

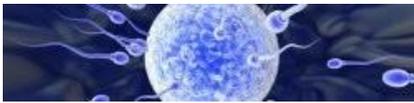
PROCEDIMENTO TÉCNICO DE AVALIAÇÃO E OTIMIZAÇÃO DE CARTAS DE CONTROLO DE QUALIDADE INTERNO NO LABORATÓRIO CLÍNICO



Colégio de Biologia Humana e Saúde
Ordem dos Biólogos



Comissão de Laboratório Clínico e Genética Humana
de Bioquímicos Clínicos
Associação Nacional de Bioquímicos



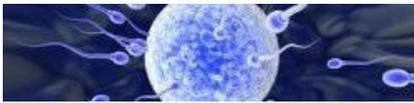
O presente procedimento técnico de avaliação e otimização de cartas de controlo de qualidade interno no laboratório clínico é resultante do trabalho conjunto entre a Comissão de Laboratório Clínico e Genética Humana de Bioquímicos Clínicos da Associação Nacional de Bioquímicos (LabGen-ANBIOQ) e o Colégio de Biologia Humana e Saúde da Ordem dos Biólogos (CBHS). Foi elaborado com base na visão comum de equipa plural e de consciência integradora de diferentes competências, experiências e conhecimentos, e que se pretende alargada a toda a comunidade de profissionais de saúde.

É competência da Comissão de Qualidade da LabGen-ANBIOQ, sistematizar, concentrar e divulgar a informação atualizada sobre a Gestão Total da Qualidade nos Laboratórios Clínicos e de Genética Humana, contribuindo para a melhoria contínua e constante atualização de todos os profissionais nesta área.

Do mesmo modo, o Colégio de Biologia Humana e Saúde da Ordem dos Biólogos, criado como consequência da forte ligação profissional do Biólogo à Saúde Humana, tem como objetivos prioritários a valorização do conhecimento e a promoção da formação e do bom exercício da atividade profissional dos seus especialistas, nas várias vertentes da saúde humana. A sua ação incide especialmente nas áreas de análises clínicas, genética humana e embriologia/reprodução humana, abrangendo todas as vertentes de laboratório, investigação, desenvolvimento de produtos de ação terapêutica, assessoria técnico-científica e implementação de sistemas de gestão da qualidade.

O documento agora proposto, foi revisto e atualizado, apresentando as seguintes alterações em relação à revisão de 2016:

- Clarificação da Implementação da Incerteza Máxima de Medição, diretamente nas cartas de controlo interno da qualidade com regras simples de exclusão, como garantia da qualidade analítica conhecida para 100% dos doseamentos efetuados num laboratório (com 95% de confiança) e que permite a implementação de comentários qualitativos automatizados a todos os doseamentos;
- Uso da incerteza combinada de medição no processo de harmonização da resposta analítica laboratorial.
- Clarificação dos dados operacionais de qualidade, média e desvio padrão, obtidos a partir dos dados de “Peers de laboratório”, ou *peer-group*, como ferramenta de implementação das cartas de controlo interno.
- Adição do Apêndice 3 com exemplo de implementação de comentário qualitativo automatizado para doseamentos da HbA1c, adaptando a Norma de Orientação Clínica NOC 052/2011 “Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes *Mellitus* Tipo 2 no Adulto” a 4 laboratórios com incerteza máxima de medição de 2%, 2,6%, 4% e 7%, para a HbA1c.



Com este procedimento, a LabGen-ANBIOQ e o CBHS/OBIO pretendem contribuir para uma melhoria significativa da competência técnica dos laboratórios, prestando apoio diretamente não só aos profissionais do laboratório clínico, responsáveis de setores, unidades, equipamentos ou métodos, ou ainda com responsabilidades na gestão da qualidade, mas também todos aqueles que desejam acrescentar valor aos laboratórios onde exercem funções.

A informação contida neste procedimento orienta o profissional de laboratório no processo da implementação de melhorias, com impacto clínico quantificável, diretamente nas cartas de controlo de qualidade interno, que já se encontrem em vigor nos seus laboratórios ou propostas pelos fabricantes.

Convidamos todos os interessados a partilharem ideias e sugestões que possam melhorar este procedimento, certos de que a experiência acumulada pelos laboratórios permite uma crescente competência técnica, objetivo de todos os profissionais com interesse em produzir resultados válidos.

Para pedidos de esclarecimentos, ou qualquer outro assunto, contate-nos p.f. pelo correio eletrónico:

labgen.webmaster@gmail.com (LabGen-ANBIOQ)

sede.nacional@ordembilogos.pt (Colégio Biologia Humana e Saúde, Ordem dos Biólogos)

(1ª Revisão: 14-05-2016; 2ª Revisão: 01-05-2018)

Jorge Pinheiro

Coordenador da Comissão de Laboratório Clínico e
Genética Humana dos Bioquímicos Clínicos
Associação Nacional de Bioquímicos

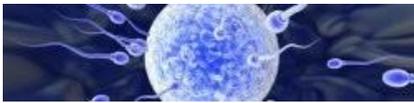
Ana Sousa

Presidente do Colégio de Biologia Humana e Saúde
Ordem dos Biólogos

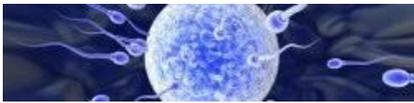


Índice

I – INTRODUÇÃO.....	6
II - INCERTEZA DE MEDIÇÃO VS ERRO TOTAL.....	8
III - CÁLCULO DA INCERTEZA MÁXIMA DE MEDIÇÃO DO LABORATORIO A PARTIR DOS SEUS INDICADORES TÉCNICOS OPERACIONAIS DE QUALIDADE	12
1. Harmonização da resposta analítica laboratorial. Cálculo da Incerteza máxima combinada de vários equipamentos.....	14
2. Caso particular de parâmetros de análise dependentes de outras magnitudes biológicas doseadas no laboratório (parâmetros de cálculo). Exemplo Fórmula de Friedewald LDL.....	15
2.1. Incerteza Máxima de Medição calculada através do SD máximo (2SD) da Fórmula de LDL Friedewald num dado laboratório	16
IV - AVALIAÇÃO DO RISCO CLÍNICO DOS DOSEAMENTOS EFETUADOS NUM LABORATÓRIO CLÍNICO.....	17
1. Avaliação do Risco Clínico no Laboratório e harmonização da resposta analítica.....	17
2. Cálculo da capacidade de deteção de alterações fisiopatológicas relevantes entre dois doseamentos consecutivos.....	19
3. Cálculo do número de amostras necessárias para determinar o ponto homeostático real de uma magnitude biológica	21
4. Cálculo da dispersão máxima de doseamento de uma magnitude biológica doseada no laboratório clínico	21
V - DEFINIÇÃO DA MÉDIA-ALVO DO MÉTODO DE DOSEAMENTO PARA UMA MAGNITUDE BIOLÓGICA.....	23
1. Definição da média-alvo de vários métodos de doseamento para uma mesma magnitude biológica - harmonização da resposta analítica laboratorial	24



VI - DEFINIÇÃO DO DESVIO PADRÃO DO MÉTODO DE DOSEAMENTO /EQUIPAMENTO: A PEDRA BASILAR DO PROCESSO DE OTIMIZAÇÃO PARA O MÉTODO DE DOSEAMENTO.....	25
1. Definição do Desvio Padrão obtido em vários equipamentos com o mesmo método de doseamento - harmonização da resposta analítica laboratorial	25
VII - PROCEDIMENTO DE OTIMIZAÇÃO DE CARTAS DE CONTROLO INTERNO DO LABORATÓRIO CLÍNICO.....	29
1- Capacidade de detetar alterações fisiopatológicas relevantes	30
2- Dispersão máxima de um doseamento.....	30
3- Número de amostras para determinar o ponto homeostático real do utente.....	31
VIII – CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
BIBLIOGRAFIA	37
APÊNDICE 1.....	39
APÊNDICE 2.....	44
APÊNDICE 3.....	47



I – INTRODUÇÃO

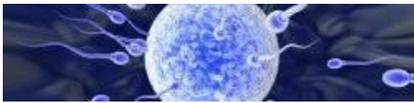
O Laboratório clínico deve criar mecanismos de avaliação da qualidade independentes, mensuráveis e contínuos, e assegurar a sua correta implementação, monitorização e aplicação de ações corretivas. Deve simultaneamente aperfeiçoar o sistema de controlo adotado, contribuindo assim para a melhoria da segurança do utente.

O cálculo da incerteza de medição, associado a qualquer valor quantitativo no laboratório clínico, é um requisito de qualidade da ISO 15189: 2014 ⁽¹⁾. Todavia, os resultados de um inquérito internacional realizado em janeiro de 2015 pela Fundação Westgard a laboratórios clínicos ⁽²⁾, mostram que menos de 40% dos laboratórios usam os requisitos de qualidade para monitorizar a sua incerteza de medição e apenas cerca de 32% definem requisitos de qualidade de uso clínico nos seus programas de controlo interno. Cerca de 52% dos laboratórios referem usar ainda os requisitos de qualidade segundo as especificações dos fabricantes de reagentes e amostras de controlo. Expressivos foram também os cerca de 51% de laboratórios que declaram sentir necessidade de apoio na definição dos seus requisitos de qualidade.

O presente documento serve de orientação à implementação de cartas de controlo interno, de acordo com a métrica da Incerteza de Medição, que substitui agora a métrica do Erro Total.

Resultante do uso da métrica da incerteza de medição, outra melhoria introduzida neste procedimento é a integração dos requisitos de qualidade clínicos para o laboratório, diretamente nas cartas de controlo de qualidade interna (CQI), que permitem assim assegurar a monitorização personalizada e a maior segurança dos seus utentes ⁽³⁾. O Documento de Consenso de Estocolmo de 1999 ⁽⁴⁾ e o Documento de Consenso de Milão de 2014 ⁽⁵⁾, que atualiza o de Estocolmo, definem a hierarquia dos requisitos de qualidade no laboratório clínico. De acordo com estes documentos, os requisitos de qualidade clínicos são considerados prioritários, seguidos dos requisitos constantes nas bases de dados de variabilidade biológica. Assim, através do método exposto no atual procedimento, é conferida “autoridade clínica”, com base no conhecimento científico atual, ao processo de otimização das cartas de CQI de qualquer laboratório médico.

As Normas de Orientação Clínica da Direção Geral da Saúde são emitidas de acordo com os Guias de Prática Clínica (GPC) Internacionais. Os GPC são sistematicamente avaliados pela “AGREE” ⁽⁶⁾, abaixo dos 50% nos indicadores de qualidade como a “Aplicabilidade” e “Rigor do desenvolvimento”, com o associado risco para o utente, como o demonstram vários estudos internacionais ^(7,8).



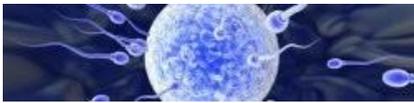
Os Laboratórios devem garantir a observância dos requisitos clínicos e/ou analíticos, referidos nas Normas de Orientação Clínica da DGS, que se encontrem direta ou indiretamente ligadas ao Laboratório, de forma a garantir o cumprimento do princípio base das Normas da DGS de maior segurança ao utente com a melhor eficácia produtiva.

Este procedimento apresenta também 3 ferramentas essenciais para avaliar o Risco de decisão Clínica no cumprimento dos requisitos operacionais de qualidade clínica (na forma de incerteza máxima de medição), dos Guias de Prática Clínica Internacionais ou das Normas de Orientação Clínica da DGS (NOC). O processo de avaliação do Risco Clínico, permite também adaptar os GPC ou as NOC às condições particulares de cada laboratório clínico, caso este não consiga cumprir com o requisito clínico inicial, para garantir a mesma qualidade clínica da resposta desse laboratório. Normalmente, os GPC ou as NOC não fornecem diretamente os dados operacionais de qualidade a cumprir pelo laboratório clínico. Por esse motivo, é necessário extrair esses dados através: **a)** do cálculo da capacidade de deteção de alterações fisiopatológicas relevantes (dados da monitorização clínica ou tratamento); **b)** do número de amostras necessárias para obter o ponto homeostático real do utente (dados de *cut-offs* de decisão clínica para diagnóstico ou tratamento); **c)** da dispersão máxima esperada (*cut-offs* de decisão clínica para diagnóstico ou terapêutica), para cada magnitude biológica.

Nos Apêndices 1 e 2, são apresentados 2 exemplos práticos da otimização das cartas de controlo interno. Para o colesterol total (Apêndice 1), a otimização das cartas de controlo é efetuada para duas situações práticas possíveis: no caso do laboratório clínico que consegue otimizar as suas cartas de controlo interno e cumprir com os requisitos clínicos patentes nas NOC 066/2011 “Prescrição de Exames Laboratoriais para Avaliação de Dislipidémias no Adulto”⁽⁹⁾ e NOC 005/2013 “Avaliação do Risco Cardiovascular SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)”⁽¹⁰⁾; e no caso do laboratório que não otimiza as suas cartas de controlo ou não consegue cumprir diretamente com os requisitos clínicos das referidas NOCs, mas que sabe quantificar o risco clínico que incorre.

O segundo exemplo prático, Apêndice 2, refere-se à otimização das cartas de controlo interno de um laboratório para a HbA1c, de forma a respeitar o requisito de qualidade analítico diretamente referido na forma de CV% máximo a cumprir na NOC 033/2011 “Prescrição e Determinação da Hemoglobina Glicada A1c”⁽¹¹⁾, comparando-o com o laboratório que não otimiza a suas cartas de controlo interno.

No Apêndice 3, são apresentados 4 exemplos de implementação de comentários qualitativos automatizados que conferem mais-valia ao relatório final dos doseamentos da HbA1c, para laboratórios com os seus programas de controlo de qualidade internos implementados com as Incertezas Máximas de 2%, 2,6%, 4% e 7%, respetivamente, na sua avaliação e adaptação à NOC 052/2011 “Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes *Mellitus* Tipo 2 no Adulto”⁽¹²⁾.



II – INCERTEZA DE MEDIÇÃO VS ERRO TOTAL

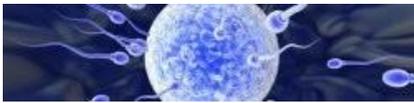
O sistema métrico do Erro Total no laboratório clínico nasceu com o Dr James Westgard nos anos 70 do século passado, numa altura em que os laboratórios efetuavam, por norma, os doseamentos dos seus utentes em duplicado⁽³⁾. Nesse período o laboratório centrava-se mais sobre si próprio, concentrado em avaliar e comparar a exatidão e a precisão das suas medições, com os outros laboratórios. Desse modo confiava-se que quanto mais preciso e exato fosse o método, mais útil seria para o utente ⁽³⁾. Nestes anos, os laboratórios não possuíam um segundo método/equipamento para confirmar os resultados, e assumiam que os seus utentes eram sempre avaliados (monitorizados e diagnosticados) no mesmo local, pelo mesmo médico, e pelo mesmo equipamento/método de doseamento. A métrica do Erro Total também é indicada para efetuar comparações de desempenho entre métodos diferentes de doseamento, sendo usada como ferramenta de atribuição de rankings/posições de comparação analítica entre os diferentes laboratórios ou de comparação com os requisitos de qualidade analítica expressos na forma de Erro Total ^(3, 13, 14, 15).

No laboratório do século XXI, os doseamentos são feitos de forma única (mesmo quando repetidos para confirmação de resultados críticos, são efetuados geralmente num segundo equipamento, deixando de ser um duplicado de cada equipamento como era comum no laboratório do século passado). Por esse motivo o laboratório moderno necessita saber qual a incerteza associada a cada medição/doseamento que efetua ^(1, 3). Esta análise implica conhecer a contribuição do erro sistemático (*bias*) e do erro aleatório, numa única métrica que quantifique a incerteza de medição de cada doseamento efetuado.

A expressão dos doseamentos em química clínica, hematologia e imunologia, na forma de incerteza, pretende ajudar o utilizador dos resultados do laboratório a tomar uma decisão informada (e personalizada para cada utente) do impacto de cada doseamento, podendo inferir se um tratamento teve, ou está a ter, um efeito quantitativo relevante^(3, 16, 17).

Atualmente o laboratório clínico assume cada vez mais a responsabilidade de se concentrar na perspetiva e necessidades do utilizador final dos seus dados. A métrica da incerteza de medição permite descrever tanto a *performance* do método ou do sistema de doseamento, como o impacto clínico ou contribuição de cada doseamento individual, quer na forma de comparação entre dois resultados do mesmo utente (monitorização personalizada) quer comparando um resultado com um valor de decisão clínica (*cut-off* clínico ou de tratamento) que por definição é sem incerteza^(3, 16, 17, 18).

O laboratório hospitalar possui também vários métodos/equipamentos no mesmo espaço físico, ou distribuídos por unidades laboratoriais em vários hospitais que supostamente podem servir os mesmos utentes em situações, tempos e locais diferentes (episódio de urgência, consulta de rotina, internamento hospitalar no mesmo hospital ou entre hospitais do mesmo grupo/centro hospitalar). Esses utentes necessitam de ser tratados como se estivessem a ser monitorizados pelo mesmo equipamento / método



para a mesma magnitude biológica. Também no caso do laboratório privado, quer tenha mais do que um equipamento para a mesma magnitude biológica, quer esteja integrado num grupo empresarial, existe a preocupação da manutenção de um registo único do utente.

Para além disso, projetos como a Plataforma de Dados de Saúde - PDS, desenvolvido pela CIC - Comissão para Informatização Clínica e pela SPMS - Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, EPE, concentram registos personalizados de saúde de cada utente em Portugal, incluindo os diversos resultados de análises dos diferentes laboratórios clínicos utilizados pelo utente (hospitais, centros de saúde, laboratórios privados), tal como exigido pela Portaria 126-2018 que pretende eliminar repetições ou duplicações desnecessárias nos MCDT, pressionam no sentido da harmonização da resposta laboratorial.

Assim, através da aplicação da métrica da incerteza de medição no laboratório clínico e independentemente dos laboratórios do mesmo grupo empresarial, centro hospitalar ou diversos laboratórios independentes aos quais recorre um utente ao longo do tempo, torna-se tecnicamente possível tratar os dados obtidos nos diversos analisadores como se o utente estivesse a ser monitorizado pelo mesmo equipamento ou método para a mesma magnitude biológica e no mesmo local, permitindo uma monitorização personalizada do estado do utente.

A diferença entre a métrica do Erro Total e a da Incerteza de Medição, reside na forma como tratam o erro sistemático (*bias*). A figura 1 mostra como o erro sistemático e o erro aleatório são integrados na métrica da incerteza de medição.

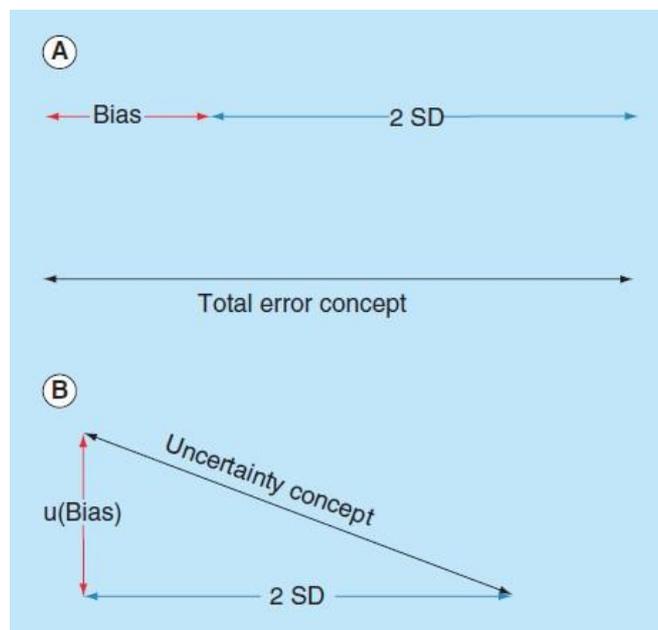
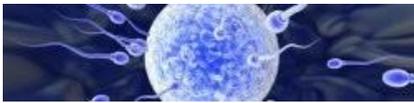


Figura 1 - Componentes de incerteza combinados. **A** - Conceito do Erro Total, com adição linear dos erros sistemáticos e aleatórios. **B** - Conceito da incerteza, integra as duas componentes como variantes do teorema de Pitágoras (In "Bias in clinical chemistry", Bioanalysis (2014) 6(21), 2855–2875, Elvar Theodorsson, Bertil Magnusson & Ivo Leito).



Mais do que quantificar duas variáveis diferentes, como no caso do Erro Total ($\text{Erro Total} = \text{Bias} + 2 \times \text{CV}$) em que obtemos uma métrica que varia com o tempo entre doseamentos, na perspectiva da incerteza de medição, os erros sistemático e aleatório são integrados numa única variável, que ao fim de algum tempo mantém-se estável para cada doseamento e expressa-se através da seguinte fórmula $\text{IM} = k \times \text{CV}\%$, sendo k um fator de confiança a atribuir à incerteza de medição^(3,18,19).

A incerteza expandida de medição expressa-se através da fórmula $\text{IM} = 2 \times \text{CV}\%$, em que o fator $k=2$, confere 95% de confiança ao valor obtido da incerteza de medição^(3,18,19). Assim, quando implementamos a incerteza expandida de medição diretamente nas cartas de controlo de qualidade interno de um laboratório, com regras simples de exclusão, garantimos essa incerteza de medição para a totalidade dos doseamentos efetuados no laboratório, com 95% de confiança^(3,19).

Nesse caso, a incerteza expandida de medição pode ser referida como a incerteza máxima de medição permitida para todos os doseamentos efetuados num laboratório clínico (com 95% de confiança). Por esse motivo, ao longo deste documento, a incerteza expandida de medição é referida como incerteza máxima de medição e pode assumir muitas vezes a expressão simplificada de $\text{CVA}\%$ (referente a $2 \times \text{CV}\%$ médio do laboratório), de forma a simplificar a expressão de outras fórmulas de cálculo que surgem mais a frente.

A figura 2 mostra-nos que após um determinado tempo de avaliação, é fixado para cada doseamento a incerteza total máxima (acima e abaixo da média alvo), resultante das contribuições do erro aleatório e dos erros sistemáticos, pois com o tempo, o erro sistemático comporta-se como um erro aleatório.

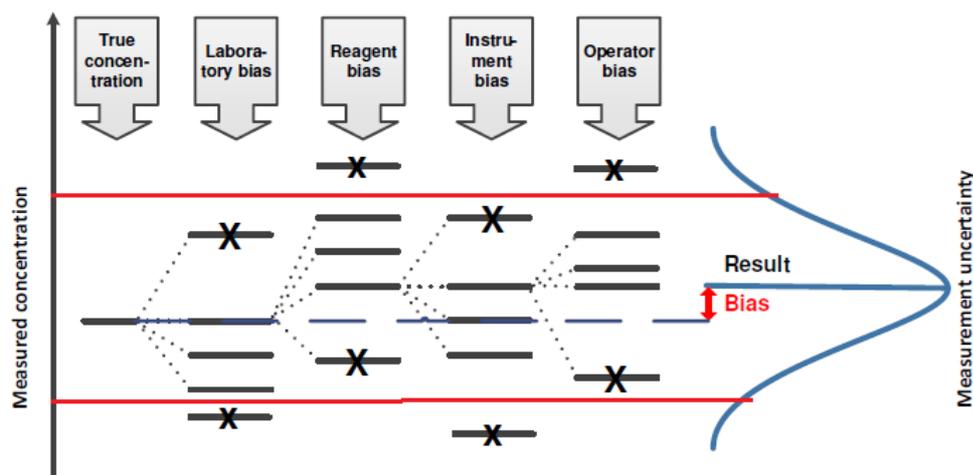
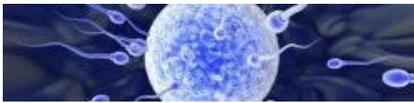


Figura 2 - Componentes de incerteza combinados: Com o tempo, o erro sistemático (bias) não corrigido, possui um comportamento equivalente ao do erro aleatório, podendo ser contabilizado de forma integrada como se fosse um erro aleatório, dentro do limite de incerteza máxima definida (retas a vermelho). Os erros sistemáticos fora dos limites são eliminados (Adaptado de “Bias in clinical chemistry”, Bioanalysis (2014) 6(21), 2855–2875, Elvar Theodorsson, Bertil Magnusson & Ivo Leito).



Assim, se o *bias* (conhecido ou não, eliminável ou não) é clinicamente irrelevante, isto é, encontra-se dentro dos limites definidos como aceitáveis para a rotina de trabalho (retas a vermelho na figura 2), podemos integrá-lo na incerteza da medição e aceitá-lo como componente do erro máximo admissível pelo laboratório.

No entanto, se o *bias* é clinicamente relevante (sempre que ultrapassar os limites definidos, exemplo das retas a vermelho na figura 2), este deve ser corrigido ou eliminado (através da alteração de procedimentos do operador, da resolução do problema técnico do equipamento/método, da recalibração adequada, mudança de lote de reagente/calibrador, reengenharia de curvas de reação, substituição do método, etc.).

III - CÁLCULO DA INCERTEZA MÁXIMA DE MEDIÇÃO DO LABORATÓRIO A PARTIR DOS SEUS INDICADORES TÉCNICOS OPERACIONAIS DE QUALIDADE

Com a introdução da métrica da Incerteza de Medição nos processos Internacionais de Acreditação dos laboratórios médicos (ISO 15189:2012) e posteriormente também nos processos de certificação Nacional dos Laboratórios Médicos Portugueses (ISO 15189:2014), os laboratórios passaram a estar obrigados a saber determinar a incerteza média de medição dos seus doseamentos. A ISO está a implementar um novo guia prático de determinação da incerteza de medição no laboratório clínico (ISO/NP TS 20914 *Medical Laboratories – Practical Guide for the measurement of measurement uncertainty*). Neste momento, o método mais usado no cálculo da incerteza de medição no laboratório clínico é o obtido através dos programas de controlo interno da qualidade^(3,18, 19).

Qualquer Programa de controlo de qualidade interno (PCQI) tem como base as cartas de controlo de qualidade interno implementadas no laboratório clínico. Ao fim de algum tempo (3, 6 ou 12 meses) os dados de CV obtidos nas cartas de controlo interno da qualidade indicam a incerteza de medição resultante de todos os componentes de incerteza do processo analítico (lotes diferentes de calibradores, reagentes e consumíveis, diferentes operadores e diferentes condições ambientes da rotina habitual de trabalho no laboratório).

A Média-Alvo (M), o Desvio Padrão (SD) e o Coeficiente de Variação ($\%CV = (SD/M) \times 100$)^(14,15), são facilmente obtidos a partir dos gráficos de Levey-Jennings. Quando conhecemos a regra de exclusão em uso nesse laboratório, a média-alvo e o desvio padrão traduzem a qualidade com que o laboratório está a admitir/aceitar trabalhar, sendo por isso denominados neste procedimento de “indicadores operacionais técnicos de qualidade”.

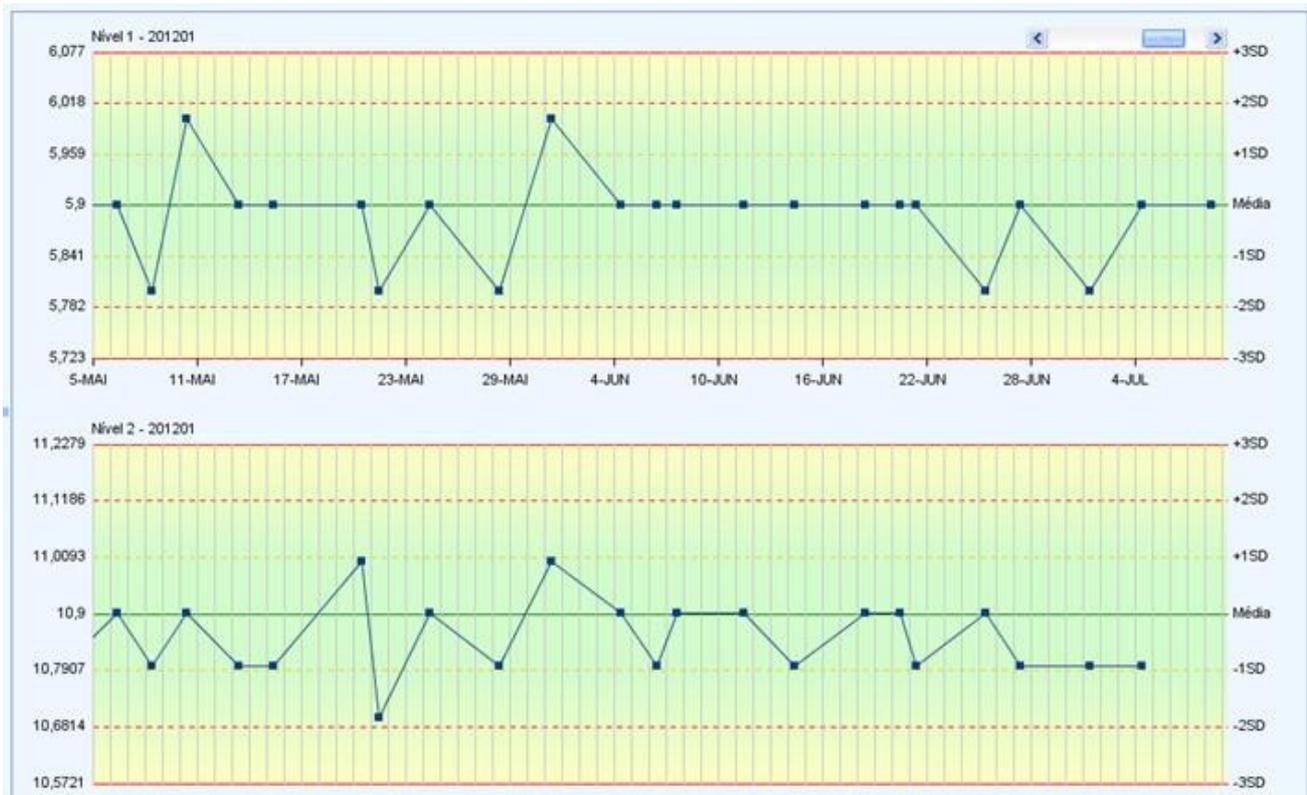
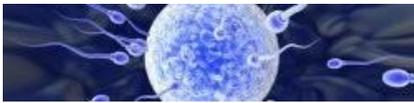


Figura 3 - Gráficos de controlos de qualidade interna para o doseamento da HbA1c do equipamento HA-8160 da A. Menarini diagnostics, das amostras de controlo interno de qualidade de nível 1 e nível 2 (ambas do lote de controlos da mesma casa comercial número 201201). Os tracejados a vermelho definem o limite máximo de incerteza analítica (erro aleatório e erro sistemático, na forma de incerteza máxima de medição $IM_{\text{máx}}(2 \times CV\%) = 2\% \Leftrightarrow 2 \times CV\% = 2\% \Leftrightarrow CV = 1\%$) permitida para cada nível de controlo e que correspondem a um CV máximo <2%, quando usada a regra de controlo Westgard 1/2s. Estes gráficos mostram um programa de controlos internos que respeita o requisito de qualidade da NOC DGS 033/2011, como o descrito no exemplo prático do Apêndice 2.

No exemplo da figura 3, o gráfico de controlo nível 1 tem definido a média-alvo para 5,9% HbA1c, com um desvio padrão de 0,059% o que perfaz um

$$CV = (0,059/5,9) \times 100 = 1\% \text{ (CV de 1 SD)}$$

Como a regra de exclusão está definida para 1/2s (exclusão perante um desvio de 2SD ou mais), então o CV% máximo definido para esta carta de controlo representa a incerteza máxima de medição permitida no laboratório e é tal que $CV_{\text{máx}} < 2\%$ (note-se que quando $CV = 2\%$, a regra de exclusão do controlo é aplicada e as ações corretivas ativadas), o que nos indica que esta carta de controlo interno respeita o requisito de qualidade intralaboratorial definido na NOC da Hemoglobina Glicada, ou seja, $CV_{\text{máx}} \text{ intralaboratorial} < 2\%$ ⁽⁶⁾.



1. Harmonização da resposta analítica laboratorial. Cálculo da Incerteza máxima combinada de vários equipamentos.

A harmonização da resposta laboratorial define-se como a capacidade do laboratório clínico obter o mesmo grupo de resultados para uma mesma magnitude biológica (dentro de limites clinicamente aceitáveis) e a mesma interpretação, independentemente do tempo, local, número de repetições e equipamentos em que é doseada a amostra biológica⁽²⁰⁾.

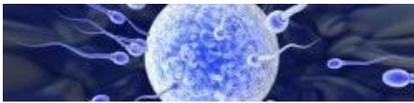
A harmonização da resposta laboratorial pressupõe a harmonização de todas as fases do processo laboratorial (pré-analítica, analítica e pós-analítica). Embora se assuma que os processos pré-analíticos estão padronizados (preparação dos utentes e regras de colheitas e transporte de amostras biológicas) e também os processos pós-analíticos cada vez mais padronizados (reporte preferencial dos resultados nas unidades internacionais e reforço do modo de reporte laboratorial através das indicações das NOC, GPC, ISO 15189 e ISO 9001), é na fase analítica que surgem as maiores discrepâncias entre resultados de equipamentos e métodos analíticos, quer supostamente idênticos quer diferentes e muitas vezes ainda não padronizados entre si, para uma mesma magnitude biológica.

Podem ser efetuados dois tipos de ajustes com os diferentes equipamentos que doseiam a mesma magnitude biológica, de forma a garantir uma resposta harmonizada entre todos os equipamentos ⁽³⁾:

- a) Ajuste primário (apenas possível para equipamentos supostamente idênticos da mesma casa comercial e desde que o erro sistemático entre os equipamentos/métodos permita cumprir com os requisitos de incerteza máxima de doseamento definidos pelo laboratório);
- b) Ajuste secundário. É usado primariamente entre equipamentos e métodos diferentes e de diferentes modelos/fabricantes. Apesar de cientificamente validado e usado nos países escandinavos na avaliação dos métodos POCTs (por imposição legal), esta metodologia levanta, no entanto, algumas questões à luz da legislação IVD da União Europeia e da FDA Americana, quanto à responsabilidade na rastreabilidade dos diferentes métodos de doseamento (fabricantes de reagentes), pelo que não é abordada nesta versão do procedimento de otimização de cartas de controlo interno.

Decorrem ações junto das autoridades competentes europeias e americanas no sentido de admitir este tipo de procedimento de ajuste entre métodos analíticos diferentes. Ocorrendo alteração da moldura legal, este tipo de ajuste será incluído neste procedimento.

No procedimento de ajustamento primário, para cada magnitude biológica doseada nos vários equipamentos do mesmo laboratório ou de vários laboratórios do centro hospitalar ou grupo laboratorial privado para um mesmo método ou equipamentos idênticos, podemos determinar a



incerteza máxima de medição (combinada) dos vários equipamentos, combinando a incerteza de medição de todos os componentes de incerteza analítica de todos os equipamentos ao mesmo tempo como se de um único equipamento se tratasse.

A figura 4 mostra-nos graficamente como podemos combinar a incerteza máxima de medição dos vários equipamentos que doseiam uma mesma magnitude biológica, numa carta de controlo interno da qualidade.

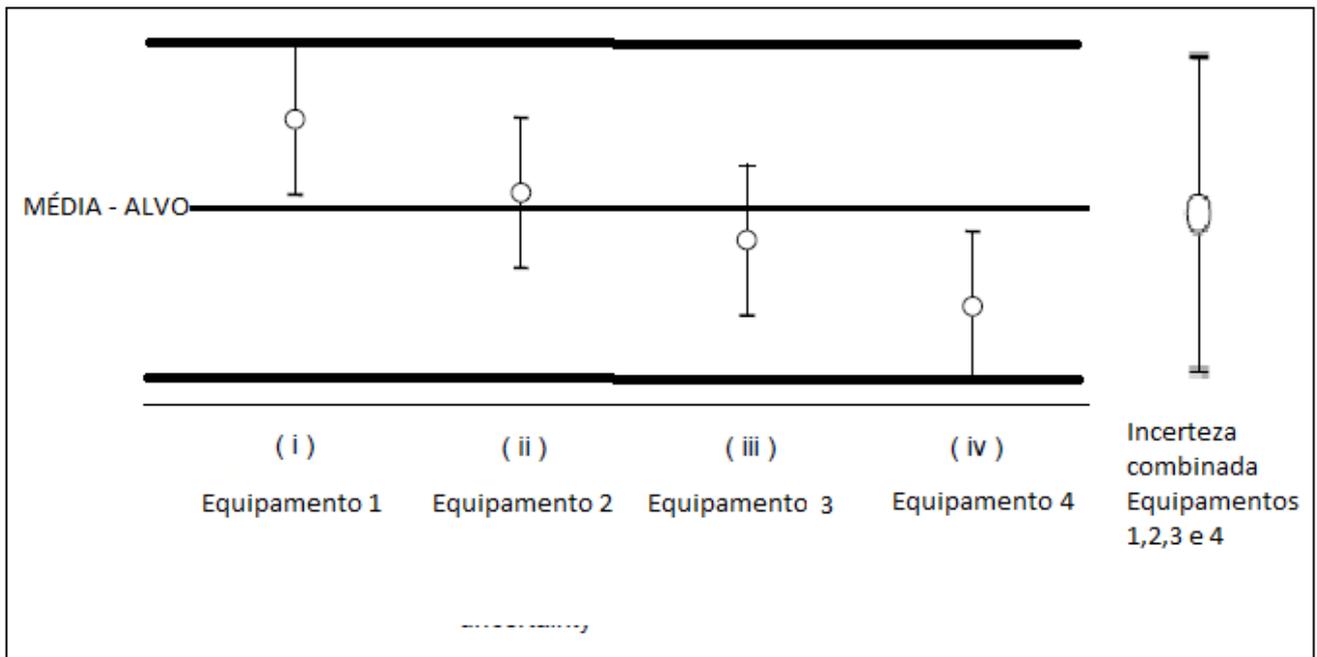
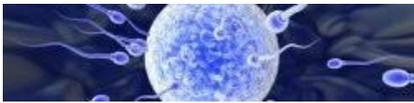


Figura 4 - Exemplo de ajustamento primário entre equipamentos idênticos: Carta de controlo interno da qualidade com os novos limites combinados de vários equipamentos. A incerteza máxima de medição permitida nas cartas de controlo interno para cada um dos equipamentos 1,2,3 e 4, que doseiam uma mesma magnitude biológica de um grupo laboratorial ou centro hospitalar, pode ser combinada de forma a definir uma nova carta de controlo de qualidade interno que tenha como limites a incerteza máxima de medição que combine todos os erros sistemáticos e aleatórios dos 4 equipamentos. (Adaptado de “Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement”, Eurachem, CITAC, 3rd Ed., 2012)

2. Caso particular de parâmetros de análise dependentes de outras magnitudes biológicas doseadas no laboratório (parâmetros de cálculo). Exemplo Fórmula de Friedewald LDL

No caso particular de parâmetros de cálculo dependentes de outros parâmetros doseados pelo laboratório, como a Fórmula de Friedewald para o cálculo da LDL, usa-se o cálculo combinado da incerteza de medição dos vários componentes da Fórmula de Friedewald, segundo o método referido



no "Appendix C: Combining Uncertainty Components" da referência bibliográfica 18 ("Uncertainty of Measurement in Quantitative Medical Testing. A Laboratory Implementation Guide").

Sendo assim, o valor obtido de CV máximo para o LDL colesterol é feito através da fórmula tradicional de cálculo do $CV = (SD/M) \times 100$, com determinação direta do desvio padrão total equivalente ao máximo permitido pela Regra de exclusão implementada (neste exemplo assumimos a regra de exclusão 1/2s, exclusão para lá de 2 SD), para ambos os níveis de controlo de qualidade de cada uma das magnitudes biológicas, combinadas na fórmula de Friedewald:

2.1. Incerteza Máxima de Medição calculada através do SD máximo (2SD) da Fórmula de LDL Friedewald num dado laboratório

Fórmula Friedewald em mmol/L:

$$LDL = Col - HDL - (Trig/2,22)^{(9)}$$

O valor da média-alvo equivalente (MLDL) é dado pela equação:

$$MLDL = MCol - MHDL - M (Trig/2,22)$$

Fórmula de cálculo combinado da imprecisão:

$$(SD \text{ max LDL})^2 = (SD \text{ max Col})^2 + (SD \text{ max HDL})^2 + (SD \text{ max Trig}/2,22)^2$$

(referência bibliográfica 18 - Appendix C)

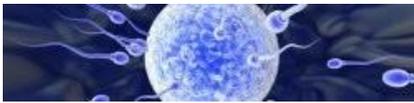
Exemplo de um Controlo Nível 1

$$(SD \text{ max LDL})^2 = (0,09875)^2 + (0,0451)^2 + (0,033/2,22)^2 \Rightarrow SD \text{ max LDL} = \underline{0,118} \text{ para } MLDL = MCol - MHDL - M (Trig/2,22) = 3,95 - 0,82 - (1,65/2,22) = \underline{2,387} \text{ LOGO: CV max} = \underline{4,94\%}$$

Exemplo de um Controlo Nível 2

$$(SD \text{ max LDL})^2 = (0,1905)^2 + (0,0891)^2 + (0,079 / 2,22)^2 \Rightarrow SD \text{ max LDL} = \underline{0,2246} \text{ para } MLDL = MCol - MHDL - M (Trig/2,22) = 7,62 - 1,62 - (3,94/2,22) = \underline{4,22} \text{ LOGO: CV max} = \underline{5,3\%}$$

Conclusão: O CV máximo que corresponde a incerteza máxima de medição para o LDL calculado é CV max=5,3% (o maior CV dos dois níveis de controlo).



IV - AVALIAÇÃO DO RISCO CLÍNICO DOS DOSEAMENTOS EFETUADOS NUM LABORATÓRIO CLÍNICO

1. Avaliação do Risco Clínico no Laboratório e harmonização da resposta analítica.

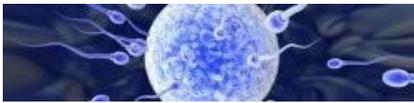
Em 2017, 4 Sociedades Científicas Espanholas, que possuem Programas de Avaliação Externa da Qualidade (PAEQ), definiram o Erro Mínimo de Consenso admissível para várias magnitudes biológicas doseadas no laboratório clínico, com base no estado da arte observado nesse ano para os laboratórios da península ibérica participantes nos seus PAEQ ⁽²¹⁾. Este documento pode ser usado como informação atualizada do estado da arte atual nos países europeus, dada a natureza estreita do mercado europeu no laboratório clínico. Um estudo independente a partir desse documento demonstrou que apenas 26 parâmetros de doseamento possuem um estado da arte que permite o “ruído analítico” seja inferior ao “ruído biológico intraindividual” e por isso clinicamente seguro na monitorização personalizada dos utentes⁽³²⁾. O mesmo estudo revela que o estado da arte de outros 57 parâmetros de doseamentos possui “ruído analítico” superior ao “ruído biológico intraindividual” e por isso impróprio para a monitorização personalizada do utente⁽²²⁾.

Esses são alguns dos dados que reforçam a necessidade da análise do risco como uma componente essencial da implementação dos programas de CQI e é competência do laboratório clínico quantificar o risco admitido nos seus métodos de doseamento ⁽²³⁾.

Estamos perante uma avaliação do risco clínico quando quantificamos o impacto do risco admitido pelo laboratório, diretamente nas decisões clínicas.

Na medicina laboratorial, a avaliação do Risco Clínico de um doseamento deve compreender todas as fases envolvidas no processo do laboratório clínico: **Pré-analítica** (através do conhecimento da variabilidade biológica esperada para cada magnitude biológica e assumindo que todos os procedimentos de colheita, manuseamento e transporte das amostras são cumpridos de igual forma para todos os utentes); **Analítica** (através do conhecimento da incerteza máxima de medição permitida no laboratório e assumindo que todos os procedimentos de operação são cumpridos para todas as amostras de todos os utentes e que são detetados todos os interferentes do doseamento) e **Pós-Analítica** (correlacionando os dados de variabilidade biológica, com os dados da incerteza máxima de medição, confrontando-os com os requisitos clínicos e o seu impacto nos utentes).

Na base da avaliação pré-analítica do Risco Clínico de um doseamento, está o conhecimento da variabilidade biológica. Por exemplo, sabendo que a variabilidade biológica intraindividual conhecida para a Prolactina plasmática é de 39,2% e que diminui para 23,3% quando determinada em amostras séricas, o laboratório consegue diminuir em quase 50% o risco da decisão clínica do doseamento da



prolactina associada à variabilidade pré-analítica, se eleger as amostras séricas para o doseamento da prolactina.

A avaliação do Risco Clínico na fase analítica do laboratório, depende diretamente da incerteza máxima de medição permitida no programa de CQI do laboratório.

Desde o início do século XXI sabe-se que o “ruído analítico deve ser preferencialmente inferior ao ruído biológico”⁽²⁴⁾. Também os estudos de variabilidade biológica recentes demonstram que devem ser usados os dados de variabilidade biológica mais restritos, quando usados como requisitos de qualidade⁽²⁵⁾. Como a variabilidade biológica intraindividual é normalmente inferior e mais restrita do que a variabilidade biológica interindividual ⁽²⁶⁾, sempre que definimos a incerteza máxima de medição de doseamento de uma magnitude biológica (ruído analítico) como inferior à variabilidade biológica intraindividual da referida magnitude biológica, “a prestação do laboratório é a adequada para o seguimento do utente” ⁽²⁴⁾, isto é, o laboratório garante a melhor segurança clínica na monitorização individualizada do utente. Por esse motivo, essa serve de regra base na definição preferencial da incerteza máxima de medição de um doseamento a implementar num Programa de Controlo Interno da Qualidade (CQI), caso seja tecnicamente possível alcançar no laboratório e posteriormente avaliasse o risco de decisão clínica nessas condições de qualidade analítica de trabalho.

Quando a incerteza máxima de medição ($2xCV$), definida num CQI de um laboratório clínico, é inferior à variabilidade biológica intraindividual (CV_i), obtemos a equação $2xCV < CV_i \Leftrightarrow CV < 0,5xCV_i$. A equação $CV < 0,5 x CV_i$, representa precisamente o requisito desejável de qualidade analítica segundo os requisitos de Variabilidade Biológica definidos internacionalmente ^(2, 26, 27). Nessas condições, sempre que definimos a incerteza expandida de medição como sendo a incerteza máxima de medição permitida no laboratório, diretamente nas cartas de controlo interno do PCQI, quando aplicada uma regra simples de exclusão $1/2s$ ou $1/3s$ para delimitar $2xCV$, e é tal que $2xCV < CV_i$, por definição da incerteza expandida de medição, garantimos, com 95% de confiança, que todos os doseamentos efetuados no laboratório a todos os utentes, encontram-se com variação analítica abaixo da variação biológica intraindividual e portanto com o menor risco de decisão clínica (na monitorização e diagnóstico).

Note-se ainda que se for $CV < 0,5CV_i$, a monitorização personalizada pode detetar uma tendência de melhoria ou agravamento fisiológico do utente que ainda não se evidencia clinicamente e que, se permanecer nesse sentido, irá manifestar-se depois clinicamente numa melhoria ou agravamento da condição do paciente.

Dessa forma o laboratório antecipa qual vai ser a informação clínica esperada para o utente.

No entanto, nem todos os laboratórios conseguem garantir tecnicamente que o seu ruído analítico seja inferior ao ruído biológico intraindividual. Como consequência, se por exemplo um programa de CQI para a HbA1c permite uma incerteza máxima de medição que ultrapassa a variabilidade biológica



intraindividual da HbA1c (1,85%), aumenta o peso da fase analítica no cálculo da incerteza total associada à medição da HbA1c e aumenta proporcionalmente o risco da decisão clínica (no diagnóstico ou monitorização).

No processo da avaliação do Risco Clínico na fase pós-analítica de um método de doseamento no laboratório clínico, os indicadores técnicos operacionais de qualidade definidos no laboratório (incerteza máxima de medição permitida pelo laboratório), são confrontados com o seu impacto clínico direto no utente, em conjunto com os dados da variabilidade biológica, na forma de: a- deteção de alterações fisiopatológicas relevantes; b- dispersão máxima de doseamento; c- número de amostras necessárias para detetar o ponto homeostático real do utente.

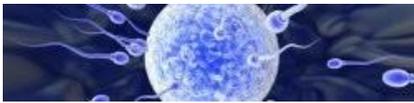
A avaliação final do Risco Clínico de um método de doseamento no Laboratório Clínico, depende dos requisitos clínicos de qualidade, derivados das NOC da DGS ou dos GPC. Esses requisitos são considerados como os de maior peso hierárquico pelo Consenso de Milão⁽⁵⁾.

As NOC ou os GPC definem procedimentos clínicos (por exemplo, o número de observações ou amostras biológicas necessários antes de definir um diagnóstico ou iniciar um tratamento, como na NOC 066-2011⁽⁹⁾ que define que devem ser efetuados dois doseamentos de colesterol total, espaçados 4 semanas entre si), ou contêm indicadores de *cut-offs* de decisão clínica (por exemplo na definição de um diagnóstico de Diabetes *Mellitus*, com o valor de HbA1c=7%, como referido na NOC 033-2011⁽¹¹⁾), ou ainda contêm objetivos de tratamento e monitorização terapêutica (por exemplo, uma redução \geq 50% do valor basal do c-LDL, quando o valor alvo não pode ser atingido em doentes com risco cardiovascular muito elevado – NOC 066-2011, ou ainda por exemplo uma redução de HbA1c inferior a 1% na adição de um terceiro antidiabético oral no tratamento farmacológico do adulto DM2 – NOC 052/2011⁽¹²⁾).

Estes podem ser convertidos em requisitos operacionais de qualidade clínica para o laboratório, quando conhecemos as respetivas fórmulas.

Os requisitos de qualidade clínica que se obtêm através das NOC ou GPC, são necessários para comparar a eficácia clínica entre o programa de controlo interno da qualidade existente no laboratório e o programa de CQI proposto através da otimização das cartas de CQI, incluindo para um programa de CQI da harmonização da resposta analítica laboratorial para dois ou mais equipamentos que doseiam a mesma magnitude biológica de um laboratório, grupo laboratorial ou centro hospitalar.

O processo de harmonização da resposta analítica laboratorial implica definir o mesmo risco de decisão clínica com as mesmas: capacidade de deteção de alterações fisiopatológicas relevantes; dispersão máxima de doseamento; número de amostras necessárias para detetar o ponto homeostático real do utente, calculados para o conjunto dos vários equipamentos que doseiam a mesma magnitude biológica de um laboratório, grupo laboratorial ou centro hospitalar.



2. Cálculo da capacidade de deteção de alterações fisiopatológicas relevantes entre dois doseamentos consecutivos

A fórmula do cálculo da capacidade de deteção de alterações fisiopatológicas relevantes entre dois doseamentos consecutivos, para alterações unilaterais significativas (só aumento ou só diminuição, com 95% de confiança) é ^(18, 27, 28, 29, 30):

$$\Delta\text{-Check} = 2,33 \times \sqrt{(CV_a^2 + CV_b^2)}$$

Sendo CV_a a incerteza máxima permitida pelo laboratório ($CV_a\% = 2 \times CV\%$), com 95% de confiança, e CV_b a variabilidade biológica intraindividual conhecida para a magnitude biológica em estudo.

O Consenso de Milão define como modelo 1.b de requisitos de qualidade laboratorial, os requisitos obtidos por simulação ou cálculo do impacto no doente.

Por exemplo, podemos usar a fórmula de cálculo da deteção de alterações fisiopatológicas relevantes, para avaliar qual o impacto da incerteza máxima de medição permitida pelo laboratório, na capacidade de deteção de alterações fisiopatológicas relevantes, para todos os utentes doseados nesse laboratório (com 95% de confiança).

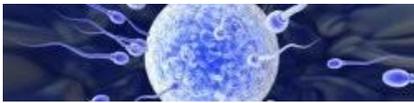
Para isso, devemos considerar que o CV_a da fórmula do Δ -Check seja tal que $CV_a =$ Incerteza Máxima de medição permitida pelo laboratório e que é $CV_a = 2 \times CV_{\text{laboratório}}$.

Como nota de relevo, podemos constatar que a fórmula de cálculo de deteção de alterações fisiopatológicas relevantes também é útil para ser implementada como regra de ativação de comentários qualitativos que adicionam valor acrescentado aos doseamentos quantitativos, como referido no exemplo da adaptação da NOC 052/2011 “Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes *Mellitus* Tipo 2 no Adulto” no Apêndice 3 deste documento.

Para além disso, esta fórmula também pode ser usada para a validação automática dos resultados, ao travar a validação automática de resultados de utentes com alterações fisiopatológicas relevantes, em relação ao seu histórico, e que devem ser confirmados pelo especialista de laboratório antes de serem validados.

Exemplo:

Cálculo da capacidade de deteção de alterações fisiopatológicas relevantes entre dois doseamentos consecutivos de HbA1c, garantidos pela NOC 033/2011 ⁽¹¹⁾:



Considerando o CV intralaboratorial para a HbA1c permitido pela referida NOC como a incerteza máxima permitida pelo laboratório, temos $CV_{max} < 2\%$. Assumindo que $CV_{max}=2\%$ representa o valor infinitamente perto mas inferior a 2%, obtemos $CV_{max} = 2\%$. Considerando também o CV_b (variabilidade biológica intraindividual HbA1c) = 1,85% ⁽²⁷⁾, obtemos:

$$\Delta\text{-Check} = 2,33 \times \sqrt{(2^2+1,85^2)} = 6,35\%$$

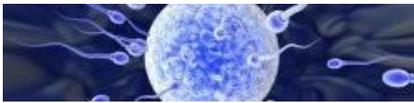
Assim, todos os laboratórios que conseguem implementar nas suas cartas de CQI a incerteza máxima de medição que respeite o requisito analítico definido na NOC 033/2011 para todos os seus doseamentos, com 95% de confiança garantem que é detetada uma alteração fisiopatológica relevante entre dois doseamentos consecutivos para todos os seus utentes, quando a diferença entre os dois doseamentos ultrapassa a amplitude de 6,35% (por exemplo, quando um utente passa de 7% de HbA1c para 7,45%, o laboratório garante estarmos perante uma subida fisiopatológica relevante da HbA1c para este utente, que é diretamente proporcional ao aumento do risco da condição clínica neste utente).

3. Cálculo do número de amostras necessárias para determinar o ponto homeostático real de uma magnitude biológica.

A fórmula de cálculo do número de amostras necessárias para obter um valor cerca de D% perto do valor homeostático real de qualquer utente é ^(18, 27, 28, 29):

$$n = \left[Z \times \frac{\sqrt{(CV_a^2 + CV_b^2)}}{D} \right]^2$$

onde n é o número de amostras necessárias para obter um valor D% perto do ponto homeostático real do utente, com uma probabilidade dependente da confiança Z (normalmente $Z=1,96$, para 95% de confiança, para uma distribuição bilateral), CV_a é a incerteza máxima de medição permitida no laboratório e CV_b é a variabilidade biológica intraindividual conhecida para a magnitude biológica em estudo.



4. Cálculo da dispersão máxima de doseamento de uma magnitude biológica doseada no laboratório clínico

Também a dispersão máxima de um doseamento depende da contribuição não só da incerteza de medição máxima permitida pelo laboratório, como também da variabilidade biológica intraindividual conhecida para a magnitude biológica em estudo.

Assim, da fórmula anterior obtemos a seguinte fórmula de dispersão de cada doseamento (fórmula anterior para $n=1$):

$$D = 1,96x \sqrt{(CV_a^2 + CV_b^2)}$$

Em que D é a dispersão resultante de um único doseamento de um método com a incerteza máxima de medição CV_a e a variabilidade biológica CV_b da magnitude biológica em estudo, com 95% probabilidade.

Exemplo:

Cálculo do número de amostras necessárias para determinar o ponto homeostático real da HbA1c, e respetiva dispersão máxima de cada doseamento, segundo os requisitos patentes na NOC 033/2011.

Sabendo que a variabilidade biológica intraindividual para a HbA1c é $CV_b=1,85\%$ ⁽²⁶⁾, temos que:

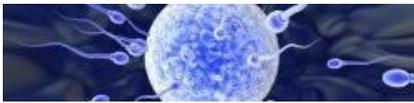
$$n = 2 \Leftrightarrow 2 = [1,96 \times \sqrt{(2^2 + 1,85^2)}/D]^2 \Leftrightarrow D = 3,78\%$$

onde $n = 2$ é o número de amostras necessárias para obter um valor $D = 3,78\%$ perto do ponto homeostático real, com uma probabilidade dependente da confiança $Z = 1,96$ para 95% de confiança. Assim, quando é feito um segundo doseamento da HbA1c no laboratório médico, para obter a confirmação do diagnóstico de Diabetes *Mellitus* (como requerido pela Norma 033/2011), obtemos uma média do valor de HbA1c dos dois doseamentos, que se encontra cerca de 3,78% perto do valor homeostático real do utente, e esse facto é decisivo para reduzir ao mínimo o risco do diagnóstico clínico. Por exemplo, se com dois doseamentos obtemos uma média de 7%, o valor homeostático real do utente encontra-se entre 6,74% - 7,26% para a HbA1c.

A dispersão máxima de um doseamento de HbA1c efetuado num laboratório clínico que cumpra os requisitos da Norma (CV HbA1c máximo = 2%) é determinada do seguinte modo:

Para uma probabilidade de 95% temos a

$$\% \text{ dispersão} = \pm 1,96 \sqrt{[CV_a^2 + CV_b^2]} = \pm 1,96 \sqrt{[2^2 + 1,85^2]} = \pm 5,34\%$$



(ou seja, com 1 doseamento ficamos a $\pm 5,34\%$ do valor homeostático real do utente: Se 1 único doseamento obtiver HbA1c= 7%, o valor real da HbA1c no utente pode estar entre 6,63%-7,37%).

Assim, se confrontarmos com a dispersão da média de dois doseamentos de HbA1c (3,78%), observamos que com duas amostras de doseamento de HbA1c, conseguimos reduzir o risco clínico do diagnóstico da diabetes em cerca de 30%, quando comparado com apenas um doseamento de HbA1c.

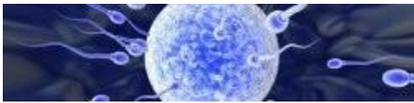


V - DEFINIÇÃO DA MÉDIA-ALVO DO MÉTODO DE DOSEAMENTO PARA UMA MAGNITUDE BIOLÓGICA

Todas as recomendações técnicas apontam uniformemente para a necessidade de ajuste das cartas de Levey-Jennings propostas pelos fabricantes dos controlos de qualidade interna, à qualidade real observada na rotina de trabalho dos métodos analíticos que controlam ^(14,15,18). Sabendo isso, e de forma a detetar alterações na estabilidade do lote de controlo, cada vez mais os fabricantes de amostras comerciais de controlo interno da qualidade fornecem o serviço de “Peers de Laboratório”. Através desse serviço os laboratórios reportam para uma base de dados mundial todos os seus valores da média de controlos da sua rotina diária de trabalho e desta forma podemos objetivar oscilações da estabilidade das amostras de controlo interno, pois é altamente improvável que todos os laboratórios a nível mundial estejam a usar os mesmos lotes de calibradores e de reagentes ao mesmo tempo que possam provocar erros resultantes do efeito matriz dos mesmos.

Inicialmente o ajuste da média-alvo (M) pode ser adaptado à média observada para o método de doseamento na rotina diária do laboratório ao fim de pelo menos 20 pontos obtidos ao longo de 20 dias ^(14,15). Esta média é reavaliada e torna-se consolidada com os dados referentes de 3 a 6 meses da rotina do laboratório, que deve ser similar à média observada com os dados provenientes dos Peers de Laboratório de forma a garantir que o laboratório não comete erros grosseiros desconhecidos, a partir dos quais é definitivamente ajustada. Esse valor apenas volta a ser ajustado quando se verifica a alteração da estabilidade do lote de controlo para a magnitude biológica em causa, comprovado facilmente pelos dados dos Peers de laboratório. Os dados dos Peers de laboratório só se consideram válidos quando provenientes de, pelo menos, 10 laboratórios, o qual é o número mínimo de laboratórios indicado como estatisticamente relevante em todos os programas externos de avaliação da qualidade laboratorial.

Outro dado importante obtido através dos *Peers* de laboratório, é a incerteza máxima de medição que todos os laboratórios, que possuem o mesmo equipamento, estão a cometer para a mesma magnitude biológica, entre si. Por exemplo se um *peer-group* de 120 laboratórios tem uma média de 2,84 ng/mL de ácido fólico e um CV=8%, implica que a incerteza máxima de medição, com 95% de confiança, é $2 \times 8 = 16\%$. Isso é, ficamos a saber que um equipamento ou vários equipamentos idênticos dentro de um mesmo grupo laboratorial ou centro hospitalar, não podem ultrapassar a incerteza máxima de medição de 16%, cometida pelos 120 laboratórios que usam o mesmo equipamento e o mesmo lote de controlo interno para dosear o ácido fólico. Essa informação é a base da harmonização da resposta analítica laboratorial do ácido fólico nesse grupo laboratorial ou centro hospitalar.



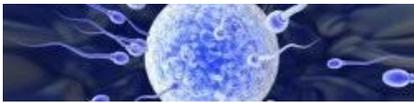
1. Definição da média-alvo de vários métodos de doseamento para uma mesma magnitude biológica – harmonização da resposta analítica laboratorial

No procedimento de ajustamento primário, para cada magnitude biológica doseada nos vários equipamentos do mesmo laboratório ou de vários laboratórios do centro hospitalar ou grupo laboratorial privado, a forma mais fácil de definir uma média para cada nível de controlo é obter os dados diretamente dos *Peers* de laboratório, quando estes contenham dados de pelo menos 10 laboratórios ou mais.

Quando não é possível obter dados dos *Peers* de laboratório, a média alvo a definir é calculada através da média dos valores-alvo, obtidos nos vários equipamentos/métodos idênticos do mesmo laboratório e/ou das várias unidades laboratoriais. Por exemplo a média-alvo para o método de doseamento de glicose em 3 equipamentos diferentes (equipamentos A, B e C) pode ser expressa como $M \text{ total} = [(MA+MB+MC)/3]$. Desta forma, é definida uma mesma carta de controlo interno da qualidade (mesma média e CV máximo admissível) para todos os equipamentos/métodos de doseamento, supostamente idênticos do mesmo fabricante.

Depois de determinada a média-alvo total dos vários equipamentos e consolidada para o mesmo lote de controlos (após reavaliação ao fim de 3 a 6 meses de trabalho), não se deve voltar a alterar essa média (exceto se devido a alteração da estabilidade do lote de controlo, confirmada facilmente com os dados dos *Peers* de laboratório). Desta forma o laboratório pode detetar, além dos desvios aleatórios inaceitáveis, os desvios sistemáticos inaceitáveis provocados, por exemplo, pelo operador, pelo equipamento ou pela matriz de produção dos diferentes lotes de reagentes ou calibradores, nos diferentes equipamentos. O laboratório garante assim a mesma resposta harmonizada com a mesma incerteza máxima associada (CV% máximo) para os mesmos valores absolutos de doseamento, entre doseamentos diferentes no tempo, para qualquer utente, em qualquer dos equipamentos, e a mesma dispersão máxima para cada doseamento em todos os valores absolutos obtidos.

Este procedimento permite ao laboratório (isolado ou, inserido no mesmo centro hospitalar ou grupo laboratorial), conhecer a dispersão máxima esperada em cada doseamento ao mesmo tempo em todos os seus equipamentos, e concluir se o resultado obtido é significativamente diferente dos valores de decisão clínica (*cut-offs*), assim como permite a monitorização personalizada e eficiente dos utentes. De facto, o laboratório conhece a sua capacidade em detetar alterações fisiopatológicas relevantes em todos os seus equipamentos como se de um equipamento único de tratasse. Isto é, o laboratório, centro hospitalar ou grupo laboratorial sabe, no momento da deteção do erro, se este é clinicamente relevante, de forma idêntica em todos os seus equipamentos.



VI – DEFINIÇÃO DO DESVIO PADRÃO DO MÉTODO DE DOSEAMENTO / EQUIPAMENTO: A PEDRA BASILAR DO PROCESSO DE OTIMIZAÇÃO PARA O MÉTODO DE DOSEAMENTO

Depois de determinada a média-alvo, a otimização das cartas de controlo começa com o ajuste do Desvio Padrão (SD), com base no SD observado pelo método/equipamento.

Quando não temos dados de pelo menos 10 laboratórios nos Peers de Laboratório e estamos perante um método de doseamento novo no laboratório, apenas ao fim de 3 a 6 meses de dados da rotina de trabalho, podemos avaliar qual o desvio padrão real que engloba todos os erros aleatórios e sistemáticos associados à rotina de trabalho. Com esse indicador operacional de qualidade, determinamos o coeficiente de variação médio do método (CV%, para 1 SD). Depois de determinarmos o CV% médio real de trabalho do método, estamos em condições de atribuir um máximo de coeficiente de variação.

Como a incerteza máxima de medição corresponde ao dobro do erro médio da rotina de trabalho, temos:

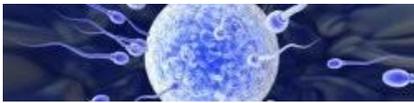
$$\text{CV\% máx} = 2 \times \text{CV\% médio}$$

A partir do CV% máx, podemos calcular e definir o menor Delta-Check possível que revela a melhor capacidade de deteção de alterações fisiopatológicas relevantes (*ver exemplo do capítulo IV.2.*). Com a definição do CV% máximo permitido no laboratório, podemos também calcular qual o número de amostras necessárias para determinar o ponto homeostático real do utente para a magnitude biológica em estudo, bem como qual a dispersão máxima de doseamento esperada segundo o CV% máx permitido pelo laboratório e a variação biológica intraindividual conhecida para a magnitude biológica em estudo (*ver exemplos do capítulo IV.4.*).

1. Definição do Desvio Padrão obtido em vários equipamentos com o mesmo método de doseamento - harmonização da resposta analítica laboratorial

Como referido no capítulo V, os Peers de laboratório dão uma boa indicação da incerteza máxima de medição a permitir no laboratório para os seus equipamentos idênticos que doseiam a mesma magnitude biológica.

Usando como exemplo o caso do capítulo V, o ácido fólico com incerteza de medição máxima observável dos dados dos Peers de 16% (quer dizer que $2 \times \text{CV} = 16\% \Leftrightarrow \text{CV} = 16/2 \Leftrightarrow \text{CV} = 8\%$), e a média do nível de controlo $M = 2,84 \text{ ng/mL}$, podemos facilmente definir qual o desvio padrão a implementar na carta de controlo interno e usando a regra de exclusão Westgard 1/2s. Usando a fórmula do CV referida no capítulo III: $\% \text{CV} = (\text{SD}/M) \times 100$ e introduzindo os dados obtêm-se: $8 = (\text{SD}/2,84) \times 100 \Leftrightarrow \text{SD} = 0,2272 \text{ ng/mL}$.



Se em vez de uma carta de controlo interno com a regra de exclusão Westgard $1/2s$, o laboratório optar pelo uso da regra de exclusão Westgard de $1/3s$, basta definir para 3 desvios padrões a mesma incerteza máxima de medição de 16%. Nesse caso o desvio padrão será tal que se tem $CV=16/3 \Leftrightarrow CV=5.33\%$ e fica $\%CV = (SD/M) \times 100 \Leftrightarrow 5,33=(SD/2,84) \times 100 \Leftrightarrow SD= 0,1514 \text{ ng/mL}$ (arredondado de 0,151372).

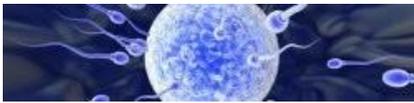
Se não conseguimos usar os dados dos Peers de laboratório, ou quando queremos perceber se a nossa incerteza expandida combinada é ainda mais restrita (de melhor qualidade analítica) do que a incerteza expandida combinada dos *peer-group*, devemos calcular a nossa incerteza máxima combinada para todos os equipamentos que doseiam a mesma magnitude biológica.

Ao fim de 3-6 meses, da rotina de trabalho, o grupo laboratorial ou centro hospitalar já possui dados que lhe permitam definir qual a incerteza máxima combinada de rotina com que pode trabalhar, calculando a incerteza de medição combinada dos vários equipamentos durante esse período ($IM=CV\%$) e depois multiplicando por dois para definir qual a incerteza expandida combinada e por conseguinte a incerteza máxima combinada a delimitar nas cartas de controlo ($IM_{max}=2 \times CV\%$).

Nesse caso, definimos o desvio padrão real com os dados da rotina dos vários equipamentos para o mesmo método de doseamento para uma dada magnitude biológica, de um laboratório, centro hospitalar ou grupo laboratorial privado, onde devemos ter em consideração os erros aleatórios de todos os equipamentos, integrado com os erros sistemáticos que existem em cada equipamento, como se de um equipamento único se tratasse.

Por exemplo: num dado laboratório, centro hospitalar ou grupo laboratorial, o equipamento A do laboratório A possui média-alvo de 5,5 mmol/L para a glicose, o equipamento B do laboratório B possui média-alvo de 5,6 mmol/L e o equipamento C do laboratório C possui média-alvo de 5,4 mmol/L, e todos possuem um CV médio real de trabalho de 2,10%, 2,05% e 2,13%, respetivamente.

Podemos definir um CV médio real de trabalho dos 3 equipamentos de forma integrada, que inclua os erros sistemáticos e aleatórios resultantes da rotina laboratorial nos 3 equipamentos como se de um único equipamento se tratasse. Dessa forma, o valor absoluto dos extremos a definir numa única carta de controlo interno, para os 3 equipamentos, é atribuído ao extremo mais baixo do valor absoluto do equipamento C (pois possui a média-alvo mais baixa, para um CV muito idêntico aos dos outros 3 equipamentos) para o CV% máximo = $2 \times 2,13\% = 4,26\%$, o que nos dá SD máx = $0,0426 \times 5,4 = 0,23 \Rightarrow$ valor absoluto mais baixo = 5,17 mmol/L. Ao valor absoluto mais elevado atribuímos o extremo obtido com o equipamento B (pois possui a média-alvo mais elevada, para um CV muito idêntico aos dos outros 3 equipamentos), CV% máx = $2 \times 2,0535\%$, o que nos dá SD máx = $0,04107 \times 5,6 = 0,23 \Rightarrow$ valor absoluto mais elevado = 5,83 mmol/L.



Como vimos no capítulo VI, a média-alvo a atribuir a uma carta de controlo que integre os erros aleatórios e sistemáticos dos 3 equipamentos é dada pela média aritmética das 3 médias alvo determinadas para cada equipamento:

$$M \text{ total} = [(MA + MB + MC)/3] \text{ e neste exemplo é } M \text{ Total} = [(5,5 + 5,6 + 5,4)/3] = 5,5 \text{ mmol/L}$$

Logo, neste caso temos os seguintes indicadores operacionais de qualidade integrados dos 3 equipamentos:

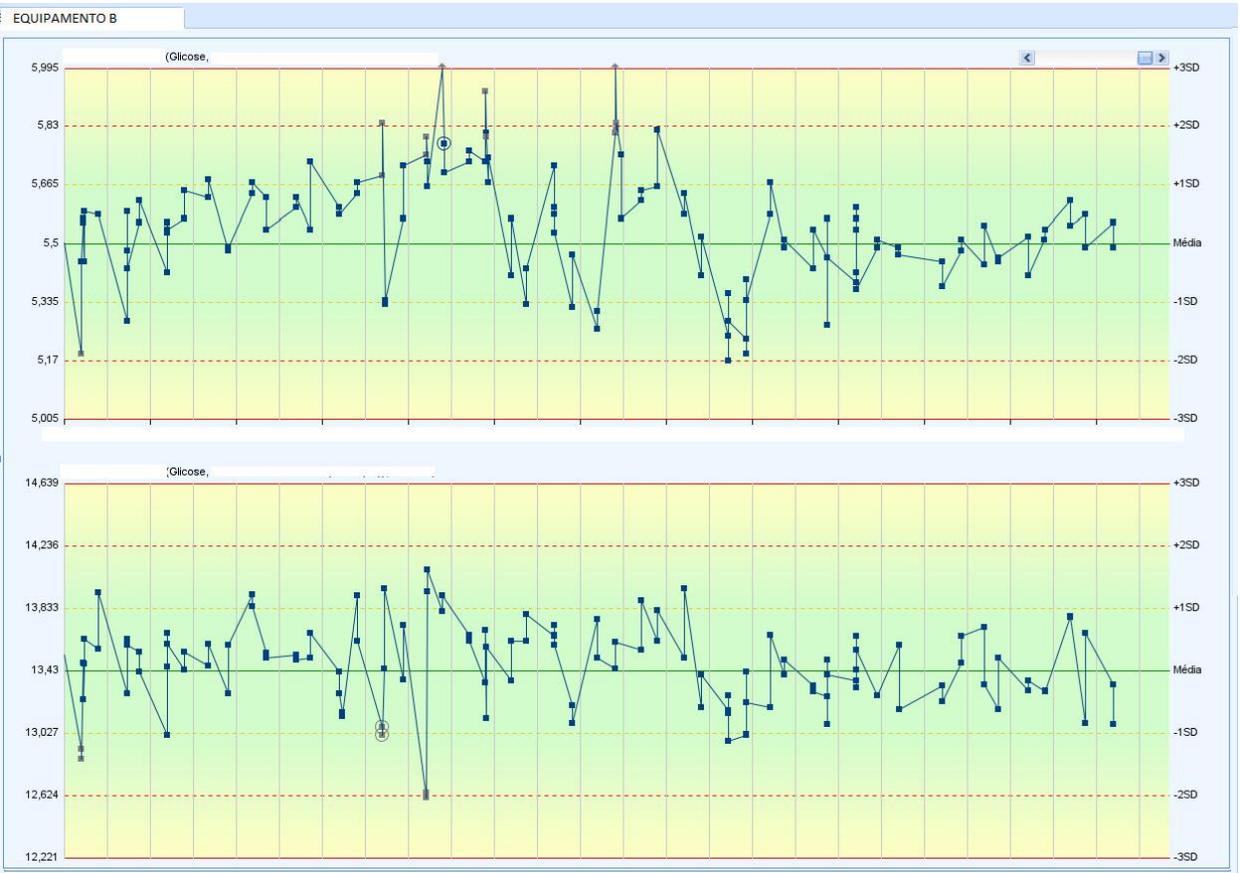
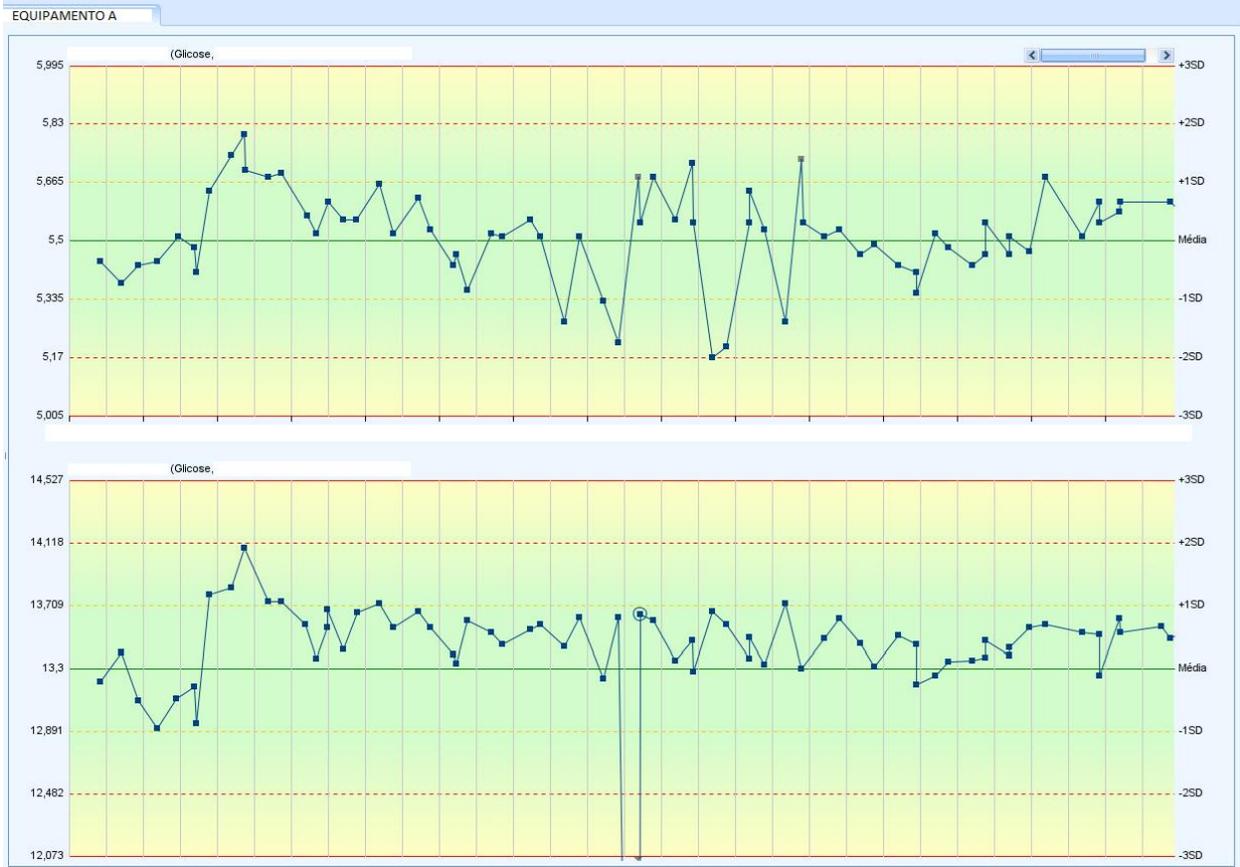
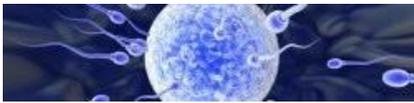
$$M \text{ Total} = 5,5 \text{ mmol/L}$$

extremo superior máximo admissível (limite superior LS) $LS=5,83 \text{ mmol/L}$ extremo inferior máximo admissível (limite inferior LI) $LI= 5,17 \text{ mmol/L}$.

O que nos dá um CV máximo admissível de 6% para a carta de controlo nível 1, comum que integre todos os erros sistemáticos e aleatórios admissíveis na rotina laboratorial dos 3 equipamentos referidos.

Neste exemplo, assumimos que o erro cometido na rotina laboratorial dos 3 equipamentos para o nível 1 é maior do que para o nível 2 de controlo (aqui não são apresentados os cálculos para o nível 2) e por isso é o erro máximo (CV máximo) definido para o nível 1 de controlo que define o erro máximo admissível para o método de doseamento de todos os 3 equipamentos. É a partir desse CV máximo integrado que calculamos a capacidade de deteção de alterações fisiopatológicas relevantes e a dispersão máxima real de trabalho, dos 3 equipamentos com o mesmo método de doseamento da glicose, para qualquer utente que se dirija ao longo do tempo a locais diferentes do mesmo centro hospitalar ou grupo laboratorial.

A figura 5 mostra-nos 3 gráficos de dois níveis de controlos para a glicose, referentes aos 3 equipamentos diferentes do laboratório, centro hospitalar ou grupo laboratorial, do exemplo anterior e cuja incerteza máxima de medição está definida para CV% máximo = 6%.



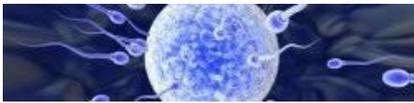
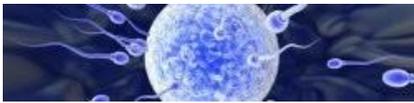


Figura 5 - Gráficos de controlo de qualidade interno para o método de determinação da glicémia nos equipamentos A, B e C, da mesma casa comercial, em 3 equipamentos idênticos de um mesmo laboratório ou unidades laboratoriais diferentes de um mesmo grupo laboratorial ou centro hospitalar. Os tracejados a vermelho definem o limite máximo de incerteza analítica permitida para cada nível de controlo e que correspondem a um CV máximo < 6%, quando usada a regra de exclusão Westgard 1/2s. A média-alvo e desvio padrão de cada nível de controlo são os mesmos para todos os equipamentos. Apesar das diferenças de comportamento entre eles (o equipamento C parece ser o mais estável), a todos são impostos os mesmos limites e desta forma, o grupo laboratorial ou centro hospitalar define a mesma incerteza máxima de medição para os mesmos valores absolutos de doseamento da glicose para os seus 3 laboratórios/equipamentos.



VII – PROCEDIMENTO DE OTIMIZAÇÃO DE CARTAS DE CONTROLO INTERNO DO LABORATÓRIO CLÍNICO

O procedimento de implementação de cartas de controlo interno otimizadas, começa com uma avaliação às especificações técnicas operacionais de qualidade da carta de controlo interno em vigor no laboratório (ou do fabricante), na forma de incerteza máxima de medição permitida. Conforme se refere na introdução deste procedimento, um inquérito internacional promovido pela Fundação Westgard revelou que mais de 50% dos laboratórios ainda usam como requisitos operacionais de qualidade os dados fornecidos pelo fabricante do seu controlo interno de qualidade ⁽²⁾. Por outro lado, alguns dos fabricantes de amostras de controlo, mais recentemente, já não definem os limites a implementar nas cartas de controlo, assumindo que o laboratório clínico já definiu o seu requisito de qualidade e portanto, os limites com que aceita trabalhar. A figura 6 esquematiza o procedimento de otimização das cartas de controlo interno em vigor num laboratório clínico, cujo procedimento se descreve a seguir para os casos A (cartas não otimizadas) e B (cartas otimizadas):

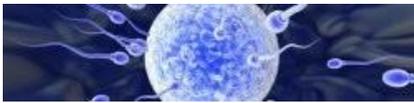
O procedimento de otimização começa por calcular qual o CV% máximo do laboratório com base nas suas cartas de controlo aplicando a regra de exclusão em uso. Assim, por exemplo, se um laboratório nas suas cartas de controlo da glicose possui CV% = 10% e usa a regra de exclusão Westgard 1/3s, quer dizer que esse laboratório permite um erro máximo de incerteza de CV% máximo = 3 x 10 = 30% (laboratório caso A com cartas não otimizadas).

Para os laboratórios otimizarem as suas cartas de controlo interno (laboratórios caso B), calcula-se qual o CV% real associado ao método de doseamento (com dados de pelo menos 3 a 6 meses da rotina do laboratório). Normalmente o CV real é muito inferior ao obtido nas cartas de controlo interno definidas pelos fabricantes.

Por exemplo no mesmo laboratório em estudo, podemos assumir o CV real como sendo CV% real = 4%. Esse revela a incerteza média real no laboratório para o mesmo método de doseamento. Como referido no capítulo VII, a incerteza máxima permitida nesse método normalmente é 2x a incerteza média real (desta forma só se executam ações corretivas quando o método passa a ter o dobro do erro resultante na rotina normal do laboratório trabalho).

Assim, neste exemplo assumimos um novo erro máximo de

$$\text{CV\% max} = 2 \times 4 = 8\% \text{ (laboratório caso B com cartas otimizadas)}$$



Para cada caso (laboratórios caso A com cartas não-otimizadas e caso B com cartas otimizadas) avaliamos o risco clínico do doseamento da glicose calculando (sabendo que a CVi glicose=5,6% ⁽²⁶⁾, para amostras de soro):

1 - Capacidade de detetar alterações fisiopatológicas relevantes

$$\Delta\text{-Check} = 2,33 \times \sqrt{(CV_a^2 + CV_b^2)}$$

$$\text{A- } \Delta\text{-Check} = 2,33 \times \sqrt{(CV_a^2 + CV_b^2)} = 2,33 \times \sqrt{(30^2 + 5,6^2)} = 71,11\%$$

$$\text{B- } \Delta\text{-Check} = 2,33 \times \sqrt{(CV_a^2 + CV_b^2)} = 2,33 \times \sqrt{(8^2 + 5,6^2)} = 22,75\%$$

Conclusão: A carta otimizada (caso B), permite ao laboratório ser 3x mais eficiente na deteção de alterações fisiopatológicas da glicose relevantes, comparativamente com as cartas que tem em uso (não otimizadas do caso A). Isto é, garante detetar alterações fisiopatológicas relevantes para diferenças a partir de 22,8% entre dois doseamentos consecutivos, para cada utente.

A carta não otimizada, só garante detetar alterações fisiopatológicas relevantes a partir de uma diferença de 71,11% entre dois doseamentos consecutivos para cada utente. Logo, o laboratório consegue reduzir em mais de 300% o risco clínico durante a monitorização dum utente, apenas com as cartas de controlo interno otimizadas (caso B).

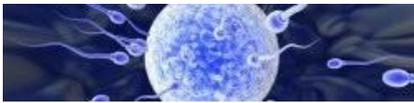
2 - Dispersão máxima de um doseamento

$$D = 1,96 \times \sqrt{(CV_a^2 + CV_b^2)}$$

$$\text{A- } D = 1,96 \times \sqrt{(CV_a^2 + CV_b^2)} = 1,96 \times \sqrt{(30^2 + 5,6^2)} = 59,82\%$$

$$\text{B- } D = 1,96 \times \sqrt{(CV_a^2 + CV_b^2)} = 1,96 \times \sqrt{(8^2 + 5,6^2)} = 19,14\%$$

Conclusão: A carta otimizada (caso B), permite ao laboratório calcular uma dispersão para cada doseamento de glicose, 3x inferior da que possui com a carta em uso (não otimizada, caso A). Por exemplo, se nesse laboratório se obtiver um valor de glicose de 100 mg/dL, o valor real do utente varia entre 80,86 e 119,14 mg/dL com a carta otimizada. Com a carta em uso (não-otimizada, caso A), a dispersão obtida situa-se entre 40,18 e 159,82 mg/dL para a glicose.



3 - Número de amostras para determinar o ponto homeostático real do utente

$$n = [Z \times \sqrt{(CV_a^2 + CV_b^2)}/D]^2$$

Por exemplo se dosearmos 2 amostras do mesmo utente para a glicose (com intervalo entre si de 4 semanas), obtemos para cada situação o valor de dispersão perto do ponto homeostático real do utente de:

$$A- n = [1,96 \times \sqrt{(CV_a^2 + CV_b^2)}/D]^2 \Leftrightarrow 2 = [1,96 \times \sqrt{(30^2 + 5,6^2)}/D]^2 \Leftrightarrow D = 42,30 \%$$

$$B- n = [1,96 \times \sqrt{(CV_a^2 + CV_b^2)}/D]^2 \Leftrightarrow 2 = [1,96 \times \sqrt{(8^2 + 5,6^2)}/D]^2 \Leftrightarrow D = 13,53 \%$$

Conclusão: Mais uma vez comprovamos que com as cartas otimizadas, o laboratório obtém uma eficiência 3 vezes superior na dispersão do valor médio de dois doseamentos, para as duas amostras consecutivas em cada utente. Isto é, estamos 3 vezes mais próximos do ponto hemostático real do utente, quando comparado com o valor obtido nas cartas de controlo interno não otimizadas, reduzindo desta forma proporcionalmente, acima de 300%, o risco da decisão clínica.

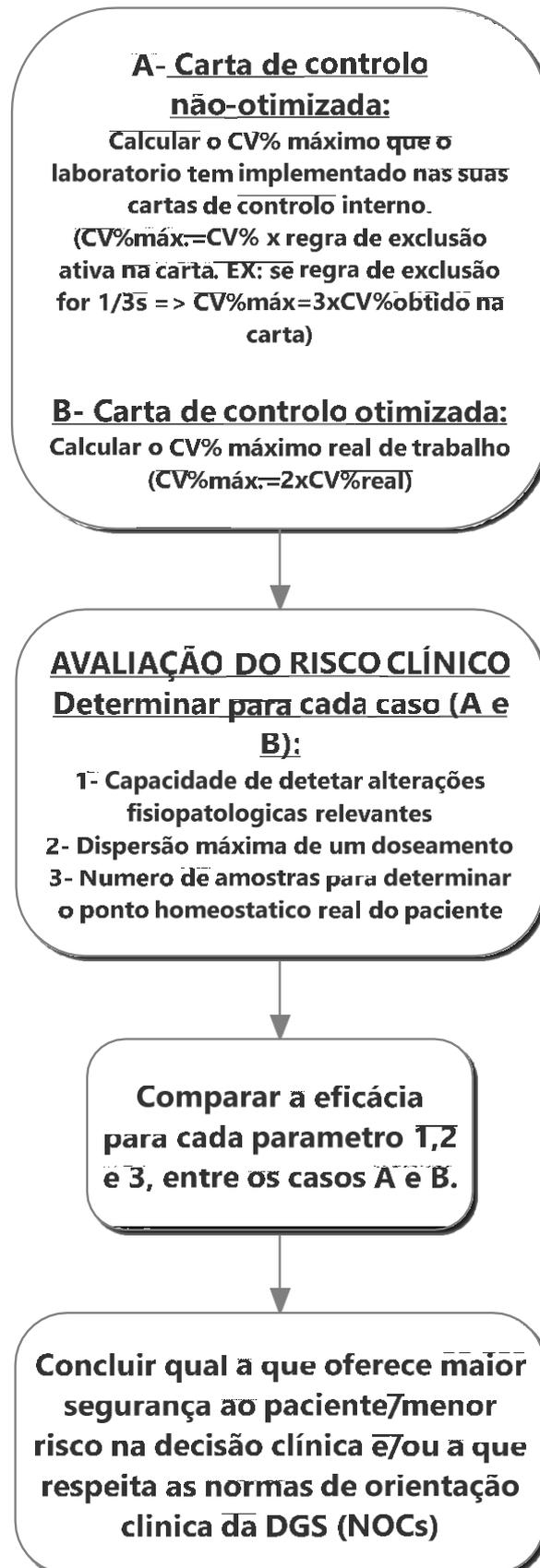
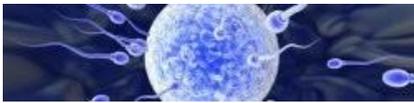
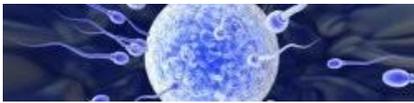


Figura 6 - Fluxograma do Procedimento de otimização de cartas de controlo interno da qualidade.



Este procedimento de otimização das cartas de controlo interno da qualidade serve vários propósitos:

- Harmonização da resposta analítica laboratorial e fundamentação do Programa de CQI no processo de monitorização da qualidade clínica definida para os diferentes métodos/equipamentos do(s) laboratório(s) do mesmo grupo laboratorial ou centro hospitalar.
- Garantia de deteção precoce de erros, ou falhas, associados ao método em monitorização (o ajuste do CV e o uso de regras simples de Westgard, permitem detetar o erro antes de ser clinicamente relevante, no início, ou dentro do próprio “Run” analítico, e não alguns “Runs” depois, como sucede no caso das multirregas Westgard, ou dos limites calculados pelos fabricantes que são demasiado permissivos relativamente à imprecisão do método);
- Garantia de controlo e correta aplicação do delta-check ao laboratório (as cartas de controlo devem estar preparadas para conter as variações na precisão e exatidão do método, ao definirem qual o CV máximo permitido ou admitido pelo laboratório, por isso definem o *delta-check/capacidade de deteção de alterações fisiopatológicas relevantes*, de trabalho do laboratório);
- Permitir efetuar o cálculo do risco clínico associado a cada doseamento e avaliar se o laboratório consegue cumprir com os requisitos clínicos das Normas de Orientação Clínica da DGS, ou Guias de Prática Clínica; no caso de não conseguir cumprir com as NOCs, o laboratório sabe como adaptar as NOCs de forma a garantir a mesma segurança ao utente comparativamente ao laboratório que consegue cumprir com as NOCs.

As figuras 7 e 8 mostram duas cartas de controlo para os mesmos pontos, do mesmo nível de controlo interno, para um doseamento de Ureia. A figura 7 representa uma carta de controlo otimizada. A figura 8 representa uma carta de controlo elaborada, com os típicos 10% de variabilidade (CV) pré-definida pelos fabricantes de amostras de controlo interno, para 1SD.

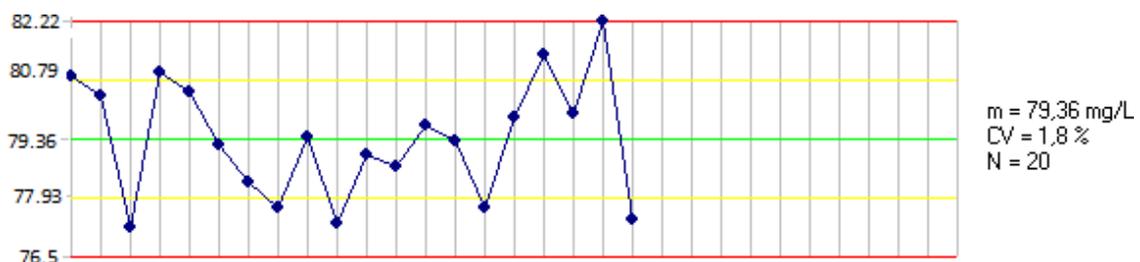


Figura 7 - Gráfico de controlo otimizado, ajustado ao desvio padrão real do método de doseamento de ureia. Ao lado do gráfico podemos observar a média e o Coeficiente de variação observados para o referido método e usados para elaborar esta carta. Com o CV de 1,8% para 1 desvio padrão, podemos ver que se estipularmos a regra de exclusão Westgard 1/2s, o máximo de incerteza de medição permitido passa a ser CV% máx = 2 x 1,8 = 3,6%.

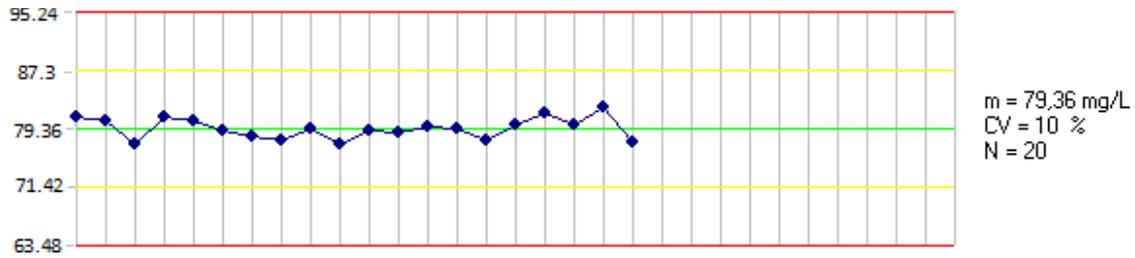
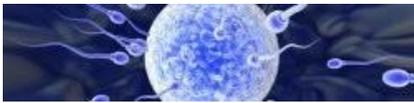


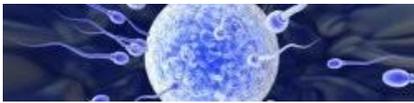
Figura 8 - Gráfico de controlo-tipo, baseado nos dados do fabricante de controlo interno. Normalmente são definidos limites de controlos com $CV = 10\%$. Se for aplicada a mesma regra de exclusão Westgard $1/2s$, obtemos uma incerteza máxima de medição de $CV\% = 2 \times 10 = 20\%$.

Note-se a grande diferença gráfica entre as duas cartas. Apesar de serem exatamente os mesmos pontos de controlos, no primeiro caso parecem estar a oscilar mais do que no segundo gráfico. Na prática, a otimização das cartas de controlo apenas “amplia” e permite observar, em pormenor, o que se passa com os doseamentos dos controlos. Desta forma aumenta a sensibilidade da carta de controlo para o respetivo parâmetro analítico. Apesar do aspeto mais “dinâmico” do primeiro gráfico, este reflete um melhor acompanhamento da qualidade do método de ureia, comparativamente com o segundo gráfico.

VIII – CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estima-se que 60 a 70 % das decisões clínicas (diagnóstico, tratamento, internamento e alta hospitalar) são baseadas em resultados laboratoriais ⁽³¹⁾. O papel do Laboratório é essencial, sendo o rigor e controlo analítico, pontos fulcrais pela importância informativa de que se revestem. Cabe cada vez mais ao Laboratório, não só produzir bons resultados assegurando a sua qualidade analítica, mas sobretudo aprimorar e otimizar o controlo de qualidade Interna, fornecendo elementos de decisão clínica adicionais relevantes, contribuindo para a redução do risco clínico.

O procedimento de otimização de controlos de qualidade interna, aliado à métrica da incerteza de medição, permite ao laboratório conhecer qual o impacto clínico de cada doseamento nos seus utentes, no passado, presente e futuro, ao mesmo tempo permite a adaptação às NOCs, ou então permite ao laboratório adaptar as NOCs à sua realidade de trabalho e assegurar a mesma segurança/risco clínico, aos seus utentes, introduzindo informação qualitativa de forma automática em todos os seus doseamentos como se pode ver no exemplo do Apêndice 3.



As cartas de controlo fornecidas nas bulas pelos fabricantes, são normalmente muito permissivas quanto ao desvio padrão (SD) definido, e muitas vezes não apresentando a média-alvo real associada ao método. Cientes dessa realidade, os fabricantes dos materiais de controlo de qualidade interno, tendem a disponibilizar a todos os laboratórios que usam os seus produtos, a possibilidade de poderem colocar a informação das suas médias e desvio padrão, numa página *online* preparada para o efeito. Nessas condições, cada laboratório pode aferir a média-alvo obtida por consenso (*peer-group*), bem como um desvio-padrão observado no conjunto dos laboratórios, para o método em estudo. O uso deste serviço oferecido pelos fabricantes do material de controlo interno da qualidade é vital para planear, implementar e monitorizar não só as cartas de controlo interno otimizadas, bem como todo o seu programa de CQI.

Da nossa experiência, sabemos que as especificações operacionais técnicas observadas no equipamento/método em uso no laboratório são, na maioria das vezes, muito mais precisas e de maior qualidade. O procedimento de Avaliação e Otimização das Cartas de Controlo Interno aqui apresentado, permite garantir o *delta-check* respetivo, que melhor se adequa a cada laboratório, garantindo a deteção precoce das alterações fisiopatológicas relevantes para os utentes. Ao mesmo tempo, permite o uso das regras simples de Westgard, que detetam os erros no início ou no próprio “Run” analítico.

A otimização das cartas de controlo deve ser efetuada sempre que a qualidade observada na rotina laboratorial do método avaliado o permita. Assim, devemos certificar-nos que os requisitos operacionais técnicos a aplicar às cartas de controlo otimizadas, são alcançáveis pelo método/equipamento em estudo e para isso deve ser feita uma avaliação com um número mínimo de pontos de controlos de qualidade internos (no caso das provas controladas diariamente, são recomendados cerca de 3 a 6 meses de dados).

Se não houver alteração da estabilidade do método ao longo do tempo, a incerteza máxima de medição definida mantém-se, mesmo quando se inicia um novo lote de controlo (onde muda normalmente a média-alvo), revelando qual o requisito de qualidade que podemos cumprir (CV% máx). O único cuidado a ter, é a possível contribuição adicional associada à diferente estabilidade dos diferentes tipos de amostras de controlos entre os diferentes fabricantes.

Uma das consequências visíveis na introdução de cartas de controlo interno otimizados é a alteração do aspeto geral nos gráficos. A adoção de SD mais apertados do que os do fabricante, leva a que as cartas de controlo apresentem um aspeto mais flutuante das suas curvas, aparentemente com fortes oscilações entre os seus pontos (embora sempre dentro dos 2s ou 3s, conforme fique definido no Programa de CQI). Trata-se de uma situação normal que deve ser devidamente explicada aos profissionais do laboratório, sensibilizando-os para este facto.

Todas as alterações/otimizações efetuadas às cartas de controlo interno da qualidade devem constituir um registado do Sistema de Gestão da Qualidade do Laboratório clínico, por exemplo através de relatórios internos com a descrição do procedimento que é aqui exposto.

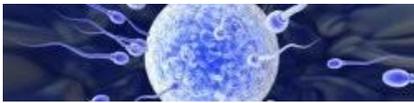


BIBLIOGRAFIA

1. “NP EN ISO 15189: 2014– Laboratórios clínicos, Requisitos para a qualidade e competência (ISO 15189:2012).” Instituto Português da Qualidade (IPQ).
<http://www.westgard.com/global-goal-results.htm>
2. “Bias in clinical chemistry”, Elvar Theodorsson, Bertil Magnusson & Ivo Leito, *Bioanalysis* (2014) 6(21), 2855–2875
3. “Consensus agreement Conference on Strategies to set global quality specifications in laboratory medicine.”, Kenny D, Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Kallner A., Stockholm, April 24-26, 1999. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 559:585.
4. “Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine”, Sverre Sandberg *, Callum G. Fraser , Andrea Rita Horvath , Rob Jansen , Graham Jones , Wytze Oosterhuis , Per Hyltoft Petersen , Heinz Schimmel , Ken Sikaris and Mauro Panteghini, *Clin Chem Lab Med* 2015, DOI 10.1515/cclm-2015-0067
5. AGREE “Appraisal of Guidelines and Research and Evaluation Instrument”:
<http://www.agreetrust.org/>
6. “Endocrine clinical practice guidelines in North America. A systematic assessment of quality.”, Bancos et al, *Journal of Clinical Epidemiology* 65 (2012) 520-525.
7. “Critical appraisal of clinical practice guidelines of hepatocellular carcinoma”, Schmidt et al, *J Gastroenterol. Hepatol.* 2011;26(12):1779-1786
8. “Prescrição de Exames Laboratoriais para Avaliação de Dislipidemias”, NORMA DGS 066/2011.
9. “Avaliação do Risco Cardiovascular SCORE”, Norma 005/2013, de 19/03/2013
10. “Prescrição e Determinação da Hemoglobina Glicada A1c”, NORMA DGS 033/2011.
11. “Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto”; NORMA DGS 052/2011
12. “TIEZ Fundamentals of Clinical Chemistry”, Carl A. Burtis, et al, Saunders Elsevier, Capítulo 13, página 211; Edição 2008.
13. “Six Sigma Quality Design & Control”, 2d Edition, James O. Westgard, Westgard QC Inc
14. “Basic QC Practices”, 3rd Edition, James O. Westgard, Westgard QC Inc.
15. “Requirements for the Estimation of Measurement Uncertainty”, National Pathology Accreditation Advisory Council (NPAAC), Australian Government Department of Health and Ageing, Online ISBN: 1 74186 165 9, Edition 2007
16. “Basics of Estimating Measurement Uncertainty”, Graham H White, *Clin Biochem Rev* Vol 29 Suppl (i) August 2008
17. “Uncertainty of Measurement in Quantitative Medical Testing. A Laboratory Implementation Guide”, G.H. White, I. Farrance, AACB Uncertainty of Measurement Working Group, *Clin Biochem Rev.* 2004 November; 25(4): S1–S24
18. Eurachem, CITAC, “Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement”, 3rd Ed., 2012



19. "Harmonization of clinical laboratory test results", Jillian R. Tate, Gary L. Myers; EIJFCC. 2016 Feb; 27(1): 5–14. Published online 2016 Feb 9.
20. "Especificaciones mínimas de consenso de la AEFA, AEBM, SEHH e SEQC", 17 de Novembro de 2017, www.aebm.org/images/BLOGJUNTA/CALIDAD/Especificacionescalidad-2017.pdf
21. "Avaliação do impacto clínico do estado da arte no laboratório clínico com base nos requisitos mínimos de qualidade de consenso 2017 das sociedades espanholas AEFA, AEBM, SEQC, SEHH, LabConsult-T®, dezembro 2017, <https://www.dropbox.com/s/yojn20uwnwc8oed/LabConsult-T%20Requisitos%20SEQCAEFAAEBM2017.pdf?dl=0>
22. "Six Sigma Risk Analysis", 2011 Edition, James O. Westgard, Westgard QC Inc.
23. "Interferencias analíticas em química clínica" 2ªed., Comité de Publicaciones Sociedad Espanola de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC), Chueca, Maria; Guell Roser e Rojo, Isabel, pagina 13, outubro de 2005
24. "Short- and medium-term biological variation estimates of red blood cell and reticulocyte parameters in healthy subjects", Sabrina Buoro, Ana Carobene, Michela Seghezzi, Barbara Manenti, Paola Dominoni, Aurelio Pacioni, Ferruccio Ceriotti, Cosimo Ottomano, Giuseppe Lippi, Clin Chem Lab Med 2018, volume 56, issue 6 Published Online: 2018-01-05 | DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0902>
25. Base de dados de Variabilidade Biológica desejável (SEQC) (http://www.seqc.es/docs/Comisiones/Calidad_Analitica/Anexo_I-Especificaciones_de_calidad_DESEABLES_2014.pdf, consultado a 4/05/2018).
26. "Variación; biológica. Revisión desde una perspectiva práctica" Carmen Ricós et al, Rev. Lab. Clin. 2010;3(4):192–200 (<http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/282/282v03n04a13187891pdf001.pdf>)
27. "Test result variation and the quality of evidence-based clinical guidelines", Callum G. Fraser, Clínica ChimicaActa 346 (2004) 19–24
28. "Improved Monitoring of Differences in Serial Laboratory Results" Callum G. Fraser, Clínica Chemistry 57:12 1635–1637 (2011)
29. "Validación Básica de Método - Entrenamiento en Gestión de la Calidad Analítica para Laboratorios Clínicos", Westgard James O., pag 280, link <http://www.ifcc.org/media/333585/2015%20Validaci%C3%B3n%20B%C3%A1sica%20de%20M%C3%A9todo.pdf>
30. "Why is the laboratory an afterthought for managed care organizations?", Forsman W. , Clínica Chemistry 1996; 42 :813-816
31. Liquid Assayed Multiquant lote 45680, BioRad, (http://myeinserts.qcnet.com/EI_customselection.aspx)



APÊNDICE 1

EXEMPLO DE OTIMIZAÇÃO DE CARTAS DE CONTROLO PARA O COLESTEROL TOTAL

O procedimento de implementação de cartas de controlo interno otimizadas começa com uma avaliação às especificações técnicas operacionais de qualidade da carta de controlo interno em vigor no laboratório, na forma de incerteza máxima de medição permitida.

Para além disso, deve ser feita uma avaliação dos requisitos clínicos presentes nas NOCs e no caso do colesterol total temos:

A NOC 066/2011 define que se devem dosear 2 amostras do utente para determinarmos o colesterol total (espaçadas 4 semanas entre si), antes da definição do risco cardiovascular ou início de terapêutica.

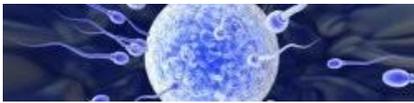
A NOC 005/2013 define como alvos clínicos da estratificação do risco cardiovascular os valores de 4, 5, 6, 7 e 8 mmol/L de ColT, que devem ser significativamente diferentes com a menor sobreposição possível entre si.

Tendo esses dados, avançamos com o processo de otimização usando a metodologia referida no capítulo VII deste procedimento.

A - Carta de controlo em uso no laboratório (não-otimizada):

O coeficiente de variação intralaboratorial (CV %) máximo definido nas cartas de controlo de qualidade interna de um dado laboratório são as definidas para 2 desvios padrões (2s), quando aplicada a regra Westgard de 1/2s, aos limites definidos no lote 45680 das amostras de controlo *Assayed Multiqual* da BioRad ⁽³²⁾.

Assim, o denominador máximo dos CV máximo dos níveis 1, 2 e 3: CV max = 13,18% (13,18% para o nível 1; 12,35% para o nível 2 e 12,13% para o nível 3, para os equipamentos AUs Beckman) ⁽²⁴⁾



B - Carta de controlo otimizada:

A seguir calcula-se qual o CV% real de trabalho que o método de doseamento possui (com dados de pelo menos 3 a 6 meses da rotina de trabalho).

CV médio real de trabalho do laboratório em estudo: Neste exemplo assumimos CV% média Col = 2%, para os 3 níveis de controlo.

Logo o CV% máx a aplicar na carta de controlo usando a regra Westgard 1/2s é de CV% máx=2xCV%médio=2x2=4%.

Avaliação comparativa do Risco Clínico

Para cada caso (A e B) calculamos a seguir (sabendo que a CVi colesterol total=5,95%, para amostras de soro ⁽²³⁾):

1 - Capacidade de detetar alterações fisiopatológicas relevantes (Δ -Check=2,33 x $\sqrt{CV_a^2+CV_b^2}$):

$$A- \Delta\text{-Check}=2,33 \times \sqrt{CV_a^2+CV_b^2} = 2,33 \times \sqrt{13,18^2+5,95^2} = 33,7\%$$

$$B- \Delta\text{-Check}=2,33 \times \sqrt{CV_a^2+CV_b^2} = 2,33 \times \sqrt{4^2+5,95^2} = 16,7\%$$

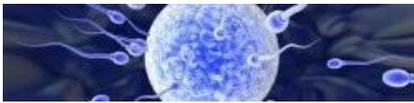
Conclusão: A carta otimizada permite ao laboratório ser 2x mais eficiente na redução do risco da decisão clínica na deteção das alterações fisiopatológicas relevantes para o colesterol total do que com as cartas que tem em uso (não otimizadas). Isto é, garante detetar alterações fisiopatológicas relevantes para diferenças a partir de 16,7% entre dois doseamentos consecutivos para cada utente. Com a carta não otimizada, apenas garante detetar alterações fisiopatológicas relevantes a partir de 33,7% de diferença entre dois doseamentos consecutivos de cada utente.

2 - Dispersão máxima de um doseamento ($D = 1,96 \times \sqrt{CV_a^2 + CV_b^2}$):

$$A- D = 1,96 \times \sqrt{CV_a^2 + CV_b^2} = 1,96 \times \sqrt{13,18^2+5,95^2} = 28,34 \%$$

$$B- D = 1,96 \times \sqrt{CV_a^2 + CV_b^2} = 1,96 \times \sqrt{4^2+5,95^2} = 14,05 \%$$

Conclusão: A carta otimizada permite ao laboratório possuir uma dispersão para cada doseamento de colesterol total, 2x inferior (torna-se 2x mais eficiente na menor dispersão) à que possui com a carta em uso (não otimizada) e reduz proporcionalmente o risco da decisão em *cut-off* clínicos do Colesterol Total.



3- Número de amostras para determinar o ponto homeostático real do utente ($n = [Z \times \sqrt{(CV_a^2 + CV_b^2)}/D]^2$):

Assim, cumprindo com a NOC 066/2011, para 2 amostras de doseamento de colesterol total, obtemos para cada situação o valor de dispersão perto do ponto homeostático real do utente de:

A- $n = [1,96 \times \sqrt{(CV_a^2 + CV_b^2)}/D]^2 \Leftrightarrow 2 = [1,96 \times \sqrt{(13,18^2 + 5,95^2)}/D]^2 \Leftrightarrow D = 20,0 \%$

B- $n = [1,96 \times \sqrt{(CV_a^2 + CV_b^2)}/D]^2 \Leftrightarrow 2 = [1,96 \times \sqrt{(4^2 + 5,95^2)}/D]^2 \Leftrightarrow D = 9,9 \%$

Conclusão: Mais uma vez comprovamos que com as cartas otimizadas, o laboratório obtém 2x mais eficiência na redução do risco da decisão clínica associada à dispersão da média de dois doseamentos de duas amostras consecutivas de cada utente. Isto é, encontra-se 2x mais perto do ponto homeostático real do utente, do que com as cartas de controlo interno não otimizadas.

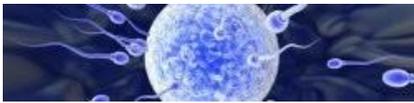
Desta forma e se formos avaliar os alvos de decisão clínica da NOC 005/2013, para a avaliação do risco cardiovascular nas tabelas SCORE, verificamos que nas cartas otimizadas apenas possuímos sobreposição dos alvos 5-6, 6-7 e 7-8 mmol/L de colesterol total e apenas nesses sentidos. Com as cartas de controlo original da empresa produtora de amostras de controlo, o laboratório obtém doseamentos que sobrepõem os alvos em todos os sentidos para 4-5, 4-5-6, 4-5-6-7-8 e 5-6-7-8 mmol/L de colesterol total.

	4	5	6	7	8	Sobreposições
9,9% dispersão de 2 amostras (CV máx ColT= 4%)	3,60-4,4	4,51-5,5	5,41-6,59	6,31-7,69	7,21-8,79	5-6; 6-7; 7-8
20% dispersão de 2 amostras (CV máx ColT= 13,18%)	3,2-4,8	4,0-6,0	4,8-7,2	5,6-8,4	6,4-9,6	4-5; 4-5-6; 4-5-6-7-8; 5-6-7-8

Figura 1 – Apêndice 1: Dados das dispersões esperadas para cada valor de decisão clínica de colesterol total definido na NOC 005/2013 da avaliação do risco cardiovascular SCORE, para as duas situações de incerteza máxima de medição deste exemplo (ColT CV máx = 4% => dispersão de 2 amostras = 9,9% para a carta de controlo otimizada; e ColT CV máx = 13,18% => dispersão de 2 amostras = 20,0% para a carta de controlo não otimizada).

No caso particular de um laboratório que não consegue garantir um $ColT\ CV\ máx = 4\% \Rightarrow$ dispersão de 2 amostras = 9,9%, para a carta de controlo otimizada (laboratório C), sabendo qual o CV máximo que consegue definir no seu programa de CQI, esse laboratório está em condições de definir o número de amostras que necessita para garantir a mesma segurança ao utente que o laboratório do caso B.

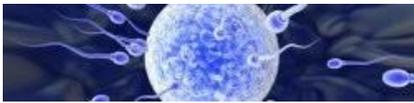
Para isso, basta efetuar o cálculo do número de amostras necessárias para determinar o valor médio de colesterol total perto de 9,9% do valor real de ColT dos seus utentes.



Assim, se por exemplo o laboratório C apenas consegue garantir um ColT CV máx = 7%, então obtemos:

C- $n = [1,96 \times \sqrt{(CV_a^2 + CV_b^2)/D}]^2 \Leftrightarrow n = [1,96 \times \sqrt{(7^2 + 5,95^2)/9,9}]^2 \Leftrightarrow n = 3$ amostras (arredondado de 3,3)

Conclusão: Desta forma o laboratório C demonstra que, no seu caso, com 3 doseamentos de ColT consegue garantir a mesma segurança na estratificação do risco cardiovascular pela SCORE (NOC 005/2013) aos seus utentes, equivalente à conseguida pelo laboratório B.



APÊNDICE 2

EXEMPLO DE OTIMIZAÇÃO DE CARTAS DE CONTROLO PARA A HbA1c

O procedimento de implementação de cartas de controlo interno otimizadas começa com uma avaliação das especificações técnicas operacionais de qualidade da carta de controlo interno em vigor no laboratório, na forma de incerteza máxima de medição permitida.

Para além disso deve ser feita uma avaliação dos requisitos clínicos presentes nas NOCs e no caso da HbA1c temos:

A NOC 033/2011 ⁽¹²⁾ define diretamente o CV máximo intralaboratorial admissível para a HbA1c com CV máx < 2%.

Tendo esses dados, avançamos com o processo de otimização usando a metodologia referida no capítulo VII deste procedimento.

A - Carta de controlo em uso no laboratório (não-otimizada):

O coeficiente de variação intralaboratorial (CV %) máximo definido no Programa de controlo de qualidade interna para o doseamento da HbA1c do equipamento HA-8160 da A. Menarini diagnostics usando os controlos da A. Menarini lote 201201, observamos que definiam um erro máximo que permite uma incerteza máxima de medição de CV nível 1 = 16.9% e CV nível 2 = 9.17% (usando a mesma regra de controlo Westgard 1/2s como limite).

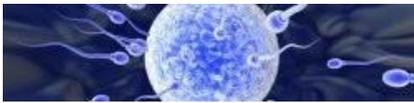
Assim, o denominador máximo dos CVmáximo dos níveis 1 e 2, é: $CV_{max} = 16,9\%$

B - Carta de controlo otimizada:

A seguir calcula-se qual o CV% real de trabalho que o método de doseamento possui (com dados de pelo menos 3 a 6 meses da rotina de trabalho).

O coeficiente de variação analítica médio observado no Sistema de Informação do Laboratório para os dois níveis do lote de controlo número 201201, durante o período de 6 meses, foi: CVnível 1 de controlo = 0,90%; CV nível 2 de controlo = 0,78%.

Logo o CV médio (maior observado) = 0,90% => CV máx = 1,8%.



Como a NOC 033/2011 define claramente que a incerteza máxima de medição intralaboratorial deve ser <2% (se quisermos garantir com 95% de confiança para todos os doseamentos efetuados), podemos definir $CV_{\text{máx}}=2\%$ com a regra de exclusão Westgard 1/2s, pois garante o cumprimento do requisito de qualidade clínica definida na NOC. Para além disso a rotina de trabalho desse laboratório demonstra que consegue cumprir com esse requisito, dado que o dobro do CV médio de trabalho é 1,8% (<2%).

Para isso a carta de controlo interno da qualidade é montada com um $CV=2\%$ sob a regra de controlo Westgard 1/2s (regra de alerta para a resolução de problema no método de doseamento da HbA1c, no caso do valor de um controlo interno igualar ou ultrapassar os 2 desvios padrões da média-alvo). Note-se que quando o erro iguala os dois desvios padrão (acima ou abaixo do valor alvo), estamos na situação limite $CV=2\%$ que ultrapassa a incerteza máxima permitida pela Norma, pelo que a regra ativa o alerta relativo ao erro a ser corrigido de modo a garantir CV máximo < 2%.

Avaliação comparativa do Risco Clínico

Para cada caso calculamos (sabendo que a CV_i HbA1c = 1,85%, para amostras de sangue total ⁽²³⁾):

1 - Capacidade de detetar alterações fisiopatológicas relevantes (Δ -Check= $2,33 \times \sqrt{(CV_a^2+CV_b^2)}$):

$$A- \Delta\text{-Check}=2,33 \times \sqrt{(CV_a^2+CV_b^2)} = 2,33 \times \sqrt{(16,9^2+1,85^2)} = 39,61\%$$

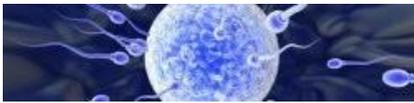
$$B- \Delta\text{-Check}=2,33 \times \sqrt{(CV_a^2+CV_b^2)} = 2,33 \times \sqrt{(2^2+1,85^2)} = 6,35\%$$

Conclusão: A carta otimizada permite ao laboratório cumprir com o requisito de qualidade intralaboratorial ($CV_{\text{máx}}<2\%$) requerido pela NOC 033/2011 e ao mesmo tempo passa a ser 6x mais eficiente na redução do risco da decisão clínica na deteção de alterações fisiopatológicas relevantes para a HbA1c, do que com as cartas que tem em uso neste exemplo (não otimizadas). Isto é, o laboratório que cumpre com a NOC 033/2011 garante detetar alterações fisiopatológicas relevantes para diferenças a partir de 6,35% entre dois doseamentos consecutivos para cada utente. Com a carta não otimizada, só garante detetar alterações fisiopatológicas relevantes a partir de 39,61% de diferença entre dois doseamentos consecutivos de HbA1c de cada utente.

2 - Dispersão máxima de um doseamento ($D = 1,96 \times \sqrt{(CV_A^2 + CV_B^2)}$):

$$A- D = 1,96 \times \sqrt{(CV_a^2+CV_b^2)} = 1,96 \times \sqrt{(16,9^2+1,85^2)} = 33,32\%$$

$$B- D = 1,96 \times \sqrt{(CV_a^2+CV_b^2)} = 1,96 \times \sqrt{(2^2+1,85^2)} = 5,34\%$$



Conclusão: A carta otimizada de modo a cumprir com a NOC 033/2011, permite ao laboratório possuir uma dispersão para cada doseamento de HbA1c, 6x inferior à que possui com a carta em uso (não otimizada) e reduz proporcionalmente o risco da decisão em *cut-off* clínicos da HbA1c.

3- Número de amostras para determinar o ponto homeostático real do utente ($n = [Z \times \sqrt{(CV_a^2 + CV_b^2)/D}]^2$):

Assim, cumprindo com a NOC 066/2011, para 2 amostras de doseamento de HbA1c, obtemos para cada situação o valor de dispersão perto do ponto homeostático real do utente de:

$$A- n = [1,96 \times \sqrt{(CV_a^2 + CV_b^2)/D}]^2 \Leftrightarrow 2 = [1,96 \times \sqrt{(16,9^2 + 1,85^2)/D}]^2 \Leftrightarrow D = 23,56 \%$$

$$B- n = [1,96 \times \sqrt{(CV_a^2 + CV_b^2)/D}]^2 \Leftrightarrow 2 = [1,96 \times \sqrt{(2^2 + 1,85^2)/D}]^2 \Leftrightarrow D = 3,78\%$$

Em conclusão, mais uma vez comprovamos que com as cartas otimizadas, o laboratório obtém 6x mais eficiência na redução do risco da decisão clínica associada à dispersão da média de dois doseamentos de HbA1c referentes a duas amostras consecutivas de cada utente. Isto é, com as cartas de controlo otimizadas, em harmonia com a NOC 033/2011, com duas amostras consecutivas dos utentes, o Laboratório encontra-se 6x mais perto do ponto homeostático real do utente, do que com as cartas de controlo interno não otimizadas.

Assim, quando é feito um segundo doseamento da HbA1c no laboratório com as cartas de controlo otimizadas com $CV_{\text{máx}}=2\%$ (com regra de exclusão 1/2s), para obter a confirmação do diagnóstico de Diabetes *Mellitus* (como requerido pela Norma 033/2011), obtemos uma média do valor de HbA1c entre os dois doseamentos, que se encontra cerca de 3,78% perto do valor homeostático real do utente, e esse facto é decisivo para o correto diagnóstico.

Desta forma e se formos avaliar o alvo de decisão clínica $HbA1c = 7\%$, verificamos que com as cartas de controlo interno otimizadas, qualquer valor obtido no intervalo 6,74% - 7,26% de HbA1c, representa o *cut-off* de decisão clínica.



APÊNDICE 3

EXEMPLO DE IMPLEMENTAÇÃO DE COMENTÁRIO QUALITATIVO AUTOMATIZADO PARA DOSEAMENTOS DA HbA1c NA MONITORIZAÇÃO PERSONALIZADA DO UTENTE ADAPTADO À NOC 052/2011 “Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes *Mellitus* Tipo 2 no Adulto”

A realidade do panorama laboratorial nacional e internacional tem sido muito diferente do indicado como desejável na NOC 033/2011, para $CV_{max} < 2\%$ no doseamento da HbA1c. Podemos objetivar isso mesmo pelo documento de Consenso Espanhol 2017 que define os requisitos técnicos mínimos determinados através dos dados dos Programas de Avaliação Externa da Qualidade (PAEQ) das referidas sociedades científicas⁽³¹⁾. Esse documento indica que o Erro Mínimo Consensual (EMC) definido para a HbA1c como possível de ser cumprido pela maioria dos laboratórios que participaram nos referidos PAEQ (e nos quais se incluem muitos laboratórios portugueses) foi de $CV = 7,7\%$. De notar que o Erro Mínimo de Consenso (EMC) permitido no dito documento, refere-se à “% de desvio em relação ao valor alvo”⁽³¹⁾, que é exatamente o mesmo que definir qual o mínimo de incerteza máxima de medição a permitir pelos laboratórios clínicos. Essa dado aponta para-a existência, na Península Ibérica, de laboratórios que permitem erros superiores a 3 vezes o erro máximo desejável referido na NOC 033/2011 ($CV_{máx} < 2\%$).

Embora tecnicamente as metodologias que incluam colunas de HPLC, quando novas e bem calibradas, cumprem com esse requisito ($CV_{max} < 2\%$) quase sem esforço por parte do laboratório, o estado da arte revelado pelo documento de consenso espanhol, demonstra-nos que com o envelhecimento da coluna de HPLC, alguns laboratórios permitem que o erro progrida para valores com impacto clinicamente relevante. Para além disso, existem métodos padronizados para a HbA1c, mas que não são métodos de referência e possuem erros de incerteza máxima de medição normalmente superiores ao $CV = 2\%$, sendo que nesses casos o laboratório também nunca conseguirá cumprir com esse requisito analítico.

No entanto, os laboratórios que não conseguem manter o seu ruído analítico abaixo do ruído biológico, podem sempre calcular qual a sua capacidade de detetarem alterações fisiopatológicas, e a sua dispersão máxima para um doseamento, para 100% dos seus utentes (com 95% de confiança) se implementarem os seus PQCI de forma a delimitar a incerteza máxima de medição que conseguem cumprir tecnicamente na sua rotina de trabalho.

Com esses dados qualquer laboratório pode depois avaliar e adaptar, por exemplo, a NOC 052/2011 “Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes *Mellitus* Tipo 2 no Adulto” e informar qualitativamente e de forma automática nos seus relatórios de resultados quando está perante uma “redução metabólica favorável da HbA1c” ou um “aumento fisiopatológico relevante da HbA1c”. Essa informação qualitativa adicional aos dados de resultados obtidos para a HbA1c, conferem uma mais valia que orienta o médico prescriptor para perceber quando é eficiente a adição de um 3º antidiabético oral ou uma insulina segundo as indicações da NOC 052/2011, adaptada a esse laboratório, por exemplo.



Este apêndice exemplifica o que se pode fazer depois de efetuado o procedimento de implementação de cartas de controlo interno otimizadas.

É avaliada a NOC 052/2011 e adaptada à realidade de 4 laboratórios com as suas incertezas máximas de medição (CVa), definidas para 2% (laboratório A), 2,6% (laboratório B), 4% (laboratório C) e 7% (laboratório D), respetivamente.

O procedimento adotado é:

- 1- Para cada laboratório é efetuado o cálculo da capacidade de deteção de alterações fisiopatológicas relevantes e da dispersão máxima de um doseamento.
- 2- São ajustados os objetivos terapêuticos da NOC 052/2011 à capacidade de deteção de alterações fisiopatológicas relevantes e à dispersão máxima de um doseamento, calculados para cada laboratório.
- 3- É definido o conjunto de regras de reporte automático de informação qualitativa a adicionar na monitorização personalizada do utente, para cada laboratório.

Recorremos à variabilidade biológica intraindividual $CV_b=1,85\%$ (valor correspondente às amostras de sangue total ⁽²³⁾) e aos CVa obtidos por cada laboratório nos seguintes cálculos.

1. a. Cálculo da capacidade de deteção de alterações fisiopatológicas relevantes:

$$\Delta\text{-Check}=2,33 \times v \sqrt{(CV_a^2 + CV_b^2)}$$

Laboratório	A	B	C	D
$\Delta\text{-check}$ (em %)	6,35	7,44	10,27	16,87

Figura 1 – Apêndice 3: Dados da capacidade de deteção de alterações fisiopatológicas relevantes, esperados para cada laboratório.

Em seguida, calculamos o valor de alteração fisiopatológico relevante da HbA1c (subida ou descida), entre dois doseamentos consecutivos para cada utente, arredondando o resultado com aproximação às décimas. Desta forma podemos medir o valor mínimo a partir do qual podemos garantir, por exemplo, que estamos perante uma resposta metabolicamente favorável à terapêutica instituída pelo clínico, na redução observada da HbA1c.

Laboratório	A			B			C			D		
	7%	8%	9%	7%	8%	9%	7%	8%	9%	7%	8%	9%
Valor inicial medido HbA1C												
Descida/subida fisiopatologica de HbA1C	0,4%	0,5%	0,6%	0,5%	0,6%	0,7%	0,7%	0,8%	0,9%	1,2%	1,3%	1,5%

Figura 2 – Apêndice 3: Dados de aumento/redução absoluta de HbA1c, em % de HbA1c, fisiopatologicamente relevante, arredondados com aproximação às décimas, na resposta metabólica favorável à terapêutica, a partir dos valores iniciais de HbA1c 7%, 8% e 9%.



Exemplo: Laboratório A cujo valor inicial de HbA1c é 7%.

Se o valor medido de HbA1c de um utente é 7% e sabendo que o Δ -Check correspondente ao laboratório A é de 6,35%, obtemos a redução de HbA1c da seguinte forma:

$$7 \times 6,35 / 100 = 0,4445$$

Arredondando por aproximação às décimas, o valor mínimo é de 0,4.

Interpretação:

O laboratório A pode então garantir que está perante uma alteração biopatologicamente relevante (ou resposta metabolicamente favorável à terapêutica) quando observa uma redução de HbA1c de 0,4, 0,5 ou 0,6%, (com um Δ -Check de 6,35%), a partir de um valor inicial medido de 7, 8 ou 9% respetivamente.

b. – Cálculo da dispersão máxima de um doseamento:

$$D = 1,96 \times \sqrt{(CV_a^2 + CV_b^2)}$$

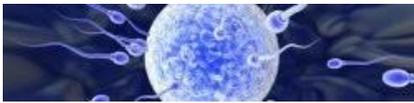
Laboratório	A	B	C	D
D (em %)	5,34	6,25	8,64	14,19

Figura 3 – Apêndice 3: Dados da dispersão máxima de um doseamento, esperados para cada laboratório.

Em seguida, calculamos o intervalo do valor real do utente, arredondando o resultado com aproximação às décimas, de forma a medir a dispersão máxima de um doseamento.

Laboratório	A				B				C				D			
	7%	8%	9%	10%	7%	8%	9%	10%	7%	8%	9%	10%	7%	8%	9%	10%
Valor inicial medido de HBA1C																
Intervalo do valor real do utente	6,6-7,4	7,6-8,4	8,5-9,5	9,5-10,5	6,6-7,4	7,6-8,4	8,4-9,6	9,4-10,6	6,4-7,6	7,3-8,7	8,2-9,8	9,1-10,9	6,0-8,0	6,9-9,1	7,7-10,3	8,6-11,4

Figura 4 – Apêndice 3: Dados do intervalo do valor real do utente, calculados a partir de um valor inicial de HbA1c, esperados para cada laboratório.



Exemplo: Laboratório A cujo resultado medido de HbA1c é 7%.

Se o valor medido de HbA1c de um utente é 7% e sabendo que a dispersão máxima correspondente ao laboratório A é de 5,34%, obtemos o intervalo do valor real da seguinte forma:

$$7 \times 5,34 / 100 = 0,3738$$

Arredondando por aproximação às décimas, o intervalo do valor real é $7\% \pm 0,4$ ou seja 6,6-7,4.

- 2 Ajuste dos objetivos terapêuticos da NOC 052/2011 à capacidade de deteção de alterações fisiopatológicas relevantes e à dispersão máxima de um doseamento, calculados para cada laboratório.

Com base na informação exposta atrás, para a definição da referenciação baseada na NOC 052/2011 “Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes *Mellitus* Tipo 2 no Adulto” são avaliados para cada laboratório, os seguintes pontos da referida NOC:

Tratamento com Monoterapia

Ponto 2) alínea e) iii):

“Na pessoa com DM2 que se apresenta com hiperglicemia marcadamente sintomática e/ou com glicemias elevadas (300-350 mg/dL) ou HbA1c elevada (>10%) deve iniciar-se terapêutica com insulina podendo, depois da melhoria do seu estado metabólico, reduzir a insulina parcial ou totalmente e iniciar antidiabéticos orais (ADO) (consultar Norma N.º 25/2011 “Insulinoterapia na Diabetes *Mellitus* Tipo 2”).”(ver figura 5).

Tratamento com Terapia Dupla

Ponto 3) alíneas a) i) e ii):

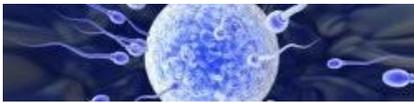
- i. Se HbA1c >9%, adicionar insulina;
- ii. Se HbA1c <9%, adicionar preferencialmente SU como 2º fármaco;”(ver figura 5).

Tratamento com Terapia Tripla

Ponto 4) alínea a) i) “Se o objetivo é uma redução de HbA1c <1%: adicionar um 3º ADO (não associar uma sulfonilureia com a nateglinida);”

Ponto 4) alínea a) ii) “Se o objetivo é uma redução de HbA1c >1%: associar insulina à terapêutica com ADO”

Ponto 4) alínea d) “Na avaliação da eficácia terapêutica, a terapêutica com um iDPP4 ou a pioglitazona só deve ser continuada se o doente com diabetes tipo 2 tiver uma resposta metabólica favorável (com uma redução de, pelo menos, 0,5% na HbA1c ao fim de 6 meses)”(ver figura 6).



Para tal, reportamos os intervalos do valor real do utente, obtidos na figura 4, para valores iniciais de HbA1c de 10 e 9% (*cut-off* de decisão clínica no caso de um tratamento com Monoterapia e Terapia Dupla respetivamente) na seguinte tabela:

Tratamento	Monoterapia - Ponto 2) e) iii) Se HBA1C elevada >10%: insulina (cut-off de 10%)				Terapia Dupla - Ponto 3) a) i) e ii) Se HBA1C >9%: insulina Se HBA1C <9%: SU (2º fármaco) (cut-off de 9%)			
	Laboratório	A	B	C	D	A	B	C
Intervalo do valor real do utente	9,5-10,5	9,4-10,6	9,1-10,9	8,6-11,4	8,5-9,5	8,4-9,6	8,2-9,8	7,7-10,3

Figura 5 – Apêndice 3: Dados do intervalo do valor real do utente, calculados para um *cut-off* de HbA1c de 10 ou 9% (valores de decisão clínica), no caso de um tratamento com Monoterapia e Terapia Dupla respetivamente, esperados para cada laboratório.

Interpretação: exemplo do Laboratório A

Tratamento com Monoterapia

Ponto 2) e) iii): quando se refere a “HbA1c elevada (>10%)” a partir da qual “deve iniciar-se a terapêutica com insulina...”, ter em atenção que qualquer valor de doseamento entre 9,5-10,5% HbA1c pode referir-se ao *cut-off* de 10% HbA1c.

Tratamento com Terapia Dupla

Ponto 3) a) i) e ii): ter em consideração que qualquer doseamento obtido entre 8,5-9,5% HbA1c pode referir-se ao *cut-off* de 9% HbA1c.

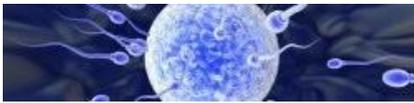


Relativamente ao tratamento com Terapia Tripla, os dados obtidos na figura 2 são reagrupados para cada laboratório, na seguinte tabela:

Tratamento	Terapia Tripla											
	-Ponto 4) a) i) “Se o objetivo é uma redução de HbA1c <1%: adicionar um 3º ADO (não associar uma sulfonilureia com a nateglinida);” -Ponto 4) a) ii) “Se o objetivo é uma redução de HbA1c >1%: associar insulina à terapêutica com ADO” -Ponto 4) d) ” Na avaliação da eficácia terapêutica, a terapêutica com um iDPP4 ou a pioglitazona só deve ser continuada se o doente com diabetes tipo 2 tiver uma resposta metabólica favorável (com uma redução de, pelo menos, 0,5% na HbA1c ao fim de 6 meses)”											
Laboratório	A			B			C			D		
Valor inicial medido HbA1c	7%	8%	9%	7%	8%	9%	7%	8%	9%	7%	8%	9%
Ponto 4) a) i) redução de HbA1c <1%, (mas com >HbA1c% de:)	>0,4	>0,5	>0,6	>0,5	>0,6	>0,7	>0,7	>0,8	>0,9	>1,2*	>1,3*	>1,5*
Ponto 4) a) ii) redução de HbA1c >1% (e com >HbA1c% de:)	>0,4	>0,5	>0,6	>0,5	>0,6	>0,7	>0,7	>0,8	>0,9	>1,2**	>1,3**	>1,5**
Ponto 4) d) redução de, pelo menos, 0,5% na HbA1c ao fim de 6 meses	0,4	0,5	0,6	0,5	0,6	0,7	0,7	0,8	0,9	1,2**	1,3**	1,5**

Figura 6 – Apêndice 3: Dados de redução metabólica favorável de HbA1c, no caso de um tratamento com Terapia Tripla (sob as condições do ponto 4) a) i), 4) a) ii) e 4) d)), calculados para cada laboratório. Em cada exemplo de utente com 7%, 8% e 9 % de HbA1c, é indicada a percentagem de redução efetiva mínima necessária ocorrer para que se garanta estarmos perante uma resposta metabólica favorável na terapêutica farmacológica do adulto DM 2, para os referidos pontos da NOC 052/2011. A partir desses valores, cada laboratório pode emitir uma resposta qualitativa adicional ao valor obtido da HbA1c por exemplo indicando uma “redução metabólica favorável da HbA1c”. Note-se também que a NOC 052/2011 não pode ser aplicada no caso do laboratório D (com CVmax=7%). Pois, este laboratório não consegue monitorizar os utentes em terapia farmacológica tripla segundo os requisitos da NOC (ponto 4)a)i)), nem consegue avaliar a eficácia de um iDPP4 ou a pioglitazona (ponto 4)d) da NOC 052/2011)) e ainda só consegue confirmar uma resposta metabólica favorável com insulina (ponto 4)a)ii) da NOC 052/2011)) para reduções superiores a 1.2% da HbA1c.

Exemplo: Laboratório A



Tratamento com Terapia Tripla

Ponto 4) alíneas a) i):

Se o objetivo é uma redução de HbA1c < 1% , **mas > 0,4% HbA1c**, quando estamos perante um valor basal inicial de 7% HbA1c, adicionar um 3º ADO (não associar uma sulfonilureia com a nateglinidina).

Se o objetivo é uma redução de HbA1c < 1% , **mas > 0,5% HbA1c**, quando estamos perante um valor basal inicial de 8% HbA1c, adicionar um 3º ADO (não associar uma sulfonilureia com a nateglinidina).

Se o objetivo é uma redução de HbA1c < 1% , **mas > 0,6% HbA1c**, quando estamos perante um valor basal inicial de 9% HbA1c, adicionar um 3º ADO (não associar uma sulfonilureia com a nateglinidina).

Ponto 4) alíneas a) ii):

Mantém referenciação indicada na NOC 052/2011. Pois qualquer laboratório que cumpra com a NOC 033/2011, garante detetar alterações biopatológicas relevantes (metabolicamente eficientes) para reduções de HbA1c > 1%, para qualquer valor basal inicial de HbA1c até 9%.

Ponto 4) alínea d):

Com uma redução de, **pelo menos 0,4% na HbA1c, para um valor basal inicial de 7% HbA1c**, ao fim de 6 meses.

Com uma redução de, **pelo menos 0,5% na HbA1c, para um valor basal inicial de 8% HbA1c**, ao fim de 6 meses.

Com uma redução de, **pelo menos 0,6% na HbA1c, para um valor basal inicial de 9% HbA1c**, ao fim de 6 meses.

Exemplo: Laboratório D (caso particular na Terapia Tripla)

Tratamento com Terapia Tripla

Ponto 4) alíneas a) i): *

Para adicionar um 3º ADO, neste laboratório **não é possível definir objetivos de redução de HbA1c < 1%**, pois **não consegue garantir a deteção de resposta metabolicamente favorável para:**

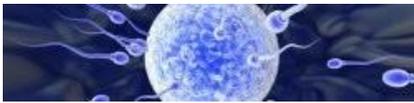
valores de redução inferior a 1,2% HbA1c se o valor basal inicial é 7%;

valores de redução inferior a 1,3% HbA1c se o valor basal inicial é 8%;

valores de redução inferior a 1,5% HbA1c se o valor basal inicial é 9%;

Ponto 4) alíneas a) ii): **

O laboratório D **só consegue garantir a deteção de resposta metabolicamente favorável na redução da HbA1c, quando os objetivos terapêuticos forem:**



redução de HbA1c > 1,2% se o valor basal inicial é 7%;
redução de HbA1c > 1,3% se o valor basal inicial é 8%;
redução de HbA1c > 1,5% se o valor basal inicial é 9%;

Ponto 4) alínea d): ***

Assim seria necessário ajustar o texto da NOC 052/2011 para:

Com uma redução de, **pelo menos 1,2% na HbA1c**, para um valor basal inicial de 7%, ao fim de 6 meses.

Com uma redução de, **pelo menos 1,3% na HbA1c**, para um valor basal inicial de 8%, ao fim de 6 meses.

Com uma redução de, **pelo menos 1,5% na HbA1c**, para um valor basal inicial de 9%, ao fim de 6 meses.

3- Conjunto de regras de reporte automático de informação qualitativa a adicionar na monitorização personalizada do utente, para cada laboratório.

As regras que ativam o reporte automático de informação qualitativa a adicionar na monitorização personalizada do utente, estão diretamente dependentes do delta check determinado para cada laboratório na figura 1, com as alterações absolutas de HBA1C em % calculadas na figura 2, adaptadas aos pontos da NOC 052/2011 na figura 6.

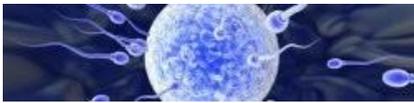
Tendo como exemplo o laboratório A:

Para cada dois doseamentos consecutivos de cada utente:

- i- Sempre que se verificar uma redução de 6,35% do valor da HbA1c, em relação ao último valor de HbA1c do utente, ativar a informação qualitativa adicional: “Detetada redução metabólica favorável da HbA1c”
- ii- Sempre que se verificar um aumento de 6,35% do valor da HbA1c, em relação ao último valor de HbA1c do utente, ativar a informação qualitativa adicional: “Detetado aumento fisiopatológico da HbA1c”

HEMOGLOBINA GLICADA	
Resultado	6.5 %
Resultados anteriores: 05/03/2016 (7.0) 10/11/2015 (6.6)	
Informação qualitativa adicional:	Valores de referência:
<u>Detetada redução metabólica favorável da HbA1C</u>	6.5 – 7 % Diabético Controlado > 7% Diabético não controlado

Figura 7 – Apêndice 3: exemplo de reporte laboratorial com indicação de uma redução metabólica favorável da HbA1c para um laboratório com $CV_{máx}=2\%$ definido no seu Programa de Controlo Interno da Qualidade para o doseamento da HbA1c.



Conclusão:

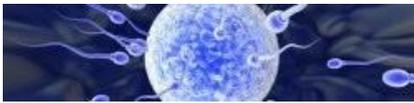
A adaptação da NOC 052/2011 mostra-nos que mesmo o laboratório que cumpre com a NOC 033/2011 ($CV_{max} < 2\%$), cumpre com todos os objetivos terapêuticos referidos na NOC 052/2011, mas em alguns casos apenas sob condições de restrição importantes inerentes à sua capacidade de deteção de alterações fisiopatológicas relevantes, pois apesar de detetar alterações para reduções de $HbA1c < 1\%$ só consegue detetar as alterações para valores de redução da $HbA1c$ acima de 0,4% e varia consoante a $HbA1c$ inicial do utente.

O estudo efetuado aos outros exemplos de laboratórios (B,C e D) revelou igualmente que para cada um existem valores diferentes na sua capacidade de deteção de alterações fisiopatológicas relevantes e também para cada um desses é necessário ajustar os objetivos terapêuticos da NOC 052/2011.

No entanto é também impossível exigir à Direção Geral de Saúde que emita a NOC 052/2011 ajustada à incerteza de medição de todos os laboratórios, ou a todas as possibilidades de doseamentos obtidos entre os 3 exemplos aqui referidos (valores iniciais de 7, 8 e 9% de $HbA1c$ inicial).

Assim, o reporte automático implementado para cada um dos 4 exemplos de laboratório, permite adicionar informação qualitativa aos valores de $HbA1c$ obtidos, que se adapta automaticamente aos objetivos terapêuticos da NOC 052/2011, para todas as possibilidades de doseamentos iniciais e para cada laboratório.

A adaptação da NOC 052/2011 à realidade de cada laboratório, é da competência do profissional especialista de laboratório e reveste-se de vital importância se quisermos reduzir a co-morbilidade associada ao incorreto tratamento farmacológico do utente.



Coordenação técnico-científica

Jorge Pinheiro

Bioquímico Clínico – LabGen-ANBIOQ

Especialista em Análises Clínicas – CBHS/OBIO

Coordenador da Especialidade de Análises Clínicas da Direção do Colégio de Biologia Humana e Saúde da Ordem dos Biólogos (CBHS/OBIO)

Coordenador da Comissão da Qualidade de Laboratório Clínico e Genética Humana dos Bioquímicos Clínicos da Associação Nacional de Bioquímicos (LabGen-ANBIOQ)

Revisão

António Dinis

Bioquímico Clínico - LabGen-ANBIOQ

Especialista em Análises Clínicas – CBHS/OBIO

Luisa Ponte

Bioquímico Clínico - LabGen-ANBIOQ

Especialista em Análises Clínicas – CBHS/OBIO

Marta Nicolau

Bioquímico Clínico - LabGen-ANBIOQ

Especialista em Análises Clínicas – CBHS/OBIO

Nuno Cunha

Bioquímico Clínico - LabGen-ANBIOQ

Especialista em Análises Clínicas – CBHS/OBIO

Olga Rebelo

Bioquímico Clínico - LabGen-ANBIOQ

Especialista em Análises Clínicas – CBHS/OBIO

Paulo Vieira

Bioquímico Clínico - LabGen-ANBIOQ

Especialista em Análises Clínicas – CBHS/OBIO

Rita Ribeiro

Bioquímico Clínico - LabGen-ANBIOQ

Especialista em Análises Clínicas – CBHS/OBIO

Ana Sousa

Especialista em Genética Humana – CBHS/OBIO Presidente do Colégio de Biologia Humana e Saúde Ordem dos Biólogos

Bárbara Marques

Especialista em Genética Humana – CBHS/OBIO
Vogal Direção da OBIO para a Saúde

Cláudia Júlio

Especialista em Análises Clínicas – CBHS/OBIO
Vogal Direção da OBIO para a Saúde

Helena Figueiredo

Especialista em Embriologia / Reprodução Humana – CBHS/OBIO
Coordenadora da Especialidade de Reprodução Humana do CBHS/OBIO

Isabel Moreira

Especialista em Genética Humana – CBHS/OBIO Coordenadora da Especialidade de Genética Humana do CBHS/OBIO

Sílvia Lopo

Especialista em Análises Clínicas – CBHS/OBIO

Paula Sobreira

Especialista em Análises Clínicas – CBHS/OBIO

