

ESPECIFICAÇÕES DA QUALIDADE ANALÍTICA

JOSÉ CARLOS BASQUES

Rev.: Agosto de 2009

Labtest 

Especificações da Qualidade Analítica

❖ Resumo

As especificações da qualidade ou metas de desempenho analítico para os laboratórios clínicos têm implicações práticas, regulatórias e comerciais. As especificações bem definidas ajudam na definição das práticas diárias dos laboratórios clínicos. Tais especificações devem modelar, até mesmo definir, os projetos para desenvolver e fabricar produtos para diagnóstico *in vitro* com capacidade para atender as necessidades analíticas. Utilizando sinergia apropriada, as agências regulatórias deveriam basear suas expectativas da qualidade laboratorial em metas solidamente desenvolvidas. Muito mais importante é assegurar que requisitos clinicamente relevantes são atendidos para proporcionar corretos cuidados ao paciente.

Em abril de 1999, na cidade de Estocolmo, na Suécia, foi realizada a Conferência denominada “*Strategies to set Global Quality Specifications in Laboratory Medicine*” que obteve absoluto sucesso. Mais de 100 participantes, que representavam 27 países, contribuíram com discussões sobre as 22 apresentações formais, com o objetivo de obter consenso e estabelecer especificações globais da qualidade em medicina laboratorial, o que foi plenamente atingido.

A seguinte hierarquia de modelos foi formatada para estabelecer as especificações da qualidade analítica:

1. Avaliação do efeito do desempenho analítico em decisões clínicas específicas;
2. Avaliação do efeito do desempenho analítico em decisões clínicas gerais:
 - a. Especificações gerais da qualidade baseadas na Variação Biológica (VB);
 - b. Especificações gerais da qualidade baseadas em opiniões médicas.
3. Recomendações profissionais publicadas:
 - a. Recomendações de grupos de especialistas nacionais e internacionais;
 - b. Recomendações de especialistas ou grupos institucionais.
4. Metas de desempenho analítico baseadas em comparações interlaboratoriais:
 - a. Especificações da qualidade definidas por regulamento (Ensaio de Proficiência - EP).
 - b. Especificações da qualidade definidas por provedores de programas de Avaliação Externa da Qualidade (AEQ).
5. Dados publicados com base no estado da arte:
 - a. Dados do estado da arte extraídos de programas EP e AEQ;
 - b. Metodologias individuais publicadas.

O conceito que antecedeu esta hierarquia foi apresentado por Fraser (Clin Chem 1999;45:321-3). Um modelo semelhante está proposto pelo ISO/TC 212/WG subgrupo em “*Analytical Performance Goals Based on Medical Needs*” como base para o documento ISO/DIS 15196, “*Determination of analytical performance goals for laboratory procedures based on medical requirements*”, que se encontra na forma de rascunho, submetido ao processo formal de revisão.

As estratégias foram hierarquizadas com respeito ao grau com que atendem às necessidades médicas. Na escolha de um modelo para a especificação dos erros analíticos máximos desejáveis, sugere-se selecionar, sempre que possível, o modelo com a mais elevada posição hierárquica. Os especialistas reconhecem que os modelos propostos para estimativa das metas de desempenho analítico têm pontos fortes e pontos fracos. Assim, as recomendações não estão estabelecidas em definitivo, porque novos e melhores modelos podem ser desenvolvidos, propostos e incorporados no devido tempo, após aprovação de especialistas.

Na hierarquia de modelos para estabelecimento da EDQ, a utilização dos componentes da Variação Biológica (VB) ocupa a posição imediatamente abaixo do modelo de *Avaliação do efeito do desempenho analítico em decisões clínicas específicas*, que é considerado como o melhor modelo para definição das EDQ. Como esse modelo tem aplicação difícil e abrangência muito limitada e ainda não é bem compreendido por todos os profissionais da saúde, é bastante lógico esperar que a utilização dos componentes da VB seja o modelo de escolha, considerando as seguintes características de aplicação global das EDQ baseadas nos componentes da VB:

- São concretamente definidas para imprecisão e bias;
- Estão baseadas solidamente nas necessidades médicas;
- São aplicáveis a todos os laboratórios, independentemente do porte, do tipo e da localização;
- Estão construídos valendo-se de modelos simples, facilmente compreensíveis e amplamente aceitos por profissionais da saúde em razão da coerência.

O modelo de utilização dos componentes da Variação Biológica para definir as especificações da qualidade analítica tem flexibilidade para se adaptar às tecnologias atualmente disponíveis e tem sido recomendado por especialistas dedicados ao estudo da qualidade no laboratório clínico.

Especificações da Qualidade Analítica

Critérios para definição dos requisitos de imprecisão, bias e erro total.

❖ Introdução

O gerenciamento moderno da qualidade envolve muito mais que o simples controle estatístico realizado a cada dia no laboratório. Os elementos essenciais das boas práticas de laboratório, qualidade assegurada, melhoria da qualidade e planejamento da qualidade, devem ser inseridos no gerenciamento da qualidade e constituem os componentes básicos desse gerenciamento (Figura 1).

Todas as definições da qualidade podem ser interpretadas em nosso campo de atuação do laboratório clínico como sendo o *estabelecimento de condições para que todos os testes realizados auxiliem os clínicos na prática da excelência na medicina.*

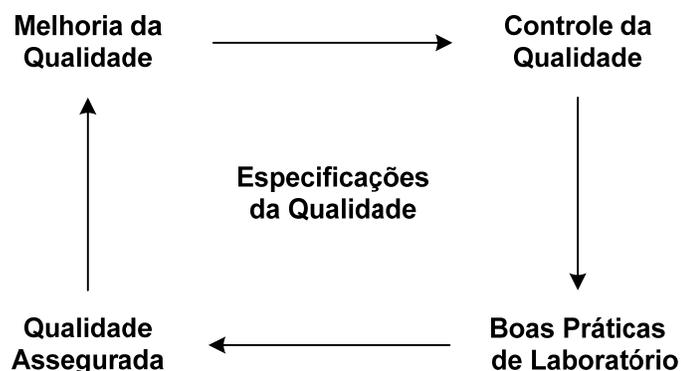


Figura 1: Papel central das especificações da qualidade no gerenciamento da qualidade total (*adaptado de Fraser CG³*)

Antes de praticar, controlar, assegurar ou melhorar a qualidade no laboratório, é fundamental conhecer e definir o nível da qualidade desejável para possibilitar decisões clínicas satisfatórias. Isto significa que as especificações desejáveis para a qualidade analítica devem ser um pré-requisito para instituir o gerenciamento da qualidade.

Para se obter mais detalhes sobre a criação, controle e avaliação da qualidade analítica, sugere-se consultar as Referências 4 e 5.

❖ Definição das especificações da qualidade

O nível de desempenho desejável para dar suporte às decisões clínicas tem recebido várias denominações. Atualmente, o termo mais amplamente aplicado é *especificação da qualidade*. Outros termos similares incluem: metas da qualidade, padrões da qualidade, padrões desejáveis, metas analíticas e metas de desempenho analítico.

Diferentes pessoas do laboratório clínico ou das equipes de saúde, bem como os usuários de seus serviços, têm formatos distintos para definir as especificações da qualidade, quando se baseiam em necessidades clínicas e aplicações das análises laboratoriais. Em muitas situações, as características de aplicação relacionadas com recursos disponíveis, necessidades e características dos serviços prestados e cultura do laboratório são consideradas como especificações da qualidade e aplicadas como requisitos de seleção e escolha, posicionados na mais elevada hierarquia. Essas características incluem tipo e volume da amostra, Tempo de Atendimento Total (TAT), requisitos de pessoal (treinamento e educação), custo/teste, equipamentos necessários e segurança. Entretanto, as características de confiabilidade ou desempenho relacionadas com as propriedades da metodologia, tais como imprecisão, bias, limite de

detecção e intervalo operacional ou linearidade, devem ser os requisitos desejáveis para estabelecer a qualidade do sistema analítico e atender às necessidades clínicas.

❖ Dificuldades relacionadas com a definição das especificações da qualidade

O conhecimento incompleto dos fundamentos teóricos e dos procedimentos práticos para estabelecer as especificações da qualidade analítica tem levado muitos laboratórios clínicos a aplicar somente os procedimentos isolados de controle estatístico do processo, utilizando especificações inadequadas aos objetivos de utilidade médica.

Os limites e as regras de controle estatístico, como as regras múltiplas de Westgard, são muitas vezes aplicados inadvertidamente como especificações da qualidade. Entretanto, as regras de controle ou outros critérios de julgamento do controle interno da qualidade são apenas ferramentas para monitorização da qualidade do processo para possibilitar a comprovação de que o sistema analítico atende às especificações da qualidade desejada (ver anexo B).

É importante observar que o controle estatístico do processo é adequado quando a implementação do controle interno da qualidade é precedida pelos procedimentos de seleção e validação de métodos para caracterizar previamente o desempenho do sistema analítico e decidir se os erros encontrados atendem às especificações da qualidade, de forma a minimizar a liberação de resultados com erros clinicamente significativos. Também contribuem para definições inadequadas dos requisitos da qualidade, os seguintes fatores:

- A quantidade significativa de publicações a respeito do assunto tem sido um desafio para os laboratórios não especializados que desejam selecionar a especificação mais adequada e aplicável no planejamento da qualidade;
- Os resultados das análises laboratoriais são destinados a vários propósitos, tais como: *monitorização, diagnóstico, educação e treinamento, pesquisa e desenvolvimento, estudo de casos e triagem*. Assim, com tantas aplicações diferentes, torna-se muito difícil selecionar um único modelo para definição das Especificações da Qualidade (EDQ) que seja adequado a todos os propósitos clínicos possíveis;
- Com a evolução do conhecimento, novas recomendações e modelos de definição das EDQ têm surgido. Assim, não há realmente um indicativo ubíquo de consenso profissional sobre a melhor estratégia para o estabelecimento de especificação que seja aplicável em todas as situações;
- Argumenta-se que não existem evidências de danos a pacientes (ou clínicos) quando se aplica a tecnologia e a metodologia correntes. Portanto, são freqüentes os questionamentos sobre a relação custo/benefício em modificar um modelo que se tem mostrado adequado por muitos anos;
- Nos países onde existem leis que regulamentam as especificações da qualidade analítica com base em Ensaio de Proficiência (EP), os esforços dos laboratórios estão direcionados para atender aos requisitos estabelecidos. Assim, por consequência, os limites definidos para atendimento aos requisitos legais são as EDQ aplicadas onde os ensaios de proficiência estão regulamentados;
- No desenvolvimento e no marketing de produtos, os fabricantes de produtos para diagnóstico *in vitro* nem sempre usam modelos objetivos de especificação da qualidade, mas são direcionados pelo estado da arte ou por repostas tecnicamente possíveis a um custo razoável.

Independentemente das dificuldades mencionadas, as EDQ são fundamentais no planejamento e no gerenciamento da qualidade analítica. O conhecimento sobre sua criação e aplicação é vital na operação do laboratório clínico moderno.

❖ Hierarquia dos modelos para definição de especificações da qualidade

Considerando os diversos fatores que limitam a capacidade dos laboratórios para escolher o modelo mais adequado para definir as EDQ, realizou-se, em abril de 1999, na cidade de Estocolmo, uma conferência patrocinada por IUPAC, IFCC e OMS. Esse evento buscava obter consenso para definir estratégias globais capazes de estabelecer as EDQ em medicina laboratorial e atender a laboratórios de todos os portes, tanto públicos como privados. A conferência atingiu seu objetivo, e os resultados foram publicados, em edição especial, do *Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation*⁶. O consenso sobre os modelos propostos foi definido tomando como base uma hierarquia de estratégias apresentada em editorial publicado anteriormente por Fraser⁷.

Tabela 1: Hierarquia das estratégias para definir as especificações da qualidade³

Estratégia	Subclasses
Avaliação do efeito do desempenho analítico em decisões clínicas específicas	Especificações da qualidade baseadas em situações clínicas específicas
Avaliação do efeito do desempenho analítico em decisões clínicas gerais	Especificações gerais da qualidade, baseadas na variação biológica Especificações gerais da qualidade baseadas em opiniões médicas.
Recomendações profissionais	Recomendações de grupos de especialistas nacionais e internacionais. Recomendações de especialistas ou grupos institucionais.
Metas de desempenho analítico baseadas em comparações interlaboratoriais	Especificações da qualidade definidas por regulamento (EP). Especificações da qualidade definidas por provedores de programas de Avaliação Externa da Qualidade (AEQ).
Dados publicados com base no estado da arte	Dados do estado da arte extraídos de programas EP e AEQ Metodologias individuais publicadas

As estratégias foram hierarquizadas com respeito ao grau com que atendem às necessidades médicas. Na escolha de um modelo para a especificação dos erros analíticos máximos desejáveis, deve-se selecionar, sempre que possível, o modelo com a mais elevada posição na hierarquia.

Os especialistas reconhecem que os modelos propostos para estimativa das metas de desempenho analítico têm pontos fortes e pontos fracos, que serão discutidos nos próximos parágrafos. Assim, as recomendações não estão estabelecidas em definitivo porque novos e melhores modelos podem ser desenvolvidos, propostos e incorporados no devido tempo, após aprovação de especialistas.

Um modelo semelhante está proposto pelo ISO/TC 212/WG, subgrupo em *Analytical performance goals based on medical requirements*, que se encontra na forma de rascunho, submetido ao processo formal de revisão⁸.

As dificuldades para comparação das especificações que podem ser estabelecidas utilizando os modelos propostos na Tabela 1 ocorrem em razão dos diferentes formatos em que são apresentadas, já que algumas direcionam para imprecisão, outras para bias e ainda outras para erro total.

Quando se aplica a especificação de erro total como requisito da qualidade analítica, utiliza-se o efeito combinado do erro aleatório (imprecisão) e do erro sistemático (bias), tendo como base os seguintes fatos:

- Admite-se que os clínicos avaliem, intuitivamente, os resultados de laboratório em termos de erro total, mesmo que não tenham o conceito de erro total em seu modelo de julgamento;
- Os princípios e o planejamento do sistema da qualidade requerem o uso do erro total porque é o erro inserido em um resultado de laboratório;
- Os limites fixos em ensaios de proficiência e avaliação externa da qualidade são formatados em termos do erro total permitido.

Assim, é conveniente entender os conceitos de erro aleatório, bias e erro total antes de discutir a hierarquia e os modelos para estabelecer as EDQ.

❖ Os conceitos de erros

Existem vários modelos para estimar o erro total e o mais comumente utilizado consiste em somar os valores do erro aleatório (imprecisão) e do bias (inexatidão).

Erro Aleatório

É um erro que pode ser positivo ou negativo, cuja direção e dimensão não podem ser exatamente previstas. É um erro decorrente da imprecisão metodológica e estimado com base no desvio padrão expressado na unidade de medida do analito, ou em termos do Coeficiente de Variação (CV percentual) também chamado de desvio padrão relativo.

Quando realizamos a medição de um analito, o resultado pode ocorrer dentro de uma escala de valores entre o menor e o maior valor da distribuição de resultados. Assim, se realizamos uma única medição em uma amostra que tem a média igual a 100 e tem intervalo de valores esperados entre 80 e 120, existe uma chance de que o resultado da medição seja qualquer valor entre 80 e 120. Quando o sistema de medição se encontra estável do ponto de vista estatístico e tem desvio padrão igual a 5, podemos encontrar a seguinte probabilidade de distribuição de resultados, denominada *distribuição gaussiana*:

Tabela 2: Distribuição e frequência dos resultados em função do desvio padrão.

Intervalo de concentração	Limites	Frequência
Entre 95 e 105	média ± 1 desvio padrão	68,3%
Entre 90 e 110	média ± 2 desvios padrão	95,4%
Entre 85 e 115	média ± 3 desvios padrão	99,7%
Entre 80 e 120	média ± 4 desvios padrão	100%

Os percentuais de probabilidade de frequência indicam que é possível prever a frequência com que os resultados poderão ocorrer em um conjunto de medições em replicata, e obter algumas conclusões como:

resultados entre 80 e 85 e entre 115 e 120 somente ocorrerão com uma frequência igual a 0,3%, que é a diferença entre 99,7% e 100% (0,15% de resultados estarão entre 80 e 85 e os outros 0,15% estarão entre 115 e 120).

Entretanto, ao realizar uma única medição, não é possível prever:

- a posição exata onde o resultado irá ocorrer no intervalo da distribuição;
- em que lado da média estará localizado;
- o valor exato do resultado obtido.

Por esses motivos, o erro é denominado aleatório, e também porque, em cada medição, o resultado pode ocorrer em qualquer ponto localizado dentro da distribuição de resultados esperados. Como podem acontecer resultados, tanto maiores como menores que a média, existe uma chance, a cada medição, de se obter um erro aleatório diferente. Assim, a forma convencional de se alcançar uma estimativa do erro aleatório, consiste em considerar o maior valor possível ou o resultado mais distante da média, tanto em um sentido como no outro.

Avaliando a distribuição mostrada na tabela 2, podemos concluir que o erro aleatório estatisticamente mais significativo é igual a 4 desvios padrão ou seja, igual a 20. Entretanto, para o estabelecimento dos limites de aceitabilidade de resultados, a escolha de 4 desvios padrão delimita uma janela muito ampla que inclui resultados cuja probabilidade de ocorrência estatística é pouco significativa. Assim, é usual utilizar 95% de probabilidade de aceitação de resultados considerando que 5% dos resultados contêm erro. Portanto, 5% dos resultados encontrados são rejeitados, mesmo que sejam decorrentes da distribuição gaussiana e não sejam graças a erros incorporados.

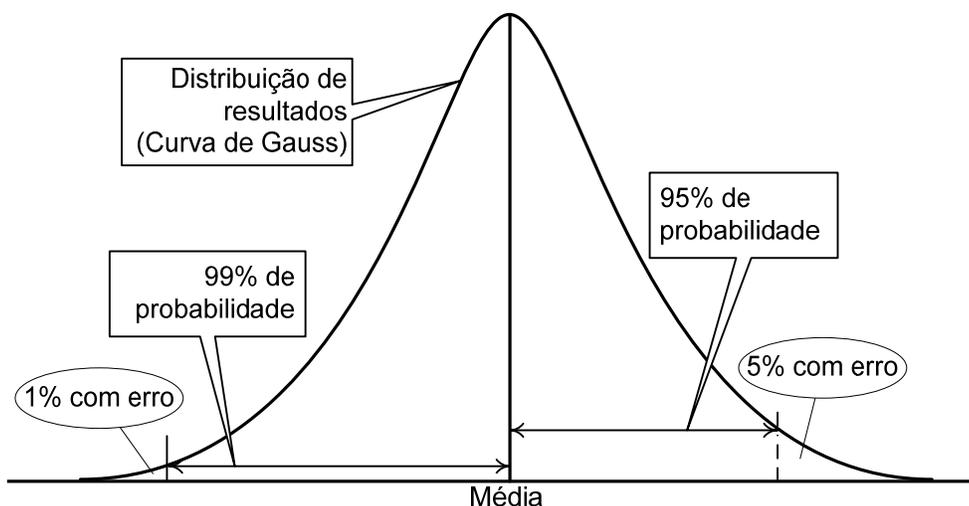


Figura 2: O conceito de erro aleatório

Como mostrado na Figura 2, os valores que desejamos excluir estão somente em um lado da distribuição, porque um mesmo resultado não pode ocorrer simultaneamente nos dois lados da média. Portanto, com 95% de probabilidade, excluimos 5% na cauda da distribuição. Como vimos anteriormente, o resultado em cada medição ocorre em múltiplos do desvio padrão. Portanto, o multiplicador apropriado para estimar o erro aleatório com 95% de probabilidade (unicaudal) e aceitar que 5% dos resultados contêm erros é de 1,65. Esse multiplicador, conhecido como score Z da distribuição normal ou distribuição gaussiana, é encontrado em tabelas ou manuais de estatística. Assim, o erro aleatório que inclui 95% da distribuição em uma das caudas é:

Erro aleatório (em unidades de medida do analito) = 1,65 x desvio padrão;

Erro aleatório (percentual) = 1,65 x coeficiente de variação.

No exemplo mencionado anteriormente, em que o desvio padrão é 5 e a média é 100, o erro aleatório, sempre positivo (porque não existe desvio padrão negativo), é estimado da seguinte forma:

Erro aleatório (valor absoluto): 1,65 x 5 = 8,25 unidades de medida

Como o coeficiente de variação do exemplo é igual a $5 \times 100/100$ (média) = 5%

Erro aleatório (percentual): 1,65 x 5 = 8,25%

Pode-se especificar limites menos rígidos de tolerância e incluir 99% dos resultados obtidos, eliminando 1% dos resultados em uma das caudas da distribuição. O score Z para 99% (unicaudal) é igual a 2,33. Assim, o erro aleatório que inclui 99% da distribuição em uma cauda é:

2,33 x desvio padrão ou 2,33 x coeficiente de variação

Quando as especificações da qualidade são baseadas na Variação Biológica, é mais usual utilizar a inclusão de 95% da distribuição, 1,65 x desvio padrão ou 1,65 x CV. Quando aceitamos a inclusão de 99% da distribuição, estamos aumentando o valor aceitável para o erro aleatório e aumentando logicamente a especificação de erro total permitido (ver os conceitos de erro total).

Bias

É definido como a diferença entre a média dos resultados encontrados nas medições em replicata e o valor verdadeiro ou o valor de referência da concentração medida. Portanto, o bias, também conhecido como bias analítico (Ba) ou Erro Sistemático, é a diferença entre os resultados e a melhor estimativa disponível do valor verdadeiro da concentração do analito.

O bias pode ter um sinal positivo ou negativo quando é maior ou menor que o valor verdadeiro. O conhecimento do sinal do bias é muito importante, quando realizamos análise crítica das causas de resultados fora de controle. Entretanto, quando o bias é utilizado para estimar o erro total do sistema analítico, utiliza-se sempre seu valor absoluto, não considerando o sinal positivo ou negativo.

O bias que ocorre em cada medição é influenciado também pela variabilidade presente nas medições. Para que o bias seja estimado com confiança estatística, é desejável que seja a diferença entre a média de um número significativo de medições e o valor verdadeiro.

Erro total

Como já explicitado, o erro total é estimado com a soma dos efeitos do erro aleatório e do bias analítico. Portanto, o erro total é calculado da seguinte forma:

$$\begin{aligned} \text{Erro total} &= \text{Bias} + Z \text{ (95\% ou 99\% de probabilidade)} \times \text{Imprecisão ou} \\ \text{Erro total} &= \text{Bias} + 1,65 \text{ ou } 2,33 \times \text{Desvio padrão ou } \text{Bias} + 1,65 \text{ ou } 2,33 \times \text{CV\%}. \end{aligned}$$

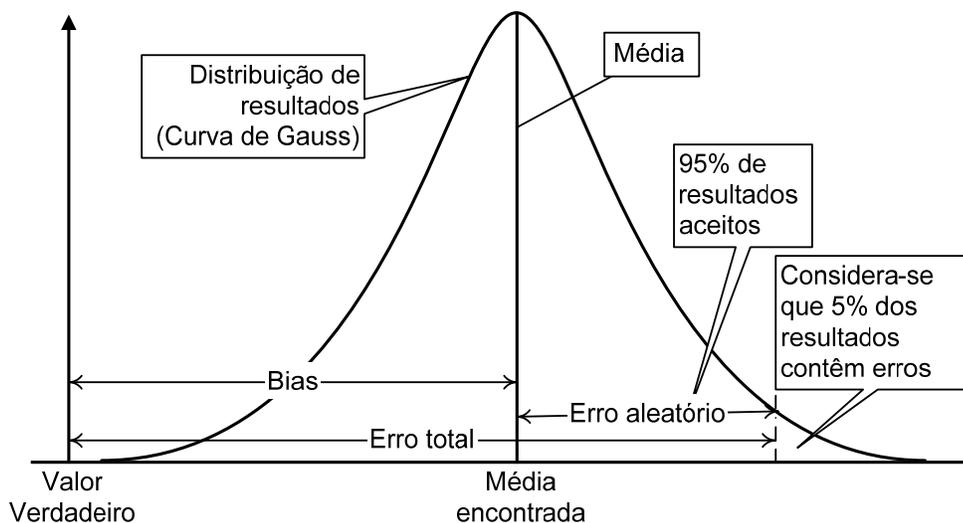


Figura 3: Bias analítico estimado pela diferença entre a média e o valor verdadeiro e o erro total estimado pela soma do bias e do erro aleatório.

No exemplo mostrado na figura 3, o erro total está formado pela soma do bias e do erro aleatório que pode ser estimado com 95 ou 99% de probabilidade.

Supondo que o bias da medição utilizada no exemplo anterior para cálculo do erro aleatório seja igual a 3%, o erro total da medição é:

$$\begin{aligned} \text{Erro total} &= 3\% + 8,25\% \text{ (95\% de probabilidade)} = 11,25\% \text{ ou} \\ \text{Erro total} &= 3\% + 11,65\% \text{ (99\% de probabilidade)} = 14,65\% \end{aligned}$$

❖ **Exemplo de estimativa e aplicação do erro total permitido**

As especificações da qualidade para imprecisão, bias e erro total na medição do colesterol total derivadas da Variação Biológica, são as seguintes:

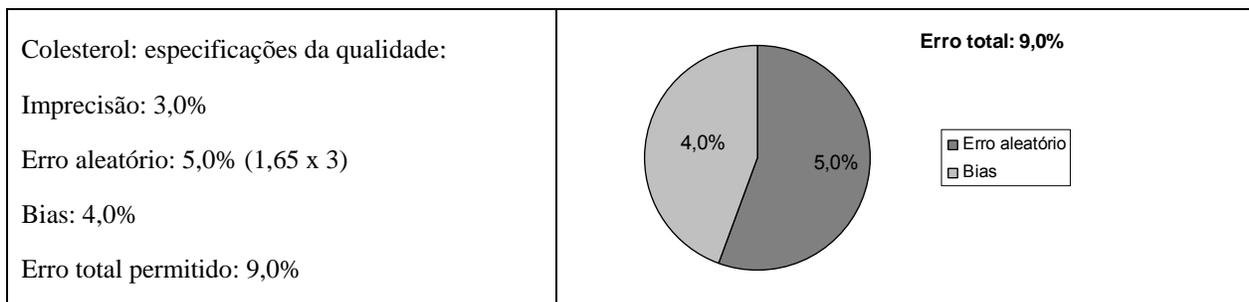


Figura 4: Formação do erro total permitido para a medição do colesterol com a soma dos Erro aleatório e Bias (erro sistemático)

É desejável utilizar o conceito de erro total, uma vez que ele representa limite de erro analítico máximo aceitável (soma dos efeitos do erro aleatório e do bias), inserido em um resultado de exame laboratorial. O *Erro total permitido* é a especificação de erro máximo aceitável para o resultado de um analito, enquanto que o *Erro total* é o erro encontrado pelo laboratório, que deve ser menor ou, no máximo, igual ao erro total permitido. Como as EDQ para o colesterol total representam os valores máximos aceitáveis, é fundamental analisar criticamente o desempenho do sistema analítico para identificar oportunidades de melhoria na qualidade da medição para se obter valores menores para o erro aleatório, por redução da imprecisão, e para o bias, reduzindo o erro sistemático. Vejamos o exemplo mostrado na Figura 5.

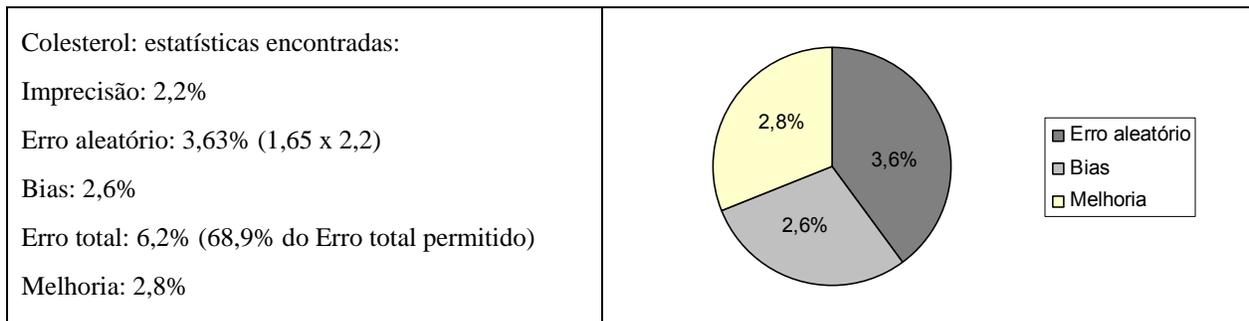


Figura 5: Estatísticas indicando a melhoria da qualidade do sistema analítico para o colesterol total

As estatísticas mostram que foram conseguidas reduções na imprecisão e no bias, obtendo-se um erro total que representa 68,9% do erro total permitido. Assim, o erro total do sistema analítico é 31,1% menor que o erro total permitido.

Como o erro total permitido representa o valor máximo de erro total aceitável para o resultado da medição, pode-se trabalhar com flexibilidade de julgamento dos resultados obtidos, uma vez que um aumento do erro aleatório ou do bias pode ser aceitável, quando o erro total permitido não é ultrapassado. Um exemplo é mostrado na figura 6.

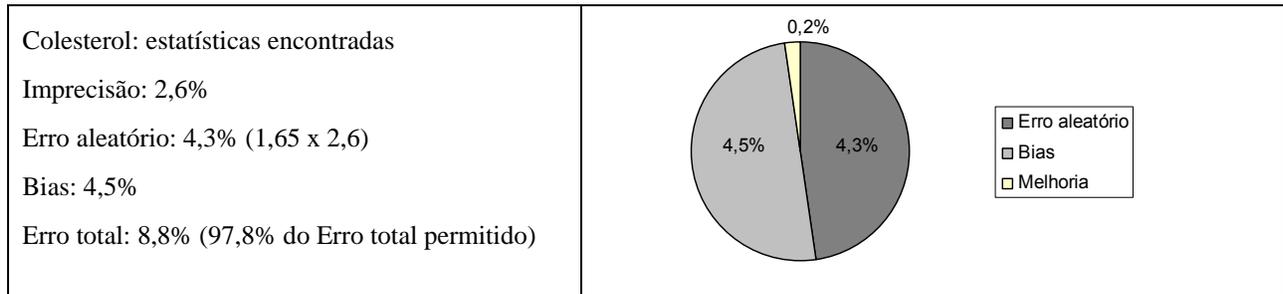


Figura 6: Flexibilidade da aplicação EDQ baseada no erro total permitido.

Os resultados das estatísticas mostrados na figura 6 indicam aumento da imprecisão em relação ao exemplo anterior, que não supera a especificação de imprecisão máxima (3,0%). Entretanto, o bias estimado é maior que o bias máximo desejável (4,0%). Se o bias estimado for considerado isoladamente como fator de exclusão, o sistema de medição não pode ser aceito. Todavia, o erro total estimado é menor que o erro total permitido e a especificação de erro total permitido é atendida.

É importante observar que aumento do bias, dependendo do seu sinal, pode inserir falso negativos ou falso positivos nos resultados. Portanto, é desejável que seja iniciada uma investigação para identificar a causa do aumento do bias e tomar medidas para removê-la.

O modelo proposto de garantia da qualidade recomenda que, em todas as situações nas quais as especificações de erro total permitido não são atendidas, o sistema de medição deve ser considerado inadequado, devendo-se investigar a causa dos resultados inaceitáveis e aplicar ações corretivas necessárias.

Estratégias para estabelecer as especificações da qualidade

Nem todas as estratégias utilizadas para estabelecer as EDQ estão contidas na hierarquia mostrada na tabela 1, porque vários modelos publicados na literatura são considerados obsoletos. Por outro lado, a inclusão de um modelo não indica que só apresenta vantagens. Os prós e os contras de cada modelo são discutidos nos parágrafos seguintes.^{3,6-8}

Avaliação do efeito do desempenho analítico em decisões clínicas específicas

Este modelo é considerado o de mais elevada posição na hierarquia e o de maior mérito, porque as EDQ derivadas de estudos clínicos refletem melhor as necessidades médicas reais. Os princípios para avaliação do desempenho analítico devem:

- Inserir a descrição da situação clínica e dos resultados clínicos;
- Estabelecer as metas de desempenho analítico para cada situação clínica;
- Definir e medir claramente os resultados clínicos (morbidade e mortalidade), os resultados econômicos e a qualidade de vida resultante (grau de incapacidade quando existente);
- Possibilitar o uso de métricas para quantificar a relação entre as EDQ e as evidências clínicas;
- Descrever o desempenho analítico caracterizado em termos de erro total;
- Avaliar a influência analítica nos resultados clínicos;
- Compreender o aumento dos desvios de pontos de decisão médica bem caracterizados que sejam consequentes a aumento nos erros (erro total, bias analítico ou imprecisão), e calcular os impactos nos resultados clínicos decorrentes de cada incremento de erro;
- Estimar as relações entre os resultados clínicos e os erros. Exemplo: representar em gráficos a relação entre os resultados clínicos indesejáveis e os erros relacionados;
- Definir como erro total aceitável, o grau de associação entre o erro analítico e o desvio máximo aceitável do resultado clínico.

Presentemente, os estudos de resultados clínicos não estão disponíveis para todas as situações médicas ou exames de laboratório. Entretanto, quando disponíveis, representam o mais elevado padrão contra o qual outros modelos devem ser comparados. Existem algumas situações nas quais as EDQ estão baseadas em conceitos e evidências clínicas ou associadas com evidências epidemiológicas.

Assim, estão estabelecidas EDQ para *monitorização de drogas terapêuticas, testes de triagem neonatal (fenilcetonúria, TSH), colesterol total (risco de DCI), glicemia (diagnóstico do diabetes mellitus e intolerância à glicose) e HbA1c (morbidade no diabetes).*

Especificações gerais da qualidade baseadas em opiniões médicas

Esta estratégia baseia-se na hipótese de que os clínicos, utilizando sua prática médica diária, devem conhecer bem as metas de desempenho médico aceitável⁸. Assim, este modelo tem potencial para produzir EDQ que direcionam para as necessidades médicas. A melhor forma para avaliar as opiniões dos clínicos é a seguinte:

1. Idealmente, deve-se selecionar uma situação clínica e um analito para as metas de desempenho analítico. Por exemplo, *Glicose em situação de triagem*;
2. Identificar um grupo de clínicos que fazem uso regular do resultado de exame e estejam disponíveis para participar do estudo;
3. Escrever uma série de histórias clínicas que descrevem as situações clínicas comuns onde o resultado de exame é parte fundamental dos cuidados ao paciente;
4. Apresentar os estudos de casos aos clínicos na forma de vinhetas ou entrevistas.

É usual utilizar a mediana das respostas dos clínicos pesquisados para gerar o desempenho desejável. Critérios de desempenho ótimo e mínimo são definidos como percentis das respostas dadas por eles, e esses percentis devem ser capazes de atender às necessidades dos pacientes.

Como as metas de desempenho analítico, criadas com base na experiência clínica, podem possivelmente basear-se na Variação Biológica, provavelmente essas estimativas das EDQ são essencialmente as estimativas da variação total (imprecisão analítica e Variação Biológica intraindividual).

Deve-se realizar uma avaliação continuada das características de desempenho desenvolvidas por profissionais médicos, para confirmar sua efetividade na prática.

Recomendações profissionais

Grupos profissionais nacionais e internacionais têm proposto especificações detalhadas da qualidade.^{3,8} Algumas especificações estão relacionadas com a imprecisão, algumas com o bias analítico e outras com o erro total permitido. As EDQ mais amplamente utilizadas, derivadas de recomendações profissionais, incluem:

- O *National Cholesterol Education Program (USA)* estabeleceu recomendações para valores máximos de imprecisão, bias e erro total permitido na medição de colesterol total, colesterol HDL e triglicérides;
- A *American Diabetes Association (USA)* recomenda EDQ para glicemia, HbA1c e sistemas de auto monitoramento da glicose;
- Grupos de especialistas da *National Academy of Clinical Biochemistry (NACB-www.nacb.org/Impg/main.stm)* propuseram diretrizes com EDQ estabelecidas para Marcadores cardíacos (1999), Doenças hepáticas (2000), Doenças da tireóide (2002) e Diabetes mellitus (2002), As diretrizes para hormônios tireoidianos estão em revisão e as novas propostas sugerem que as EDQ para imprecisão, bias e erro total permitido são mais eficazes quando baseadas nos componentes da Variação Biológica.

As EDQ derivadas de recomendações profissionais estão baseadas na considerável experiência clínica e laboratorial dos profissionais envolvidos em sua produção e, freqüentemente, são submetidas, antes da publicação, a detalhadas discussões sobre as evidências disponíveis. Os usuários das especificações podem avaliar a objetividade dos procedimentos utilizados para obter as conclusões porque o método empregado para atingi-las está publicado na literatura.

Como as EDQ têm diferentes formatos, algumas fornecendo separadamente dados para imprecisão, bias e erro total, outras utilizando dados de uma ou duas características, é sugerida a leitura cuidadosa das recomendações para evitar aplicação inadequada.

Metas de desempenho analítico com base em comparações interlaboratoriais

Esta estratégia está baseada no conceito de que os limites de desempenho aceitável para avaliação externa da qualidade devem refletir a capacidade da tecnologia corrente para atender às especificações de erro total estabelecidas por regulamento ou provedores dos programas.^{9,10} Entretanto, muitos dos limites estabelecidos são suficientemente amplos para poder incluir os componentes da variação interlaboratorial, fazendo com que o erro total regulamentado seja maior do que o erro total especificado com o uso de outros procedimentos ou modelos. Os limites de desempenho aceitável, definidos pelos programas de avaliação externa da qualidade, representam o erro total máximo e podem não avaliar o desempenho aceitável para atender os requisitos médicos.

O desempenho dos laboratórios é avaliado contra valores alvo e limites de desempenho aceitável. O valor alvo pode ser tanto um valor de consenso (método, fabricante, etc) ou um valor verdadeiro, baseado em uma quantidade do analito medida ou adicionada na amostra. A avaliação da adequacidade dos resultados dos laboratórios é baseada em critérios legais ou profissionais. Os limites são específicos para cada analito incluído no programa e representam os intervalos nos quais os resultados dos laboratórios devem localizar-se para conseguir desempenho considerado como adequado ou aceitável.

Os dados dos programas de AEQ/EP proporcionam estimativa do erro total que pode ser conseguido com a tecnologia disponível porque os erros analíticos identificados nos programas incluem tanto erros dos laboratórios participantes (dentro do laboratório) como os erros decorrentes das diferenças entre os laboratórios participantes (entre laboratórios).

As EDQ estabelecidas pelos requisitos do Regulamento CLIA '88 têm a vantagem de ser bem conhecidas, bem compreendidas e aplicadas em várias partes do mundo, estando disponíveis até na Internet.⁹ A desvantagem é que os requisitos do regulamento CLIA '88 parecem estar baseados na qualidade que pode ser conseguida e não na qualidade desejável.

Os dados de AEQ/EP somente devem ser usados para estabelecer as EDQ quando um procedimento de posição mais elevada na hierarquia não está disponível.⁸

Dados publicados com base no estado da arte

O desempenho analítico baseado no estado da arte pode ser definido usando dois modelos:

1. Melhor desempenho analítico correntemente possível;
2. Desempenho analítico médio correntemente encontrado em um ou mais laboratórios.
Inerentemente a essas definições, compreende-se que o desempenho dentro do estado da arte somente reflete a tecnologia corrente, significando que não é estável, podendo mudar para melhor ou deteriorar-se.

O desempenho no estado da arte não dá informação sobre as necessidades médicas ou o desempenho desejável, e somente deve ser usado quando outra ferramenta não está disponível. Esta ferramenta permite que o laboratório possa avaliar seu desempenho em relação às tecnologias localmente utilizadas.

❖ Estratégias para estabelecer as especificações da qualidade baseadas na Variação Biológica

Todas as estratégias para estabelecer as EDQ em medicina laboratorial têm vantagens e desvantagens.

Determinados princípios fundamentais requerem que as EDQ devam:¹¹

- Estar baseadas em todas as características de aplicação de um sistema analítico, mas concretamente devem estar definidas para imprecisão, bias e erro total;
- Estar solidamente baseadas nas necessidades médicas;
- Ser aplicáveis em todos os laboratórios, independente do porte, tipo e da localização;
- Constituir modelos simples e facilmente compreensíveis;
- Ser amplamente aceitas, em razão da coerência envolvida, por todos os profissionais usuários.

As EDQ baseadas na Variação Biológica (VB) parecem cumprir todos esses critérios. Assim, sua aplicação será discutida em detalhes nos parágrafos seguintes.

As concentrações de muitos analitos de interesse no laboratório clínico podem variar durante o ciclo de vida de um indivíduo, simplesmente por efeito de fatores biológicos naturais envolvidos no processo de envelhecimento. Essa variação pode ocorrer mais notavelmente em pontos críticos do ciclo da vida, tais como período neonatal, infância, puberdade, menopausa e idade avançada.

Certos analitos têm ciclos ou ritmos biológicos previsíveis que podem ser diários, mensais ou sazonais. O conhecimento desses ciclos é fundamental para os cuidados com os pacientes. Alguns ciclos são bem conhecidos como os do Cortisol, Prolactina, FSH, LH, para citar alguns.

Entretanto a maioria dos analitos não tem ritmos cíclicos de importância, mas apresenta variação aleatória em torno do ponto homeostático ou ponto de equilíbrio. Na prática, podemos observar facilmente esta variação. Se obtivermos, com intervalos de tempo, uma série de amostras de um indivíduo e realizarmos a medição de um mesmo analito, observaremos que os resultados encontrados em um mesmo laboratório não serão exatamente iguais porque os resultados de um indivíduo variam no decorrer do tempo em razão dos seguintes fatores:

- *Fatores pré-analíticos*: relacionados com a preparação do indivíduo, da postura, e aqueles influenciados pela colheita da amostra, como, por exemplo, o tempo de aplicação do torniquete;
- *Erro aleatório analítico*: erro decorrente da imprecisão do sistema e possivelmente da presença de bias devido à calibração;
- *Variação Biológica inerente*: ocorre em torno do ponto homeostático do indivíduo e corresponde à *Variação Biológica intraindividual*.

Se realizarmos o mesmo teste em vários indivíduos com intervalos de tempo entre as medições e aplicamos procedimentos para minimizar os efeitos dos fatores pré-analíticos de variação, vamos observar que a concentração é decorrente das variações analítica e biológica. Se então aplicamos um procedimento que remove o efeito da variação analítica, conhecida através do controle interno da qualidade, permanece ainda uma diferença entre os resultados do mesmo indivíduo. Esta variação residual é denominada *Variação Biológica intraindividual*.

Quando aplicamos o mesmo procedimento em vários indivíduos, vamos observar que a variabilidade da concentração dos analitos será diferente entre si. Essa diferença entre indivíduos é denominada *Variação Biológica interindividual ou intragrupo*.

Utilização dos componentes da Variação Biológica

Modelos muito bem documentados e publicados sugerem que, nas aplicações clínicas gerais de diagnóstico e monitorização, deve-se usar as EDQ (imprecisão e bias) derivadas dos componentes da Variação Biológica que são a Variação Biológica intraindividual (CVi) e interindividual ou intragrupo (CVg).

Um primeiro fundamento sustenta que, na monitorização clínica, a variação analítica aleatória (imprecisão) deve permanecer baixa para que as mudanças numéricas de resultados analíticos sequenciais em um indivíduo indiquem, com alta probabilidade, que são mudanças significativas e não refletem simplesmente um ruído analítico. Para a imprecisão, verificou-se que o resultado desejado pode ser conseguido quando a variação analítica (imprecisão) é inferior à metade da Variação Biológica intraindividual, conforme foi proposto inicialmente por Cotlove e cols.¹² Ulteriormente, Harris¹³ proporcionou uma explicação matemática para a proposta de Cotlove, demonstrando que a variabilidade adicionada seria da ordem de 10% (em realidade 11,8%), quando o CV analítico (CVa) é menor que 0,5 x CV intraindividual (CVi). Mesmo admitindo que se trata de uma fração empírica, a assunção de Harris é considerada razoável, e esse conceito está amplamente aceito. Ademais, para contornar algumas dificuldades filosóficas e práticas geradas por tal conceito, Fraser e cols¹⁴ propuseram as seguintes alternativas:

Desempenho aceitável: definido como $CVa < 0,50 \times CVi$. Esta EDQ deve ser vista como de aplicação geral. É a EDQ baseada na Variação Biológica original mais amplamente aceita e utilizada com maior frequência. Entretanto, Fraser e cols¹⁴ sugerem que, para atender às necessidades dos sistemas analíticos para os quais as especificações parecem ser demasiadamente frouxas ou muito rigorosas, deve-se utilizar os seguintes modelos:

Desempenho ótimo: definido como $CVa < 0,25 \times CVi$. Esta EDQ mais rigorosa deve ser usada para sistemas analíticos em que as especificações desejáveis são facilmente conseguidas com a tecnologia e metodologia correntes.

Desempenho mínimo: definido como $CVa < 0,75 \times CVi$. Esta EDQ menos rigorosa deve ser usada para sistemas analíticos nos quais as especificações desejáveis não são conseguidas com a tecnologia e metodologia correntes.

As EDQ e a magnitude da variação adicionada sobre a variabilidade do resultado verdadeiro são mostradas na Tabela 3:

Relação CVa/CVi	Variabilidade adicionada
0,25 (ótima)	3,1%
0,50 (desejável)	11,8%
0,75 (mínima)	25,0%
1,00	41,4%

Tabela 3: Incremento percentual da variabilidade do resultado verdadeiro de uma medição analítica (devida à imprecisão), expressado como quociente entre a imprecisão analítica e a variação biológica intraindividual, mostrando três possíveis EDQ baseadas na variação biológica intraindividual. (Adaptada de Fraser³, página 48)

Idealmente, os laboratórios que trabalham com uma população homogênea devem utilizar os mesmos valores de referência. Isto produz maior solidez clínica no diagnóstico e na triagem de patologias que utilizam os valores de referência populacional. Essa idéia foi inicialmente proposta por Gowans¹⁵, demonstrando que, para conseguir tal objetivo, o bias deve ser $< 0,25 \times (CVi^2 + CVg^2)^{1/2}$. Assim, como na estimativa das EDQ para imprecisão, podemos utilizar três níveis de desempenho para o bias.

Desempenho aceitável: definido como Bias $< 0,25 \times (CVi^2 + CVg^2)^{1/2}$. Esta EDQ deve ser vista como de aplicação geral. É a EDQ baseada na Variação Biológica mais amplamente aceita e usada com maior frequência. Entretanto, Fraser e cols¹⁴ sugerem que, para atender às necessidades dos sistemas analíticos nos quais as especificações parecem ser demasiadamente frouxas ou muito rigorosas, deve-se utilizar os seguintes modelos:

Desempenho ótimo: definido como Bias $< 0,125 \times (CVi^2 + CVg^2)^{1/2}$. Esta EDQ mais estrita deve ser usada para os sistemas analíticos nos quais as especificações desejáveis são facilmente conseguidas com a tecnologia e a metodologia correntes.

Desempenho mínimo: definido como Bias $< 0,375 \times (CVi^2 + CVg^2)^{1/2}$. Esta EDQ menos restritiva deve ser usada para sistemas analíticos em que as especificações desejáveis não são conseguidas com a tecnologia e a metodologia correntes.

Formação do erro total

O erro total baseado nos componentes da Variação Biológica é estimado utilizando a soma do erro aleatório e do bias, aplicando a seguinte equação:

$$\text{Erro total permitido (desempenho desejável)} = 1,65 \times (0,5CVi) + 0,25 \times (CVi^2 + CVg^2)^{1/2}$$

$$\text{Erro total permitido (desempenho ótimo)} = 1,65 \times (0,25CVi) + 0,125 \times (CVi^2 + CVg^2)^{1/2}$$

$$\text{Erro total permitido (desempenho mínimo)} = 1,65 \times (0,75CVi) + 0,375 \times (CVi^2 + CVg^2)^{1/2}$$

As EDQ para erro total, estimadas com os componentes da VB, geram os valores de erro total permitido ou máximo que podem ser aceitos sem permitir a introdução de erros de importância médica nos resultados e atender às necessidades clínicas. Como as especificações significam limites máximos, é desejável que os laboratórios procurem introduzir melhorias para reduzir a imprecisão e o bias, com o objetivo de conseguir a excelência no diagnóstico in vitro.

A Tabela 4 mostra alguns exemplos das especificações de *Imprecisão, Biais e Erro total* baseadas nos componentes da Variação Biológica, utilizando os critérios mínimo, desejável e ótimo.

	Cvi%	CVg%	Imprecisão (Cva%)			Biais %			Erro total permitido (%)		
			Mínima	Desejável	Ótima	Mínimo	Desejável	Ótimo	Mínimo	Desejável	Ótimo
Alfa Amilase	9,5	29,8	7,1	4,8	2,4	11,7	7,8	3,9	23,5	15,7	7,8
Alfa Fetoproteína	12,0	46,0	9,0	6,0	3,0	17,8	11,9	5,9	32,7	21,8	10,9
ALT	24,3	41,6	18,2	12,2	6,1	18,1	12,0	6,0	48,1	32,1	16,0
Antígeno CA 125	29,2	48,2	21,9	14,6	7,3	21,1	14,1	7,0	57,3	38,2	19,1
Bilirrubina	25,6	30,5	19,2	12,8	6,4	14,9	10,0	5,0	46,6	31,1	15,5
Cálcio	1,9	2,8	1,4	1,0	0,5	1,3	0,8	0,4	3,6	2,4	1,2
CEA	12,7	55,6	9,5	6,4	3,2	21,4	14,3	7,1	37,1	24,7	12,4
Cortisol	20,9	45,6	15,7	10,5	5,2	18,8	12,5	6,3	44,7	29,8	14,9
Creatinina	4,3	12,9	3,2	2,2	1,1	5,1	3,4	1,7	10,4	6,9	3,5
Fator VIII	6,8	19,4	5,1	3,4	1,7	7,7	5,1	2,6	16,1	10,7	5,4
Hematócrito	2,8	6,4	2,1	1,4	0,7	2,6	1,7	0,9	6,1	4,1	2,0
Hemoglobina	2,8	6,6	2,1	1,4	0,7	2,7	1,8	0,9	6,2	4,1	2,1
Tiroxina	4,9	10,9	3,7	2,5	1,2	4,5	3,0	1,5	10,5	7,0	3,5
TSH	19,3	19,7	14,5	9,7	4,8	10,3	6,9	3,4	34,2	22,8	11,4

Tabela 4: Especificações de Imprecisão (Cva), Biais e Erro total permitido, baseadas no desempenho mínimo, desejável e ótimo

❖ Vantagens das especificações gerais baseadas na variação biológica

Estes modelos de estabelecimento das EDQ têm vantagens porque a disponibilidade de dados sobre os componentes da VB tem aumentado continuamente. Também tem-se observado que a variação intraindividual é independente da localização geográfica, do número de indivíduos estudados, da duração dos estudos, dos métodos analíticos utilizados, da idade, do sexo, inclusive para indivíduos doentes crônicos em situação clínica estável. Os indivíduos doentes em fase aguda têm Variação Biológica intraindividual superior àquela de indivíduos saudáveis, mas como indivíduos doentes e indivíduos saudáveis são examinados com os mesmos procedimentos analíticos, as EDQ, mais restritas obtidas em indivíduos saudáveis serão também aplicáveis nos indivíduos doentes.

Adicionalmente, podem-se estabelecer estratégias derivadas da VB para determinar outras EDQ, incluindo avaliação do efeito de interferências como descrito por Fraser.¹⁶

As EDQ para as diferenças toleráveis entre dois métodos utilizados indistintamente para medição do mesmo analito em um mesmo laboratório¹⁷, por exemplo, no laboratório de urgência e na área da rotina podem ser definidas como:

$$\text{Diferença tolerável} < 1/3\text{CVi}$$

Utilizando um modelo similar, pode-se calcular as EDQ para as determinações de fármacos na monitorização de drogas terapêuticas¹⁸, utilizando teoria farmacocinética elementar:

$$\text{Cva} (\%) < 0,25 \times [(2^{T/t} - 1)/2^{T/t} + 1] \times 100, \text{ onde } T \text{ é o intervalo entre as doses e } t \text{ é a meia vida do fármaco.}$$

As EDQ para estabelecer limites de aceitabilidade nos programas de AEQ¹⁹ com probabilidade de 99% podem ser definidas como:

$$2,33 \times (0,5\text{CVi}) + 0,25 \times (\text{CVi}^2 + \text{CVg}^2)^{1/2} \text{ que representam a combinação das especificações desejáveis para imprecisão e bias.}$$

Muitos profissionais consideram abertamente que os modelos aqui indicados adicionam vantagens indiscutíveis. Um grupo de trabalho do grupo europeu para Avaliação de Reagentes e Sistemas Analíticos em Química Clínica²⁰ apóia o conceito de que as EDQ devem ser preferentemente, baseadas nos componentes da VB. Um Grupo de Trabalho que avaliou Provedores de Programas Europeus de AEQ, revisou todos os modelos⁴ e decidiu por utilizar os componentes da VB. Ulteriormente, outro Grupo estabeleceu as EDQ baseadas na Variação Biológica para métodos de referencia.²¹

Todas estas considerações têm contribuído para o consenso profissional de que as EDQ devem, em primeiro lugar, estar baseadas nos componentes da Variação Biológica.

❖ Conclusões

A hierarquia mostrada na Tabela 1 inclui os modelos correntemente disponíveis e aceitos para definir as especificações da qualidade. Entretanto, conceitos novos e úteis serão indubitavelmente introduzidos. Todavia, a implementação de qualquer modelo deve ter procedimentos bem definidos e bem descritos. Para facilitar um debate futuro sobre a definição de especificações da qualidade analítica, existe a necessidade da harmonização de conceitos, definições e termos.

É desejável a melhoria contínua na troca de informações sobre temas da qualidade entre os profissionais de laboratório clínico e a indústria de diagnóstico e entre os profissionais de laboratório clínico e os usuários dos serviços laboratoriais.

Na hierarquia de modelos para estabelecimento da EDQ, a utilização dos componentes da VB ocupa a posição imediatamente abaixo do modelo de *avaliação do efeito do desempenho analítico em decisões clínicas específicas*, que é considerado como o melhor modelo para definição das EDQ. Como este modelo tem aplicação difícil e abrangência muito limitada e ainda não é bem compreendido por todos os profissionais da saúde, é bastante lógico esperar que a utilização dos componentes da VB seja o modelo de escolha, considerando as seguintes características de aplicação global das EDQ baseadas nos componentes da VB:

- São concretamente definidas para imprecisão e bias;
- Estão baseadas solidamente nas necessidades médicas;
- São aplicáveis a todos os laboratórios, independente do porte, do tipo e da localização;
- Estão construídas valendo-se de modelos simples, facilmente compreensíveis e amplamente aceitos por profissionais da saúde, em razão da coerência.

Além disso, o conhecimento de que a variação intraindividual é independente de localização geográfica, número de indivíduos estudados, duração dos estudos, métodos analíticos utilizados, idade, sexo e que não se modifica nos doentes crônicos em situação estável, sugere sua utilização com confiança. Portanto, é recomendável utilizar os componentes da VB como estratégia para definir as especificações da qualidade no laboratório clínico.

Informações adicionais

O anexo A contém as bases de dados dos componentes da variação biológica e as especificações desejáveis, mínimas e ótimas para imprecisão, bias e erro total, baseadas no C_{vi} e no CV_g .

O anexo B descreve um ensaio sobre a utilização das regras de controle e aplicação das especificações da qualidade baseadas na Variação Biológica.

❖ Referências bibliográficas

1. Regulamento do PALC. Programa de Acreditação para Laboratórios Clínicos, SBPC/ML, Versão 2004-1
2. Manual de Requisitos PALC. Programa de Acreditação para Laboratórios Clínicos, SBPC/ML, Versão 2004
3. Fraser CG. Biological Variation: From Principles to Practice. Washington DC: AACC Press, 2001:141pp
4. Libeer JC, Baadenhuijsen H, Fraser CG et al. Characterization and Classification of External Quality Control Assessment Schemes (EQA) According to Objectives such as Evaluation of Method and Participant Bias and Standard Deviation. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:665-78
5. Hyltoft Petersen P, Ricós C, Stöckl D et al. Proposed Guideline for the Internal Quality Control Results in the Medical Laboratory. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:983-99
6. Hyltoft Petersen P, Fraser CG, Kallner A, Kenny D, eds Strategies do set global analytical quality specifications in laboratory medicine. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;57:475-585
7. Fraser CG, Hyltoft Petersen P. Analytical performance characteristics should be judged against objective quality specifications. *Clin Chem* 1999;45:321-23
8. Determination of analytical performance goals for laboratory procedures based on medical requirements. Technical Report ISO/DIS 15196, ISO/TC 212/WG 3/N70, 2001/05/30
9. CLIA proficiency testing criteria for acceptable analytical performance. www.westgard.com/clia.htm/ (acesso em 22/01/05)
10. Ricós C, Baadenhuijsen H, Libeer J-C, Hyltoft Petersen P, Stöckl D, Thiepont L et al. External quality assessment: currently used criteria for evaluating performance in European countries, and criteria for future harmonization. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:159-65
11. Fraser CG. General strategies to set quality specifications for reliability performance characteristics. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:487-90
12. Cotlove E, Harris EK, Willians GZ. Biological and analytical components of variation in long-term studies of serum constituents in normal subjects. III. Physiological and medical implications. *Clin Chem* 1970;16:1028:32
13. Harris EK. Statistical principles underlying analytical goal-setting in clinical chemistry. *Am J Clin Pathol* 1979;374:72-82
14. Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Libeer JC, Ricós C. Proposals for setting generally applicable quality goals solely based on biology. *Ann Clin Biochem* 1997;34:8-12
15. Gowans EMS, Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O et al. Analytical goals for the acceptance of common reference intervals for laboratories throughout a geographical area. *Scand J Clin Lab Invest* 1988;48:757-64
16. Fraser CG. Quality specifications in laboratory medicine. *Clin Biochem Rev* 1996;17:109-14
17. Hyltoft Petersen P, Fraser CG, Westgard JOLytken Larsen M. Analytical goal-setting for monitoring patients when two analytical methods are used. *Clin Chem* 1992;38:2256-60
18. Fraser CG. Desirable performance standards for therapeutic drug monitoring. *Clin Chem* 1987;33:387-9
19. Fraser CG, Hyltoft Petersen P. Quality goals in external assessment are best based in biology. *Scand J Clin Lab Invest* 1993;53 suppl 212:8-9
20. Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Ricós C, Haeckel R. Proposed quality specifications for the imprecision and inaccuracy of analytical systems in clinical chemistry. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992;30:311-17
21. Thienpont L, Franzini C, Kratochvila J et al. Analytical quality specifications for reference methods and operating specifications for networks of reference laboratories. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995;33:949-57

Anexo A

Base de Dados da Variação Biológica

Este anexo é composto por um texto e contém os componentes da Variação Biológica (VB) e as especificações da qualidade analítica baseadas nesses componentes. Parte do texto repete conceitos já mostrados no documento *Especificações da Qualidade Analítica*. Essa repetição é esperada porque procuramos manter, neste anexo, todos os conceitos do texto original produzido pelo “Comitê de Garantia de La Calidad y Acreditación de Laboratórios. Comisión de Calidad Analítica” da “Sociedad Española de Química Clínica y Patología Molecular”.

Texto original e anexos postados em: www.seqc.es/article/articleview/330/1/170/

A base de dados apresentada na sequência deste arquivo foi elaborada utilizando também a versão em inglês postada em www.westgard.com/biodatabase1.htm/

A tradução e adaptação para português brasileiro e a publicação foram autorizadas pelos autores.

❖ Introdução

A Variação Biológica, isto é, a flutuação fisiológica dos constituintes dos fluidos orgânicos em torno de seus pontos homeostáticos tem dois componentes: *Variação Biológica intraindividual e Variação Biológica interindividual e intragrupo*. As informações apresentadas nesta base de dados foram obtidas em artigos publicados, livros e teses cedidas por seus autores. Incluem 265 analitos revisados em 191 publicações, das quais nove foram excluídas. Esta base de dados é uma atualização de publicação na revista Química Clínica em 2000.^{1A}

Foi realizada uma análise dos dados publicados, nunca feita anteriormente, relacionando os componentes intra-individuais e interindividuais da variação Biológica, com base na avaliação das seguintes informações:

- Dados descritivos (número total de indivíduos incluídos, período de tempo do estudo, estado de saúde);
- Dados analíticos (modelos utilizados pelos autores para cálculo da imprecisão analítica: valores de imprecisão intraensaio e interensaio);
- Dados estatísticos (média, desvio padrão e unidades de medida obtidas em cada população incluída na publicação);
- Informações relevantes (condições de jejum e tipo de patologia em cada indivíduo estudado).

O sítio da SEQC contém três anexos conectados por hiperlinks. Os coeficientes de variação intraindividual (CV_i) e interindividual (CV_g) e as especificações desejáveis, mínimas e ótimas da qualidade para imprecisão, bias e erro total permitido para todos os analitos estudados, são mostradas no Anexo I. O Anexo II e o Anexo III, não incluídos nesta tradução, contém, respectivamente, as referências e as publicações consultadas para gerar a base de dados.

❖ Utilização dos dados derivados da Variação Biológica

Os componentes da Variação Biológica podem ser utilizados para vários propósitos:^{2A}

- Estabelecer as especificações da qualidade;
- Avaliar o significado de mudanças na concentração de resultados obtidos seriadamente;
- Avaliar a utilidade dos valores de referência populacionais;
- Calcular o número de amostras necessárias para estimar o ponto homeostático;
- Escolher o melhor modelo para reportar os resultados;
- Selecionar a melhor amostra (a de menor variabilidade);
- Comparar sistemas analíticos no laboratório;
- Avaliar a utilidade clínica dos testes de laboratório.

Neste estudo, os componentes da Variação Biológica foram utilizados para estabelecer as especificações da qualidade analítica para imprecisão, bias e erro total permitido para os testes de laboratório.

É evidente que o laboratório clínico deve satisfazer às necessidades médicas,^{3A} que incluem diagnóstico, monitorização, triagem e estudo de casos.

Para monitorizar o estado do paciente, a variabilidade analítica deve ser menor que a metade da Variação Biológica intraindividual. A mesma especificação deve ser mantida quando se utiliza um valor discriminante para definir uma condição de saúde ou de doença^{4A} nas situações de triagem, diagnóstico e estudo de casos.

Para determinar o estado do paciente nessas três situações, aplicando os intervalos de referência populacionais, o bias deve ser menor que ¼ da soma de CVi e CVg. A Variação Biológica é uma boa base para obter as especificações da qualidade analítica com a finalidade de atender às necessidades médicas.

Os componentes da Variação Biológica estão enunciados como coeficientes de variação (CVi e CVg). As correspondentes especificações da qualidade desejável para Imprecisão (CVa), Bias e Erro total permitido, expressadas em percentuais, são calculadas com as seguintes equações:

$$\begin{aligned} CVa &< 0,5 \times CVi \\ Bias &< 0,25 \times (CVi^2 + CVg^2)^{1/2} \\ Erro\ total\ permitido &< Z \times (0,5 \times CVi) + 0,25 \times (CVi^2 + CVg^2)^{1/2}, \text{ onde } Z = 1,65 \text{ para } 95\% \text{ de probabilidade ou } \\ &2,33 \text{ para } 99\% \text{ de probabilidade.} \end{aligned}$$

A necessidade de estratificação por sexo foi necessária para somente cinco analitos (Androstenediona, Estradiol, FSH, LH e Prolactina). Também foram estratificados, segundo o estado de jejum, os dados de dois analitos (Glicose e Colesterol). Em todos os casos, foram utilizadas as especificações do grupo com menor Variação Biológica intraindividual. Vários analitos apresentam Variação Biológica mais elevada nos indivíduos doentes e, nesses casos, as especificações da qualidade foram obtidas do grupo proveniente da população sadia (mais restrita). Não se observou a necessidade de estratificação por outras razões, mesmo quando se considerou a idade dos indivíduos estudados.

Nos procedimentos em que a tecnologia corrente não permite atender às especificações desejáveis, podem-se utilizar as especificações mínimas da qualidade que são calculadas com as seguintes fórmulas:

$$\begin{aligned} CVa &< 0,75 \times CVi \\ Bias &< 0,375 \times (CVi^2 + CVg^2)^{1/2} \\ Erro\ total\ permitido &< Z \times (0,75 \times CVi) + 0,375 \times (CVi^2 + CVg^2)^{1/2}, \text{ onde } Z = 1,65 \text{ para } 95\% \text{ de probabilidade} \\ &\text{ou } 2,33 \text{ para } 99\% \text{ de probabilidade.} \end{aligned}$$

Para alguns analitos, é fácil atender às especificações da qualidade desejável com os sistemas analíticos correntes. Nesses casos, é recomendado utilizar as especificações ótimas da qualidade, que são calculadas desta forma:

$$\begin{aligned} CVa &< 0,25 \times CVi \\ Bias &< 0,125 \times (CVi^2 + CVg^2)^{1/2} \\ Erro\ total\ permitido &< Z \times (0,25 \times CVi) + 0,125 \times (CVi^2 + CVg^2)^{1/2}, \text{ onde } Z = 1,65 \text{ para } 95\% \text{ de probabilidade} \\ &\text{ou } 2,33 \text{ para } 99\% \text{ de probabilidade.} \end{aligned}$$

❖ Aplicações das especificações da qualidade analítica na rotina diária

As especificações da qualidade para imprecisão, bias e erro total permitido podem ser aplicadas na rotina diária para:

1. Planejar o protocolo de controle interno da qualidade (criação das regras de controle).
2. Avaliar o desempenho analítico do laboratório (qualidade assegurada dos resultados).

1. Criação das regras de controle

No planejamento de um programa de controle interno da qualidade, o primeiro passo é definir o nível de qualidade desejada (especificação da qualidade analítica) para determinado sistema analítico. O segundo passo é conhecer o desempenho estável do sistema analítico. Em seguida, deve-se selecionar uma regra de controle (limites de controle e número de controles por corrida analítica) com capacidade de informar quando o desempenho ultrapassa as especificações da qualidade.^{5A}

É importante entender que a especificação da qualidade, por si só, não deve ser usada como limite de controle. O limite de controle é um valor entre a especificação da qualidade e o desempenho do sistema analítico. Quanto maior for a diferença entre essas duas características, mais frouxa é a regra de controle. Por outro lado, a regra de controle será tanto mais rigorosa quanto menor for a diferença.

A verificação do atendimento às regras de controle, pode ser realizada manualmente ou utilizando programas especialistas disponíveis no mercado (QualiChart) ou ainda utilizando os recursos de julgamento disponíveis nos sistemas automáticos de análise.

As informações apresentadas neste trabalho podem ser utilizadas para definir os requisitos analíticos informados ao programa para calcular as regras de controle. Se a prioridade do laboratório é detectar erros aleatórios, a especificação da qualidade para imprecisão deve ser informada como requisito analítico. Se a prioridade é detectar erros sistemáticos, o bias deve ser utilizado como especificação da qualidade. Se o laboratório desejar detectar a combinação de erro aleatório e bias, deve utilizar a especificação de erro total.

2. Qualidade assegurada dos resultados

Para avaliar o desempenho do laboratório, deve-se comparar a imprecisão e o bias analítico (estimados pelo controle interno da qualidade) com as especificações da qualidade para esses dois componentes do erro analítico. Quando os resultados do controle interno ultrapassam as especificações, devem-se investigar as causas e aplicar as ações corretivas necessárias.

Os dados obtidos na participação em programas de avaliação externa da qualidade, isto é, o desvio em percentual de cada resultado em relação à média do grupo pareado deve ser comparado com a especificação de erro total permitido. Muitos provedores de programas externos utilizam limites fixos que são equivalentes às especificações de erro total, mostradas neste trabalho, para avaliar o desempenho dos laboratórios participantes.^{6A,7A}

Desejamos que a informação contida neste trabalho e na base de dados da Variação Biológica possa ser útil aos profissionais de laboratório que desejam incorporar, na rotina diária, as especificações da qualidade analítica baseadas nos componentes da Variação Biológica e assegurar que os resultados encontrados possam atender às necessidades médicas.

❖ Nota do tradutor

Para alguns analitos, a Variação Biológica interindividual ou intragrupo não está disponível. Nestes casos, as especificações de Bias analítico e Erro total não podem ser estimadas.

❖ Referências bibliográficas

- 1A SEQC. Comité de Garantía de La Calidad y Acreditación de Laboratorios. Comisión de Calidad Analítica. Especificaciones de la calidad analítica en laboratorios clínicos con distintos niveles de recursos. *Quim Clin* 2000;19:219-36.
- 2A Fraser CG, Harris EK. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1989;27:409-37.
- 3A Hyltoft Petersen P, Fraser CG, Kallner A, Kenny D. (Eds.). Strategies to set global analytical quality specifications in laboratory medicine. Consensus agreement. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:475-585.
- 4A Harris EK. Statistical principles underlying analytic goal-setting in clinical chemistry. *Am J Clin Pathol* 1979;374:72-82.
- 5A Gowans EMS, Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O. et al. Analytical goals for acceptance of common reference intervals for laboratories throughout a geographical area. *Scand J Clin Lab Invest* 1988;48:757-64.
- 6A SEQC. Comité de Garantía de La Calidad y Acreditación de Laboratorios. Comisión de Calidad Analítica. Aplicabilidad de los datos de variación biológica. Especificaciones de la calidad analítica. *Quim Clin* 2001;20:450-6
- 7A Ricós C, Baadenuhijnsen H, Libeer JC, Hyltoft Petersen, P, Stockl D, Theinpont L, Fraser CG. External quality assessment: currently used criteria for evaluating performance in European countries and criteria for future harmonization. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:159-65. *Atualização em 2008.*

Componentes da Variação Biológica e Especificações da Qualidade Analítica

ESPECIFICAÇÕES DESEJÁVEIS

CVi: Variação biológica intraindividual **CVg:** Variação biológica intragrupo **CVa:** Coeficiente de variação analítico

Ba: Bias analítico (erro Sistemático) **Eta:** Erro total analítico permitido

Amostra	Analito	Variação Biológica		Especificações Desejáveis		
		CVi	CVg	CVa(%)	Ba (%)	ETA(%)
Soro	11-Desoxicortisol	21,3	31,5	10,7	9,5	27,1
Soro	17-Hidroxiprogesterona	19,6	52,4	9,8	14,0	30,2
Urina	5'-Hidroxiindolacetato, concentração, 24 horas	20,3	33,2	10,2	9,7	26,5
Soro	5' Nucleotidase	11,3	12,6	5,7	4,2	13,6
Soro	∫ 1-Antiquimotripsina	13,5	18,3	6,8	5,7	16,8
Soro	∫ 1-Antitripsina	5,9	16,3	3,0	4,4	9,3
Soro	∫ 1-Glicoproteína ácida	11,3	24,9	5,7	6,8	16,2
Soro	∫ 1-Globulina	11,4	22,6	5,7	6,3	15,7
Urina	∫ 1-Microglobulina concentração, primeira micção	33,0	58,0	16,5	16,7	43,9
Plasma	∫ 2-Antiplasmina	6,2	---	3,1	---	---
Soro	∫ 2-Globulina	10,3	12,7	5,2	4,1	12,6
Soro	∫ 2-Macroglobulina	3,4	18,7	1,7	4,8	7,6
Urina	∫ 2-Microglobulina, excreção, primeira micção	29,0	32,0	14,5	10,8	34,7
Soro	∫ -Amilase	8,7	28,3	4,4	7,4	14,6
Urina	∫ -Amilase, concentração aleatória	94,0	46,0	47,0	26,2	103,7
Soro	∫ -Amilase pancreática	11,7	29,9	5,9	8,0	17,7
Soro	∫ -Caroteno	35,8	---	17,9	---	---
Soro	∫ -Fetoproteína	12,0	46,0	6,0	11,9	21,8
Soro	∫ -Tocoferol	13,8	13,3	6,9	4,8	16,2
Soro	Ácido Ascórbico	25,8	22,9	12,9	8,6	29,9
Soro	Ácido úrico	9,0	17,6	4,3	4,8	11,9
Urina	Ácido úrico, concentração, 24 horas	22,7	25,9	11,4	8,6	27,3
Urina	Ácido úrico, excreção, 24 horas	18,5	14,4	9,3	5,9	21,1
Urina	Ácido vanil mandélico, concentração, 24 horas	22,2	47,0	11,1	13,0	31,3
Soro	Adenosina deaminase (ADA)	11,7	25,5	5,9	7,0	16,7
Plasma	Adiponectina	18,8	51,2	9,4	13,6	29,1
Plasma	Adrenalina	48,3	---	24,2	---	---
Plaquetas	Adrenalina	25,3	---	12,7	---	---
Soro	Água	3,1	0,1	1,6	0,8	3,3
Soro	Alanina aminopeptidase	4,1	---	2,1	---	---
Soro	Alanina aminotransferase	24,3	41,6	12,2	12,0	32,1
Soro	Albumina	3,1	4,2	1,6	1,3	3,9
Urina	Albumina, concentração, primeira micção	36,0	55,0	18,0	16,4	46,1
Soro	Albumina glicada	5,2	10,3	2,6	2,9	7,2
Soro	Aldosterona	29,4	40,1	14,7	12,4	36,7
Urina	Aldosterona, concentração	32,6	39,0	16,3	12,7	39,6
Urina	Amônia, excreção	24,7	27,3	12,4	9,2	29,6
Sangue	Amplitude de distribuição eritrocitária (RDW)	3,5	5,7	1,8	1,7	4,6
Sangue	Amplitude de distribuição plaquetária (PDW)	2,8	---	1,4	---	---
Soro	Androstenediona	11,5	51,1	5,8	13,1	22,6
Plasma	Angiotensina, enzima conversora	12,5	27,7	6,3	7,6	17,9
Soro	Antígeno carcinoembrionário (CEA)	12,7	55,6	6,4	14,3	24,7
Soro	Antígeno associado-carcinoma mucinoso (MCA)	10,1	39,3	5,1	10,1	18,5
Soro	Antígeno CA 125	24,7	54,6	12,4	15,0	35,4
Soro	Antígeno CA 15-3	6,2	62,9	3,1	15,8	20,9
Soro	Antígeno CA 19-9	16,0	102,0	8,0	25,8	39,0
Soro	Antígeno CA 549	9,1	33,4	4,6	8,7	16,2
Soro	Antígeno carcinoembrionário (CEA)	12,7	55,6	6,4	14,3	24,7
Soro	Antígeno polipeptídico tissular (TPA)	28,7	40,4	14,4	12,4	36,1

Amostra	Analito	Variação Biológica		Especificações Desejáveis		
		CVi	CVg	CVa(%)	Ba (%)	ETa(%)
Plasma	Antígeno Fator Von Willebrand	5,0	18,0	2,5	4,7	8,8
Soro	Antígeno polipeptídico tissular específico (TPS)	36,1	108,0	18,1	28,5	58,3
Soro	Antígeno prostático específico (PSA)	14,0	72,4	7,0	18,4	30,0
Plasma	Antitrombina III	5,2	15,3	2,6	4,0	8,3
Soro	Apolipoproteína A1	6,5	13,4	3,3	3,7	9,1
Soro	Apolipoproteína B	6,9	22,8	3,5	6,0	11,6
Soro	Ariesterase, atividade não inibida	3,8	37,2	1,9	9,3	12,5
Soro	Ascorbato (ácido ascórbico)	26,0	31,0	13,0	10,1	31,6
Soro	Aspartato aminotransferase	11,9	17,9	6,0	5,4	15,2
Soro	β2-Microglobulina	5,9	15,5	3,0	4,1	9,0
Soro	β-Caroteno	36,0	39,0	18,0	13,3	43,0
Soro	β-Criptoxantina	36,7	---	18,4	---	---
Sangue	Basófilos, contagem	28,0	54,8	14,0	15,4	38,5
Soro	Betaglobulinas	10,1	9,1	5,1	3,4	11,7
Soro	Bicarbonato	4,8	4,7	2,4	1,7	5,6
Soro	Bilirrubina conjugada (direta)	36,8	43,2	18,4	14,2	44,5
Soro	Bilirrubina total	23,9	39,0	11,9	11,4	31,1
Soro	Cálcio	1,9	2,8	1,0	0,8	2,4
Soro	Cálcio ionizado	1,7	2,2	0,9	0,7	2,1
Urina	Cálcio, concentração, 24 horas	27,5	36,6	13,8	11,4	34,1
Urina	Cálcio, excreção, 24 horas	26,2	27,0	13,1	9,4	31,0
Soro	Captção de T3	4,5	4,5	2,3	1,6	5,3
Soro	Carnitina livre	7,6	15,2	3,8	4,2	10,5
Urina	Catecolaminas totais, concentração, 24 horas	24,0	32,0	12,0	10,0	29,8
Plasma	CD 163 solúvel	9,0	35,9	4,5	9,3	16,7
Soro	CD 163 solúvel	4,5	4,5	2,3	1,6	5,3
Soro	Ceruloplasmina (Ferroxidase)	5,7	11,1	2,9	3,1	7,8
Soro	Cistatina C	4,6	13,0	2,3	3,4	7,2
Plasma	Cisteína	5,9	12,3	3,0	3,4	8,3
Paciente	Clareamento de creatinina	13,6	13,5	6,8	4,8	16,0
Soro	Cloreto	1,2	1,5	0,6	0,5	1,5
Suor	Cloreto de sódio	15,0	25,0	7,5	7,3	19,7
Plasma	Cobre	8,0	19,0	4,0	5,2	11,8
Soro	Cobre	4,9	13,6	2,5	3,6	7,7
Soro	Colesterol	5,4	15,2	2,7	4,0	8,5
Soro	Colesterol HDL	7,1	19,7	3,6	5,2	11,1
Soro	Colesterol HDL1	5,5	27,2	2,8	6,9	11,5
Soro	Colesterol HDL2	15,7	40,7	7,9	10,9	23,9
Soro	Colesterol HDL3	7,0	14,3	3,5	4,0	9,8
Soro	Colesterol LDL	8,3	25,7	4,2	6,8	13,6
Soro	Colesterol LDL (método direto)	6,5	---	3,3	---	---
Plasma	Colesterol LDL (oxidada)	21,0	50,0	10,5	13,6	30,9
Soro	Colesterol VLDL	27,6	---	13,8	---	---
Soro	Colinesterase	7,0	10,4	3,5	3,1	8,9
Soro	Colinesterase, atividade catalítica	5,4	10,3	2,7	2,9	7,4
Soro	Colinesterase, imunorreativa	6,4	---	3,2	---	---
Soro	Complemento C3	5,2	15,6	2,6	4,1	8,4
Soro	Complemento C4	8,9	33,4	4,5	8,6	16,0
Sangue	Concentração de hemoglobina corpuscular média	1,7	2,8	0,9	0,8	2,2
Soro	Cortisol	20,9	45,6	10,5	12,5	29,8
Soro	Creatinina	5,3	14,2	2,7	3,8	8,2
Soro	Creatina quinase	22,8	40,0	11,4	11,5	30,3
Soro	Creatina quinase MB, %	6,9	42,8	3,5	10,8	16,5
Soro	Creatina quinase MB, atividade	19,7	24,3	9,9	7,8	24,1
Soro	Creatina quinase MB, massa	18,4	61,2	9,2	16,0	31,2

Amostra	Analito	Variação Biológica		Especificações Desejáveis		
		CVi	CVg	CVa(%)	Ba (%)	ETa(%)
Paciente	Creatinina, clareamento	13,6	13,5	6,8	4,8	16,0
Urina	Creatinina, concentração	24,0	24,5	12,0	8,6	28,4
Urina	Creatinina, excreção	11,0	23,0	5,5	6,4	15,4
Soro	Cyfra 21.1	22,5	31,1	11,3	9,6	28,2
Urina	δ- Ácido Aminolevulinico	16,0	27,0	8,0	7,8	21,0
Soro	Desidroepian drostero na sulfato	4,2	29,3	2,1	7,4	10,9
Urina	Desoxipiridinolina/Creatinina, primeira micção	13,1	19,0	6,6	5,8	16,6
Urina	Desoxipiridinolina/Creatinina, 24hs	13,5	17,6	6,8	5,5	16,7
Urina	Desoxipiridinolina/minuto	26,5	35,7	13,3	11,1	33,0
Plasma	Dipeptidil-peptidase IV	8,2	14,5	4,1	4,2	10,9
Soro	Dipeptidil-peptidase IV	12,5	27,7	6,3	7,6	17,9
Plasma	Elastase	13,6	16,4	6,8	5,3	16,5
Sangue	Eosinofilos, contagem	21,0	76,4	10,5	19,8	37,1
Plaquetas	Epinefrina	25,3	---	12,7	---	---
Plasma	Epinefrina	48,3	---	24,2	---	---
Soro	Estradiol	18,1	19,7	9,1	6,7	21,6
Urina	Estradiol	30,4	---	15,2	---	---
Soro	Estradiol livre	22,8	---	11,4	---	---
Urina	Estradiol livre	38,6	---	19,3	---	---
Soro	Fator J do Tumor Necrose	43,0	29,0	21,5	13,0	48,4
Soro	Fator B da properdina	9,5	11,2	4,7	3,7	11,5
Soro	Fator de crescimento endotelial	10,7	47,6	5,4	12,2	21,0
Soro	Fator reumatóide	8,5	24,5	4,3	6,5	13,5
Plasma	Fator V (coagulação)	3,6	---	1,8	---	---
Plasma	Fator VII (coagulação)	6,8	19,4	3,4	5,1	10,7
Plasma	Fator VIII (coagulação)	4,8	19,1	2,4	4,9	8,9
Plasma	Fator Von Willebrand	0,001	28,3	0,0005	7,1	7,1
Plasma	Fator X (coagulação)	5,9	---	3,0	---	---
Soro	Ferritina	14,2	15,0	7,1	5,2	16,9
Soro	Ferro	26,5	23,2	13,3	8,8	30,7
Plasma	Fibrinogênio	10,7	15,8	5,4	4,8	13,6
Hemácias	Folato	12,0	66,0	6,0	16,8	26,7
Soro	Folato	24,0	73,0	12,0	19,2	39,0
Soro	Fosfatase ácida	8,9	8,0	4,5	3,0	10,3
Soro	Fosfatase ácida prostática, atividade	33,8	---	16,9	---	---
Soro	Fosfatase ácida tartarato-resistente	8,0	13,3	4,0	3,9	10,5
Soro	Fosfatase alcalina	6,4	24,8	3,2	6,4	11,7
Soro	Fosfatase alcalina, isoenzima hepática	10,0	27,0	5,0	7,2	15,4
Soro	Fosfatase alcalina, isoenzima óssea	6,2	37,4	3,1	9,5	14,6
Soro	Fosfatase alcalina, isoenzima placentária	19,1	---	9,6	---	---
Soro	Fosfato (fósforo inorgânico)	8,5	9,4	4,3	3,2	10,2
Urina	Fosfato, concentração	26,4	26,5	13,2	9,4	31,1
Urina	Fosfato, excreção	18,0	22,6	9,0	7,2	22,1
Soro	Fosfolípidos	6,5	11,1	3,3	3,2	8,6
Soro	Frutosamina	3,4	5,9	1,7	1,7	4,5
Soro	FSH (hormônio folículo estimulante)	8,7	18,0	4,4	5,0	12,2
Soro	Galactosil-hidroxilisina	11,8	25,8	5,9	7,1	16,8
Soro	Gama glutamil transferase	13,8	41,0	6,9	10,8	22,2
Soro	Gamaglobulinas	14,6	12,3	7,3	4,8	16,8
Soro	Glicose	4,9	6,9	2,45	2,1	6,2
Hemácias	Glicose-6-fosfato-1-desidrogenase	32,8	31,8	16,4	11,4	38,5
Soro	Globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG)	12,1	42,7	6,1	11,1	21,1
Soro	Globulina ligadora de tiroxina (TBG)	4,4	12,6	2,2	3,3	7,0
Soro	Globulinas totais	5,5	12,9	2,8	3,5	8,0
Sangue	Glutaciona peroxidase	7,2	21,7	3,6	5,7	11,7

Amostra	Analito	Variação Biológica		Especificações Desejáveis		
		CVi	CVg	CVa(%)	Ba (%)	ETa(%)
Soro	Haptoglobina	20,4	36,4	10,2	10,4	27,3
Sangue	Hemácias, contagem	3,2	6,1	1,6	1,7	4,4
Sangue	Hemácias, amplitude de distribuição	3,5	5,7	1,8	1,7	4,6
Sangue	Hematócrito	2,8	6,4	1,4	1,7	4,1
Sangue	Hemoglobina	2,8	6,6	1,4	1,8	4,1
Sangue	Hemoglobina A1c	3,4	5,1	1,7	1,5	4,3
Sangue	Hemoglobina corpuscular media (HCM)	1,6	5,2	0,8	1,4	2,7
Sangue	Hemoglobina glicada	5,6	---	2,8	---	---
Soro	Hidroxibutirato desidrogenase	8,8	---	4,4	---	---
Soro	Hidroxiprolina/creatinina	25,9	38,0	13,0	11,5	32,9
Urina	Hidroxiprolina/minuto, urina da noite	36,1	38,8	18,1	13,2	43,0
Plasma	Homocisteína	9,0	40,3	4,5	10,3	17,7
Soro	Imunoglobulina A	5,4	35,9	2,7	9,1	13,5
Soro	Imunoglobulina G	4,5	16,5	2,3	4,3	8,0
Soro	Imunoglobulina M	5,9	47,3	3,0	11,9	16,8
Soro	Imunoglobulinas cadeia kappa	4,8	15,3	2,4	4,0	8,0
Soro	Imunoglobulinas cadeia lâmbda	4,8	18,0	2,4	4,7	8,6
Soro	Insulina	21,1	58,3	10,6	15,5	32,9
Leucócitos	Interferon, receptor	14,0	20,0	7,0	6,1	17,7
Soro	Interleucina 1-	30,0	36,0	15,0	11,7	36,5
Soro	Interleucina 8	24,0	31,0	12,0	9,8	29,6
Sangue	Lactato	27,2	16,7	13,6	8,0	30,4
Plasma	Lactoferrina	11,8	23,7	5,9	6,6	16,4
Soro	LDH	8,6	14,7	4,3	4,3	11,4
Soro	LDH-isoenzima 1	6,3	10,2	3,2	3,0	8,2
Soro	LDH-isoenzima 2	4,9	4,3	2,5	1,6	5,7
Soro	LDH-isoenzima 3	4,8	5,5	2,4	1,8	5,8
Soro	LDH-isoenzima 4	9,4	9,0	4,7	3,3	11,0
Soro	LDH-isoenzima 5	12,4	13,4	6,2	4,6	14,8
Sangue	LDL, Receptor de RNAm	21,5	13,6	10,8	6,4	24,1
Sangue	Leucócitos, contagem	10,9	19,6	5,5	5,6	14,6
Soro	LH (hormônio luteinizante)	14,5	27,8	7,3	7,8	19,8
Soro	Licopeno	40,1	33,0	20,1	---	---
Sangue	Linfócitos, contagem	10,4	27,8	5,2	7,4	16,0
Soro	Lipase	23,1	33,1	11,6	10,1	29,1
Soro	Lipoproteína (a)	8,5	85,8	4,3	21,6	28,6
Soro	Luteína	19,5	21,0	9,8	7,2	23,3
Hemácias	Magnésio	5,6	11,3	2,8	3,2	7,8
Leucócitos	Magnésio	18,3	16,4	9,2	6,1	21,2
Soro	Magnésio	3,6	6,4	1,8	1,8	4,8
Urina	Magnésio, concentração, 24 horas	45,4	37,4	22,7	14,7	52,2
Urina	Magnésio, excreção, 24 horas	38,3	37,6	19,2	13,4	45,0
Soro	Magnésio, ionizado	1,9	5,1	1,0	1,4	2,9
Soro	Mióglobina	13,9	29,6	7,0	8,2	19,6
Sangue	Monócitos, contagem	17,8	49,8	8,9	13,2	27,9
Urina	N-acetil glucosaminidase, excreção e concentração	48,6	18,4	24,3	13,0	53,1
Sangue	Neutrófilos, contagem	16,1	32,8	8,1	9,1	22,4
Urina	Nitrogênio, excreção	13,9	24,2	7,0	7,0	18,4
Plaquetas	Norepinefrina	9,5	---	4,8	---	---
Plasma	Norepinefrina	19,5	---	9,8	---	---
Soro	N-terminal (NT)-proBNP	17,2	28,8	8,6	8,4	22,6
Soro	Osmolalidade	1,3	1,2	0,7	0,4	1,5
Soro	Osteocalcina	6,3	23,1	3,2	6,0	11,2
Urina	Oxalato, concentração	44,0	18,0	22,0	11,9	48,2
Urina	Oxalato, excreção	42,5	19,9	21,3	11,7	46,8

Amostra	Analito	Variação Biológica		Especificações Desejáveis		
		CVi	CVg	CVa(%)	Ba (%)	ETa(%)
Soro	Paraoxon	13,4	84,0	6,7	21,3	32,3
Soro	Paraoxonase 1substrato inibição (PON 4SI)	3,9	80,1	1,9	20,0	23,2
Soro	Paraoxonase atividade (sal estimulante)	8,0	86,4	4,0	21,7	28,3
Sangue	pCO2	4,8	5,3	2,4	1,8	5,7
Soro	Peptidil dipeptidase A (ECA)	12,5	27,7	6,3	7,6	17,9
Soro	Peptídio C	9,3	13,3	4,7	4,1	11,7
Sangue	pH [H+]	3,5	2,0	1,8	1,0	3,9
Sangue	pH (unidades de pH)	0,2	---	0,1	--	--
Urina	Piridinolina/Creatinina, amostra da manhã	8,7	17,6	4,4	4,9	12,1
Sangue	Piruvato	15,2	13,0	7,6	5,0	17,5
Sangue	Plaquetas, contagem	9,1	21,9	4,6	5,9	13,4
Sangue	Plaquetócrito	11,9	---	6,0	--	--
Plasma	Plasminogênio	7,7	---	3,9	--	--
Urina	Porfobilinogênio	17,0	31,0	8,5	8,8	22,9
Leucócitos	Potássio	13,6	13,4	6,8	4,8	16,0
Urina	Potássio, concentração	27,1	23,2	13,6	8,9	31,3
Urina	Potássio, excreção	24,4	22,2	12,2	8,2	28,4
Soro	Préalbumina	10,9	19,1	5,5	5,5	14,5
Soro	Procolágeno tipo I C-terminal	7,8	---	3,9	--	--
Soro	Procolágeno tipo I N-terminal	6,8	18,4	3,4	4,9	10,5
Soro	Prolactina	6,9	61,2	3,5	15,4	21,1
Plasma	Proil endopeptidase	16,8	13,9	8,4	5,5	19,3
Soro	Propeptídeo C tipo I procolágeno	8,2	17,6	4,1	4,9	11,6
Soro	Propeptídeo N tipo I procolágeno	7,4	---	3,7	--	--
Plasma	Proteína C	5,8	55,2	2,9	13,9	18,7
Soro	Proteína C-reativa	42,2	76,3	21,1	21,8	56,6
Soro	Proteína glicada total	0,9	11,6	0,5	2,9	3,7
Plasma	Proteína S	5,8	63,4	2,9	15,9	20,7
Urina	Proteína, concentração	39,6	17,8	19,8	10,9	43,5
Urina	Proteína, excreção	35,5	23,7	17,8	10,7	40,0
Soro	Proteína, total	2,7	4,0	1,4	1,2	3,4
Paciente	Reabsorção tubular de fósforo	2,7	3,3	1,4	1,1	3,3
Soro	Receptor LDL do RNAm	21,5	13,6	10,8	6,4	24,1
Soro	Reticulócitos de alta fluorescência	10,0	62,0	5,0	15,7	24,0
Soro	Reticulócitos de baixa fluorescência	1,6	4,9	0,8	1,3	2,6
Soro	Reticulócitos de média fluorescência	13,0	33,0	6,5	8,9	19,6
Soro	Reticulócitos, contagem	11,0	29,0	5,5	7,8	16,8
Plasma	Retinol	6,2	21,0	3,1	5,5	10,6
Soro	Retinol	13,6	19,0	6,8	5,8	17,1
Soro	SCC, antígeno (carcinoma de células escamosas)	39,4	35,7	19,7	13,3	45,8
Plasma	Selênio	12,0	14,0	6,0	4,6	14,5
Sangue	Selênio	12,0	12,0	6,0	4,2	14,1
Hemácias	Sódio	1,8	12,4	0,9	3,1	4,6
Leucócitos	Sódio	51,0	36,4	25,5	15,7	57,7
Soro	Sódio	0,7	1,0	0,4	0,3	0,9
Urina	Sódio, concentração, 24 horas	24,0	26,8	12,0	9,0	28,8
Urina	Sódio, excreção, 24 horas	28,7	16,7	14,4	8,3	32,0
Soro	Superóxido dismutase	17,1	10,5	8,6	5,0	19,1
Hemácias	Superóxido dismutase	12,3	4,9	6,2	3,3	13,5
Urina	Telopectídeo-C tipo I colágeno	8,0	35,0	4,0	9,0	15,6
Urina	Telopectídeo-C tipo I colágeno (s-CTX)	9,6	30,6	4,8	8,0	15,9
Urina	Telopectídeo-C tipo I colágeno/creatinina, 1a. urina	35,1	---	17,6	--	--
Urina	Telopectídeo-C tipo I colágeno/creatinina, 2a. urina	24,0	36,3	12,0	10,9	30,7
Urina	Telopectídeo-N tipo I colágeno/creatinina, 1a. Urina	17,2	44,8	8,6	12,0	26,2
Plasma	Tempo de protrombina	4,0	6,8	2,0	2,0	5,3

Amostra	Analito	Variação Biológica		Especificações Desejáveis		
		CVi	CVg	CVa(%)	Ba (%)	ETa(%)
Plasma	Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA)	2,7	8,6	1,4	2,3	4,5
Saliva	Testosterona	17,3	28,8	8,7	8,4	22,7
Soro	Testosterona	9,3	23,7	4,7	6,4	14,0
Urina	Testosterona	25,0	--	12,5	--	--
Soro	Testosterona livre	9,3	---	4,7	--	--
Urina	Testosterona livre	51,7	---	25,9	--	--
Soro	Tireoglobulina	0,2	0,4	0,1	0,1	0,3
Soro	Tireoglobulina anticorpo	8,5	82,0	4,3	20,6	27,6
Soro	Tireoide anticorpo peroxidase	11,3	147,0	5,7	36,9	46,2
Soro	Tirotropina receptor anticorpo	4,8	---	2,4	--	--
Soro	Tiroxina (T4)	4,9	10,9	2,5	3,0	7,0
Soro	Tiroxina livre (T4 livre)	7,6	12,2	3,8	3,6	9,9
Soro	Tiroxina binding globulin (TBG)	4,4	12,6	2,2	3,3	7,0
Soro	Transferrina	3,0	4,3	1,5	1,3	3,8
Soro	Transferrina deficiente em carboidratos	7,1	38,7	3,6	9,8	15,7
Soro	Triglicérides	20,9	37,2	10,5	10,7	27,9
Soro	Triiodotironina (T3)	8,7	17,2	4,4	4,8	12,0
Soro	Triiodotironina livre (T3 livre)	7,9	---	4,0	--	--
Soro	TSH (hormônio estimulante da tireóide)	19,3	19,7	9,7	6,9	22,8
Soro	Urato	9,0	17,6	4,5	4,9	12,4
Urina	Urato, concentração 24 horas	24,7	22,1	12,4	8,3	28,7
Urina	Urato, excreção 24 horas	18,5	14,4	9,3	5,0	21,1
Soro	Uréia	12,3	18,3	6,2	5,5	15,7
Urina	Uréia, concentração 24 horas	22,7	25,9	11,4	8,6	27,3
Urina	Uréia, excreção, 24 horas	17,4	25,4	8,7	7,7	22,1
Plasma	Vitamina B1	4,8	12,0	2,4	3,2	7,2
Sangue	Vitamina B2 (Riboflavina)	5,8	10,0	2,9	2,9	7,7
Hemácias	Vitamina B2 (Riboflavina)	6,4	11,0	3,2	3,2	8,5
Hemácias	Vitamina B2 (ativação glutatión redutase)	5,2	40,0	2,6	10,1	14,4
Hemácias	Vitamina B6	1,4	44,0	0,7	11,0	12,2
Hemácias	Vitamina B6 (ativação AST)	1,4	44,0	0,7	11,0	12,2
Sangue	Vitamina B6	20,0	34,0	10,0	9,9	26,4
Hemácias	Vitamina B12	5,2	40,0	2,6	10,1	14,4
Hemácias	Vitamina E (-Tocoferol)	7,6	21,0	3,8	5,6	11,9
Hemácias	Vitamina K (Filoquinona)	38,0	44,0	19,0	14,5	45,9
Sangue	Volume corpuscular médio (MCV)	1,3	4,8	0,7	1,2	2,3
Sangue	Volume plaquetário médio (MPV)	4,3	8,1	2,2	2,3	5,8
Soro	Zeaxantina	34,7	---	17,4	--	--
Plasma	Zinco	11,0	14,0	5,5	4,5	13,5
Soro	Zinco	9,3	9,4	4,7	3,3	11,0

ANEXO B

Utilização das regras de controle, as *regras de Westgard*

Os laboratórios têm utilizado o termo *regras de Westgard* para definir os limites de controle, critérios de aceitabilidade ou especificações da qualidade.^{1B} As regras de Westgard, que ele mesmo recomenda serem chamadas de *regras de controle*, não são critérios para definir limites de controle, valores de aceitabilidade ou especificações da qualidade.

As regras de controle propostas por Westgard e cols^{2B} são ferramentas de análise dos resultados e tomada de decisão que aplicam as estatísticas obtidas no controle interno da qualidade (CIQ) e utilizam os valores da média e do desvio padrão, assumindo que os valores destas estatísticas atendem as necessidades médicas.

Segundo Westgard,^{3B} as regras de controle têm sido utilizadas de modo inadequado, sem que haja um critério de seleção para sua aplicação. A idéia dos autores foi combinar regras individuais de controle para minimizar falsas rejeições e maximizar a detecção de erros. Segundo observações desse autor, em muitas situações, as regras são escolhidas pelos laboratórios para se adequarem às necessidades de reduzir as rejeições de corridas analíticas e, em outras vezes, as regras são responsáveis por aumentar o número de falsas rejeições.^{3B}

Não é nosso objetivo discutir aqui as regras de controle, sejam suas bases estatísticas, seus modelos de aplicação e sua capacidade para reduzir as falsas rejeições ou falsas aceitações de corridas analíticas. Nosso objetivo é mostrar que, antes de aplicar as regras de controle, o laboratório deve estar seguro de que atende aos requisitos da qualidade, utilizando e aplicando corretamente especificações da qualidade capazes de atender às necessidades médicas. Serão utilizados exemplos numéricos para tornar a discussão mais compreensível.

❖ Regras de controle e especificações da qualidade analítica

O controle da qualidade do *Laboratório Ideal* informa que o coeficiente de variação da dosagem da Glicose é 7,0% e que, durante o último mês, não foram observadas violações das regras de controle 1_{3s} e 2_{2s} (regras de Westgard). A regra 1_{3s} recomenda rejeitar a corrida analítica quando o valor de um controle ultrapassar os limites de média $\pm 3s$. A regra 2_{2s} recomenda rejeitar a corrida analítica quando os valores dos controles ultrapassarem os limites de $\pm 2s$ na mesma direção. Os resultados do CIQ indicam que o *Laboratório Ideal* mantém desempenho estável para a dosagem de Glicose.

O *Laboratório Ideal* utiliza dois tipos de material de controle com valores verdadeiros para Glicose iguais a 99 mg/dL e 130 mg/dL. O valor 99 mg/dL está no limite superior dos valores normais para Glicose^{4B}, enquanto que 130mg/dL é um resultado francamente característico de diabetes mellitus.

A probabilidade de ocorrência de resultados em medições repetidas dos controles está mostrada na Tabela 1B.

Tabela 1B: Distribuição gaussiana dos resultados do CIQ para Glicose, usando um sistema analítico com 7% de coeficiente de variação

Distribuição	Controle 99 mg/dL	Controle 130 mg/dL
Média $\pm 2CV$ (95,4%)	85 – 113 mg/dL	112 – 148 mg/dL
Média $\pm 3CV$ (99,7%)	78 – 120 mg/dL	105 – 157 mg/dL

O *Laboratório Ideal* atende totalmente às especificações do seu CIQ porque, em 30 dias, não violou as regras de controle aplicadas pelo controle da qualidade (regras de Westgard), indicando que não ocorreram aumentos da imprecisão ou mudanças significativas na média. Seus técnicos estão satisfeitos porque não ocorreram rejeições de corridas analíticas, e os resultados de clientes foram liberados nos prazos propostos.

Este é o momento de fazer a seguinte pergunta: o Laboratório Ideal está atendendo às necessidades médicas?

Não. As necessidades médicas para a utilização dos resultados da Glicose não estão sendo atendidas.

Os resultados em amostras de clientes com concentrações reais entre 83 e 99 mg/dL, que, em um sistema analítico adequado, teriam 49,8% dos valores entre 90 e 107 mg/dL, terão os resultados entre 100 e 120 mg/dL, indicando uma situação de “*glicemia de jejum prejudicada*” em maior número dos clientes. Provavelmente esses clientes irão retornar para repetição do teste ou serão falsamente diagnosticados como portadores de “*glicemia de jejum prejudicada*” e poderão ser submetidos ao teste oral de tolerância à Glicose. Além disto, os clientes com valores de glicemia no intervalo de glicemia de jejum prejudicada poderão ser diagnosticados como diabéticos porque seus resultados poderão ser iguais ou superiores a 126 mg/dL.

O laboratório terá ainda maiores problemas quando os clientes retornarem, e forem obtidos resultados do outro lado da média (ver erro aleatório). Estará então caracterizada uma diferença significativa entre os dois resultados, originando uma suposição de *erro* do laboratório. Deve-se ainda considerar que os resultados poderão conter os efeitos da Variação Biológica intra-individual, que na Glicose é igual a 5,7% aumentando mais ainda as diferenças entre 2 resultados seriados.

Nas medições diárias do CIQ, certamente estão ocorrendo situações em que o valor do controle 99mg/dL e o valor do controle 130 mg/dL estarão superpostos, indicando que em algumas situações, em virtude da elevada variabilidade, o *Laboratório Ideal* não consegue distinguir entre uma concentração real de 99 mg/dL e uma concentração real de 130 mg/dL.

Considerando que o bias do Laboratório Ideal é igual a Zero, o erro total do sistema analítico Glicose é 11,6%, praticamente duas vezes maior que o erro total permitido.

A clássica pergunta do diretor do laboratório: como esta situação pode ocorrer se estamos atendendo às regras de Westgard?

A resposta é simples. As regras de Westgard não estão sendo violadas, mas as especificações da qualidade para atender às necessidades médicas não foram corretamente estabelecidas, e o laboratório está aceitando uma variabilidade muito maior que a variabilidade desejável.^{5B}

A segunda pergunta pode ser esperada: as regras de Westgard não têm valor?

Claro que têm. Entretanto, Westgard e colaboradores estabeleceram as regras de controle, presumindo que, ao implementar as regras no CIQ, o laboratório havia realizado os procedimentos de validação de métodos e obtido valores de imprecisão e inexatidão dentro dos limites máximos desejáveis, caracterizando que o sistema analítico não apresentava erros de importância médica.

A terceira pergunta é: então, o que devemos fazer?

As respostas são as seguintes:

1. Estabelecer as especificações da qualidade para o sistema analítico Glicose;
2. Verificar o atendimento às especificações, estimando a imprecisão e o bias;
3. Quando as especificações não são atendidas, realizar um estudo de causas e aplicar ações corretivas;
4. Educar e treinar o pessoal;
5. Implementar o método e controlar a qualidade com os novos limites de controle;
6. Aplicar os itens de 1 a 5 em outros analitos medidos no laboratório.

O *Laboratório Ideal* deverá aplicar passo a passo as ações mostradas na resposta à terceira pergunta:

1. As especificações da qualidade para Glicose, utilizando os componentes da Variação Biológica (VB), são mostradas na Tabela 2B:

Tabela 2B: Especificações de Imprecisão, Bias e Erro total permitido para a medição da Glicose, utilizando os componentes da Variação Biológica (erro aleatório = 4,7%)

Imprecisão	Bias	Erro total permitido
Coeficiente de variação $\leq 2,85\%$	$\leq \pm 2,2\%$	$\leq 6,9\%$

Essas especificações, quando comparadas com o desempenho atual do *Laboratório Ideal*, podem parecer rigorosas. Entretanto, são necessárias para que os laboratórios possam atender às necessidades médicas com relação à dosagem da Glicose e que, certamente, podem ser cumpridas pelos laboratórios clínicos. Ao introduzirem as ações corretivas necessárias, os resultados dos controles poderão mostrar a distribuição de resultados da Tabela 3B. Observar que não ocorrem superposições de resultados entre os valores dos dois controles.

Tabela 3B: Distribuição gaussiana dos resultados do CIQ para Glicose, usando um sistema analítico com coeficiente de variação 2,85%

Distribuição	Controle 99 mg/dL	Controle 130 mg/dL
Média $\pm 2CV$ (95,4%)	93 – 105 mg/dL	123 – 137 mg/dL
Média $\pm 3CV$ (99,7%)	91 – 107 mg/dL	119 – 141 mg/dL

2. Aplicar sequencialmente os outros passos propostos.

3. Se o *Laboratório Ideal* atender às especificações propostas, supondo que o bias seja zero, existe 47,5% de probabilidade de que os resultados do controle 99 mg/dL estejam entre 99 e 105 mg/dL, e 49,8% de probabilidade de que ocorram entre 99 e 107 mg/dL.

4. O *Laboratório Ideal*, após aplicar e atender às especificações da qualidade para todos os analitos, poderá literalmente ostentar o nome pretendido.

❖ Referências bibliográficas

- 1.B Observações pessoais.
- 2.B Westgard JO, Barry PL, Hunt MR, Groth T. A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry. Clin Chem 1981;27:493-501.
- 3.B Disponível em: <http://www.westgard.com/lesson73.htm/>. Acesso em: 26 jun. 2002.
- 4.B The expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2003;26:3160-7.
- 5.B Disponível em: <http://www.westgard.com/lesson74.htm/>. Acesso em: 26 jun. 2002.