

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

BARBARA RAHN

**AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO ANALÍTICO DE PARÂMETROS
BIOQUÍMICOS DO LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS DO
HU/UFSC**

Florianópolis

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

BARBARA RAHN

**AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO ANALÍTICO DE PARÂMETROS
BIOQUÍMICOS DO LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS DO
HU/UFSC**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à disciplina TCC II do
Curso de Farmácia do Centro de
Ciências da Saúde da Universidade
Federal de Santa Catarina, como
requisito parcial para obtenção do grau
de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Flávia Martinello

Florianópolis

2019

Rahn, Barbara
Avaliação do desempenho analítico de parâmetros
bioquímicos do laboratório de análises clínicas do
HU/UFSC / Barbara Rahn ; orientadora, Flávia
Martinello, 2019.
37 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de
Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia,
Florianópolis, 2019.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Especificação da qualidade. 3.
Variação biológica. 4. Métrica Sigma. 5. Controle da
qualidade. I. Martinello, Flávia . II. Universidade
Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia.
III. Título.

BARBARA RAHN

**AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO ANALÍTICO DE PARÂMETROS
BIOQUÍMICOS DO LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS DO
HU/UFSC**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia, e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 20 de novembro de 2019.

Prof^ª Dr^ª Marení Rocha Farias
Coordenadora do Curso de Farmácia

Banca Examinadora:

Prof^ª Dr^ª Flávia Martinello
Orientadora

Prof^ª Dr^ª Liliete Canes Souza Cordeiro

Me. Elayne Cristina de Moraes Rateke

Este trabalho é dedicado aos meus amados pais e à Universidade pública, gratuita e de qualidade.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Cristiane e Jorge, que sempre me apoiaram, deram suporte para que chegasse até aqui e acreditaram nos meus sonhos. Sem eles nada seria possível.

Aos meus colegas de curso que tornaram os dias mais leves e a jornada mais gratificante.

À minha orientadora, Flávia, por todo apoio na realização do trabalho, pelo conhecimento compartilhado e pela confiança.

À equipe de profissionais da Unidade de Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da UFSC que me possibilitou a coleta dos dados para o desenvolvimento desse estudo.

Às avaliadoras, Liliete e Elayne, pelas sugestões que contribuíram para a elaboração desse trabalho.

Às minhas amigas e companheiras de apartamento, Bianca e Haika, pela parceria durante nosso convívio, pela amizade e por serem minha família em Florianópolis.

Ao meu companheiro, Francisco, por todo amor e pela paciência nos dias dedicados aos estudos. Pela presença e apoio, mesmo que distantes fisicamente.

À secretária do curso de Farmácia, Rosalba, pelo carinho e apoio ao longo desses cinco anos.

E a todas as pessoas que fizeram parte das minhas experiências pessoais e que, de alguma forma, tornaram oportunidades de ensino em verdadeiro aprendizado.

“Sem dados você é apenas mais uma pessoa com uma opinião.”
Walter Edwards Deming

Este Trabalho de Conclusão de curso é apresentado na forma de manuscrito que será submetido para publicação na revista *Acta Biomedica Brasiliensia*, cujas instruções aos autores abaixo podem ser encontradas na página <https://www.actabiomedica.com.br>.

ISSN (online): 2236-0867

Indexadores: ABEC BRASIL, Academic OneFile, CAPES Periódicos, Dialnet, DOAJ, OAJI, Sumários.org, Diadorim, Crossref, CAPES WebQualis, LATINDEX, e-revist@s.

Normas de Publicação da Revista *Acta Biomedica Brasiliensia*

A *Acta Biomedica Brasiliensia* é uma revista eletrônica semestral que publica, preferencialmente, artigos originais, incluindo na sua linha editorial, também, revisões sistemáticas e estudos de caso. São aceitos artigos em Português ou Inglês.

1 Artigos de Revisão

Um artigo de revisão deve conter uma análise sintética e crítica de uma área relevante e não meramente uma descrição cronológica da literatura. O artigo de revisão deve ser elaborado por pesquisador que tenha contribuições importantes para uma das seguintes áreas: Ciências Biológicas e Ciências da Saúde e serão publicadas a convite dos editores. Apresentação em até 20 laudas.

Esses trabalhos devem conter:

- Título;
- Informações sobre os autores (Nome; Instituição, Endereço. Autor correspondente);
- Resumo e Abstract;
- Palavra-chave, Keywords;
- Texto principal [A divisão e subtítulos do texto principal fica a cargo do(s) autor(es)];
- Agradecimentos (caso haja algum);
- Referências Bibliográficas;
- Apêndice (caso haja algum).

2 Artigos Científicos Originais

Devem especificar claramente um objetivo ou hipótese, o projeto experimental e métodos. Fornecer

dados essenciais, os resultados mais relevantes do estudo, as avaliações mais importantes dos resultados, uma seção de discussões colocando os resultados no contexto da literatura existente e as conclusões. Apresentação em até 20 laudas.

Esses trabalhos devem conter:

- Título;
- Informações sobre os autores (Nome; Instituição, Endereço. Autor correspondente);
- Resumo e Abstract;
- Palavra-chave, Keywords;
- Texto principal deve ser dividido em sessões (Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões);
- Agradecimentos (caso haja algum);
- Referências Bibliográficas;
- Apêndice (caso haja algum).

3 Estudos de caso

Caracterizam-se pela apresentação de notas prévias de pesquisa, relatos de caso ou experiência, de conteúdo inédito ou relevante, devendo estar amparada em referencial teórico que dê subsídios a sua análise. Apresentação em até 10 laudas.

4 Submissão de Manuscritos

Envie de uma carta de cessão de direitos autorais e declaração assinada pelo autor de correspondência de que foi obtida permissão das pessoas mencionadas no artigo;

A carta de cessão dos direitos autorais deve seguir o modelo próprio.

Esses documentos devem ser enviados como suplementares.

5 Copyright

Todos os artigos publicados passam a ser de propriedade da *Acta Biomedica Brasiliensia* e não podem ser publicados novamente sem permissão por escrito dos editores. Todos os manuscritos devem ser acompanhados pelos seguintes dizeres: *"The undersigned author(s) transfer all copyright ownership of the manuscript (title of article) to the Acta Biomedica Brasiliens, in the event the work is published. The undersigned warrant(s) that the article is original, does not infringe upon any copyright or other*

proprietary right of any third party, is not under consideration by another journal, and has not been previously published. The author(s) confirm that they have reviewed and approved the final version of the manuscript."

6 Pesquisas envolvendo seres Humanos

A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na Declaração de Helsinque (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996 e 2000), da *World Medical Association*, além do atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada. Artigos que apresentem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos deverão conter uma clara afirmação deste cumprimento (tal afirmação deverá constituir o último parágrafo da seção Metodologia do artigo). Quando for o caso inserir o número do *Certificado* de apresentação para *apreciação ética* – CAEE.

7 Pesquisas envolvendo Animais

Os trabalhos na área de Investigação Clínica que envolvam animais devem incluir uma declaração indicando que o protocolo foi aprovado por uma Comissão de Ética em Pesquisa Animal.

8 Digitação

O texto será digitado no editor de textos Microsoft Word for Windows, formato A4 (21,0 x 29,7 cm), com espaço 1,5, com margens laterais esquerda 2,5 cm e direita 2,0 cm, e margens superior e inferior de 2,5 cm, fonte Times New Roman fonte 12.

9 Título

O título do artigo, com 20 palavras no máximo, deverá ser escrito em negrito e centralizado na página. Não utilizar abreviaturas.

10 Resumo e Abstract

O Resumo e a sua tradução para o inglês, o Abstract, não podem ultrapassar 250 palavras, com informações que permitam uma adequada caracterização do artigo como todo. No caso de artigos científicos, o Resumo deve informar o objetivo, a metodologia aplicada, os resultados principais e conclusões.

11 Palavras-chave e Keywords

No máximo, 5 palavras serão representadas em seguida ao Resumo e Abstract.

12 Texto Principal

O texto deverá ser apresentado em até 20 laudas (Revisões), 20 laudas (Artigos Originais) e 10 laudas (Estudos de Caso). Poderão ser utilizadas abreviaturas consagradas pelo Sistema Métrico Internacional; exemplo Kg, g, cm, ml.

As citações bibliográficas do texto devem ser pelo sobrenome do(s) autor(es) seguido do ano. Ex.: Souza (2010), (SOUZA, 2010); Souza e Lacerda (2010), (SOUZA e LACERDA, 2010). Quando houver três ou mais autores, somente o sobrenome do primeiro será citado, seguido da expressão et al. Ex.: Lacerda et al. (2010), (LACERDA et al., 2010)

13 Referências Bibliográficas

Autores são responsáveis pela acurácia, completa e correta citação das referências ao longo do texto (as referências entre parêntesis devem estar em letras maiúsculas).

Sempre que possíveis às citações de referência devem estar em inglês.

A lista de referência deve estar em espaço duplo em ordem alfabética ao final do texto.

Utilize a abreviação de revistas de Medline/PubMed.

As seguintes informações devem ser dadas na citação:

- Nomes dos autores;
- Título do artigo;
- Nome da revista ano da publicação, volume e páginas;
- Se a referência for um livro, dê também os nomes e as iniciais dos editores, da editora e a cidade.

Ao citar um artigo ou livro aceito para publicação, mas ainda não publicado, inclua o título da revista (ou o nome da editora) e o provável ano de publicação.

Referências a matérias não publicadas - por exemplo, apresentações orais em simpósios ou trabalhos não publicados (comunicações pessoais, trabalhos em preparação) – NÃO podem ser incluídas.

Dê os dados completos de cada referência, incluindo uma nota do tipo "disponível em" para os documentos que podem não ser facilmente acessíveis. Esteja certo de que as URLs usadas como referências estejam ativas e disponíveis (a data em que o autor acessou a URL deve ser incluída na referência). Para um exemplo, ver Citações de Referências Eletrônicas, abaixo.

Os autores devem apresentar as referências bibliográficas de modo correto e completo, assim como citá-las no texto corretamente. As referências devem ser listadas em ordem alfabética sem números conforme os exemplos abaixo:

13.1 Revista

DALY, W.; SEEGER, C. A.; RUBIN, D. A.; DOBRIDGE, J. A.; HACKNEY, A. C. Relationship between stress hormones and testosterone with prolonged endurance exercise. *European Journal Applied Physiology*, v. 93, p. 375-380, 2005.

13.2 Artigo aceito para publicação, mas ainda não publicado.

JANISZEWSKI, M.; LOPES, L. R.; CARMO, A. O.; PEDRO, M. A.; BRANDES, R. P.; SANTOS, C. X. C. Regulation of NAD(P)H oxidase by associated protein disulfide isomerase in vascular smooth muscle cells. *Journal of Biological Chemistry*, 2005 (in press).

13.3 Livro completo

ALBERTS, B.; BRAY, D.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WATSON, J.D. *Biologia Molecular da Célula*. 5.ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2009.

13.4 Capítulo de livro

KINTZIOS, S. E. What do we know about cancer and its therapy? In: Kintzios SE, Barberaki MG (Editors), *Plants that fight cancer*. New York: CRC Press; 2004. p 1-14.

13.5 Programa de Computador

DEAN, A.G.; DEAN, J. A.; COULOMBIER, D.; BRENDEL, K. A.; SMITH, D. C.; BURTON, A. H. Epi info, version 6.04: a word processing database and statistics program for public health on IBM-compatible microcomputers. [Computer program]. Atlanta: Centers of Disease Control and Prevention; 1998.

13.6 Citação Eletrônica

CAPES Statistics. <http://www.capes.gov.br/capes/portal>. Acessado em 21 de dezembro de 2014.

13.7 Patente

LARSEN, C. E.; TRIP, R.; JOHNSON, C. R. Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart. Patent No. 5.529.067. Novoste Corporation; 1995.

Observação: É terminantemente proibido referências de: monografias, teses, dissertações, conferência, resumos, resultados não publicados, comunicação pessoal e trabalhos submetidos.

14 Tabelas e Ilustrações

As tabelas e figuras (gráficos, fotografias, desenhos) devem ser apresentadas no corpo do texto após serem citadas. Serão numeradas consecutivamente com números arábicos. A tabela deve ter sua estrutura construída segundo as normas de apresentação tabular do Conselho Nacional de Estatística.

Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista; caso contrário, deve-se justificar em "Comentários ao editor".
2. O arquivo da submissão está em formato Microsoft Word. As informações pessoais das propriedades dos arquivos devem ser removidas.
3. URLs para as referências foram informadas quando possível.
4. O texto será digitado no editor de textos Microsoft Word for Windows, formato A4 (21,0 x 29,7 cm), com espaço 1,5, com margens laterais esquerda 2,5 cm e direita 2,0 cm, e margens superior e inferior de 2,5 cm, fonte Times New Roman fonte 12.
5. As tabelas e figuras (gráficos, fotografias, desenhos) devem ser apresentadas no corpo do texto após serem citadas. Serão numeradas consecutivamente com números arábicos. A tabela deve ter sua estrutura construída segundo as normas de apresentação tabular do Conselho Nacional de Estatística.
6. O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em Diretrizes para Autores, na página Sobre a Revista.
7. Em caso de submissão a uma seção com avaliação pelos pares (ex.: artigos), as instruções disponíveis em Assegurando a avaliação pelos pares cega foram seguidas.
8. Envio de documentos suplementares (carta de cessão de direitos autorais e declaração assinada pelo autor de correspondência de que foi obtida permissão das pessoas mencionadas no artigo).
9. Manuscritos enviados aos autores para revisão devem retornar dentro do prazo de 30 dias ou serão considerados como retirados. A Revista Eletrônica Acta Biomédica Brasiliensia reserva-se o direito de efetuar, quando necessário, pequenas alterações nos manuscritos aceitos, de modo a adequá-los às normas da revista respeitando, naturalmente, o conteúdo do trabalho.

Sempre que possível, provas são enviadas aos autores, antes da publicação final do artigo.

10. A revista se reserva ao direito de efetuar nos originais alterações de ordem normativa, ortográfica e gramatical, com vistas a manter o padrão normativo e culto da língua, respeitando, porém, o estilo dos autores, podendo ser retornado ao autor para correção e adequação às regras da Revista. As provas finais não serão enviadas aos autores.

AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO ANALÍTICO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS DO LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS DO HU/UFSC

RESUMO

Todo processo é passível de variação nos resultados de análises repetidas, por isso, o controle da qualidade foi pensado como forma de mensurar essa variação. Além da análise diária dos resultados de controle, a longo prazo deve-se avaliar o desempenho analítico de cada método quanto à imprecisão e inexatidão de acordo com as especificações da qualidade (EDQ). O objetivo desse estudo foi avaliar o desempenho analítico de parâmetros bioquímicos do Laboratório de Análises Clínicas (LAC) de um Hospital Universitário brasileiro de acordo com as EDQ baseadas na variação biológica e comparar com um laboratório de grande porte internacional. Foram analisados 26 parâmetros bioquímicos. As EDQ para coeficiente de variação (CV), bias e erro total (ET) foram calculadas de acordo com a variação biológica intra e interindividual dos analitos descritas na literatura. A métrica sigma também foi calculada baseada no ET desejável e CLIA. Os analitos cálcio e sódio ficaram fora das EDQ para todos os critérios utilizados (CV, bias e ET) em ambos os laboratórios. O LAC apresentou 19% dos analitos (albumina, cálcio, magnésio, proteínas totais e sódio) fora das EDQ em todos os critérios e o laboratório de grande porte 8%. Utilizando a métrica sigma, o desempenho analítico do LAC também foi inferior ao laboratório comparado, 54% dos analitos com $\sigma < 3$ versus 38%. A métrica sigma se mostrou mais rigorosa na avaliação do desempenho analítico de parâmetros bioquímicos comparada às EDQ baseadas na variação biológica. O não alcance das metas de qualidade não se mostrou laboratório-específico.

Palavras-chave: especificação da qualidade; variação biológica; controle da qualidade; métrica sigma; erro total.

ANALYTICAL PERFORMANCE EVALUATION OF BICHEMICAL PARAMETERS OF A UNIVERSITY LABORATORY

ABSTRACT

The entire process is likely to vary in the results of repeated analyses, that is why quality control was conceived as a way to measure and evaluate this variation. In addition to daily analysis of control results, a long-term assessment should evaluate the analytical performance of each method for inaccuracy and imprecision according to quality specifications (QS). This study aimed to evaluate the analytical performance of biochemical parameters of the Clinical Analysis Laboratory of a University Hospital (CAL) according to the QS based on biological variation and comparing to an international laboratory (Institute of Clinical Chemistry and Biochemistry of Ljubljana). 26 biochemical parameters were analyzed. The QS for the coefficient of variation (CV), bias and total error (TE) were calculated according to intra and interindividual biological variation of the analytes described in the literature. Sigma metrics (σ) was also calculated based on desirable ET and CLIA. Calcium and sodium presented out of QS in both laboratories for all parameters (CV, bias and TE). CAL had 19% of the analytes (albumin, calcium, magnesium, total protein and sodium) out of the QS in all criteria and the comparative laboratory had 8%. Using the sigma metric, the analytical performance of CAL was also inferior regarding to the comparative laboratory, 54% of analytes with $\sigma < 3$ versus 38%. The sigma metric was more rigorous in the evaluation of the analytical performance of biochemical parameters compared to the QS based on biological variation. The non-achievement of quality goals was not laboratory-specific.

Key-words: quality specification; biological variation; quality control; Sigma metrics; total error.

1 INTRODUÇÃO

Todo processo é passível de variação nos resultados de análises repetidas, por isso, o controle da qualidade foi pensado como forma de mensurar e avaliar essa variação, além de indicar oportunidades de melhoria para que se mantenha dentro de limites confiáveis (KINNS et al., 2013).

O Controle Interno da Qualidade (CIQ) avalia, por meio do coeficiente de variação analítico (CV), a precisão de um método analítico, ou seja, o quão próximos uns dos outros estão os resultados de uma mesma amostra analisada em diferentes momentos. O Controle Externo da Qualidade (CEQ) avalia a exatidão do método por meio do bias (erro), que indica a proximidade com o resultado da análise considerado verdadeiro. Os dois parâmetros são essenciais na escolha e na avaliação do desempenho analítico de um método, e condiz com a qualidade dos resultados dos pacientes, conseqüentemente, na decisão médica (CAMARGO, 2011).

A precisão do método analítico influencia principalmente na análise dos testes realizados para monitoramento de doenças, ou seja, a variação do método não deve ser maior do que a variação biológica do analito no indivíduo, o que pode dificultar a avaliação do tratamento em curso (AARSAND et al., 2018a). A exatidão do método analítico, no entanto, relaciona-se especialmente com o diagnóstico de algum agravo, pois o resultado obtido na análise precisa estar muito próximo do real para avaliação da condição de saúde do paciente. Contudo, a maioria dos exames laboratoriais são utilizados tanto para diagnóstico quanto para monitoramento de doenças, sendo ambas a precisão e a exatidão do método igualmente importantes (FUENTES-ARDERIU et al., 2007).

Além da análise dos resultados do CIQ e CEQ, em longo prazo deve-se avaliar o desempenho analítico de cada método quanto à imprecisão e inexatidão de acordo com as especificações (metas) da qualidade (BASQUES, 2009; FRASER, 2015). Há modelos hierárquicos para estabelecer as metas da qualidade, também chamadas de especificações da qualidade analítica para CV, bias e erro total (ET) de cada método analítico do laboratório (CERIOTTI, 2017).

Mantendo a mesma ordem hierárquica, após 15 anos, as especificações da qualidade analítica foram revisadas e resumidas de 5 para apenas 3 categorias: especificações baseadas nas decisões clínicas, na variação biológica e no estado da arte. Além disso, foram relacionados critérios para análise e utilização dos estudos de variação biológica (SANDBERG et al., 2015; WESTGARD; WESTGARD, 2015).

A especificação da qualidade baseada na variação biológica é a mais amplamente difundida. O método é mais vantajoso por ser acessível por qualquer laboratório, independente do porte, do local e do tipo, e é consolidado, com modelos simples e aplicáveis, nas necessidades médicas (BASQUES, 2009). Os coeficientes de variação biológica intraindividual (CVbi) e interindividual ou intergrupos (CVbg) são utilizados para definir a especificação da qualidade (EDQ) de cada parâmetro em condições ótimas, desejáveis e mínimas (AARSAND et al., 2018a; SEQC, 2000).

A base de dados de Westgard compila centenas de estudos e especifica o CVbi e o CVbg da maioria dos parâmetros laboratoriais. Contudo, um estudo recente, *The European Biological Variation Study* (EuBIVAS) da *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, estabeleceu valores de CVbi e CVbg diferentes dos anteriormente utilizados para alguns parâmetros (AARSAND et al., 2018b; CAROBENE, et al., 2017).

Visto que a padronização de resultados entre laboratórios do mundo todo, independente da plataforma analítica utilizada, é almejada para melhorar as decisões clínicas e a segurança do paciente, a análise e comparação de desempenho analítico representa importante iniciativa neste ponto. Não só verificando a qualidade de um laboratório, mas também fornecendo dados de como está o processo de padronização entre laboratórios (WEYKAMP et al., 2017).

Uma outra maneira de avaliação e comparação de desempenho analítico é através da metodologia Six Sigma, que correlaciona sua métrica com a probabilidade de erros (falhas) ocorrerem em um milhão de oportunidades, buscando a redução de custos do laboratório e satisfação do cliente. No modelo Six Sigma de gerenciamento da qualidade total, a métrica Sigma é a medida objetiva central da qualidade e a base para o desenvolvimento do controle de qualidade. O desempenho de um processo pode ser medido usando a equação adaptada para a medicina laboratorial, onde o sigma (σ) = (ET desejável – bias%) / CV%. Quanto maior o sigma, melhor a performance (NEVALAINEN et al., 2000; MAO et al., 2018; OOSTERHUIS et al., 2018).

O aumento da qualidade no laboratório visa a diminuição de desperdícios com exames repetidos, novas coletas, diagnósticos errados e tratamentos desnecessários. É difícil estimar em números o valor dos gastos que pode ser economizado, mas é certo o impacto da produção de um resultado com desempenho analítico aceitável sobre a decisão clínica e a segurança do paciente. Os objetivos desse estudo são avaliar o desempenho analítico de parâmetros bioquímicos de um laboratório de um hospital universitário em relação às especificações da qualidade baseadas na variação biológica e comparar com dados da literatura e de outro laboratório de grande porte.

2 METODOLOGIA

O Laboratório de Análises Clínicas (LAC) do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC), que possui em torno de 200 leitos ativos, é um estabelecimento de saúde de referência que no ano de 2017 atendeu 444.897 pacientes, sendo 127.096 internos e 317.801 externos. O HU/UFSC atende diversas especialidades médicas dando o suporte necessário para o diagnóstico e monitoramento das mais variadas enfermidades. Em 2017, o LAC realizou 692.875 exames, com uma média de quase 10 mil testes por funcionário. Os parâmetros mais analisados no setor de bioquímica foram creatinina (41.912), ureia (29.623), potássio (25.658), sódio (24.400) e glicose (23.301).

Foi avaliado o desempenho analítico dos parâmetros bioquímicos ácido láctico, ácido úrico, alanina aminotransferase (ALT), albumina, amilase, aspartato aminotransferase (AST), bilirrubina direta (BD), bilirrubina total (BT), cálcio (Ca), creatina fosfoquinase total (CK total), colesterol total, colesterol HDL, creatinina, ferro (Fe), fosfatase alcalina (FA), fósforo (P), gama glutamiltransferase (GGT), glicose, lactato desidrogenase (LDH), lipase, magnésio (Mg), potássio (K), proteínas totais (PT), sódio (Na), triglicerídeos (TGL) e ureia. Os respectivos métodos analíticos estão apresentados no Quadro 1.

As especificações da qualidade analítica foram definidas segundo a Sociedade Espanhola de Bioquímica Clínica (2000), utilizando-se o CVbi e o CVbg da base de dados de Westgard ou EuBIVAS, apresentados no Quadro 1.

A coleta dos dados do CIQ foi realizada no autoanalisador Dimension[®] RxL Max 1 (Siemens, EUA) do setor de Bioquímica do Laboratório de Análises Clínicas do HU/UFSC, que realiza o CIQ apenas uma vez ao dia no início da manhã.

O desempenho analítico dos analitos do hospital universitário foi comparado com o desempenho dos respectivos analitos do laboratório do Instituto de Química e Bioquímica Clínica (KIKKB – Klinični Inštitut Za Klinično Kemijo in Biokemijo) do Centro Médico Universitário de Liubliana (Univerzitetni Klinični Center Ljubljana) da Eslovênia, que realiza o CIQ cinco vezes ao dia e que utiliza o equipamento Advia 1800[®], Siemens (EUA) e é acreditado pela ISO 15189. O Centro Médico possui cerca de 2.000 leitos. No ano de 2017, foram realizados 6.510.455 exames, em torno de 46 mil testes por funcionário. Os dados foram coletados no ano de 2018 durante o estágio de pós-doutorado da professora orientadora deste estudo.

Quadro 1. Coeficiente de variação biológica intra e interindividual e métodos analíticos dos parâmetros bioquímicos.

Parâmetro bioquímico	CVbi %	CVbg %	Método analítico LAC	Método analítico KIKKB
Ácido láctico	27,2	16,7	Oxidação do lactato a piruvato	Oxidação do lactato a piruvato
Ácido úrico	8,32 [#]	23,6 [#]	Uricase	Uricase
ALT	19,4	41,6	L-alanina e lactato desidrogenase	UV com piridoxal-5-fosfato
Albumina	3,2	4,75	Vermelho de bromocresol	Verde de bromocresol
Amilase	8,7	28,3	Cinético Colorimétrico	etilideno-p-nitrofenil-maltoheptaosídio G7-PNP
AST	12,3	23,1	L-aspartato e malatodesidrogenase	UV com piridoxal-5-fosfato
BD	20,9 [#]	31,1 [#]	Colorimétrico de ponto final Doumas	Oxidação do vanádio
BT	20,9 [#]	26,6 [#]	Colorimétrico de ponto final Doumas	Oxidação do vanádio
Ca	1,81 [#]	2,73 [#]	Orto-cresolftaleína complexona	Orto-cresolftaleína complexona
CK total	22,8	40,0	Enzimático acoplado*	Ativador N-AcetilCisteína
Colesterol	5,18 [#]	17,4 [#]	Colorimétrico de ponto final	Colesterol oxidase, esterase e peroxidase
Creatinina	4,7 [#]	19,0 [#]	Reação cinética de Jaffé modificada	Taxa cinética de picrato alcalino*-IDMS
Fe	26,5	23,2	Ensaio direto de ferro de Smith adaptado	Ferrozina sem desproteínização
FA	6,45	26,1	Cinético Colorimétrico*	p-nitrofenilfosfato*
Fósforo	7,67 [#]	10,5 [#]	Fosfomolibdato	Método do Fosfomolibdato
HDL	5,67 [#]	25,1 [#]	Colorimétrico de ponto final	Polímero poliânion, método direto
LDH	8,6	14,7	Cinético Colorimétrico*	Oxidação do lactato a piruvato
Lipase	32,2	31,8	Colorimétrico adaptado	Enzimático Colorimétrico
Mg	2,88 [#]	5,79 [#]	Azul de metiltimol adaptado	Azul de Xilidil

Continua

Continuação

Parâmetro bioquímico	CVbi %	CVbg %	Método analítico LAC	Método analítico KIKKB
GGT	13,4	42,15	Cinético Colorimétrico*	Gama-glutamil-carboxi-nitroanilida
Glicose	4,7 [#]	8,1 [#]	Hexoquinase e G6PDH	Hexoquinase
K	3,92 [#]	4,08 [#]	Eletrodo íon seletivo	Eletrodo íon seletivo indireto
PT	2,6 [#]	4,6 [#]	Reação de biureto modificado	Biureto, ponto final
Na	0,53 [#]	1,21 [#]	Eletrodo íon seletivo	Eletrodo íon seletivo indireto
TGL	19,8 [#]	40,3 [#]	Colorimétrico de ponto final	Enzimático de ponto final
Ureia	14,1 [#]	22,5 [#]	Urease/glutamato desidrogenase	Urease

LAC: Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina;

KIKKB: Instituto de Química e Bioquímica Clínica da Eslovênia

CVbi e CVbg: Coeficiente de variação biológica intra e interindividual, respectivamente. Fonte: <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm> e https://biologicalvariation.eu/meta_calculations

[#] Fonte: EuBIVAS

* De acordo com a International Federation of Clinical Chemistry

UV: Ultra-violeta

IDMS: Espectrometria de Massa de Diluição Isotópica

G6PDH: Glicose-6-fosfato-desidrogenase

O coeficiente de variação analítico (CV) foi acessado pela análise dos resultados do CIQ no próprio autoanalisador para os dois níveis de controle do tipo soro. Foram analisados os resultados de controle obtidos no período de janeiro a maio de 2019 e considerados aceitáveis os resultados observados dentro de 95% da distribuição normal, ou seja, dentro de mais ou menos 2 desvios-padrão da média indicada pelo fabricante do controle.

Para o cálculo do bias médio foram analisados os relatórios do CEQ fornecidos pelo Programa Nacional de Controle de Qualidade (PNCQ) mensalmente, dos meses de janeiro a maio de 2019. Foi considerado bias a diferença percentual entre o resultado da amostra controle analisada pelo laboratório do hospital universitário e o resultado médio do grupo pareado, representado no relatório pelo DRM (%), desvio relativo à média.

A partir do CV e do bias, o ET foi calculado de acordo com Oliveira e Mendes (2011), todos expressos em porcentagem (%). A performance analítica desses parâmetros foi então classificada como desempenho ótimo, desejável e mínimo, segundo as especificações da qualidade baseadas na variação biológica.

Considerando o CV e o bias observados, foi ainda determinado o desempenho analítico Sigma (σ) de cada analito bioquímico utilizando a calculadora online de Westgard (2009) para comparação com outros estudos que utilizam essa métrica. O sigma foi calculado de duas formas: utilizando-se o ET desejável de acordo com as especificações da qualidade baseadas na variação biológica, e o ET permitido pelo *Clinical Laboratory Improvement Advisory* (CLIA), atualizado em 2019 (CMS, 2019). Foi considerado $\sigma < 3$ como desempenho analítico inaceitável.

3 RESULTADOS

Os dados do CIQ e CEQ foram classificados de acordo com seu desempenho analítico baseado na variação biológica intra e interindividual e estão demonstrados para cada analito bioquímico na Tabela 1 do apêndice para LAC e KIKKB.

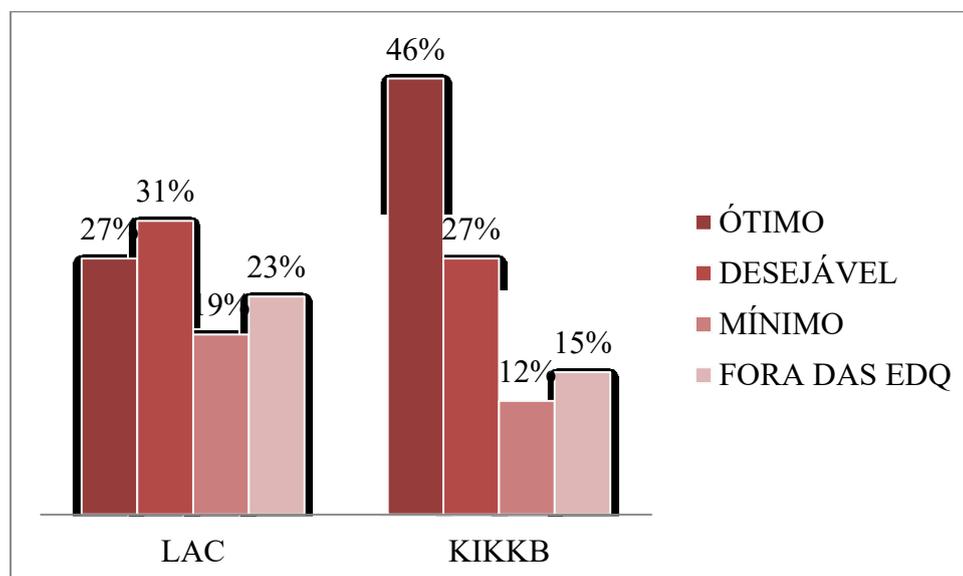
O desempenho analítico analisado pelo CV de cada parâmetro bioquímico está apresentado no Quadro 2 e Figura 1.

Quadro 2. Classificação do desempenho analítico de acordo com CV de cada analito.

Desempenho	Analitos no LAC (n°)	Analitos no KIKKB (n°)
Ótimo	ALT, BT, CK Total, Fe, Lipase, GGT, TGL (7)	Ácido láctico, ácido úrico, ALT, Amilase, BT, CK Total, Fe, LDH, Lipase, GGT, TGL, Ureia (12)
Desejável	Ácido láctico, ácido úrico, amilase, AST, BD, Fósforo, K, Ureia (8)	Albumina, AST, BD, Creatinina, Fósforo, Glicose, K (7)
Mínimo	Colesterol, Creatinina, FA, LDH, Glicose (5)	Colesterol, FA, HDL (3)
Fora das EDQ	Albumina, Ca, HDL, Mg, PT, Na (6)	Ca, Mg, PT, Na (4)

LAC: Laboratório de Análises Clínicas; KIKKB: Instituto de Química e Bioquímica Clínica da Eslovênia; EDQ: especificações da qualidade; CV: coeficiente de variação.

Figura 1: Distribuição percentual dos analitos de acordo com o desempenho analítico do coeficiente de variação no Laboratório de Análises Clínicas (LAC) e no Instituto de Química e Bioquímica Clínica da Eslovênia (KIKKB). EDQ: especificações da qualidade.



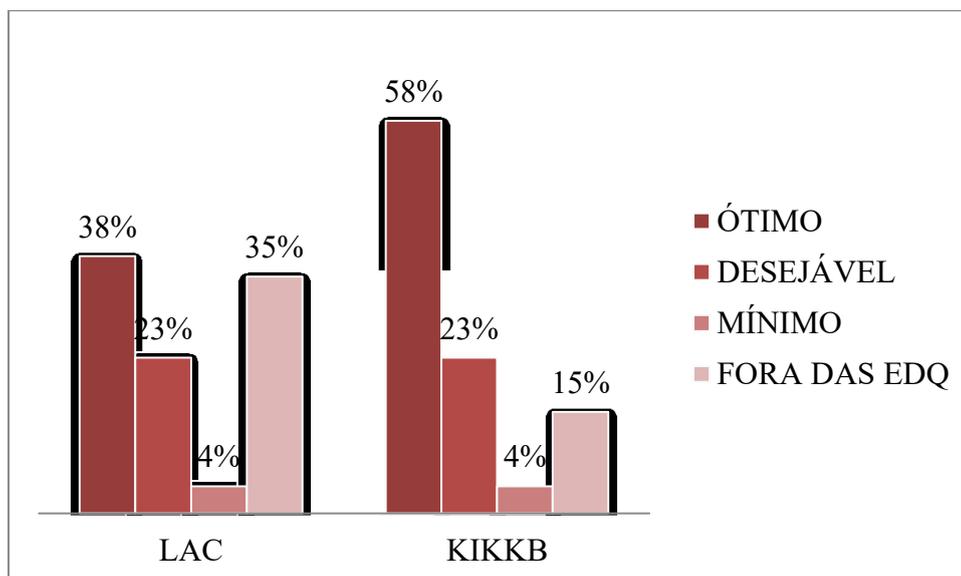
O desempenho analítico analisado pelo bias de cada parâmetro bioquímico está apresentado no Quadro 3 e Figura 2.

Quadro 3. Classificação do desempenho analítico de acordo com bias de cada analito.

Desempenho	Analitos no LAC (n°)	Analitos no KIKKB (n°)
Ótimo	Amilase, BD, BT, CK Total, Fe, HDL, LDH, GGT, TGL, Ureia (10)	Ácido láctico, ácido úrico, ALT, Amilase, AST, BD, BT, Fe, FA, Fósforo, LDH, Lipase, GGT, TGL, Ureia (15)
Desejável	Ácido úrico, ALT, AST, Colesterol, Fósforo, Lipase (6)	CK Total, Colesterol, Creatinina, HDL, Mg, PT (6)
Mínimo	Ácido láctico (1)	Glicose (1)
Fora das EDQ	Albumina, Ca, Creatinina, FA, Mg, Glicose, K, PT, Na (9)	Albumina, Ca, K, Na (4)

LAC: Laboratório de Análises Clínicas; KIKKB: Instituto de Química e Bioquímica Clínica da Eslovênia; EDQ: especificações da qualidade.

Figura 2: Distribuição percentual dos analitos de acordo com o desempenho analítico do bias no Laboratório de Análises Clínicas (LAC) e no Instituto de Química e Bioquímica Clínica da Eslovênia (KIKKB). EDQ: especificações da qualidade.



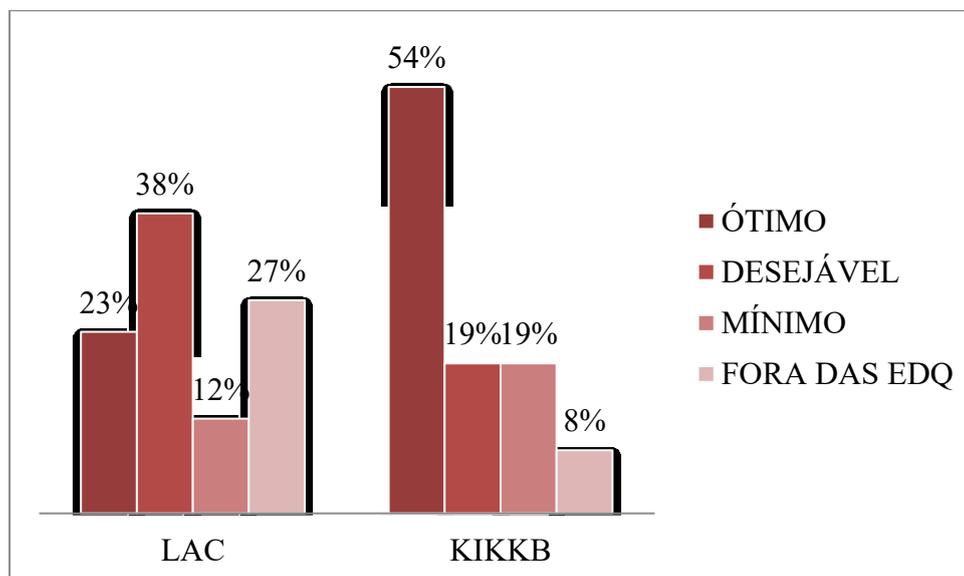
O desempenho analítico analisado pelo erro total de cada parâmetro bioquímico está apresentado no Quadro 4 e Figura 3.

Quadro 4. Classificação do desempenho analítico de acordo com erro total de cada analito.

Desempenho	Analitos no LAC (n°)	Analitos no KIKKB (n°)
Ótimo	BD, BT, CK Total, Fe, GGT, TGL (6)	Ácido láctico, ácido úrico, ALT, Amilase, AST, BD, BT, CK Total, Fe, LDH, Lipase, GGT, TGL, Ureia (14)
Desejável	Ácido láctico, Ácido úrico, ALT, Amilase, AST, Fósforo, HDL, LDH, Lipase, Ureia (10)	Colesterol, Creatinina, FA, Fósforo, HDL (5)
Mínimo	Colesterol, Creatinina, Glicose (3)	Albumina, Mg, Glicose, K, PT (5)
Fora das EDQ	Albumina, Ca, FA, Mg, K, PT, Na (7)	Ca, Na (2)

LAC: Laboratório de Análises Clínicas; KIKKB: Instituto de Química e Bioquímica Clínica da Eslovênia; EDQ: especificações da qualidade.

Figura 3: Distribuição percentual dos analitos de acordo com o desempenho analítico do erro total no Laboratório de Análises Clínicas (LAC) e no Instituto de Química e Bioquímica Clínica da Eslovênia (KIKKB). EDQ: especificações da qualidade.



Os analitos bioquímicos também foram classificados de acordo com seu nível sigma de desempenho, conforme demonstrado no Quadro 5.

Quadro 5. Desempenho analítico de acordo com métrica sigma de cada analito utilizando o ET permitido pelo CLIA.

Desempenho	Analitos no LAC (n°;%)	Analitos no KIKKB (n°;%)
Ótimo Sigma > 6	(0; 0%)	Ácido úrico, Amilase, BT, Ca, Fe, LDH, Mg, GGT, TGL (9; 39%)
Desejável Sigma 4 – 5,9	BT, CK Total, Fósforo, Na (4; 17%)	Albumina, AST, CK Total, FA, HDL, Glicose, K, PT (8; 35%)
Mínimo Sigma 3 – 3,9	Ácido úrico, Amilase, Ca, Fe, HDL, LDH, GGT, TGL (8; 35%)	ALT, Creatinina, Fósforo, Ureia (4; 17%)
Fora das EDQ Sigma < 3	ALT, Albumina, AST, Colesterol, Creatinina, FA, Mg, Glicose, K, PT, Ureia (11; 48%)	Colesterol, Na (2; 9%)

LAC: Laboratório de Análises Clínicas; KIKKB: Instituto de Química e Bioquímica Clínica da Eslovênia; EDQ: especificações da qualidade; CLIA: Clinical Laboratory Improvement Advisory.

4 DISCUSSÃO

O conhecimento das causas de erros pode ajudar consideravelmente no reconhecimento dos mesmos, na agilidade de resolução, enquanto eles ainda estão ocorrendo. Quando erros são identificados pelo CIQ, os resultados dos pacientes deveriam ser retidos e reanalisados após ação corretiva (BASQUES, 2016). Da mesma forma, o bias observado no CEQ deve ser utilizado para avaliar o possível impacto sobre o desfecho de resultados anteriormente liberados.

O coeficiente de variação (CV) ou erro aleatório, expresso em porcentagem, representa o desvio padrão da média e está relacionado à imprecisão do método. 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. Esse erro aleatório pode ser diminuído com a otimização dos processos, mas nunca eliminado (BASQUES, 2016). Em relação ao CV, o laboratório KIKKB apresentou maior número de analitos com desempenho ótimo, alcançando 46% dos testes, enquanto que no LAC apenas 27% apresentaram esse desempenho. Os analitos que divergiram nesse critério foram amilase, ácido láctico, ácido úrico e ureia, com desempenho desejável, e LDH, com desempenho mínimo no LAC. Contudo, em sua maioria, diferiram em apenas um nível de desempenho.

De todos os 26 analitos, 17 apresentaram o mesmo desempenho analítico para CV em ambos os laboratórios. O LAC apresentou 6 analitos fora das EDQ para CV, sendo que 4 destes também estavam fora das especificações no KIKKB: cálcio, magnésio, proteínas totais e sódio. A imprecisão, caracterizada pela variação aleatória nos resultados, pode estar relacionada aos diferentes lotes de reagentes utilizados ao longo do período avaliado, às diferentes calibrações do sistema analítico, ao decaimento da qualidade da água reagente com o passar do tempo da substituição da membrana filtrante, a ruídos eletrônicos, leitura instável devido a problemas elétricos, efeitos de carreamento, contaminação da agulha, bolhas no sistema, etc. (BASQUES, 2016).

Como observado para o CV, o bias também apresentou mais analitos fora das EDQ no LAC (35%) do que o KIKKB (15%). Mais uma vez todos os analitos do KIKKB fora das EDQ também estavam fora no LAC, sendo albumina, cálcio, sódio e potássio.

Embora os ensaios de proficiência sejam diferentes, o bias observado foi semelhante entre os laboratórios. As causas do bias estão relacionadas geralmente com amostras incorretamente transportadas ou armazenadas, equipamentos descalibrados e reagentes e equipamentos deteriorados (BASQUES, 2016). Além disso, o bias pode ser superestimado utilizando dados de ensaio de proficiência, muito provavelmente devido ao erro aleatório que também ocorre nesses resultados e à pouca frequência com que são realizados os testes (CERIOTTI, 2018). Alguns autores defendem que a padronização dos métodos analíticos poderia diminuir o bias, já que torna-se complexo comparar diferentes métodos (FARRANCE et al., 2016; FARRANCE et al., 2018). Uma outra limitação de avaliar o bias por meio de resultados de ensaio de proficiência é que esses não apresentam rastreabilidade metrológica como os materiais de referência (CERIOTTI, 2018).

Um estudo realizado por Weykamp et al. (2017) na Itália, Holanda, Portugal, Espanha e Reino Unido em 2016, comparou o erro total entre diferentes equipamentos para os principais analitos bioquímicos e os classificou de acordo com as EDQ baseadas na variação biológica intra e interindividual da base de dados de Westgard. As especificações mínimas de qualidade para erro total não foram alcançadas para Na, Cl e Ca em nenhum país e em nenhum equipamento, incluindo o Dimension e o Advia, ambos da Siemens (EUA) (WEYKAMP et al., 2017) e também utilizados no LAC e KIKKB, respectivamente. Esses resultados corroboram com as EDQ não atendidas para os analitos Na e Ca em ambos os laboratórios avaliados nesse estudo, mesmo quando utilizada a variação biológica intra e interindividual do estudo EuBIVAS. Já PT e FA, que ficaram fora das EDQ em relação ao erro total no LAC, apresentaram desempenho mínimo no Dimension de acordo com Weykamp et al. (2017).

Os analitos do LAC que ficaram fora das EDQ para CV, bias e ET foram albumina, magnésio, proteínas totais, sódio e cálcio, representando 19% dos analitos. Seriam esses, portanto, os analitos com maior urgência de análise do processo e de ações corretivas. Dentre esses parâmetros, o sódio foi um dos exames mais solicitados no laboratório em 2017.

Os resultados de cálcio e sódio demonstraram CV, bias e ET fora das EDQ em ambos os laboratórios. A análise de eletrólitos é bastante sensível a contaminantes nas mangueiras do equipamento, à saturação dos filtros e conseqüentemente qualidade da água reagente (SBPC/ML, 2018). Além disso, esses analitos possuem uma variação biológica muito estreita, as menores de todos os analitos bioquímicos avaliados nesse estudo. A variação biológica intraindividual é em torno de 0,5% e 2% e a interindividual 1,5% e 3%, para sódio e cálcio respectivamente, de

acordo com o EuBIVAS (AARSAND, 2018b). De acordo com o *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Biological Variation Database*, os estudos de variação biológica do sódio e cálcio são dos anos de 1970 a 2018, sendo o EuBIVAS o mais recente utilizando o equipamento Advia 2400. Logo, é necessário pensar metas de qualidade mais adequadas para analitos com variação biológica pequena, que sejam menos estritas, ou métodos mais robustos capazes de apresentar maior acurácia.

Mesmo utilizando a base de dados de variação biológica de Westgard para cálculo das metas de qualidade, os analitos cálcio e sódio não atendem às especificações de nenhum critério (CV, bias ou erro total) em ambos os laboratórios (resultados não mostrados). Na base de Westgard a CV_{bi} é de 2,1% para cálcio e 0,6% para sódio, enquanto que diminui para 1,81% e 0,53%, respectivamente no estudo EuBIVAS.

A especificação da qualidade baseada na variação biológica é vantajosa por estabelecer metas exigentes e objetivas, que estimulam a busca constante por melhoria. No entanto, as metas podem não ser possíveis de alcançar com os métodos atualmente utilizados (OLIVEIRA; MENDES, 2011). Alguns autores consideram o uso da variação biológica abstrato para analitos com variação biológica muito estreita, como é o caso do sódio, cloro e albumina. Segundo Ricos (2009), apenas 10% dos laboratórios participantes do CEQ pelo SEQC (Spanish Society of Clinical Biochemistry and Molecular Pathology) atendem às especificações da qualidade de ET para albumina, 20% para HDL, 50% para sódio e cloro e 70% para cálcio ao serem calculadas pela variação biológica. Os autores sugerem que as metas podem ser alcançadas pelos laboratórios. Contudo, os dados utilizados naquele estudo são de laboratórios que participam de um mesmo ensaio de proficiência específico sem especificação dos autoanalisadores utilizados.

O desempenho analítico em relação ao ET foi mais discrepante entre os laboratórios para fosfatase alcalina, que demonstrou desempenho desejável no KIKKB e estava fora das EDQ no LAC. No estudo de Weykamp et al. (2017), tanto o Dimension quanto o Advia demonstraram desempenho mínimo em relação a esse analito. Embora sejam tratados como equipamentos da Siemens, o Dimension e o Advia são originalmente de empresas diferentes (Bayer e Dade Behringer, respectivamente). Dessa forma, não eram esperados resultados idênticos, apenas supõe-se que tenham um mesmo padrão de qualidade de manutenções e reagentes.

A análise dos relatórios do CEQ do LAC demonstra que a não aprovação em uma rodada influencia no desempenho analítico geral dependentemente do tamanho do bias. Por exemplo, os

analitos ALT, glicose, proteínas totais, ferro, potássio e sódio foram considerados inaceitáveis em uma rodada e a fosfatase alcalina e lipase em duas (resultados não mostrados). Desses analitos, os que ficaram fora das EDQ baseadas na variação biológica foram fosfatase alcalina, glicose, proteínas totais, potássio e sódio. Lipase e ALT alcançaram as metas desejáveis e ferro apresentou desempenho analítico ótimo.

Utilizando as EDQ baseadas na base de dados de Westgard, 77% dos analitos estavam dentro das EDQ, e quando baseadas nos dados do EuBIVAS, 73% estavam dentro das EDQ em relação ao ET para o LAC. Já para o KIKKB, não houve diferença no número de analitos dentro das EDQ comparando o uso das bases de Westgard e do EuBIVAS. A avaliação do desempenho analítico, comparando as EDQ calculadas com a variação biológica da base de dados de Westgard e do EuBIVAS, não apresentou diferença significativa na classificação de desempenho dos analitos, ocorrendo a mudança de apenas um nível em um dos critérios (CV, bias ou erro total) para alguns analitos (resultados não mostrados). No geral, o EuBIVAS apresenta dados de variação biológica intraindividual menores e interindividual maiores. Dos 15 analitos que possuem variação biológica em ambas as bases de dados, 93% apresentam CV_{bi} menor no EuBIVAS em relação aos dados de Westgard e 60% possuem CV_{bg} maior no EuBIVAS em relação à base de Westgard. Logo, a maioria dos analitos subiu um nível de desempenho em relação ao CV ao serem classificados utilizando os dados de Westgard (resultados não mostrados).

Como outra forma de avaliação da qualidade, a utilização da métrica sigma permite a comparação da qualidade entre diferentes processos (BERLITZ; HAUSSEN, 2005). Utilizando esse critério, o desempenho analítico do LAC foi inferior ao KIKKB, sendo que a porcentagem de analitos com sigma > 3 no KIKKB foi de 61,5%, enquanto que o LAC apresentou menos do que a metade (46,2%) dos analitos com esse desempenho, considerando o ET desejável para o cálculo da métrica (resultados não mostrados). Em ambos os laboratórios, a quantidade de parâmetros fora das EDQ, ou seja, com sigma inaceitável, menor do que 3, aumentou em relação às metas da qualidade baseadas na variação biológica. Quando utilizado o ET permitido pelo CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*) para cálculo do sigma, o número de analitos fora das EDQ diminuiu tanto para o LAC quanto KIKKB, de 54% para 48% e de 38% para 9%, respectivamente.

Berlitz e Haussen (2005) encontraram no equipamento Advia 1650[®] os índices mais baixos da métrica sigma (< 2) para as enzimas transaminases (AST e ALT) e os maiores para

triglicerídeos (TGL), ácido úrico, sódio e potássio ($\sigma > 6$) utilizando o ET permitido baseado no CLIA. Enquanto que nosso estudo, quando utilizado o ET desejável, tanto o LAC quanto o KIKKB apresentaram os analitos sódio e potássio com σ inaceitável. No KIKKB, TGL e ácido úrico também apresentaram $\sigma > 6$, e no LAC apenas TGL. Em relação às transaminases, ALT apresentou desempenho $\sigma > 4$ no LAC e KIKKB. Por outro lado, a AST obteve $\sigma 5$ no KIKKB e inaceitável no LAC. Observa-se uma melhora no desempenho dos parâmetros no equipamento Advia comparando as versões 1650 e 1800, já que ao usar o ET do CLIA, apenas dois analitos apresentam desempenho inaceitável no KIKKB (Advia 1800).

Quando um método obtém $\sigma > 6$, não são necessárias regras rigorosas de CIQ (SINGH et al., 2011). Esse é o caso dos analitos creatinina, TGL, CK total, amilase e AST no estudo de Singh et al. (2011), que obtiveram $\sigma > 6$ utilizando ET permitido do CLIA, já ureia obteve baixa performance ($\sigma < 3$). Comparando com nossos dados baseados no ET desejável, apenas TGL, amilase e CK total obtiveram desempenho semelhante no LAC e no KIKKB. A creatinina obteve desempenho inaceitável tanto no KIKKB quanto no LAC, que também apresentou AST com desempenho $\sigma < 3$. Já a ureia apresenta $\sigma 4$ no LAC e $\sigma > 6$ no KIKKB (resultados não mostrados). Considerando os resultados baseados no ET do CLIA, a ureia também apresenta $\sigma < 3$ no LAC e desempenho mínimo no KIKKB.

Analitos com performance $\sigma < 3$ merecem atenção especial, e devem ser analisados por três níveis de controle no CIQ duas vezes por dia, aplicando as regras de Westgard $1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}$ (FUENTES-ARDERIU et al., 2007, MAO et al., 2018). Para melhorar o σ desses parâmetros, podem ser implementadas metodologias e equipamentos melhores. No laboratório analisado no estudo de Mao et al. (2018), os analitos sódio, cloreto, potássio e ureia apresentaram σ inaceitável (< 3). Tanto no LAC quanto no KIKKB, sódio e potássio apresentaram $\sigma < 3$ baseado no ET desejável (resultados não mostrados), mas diferem ao serem comparados em relação ao ET do CLIA, usado também no estudo de Mao e colaboradores (2018).

Por outro lado, os analitos com desempenho σ entre 3 e 4, devem ser avaliados por dois níveis de controle no CIQ também duas vezes ao dia, com as mesmas regras de Westgard aplicadas quando $\sigma < 3$ (FUENTES-ARDERIU et al., 2007; MAO et al., 2018). Isso seria aplicado para fósforo, que apresentou σ entre 3 e 4 no LAC e no KIKKB, e glicose que obteve σ entre 3 e 4 no KIKKB, quando calculado a partir do ET desejável. Já a albumina, que demonstrou esse desempenho no estudo de Mao et al. (2018) no equipamento Beckman-

Coulter AU 5800, apresentou sigma inaceitável no LAC tanto considerando o ET desejável quanto o do CLIA.

Analitos com desempenho sigma entre 4 e 6 e > 6 recomenda-se avaliação por dois níveis de controle no CIQ uma vez ao dia utilizando a regra $1_{2,5S}$ e 1_{3S} , respectivamente (FUENTES-ARDERIU et al., 2007, MAO et al., 2018).

Outro equipamento da Siemens, o Atellica® CH 930, apresentou desempenho superior ao Dimension e Advia também avaliados no estudo de Fasano et al. (2019), com todos os 13 parâmetros bioquímicos analisados com sigma > 3 . Contudo, para o cálculo da métrica sigma o estudo utilizou o ET permitido de acordo com o CLIA, que foi semelhante ou menos rigoroso do que o ET permitido baseado na variação biológica na maioria dos analitos. Os próprios autores debatem a atualização mais frequente dos dados da variação biológica e dos recentes procedimentos de padronização desses dados para utilizar no cálculo de ET permitido (FASANO et al., 2019).

Avaliando a performance analítica pela métrica sigma de 8 enzimas (ALT, AST, GGT, amilase, lipase, FA, CK e LDH) no equipamento Cobas® 8000 c702 (Roche, Alemanha), nenhuma apresentou sigma inaceitável (ZENG et al., 2019). Dessas enzimas, LDH, FA e AST apresentaram sigma < 3 no LAC ao considerar o ET desejável e ALT, AST e FA ao considerar o ET do CLIA. Enquanto no KIKKB apenas a FA apresentou sigma < 3 ao considerar o ET desejável e nenhuma enzima ao considerar o ET do CLIA. No entanto, a métrica sigma utilizada no estudo de Zeng et al. (2019) foi calculada com base nas EDQ do *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (EFLM) e não na variação biológica ou no CLIA como em nosso estudo.

O ET permitido pelo CLIA se mostrou mais rigoroso para analitos com variação biológica maior em relação ao ET desejável baseado na variação biológica e menos estrito para analitos com uma faixa de variação biológica muito estreita, como é o caso do sódio e cálcio.

Segundo Mao et al. (2018) a métrica sigma serve como método de autoavaliação, sem a necessidade de comparação de desempenho com outros laboratórios, para planejamento de número e frequência de análise do CIQ e para produzir resultados acurados. Contudo, a métrica sigma se mostrou mais rigorosa na avaliação do desempenho analítico de parâmetros bioquímicos comparada às EDQ baseadas na variação biológica.

Para garantia da qualidade dos resultados laboratoriais, independentemente do método a ser utilizado, a avaliação do desempenho deve ser realizada minimamente sempre que houver alguma mudança no processo analítico e idealmente uma vez ao ano. .

6 CONCLUSÕES

O desempenho analítico do LAC foi considerado satisfatório de forma geral, uma vez que apresentou resultados comparáveis com o laboratório KIKKB, de porte 10 vezes maior e que realiza cinco vezes mais CIQ. Além disso, apenas 5 (19%) dos analitos avaliados apresentaram desempenho fora das especificações da qualidade em todos os critérios (CV, bias e ET), os quais devem ser alvo de ações de melhoria: albumina, cálcio, magnésio, proteínas totais e sódio. A métrica sigma se mostrou mais rigorosa na avaliação do desempenho analítico de parâmetros bioquímicos comparada às especificações da qualidade baseadas na variação biológica, visto que aumentou para 11 analitos (48%) fora das EDQ.

O não alcance das metas de qualidade não se mostrou laboratório-específico, visto que os desempenhos dos diferentes parâmetros foram semelhantes entre os dois laboratórios e estudos comparados.

REFERÊNCIAS

AARSAND, A. K.; RORAAS, T.; BARTLETT, W. A.; COSKUN, A.; CAROBENE, A.; FERNANDEZ-CALLE, P.; JONKER, N.; DIAZ-GARZON, J.; BRAGA, F.; SANDBERG, S. Harmonization initiatives in the generation, reporting and application of biological variation data. **Clin Chem Lab Med**, v. 56, n. 10, p. 1629–1636, 2018a.

AARSAND, A. K.; DIAZ-GARZON, J.; FERNANDEZ-CALLE, P.; GUERRA, E.; LOCATELLI, M.; BARTLETT, W. A.; SANDBERG, S.; RORAAS, T.; CERIOTTI, F.; SOLVIK, U. O.; SYLTE, M. S.; COSKUN, A.; SERTESER, M.; UNSAL, I.; TOSATO, F.; PLEBANI, M.; JONKER, N.; BARLA, G.; CAROBENE, A. The EuBIVAS: Within- and between-subject biological variation data for electrolytes, lipids, urea, uric acid, total protein, total bilirubin, direct bilirubin, and glucose. **Clin Chem**, v. 64, n. 9, p. 1380–1393, 2018b.

BASQUES, J. C. Especificações da Qualidade Analítica Especificações da Qualidade Analítica. **Labtest**, p. 1–32, 2009.

BASQUES, J. C. Usando Controles no Laboratório Clínico. **Labtest**, p. 1-55, 2016.

BERLITZ, F. A.; HAUSSEN, M. L. Seis sigma no laboratório clínico: impacto na gestão de performance analítica dos processos técnicos. **J Bras Patol Med Lab**, v. 41, n. 5, p. 301-312, out. 2005.

CAMARGO, W. **Controle de Qualidade Total: Educação a Distância**. p. 150, 2011. Disponível em: [http://ead.ifap.edu.br/netsys/public/livros/LIVROS_SEGURANÇA DO TRABALHO/Módulo I/Livro Controle da Qualidade Total.pdf](http://ead.ifap.edu.br/netsys/public/livros/LIVROS_SEGURANCA_DO_TRABALHO/Módulo_I/Livro_Controlde_da_Qualidade_Total.pdf). Acesso em: 25 maio 2019.

CAROBENE, A.; MARINO, I.; COSKUN, A.; SERTESER, M.; UNSAL, I.; GUERRA, E.; BARTLETT, W. A.; SANDBERG, S.; AARSAND, A. K.; SYLTE, M. S.; RORAAS, T.; SOLVIK, U. O.; FERNANDEZ-CALLE, P.; DIAZ-GARZON, J.; TOSATO, F.; PLEBANI, M.; JONKER, N.; BARLA, G.; CERIOTTI, F. The EuBIVAS project: within- and between-subject biological variation data for serum creatinine using enzymatic and alkaline picrate methods and implications for monitoring. **Clin Chem**, v. 63, n. 9, p. 1527–1536, 2017.

CERIOTTI, F.; FERNANDEZ-CALLE, P.; KLEE, G. G.; NORDIN, G.; SANDBERG, S.; STREICHERT, T.; VIVES-CORRONS, J.; PANTEGHINI, M. Criteria for assigning laboratory measurands to models for analytical performance specifications defined in the 1st EFLM Strategic Conference. **Clin Chem Lab Med**, v. 55, n. 2, p. 189-194, 2017.

CERIOTTI, F. Deriving proper measurement uncertainty from Internal Quality Control data: An impossible mission?. **Clin Biochem**, v. 57, p. 37–40, 2018.

CMS. Centers for Medicare & Medicaid Services. Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA). Proficiency Testing Regulations Related to Analytes and Acceptable Performance. Fed Reg 2019; 84:1536-1567.

FARRANCE, I.; BADRICK, T.; SIKARIS, K. A. Uncertainty in measurement and total error - are they so incompatible?. **Clin Chem Lab Med**, v. 54, n. 8, p. 1309–11, 2016.

FARRANCE, I.; BADRICK, T.; FRENKEL, R. Uncertainty in measurement and total error: different roads to the same quality destination?. **Clin Chem Lab Med**, v. 56, n. 12, p. 2010–2014, 2018.

FASANO, T.; BEDINI, J. L.; FLE, P.; JLAIEL, M.; HUBBERT, K.; DATTA, H.; CHICACATTOIR, V.; MANSOUR, H.; MIRA, A.; de la PRESA, B. G.; RICO, N.; de PEDRO, M. S.; DIAZ-GARZON, J.; BUÑO SOTO, A. B.; VECCHIA, L.; PEOC'H, K. Multi-site performance evaluation and Sigma metrics of 20 assays on the Atellica chemistry and immunoassay analyzers. **Clin Chem Lab Med**, 2019 (in press).

FRASER, C. G. The 1999 Stockholm Consensus Conference on quality specifications in laboratory medicine. **Clin Chem Lab Med**, v. 53, n. 6, p. 837–840, 2015.

FUENTES-ARDERIU, X.; BATISTA-CASTELLVI, J.; CANALIAS, F.; DOT-BACH, D.; MARTINEZ-CASADEMONT, M.; MIRO-BALAGUE, J. Internal quality control and ISO 15189. **Accred Qual Assur**, v. 12, n. 7, p. 369–375, 2007.

KINNS, H.; PITKIN, S.; HOUSLEY, D.; FREEDMAN, D. B. Internal quality control: Best practice. **J Clin Pathol**, v. 66, n. 12, p. 1027–1032, 2013.

MAO, X.; SHAO, J.; ZHANG, B.; WANG, Y. Evaluating analytical quality in clinical biochemistry laboratory using Six Sigma. **Biochem Med**, v. 28, n. 2, p.

020904 2018.

NEVALAINEN, D.; BERTE, L.; KRAFT, C.; LEIGH, E.; PICASO, L.; MORGAN, T. Evaluating Laboratory Performance on Quality Indicators With the Six Sigma Scale. **Arch Pathol Lab Med**, v. 124, n. 4, p.516-519, 2000.

OLIVEIRA, C. A.; MENDES, M. E. (org.). **Gestão da fase analítica do laboratório**: como assegurar a qualidade na prática, ed. 1, v. 2. Rio de Janeiro : ControlLab, 2011.

OOSTERHUIS, W. P.; COSKUN, A. Sigma metrics in laboratory medicine revisited: We are on the right road with the wrong map. **Biochem Med**, v. 28, n. 2, p. 020503, 2018.

RICOS, C.; PERICH, C.; MINCHINELA, J.; ALVAREZ, V.; SIMON, M.; BIOSCA, C.; DOMENECH, M.; FERNANDEZ, P.; JIMENEZ, C.; GARCIA-LARIO, J. V.; CAVA, F. Application of biological variation – a review. **Biochem Med**, v. 19, n. 3, p. 250-259, 2009.

SANDBERG, S.; FRASER, C. G.; HORVATH, A. R.; JANSEN, R.; JONES, G.; OOSTERHUIS, W.; PETERSEN, P. H.; SCHIMMEL, H.; SIKARIS, K.; PANTEGHINI, M. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, **Clin Chem Lab Med**, v. 53, n. 6, p. 833–835, 2015.

SBPC/ML. **Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML): fatores pré-analíticos e interferentes em ensaios laboratoriais**. 1.ed. Barueri: Manole, 2018.

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**, v. 19, p. 219-236, 2000.

SINGH, B.; GOSWAMI, B.; GUPTA, V. K.; CHAWLA, R.; MALLIKA, V. Application of Sigma Metrics for the Assessment of Quality Assurance in Clinical Biochemistry Laboratory in India: A Pilot Study. **Indian J Clin Biochem**, v. 26, n. 2, p. 131 – 135, 2011.

UFSC. **Relatório de gestão da UFSC**. 2018. Disponível em:
<http://dpqi.seplan.ufsc.br/relatorio-de-gestao/>. Acesso em: 19 maio 2019.

WESTGARD, J. O. **Westgard QC: Tools, Technologies and Training for Healthcare Laboratories**. 2009. Disponível em: <https://www.westgard.com/>. Acesso em: 20 maio 2019.

WESTGARD, J. O.; WESTGARD, S. A. Quality control review: implementing a scientifically based quality control system. **Clin Biochem**, v. 53, n. 1, p. 32-50, 2015.

WEYKAMP, C.; SECCHIERO, S.; PLEBANI, M.; THELEN, M.; COBBAERT, C.; THOMAS, A.; JASSAM, N.; BARTH, J. H.; PERICH, C.; RICOS, C.; FARIA, A. P. Analytical performance of 17 general chemistry analytes across countries and across manufacturers in the INPUtS project of EQA organizers in Italy, the Netherlands, Portugal, United Kingdom and Spain. **Clin Chem Lab Med**, v. 55, n. 2, p. 203-211, 2017.

ZENG, Y.; HE, H.; QIN, K.; ZHANG, M.; AN, Z.; HUANG, H. Practical application of the sigma-metric run size nomogram for multistage bracketed statistical quality control analysis of eight enzymes. **Clin Chim Acta**, v. 492, p. 57–61, 2019.

APÊNDICE

Tabela 1. Coeficiente de variação, bias e erro total analítico e especificações da qualidade baseadas na variação biológica de diferentes parâmetros bioquímicos no Laboratório de Análises Clínicas (LAC) e no Instituto de Química e Bioquímica Clínica da Eslovênia (KIKKB).

Parâmetro bioquímico	Dados LAC (Dimension Rxl Max 1, Siemens)					Dados KIKKB (Advia 1800, Siemens)					EDQ baseadas na Variação Biológica								
	CV (%)	Bias #	ET	σ'	σ''	CV (%)	Bias *	ET	σ'	σ''	MÍNIMO (%)			DESEJÁVEL (%)			ÓTIMO (%)		
											CV	Bias	ET	CV	Bias	ET	CV	Bias	ET
Ácido láctico	6,8	8,1	19,4	2	-	2,1	3,6	7,2	13,5	-	20,4	12	45,6	13,6	8	30,4	6,8	4	1
Ácido úrico	2,2	4,9	8,7	4,5	3	1,2	1,3	3,4	12	9	6,2	9,4	19,7	4,2	6,3	13,1	2,1	3,1	0
ALT	4,5	11,1	18,5	4	1	4,5	2,6	10,0	6,2	3,2	14,6	17,2	41,2	9,7	11,5	27,5	4,9	5,7	1
Albumina	2,8	4,2	8,9	0	2	1,4	3,1	5,5	1	5	2,4	2,1	6,1	1,6	1,4	4,1	0,8	0,7	0
Amilase	2,6	3,1	7,4	5,5	3,5	1,5	1,6	4,2	13	9	6,5	11,1	21,9	4,4	7,4	14,6	2,2	3,7	0
AST	4,8	6,5	14,4	2,5	2,2	3,1	1,4	6,5	5	4,7	9,2	9,8	25	6,2	6,5	16,7	3,1	3,3	0
BD	6,3	1,8	12,2	4,2	-	6,8	1,1	12,4	4,2	-	15,7	14,1	39,9	10,5	9,4	26,6	5,2	4,7	1
BT	4,0	2,9	9,6	5,8	4,5	2,1	3,8	7,3	11	8,5	15,7	12,7	38,5	10,5	8,5	25,7	5,2	4,2	1
Ca	2,6	4,1	8,4	-1	3	1,7	2,0	4,7	0	8	1,4	1,2	3,5	0,9	0,8	2,3	0,5	0,4	0
CK total	3,7	3,9	10,0	9	5,7	2,1	11,0	14,5	9,5	4,5	17,1	17,3	45,5	11,4	11,5	30,3	5,7	5,8	1
Colesterol	3,7	3,8	10,0	1,7	2,3	3,5	2,7	8,6	2	2,7	3,9	6,8	13,2	2,6	4,5	8,8	1,3	2,3	4
Creatinina	2,8	7,9	12,6	0,5	1,5	2	4,2	7,5	2	3	3,5	7,3	13,2	2,4	4,9	8,8	1,2	2,4	4
Fe	4,6	2,4	10,0	7	3,2	2,6	1,7	6,0	14,5	7	19,9	13,2	46	13,3	8,8	30,7	6,6	4,4	1
FA	3,7	52,9	59,0	-13	-11	4,1	2,3	9,1	2,5	4,5	4,8	10,1	18,1	3,2	6,7	12	1,6	3,4	0
Fósforo	2,9	2,2	7,1	3,5	4	3,2	0,5	5,7	3	3,3	5,8	4,9	14,4	3,8	3,3	9,6	1,9	1,6	4
HDL	5,0	1,5	9,8	2	3,8	3,7	3,8	9,9	2,7	5,7	4,3	9,6	16,7	2,8	6,4	11,1	1,4	3,2	0
LDH	4,9	1,3	9,5	2,5	3,5	1,3	2,0	4,2	9	13	6,5	6,4	17	4,3	4,3	11,4	2,2	2,1	0
Lipase	7,3	9,7	21,8	4	-	4,9	1,7	9,8	9	-	24,2	17	56,8	16,1	11,3	37,9	8,1	5,7	1
Mg	4,6	7,9	15,6	-0,8	2	2,6	1,2	5,6	1,5	7	2,2	2,4	6	1,4	1,6	4	0,7	0,8	0
GGT	3,1	4,9	10,2	6	3,7	1,9	1,2	4,3	21	14	10,1	16,6	33,2	6,7	11,1	22,1	3,4	5,5	1
Glicose	3,2	3,7	9,1	1	1,7	1,8	3,3	6,3	3	5	3,5	3,5	9,3	2,4	2,3	6,2	1,2	1,2	0
K	1,8	4,4	7,4	0	2	1,3	2,4	4,6	2	4	2,9	2,1	7	2	1,4	4,6	1	0,7	0
PT	3,3	3,6	9,1	0	1,7	2,1	0,7	4,2	1,5	4	2	2	5,2	1,3	1,3	3,5	0,7	0,7	0
Na	1,8	3,6	6,5	-3	4	0,9	1,3	2,8	X	X	0,4	0,5	1,15	0,27	0,33	0,77	0,13	0,17	0
Tgl	3,6	4,2	10,1	7,7	3,7	2,6	3,3	7,6	12	6	14,9	16,8	41,3	9,9	11,2	27,6	5	5,6	1
Ureia	4,5	2,5	10,0	4	1,8	2,3	2,7	6,6	8	3,5	10,6	10	27,4	7,1	6,6	18,3	3,5	3,3	0

LAC: Laboratório de Análises Clínicas

KIKKB: Instituto de Química e Bioquímica Clínica da Eslovênia;

Dados obtidos do ensaio de proficiência do PNCQ

* Dados obtidos do ensaio de proficiência do Instand

CV = Coeficiente de variação analítico

Bias = diferença percentual entre o resultado da amostra controle analisada pelo laboratório em questão e o resultado médio do grupo pareado (DRM [%])

ET = Erro analítico total ($1,65 \cdot CV + Bias$)

σ' = sigma calculado pelo ET desejável baseado na variação biológica

σ'' = sigma calculado pelo ET permitido pelo CLIA

EDQ: Especificações da qualidade

■ Fora das EDQ