Com a finalidade de mostrar claramente a diferença entre a imprecisão e a inexatidão mostramos na figura 4:

- processo estável com a imprecisão inerente e a média colocada na posição correta sem a presença de erro sistemático;
- aumento do erro aleatório (imprecisão aumentada) sem a presença de erro sistemático;
- imprecisão inerente com a presença de erro sistemático (inexatidão) equivalente a 2 desvios padrão.

Discutimos até agora a imprecisão e a inexatidão em termos dos erros aleatório e sistemático, mas é evidente que o estado da qualidade de um sistema analítico é impactado pelo efeito combinado dos dois erros. A soma dos erros aleatório e sistemático forma o *Erro Total* (E_T) que provavelmente é o melhor índice da qualidade dos resultados gerados por um método analítico.

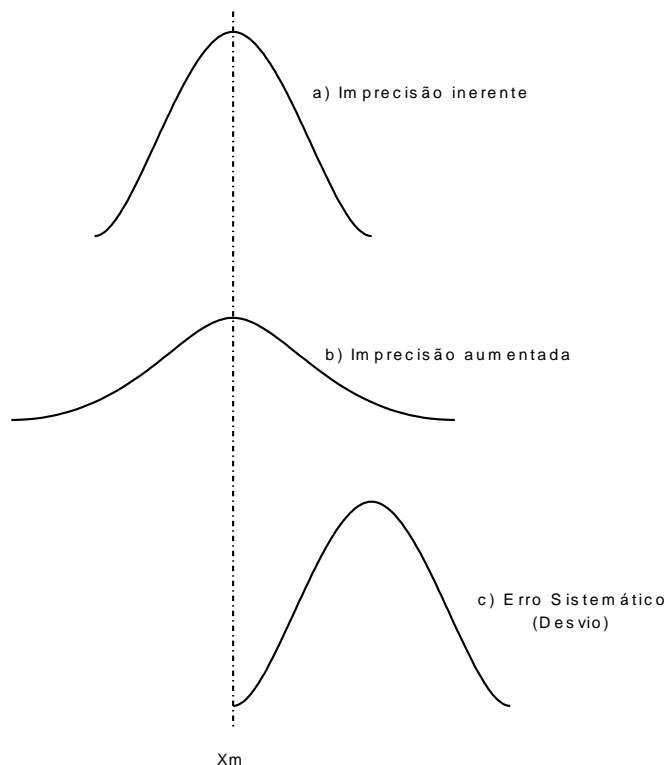


Figura 4: Demonstração dos erros aleatório e sistemático

A figura 5 mostra a natureza dos erros aleatório, sistemático e total. Para compor o erro total, a dimensão do erro aleatório é expressa como múltiplos do desvio padrão, podendo ser 1,96s compreendendo 95% dos resultados ou 2,58s quando engloba 99% dos resultados. O erro sistemático é obtido pela diferença entre a média da distribuição de resultados (\bar{X}_m) e o valor verdadeiro (μ). Se desejarmos que o erro total compreenda 95% dos resultados, aceitando uma taxa de defeitos igual a 5%, ele é calculado pela equação: $E_T = 1,96s + (\bar{X}_m - \mu)$. Se desejarmos inserir 99% dos resultados, a equação será: $E_T = 2,58s + (\bar{X}_m - \mu)$. Neste caso estaremos assumindo uma taxa de defeitos igual a 1%.

Quando as metas para a qualidade analítica são definidas em termos do erro analítico total, pequenos aumentos na inexatidão podem ser tolerados se o sistema analítico tem pequena imprecisão. Por outro lado, as imprecisões mais significativas podem ser aceitas se os ensaios são mais exatos. Como a obtenção de uma inexatidão igual a zero ou próxima de zero pode ser muito difícil de se obter, pela inexistência de padrões calibradores definitivos, deve-se procurar reduzir a imprecisão aos menores valores possíveis.

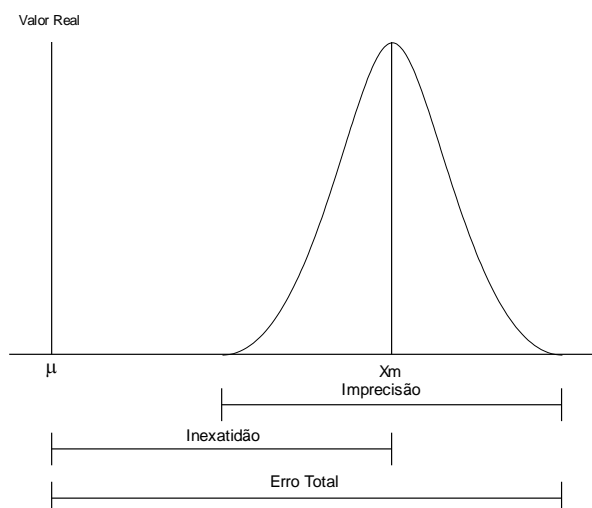


Figura 5: componentes do erro total

As vantagens da utilização do erro analítico total podem ser melhor compreendidas analisando as especificações de desempenho estabelecidas pelo NCEP²⁹ para o colesterol total e mostradas na tabela 2.

ERRO DE BIAS	IMPRECISÃO	ERRO TOTAL
$\leq \pm 3,0\%$	$\leq \pm 3,0\%$	$\leq \pm 8,9\%$

Tabela 2: Colesterol Total e Metas de Desempenho²⁹ (NCEP)

Estas especificações consideram o erro aleatório igual a 1,96s e estabelecem como 8,9% o erro total desejável em um laboratório operando nos limites máximos de imprecisão e inexatidão. Assim um laboratório com um bias de 3,5% e um CV igual a 2,0% não estaria dentro das especificações porque o erro de bias ultrapassa o limite de $\pm 3,0\%$. Entretanto o erro total do sistema analítico é 7,4%, totalmente dentro das especificações de erro total.

Se as especificações fossem analisadas separadamente poderíamos deparar com uma situação ambígua onde o desempenho de um laboratório com um erro total menor que o máximo especificado, poderia ser considerado como apresentando uma não conformidade. O critério de erro total elimina esta situação de ambiguidade, podendo ser considerado um excelente parâmetro para caracterizar o estado da qualidade analítica do laboratório.

Erro Grosseiro

Em adição aos fatores analíticos que introduzem bias e variação aleatória nos procedimentos analíticos, os resultados do laboratório também estão sujeitos a erros grosseiros ou enganos que introduzem um grande desvio nos resultados. Este tipo de erro é aleatório e gera resultados discrepantes muitas vezes devido a enganos ou trocas que não são considerados erros estatísticos.

Em muitas situações pode ser difícil distinguir se um resultado incorreto é devido a um erro analítico ou a um engano, mas é fundamental aplicar todos os esforços para identificar e eliminar a causa do erro, criando condições para prevenir sua recorrência.

As causas primárias destes erros são:

- incorreções na escolha dos processos analíticos;
- desvios dos procedimentos prescritos (modificações nas etapas do ensaio, uso de recipiente ou equipamento incorreto);
- repetidas preparações incorretas de amostras e padrões;
- equipamento com defeito ou ajustado incorretamente;
- erros aritméticos sistemáticos;
- erros nos cálculos;
- erros na transmissão e na interpretação da informação.

Estas e outras causas são as responsáveis pelos erros grosseiros nos resultados de um ou mais métodos de medição e em muitas situações a sua ocorrência não pode ser detectada por ensaios dos materiais de controle.

Mostramos a seguir uma tabela que indica as possíveis causas e os tipos de erro a elas ligados e incluímos também as possíveis causas de erro grosseiro.

Apesar desta listagem ser bastante compreensiva temos a certeza de que não é completa e por isto não deve ser considerada como representando todas as causas de erro no laboratório.

Causas dos Erros

1	Erros ligados a amostra	E_G	E_S	E_A
	<i>1.1 Erros na obtenção da amostra</i>			
	- contaminação (Ca, Fe, Cu, Zn, infusões venosas, hemólise)	*	*	
	- perdas (urina 24 horas: preservação inadequada)	*	*	
	- recipiente incorreto (permite difusão do analito, O ₂ , CO ₂)	*	*	
	- amostra inadequada (hora da obtenção, paciente não preparado, não considerar o ciclo menstrual, anticoagulante incorreto)	*	*	
	- amostra incorreta (erro na identificação do paciente, obtenção da amostra em local inadequado)	*	*	
	<i>1.2 Erros no transporte e armazenamento</i>			
	- evaporação		*	
	- contaminação externa (vapores orgânicos, poeira do laboratório)		*	
	- armazenamento em temperatura incorreta	*	*	
	- exposição à luz solar direta ou indireta		*	
	- preservação incorreta		*	
	- amostra envelhecida	*	*	
	- recipiente incorreto (contaminação dos frascos e tampas)	*	*	
	<i>1.3 Erros na identificação da amostra</i>			
	- troca de amostras	*		
	<i>1.4 Erros na preparação da amostra</i>			
	- erros na diluição	*	*	
	- perda (evaporação, retenção em papel de filtro)	*		
	- contaminação (ver 1.1 e 1.2)	*	*	

2 Erros ligados ao reagente	E_G	E_S	E_A
- reagentes impuros	*	*	
- solventes impuros	*	*	
- armazenamento incorreto	*	*	
- reagentes com validade vencida	*	*	
- reagentes incorretamente preparados	*	*	
- reagentes concentrados por evaporação	*	*	

3 Erros ligados ao material de referência (padrões, calibradores e controles)	E_G	E_S	E_A
- impurezas nos materiais	*	*	
- interferentes nos materiais	*	*	
- diferenças físicas entre as amostras e os materiais (viscosidade, proteínas, efeitos da matriz)		*	
- programação com equações ou valores incorretos	*		
- valores incorretamente aferidos (média e limites de variação)		*	
- mudanças nas concentrações durante armazenamento (diminuição por adsorção no recipiente ou por decomposição, concentração por evaporação)		*	
- uso de materiais fora da validade	*	*	
- erros na preparação	*	*	
- homogeneização insuficiente do material descongelado	*	*	

4 Erros ligados ao método	E_G	E_S	E_A
- desvios do protocolo analítico	*	*	
- erros de cálculo na preparação de misturas, diluições e adições	*	*	
- desconsiderar a faixa útil de trabalho	*	*	
- desconsiderar a faixa da linearidade	*	*	
- desconsiderar o limite de detecção ou sensibilidade	*	*	*
- desconsiderar a necessidade de brancos de reagentes e amostras	*	*	

5 Erros ligados à calibração	E_G	E_S	E_A
<i>5.1 Composição inexata dos padrões ou calibradores</i>		*	
<i>5.2 Erros volumétricos de medida (ver 6: erros do equipamento)</i>	*	*	*
<i>5.3 Ajustes incorretos dos equipamentos</i>	*	*	

6 Erros devidos aos equipamentos e instrumentos	E_G	E_S	E_A
<i>6.1 Erros gerais</i>			
- equipamentos, tubulações e consumíveis incorretamente preparados (contaminação, inclusive da água)	*	*	
- ajustes inadequados	*	*	
- ausência de verificações da qualidade		*	*
- falta de manutenção	*	*	
- interferências físicas (temperatura externa, campos elétricos e magnéticos)	*	*	
<i>6.2 Erros devidos à pipeta de vidro</i>			
- troca de pipetas (volume incorreto)	*		
- pipeta incorreta (capacidade total muito grande em relação ao volume medido)	*	*	
- pipetas molhadas	*		
- pipetas com as pontas danificadas	*	*	
- pipetas não aferidas (qualidade inferior)		*	*
- técnica incorreta (desconsiderar o tempo de drenagem, ajuste incorreto do menisco, bolhas de ar, pipeta inclinada)	*	*	
- limpeza inadequada provocando contaminações		*	*
- trabalho muito rápido e desorganizado			*
<i>6.3 Erros devidos à pipetas automáticas</i>			
- troca de pipetas (volume incorreto)	*		
- pipetas não aferidas		*	
- ponteira incorretamente colocada ou contaminada	*		*
- vazamentos na pipeta e na ponteira	*		*
- falta de manutenção da pipeta	*	*	*
- técnica incorreta (retorno rápido do embolo, ponteira mal adaptada, carreamento, contaminação da parte externa da ponteira, ejeção rápida do líquido, bolhas de ar)	*	*	*
<i>6.4 Erros devidos a diluidores e repipetadores</i>			
- tubo da amostra obstruído parcial ou totalmente	*		
- equipamentos incorretamente calibrados	*	*	
- vazamento de válvulas e tubos	*		
- obstrução de válvulas e tubos	*		
- ajustes incorretos dos volumes		*	
- trabalho muito rápido e desorganizado			*
<i>6.5 Tempos incorretos de reação</i>		*	*
<i>6.6 Temperatura incorreta</i>		*	*
<i>6.7 Erros devidos à cubeta</i>			
- defeito da cubeta (diferenças de transferência)		*	
- cubetas incorretas (diferenças de espessura)	*		
- cubetas inseridas inadequadamente	*		
- volume incorreto de leitura	*		
- cubetas arranhadas	*	*	
- cubetas molhadas externamente ou com bolhas de ar	*		*
- cubetas de fluxo com material aderido internamente		*	
- efeitos de carreamento		*	*
- cubetas contaminadas por outros reagentes	*		*

6 Erros devidos aos equipamentos e instrumentos	E_G	E_S	E_A
<i>6.8 Erros devidos ao fotômetro</i>			
- erros de ajuste do comprimento de onda ou filtro	*		
- fonte de luz com intensidade reduzida		*	
- sujeira no sistema ótico	*	*	
- fotômetro ajustado incorretamente	*	*	
- desvio nos ajustes, instabilidade eletrônica		*	
- ajuste incorreto do zero	*	*	
- entrada de luz na câmara de leitura	*	*	
- fator incorreto em fotômetros microprocessados	*	*	
- falta de estabilização da lâmpada	*	*	
- temperatura incorreta	*	*	
- faixa incorreta de leitura			*
- ruídos eletrônicos			*
- leitura instável devida a problemas elétricos	*		*
<i>6.9 Erros de ajuste do atomizador (fotometria de chama ou absorção atômica)</i>		*	

7 Erros de registro	E_G	E_S	E_A
- escolha inadequada da faixa de trabalho	*		
- erros de leitura	*		
- troca de dados	*		
- enganos de registro ou gravação	*		

8 Erros nos cálculos	E_G	E_S	E_A
- erros nas operações, pontos decimais e unidades incorretas	*		
- erros de arredondamento no fator e cálculo das amostras	*		
- não considerar brancos de reagentes e amostras	*	*	
- uso de um coeficiente de absorção incorreto ou inexato	*	*	
- não considerar fator de diluição	*		

9 Erros na transmissão dos dados	E_G	E_S	E_A
- erros de classificação e mistura de dados	*		
- interpretações incorretas	*		
- transferência de dados distorcidos ou incompletos	*		

10 Erros nos relatórios dos resultados	E_G	E_S	E_A
- omissão de um resultado	*		
- designar uma faixa incorreta de valores de referência	*		
- omissão de ações da qualidade	*		
- ignorar situações fora de controle	*		

Prevenção e detecção dos erros

Toda esta relação de erros demonstra que para se obter a qualidade no laboratório clínico deve-se introduzir mecanismos de prevenção e detecção de erros.

A *prevenção de erros* implica no desenvolvimento de processos capazes de atingir os requerimentos da qualidade para a produção de resultados de utilidade médica.

A *detecção de erros* implica na avaliação do processo para identificação da presença de erros.

A detecção de erros é a atividade de monitoração exercida pelo controle da qualidade. Quando um erro é identificado pelo processo de monitoração ele não pode ser tolerado e os resultados dos pacientes são retidos e reanalisados após a introdução da ação corretiva. A monitoração dos processos para a detecção de erros é essencial, mas ela não é capaz de identificar a presença de todos os erros, principalmente aqueles relacionados com uma determinada amostra, que podem não ser identificados.

A prevenção dos erros deve ser reforçada na obtenção da amostra através da produção e implementação de procedimentos de colheita, transporte, armazenamento e manuseio das amostras, atividades que minimizam as ocorrências de erro. Deve-se associar a educação e o treinamento do pessoal em número adequado para a demanda, com uma adequada e competente supervisão.

A prevenção de erros é uma atividade que determina a qualidade inerente dos processos de medida. Um processo que inerentemente produz muitos erros em relação às especificações da qualidade requer, para manter uma quantidade tolerável de erros, sistemas de detecção muito mais sensíveis do que aqueles necessários em processos com pequena taxa de erros. A colheita e a preparação da amostra que representam uma atividade com índice elevado de erros requerem um vigoroso programa de prevenção para que as atividades atinjam os requerimentos da qualidade.

Tradicionalmente as práticas de controle da qualidade no laboratório clínico têm dirigido o foco para a detecção de erros, mas é evidente que uma combinação coordenada da prevenção e detecção de erros deve ser a atividade a ser implementada para conseguir uma combinação de alta eficiência e baixo custo.

O controle da qualidade

O controle da qualidade compreende as técnicas e atividades operacionais destinadas a monitorizar os processos e eliminar as causas de desempenho insatisfatório em todas as etapas do ciclo da qualidade, visando atingir a eficiência e a confiabilidade²⁸. É, portanto, o sistema que avalia o desempenho ou o resultado das ações tomadas através da implementação dos procedimentos da qualidade assegurada (garantia da qualidade⁴).

Como a finalidade geral é assegurar um desempenho eficiente e confiável do laboratório para que sejam gerados resultados válidos que irão influenciar as decisões médicas, os seguintes pontos devem receber atenção:

- ❑ Controle do desempenho de todos os métodos analíticos, incluindo aqueles usados em urgências. O objetivo maior é prevenir a deterioração, ao invés de aperfeiçoar o desempenho.
- ❑ Criar sinais de alerta para prevenir a liberação de resultados não conformes e indicar a necessidade de ações corretivas.
- ❑ Assegurar que os procedimentos de colheita, transporte, armazenamento e utilização das amostras sejam adequados.
- ❑ Maximizar os procedimentos de: manutenção preventiva de equipamentos e instrumentos, calibração e testes de verificação propostos pelos fabricantes. Paralelamente, deve-se realizar a aferição constante e programada dos materiais utilizados nas medidas volumétricas.
- ❑ Aperfeiçoar o desempenho metodológico com a seleção de padrões calibradores adequados, padronização dos procedimentos operacionais e redução das variações ligadas aos operadores através da educação e do treinamento. Quando necessário modificar os procedimentos de ensaio e os sistemas analíticos para conseguir melhor estabilidade operacional, redução da imprecisão e da inexatidão e melhoria da sensibilidade e especificidade.
- ❑ Conscientizar o pessoal envolvido de que o controle da qualidade é uma obrigação para com o cliente e está desenvolvido para transmitir confiança nos resultados obtidos. Deve-se enfatizar que o propósito não é identificar e punir os responsáveis por erros, mas criar condições para identificar as necessidades de educação, treinamento e aplicação de ações corretivas.
- ❑ Realizar verificações dos resultados dos pacientes, correlacionando-os com os dados clínicos ou usando outros parâmetros de avaliação.

O controle do processo





Nossa intenção neste manual é abordar uma das ferramentas do controle interno da qualidade, denominada por Eilers²¹ como o *Controle de Processo* (CP), que significa o controle do desempenho de todos os métodos analíticos, incluindo aqueles usados em urgências. Muitos consideram que a dosagem diária de materiais de controle significa controle da qualidade. Este modo de pensar e agir é bastante limitado porque o CP verifica o estado da qualidade sem adicionar ou aperfeiçoar a qualidade dos processos. O CP fornece informações para que outros procedimentos do controle da qualidade possam ser utilizados como ações corretivas. Os próprios itens de atenção mencionados acima indicam que o controle da qualidade é muito mais amplo. Portanto, é importante atentar para as limitações do CP dentro do sistema da qualidade em um laboratório.

- ❑ A premissa fundamental de que o comportamento das amostras controle em um sistema analítico deve ser o mesmo das amostras de pacientes pode não ser conseguida. As causas potenciais das diferenças incluem os efeitos da matriz, erros de envasamento (diferenças nos volumes em cada frasco de controle) e erros de reconstituição (erros de pipetagem e manuseio). É importante lembrar que os padrões aquosos não devem ser usados para simular materiais de controle.

- ❑ Erros não detectados por materiais de controle podem ocorrer em amostras de pacientes devido a interferências endógenas (uremia e outros) ou exógenas (drogas e seus metabólitos). As ocorrências de bilirrubina elevada e turvação podem ser percebidas visualmente.
- ❑ Os materiais de controle têm valor muito limitado para avaliar a inexatidão devido à dificuldade em designar valores verdadeiros para estes materiais.
- ❑ CP proporciona pequena ou nenhuma ajuda na identificação de erros devidos à colheita, transporte, armazenamento e utilização das amostras de pacientes.
- ❑ CP é pouco eficiente se as ferramentas básicas da estatística não são utilizadas e se os limites de controle não são definidos para proporcionarem resultados com utilidade médica.

Apesar destas limitações, a monitoração regular dos testes utilizando materiais de controle é um componente essencial do programa da qualidade em um laboratório porque todos os processos de medida estão sujeitos a variações (ver erros no laboratório) e o propósito do CP é assegurar que o desempenho dos métodos seja mantido dentro dos limites esperados de variação.

A monitorização regular dos testes de laboratório utiliza limites de variação preestabelecidos e se baseia em probabilidades estatísticas. A figura 6 aponta as probabilidades das ocorrências prováveis dentro do controle do processo, mostrando a correlação entre os pressupostos com base nos resultados encontrados para os controles e o estado real da qualidade dos resultados obtidos nas amostras dos pacientes.

		Verdadeiro	
		Sim	Não
Pressuposto	Sim	1 	2 
	Não	3 	4 

Os resultados podem ser assim interpretados:

1. Os valores dos controles estão dentro dos limites estabelecidos, indicando que os valores dos analitos nas amostras correspondem aos valores reais (corrida analítica corretamente aceita).
2. Os valores dos controles estão dentro dos limites estabelecidos indicando que os valores dos analitos nas amostras são verdadeiros, mas as observações são incorretas, significando uma falsa aceitação (**Erro tipo II**).
3. Os valores dos controles estão fora dos limites. Indica que os analitos não foram corretamente determinados quando de fato o foram, significando uma falsa rejeição (**Erro tipo I**).
4. Os valores dos controles estão fora dos limites estabelecidos, indicando que os analitos não foram corretamente determinados e as observações são verdadeiras (corrida analítica corretamente rejeitada).

Uma das metas do CP é evitar reportar resultados incorretos por falsa aceitação (quadro 2) o que pode ser extremamente indesejável para o paciente e a outra é eliminar a repetição desnecessária dos testes por falsa rejeição (quadro 3) que aumenta os custos do laboratório.

Portanto, o CP é essencialmente um procedimento com três etapas importantes:

1. estabelecer os limites aceitáveis de variação para prevenir ao máximo possíveis falsas rejeições e falsas aceitações;
2. monitorizar os dados obtidos com os controles e identificar os erros com base em critérios definidos;
3. introduzir ações corretivas quando indicado.

Definindo os limites aceitáveis de variação

A variabilidade analítica é uma ocorrência inerente em todos os processos de medida dentro do laboratório clínico e esta situação já foi abordada no capítulo Erros no Laboratório. Como não podemos eliminar totalmente a variabilidade analítica, devemos criar condições para exercer sua monitoração e procurar mantê-la dentro de limites aceitáveis, a fim de que os resultados obtidos sejam úteis para o diagnóstico e o tratamento.

Os limites aceitáveis de variação definem o nível da qualidade do processo analítico. Quando estabelecemos limites de controle muito amplos podemos encontrar um elevado número de resultados considerados dentro do controle do processo, mas também temos uma grande probabilidade de liberar resultados que não são adequados para uso médico, criando uma situação de falsa aceitação ou um erro do tipo II. Esta situação é extremamente prejudicial para os pacientes porque a aceitação de amplos limites de variação podem fazer com que os métodos de medição não sejam capazes de distinguir entre resultados normais e anormais. Se utilizarmos um método para cloretos com uma variação de 10% e estes limites forem considerados como aceitáveis, o método não será capaz de distinguir a diferença entre duas amostras, uma com a concentração de 90 mmol/L e outra com o valor de 100 mmol/L.

A amostra com o valor real de 90 mmol/L poderá ter os resultados entre 81 e 99 mmol/L, enquanto a amostra com valor real de 100 mmol/L poderá ter os resultados entre 90 e 110 mmol/L. Como ocorre uma superposição das concentrações prováveis, porque 90 é um valor que poderá ocorrer nas duas amostras, podemos assumir que o procedimento analítico não é capaz de identificar a diferença entre as duas concentrações.

Por outro lado, se definirmos limites muito estreitos para a variabilidade analítica, podemos encontrar situações em que os resultados são rejeitados quando a corrida analítica contém resultados adequados, caracterizando uma situação de falsa rejeição ou um erro do tipo I. As situações de falsa rejeição geram muitas retenções dos resultados, criando necessidades de verificações das causas de erro e repetições dos ensaios. Todos estes procedimentos produzem um aumento desnecessário de custos e um retardo na liberação dos resultados que compromete a imagem do laboratório.

Os termos que definem o desempenho dos limites de controle são a frequência de sinais verdadeiros de rejeição e a frequência de sinais falsos. No controle do processo estas características são denominadas probabilidade de detecção de erros e probabilidade de falsa rejeição.

- ❑ Probabilidade para detecção de erros (Pde): é probabilidade de rejeição de uma corrida analítica que apresenta um erro analítico maior que o erro devido à imprecisão inerente do procedimento. Idealmente a Pde deveria ser 1,0 significando 100% de chances de detectar um erro. Do ponto de vista prático o CP deve ser planejado para que a Pde seja 0,90 ou 90%.
- ❑ Probabilidade para falsa rejeição (Pfr): é a probabilidade da rejeição de uma corrida analítica que não apresenta um erro analítico a não ser aquele devido à imprecisão inerente do procedimento. Idealmente a Pfr deveria ser 0,00 significando 0,00% de chances de produzir uma falsa rejeição. Do ponto de vista prático o CP deve ser planejado para que Pfr seja 0,05 (5%).

Para que sejam conseguidas elevadas probabilidades para detecção de erros e baixas probabilidades para falsa rejeição é fundamental que os limites de controle sejam estabelecidos com base em critérios bem definidos que variam de analito a analito.

Os fabricantes de materiais de controle definem os limites de variação para a utilização em diversos laboratórios que utilizam as mais diferentes metodologias e por este motivo propõem variações que em muitos casos são bastante amplas e podem permitir a liberação de resultados com falsa aceitação. Sugerimos que as médias e os limites sugeridos pelos fabricantes sejam usados apenas como orientação e que cada laboratório defina seus próprios limites obtidos nas suas próprias condições de procedimentos de medição e pessoal.

Pode-se então depreender que a definição dos limites de controle que sejam custo efetivo não é uma tarefa fácil, requerendo uma adequada comparação entre reduzir a variabilidade para obter resultados de utilidade médica e, ao mesmo tempo, conseguir limites efetivos que não aumentem os custos do laboratório.

Um procedimento para definir os limites da variabilidade máxima utiliza os *Limites de Erro Permitido* de Tonks (LEP). Estes limites são calculados a partir dos intervalos de referência de um método com base na seguinte assunção: *para que um método seja capaz de distinguir entre valores normais e anormais, a grandeza da variabilidade analítica não pode ser maior que um quarto do intervalo de referência do método.*

$$\text{LEP} = \frac{1/4 \times \text{intervalo de referência}}{\text{Média do intervalo}} \times 100$$

Os valores de referência para a uréia no plasma são 15 a 40 mg/dL e para o sódio são 136 a 142 mmol/l. Com estes dados podemos calcular os LEP para a uréia e o sódio.

$$\text{LEP (Uréia)} = \frac{40 - 15}{(15 + 40)/2} \times 25 = \frac{25}{27} \times 25 = 23,1\%$$

$$\text{LEP(Sódio)} = \frac{142 - 136}{(136 + 142)/2} \times 25 = \frac{6}{139} \times 25 = 1,0\%$$

Segundo a proposta de Tonks, os LEP para a uréia e o sódio são $\pm 23,1\%$ e $\pm 1,0\%$, respectivamente. Os LEP para a uréia são muito amplos e as metodologias disponíveis permitem obter resultados com variabilidade muito menor e neste caso os limites são reduzidos para $\pm 10,0\%$. Por outro lado os limites calculados para o sódio são muito rígidos e as metodologias disponíveis não são capazes de proporcionar este nível de qualidade, fazendo com que se introduza um número elevado de falsas rejeições. Assim, os LEP para o sódio são ampliados para $\pm 4,0\%$, valor que não compromete a utilidade médica dos resultados.

As tecnologias disponíveis permitem estabelecer os limites máximos de $\pm 5,0\%$ para a maioria dos substratos (glicose, uréia, fósforo, creatinina e outros) e $\pm 10\%$ para atividades das enzimas mais comumente medidas no laboratório clínico.

Para determinados analitos existe uma especificação para os LEP que não utiliza o critério de Tonks, mas é baseada principalmente em estudos epidemiológicos, como ocorre para o colesterol em que o NCEP²⁹ recomenda $\pm 3,0\%$.

Apresentamos no apêndice os limites máximos aceitos pelo Clinical Laboratories Improvement Act (CLIA-88), como parte das normas estabelecidas para o desempenho dos laboratórios nos Estados Unidos, que podem ser comparadas como substancialmente equivalentes às normas das Boas Práticas em Laboratórios Clínicos implementadas no Brasil pelo INMETRO. Sugerimos que as variações propostas sejam usadas como orientação e que seja feito um julgamento crítico da oportunidade da aplicação das variações propostas, nas condições de cada laboratório.

Outra dificuldade para estabelecer os limites de controle está ligada ao valor da média, principalmente porque existem as diferenças operacionais entre o fabricante dos materiais de controle e o laboratório, devidas aos equipamentos, aos métodos utilizados e ao desempenho do pessoal técnico. Em muitas situações, os valores médios encontrados para os materiais de controle são diferentes dos valores designados pelo fabricante dos materiais. Além disto, os materiais de controle com valores designados não têm níveis de incerteza que possam definir a exatidão dos métodos com segurança.

Uma das normas do CLIA define: *“os valores estabelecidos pelo fabricante em um material de controle podem ser usados pelo laboratório como valores alvo, desde que utilize as mesmas metodologias e instrumentação e que os valores sejam verificados”.*

Assim quando o laboratório utiliza os mesmos sistemas aplicados pelo fabricante dos materiais de controle, os valores fornecidos podem ser utilizados como valores alvo, mas eles devem ser verificados e comprovados pelo laboratório. Enfatizamos que a obtenção de valores médios

muito similares aos valores assinalados pelo fabricante não significa uma comprovação da exatidão do laboratório.

A melhor verificação da exatidão é realizada utilizando amostras de soro ou plasma frescos dosados com métodos definitivos ou de referência ou através dos testes de proficiência proporcionados pelas sociedades profissionais como a SBAC ou a SBPC, quando estas sociedades oferecerem materiais comprovadamente isentos dos efeitos da matriz.

Para estabelecer os próprios limites os laboratórios devem realizar dosagens em replicata dos materiais de controle, no mínimo 20 para cada analito, usando sua instrumentação e metodologia, usando os resultados para calcular as médias e os desvios padrão e então definir os limites de controle.

Os resultados assim obtidos são um reflexo real da estabilidade do instrumento, dos reagentes e da variabilidade operacional dos técnicos, tornando o CP mais efetivo para monitorizar a variabilidade nas operações do dia a dia. Quando a variabilidade analítica observada em um analito for maior que o erro permitido de Tonks ou outro limite de variação máxima, o gerente de controle da qualidade deverá verificar todas as causas responsáveis pelo aumento da variabilidade e introduzir ações corretivas.

A variabilidade analítica encontrada deve ser comparada com padrões de desempenho previamente estabelecidos e quando estiverem não conformes deve-se identificar as causas da variabilidade e introduzir ações corretivas. Como norma, deve-se tentar atingir a menor variabilidade possível e uma adequada relação custo/benefício.

A monitorização do processo

Os procedimentos de monitorização do processo envolvem três etapas que devem ser corretamente seguidas para se obter resultados efetivos. Estas três etapas são:

1. ensaio dos materiais de controle;
2. registro dos resultados e das ocorrências observadas;
3. verificação diária do estado de controle por aplicação das regras específicas.

Ensaio dos materiais de controle

Os procedimentos de ensaio dos materiais de controle devem seguir algumas normas para que os resultados possam ser usados como informações confiáveis.

As BPLC sugerem usar dois controles com níveis diferentes de concentração. A utilização de dois níveis de controle permite uma verificação da linearidade da resposta do procedimento de medição, sendo também capaz de verificar o desempenho em uma faixa mais ampla do sistema analítico. Além disto, como a probabilidade da detecção de erros depende do número de controles ensaiados, quando são usados dois controles por corrida analítica, maior será a probabilidade de detecção de erros.

Os materiais liofilizados devem ser reconstituídos utilizando pipetas volumétricas classe A ou pipetas aferidas por técnicas gravimétricas. Para aferir gravimetricamente uma pipeta, deve-se pesar o volume medido em balança analítica. Considerar que cada mililitro de água a 20 °C deve pesar 1,0 grama. Realizar pelo menos 20 pesagens do volume medido pela pipeta e calcular o fator de aferição para a pipeta, dividindo o volume designado para a pipeta, pela média do peso em gramas. Assim, quando uma pipeta tem o volume atribuído igual a 5,0 mL e a média do peso do volume medido é igual a 4,85 g, o fator é igual a 1,031 (5,00/4,85), significando que a pipeta tem um erro de bias igual a -3,1%.

1. Os materiais de controle devem ser ensaiados em pelo menos uma corrida analítica. Em sistemas automáticos de análise não é necessário que os controles sejam colocados em cada bandeja de amostras quando se tem a certeza de que o sistema é estável dentro de uma corrida analítica. Quando a estabilidade do procedimento é menor que 24 horas, é necessário que os controles sejam ensaiados a cada período de perda da estabilidade.
2. Especificar a posição da localização dos controles no sistema analítico e, quando for necessário, a frequência de repetição dos controles.
3. Iniciar as medidas dos controles no primeiro dia de trabalho do mês e dosar o mesmo lote de controles durante todo o mês, significando que não se deve trocar os lotes de controles durante um mês de trabalho. Tendo em vista que os materiais de controle devem ser ensaiados em todas as corridas analíticas, deve ser feito um planejamento da aquisição dos

materiais de controle para que não seja necessário realizar uma troca de lotes durante um mês de utilização.

4. Antes de se introduzir um novo lote de controles na rotina deve-se fazer a determinação das médias e dos desvios padrão para cada analito, dosando os novos lotes em paralelo no mês que anteceder à troca. Desta forma, quando um novo lote de controles é introduzido já se tem conhecimento da média e do desvio padrão de cada analito para permitir a definição dos novos limites de controle. Como este procedimento é trabalhoso e envolve custos, deve-se dispor de uma quantidade de materiais de controle suficiente para o consumo por um longo período. A recomendação é de que laboratório, quando for possível, disponha de uma quantidade suficiente para um ano de trabalho. Assim, somente uma determinação dos novos limites de controle é realizada a cada ano de operações. A utilização de um mesmo lote de controles por um ano, além de diminuir os custos operacionais do laboratório, facilita a verificação das estabilidades dos sistemas analíticos devido à reduzida frequência de mudanças nos limites de controle.
5. Todo novo lote de reagentes deve ser verificado antes que seja colocado na rotina operacional e não se deve introduzir um novo lote de reagentes durante um mês de trabalho, a não ser que a verificação de seu desempenho forneça a indicação de respostas substancialmente equivalentes ao lote em utilização.
6. Os limites de controle devem ser definidos em função das normas estabelecidas pelo laboratório. Quando um novo lote de materiais de controle é introduzido na rotina, deve-se estabelecer os novos limites de controle. Deve-se também definir novos limites de controle, quando for introduzido um novo lote de reagentes quando ele não tem respostas substancialmente equivalentes aos reagentes em uso.
7. Deve-se criar um POP que estabeleça as normas de armazenamento, preparação e utilização dos materiais de controle, os critérios para introdução de novos lotes de controles e reagentes e que defina os limites de controle.
8. Como parte dos ensaios dos materiais de controle deve-se estabelecer os procedimentos de manutenção dos equipamentos e instrumentos usados nos sistemas analíticos, devendo ser desenvolvido um POP que defina formalmente estes procedimentos.

Registro dos resultados e das ocorrências

Um dos componentes importantes e fundamentais dos sistemas da qualidade, que é parte das exigências das BPLC, se refere ao registro dos resultados e das ocorrências. A ausência dos registros é uma não conformidade altamente indesejável nas atividades do laboratório assim como em qualquer sistema da qualidade.

O laboratório deve dispor de planilhas para os seguintes registros: resultados obtidos nos ensaios dos analitos, ocorrências de resultados fora dos limites estabelecidos, manutenções realizadas nos instrumentos, calibrações executadas, falsas rejeições e falsas aceitações quando percebidas. A planilha na página 34 mostra um exemplo destes registros. Outra forma de registro, que não deve substituir os registros anteriormente mencionados e sim complementá-los, é o mapa de Levey-Jennings.

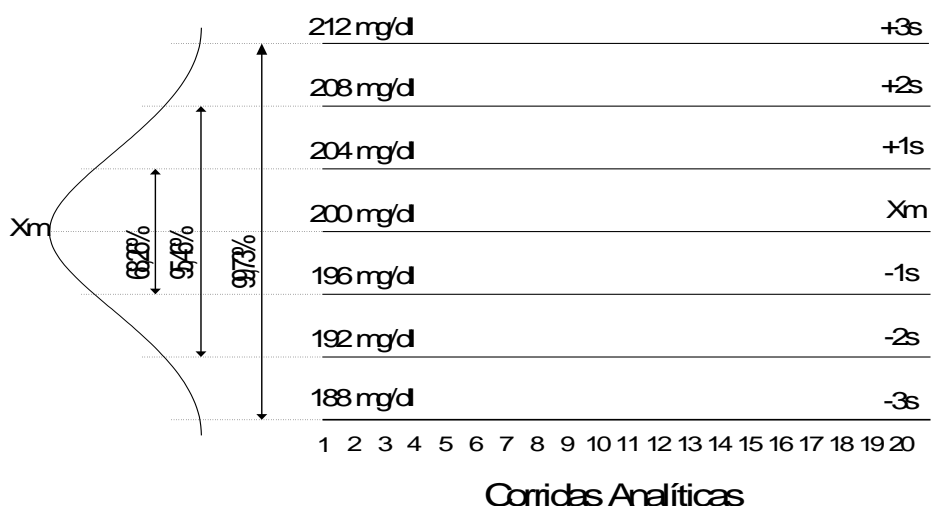
O mapa de Levey-Jennings

Uma das mais importantes ferramentas do CQ no laboratório clínico foi a adaptação das técnicas de controle da qualidade na indústria, introduzida em 1950 por Levey e Jennings¹⁹ para o ambiente do laboratório clínico. Estes autores utilizaram pools de plasma congelado para controlar os ensaios em química clínica e utilizaram o tratamento estatístico das dosagens em duplicata para estabelecer os limites aceitáveis de variação. Levey e Jennings propuseram plotar os resultados das diferenças entre as duplicatas e as médias em mapas que, apesar de já serem utilizados na indústria como mapas de Shewhart, passaram a ser denominados, quando utilizados no laboratório clínico, como mapas de Levey-Jennings. Pouco tempo depois Henry e Segalove²⁰ utilizaram os limites baseados em avaliações estatísticas a longo prazo, escolhendo os limites de $\pm 3s$ como limites de controle da qualidade.

As propostas de Levey e Jennings e Henry e Segalove formaram as bases do controle do processo atualmente utilizado no laboratório clínico.

O mapa de Levey-Jennings, uma forma gráfica simples de lançar os resultados obtidos nas dosagens diárias dos controles, é uma extensão da distribuição gaussiana com uma rotação de 90 graus e representa a área sob a curva de Gauss compreendida entre $\pm 3s$.

Figura 6: correspondência entre a curva de Gauss e o mapa de Levey-Jennings



Resultados dos Controles Planilha de Registros

Análito: Colesterol Total	Mês: Março de 1988
Reagente: Colesterol COD-ANA	Controle: Qualitrol 1 - Labtest
Lote: 8013	Lote: 8000
Validade: 07/99	Validade: 12/99
	Desvio Padrão Corrente: 4,0 mg/dL
	Média Corrente: 200 mg/dL

Dias	Resultados	Observações	Causas de Erro
1	200		
2	205		
3	195		
4	202		
5	186	Violação da regra 1_{3s}	Defeito na agulha de aspiração
6	207		
7	194		
8	209		
9	210	Violação da regra 2_{2s}	Novo calibrador - dados incorretos
10	200		
11	196		
12	195		
13	193		
14	194		
15	192		
16	189	Violação da regra 7_T	Defeito no controle de temperatura
17	200		
18	207		
19	200		
20	205		

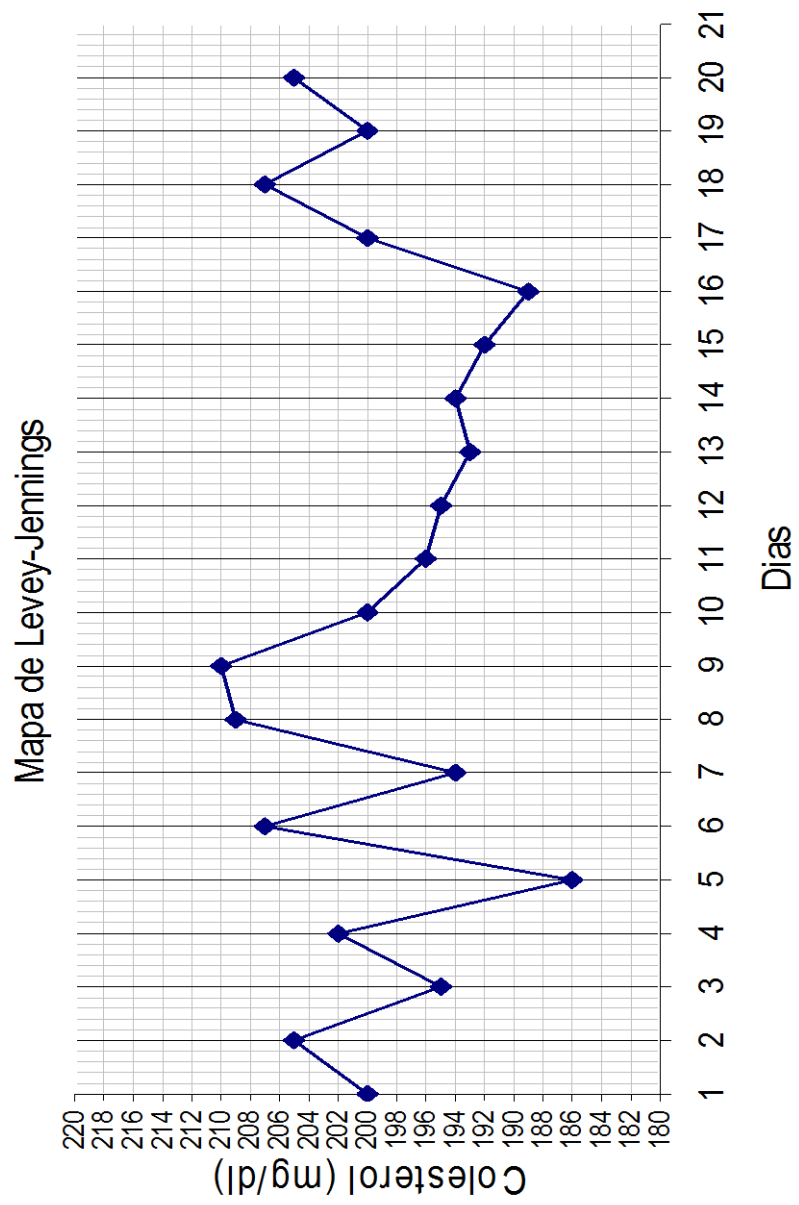


Figura 7: representação do Mapa de Levey-Jennings com problemas de controle nas corridas 5, 9 e 16.

Para preparar o mapa utilizar papel milimetrado e uma folha para cada controle. Lançar os róstulos do mapa que devem conter as seguintes informações: nome do analito, nome do controle com lote e prazo de validade, mês de trabalho, reagente com lote e prazo de validade, nome do sistema analítico e média e desvio padrão correntes.

O eixo de x ou a linha horizontal na parte inferior da folha deve representar o tempo a ser coberto pelo mapa. Dividir o eixo de x em intervalos iguais numerando-os sequencialmente de 1 a 20 ou 1 a 30. Rotular o eixo como Dias ou Corridas Analíticas.

O eixo de y ou linha vertical deve representar os valores observados para o controle. Criar uma escala que possa acomodar o menor e o maior valor que se espera encontrar. Uma escala útil deve aceitar um valor igual à média -4 desvios padrão e também igual à média $+4$ desvios padrão. Assim, quando a média for 200 e o desvio padrão for 4, a escala deve ser criada de tal modo que possa acomodar resultados tão baixos quanto $200 - (4 \times 4)$ ou 184 e tão elevados quanto $200 + (4 \times 4)$ ou 216 e a escala pode ser ajustada para acomodar resultados entre 180 e 220. Identificar as concentrações apropriadas no eixo de y . Rotular o eixo como Valores do Controle incluindo a unidade de medida do analito (mg/dL, g/dL etc.).

No eixo de y localizar o valor que corresponde à média e traçar uma linha horizontal. Para facilitar a visualização traçar uma linha de cor verde. Localizar os valores que correspondem à média $\pm 1s$ e traçar linhas horizontais em cada valor da concentração, podendo usar linhas de cor azul. Repetir o processo para os valores correspondentes à média $\pm 2s$ e traçar linhas horizontais, que podem ser de cor laranja. Nos valores de concentração correspondendo à média $\pm 3s$ traçar também linhas horizontais, que podem ser de cor vermelha. Um exemplo do mapa de Levey-Jennings é mostrado na Figura 7.

Após a definição dos limites de controle o mapa está pronto para iniciar a plotagem dos resultados obtidos na rotina diária. Em procedimentos estáveis espera-se que os resultados obtidos tenham uma distribuição semelhante àquela encontrada nos processos de verificação do lote e nas avaliações de lotes anteriores. O valor do controle em cada ensaio deve ser plotado no mapa no mesmo dia do ensaio, antes da liberação dos resultados, para auxiliar na verificação da qualidade através das regras de controle. Além de marcar cada resultado correlacionando o dia do ensaio e a concentração, é muito comum unir os pontos por uma linha contínua que proporciona uma forte impressão visual e facilita a verificação dos padrões de distribuição.

A verificação diária do estado de controle

Utiliza-se o termo *regras de controle* para indicar os critérios de julgamento dos resultados encontrados nos ensaios dos controles e estas regras são utilizadas para identificar o estado de controle da corrida analítica. É indicado aplicar a combinação de várias regras de controle para aprimorar o desempenho dos procedimentos de controle do processo.

As regras individuais têm capacidades diferentes para a detecção dos tipos de erros e pelo menos duas regras de controle devem ser usadas. Uma detecta erros analíticos aleatórios e a outra identifica os erros analíticos sistemáticos.

Quando um procedimento de controle indica que os resultados devem ser rejeitados, a regra de controle que foi violada fornece um indicativo do tipo de erro que está ocorrendo, facilitando sua localização do erro e a introdução de ações corretivas.

As regras de controle são escolhidas para proporcionar, na maioria dos casos, baixas probabilidades de falsa rejeição e elevadas probabilidades para detecção de erros.

São realizados ensaios dos materiais de controle, que devem apresentar variação desprezível de frasco a frasco. Assim, as medidas repetidas irão indicar a estabilidade do sistema ou a presença de erros aleatórios acima dos limites definidos ou a ocorrência de erros sistemáticos capazes de superar os limites aceitos para inexactidão. Para aplicação das regras assume-se que a distribuição dos resultados do controle é gaussiana e descrita pela média (X_m) e o desvio padrão (s). O procedimento de utilização das regras se baseia nas seguintes etapas:

1. ensaio dos materiais de controle;
2. registro dos resultados em planilha e plotagem dos resultados nos mapas Levey-Jennings;
3. aplicação das regras de controle e tomada de decisão para aceitar ou rejeitar uma corrida analítica.

As regras de controle são identificadas por símbolos que têm o formato A_L onde A é a abreviatura para um dado estatístico ou um número de observações e L é o limite de controle, sempre grafado como subscrito.

Dentro das regras de controle que tem sido usadas para interpretar os dados, escolhemos aquelas mencionadas a seguir. Para facilitar a utilização, apresentamos as regras que podem ser aplicadas quando se usa um controle e também as regras aplicadas nos procedimentos com dois controles em dois níveis diferentes de concentração, as conhecidas regras múltiplas de Westgard.

A eficiência das regras de controle, tanto para a detecção de erros como para falsa rejeição, é fortemente dependente dos limites estabelecidos. Quando estes limites são definidos com base na média e no desvio padrão estabelecidos no próprio laboratório, as regras de controle são sensíveis para detectar as perdas da estabilidade dos sistemas analíticos.

Regras para um controle

Regra 1_{2s}

Esta regra é aplicada quando o valor do controle excede um dos limites de $X_m \pm 2s$. Este é o sinal de alerta do mapa de controle e indica que deve-se realizar inspeções adicionais nos dados do controle, aplicando uma das outras regras para decidir se os resultados podem ser aceitos ou devem ser rejeitados. Muitos procedimentos de controle utilizam esta regra para rejeição dos resultados, mas ela pode proporcionar muitas falsas rejeições. A regra 1_{2s} é mostrada graficamente na figura 8.

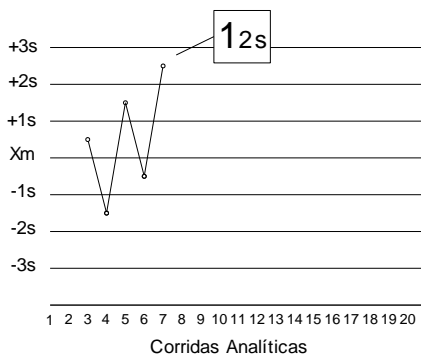


Figura 8: regra de controle 1_{2s} com resultado maior que $+2s$.

Regra 1_{3s}

Os resultados devem ser rejeitados quando o valor do controle excede um dos limites de $X_m \pm 3s$. Este é um critério usual ou o limite de rejeição para o mapa de Levey-Jennings. Esta regra indica um aumento do erro aleatório, mas pode significar também um erro sistemático de grandes dimensões e é mostrada graficamente na figura 9.

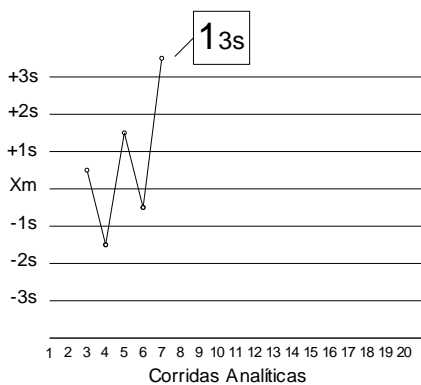


Figura 9: regra de controle 1_{3s} com resultado maior que $3s$ na sétima corrida analítica.

Regra 2_{2s}

Esta regra é violada quando, em duas corridas analíticas consecutivas, o valor do controle excede o mesmo limite que pode ser X_m+2s ou X_m-2s . Esta regra é indicadora de um erro sistemático e é mostrada graficamente na figura 10.

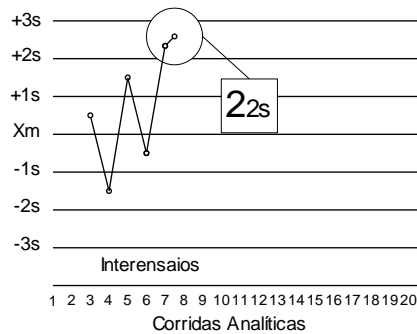


Figura 10: regra de controle 2_{2s} com resultados maiores que $+2s$ nas sétima e oitava corridas analíticas.

Regra 4_{1s}

Esta regra indica que os resultados devem ser rejeitados quando 4 valores consecutivos do controle excedem os mesmos limites de X_m+1s ou X_m-1s , não sendo necessário que os limites de $\pm 2s$ ou $\pm 3s$ sejam ultrapassados. Esta regra é indicadora da ocorrência de um erro sistemático e é mostrada graficamente na figura 11.

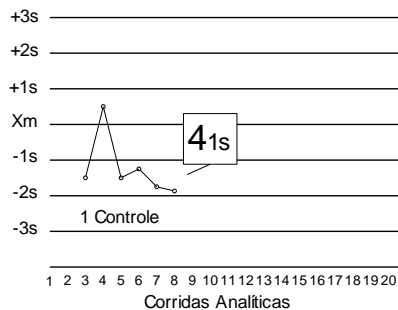


Figura 11: regra de controle 4_{1s} com a oitava corrida analítica completando quatro resultados com $-1s$.

Regra 7_{X_m}

Esta regra é violada quando os valores do controle estão no mesmo lado da média em 7 dias consecutivos, não sendo necessário que os limites de $\pm 2s$ ou $\pm 3s$ sejam ultrapassados. Esta regra é indicadora da ocorrência de um erro sistemático e é mostrada graficamente na figura 12.

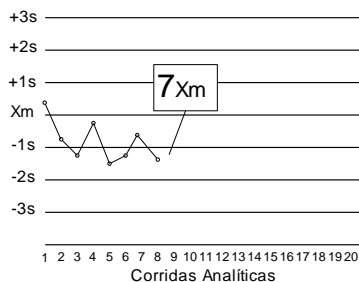


Figura 12: regra de controle 7_{X_m} com a oitava corrida analítica completando sete resultados localizados em um lado da média.

Regra 7_T

Esta regra é violada quando os valores do controle em 7 dias consecutivos mostram uma tendência crescente ou decrescente, não sendo necessário que os limites de $\pm 2s$ ou $\pm 3s$ sejam ultrapassados. Esta regra é indicadora da ocorrência de um erro sistemático e é mostrada graficamente na figura 13.

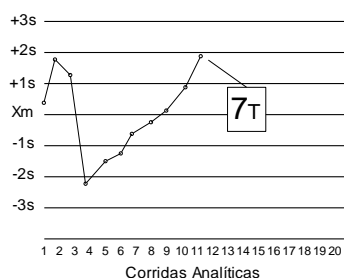


Figura 13: regra de controle 7_T demonstrando uma tendência de valores se elevando, com início na corrida 5 até a corrida 11.

A violação de qualquer das regras acima indica que o processo perdeu a estabilidade e os resultados obtidos em amostras dos pacientes devem ser rejeitados e logicamente não serão relatados. A regra violada ajuda na identificação do tipo de erro responsável pela perda da estabilidade do processo analítico, devendo-se então procurar suas causas e introduzir a ação corretiva necessária.

O controle do processo usando um nível de concentração, além de não verificar o desempenho analítico em uma escala mais ampla de concentrações, requer regras de controle mais rigorosas que podem produzir falsas rejeições, elevando os custos a valores maiores que os necessários para manter outro controle em nível diferente de concentração.

A aplicação das regras 4_{1s} ou 7_{Xm} requer quatro e sete corridas analíticas respectivamente. Quando se usa dois controles com níveis diferentes de concentração os sinais equivalentes de perda da estabilidade podem ocorrer com dois ou cinco dias através da aplicação somatória dos resultados dos dois controles. Assim, as perdas de estabilidade podem ser detectadas mais precocemente, indicando que a utilização de somente um nível de controle pode permitir também falsas aceitações.

Regras para dois controles

Nos procedimentos de controle do processo com duas amostras de materiais de controle em dois níveis de concentração, aplicamos também a regra 1_{3s} (página 38). Westgard²⁴ propõe que a regra 1_{2s} seja utilizada como um sinal de alerta para iniciar a verificação das outras regras, quando se usa métodos manuais na análise dos mapas de Levey-Jennings. Isto é feito para simplificar a aplicação manual das regras e eliminar a perda de tempo quando a existência de um problema for improvável.

Quando a aplicação das regras de controle é assistida por computador não existe a necessidade de usar a regra 1_{2s} como sinal de alerta porque os algoritmos do sistema podem testar todas as outras regras com muita facilidade. Além da regra 1_{2s} e 1_{3s}, as seguintes regras são utilizadas para avaliar os resultados dos controles em dois níveis de concentração.

Regra 2_{2s}

Esta regra é violada quando dois resultados consecutivos das medidas dos controles excedem o mesmo limite, que pode ser X_m+2s ou X_m-2s . A regra é inicialmente aplicada para medidas em duas corridas analíticas com os resultados do mesmo material de controle (intracontrole) ou pode verificar o resultado de cada material de controle (intercontroles). A regra aplicada nos resultados dos dois controles (intercontroles) é sensível a erros sistemáticos ocorrendo na faixa analítica verificada pelos dois controles. Quando aplicada em duas medidas consecutivas do mesmo controle, a regra é sensível a erros sistemáticos ocorrendo na região da concentração do controle cujo resultado violou a regra. A regra 2_{2s} aplicada em dois controles é mostrada graficamente na figura 14.

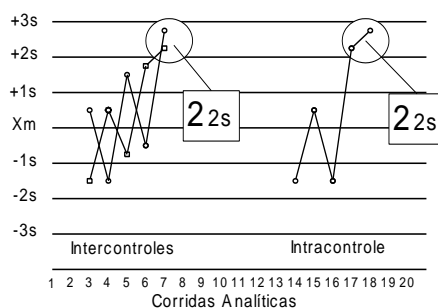


Figura 14: regra de controle 2_{2s} . Os dois controles têm resultados maiores que $2s$ na sétima corrida analítica. A verificação em um controle mostra resultados $+2s$ na décima sétima e décima oitava corridas analíticas.

Regra R_{4s}

Os resultados de uma corrida analítica devem ser rejeitados quando a diferença entre os dois controles é maior que $4s$. Assim quando o valor de um controle excede $+2s$ e o valor do outro controle ultrapassa $-2s$, cada observação ultrapassa $2s$ em direções opostas somando uma diferença maior que $4s$. Esta regra é sensível a erros aleatórios. A regra R_{4s} aplicada em dois controles é mostrada graficamente na figura 15.

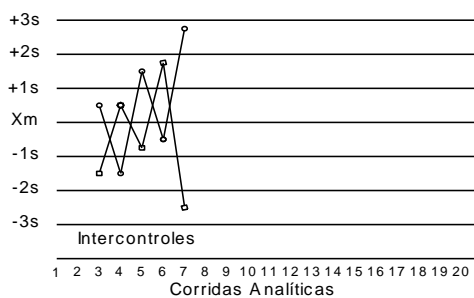


Figura 15: regra de controle R_{4s} . Na sétima corrida analítica um dos controles tem resultado $+2s$ e outro controle está com $-2s$.

Regra 4_{1s}

Os resultados devem ser rejeitados quando quatro valores consecutivos dos controles excedem os mesmos limites X_m+1s ou X_m-1s . Estas observações consecutivas podem ocorrer com os valores de um controle e requerem a observação durante quatro dias consecutivos (intracontrole) ou em cruzamento com os valores do outro controle que requer a observação em dois dias (intercontroles). Esta regra é sensível a erros sistemáticos. A regra 4_{1s} aplicada em dois controles é mostrada graficamente na figura 16.

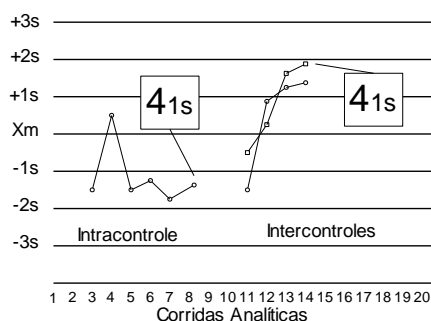


Figura 16: regra de controle 4_{1s} mostrando a violação da regra para um controle na oitava corrida analítica e a violação, usando dois controles, nas décima terceira e décima quarta corridas analíticas.

Regra 10_{X_m}

Esta regra é violada quando os valores do controle estão no mesmo lado da média em 10 ensaios consecutivos. Estas observações podem ocorrer para o valor de um controle (intracontrole) ou para os 2 controles (intercontroles), significando a observação em 10 ou 5 corridas analíticas, respectivamente. A regra 10_{X_m} aplicada em dois resultados dos controles é mostrada graficamente na figura 17.

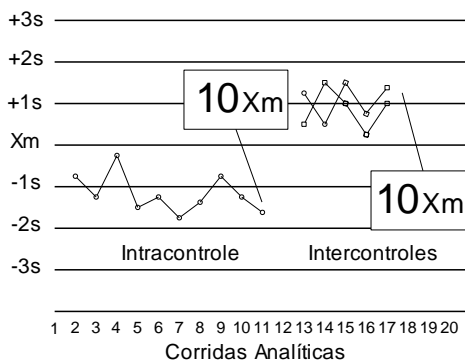


Figura 17: a regra 10_{X_m} . A violação da regra ocorre na décima primeira corrida analítica em um controle e na décima sétima corrida usando os resultados dos dois controles.

A utilização de um sistema combinado de regras de controle aumenta a probabilidade de detecção de erros sem requerer um maior número de ensaios dos materiais de controle. Usando procedimentos de controle bem planejados obteremos um resultado de custo efetivo que possibilita aperfeiçoar a qualidade sem aumentar os custos ou reduzir a produtividade.

Uma forma prática de usar a combinação das regras de controle em modo manual é mostrada na figura 18 através do algoritmo de Westgard²⁴. A regra 1_{2s} é usada como uma regra de alerta para disparar uma inspeção detalhada nos dados dos controles aplicando as outras regras. Se qualquer resultado dos controles não viola a regra 1_{2s} , a corrida analítica é considerada dentro de controle e os resultados dos pacientes são liberados.

Se um resultado dos controles excede o limite de $2s$, os dados dos controles são testados com as regras 1_{3s} , 2_{2s} , R_{4s} , 4_{1s} e 10_{Xm} , verificando as regras na seqüência indicada pelo algoritmo da figura 18. Se nenhuma destas regras é violada, a corrida analítica é considerada dentro de controle e o valor maior que $2s$ significa um achado da distribuição gaussiana dos resultados. Caso uma das regras seja violada, a corrida é considerada fora de controle e os resultados dos pacientes são retidos até a identificação da causa do erro, solução do problema e repetição de todos os ensaios. Cada regra em particular é um indicativo do tipo de erro que ocorreu ou está ocorrendo. Os erros aleatórios são detectados pelas regras 1_{3s} e R_{4s} , enquanto os erros sistemáticos são usualmente detectados pelas regras 2_{2s} , 4_{1s} ou 10_{Xm} e quando muito grandes, são detectados pela regra 1_{3s} .

As regras 4_{1s} ou 10_{Xm} podem ser usadas de duas formas¹¹. Em sistemas muito estáveis elas devem ser usadas para rejeitar as corridas usando sua sensibilidade para detectar erros sistemáticos. Por outro lado, os sistemas analíticos com trocas periódicas de reagentes, introduzindo pequenos erros sistemáticos que não podem ser facilmente ou completamente eliminados por recalibração, tem os erros detectados pelas regras 4_{1s} e 10_{Xm} e por sua pequena dimensão, muitas vezes não são considerados como tendo importância médica. Neste caso é mais indicado usar estas regras como sinais de alerta para informar a presença dos erros e não aplicá-las para rejeitar as corridas analíticas. A figura 18 mostra o algoritmo de Westgard tratando as regras 4_{1s} e 10_{Xm} como indicadores de alerta para manutenção preventiva ou necessidade de recalibrar o método de medição.

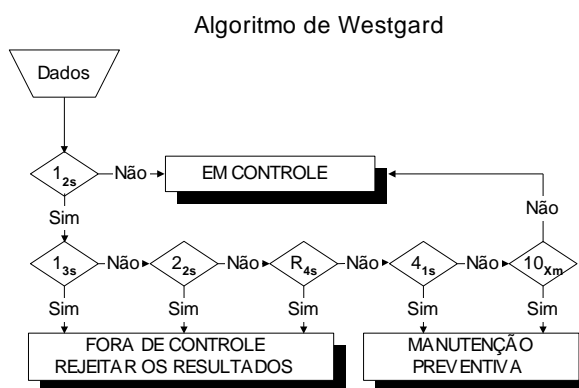


Figura 18: algoritmo de regras múltiplas de Westgard.

A assunção de que a qualidade dos resultados dos pacientes pode ser assegurada por monitorização do estado de controle com o uso dos materiais de controle deve ser reavaliada continuamente. Um grande número de fatores não ligados a doenças modificam os valores dos analitos nas amostras. Estes fatores incluem idade, sexo e raça, que muitas vezes são reconhecidos pelo estabelecimento de valores estratificados de referência. Também os resultados podem ser afetados por fatores controláveis como tipo da dieta, duração do jejum, hora da colheita e ingestão de drogas, sendo que estas últimas produzem modificações in vivo ou in vitro. Mais uma vez enfatizamos que todos os processos de colheita, preparação e armazenamento da amostra afetam unicamente os resultados dos pacientes e podem produzir erros maiores que aqueles ocorridos no procedimento analítico. Portanto, os cuidados com as causas de variação préanalítica devem ser tomados continuamente.

A conclusão final é que deve-se rejeitar os resultados das corridas analíticas nas situações em que, apesar de não haver violação das regras de controle, os resultados dos pacientes parecerem improváveis ou quando não se identificar relação entre os resultados encontrados e os dados da clínica.

Ações Corretivas

Nos procedimentos rotineiros do controle do processo (CP), os materiais de controle são analisados antes ou durante uma corrida analítica, os resultados são registrados em planilhas individuais para cada analito, plotados nos mapas de Levey-Jennings e o estado de controle é determinado por aplicação das regras de controle (limites de controle). Quando as regras não são violadas a corrida analítica é aceita e as amostras dos pacientes são ensaiadas ou os resultados são liberados. Se uma das regras de controle é violada, a corrida analítica é rejeitada, o problema deve ser identificado, a ação corretiva deve ser implementada e uma nova corrida analítica deve ser reiniciada.

Muitas vezes esta prática não é correntemente utilizada³⁹. Frequentemente, a primeira reação frente a uma situação com resultados fora de controle é repetir o ensaio dos controles. A repetição automática dos ensaios dos controles indica a falta de confiança nos procedimentos de controle e que não se aceita um determinado nível de detecção de erros com uma baixa quantidade de falsas rejeições.

Quando os procedimentos de CP (limites de controle) são corretamente planejados tomando-se em consideração a qualidade requerida para cada analito e as características de cada procedimento metodológico, obtém-se uma maximização da capacidade de detecção de erros e uma minimização das falsas rejeições, podendo-se confiar nos procedimentos de CP para detectar problemas.

A repetição pura e simples dos ensaios dos controles é uma prática ultrapassada, originada quando se usava a regra 1_{2s} como indicadora da rejeição dos resultados. Muitas vezes a repetição dos controles pode, pela variação analítica, produzir resultados “em controle” e a repetição estará apenas postergando a identificação dos problemas e a introdução de ações corretivas. Esta conduta é particularmente desastrosa quando os controles são ensaiados previamente aos ensaios das amostras dos pacientes como ocorre em muitos sistemas automáticos de análise.

Outra atitude comum é considerar que o controle ou os reagentes têm problemas de reconstituição, estabilidade ou desempenho e novas amostras de controles ou novos reagentes são utilizados³⁹. A repetição de um novo frasco de controle é muito mais simples e supostamente pode dar resultados mais rápidos que tentar localizar e corrigir a causa do problema que pode requerer muitas vezes um longo e sistemático processo de abordagem. Esta conduta também gera os mesmos problemas descritos no parágrafo anterior.

No tratamento das não conformidades detectadas pelas regras de controle, deve-se desenvolver condutas no sentido de localizar as causas do problema e introduzir ações corretivas. Estas condutas envolvem o conhecimento e uma atitude. O conhecimento significa a experiência e a educação continuada em controle da qualidade. A atitude representa a constância de propósitos para investigar o desconhecido, estando sob pressão por retardar a liberação de resultados muitas vezes críticos e pelos clientes internos que esperam a solução do problema para continuar a realizar seu trabalho.

Nas tentativas para introduzir a ação corretiva em um problema de controle é bastante útil identificar o tipo de erro que ocorreu ou está ocorrendo. As regras de controle têm capacidades diferentes para identificar os erros sistemáticos ou aleatórios. Portanto, uma inspeção cuidadosa dos mapas de controles permite identificar a regra de controle que foi violada e esta regra atua como indicativo do tipo de erro. As regras 1_{3s} e R_{4s} indicam a presença de um erro aleatório e as regras 2_{2s} , 4_{1s} e $10_{\bar{X}_m}$ indicam erro sistemático. Nestes últimos, é também de grande ajuda identificar se ocorre um desvio decorrente de mudança repentina na calibração ou uma tendência que pode ser devida a mudanças progressivas na calibração ou a problemas progressivos ou regressivos nos reagentes.

Após a identificação do tipo de erro é possível localizar as fontes do erro usando o conhecimento ou uma tabela de busca de erros, porque os erros sistemáticos e aleatórios são produzidos por causas diferentes. Recomendamos se reportar ao capítulo "Erros no Laboratório" para a familiarização com os erros e suas causas.

Um dos facilitadores para identificar a causa de um erro é a verificação dos fatores em comum que podem ocorrer principalmente nos analisadores automáticos, mas podem também aparecer em sistemas manuais e são aqueles ligados a filtros, lâmpadas, incubadores, bolhas de ar nas linhas de reagentes, contaminações e instabilidade da fonte de energia.

Deve-se também procurar relacionar os problemas a intervenções recentes no sistema. Um desvio repentino é usualmente devido a um evento recente como substituição do reagente, introdução de um novo lote de reagentes, calibração recente, mudança no lote do calibrador, troca de lâmpada. Quando um desvio é identificado, o operador deve inspecionar o reagente, a calibração e os registros de manutenção para localizar pistas que irão auxiliar na solução do problema.

Quando ocorre uma tendência, a solução pode ser um pouco mais difícil porque ela pode estar ocorrendo por um tempo mais longo. Este erro sistemático pode ser o resultado de uma deterioração progressiva nos reagentes, deterioração de filtros ou lâmpada, mudanças progressivas na temperatura de incubação. Procurar usar uma busca sistemática para identificar a causa de erro fazendo uma intervenção a cada vez e registrando sempre a ação tomada.

Grandes dificuldades podem ser encontradas para identificar a causa de um erro aleatório porque este tipo de erro não pode ser previsto ou quantificado como o erro sistemático.

Erros aleatórios são principalmente devidos a bolhas de ar (no reagente, nas linhas de reagentes, nas seringas de amostra e reagentes), reagentes incorretamente preparados, coágulos nos pipetadores, ponteiras incorretamente colocadas e variações aleatórias na fonte de energia. Muitas das causas de erro aleatório podem ser localizadas por inspeção física do sistema analítico durante as operações e se esta atividade não for suficiente, verificar as tabelas de busca de erro e as instruções do fabricante do reagente e do sistema analítico.

Após a eliminação da causa do problema realizar uma avaliação da imprecisão do sistema realizando 10-20 ensaios repetidos de uma mesma amostra. Este procedimento pode ajudar a identificar causas de imprecisão ainda não localizadas. Muitos sistemas automáticos disponibilizam uma rotina para verificações da imprecisão dos métodos, liberando os resultados com cálculos do desvio padrão e do CV.

Após a identificação da causa do problema de controle e a introdução da ação corretiva deve-se verificar a eficiência do processo de correção por realização dos ensaios dos controles. Uma vez definida a estabilidade do sistema, as amostras dos pacientes são ensaiadas e os resultados liberados.

Quando o sistema é aceito como estável, os resultados das corridas analíticas que foram utilizados para avaliar as regras de controle não são mais considerados e as avaliações passam a ser realizadas a partir da corrida analítica na qual foi introduzida a ação corretiva.

Todos os eventos do controle do processo, as ações corretivas e a verificação da eficiência da correção devem ser registradas permanentemente. Quando se identifica uma causa de erro ainda não conhecida, deve-se registra-la na tabela de busca de erros.

Nem todos os métodos analíticos estão sujeitos às mesmas causas de erro. Determinados problemas ocorrem mais freqüentemente em certos sistemas analíticos do que em outros. Deve-se dispor de uma tabela geral de busca de erros e tabelas específicas para as características operacionais de métodos ou sistemas analíticos.

É importante desenvolver atividades para promover educação continuada e treinamento de todos os envolvidos nos procedimentos de medição. A educação continuada deve ter como meta o desenvolvimento de atitudes voltadas para a gestão da qualidade, que assegurem uma organização geral do laboratório e o desenvolvimento de procedimentos operacionais padrão para garantir que as atividades sejam executadas sempre da mesma forma. O treinamento deve ser voltado para habilitar as pessoas nos processos, a fim de que executem todos os procedimentos com a melhor e mais eficiente técnica disponível.

Referências

1. Levin J. Estatística aplicada a ciências humanas, 2^a edição, Editora Harbra, São Paulo, 1987.
2. Werkema MCC. Ferramentas estatísticas básicas para o gerenciamento de processos, Fundação Christiano Ottoni, Escola de Engenharia da UFMG, Belo Horizonte, 1995.
3. Sheskin DJ. Handbook of Parametric and Nonparametric Statistical Procedures. CRC Press, Boca Raton 1997.
4. Büttner J, Borth R, Boutwell JH, Broughton PMG. International Federation of Clinical Chemistry provisional recommendations on quality control in clinical chemistry. Part 1 General principles and terminology. Clin Chim Acta 1975;63:F25-F38.
5. Büttner J, Borth R, Boutwell JH, Broughton PMG. International Federation of Clinical Chemistry. Provisional recommendations on quality control in clinical chemistry. Part 3 Calibration and control materials. Clin Chim Acta 1977;75:F11-F20.
6. Büttner J, Borth R, Boutwell JH, Broughton PMG. International Federation of Clinical Chemistry. Provisional recommendations on quality control in clinical chemistry. Part 4 Internal quality control. Clin Chim Acta 1980;106:F109-F120.
7. Stamm D. Guidelines for a basic program for internal quality control of quantitative analyses in clinical chemistry, Organização Mundial da Saúde.
8. Hainline A. Quality assurance: theoretical and practical aspects em Faulkner WR, Meites S, eds. Selected methods for the small clinical chemistry laboratory, AACC, Washington, DC, 1982.
9. Statland BE, Westgard JO. Quality control: theory and practice em Clinical diagnosis and management by laboratory methods, Henry JB eds, pp 74-93, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1984.
10. Mandel J, Nanni, LF. Measurement evaluation, NBS Special Publication 700-2, Industrial Measurement Series, Washington, 1986.
11. Westgard, JO. Cost effective quality control: managing the quality and productivity of analytical processes, AACC Press, Washington, 1986.
12. Cembrowski GS, Carey RN. Laboratory Quality Management, American Society of Clinical Pathologists, Chicago, 1989.
13. Copeland BE. Quality control em Clinical chemistry theory, analysis and correlation, Kaplan LA, Pesce AJ eds, pp 270-289, The C.V. Mosby Company, St. Louis, 1989.
14. Westgard JO, Klee GG. Quality management em Tietz textbook of clinical chemistry, Burtis, Ashwood ER eds, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1994.
15. Westgard, JO. OPSpecs manual: operating specifications, for precision, accuracy, and quality control, Westgard Quality Corporation, Ogunquit, 1994.
16. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Internal quality control testing: principles and definitions (NCCLS Document No. C24-A). NCCLS, 940 West Valley Rd., Suite 1400 Waine, PA 19087, 1991.
17. Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial. Vocabulário internacional de termos fundamentais e gerais de metrologia, 1995.
18. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Evaluation of matrix effects: proposed guideline (NCCLS Document No. EP14-P). NCCLS, 940 West Valley Rd., Suite 1400 Waine, PA 19087, 1997.
19. Levey S, Jennings ER. The use of control charts in the clinical laboratory. Am J Clin Pathol 1950;20:1059-66.
20. Henry RJ, Segalove M. The running of standards in clinical chemistry and the use of the control chart. J Clin Pathol 1952;5:304-11.
21. Eilers RJ. Quality assurance in health care: missions, goals, activities. Clin Chem 1975;21:1357-67.
22. Westgard JO, Groth T, Aronsson T, Falk H, de Verdier CH. Performance characteristic of rules for internal quality control: probabilities for false rejection and error detection. Clin Chem 1977;23:1857-67.
23. Westgard JO, Groth T, Aronsson T, de Verdier CH. Combined Shewhart-Cusum control chart for improved quality control in clinical chemistry. Clin Chem 1977;23:1881-7.
24. Westgard JO, Barry PL, Hunt MR. A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry. Clin Chem 1981;27:493-501.
25. Broome HE, Cembrowski GS, Kahn SN, Martin PL, Patrick CA. Implementation and use of a manual multi-rule quality control procedure. Lab Med 1985;16:533-7.

26. Miller WG, Kaufman HW. College of American Pathologists Conference XXIII on matrix effects and accuracy assessment in clinical laboratories: Introduction. Arch Pathol Lab Med 1993;117:343-4.
27. Eckfeldt JH, Copeland KR. College of American Pathologists Conference XXIII on matrix effects and accuracy assessment in clinical laboratories: Accuracy verification and identification of matrix effects. Arch Pathol Lab Med 1993;117:381-6.
28. NBR ISO 8402 Gestão da qualidade e garantia da qualidade-Terminologia. ABNT, 1994.
29. Bachorick PS, Ross JW. National Cholesterol Education Program. Recommendations for measurement of low-density lipoprotein cholesterol: executive summary. Clin Chem 1995;41:1414-20.
30. Cembrowski GS. Thoughts on quality-control systems: a laboratorian's perspective. Clin Chem 1997;43:886-92.
31. Cembrowski GS. Quality control in the clinical laboratory: current practices and future directions. XXXI Congresso Brasileiro de Patologia Clinica, Belo Horizonte, 1997.
32. QC-The materials. Westgard Quality Corporation, <http://www.westgard.com/> 1996
33. Medical decision levels. Westgard Quality Corporation, <http://www.westgard.com/> 1997.
34. QC-The calculations. Westgard Quality Corporation, <http://www.westgard.com/> 1997.
35. QC-The chances of rejection. Westgard Quality Corporation, <http://www.westgard.com/> 1997.
36. QC-The Levey-Jennings control chart. Westgard Quality Corporation, <http://www.westgard.com/> 1997.
37. Multirule and Westgard rules: what are they?. Westgard Quality Corporation, <http://www.westgard.com/> 1997.
38. QC-The multirule interpretation. Westgard Quality Corporation, <http://www.westgard.com/>1998.
39. QC-The out-of-control problem. Westgard Quality Corporation, <http://www.westgard.com/> 1997.
40. AACC Online Course. QC planning for healthcare laboratories, <http://www.aacc.org/> 1998.
41. Deming WE. Out of crisis. 2a. edição, Editora Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, 1992.
42. Kume H. Statistical methods for quality improvent. The Association for Overseas Technical Scholarship, Toquio, 1985.
43. CLIA Final Rules for Quality Sitemns. Westgard Quality Corporation, www.westgard.com/2004

Valores de F a 5% (P 0,05)

Gráus de Liberdade do numerador

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	15	20	24	30	40	60	120	
1	161,4	199,5	215,7	224,6	230,2	234,0	230,8	238,9	240,5	241,9	243,9	245,0	248,0	249,1	250,1	251,1	252,2	253,3	254,3
2	18,51	19,00	19,16	19,25	19,30	19,33	19,35	19,37	19,38	19,40	19,41	19,43	19,45	19,45	19,46	19,47	19,48	19,49	19,50
3	10,13	9,55	9,28	9,12	9,01	8,94	8,89	8,85	8,81	8,79	8,74	8,70	8,66	8,64	8,62	8,59	8,57	8,55	8,53
4	7,71	6,94	6,59	6,39	6,26	6,16	6,09	6,04	6,00	5,96	5,91	5,86	5,80	5,77	5,75	5,72	5,69	5,66	5,63
5	6,61	5,79	5,41	5,19	5,05	4,95	4,88	4,82	4,77	4,74	4,68	4,62	4,56	4,53	4,50	4,46	4,43	4,40	4,36
6	5,99	5,14	4,76	4,53	4,39	4,28	4,21	4,15	4,10	4,06	4,00	3,94	3,87	3,84	3,81	3,77	3,74	3,70	3,67
7	5,59	4,74	4,35	4,12	3,97	3,87	3,79	3,73	3,68	3,64	3,57	3,51	3,44	3,41	3,38	3,34	3,30	3,27	3,23
8	5,32	4,46	4,07	3,84	3,69	3,58	3,50	3,44	3,39	3,35	3,28	3,22	3,15	3,12	3,08	3,04	3,01	2,97	2,93
9	5,12	4,26	3,86	3,63	3,48	3,37	3,29	3,23	3,18	3,14	3,07	3,01	2,94	2,90	2,86	2,83	2,79	2,75	2,71
10	4,96	4,10	3,71	3,48	3,33	3,22	3,14	3,07	3,02	2,98	2,91	2,85	2,77	2,74	2,70	2,66	2,62	2,58	2,54
11	4,84	3,98	3,59	3,36	3,20	3,09	3,01	2,95	2,90	2,85	2,79	2,72	2,65	2,61	2,57	2,53	2,49	2,45	2,40
12	4,75	3,89	3,49	3,26	3,11	3,00	2,91	2,85	2,80	2,75	2,69	2,62	2,54	2,51	2,47	2,43	2,38	2,34	2,30
13	4,67	3,81	3,41	3,18	3,03	2,92	2,83	2,77	2,71	2,67	2,60	2,53	2,46	2,42	2,38	2,34	2,30	2,25	2,21
14	4,60	3,74	3,34	3,11	2,96	2,85	2,76	2,70	2,65	2,60	2,53	2,46	2,39	2,35	2,31	2,27	2,22	2,18	2,13
15	4,54	3,68	3,29	3,06	2,90	2,79	2,71	2,64	2,59	2,54	2,48	2,40	2,33	2,29	2,25	2,20	2,16	2,11	2,07
16	4,49	3,63	3,24	3,01	2,85	2,74	2,66	2,59	2,54	2,49	2,42	2,35	2,28	2,24	2,19	2,15	2,11	2,06	2,01
17	4,45	3,59	3,20	2,96	2,81	2,70	2,61	2,55	2,49	2,45	2,38	2,31	2,23	2,19	2,15	2,10	2,06	2,01	1,96
18	4,41	3,55	3,16	2,93	2,77	2,66	2,58	2,51	2,46	2,41	2,34	2,27	2,19	2,15	2,11	2,06	2,02	1,97	1,92
19	4,38	3,52	3,13	2,90	2,74	2,63	2,54	2,48	2,42	2,38	2,31	2,23	2,16	2,11	2,07	2,03	1,98	1,93	1,88
20	4,35	3,49	3,10	2,87	2,71	2,60	2,51	2,45	2,39	2,35	2,28	2,20	2,12	2,08	2,04	1,99	1,95	1,90	1,84
21	4,32	3,47	3,07	2,84	2,68	2,57	2,49	2,42	2,37	2,32	2,25	2,18	2,10	2,05	2,01	1,96	1,92	1,87	1,81
22	4,30	3,44	3,05	2,82	2,66	2,55	2,46	2,40	2,34	2,30	2,23	2,15	2,07	2,03	1,98	1,94	1,89	1,84	1,78
23	4,28	3,42	3,03	2,80	2,64	2,53	2,44	2,37	2,32	2,27	2,20	2,13	2,05	2,01	1,96	1,91	1,86	1,81	1,76
24	4,26	3,40	3,01	2,78	2,62	2,51	2,42	2,36	2,30	2,25	2,18	2,11	2,03	1,98	1,94	1,89	1,84	1,79	1,73
25	4,24	3,39	2,99	2,76	2,60	2,49	2,40	2,34	2,28	2,24	2,16	2,09	2,01	1,96	1,92	1,87	1,82	1,77	1,71
26	4,23	3,37	2,98	2,74	2,59	2,47	2,39	2,32	2,27	2,22	2,15	2,07	1,99	1,95	1,90	1,85	1,80	1,75	1,69
27	4,21	3,35	2,96	2,73	2,57	2,46	2,37	2,31	2,25	2,20	2,13	2,06	1,97	1,93	1,88	1,84	1,79	1,73	1,67
28	4,20	3,34	2,95	2,71	2,56	2,45	2,36	2,29	2,24	2,19	2,12	2,04	1,96	1,91	1,87	1,82	1,77	1,71	1,65
29	4,18	3,33	2,93	2,70	2,55	2,43	2,35	2,28	2,22	2,18	2,10	2,03	1,94	1,90	1,85	1,81	1,75	1,70	1,64
30	4,17	3,32	2,92	2,69	2,53	2,42	2,33	2,27	2,21	2,16	2,09	2,01	1,93	1,89	1,84	1,79	1,74	1,68	1,62
40	4,08	3,23	2,84	2,61	2,45	2,34	2,25	2,18	2,12	2,08	2,00	1,92	1,84	1,79	1,74	1,69	1,64	1,58	1,51
60	4,00	3,15	2,76	2,53	2,37	2,25	2,17	2,10	2,04	1,99	1,92	1,84	1,75	1,70	1,65	1,59	1,53	1,47	1,39
120	3,92	3,07	2,68	2,45	2,29	2,17	2,09	2,02	1,96	1,91	1,83	1,75	1,66	1,61	1,55	1,50	1,43	1,35	1,25
	3,84	3,00	2,60	2,37	2,21	2,10	2,01	1,94	1,88	1,83	1,75	1,67	1,57	1,52	1,46	1,39	1,32	1,22	1,00

Gráus de Liberdade do denominador

Valores de F a 1% (P 0,01)

Graus de Liberdade do numerador

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	15	20	24	30	40	60	120	
1	4052	4999,5	5403	5625	5764	5859	5928	5981	6022	6056	6106	6157	6209	6235	6261	6287	6313	6339	6366
2	98,50	99,00	99,17	99,25	99,30	99,33	99,36	99,37	99,39	99,40	99,42	99,43	99,45	99,46	99,47	99,47	99,48	99,49	99,50
3	34,12	30,82	29,46	28,71	28,24	27,91	27,67	27,49	27,35	27,23	27,05	26,87	26,69	26,60	26,50	26,41	26,32	26,22	26,13
4	21,20	18,00	16,69	15,98	15,52	15,21	14,98	14,80	14,66	14,55	14,37	14,20	14,02	13,93	13,84	13,75	13,65	13,56	13,46
5	16,26	13,27	12,06	11,39	10,97	10,67	10,46	10,29	10,16	10,05	9,89	9,72	9,55	9,47	9,38	9,29	9,20	9,11	9,02
6	13,75	10,92	9,78	9,15	8,75	8,47	8,26	8,10	7,98	7,87	7,72	7,56	7,40	7,31	7,23	7,14	7,06	6,97	6,88
7	12,25	9,55	8,45	7,85	7,46	7,19	6,99	6,84	6,72	6,62	6,47	6,31	6,16	6,07	5,99	5,91	5,82	5,74	5,65
8	11,26	8,65	7,59	7,01	6,63	6,37	6,18	6,03	5,91	5,81	5,67	5,52	5,36	5,28	5,20	5,12	5,03	4,95	4,86
9	10,56	8,02	6,99	6,42	6,06	5,80	5,61	5,47	5,35	5,26	5,11	4,96	4,81	4,73	4,65	4,57	4,48	4,40	4,31
10	10,04	7,56	6,55	5,99	5,64	5,39	5,20	5,06	4,94	4,85	4,71	4,56	4,41	4,33	4,25	4,17	4,08	4,00	3,91
11	9,65	7,21	6,22	5,67	5,32	5,07	4,89	4,74	4,63	4,54	4,40	4,25	4,10	4,02	3,94	3,86	3,78	3,69	3,60
12	9,33	6,93	5,95	5,41	5,06	4,82	4,64	4,50	4,39	4,30	4,16	4,01	3,86	3,78	3,70	3,62	3,54	3,45	3,36
13	9,07	6,70	5,74	5,21	4,86	4,62	4,44	4,30	4,19	4,10	3,96	3,82	3,66	3,59	3,51	3,43	3,34	3,25	3,17
14	8,86	6,51	5,56	5,04	4,69	4,46	4,28	4,14	4,03	3,94	3,80	3,66	3,51	3,43	3,35	3,27	3,18	3,09	3,00
15	8,68	6,36	5,42	4,89	4,56	4,32	4,14	4,00	3,89	3,80	3,67	3,52	3,37	3,29	3,21	3,13	3,05	2,96	2,87
16	8,53	6,23	5,29	4,77	4,44	4,20	4,03	3,89	3,78	3,69	3,55	3,41	3,26	3,18	3,10	3,02	2,93	2,84	2,75
17	8,40	6,11	5,18	4,67	4,34	4,10	3,93	3,79	3,68	3,59	3,46	3,31	3,16	3,08	3,00	2,92	2,83	2,75	2,65
18	8,29	6,01	5,09	4,58	4,25	4,01	3,84	3,71	3,60	3,51	3,37	3,23	3,08	3,00	2,92	2,84	2,75	2,66	2,57
19	8,18	5,93	5,01	4,50	4,17	3,94	3,77	3,63	3,52	3,43	3,30	3,15	3,00	2,92	2,84	2,76	2,67	2,58	2,49
20	8,10	5,85	4,94	4,43	4,10	3,87	3,70	3,56	3,46	3,37	3,23	3,09	2,94	2,86	2,78	2,69	2,61	2,52	2,42
21	8,02	5,78	4,87	4,37	4,04	3,81	3,64	3,51	3,40	3,31	3,17	3,03	2,88	2,80	2,72	2,64	2,55	2,46	2,36
22	7,95	5,72	4,82	4,31	3,99	3,76	3,59	3,45	3,35	3,26	3,12	2,98	2,83	2,75	2,67	2,58	2,50	2,40	2,31
23	7,88	5,66	4,76	4,26	3,94	3,71	3,54	3,41	3,30	3,21	3,07	2,93	2,78	2,70	2,62	2,54	2,45	2,35	2,26
24	7,82	5,61	4,72	4,22	3,90	3,67	3,50	3,36	3,26	3,17	3,03	2,89	2,74	2,66	2,58	2,49	2,40	2,31	2,21
25	7,77	5,57	4,68	4,18	3,85	3,63	3,46	3,32	3,22	3,13	2,99	2,85	2,70	2,62	2,54	2,45	2,36	2,27	2,17
26	7,72	5,53	4,64	4,14	3,82	3,59	3,42	3,29	3,18	3,09	2,96	2,81	2,66	2,58	2,50	2,42	2,33	2,23	2,13
27	7,68	5,49	4,60	4,11	3,78	3,56	3,39	3,26	3,15	3,06	2,93	2,78	2,63	2,55	2,47	2,38	2,29	2,20	2,10
28	7,64	5,45	4,57	4,07	3,75	3,53	3,36	3,23	3,12	3,03	2,90	2,75	2,60	2,52	2,44	2,35	2,26	2,17	2,06
29	7,60	5,42	4,54	4,04	3,73	3,50	3,33	3,20	3,09	3,00	2,87	2,73	2,57	2,49	2,41	2,33	2,23	2,14	2,03
30	7,56	5,39	4,51	4,02	3,70	3,47	3,30	3,17	3,07	2,98	2,84	2,70	2,55	2,47	2,39	2,30	2,21	2,11	2,01
40	7,31	5,18	4,31	3,83	3,51	3,29	3,12	2,99	2,89	2,80	2,66	2,52	2,37	2,29	2,20	2,11	2,02	1,92	1,80
60	7,08	4,98	4,13	3,65	3,34	3,12	2,95	2,82	2,72	2,63	2,50	2,35	2,20	2,12	2,03	1,94	1,84	1,73	1,60
120	6,85	4,79	3,95	3,48	3,10	2,96	2,79	2,66	2,56	2,47	2,34	2,19	2,03	1,95	1,86	1,76	1,66	1,53	1,38
	6,63	4,61	3,78	3,32	3,02	2,80	2,64	2,51	2,41	2,32	2,18	2,04	1,88	1,79	1,70	1,59	1,47	1,32	1,00

Graus de Liberdade do denominador

Valores Críticos de t

Níveis de Probabilidade (p)				
GL	0,100	0,050	0,010	0,001
1	6,314	12,706	63,657	636,619
2	2,920	4,303	9,925	31,598
3	2,353	3,182	5,841	12,941
4	2,132	2,776	4,604	8,610
5	2,015	2,571	4,032	6,859
6	1,943	2,447	3,707	5,959
7	1,895	2,365	3,499	5,405
8	1,860	2,306	3,355	5,041
9	1,833	2,262	3,250	4,781
10	1,812	2,228	3,169	4,587
11	1,796	2,201	3,106	4,437
12	1,782	2,179	3,055	4,318
13	1,771	2,160	3,012	4,221
14	1,761	2,145	2,977	4,140
15	1,753	2,131	2,947	4,073
16	1,746	2,120	2,921	4,015
17	1,740	2,110	2,898	3,965
18	1,734	2,101	2,878	3,922
19	1,729	2,093	2,861	3,883
20	1,725	2,086	2,845	3,850
21	1,721	2,080	2,831	3,819
22	1,717	2,074	2,819	3,792
23	1,714	2,069	2,807	3,767
24	1,711	2,064	2,797	3,745
25	1,708	2,060	2,787	3,725
26	1,706	2,056	2,776	3,707
27	1,703	2,052	2,771	3,690
28	1,701	2,048	2,763	3,674
29	1,699	2,045	2,756	3,659
30	1,697	2,042	2,750	3,646
40	1,684	2,021	2,704	3,551
60	1,671	2,000	2,660	3,460
120	1,658	1,980	2,617	3,373
	1,645	1,960	2,576	3,291
GL = Graus de liberdade = N-1				

Requerimentos para Qualidade Analítica (CLIA-88)

Os requerimentos para a qualidade analítica foram definidos pelo CLIA-88 como critérios a serem cumpridos pelos laboratórios em testes de proficiência e são compilados na tabela a seguir. Os requerimentos são apresentados em três diferentes modos:

- ❑ como limites absolutos de concentração, exemplo: valor alvo ± 1 mg/dL.
- ❑ como percentagem, exemplo: valor alvo $\pm 10\%$.
- ❑ como distribuição dentro de um grupo, exemplo: valor alvo $\pm 3s$.
- ❑ em alguns casos dois tipos de limites são usado, exemplo: valor alvo ± 6 mg/dL ou $\pm 10\%$ (o que for maior).

Os critérios descrevem a qualidade analítica em termos do *Erro Total Máximo* que compreende a soma do erro sistemático (inexatidão) e do erro aleatório (imprecisão)

Sugerimos que estes critérios sejam usados apenas como orientação para que cada laboratório tenha parâmetros para ajudar a estabelecer seus limites de controle. Eles podem ser úteis também para os laboratórios que participam em testes de proficiência.

Química Clínica

Teste ou Analito	Desempenho Aceitável
Ácido Úrico	Valor alvo $\pm 17\%$
Alanina aminotransferase	Valor alvo $\pm 20\%$
Albumina	Valor alvo $\pm 10\%$
Amilase	Valor alvo $\pm 30\%$
Aspartato aminotransferase	Valor alvo $\pm 20\%$
Bilirrubina total	Valor alvo $\pm 0,4$ mg/dL ou $\pm 20\%$ (o maior)
Cálcio total	Valor alvo $\pm 1,0$ mg/dL
Cloretos	Valor alvo $\pm 5\%$
Colesterol HDL	Valor alvo $\pm 30\%$
Colesterol total	Valor alvo $\pm 10\%$
Creatina quinase	Valor alvo $\pm 30\%$
Creatina quinase, isoenzimas	MB elevada (presente ou ausente) ou Valor alvo $\pm 3s$
Creatinina	Valor alvo $\pm 0,3$ mg/dL ou $\pm 15\%$ (o maior)
Desidrogenase láctica (LDH)	Valor alvo $\pm 20\%$
Desidrogenase láctica, isoenzimas	LDH1/LDH2 (+ ou -) ou Valor alvo $\pm 30\%$
Ferro sérico	Valor alvo $\pm 20\%$
Fosfatase alcalina	Valor alvo $\pm 30\%$
Glicose	Valor alvo ± 6 mg/dL ou $\pm 10\%$ (o maior)
Magnésio	Valor alvo $\pm 25\%$
pCO ₂	Valor alvo ± 5 mm Hg ou $\pm 8\%$ (o maior)
pH	Valor alvo $\pm 0,04$
pO ₂	Valor alvo $\pm 3s$
Potássio	Valor alvo $\pm 0,5$ mmol/L
Proteína total	Valor alvo $\pm 10\%$
Sódio	Valor alvo $\pm 4,0$ mmol/L
Triglicérides	Valor alvo $\pm 25\%$
Uréia	Valor alvo $\pm 2,0$ mg/dL ou $\pm 9\%$ (o maior)

Toxicologia

Teste ou Analito	Desempenho Aceitável
Ácido Valpróico	Valor alvo \pm 25%
Procainamida e metabólitos	Valor alvo \pm 25%
Quinidina	Valor alvo \pm 25%
Teofilina	Valor alvo \pm 25%
Tobramicina	Valor alvo \pm 25%

Hematologia

Teste ou Analito	Desempenho Aceitável
Células, identificação	90% do consenso
Células, diferencial	Alvo \pm 3s (baseado no percentual)
Hemácias	Valor alvo \pm 6%
Hematócrito	Valor alvo \pm 6%
Hemoglobina	Valor alvo \pm 7%
Leucócitos, global	Valor alvo \pm 15%
Plaquetas, contagem	Valor alvo \pm 25%
Fibrinogênio	Valor alvo \pm 20%
Tromboplastina parcial, tempo	Valor alvo \pm 15%
Protrombrina, tempo	Valor alvo \pm 15%

Endocrinologia

Teste ou Analito	Desempenho Aceitável
Captação de T3	Valor alvo \pm 3s do método
Cortisol	Valor alvo \pm 25%
hCG	Valor alvo \pm 3s do método
Tiroxina	Valor alvo \pm 1,0 μ g/dL ou \pm 20% (o maior)
Tiroxina livre	Valor alvo \pm 3s
Triiodotironina	Valor alvo \pm 3s
TSH	Valor alvo \pm 3s

Imunologia

Teste ou Analito	Desempenho Aceitável
Alfa-1 antitripsina	Valor alvo \pm 3s
Alfafetoproteína	Valor alvo \pm 3s
Anti HIV	Reativo ou não reativo (positivo ou negativo)
Antiestreptolisina O	Valor alvo \pm 2 diluições
Complemento C3	Valor alvo \pm 3s
Complemento C4	Valor alvo \pm 3s
Fator antinuclear	Valor alvo \pm 2 diluições
Fator reumatóide	Valor alvo \pm 2 diluições (positivo ou negativo)
Hepatite (HbsAg, anti HBc, HBeAg)	Reativo ou não reativo (positivo ou negativo)
IgA	Valor alvo \pm 3s
IgE	Valor alvo \pm 3s
IgG	Valor alvo \pm 25%
IgM	Valor alvo \pm 3s
Mononucleose infecciosa	Valor alvo \pm 2 diluições
Rubéola	Valor alvo \pm 2 diluições (positivo ou negativo)

Terminologia em gestão da qualidade

ABNT: Associação Brasileira de Normas Técnicas.

Ação corretiva: atividade implementada para eliminar as causas de uma não-conformidade, de um defeito ou de uma situação indesejável existente, afim de prevenir sua repetição.

Amostra: parte representativa do material usado no ensaio.

Analito: substância a ser medida na amostra ou grandeza específica submetida à medição. Também chamado mensurando quando representa.

Avaliação metodológica: metodologia para testar um método de medição e avaliar seu desempenho. As grandezas dos erros analíticos são determinadas experimentalmente obtendo-se dados para aprovar ou recusar o método.

Bias: é o mesmo que inexatidão quando se compara a média dos resultados de um material de referência com o valor real μ . No controle estatístico da qualidade o bias é usado genericamente como a dimensão do erro sistemático.

BPLC: Boas Práticas de Laboratórios Clínicos. É o conjunto de normas da qualidade que disciplina a organização, o funcionamento e as condições sob as quais os exames nos laboratórios clínicos são planejados, registrados, realizados, monitorados, assinados, liberados e como as amostras e os dados são arquivados e conservados.

Calibração: processo que correlaciona a informação de um instrumento de medição com a quantidade de analito presente em um padrão calibrador. Conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, a relação entre os valores indicados por um instrumento de medição ou sistema de medição ou valores representados por uma medição materializada ou um material de referência e os valores correspondentes das grandezas estabelecidas por padrões.

Calibrador: ver padrão calibrador.

CAP: College of American Pathologists.

Características de desempenho: propriedades que descrevem o desempenho de um método de medição. Em um procedimento de controle informa as probabilidades para detecção de erros e de falsa rejeição. Em um método de medição inclui a faixa de trabalho com linearidade ou faixa dinâmica, sensibilidade, imprecisão, inexatidão (interferências, recuperação, comparação com método referência, especificidade), e também a frequência e duração dos erros analíticos.

Causas aleatórias: fatores geralmente numerosos com pequena importância relativa individual que são causas de variabilidade. São dificilmente detectadas ou identificadas, mas podem ter seus efeitos minimizados.

CDC: Centers for Disease Control. Centro de controle de doenças do Instituto Nacional de Saúde (NIH-USA).

Coefficiente de variação (CV): desvio padrão relativo, isto é, o desvio padrão expresso como percentagem da média.

Conformidade: atendimentos a requisitos especificados.

Controle da qualidade: técnicas e atividades operacionais que se destinam a monitorar um processo e eliminar as causas de desempenho insatisfatório em todas as etapas do ciclo da qualidade, para atingir a eficácia econômica. Algumas ações do controle da qualidade e da garantia da qualidade são inter-relacionadas. Compreende o estudo de todos os erros que são responsabilidade do laboratório e dos procedimentos utilizados para reconhecê-los e minimizá-los. Este estudo inclui todos os erros ocorridos no laboratório, desde o recebimento ou obtenção da amostra até a entrega do resultado (IFCC). Em algumas situações a responsabilidade do laboratório se estende ao preparo adequado do paciente e a provisão de recipiente apropriado para a amostra. Estado de controle estatístico em que a variação encontrada nos valores dos controles está dentro da imprecisão inerente.

Controle, limites de: limites estabelecidos em um mapa ou tabela de controle para indicar uma necessidade de intervenção ou para julgar se um conjunto de dados indica ou não um estado de controle. São usados para denominar limites definidos ou faixa de resultados esperados, como a variação devida ao erro aleatório do método. No laboratório clínico é comum o uso dos mapas de Levey-Jennings com limites estabelecidos de ± 1 , ± 2 ou ± 3 desvios padrão.

Controle, material de: amostra ou solução que é analisada com finalidades exclusivas de controle da qualidade, não sendo aplicável em calibração (IFCC). Disponível em forma líquida ou liofilizada e embalado em pequenos volumes que podem ser preparados e usados individualmente.

Controle do processo ou procedimentos de controle: protocolos e materiais que são necessários para assegurar a validade dos resultados dos pacientes e permitir a liberação dos resultados. É a parte do processo analítico que está relacionada com a qualidade dos resultados dos testes em contraste com os procedimentos de medição, que fornecem os resultados dos testes. Um procedimento de controle é definido pelo número de medições do controle e pelos critérios de decisão (regras de controle).

Controle, regras de: critérios de decisão aplicados na interpretação dos dados obtidos com os materiais de controle e realização de um julgamento do estado de controle de uma ou mais corridas analíticas. Tem como representação o símbolo A_L , onde A é a abreviatura para um significado estatístico ou o número de medições obtidas com os controles e L significa o limite de controle. Uma corrida analítica é rejeitada quando um determinado dado estatístico ou o número de medições do controle excede os limites previamente estabelecidos.

Controle, resultados dos: resultados obtidos com os materiais de controle analisados para propósitos de controle da qualidade.

Correção: se refere a um reparo, um trabalho ou um ajuste e está relacionada à disposição de uma não-conformidade existente. Necessariamente não é prevista para prevenir a recorrência de não-conformidades.

Corrida analítica falsamente aceita: corrida analítica com erros que é incorretamente aceita pelos procedimentos de controle da qualidade, também chamada falsa aceitação. Erro tipo II

Corrida analítica falsamente rejeitada: corrida analítica sem erros, que é incorretamente rejeitada pelos procedimentos de controle da qualidade, também chamada falsa rejeição. Erro tipo I

Corrida analítica: conjunto de ensaios consecutivos, realizados sem interrupção. Os resultados são calculados usando o mesmo conjunto ou processos de calibração (IFCC). Esta definição não tem aplicação universal. O NCCLS propõe: para propósitos de controle da qualidade uma corrida analítica constitui-se de um intervalo (período de tempo) ou um conjunto de medições, onde se espera que a exatidão e a precisão estejam estáveis. Podem ocorrer eventos entre as corridas analíticas que produzem modificações no sistema e que devem ser detectados. A duração de uma corrida analítica deve ser definida para se adequar a um sistema analítico específico e a uma determinada aplicação laboratorial. O CLIA define uma corrida analítica como o intervalo de tempo em que a inexatidão e a imprecisão inerente se mantêm estáveis, desde que não seja maior que 24 horas.

Curva gaussiana, distribuição gaussiana, curva normal, distribuição normal:

dispersão simétrica em forma de sino, cuja forma é dada por uma equação matemática (equação normal), onde as variáveis são a média e o desvio padrão. Considera-se que o erro aleatório de um procedimento analítico segue uma distribuição gaussiana, que pode ser caracterizada pelo desvio padrão, que não é um dado estatístico válido quando a distribuição não é gaussiana. Os termos curva normal e distribuição normal são populares na literatura dos estatísticos, mas recomenda-se que o termo de escolha seja distribuição gaussiana para evitar a utilização da palavra normal.

Curva normal: veja curva gaussiana.

Custos da qualidade: custos decorrentes dos procedimentos necessários para produzir com qualidade ou gerados pela produção de testes com qualidade insatisfatória. São compostos por custos de prevenção, avaliação e de falhas.

Custos de avaliação: porção dos custos da qualidade que está envolvida na monitoração da qualidade de um produto ou serviço.

Custos de falhas: porção dos custos da qualidade, que se origina da produção de um teste com qualidade insatisfatória. Os custos internos de falhas ocorrem quando se repete uma corrida analítica fora de controle. Custos externos de falhas ocorrem quando um resultado fora de controle é liberado, gerando diagnósticos ou condutas incorretas, repetição de exames, realização de outros testes e perda da confiabilidade.

Custos de prevenção: custos originados dos procedimentos utilizados para prevenir a ocorrência de defeitos ou erros.

Defeito zero: refere-se ao conceito de que enganos ou erros de grandes proporções não são aceitos. É particularmente importante na área da saúde, devido às conseqüências potenciais de um engano ou erro. O estado de defeito zero corresponde a um estado de controle onde somente ocorre a imprecisão inerente do processo.

Defeitos, taxa de: parte dos resultados de testes que apresentam defeitos ou erros de importância médica. A qualidade de um processo analítico é inversamente proporcional à sua taxa de defeitos. Quanto menor for a taxa de defeitos, maior será a qualidade dos resultados dos testes. Logicamente, a recíproca é verdadeira.

Defeitos: perda de uma ou mais características de qualidade, ocorrendo com uma gravidade suficiente para que o produto ou serviço não se preste ao uso proposto. Quando usado em referência ao desempenho de um procedimento analítico, o defeito em um resultado de um teste corresponde a um erro de importância médica.

Desvio padrão dentro da corrida: desvio padrão calculado com dados obtidos de medições em replicata dentro de uma corrida analítica. Ele descreve a precisão em curto prazo ou os erros aleatórios ocorrendo dentro da corrida.

Desvio padrão entre corridas: desvio padrão calculado a partir das médias (várias medições em replicata) de um conjunto de várias corridas analíticas. Ele descreve as modificações que ocorrem entre uma corrida e outra.

Desvio padrão: dado estatístico que descreve a dispersão do conjunto de dados em redor da média.

Dispersão: é a distribuição de valores de uma variável em redor da média. Quando a distribuição é gaussiana, o desvio padrão representa a dispersão, e a média representa a locação ou tendência central.

Distribuição: forma da curva de frequência de uma variável. O histograma é um modo gráfico de mostrar a curva de frequência. A curva gaussiana é também um tipo de distribuição.

Erro aleatório: erro analítico positivo ou negativo cuja direção ou magnitude não pode ser prevista com segurança. É medido pelo desvio padrão de um conjunto de medições.

Erro analítico aleatório: erro aleatório.

Erro analítico intermitente: erro analítico que ocorre em uma corrida e não necessariamente nas corridas subsequentes, sendo independente entre uma corrida e outra. Tem a característica de não ser persistente.

Erro analítico sistemático: erro que tem sempre uma direção, ao contrário do erro aleatório cuja direção não pode ser prevista. Sua grandeza é verificada através do bias que representa a diferença entre o valor verdadeiro da concentração de um analito e o valor médio encontrado.

Erro de importância médica: ocorre quando a soma da imprecisão e da inexatidão (erro total) de um método de medição produz um erro total que ultrapassa os limites aceitáveis. Erros aleatórios de importância médica se devem a aumentos no desvio padrão do método de medição, que produzem uma distribuição de erros superior ao erro total aceitável. Erros sistemáticos de importância médica ocorrem por desvios na média da distribuição de erros e geram uma distribuição de erros superior ao erro total aceitável.

Erro sistemático constante: erro que ocorre sempre em uma direção e cuja grandeza independe da concentração do analito.

Erro sistemático proporcional: erro que ocorre sempre na mesma direção e cuja magnitude é sempre uma percentagem da concentração do analito.

Erro tipo I: decisão incorreta, que considera inaceitáveis os resultados de uma corrida analítica quando uma informação mais exata revela que o processo está em uma faixa adequada de controle.

Erro tipo II: decisão incorreta, que considera aceitáveis os resultados de uma corrida analítica quando uma informação mais exata revela que o processo está em uma faixa inadequada de controle.

Erro total: soma dos erros aleatórios e sistemáticos ocorrendo em um método de medição. É considerado como o mais eficiente método estatístico para avaliar o estado da qualidade de um método de medição.

Erro total aceitável: grandeza do erro analítico total que pode ser tolerada sem invalidar a utilidade médica dos resultados. Pode ser usado como critério de decisão para aceitar um método de medição, avaliar métodos ou para calcular a dimensão dos erros de importância médica, ajudando na seleção e planejamento dos procedimentos de controle. Quando aplicado na avaliação de métodos, recomenda-se que o erro total seja usado com um limite de 99%, de modo que somente 1 amostra em 100 terá um erro maior. Obtém-se então uma taxa de defeitos de 1%, quando o processo analítico está em controle estável. Quando aplicado como uma especificação da qualidade para seleção ou planejamento de procedimentos de controle, recomenda-se que o erro total aceitável seja usado com limites de 95%, implicando em uma taxa máxima de defeitos de 5%, quando o processo está em fase estável de operação.

Especificidade diagnóstica: frequência de testes negativos na ausência de doença. Geralmente expresso como a porcentagem de indivíduos sadios que apresentam testes com resultados negativos. De modo ideal um teste deve ter 100% de especificidade, sendo sempre negativo nos indivíduos que não tem a doença em avaliação.

Especificidade metodológica: propriedade do método analítico de medir somente o analito que se propõe medir. A especificidade não tem valor numérico, sendo avaliada através de testes onde se conhece a qualidade e a quantidade dos interferentes presentes.

Exatidão: concordância entre a melhor estimativa de uma quantidade e seu valor verdadeiro. Não tem valor numérico. Veja inexatidão (IFCC).

Frequência de erros: característica de desempenho de um procedimento de medição, que descreve a frequência com que se espera a ocorrência de erros analíticos. Relaciona-se com a estabilidade do procedimento.

Garantia da qualidade: conjunto de atividades planejadas e sistemáticas, implementadas no sistema da qualidade e demonstradas como necessárias, para prover confiança adequada de que uma entidade atenderá os requisitos para a qualidade.

Gestão da Qualidade: enfoque que coloca a qualidade em primeiro lugar nas atividades de gestão e tomada de decisão. Utiliza-se também os termos aperfeiçoamento da qualidade ou controle da qualidade total.

Graus de liberdade: números de comparações independentes que podem ser feitas entre N observações. Podem ser considerados como o número de dados em um conjunto, menos o número de restrições do conjunto. Existem N-1 graus de liberdade para o desvio padrão, porque a média é calculada antes do cálculo do desvio padrão.

IFCC: International Federation of Clinical Chemistry.

Imprecisão: desvio padrão ou coeficiente de variação dos resultados de um conjunto de medições em replicata. Sempre que se informar a precisão, deve-se informar também o valor da média, o número de dados do conjunto e o desenho do experimento. Isto é particularmente importante quando um termo específico é usado para caracterizar um tipo particular de imprecisão, tal como entre laboratórios, dentro do dia ou entre dias.

Imprecisão inerente: desvio padrão ou coeficiente de variação dos resultados de um conjunto de medições em replicata quando o procedimento está operando em condições estáveis.

Inexatidão: diferença numérica entre a média de um conjunto de medições em replicata e o valor verdadeiro. Esta diferença (positiva ou negativa) pode ser expressa na unidade de medição ou como porcentagem do valor verdadeiro (IFCC). Observar que esta definição coloca a exatidão com um conceito de erro sistemático. De modo mais abrangente a inexatidão pode ser definida como a diferença numérica entre o valor encontrado e o valor real, incluindo os erros aleatórios e sistemáticos (exatidão com um conceito de erro total).

INMETRO: Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial.

Intervalo de confiança: Intervalo ou faixa de valores que contém um parâmetro da população com uma probabilidade especificada.

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry. Associação profissional que promove a padronização para nomenclatura e terminologia em química.

Limite de detecção: menor quantidade do analito que pode ser quantificada pelo processo. É dependente da imprecisão inerente do processo analítico.

Limites de alerta: limites que chamam a atenção para condições onde existem possibilidades de perda de controle, mas que não exigem intervenções. Denomina-se limites de ação, os limites que indicam necessidade de intervenção.

Limites de confiança: ver intervalo de confiança.

Mapa de controle: método gráfico usado para avaliar se um processo está ou não em controle estatístico. As verificações são feitas através de comparações entre os valores obtidos para os controles e os limites de controle.

Mapa de desvios padrão: mapa de controle em que os desvios padrão de um grupo N de medições do controle são plotados contra o tempo ou número de corridas. É usado para monitorar o erro aleatório ou imprecisão. Quando N é menor que 10, utiliza-se o mapa de diferenças.

Mapa de Levey-Jennings: mapa de controle em que os valores obtidos para os controles, são plotados contra os dias ou corridas analíticas. Neles se delimita a média, ± 1 , ± 2 e ± 3 desvios padrão.

Mapa de médias, Mapa de \bar{X}_m : mapa de controle no qual a média de um grupo N de medições, é plotado contra os dias ou corridas analíticas. É sensível ao erro sistemático ou inexatidão.

Mapas de diferenças: mapa de controle em que são plotadas as diferenças entre os valores elevados e baixos de dois materiais de controle, contra os dias ou corridas. É particularmente sensível ao erro aleatório ou imprecisão. É usado juntamente com o mapa de médias.

Média (\bar{X}_m): é a soma dos valores de um conjunto de dados dividida pelo número (N) do conjunto. A média é uma informação da tendência central da distribuição e, quando usada para descrever um processo analítico, está relacionada com a exatidão.

Método de medição: conjunto de instruções escritas que descrevem as operações, materiais e equipamentos necessários para realizar uma medição e obter um resultado. Utiliza-se o termo procedimento de medição, para indicar claramente que o conjunto de instruções aplica-se a parte de medição, não incluindo os processos de controle.

Não-conformidade: não atendimento de um requisito especificado.

NCCLS: nome atual do National Committee for Clinical Laboratory Standards.

NIST: National Institute of Standards and Technology (USA).

Nível de decisão médica: concentração de um analito onde a interpretação médica é crítica para o paciente. Podem existir diversos níveis de decisão para um mesmo analito.

Padrão calibrador: medição materializada, instrumento de medição, material de referência ou sistema de medição destinado a definir, realizar, conservar ou reproduzir uma unidade de um ou mais valores de uma grandeza para servir como referência.

Plotar: colocar os resultados em um modo de visualização gráfica que permita uma comparação dos resultados obtidos.

Precisão: a melhor concordância nas medições repetitivas. Não tem valor numérico. Veja imprecisão.

POP: procedimento operacional padrão. Documento que descreve as formas como as atividades são executadas e determina os modelos de registro das atividades executadas.

Princípio de Pareto: conceito de que um reduzido número de causas é responsável por elevado número de problemas ou defeitos.

Procedimento de medição: conjunto de operações, descritas especificamente, usadas na execução de medições particulares, de acordo com um dado método, permitindo que um operador execute a medição sem informações adicionais.

Processo analítico: protocolo, materiais e equipamentos necessários para produzir um resultado confiável. Um processo analítico tem duas partes mais importantes: procedimento de medição e o procedimento de controle. O termo método analítico é muitas vezes utilizado incorretamente como sinônimo.

Produtividade: relação entre as fontes de entrada e saída de um processo. A recuperação de testes em um procedimento de medição é uma avaliação da sua produtividade, porque informa a porção dos testes realizados que gera resultados corretos.

Qualidade assegurada: ver garantia da qualidade.

Qualidade, controle de custo efetivo: procedimento de controle que maximiza a qualidade e a produtividade de um processo analítico. O custo é interpretado como produtividade média. Enquanto efetivo, significa qualidade.

Qualidade, controle de regras múltiplas: procedimento de controle que utiliza duas ou mais regras de controle, para testar os resultados dos controles e determinar seu estado. Deve-se usar, pelo menos, uma regra capaz de detectar erros aleatórios e uma regra para erros sistemáticos.

Qualidade, controle estatístico: parte dos procedimentos de controle da qualidade onde se aplica a estatística, para monitorar os procedimentos de medição e alertar para a ocorrência de mudanças no desempenho. Os mapas de controle são procedimentos estatísticos.

Qualidade, controle externo: processo que utiliza os resultados de vários laboratórios, com propósitos de controle da qualidade.

Qualidade, controle interno: processo que utiliza os resultados de um único laboratório, com propósitos de controle da qualidade.

Qualidade, estado de controle estatístico: considera-se que um processo está em um estado de controle estatístico quando a variabilidade dos resultados dos controles está dentro da imprecisão inerente.

Qualidade, garantia da: ver garantia da qualidade.

Qualidade, gerenciamento: ver gestão da qualidade.

Qualidade, necessidades de: benefícios e características de um produto ou serviço, ligadas às suas habilidades em satisfazer seus usuários.

Qualidade: totalidade dos benefícios e características de um produto ou serviço, que perfazem sua habilidade em satisfazer determinadas necessidades. Aqui é usada para designar conformidade com os requerimentos do usuário, no caso um médico, que atua em nome de um paciente.

Rastreabilidade: capacidade de recuperação do histórico, da aplicação ou da localização de uma entidade por meio de identificações registradas.

Recuperação de testes: porção dos resultados de um processo analítico que estão corretos e cujos resultados podem ser liberados. Esta avaliação informa a produtividade de um processo analítico em termos da utilização de testes.

Registro: documento que fornece evidência objetiva das atividades realizadas ou dos resultados obtidos.

Repetitividade: grau de concordância entre os resultados de medições sucessivas de um mesmo mensurando efetuadas sob as mesmas condições. Significa a avaliação da imprecisão (desvio padrão) de um sistema de medição realizada sob as mesmas condições (observador, padrão de referência, local, condições de utilização, tempo).

Reprodutibilidade: grau de concordância entre os resultados das medições de um mesmo mensurando efetuadas em condições variadas de medição. Significa a avaliação da imprecisão (desvio padrão) de um sistema de medição realizada sob condições variadas (observador, padrão de referência, local, condições de utilização, tempo)

Resultado: valor final obtido para uma quantidade em um procedimento de medição, incluindo todos os subprocedimentos e avaliação laboratorial (IFCC). A avaliação laboratorial deve ser interpretada como todas avaliações de controle da qualidade. Assim, o resultado é o valor final obtido em um processo analítico.

Sensibilidade diagnóstica: avaliação da frequência de testes positivos na presença de uma doença. É geralmente expressa como a percentagem de indivíduos com uma doença que apresentam testes positivos. De modo ideal, a sensibilidade deveria ser igual a 100%, com todos os indivíduos com uma doença em particular apresentando testes positivos.

Sensibilidade química: capacidade de um sistema de medição em detectar a menor quantidade possível de um analito. A sensibilidade não tem valor numérico, sendo substituída pelo limite de detecção.

Sistema da qualidade: é concebido essencialmente para satisfazer as necessidades internas da organização. Ele é mais amplo do que os requisitos de um cliente específico, que avalia apenas a parte do sistema da qualidade que lhe concerne.

Soma cumulativa, Cusum: procedimento de controle onde as diferenças entre os resultados dos controles e um valor definido (usualmente a média) são calculadas e somadas sucessivamente, proporcionando uma soma acumulada. Esta soma é o controle estatístico, sendo plotada e analisada.

Utilidade médica: conceito de que as necessidades de desempenho de um processo analítico dependem do modo em que os resultados são analisados usando um ponto de vista médico.

Variância: desvio padrão ao quadrado. Quando as fontes de erro são independentes uma das outras, a variância do erro total é igual à soma das variâncias devidas aos erros individuais. É útil para calcular limites apropriados de controle, quando existem componentes da variância localizados intra e intercorridas.

Variável: quantidade de interesse. Valor ou grandeza daquilo que flutua ou modifica-se.

Verificação: confirmação por exame e fornecimento de evidência objetiva, do atendimento aos requisitos especificados.

mais regras de controle, para testar os resultados dos controles e determinar seu estado. Deve-se usar, pelo menos, uma regra capaz de detectar erros aleatórios e uma regra para erros sistemáticos.

Qualidade, controle estatístico: parte dos procedimentos de controle da qualidade onde se aplica a estatística, para monitorar os procedimentos de medição e alertar para a ocorrência de mudanças no desempenho. Os mapas de controle são procedimentos estatísticos.

Qualidade, controle externo: processo que utiliza os resultados de vários laboratórios, com propósitos de controle da qualidade.

Qualidade, controle interno: processo que utiliza os resultados de um único laboratório, com propósitos de controle da qualidade.

Qualidade, estado de controle estatístico: considera-se que um processo está em um estado de controle estatístico quando a variabilidade dos resultados dos controles está dentro da imprecisão inerente.

Qualidade, garantia da: ver garantia da qualidade.

Qualidade, gerenciamento: ver gestão da qualidade.

Qualidade, necessidades de: benefícios e características de um produto ou serviço, ligadas às suas habilidades em satisfazer seus usuários.

Qualidade: totalidade dos benefícios e características de um produto ou serviço, que perfazem sua habilidade em satisfazer determinadas necessidades. Aqui é usada para designar conformidade com os requerimentos do usuário, no caso um médico, que atua em nome de um paciente.

Rastreabilidade: capacidade de recuperação do histórico, da aplicação ou da localização de uma entidade por meio de identificações registradas.

Recuperação de testes: porção dos resultados de um processo analítico que estão corretos e cujos resultados podem ser liberados. Esta avaliação informa a produtividade de um processo analítico em termos da utilização de testes.

Registro: documento que fornece evidência objetiva das atividades realizadas ou dos resultados obtidos.

Repetitividade: grau de concordância entre os resultados de medições sucessivas de um mesmo mensurando efetuadas sob as mesmas condições. Significa a avaliação da imprecisão (desvio padrão) de um sistema de medição realizada sob as mesmas condições (observador, padrão de referência, local, condições de utilização, tempo).

Reprodutibilidade: grau de concordância entre os resultados das medições de um mesmo mensurando efetuadas em condições variadas de medição. Significa a avaliação da imprecisão (desvio padrão) de um sistema de medição realizada sob condições variadas (observador, padrão de referência, local, condições de utilização, tempo)

Resultado: valor final obtido para uma quantidade em um procedimento de medição, incluindo todos os subprocedimentos e avaliação laboratorial (IFCC). A avaliação laboratorial deve ser interpretada como todas avaliações de controle da qualidade. Assim, o resultado é o valor final obtido em um processo analítico.

Sensibilidade diagnóstica: avaliação da frequência de testes positivos na presença de uma doença. É geralmente expressa como a percentagem de indivíduos com uma doença que apresentam testes positivos. De modo ideal, a sensibilidade deveria ser igual a 100%, com todos os indivíduos com uma doença em particular apresentando testes positivos.

Sensibilidade química: capacidade de um sistema de medição em detectar a menor quantidade possível de um analito. A sensibilidade não tem valor numérico, sendo substituída pelo limite de detecção.

Sistema da qualidade: é concebido essencialmente para satisfazer as necessidades internas da organização. Ele é mais amplo do que os requisitos de um cliente específico, que avalia apenas a parte do sistema da qualidade que lhe concerne.

Soma cumulativa, Cusum: procedimento de controle onde as diferenças entre os resultados dos controles e um valor definido (usualmente a média) são calculadas e somadas sucessivamente, proporcionando uma soma acumulada. Esta soma é o controle estatístico, sendo plotada e analisada.

Utilidade médica: conceito de que as necessidades de desempenho de um processo analítico dependem do modo em que os resultados são analisados usando um ponto de vista médico.

Variância: desvio padrão ao quadrado. Quando as fontes de erro são independentes uma das outras, a variância do erro total é igual à soma das variâncias devidas aos erros individuais. É útil para calcular limites apropriados de controle, quando existem componentes da variância localizados intra e intercorridas.

Variável: quantidade de interesse. Valor ou grandeza daquilo que flutua ou modifica-se.

Verificação: confirmação por exame e fornecimento de evidência objetiva, do atendimento aos requisitos especificados.

Labtest Diagnóstica S.A.

Av. Paulo Ferreira da Costa, 600, Vista Alegre
Lagoa Santa / MG - Brasil. CEP: 33400-000

Serviço de Assessoria Científica

DDG: 0800 031 3411
sac@labtest.com.br