

Especificações de qualidade analítica

Jorge Morancho Zaragoza¹

¹ Director Técnico do Programa de Supervisão Externa da Qualidade da AEFA e AEBM

Resumo

As especificações da qualidade analítica são fundamentais para o fornecimento de informação clinicamente útil. A importância da qualidade e das suas especificações são apresentadas e discutidas neste artigo bem como uma reflexão sobre diferentes interpretações existentes e as Vantagens e desvantagens dos diferentes modelos para obter as especificações de qualidade analítica.

Palavras-Chave: Qualidade, Especificações, Erro, Precisão, Desvio

1 – Introdução

O principal objectivo do laboratório clínico é fornecer informação clinicamente útil. Este objectivo pode sintetizar-se pela apresentação, por parte do laboratório, de dados de qualidade, transmitidos em tempo útil e num relatório interpretável. Para tal é necessário que este objectivo esteja bem definido, isto é, que se concretize o que é um dado de qualidade, o que é o tempo útil e como deve ser o boletim analítico. Se nos centrarmos no que é um dado de qualidade devemos identificar o valor das características de qualidade das medições que deve ter o processo analítico para que os resultados obtidos sejam clinicamente úteis.

2 – Especificações da Qualidade

Aos requisitos de qualidade metrológica dá-se o nome de especificação da qualidade analítica. Formalmente é um valor quantitativo que o laboratório deve cumprir para garantir que o seu desempenho é adequado ao objectivo estabelecido. As especificações da qualidade podem apresentar três formas:

- Erro máximo admissível
- Precisão máxima permitida.
- Desvio máximo permitido.

2.1 Erro

Na prática, o erro de medição é a diferença entre um valor medido de uma grandeza e um valor convencional. O valor convencional é atribuído por um acordo para um fim específico e tem incerteza associada suficientemente pequena (adaptado de 1). Repare-se que cada resultado de uma análise tem um erro.

2.2 Precisão

A precisão da medição é a proximidade entre os valores medidos obtidos por medições repetidas numa mesma amostra em condições definidas. Pode ser calculada como o desvio padrão ou coeficiente de variação. Dependendo das condições especificadas podemos encontrar valores de precisão, de repetibilidade ou reprodutibilidade (adaptado de 1)

2.3 Desvio

Na prática o desvio (*bias*, em inglês) ou erro sistemático é a diferença entre o valor esperado da análise

(obtido por exemplo mediante o cálculo da média dos resultados seriados extraídos sobre uma mesma amostra) e o valor convencional (adaptado de 2)

3 - Consenso de Estocolmo.

Desde os anos 60 que se têm desenvolvido vários modelos visando a obtenção de especificações de qualidade analítica (3-7). No entanto, definir o melhor modelo é um assunto de difícil resolução uma vez que, em termos conceptuais não se pode concretizar, de forma objectiva, um valor para uma característica metrológica (desvio, precisão, erro total) a partir do qual o resultado da determinação biológica não tenha qualquer utilidade do ponto de vista médico. Provavelmente, o consenso é a melhor forma de resolver este problema em vez de se procurar uma verdade "objectiva". De facto, nos guias de prática clínica baseados na evidência, onde aparecem valores metro-lógicos para as magnitudes biológicas em situações clínicas específicas, o nível de evidência a que podem referir-se para publicar estes valores podem ser aqueles apoiados por pareceres de peritos. Os critérios dos peritos constituem o nível mais baixo nas formas de classificação do sistema (8,9).

A partir duma conferência (10) ocorrida em 1999, em Estocolmo, ficou acordado um sistema consensual que integrava todos os modelos propostos anteriormente na forma de uma pirâmide hierárquica para a selecção das especificações de qualidade analítica:

- A. Avaliação do efeito da prestação sobre os resultados clínicos em situações clínicas específicas.
- B. Avaliação do efeito da prestação analítica sobre as decisões clínicas em geral:
 - b1) Mediante os dados derivados dos componentes de variabilidade biológica.
 - b2) Mediante os dados derivados da análise das opiniões dos clínicos.

C. Recomendações publicadas por grupos profissionais:

- c1) Organismos nacionais e internacionais de peritos.
- c2) Grupos de peritos locais ou individuais.

D. Objectivos da prestação estabelecidos por:

- d1) Entidades legislativas
- d2) Organizadores de Programa de Avaliação Externa da Qualidade (PAEQ)

E. Objectivos da prestação baseados no estado da arte:

- e1) Dados extraídos dos PAEQ ou de Ensaio de aptidão (EA).
- e2) Dados obtidos a partir das publicações actuais sobre a metodologia.

O sistema recomenda aplicar os critérios mais elevados desta hierarquia, em vez dos de ordem inferior, se isto for possível para o laboratório e se for adequado para a utilidade prática das determinações solicitadas. Em 2001 publicou-se um Relatório Técnico ISO que garantia o consenso já referido (11).

Os modelos mais utilizados para a selecção das especificações são:

- Legislativo (nível 4a).
- Fundamentados nos componentes da variabilidade biológica (nível 2a).
- Fundamentada no estado da arte (nível 5a).

O modelo de opiniões dos clínicos (nível 2b) é pouco utilizado em virtude da escassa literatura científica existente. Nem tão pouco é muito utilizado o modelo de nível 1 (12), pela mesma razão.

4 - Especificações na legislação.

Tanto os Estados Unidos (EUA) como a Alemanha (RFA) dispõem de legislação sobre as especificações

de qualidade analítica. São de cumprimento obrigatório.

A forma de obter tais especificações de qualidade nos EUA foi através de um consenso entre a Administração e os profissionais do laboratório clínico (PAC, AACC e outros).

Na Alemanha, as especificações de qualidade são gerados pelo Bundesärztekammer (Associação Médica Alemã) através de um grupo de especialistas criado para esse fim. Os critérios aplicados para a sua obtenção explicam-se em função de um modelo GUM (13) que relaciona o erro total com o desvio e a precisão: $ET = ((bias)^2 + (precisão)^2)^{1/2}$, sendo ET o erro total, desvio em % e precisão, no coeficiente de variação em %. O grupo de especialistas escolhe os valores de desvio e precisão em função dos seus conhecimentos e experiência dos PAEQ ou EA e calculam o valor de erro total.

O número de magnitudes para as quais existem especificações nesses países é limitado: 74 para os EUA (14) e 87 para a Alemanha (15).

A maneira de comprovar que os laboratórios respeitam estes valores é através da EA. Os laboratórios que não cumprem esses limites são penalizados. A filosofia subjacente é que o laboratório que não cumpre esses mínimos não será adequado para analisar outras magnitudes.

5 - Especificações baseadas na variabilidade biológica.

Este modelo parte do princípio que é possível identificar as características metrológicas necessárias para a monitorização de pacientes e a comparação dos resultados do laboratório *versus* os valores de referência populacionais, em função dos valores de variabilidade biológica intra-individual e inter-individual. Para o primeiro objectivo, o factor a controlar será a precisão, enquanto que para o segundo é desvio.

As fórmulas matemáticas que permitem os cálculos (16) são: (ver tabela I)

O cálculo do erro fundamenta-se no modelo linear simples, que explica o valor do erro total em função do desvio e da precisão; $ET = I \text{ desvio } I + z * \text{ precisão}$ sendo ET o Erro Total, I desvio I, o valor absoluto do desvio (em %), precisão em forma de CV (%) e z o desvio padrão correspondente a uma probabilidade seleccionada. Por ex. $z=1,65$ para uma probabilidade de 0,05% ou $z=2,33$ para 0,01%.

Na literatura é possível encontrar valores e CVbi e CVbg para condições clínicas gerais e é possível calcular os valores de precisão, desvio e erro total máximo admissível com base em critérios (mínimo, desejável ou óptimo) e a probabilidade desejado ($\alpha = 0,05$ ou $\alpha = 0,01$). Há também compêndios de tabe-

Tabela I

Critério	Precisão máxima admissível (%)	Desvio máximo admissível (%)	Erro máximo admissível
Mínimo	$< 0,75CVbi$	$<0,375 ((CVbi)^2 + (CVbg)^2)^{1/2}$	$z 0,75CVbi + 0,375 ((CVbi)^2 + (CVbg)^2)^{1/2}$
Desejável	$< 0,50CVbi$	$<0,25 ((CVbi)^2 + (CVbg)^2)^{1/2}$	$z 0,50CVbi + 0,250 ((CVbi)^2 + (CVbg)^2)^{1/2}$
Óptimo	$< 0,25CVbi$	$<0,125 ((CVbi)^2 + (CVbg)^2)^{1/2}$	$z 0,25CVbi + 0,125 ((CVbi)^2 + (CVbg)^2)^{1/2}$

Sendo CVbi o coeficiente de variação intra-individual e CVbg o CV inter-individual. $Z=1,65$ para $\alpha=0,05$ e $Z= 2,33$ para $\alpha=0,01$

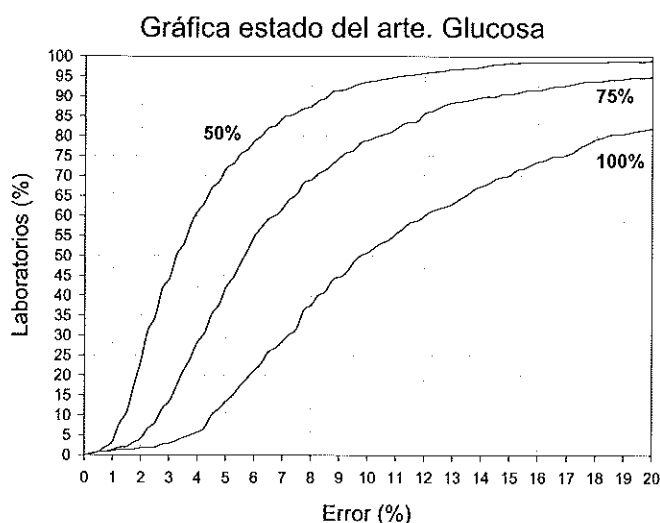
las onde se encontram valores de especificações para cada grande biológica (17).

Existem também organizações científicas que recomendam especificações de qualidade a partir deste modelo em função de critérios próprios ou actualização de valores CVbi e CVbg (18).

6 - Especificações de qualidade com base no estado da arte.

As especificações de qualidade com base no estado da arte (*state of art* em Inglês) são obtidas ao extrair informações metrológicas, do conjunto formado por um grupo de laboratórios usando o mesmo (ou similar) produto para diagnóstico *in vitro*. As informações podem vir do PAEQ, EA ou de Programas de Controlo de Qualidade Interno geridos externamente (PCCIGE). Esta extracção pode ser realizada, considerando-se o factor resultado ou o factor laboratório. No caso do factor resultado, a chave é definir o número de resultados que representam o estado da arte e fixar a especificação de forma a que esse número de resultados esteja dentro da mesma. Por exemplo, no Consenso espanhol (19,20) estima-se que 90% dos resultados observados no PAEQ representam o estado da arte. No caso do Potássio, 90% dos laboratórios têm um erro inferior a 7%. Então, 7% é a especificação da qualidade em erro total permitido para esse magnitude/grandezza.

No caso do factor laboratório, o mecanismo consiste em identificar que % X de laboratórios são capazes de obter uma % Y dos seus resultados dentro de um erro total máximo determinado T, utilizando também os resultados de participação dos laboratórios do PAEQ. Dependendo do valor de X e Y obtêm-se um valor T de especificação em erro total. Isto pode ser expresso através de gráficos do estado da arte (21):



Figural.

No eixo das ordenadas consta a % dos laboratórios que são capazes de ter parte dos seus resultados (50% ou 75%) ou a totalidade (100%) dentro de um determinado erro absoluto (eixo das abcissas), quando participam nos PAEQ.

Da leitura do gráfico de glicose (Figura 1) podemos saber:

- a) Qual a percentagem de laboratórios que são capazes de ter parte dos seus resultados dentro de um erro

Da observação da Figura 1 depreende-se que:

Erro máximo	% de laboratórios que conseguem os seus resultados com esse erro máximo		
	Todas as amostras (100%)	75 % das amostras	50 % das amostras
5 %	15%	42%	72%
10 %	50 %	80%	92%

- b) Que erro máximo têm uma % determinada de laboratórios ao processar uma determinada % de amostras

Com a Figura 1, sabemos que:

Percentagem de laboratórios	% de erro máximo que são capazes de obter essa % de laboratórios		
	Em todas as amostras (100%)	Em 75 % das amostras	Em 50 % das amostras
50 %	9,5 %	5,7 %	3,2 %
75 %	17 %	9 %	5,5 %

Com os gráficos do estado da arte, a AEFA definiu critérios de especificações (22), conforme mostrado na Tabela II.

Tabela II

Critério	Erro máximo permitido
Estrito	Valor conseguido por 25 % dos laboratórios quando processam todas as amostras
Ótimo	Valor conseguido por 75 % dos laboratórios quando processam 75 % das amostras
Mínimo	Valor conseguido por 90 % dos laboratórios quando processam 75 % das amostras

Os gráficos permitem *à priori*, conhecer o grau de dificuldade que têm especificações obtidas por outros modelos (variabilidade biológica, legislativo, revisões clínicas, etc.)

7 - Especificações de qualidade com base nas opiniões dos clínicos.

Este modelo baseia-se na suposição de que os médicos, através da prática clínica diária, devem ter um conhecimento aceitável dos objectivos de desempenho médico e que estes são transponíveis para o laboratório clínico.

A forma de conhecer as opiniões é através de inquéri-

tos. Para que estas sejam as melhores devem cumprir-se quatro critérios:

- As perguntas do inquérito são dirigidas para uma situação clínica única
- O grupo de médicos escolhidos para a consulta, deve estar habituado a lidar com essa situação clínica e com as magnitudes associadas á mesma.
- O inquérito conterà uma história clínica onde esteja bem definida a situação clínica e onde os valores analíticos sejam uma parte crucial na interpretação médica
- Os inquéritos devem ser realizados através de entrevistas directas ou através de formulário. As respostas dos inquiridos devem referir-se ao valor da grandeza que em sua opinião significa uma mudança significativa na compreensão da situação clínica. As diferenças (erro) em relação aos limites de referência (ou limites de decisão) serão os resultados do inquérito. Os limites de referência (ou os limites da decisão) devem ser referidos pelo próprio entrevistado. O valor da mediana dos resultados será referido como especificação desejável embora também se possa escolher um percentil X como especificação ótima e um percentil Y como especificação mínima (os valores de X ou Y serão escolhidas pelo critério dos autores).

Existe pouca literatura científica em que se tenha usado este modelo (23, 24).

8 - Vantagens e desvantagens dos diferentes modelos para obter as especificações de qualidade analítica.

A escolha das especificações de qualidade não é fácil. Todos os modelos têm vantagens e desvantagens (Tabela III).

Tabela III

Modelo	Vantagens	Inconvenientes
Variabilidade biológica	<ul style="list-style-type: none"> - A sua obtenção realiza-se a partir dum modelo matemático teórico aplicado a um mesmo sistema biológico ao qual se aplicará posteriormente. O modelo permite também adaptar-se a uma graduação exigível segundo critérios razoáveis: mínimo, desejável e óptimo. - Os valores obtidos por diferentes autores, sobre uma mesma magnitude tendem a ser homogéneos, principalmente se seguem um procedimento semelhante na obtenção da variabilidade intra e inter-individual. - Os valores obtidos tendem à universalidade. Para muitas variáveis como raça, localização geográfica, hábitos de vida etc, os dados da variabilidade biológica são equivalentes. Noutras são similares até certo nível; por ex. na idade há diferenças com os dados de variabilidade na infância. Em relação ao sexo são equivalentes salvo nalgumas hormonas sexuais. - Existe um número elevado de magnitudes para as quais existem valores de especificação. - Goza de muitos apoios entre a Comunidade Científica. 	<ul style="list-style-type: none"> - O modelo teórico utiliza critérios empíricos para fixar os factores, que segundo os autores são "razoáveis"; se se elegessem "outros" critérios, os valores de especificação seriam diferentes. - A variabilidade intra-individual e inter-individual podem ser diferentes, entre diferentes grupos de pacientes conforme o seu estado de saúde ou patologia presente. Isto implicaria ter de dispor de diferentes especificações de qualidade em função do grupo em que participassem. - A metodologia empregue para a obtenção dos componentes de variabilidade biológica deve ser estandardizada. Há fortes divergências nos componentes de variabilidade biológica obtidos entre diferentes autores. As divergências também aparecem quando há diferente calendarização da colheita de amostras entre os estudos. - As especificações de qualidade obtidas por este modelo são, em muitos casos, inalcançáveis pela tecnologia actual. Isto tentou ultrapassar-se utilizando uma série de critérios (mínimo, desejável, óptimo) de forma que é possível ter um leque de até 6 especificações analíticas segundo o mesmo modelo de erro total.
Opinião dos clínicos	<ul style="list-style-type: none"> - A opinião dos clínicos é tida em conta de uma forma directa. A estratégia tem um potencial enorme pois relaciona os "usuários" dos dados das análises, com uma especificação de qualidade extraída das suas opiniões. 	<ul style="list-style-type: none"> - O número de situações clínicas susceptíveis de serem tidas em conta para cada magnitude pode ser enorme. - Não há estudos que comparem os resultados dos inquéritos efectuados por diferentes grupos de estudo. - A escolha de especificações mínima, desejável ou óptima tendem a um certo grau de arbitrariedade. - Número muito pequeno de inquéritos e de magnitudes para as quais se obtêm especificações.

Estado de arte	<ul style="list-style-type: none"> - Os valores de especificação obtidos através deste modelo adaptam-se à realidade ao serem extraídos de situações nas quais o laboratório foi avaliado (EA, PAEQ, PCCIGE). - Em função da escolha do valor de % que deve “representar o conjunto dos laboratórios” os modelos fundamentados no estado da arte permitem um leque de especificações. 	<ul style="list-style-type: none"> - O material empregue tanto no PCCIGE como nos PAEQ e EA é artificial e não tem por que reflectir totalmente a precisão ou o desvio que o laboratório teria a trabalhar com amostras de pacientes. - Se a fonte são os PCCIGE, o laboratório “censura” previamente os resultados pelo que a obtenção das especificações teria tendência a ser melhor do que realmente é (especificações mais restritas). - Se a fonte forem os PAEQ e EA há uma tendência dos laboratórios a não tratar as amostras de controlo como se fossem amostras de pacientes pelo que os valores de especificações obtidos seriam mais estritos que o esperado. - Os valores obtidos dependem dos métodos, equipamento e tecnologia actuais, os quais podem variar ao longo do tempo. - A escolha do valor de % que deve “representar o conjunto de laboratórios” é arbitrária. - O número de magnitudes para as quais existem especificações é limitado.
Legislação	<ul style="list-style-type: none"> - Pela transcendência que têm em cada país onde são estabelecidas, pressupõe-se que foram cuidadosamente escolhidas e portanto são susceptíveis de serem utilizadas na prática clínica diária como especificações mínimas . - Os grupos de especialistas que definem estas especificações podem ter um grande peso específico e por isso provavelmente os valores das especificações obtidos serão razoáveis. 	<ul style="list-style-type: none"> - Não pode existir muita transparência na forma como os valores das especificações foram escolhidos podendo depender muito dos interesses da Administração sanitária dum país para outro. - Os grupos de peritos tendem a utilizar o estado da arte. Isto implica que apareçam as desvantagens desse modelo. - O número de magnitudes para que há especificações é limitado

Não se devem esperar valores comuns quando se utiliza um modelo de especificação ou outro. Por exem-

plo para a Creatinina (Tabela IV) os valores são muito variáveis, mesmo dentro do mesmo modelo.

Tabela IV

Nível Consenso Estocolmo	Proposto por	Critério	Especificação
2	Componentes de Variabilidade Biológica (17)	Desejável ($\alpha=0,01$)	6,9 %
		Desejável ($\alpha=0,05$)	8,4%
3	AEFA (22)	Estrito	17 %
		Ótimo	28 %
		Mínimo	39 %
3	SEQC (18)	Desejável	8,2 %
		Mínima	12,2 %
4	Legislação da RFA (15)		24 %
4	Legislação dos USA (14)		15 %
4	Ensaio de Aptidão da AEFA (25)		20 %
5	Consenso Espanhol (19)		28 %

A Tabela V mostra as especificações para os leucócitos. Da mesma forma se observa que nem sempre os mais altos níveis da hierarquia do Consenso de Estocolmo, apresentam valores mais estritos.

Tabela V

Nível Consenso Estocolmo	Proposto por	Critério	Especificação
2	Componentes de Variabilidade Biológica (17)	Desejável ($\alpha=0,01$)	14,6 %
		Desejável ($\alpha=0,05$)	18,3%
3	AEFA (22)	Estrito	5,3 %
		Ótimo	8,8 %
		Mínimo	14,3 %
3	SEQC (18)	Desejável	14,6 %
4	Legislação da RFA (15)		18 %
4	Legislação dos USA (14)		15 %
5	Consenso Espanhol (20)		11 %

Não existe um padrão de ouro (*gold standard* em Inglês) para a escolha das especificações. A nível prático, é aconselhável ter alguma precaução na hora de definir as especificações de qualidade. Em primeiro

lugar, deveria verificar-se quais os valores de desvio e de precisão em situação de estabilidade que tem o laboratório e ver se esses são adequadas aos fins da especificação que se deseja alcançar (26), assim como ob-

servar os gráficos do estado da arte para ter uma ideia da dificuldade de conseguir esta especificação pelos outros laboratórios próximos; em segundo lugar, observar os resultados da participação no PAEQ ou EA.

Abreviaturas

AEFA: Associação Espanhola de Farmacêuticos Analistas.

AEBM: Associação Espanhola de Biopatologia Médica.

AACC: Associação Americana de Química Clínica.

PAC: Colégio Americano de Patologistas.

EA: Ensaio de aptidão.

EUA: Estados Unidos da América.

GUM: Guia para a Expressão da Incerteza de Medição.

ISO: International Organization for Standardization.

PAEQ: Programa de avaliação externa da qualidade.

PCCIGE: Programa de controlo de qualidade interno de gestão externa.

SEQC: Sociedade Espanhola de Bioquímica Clínica e Patologia Molecular.

9 - Bibliografia

- (1) JCGM. Vocabulario Internacional de Metrología. Conceptos fundamentales y generales, y términos asociados (VIM).2006 (idéntica a la Guía ISO/IEC 99:2007).
- (2) AENOR. Sistemas de gestión de la calidad. Fundamentos y vocabulario. UNE-EN ISO 9000. AENOR. 2005.
- (3) Barnett RN. Medical significance of laboratory results. *Am J Clin Pathol* 1968; 50:671– 676.
- (4) Tonks DB. A study on the accuracy and precision of clinical chemistry determinations in 170 Canadian laboratories. *Clin Chem* 1963; :217 – 233.
- (5) Cotlove E, Harris EK, Williams GZ. Biological and analytic components of variation in long term studies of serum constituents in normal subjects: III. Physiological and medical implications. *Clin Chem* 1970; 26:1028–1032.
- (6) Harris EK, Boyd JC. Statistical bases of reference values in laboratory medicine. New York: Marcel Dekker; 1995. Chapter 8.
- (7) Fraser CG. The application of theoretical goals based on biological variation data in clinical chemistry. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112:404–4 15.
- (8) American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183–201.
- (9) Oosterhuis WP, Bruns DE, Watine J, Sandberg S, Horvath AR. Evidence-Based Guidelines in Laboratory Medicine: Principles and Methods. *Clinical Chemistry*. 2004; 50:806-818.
- (10) Kenny D, Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Kallner A. Consensus agreement Conference on Strategies to set global quality specifications in laboratory medicine. Stockholm April 24-26, 1999. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 559:585.
- (11) International Organization for Standardization. ISO/TR 15196: 2001. Identification and determination of Analytical and Clinical Performance Goals for Laboratory Methodologies. ISO. Geneve.
- (12) Hyltoft Petersen P, Brandslund I, Jorgensen L, Stahl M, Defineolivarius N, Borch K, Ohnsen J. Evaluation of systematic and random factors in measurements of fasting plasma glucose as the basis for analytical quality specifications in the diagnosis of diabetes. 3. Impact of the new WHO and ADA recommendations on diagnosis of diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61: 191–204.
- (13) Macdonald R. Quality assessment of quantitative analytical results in laboratory medicine by root mean square of measurement deviation. *J lab Med* 2006; 30(3):111-117.
- (14) HCFA/CLIA. Proficiency Testing Requeriments for Analytical Quality. Federal Register Feb 28, 1992; 57(40):7002-7186.
- (15) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen *Deutsches Ärzteblatt* 2008; 105(7): 341-345.

- (16) Fraser CG. Biological variation: from principles to practice. Washington (DC): AACCC Press; 2001.
- (17) Ricos C, Alvarez F, Cava J, et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scan J Clin Lab Invest* 1999; 59:491-500.
- (18) SEQC. Comité de Garantía de la Calidad y Acreditación de Laboratorios. Comisión de Calidad Analítica. Base de datos de Variación biológica. 14/10/2010. <