

Gestão da

# Fase Analítica do Laboratório

como assegurar a qualidade na prática

Volume III

Controle de Processo em Coagulação  
Controle de Processo em Gasometria  
Controle de Processo em Hematologia  
Controle de Processo em Parasitologia  
Controle de Processo em Urinálise  
Métricas do Controle de Processos

Organizadoras

Carla Albuquerque de Oliveira  
Maria Elizabete Mendes

1ª Edição

Control Lab<sup>®</sup>

# Gestão da Fase Analítica do Laboratório

como assegurar a qualidade na prática

Volume III

1ª Edição

Organizadoras

Carla Albuquerque de Oliveira

Maria Elizabete Mendes



©ControlLab Controle de Qualidade para Laboratórios LTDA  
Rua Ana Neri, 416 - 20911-442 - Rio de Janeiro - RJ  
Telefone: (21)3891-9900 Fax: (21)3891-9901  
email: [contato@controllab.com.br](mailto:contato@controllab.com.br)  
[www.controllab.com.br](http://www.controllab.com.br)

Copyright© 2012 da ControlLab Controle de Qualidade para Laboratórios LTDA

**Coordenação Editorial**

ControlLab Controle de Qualidade para Laboratórios LTDA

**Revisão de Textos**

Andrea Machado Barbosa e Nelson Vasconcelos

**Projeto Gráfico e Capa**

Marcelle Sampaio

**Diagramação**

Felipe Vasconcellos / Marcelle Sampaio

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

(Sindicato Nacional dos Editores de Livros, RJ, Brasil)

G333

Gestão da fase analítica do laboratório : como assegurar a qualidade na prática / organizadoras, Carla Albuquerque de Oliveira, Maria Elizabete Mendes. - 1.ed. - Rio de Janeiro : ControlLab, 2012.

148p. : il. ; 19 cm. -(Como assegurar a qualidade na prática ; v.3)

Apêndice

Inclui bibliografia e índice

ISBN 978-85-63896-04-9

1. Laboratórios de patologia clínica - Administração. 2. Laboratórios médicos - Administração. 3. Laboratórios de patologia clínica - Controle de qualidade. 4. Laboratórios médicos - Controle de qualidade. 5. Gestão da qualidade total. I. Oliviera, Carla Albuquerque de Oliveira, 1974-. II. Mendes, Maria Elizabete, 1958-. III. Série.

12-5844.

CDD: 616.075

CDU: 616-076

15.08.12 17.08.12

038050

**Todos os direitos de publicação reservados à:**

©ControlLab Controle de Qualidade para Laboratórios LTDA

Rua Ana Neri, 416 - 20911-442 - Rio de Janeiro - RJ

Telefone: (21)3891-9900 Fax: (21)3891-9901

email: contato@controllab.com.br

www.controllab.com.br

É proibida a reprodução total ou parcial deste volume, de qualquer forma ou por quaisquer meios, sem o consentimento expresso da editora.

2012

IMPRESSO NO BRASIL

# BIOGRAFIAS

## Carla Albuquerque de Oliveira (organizadora)

Engenheira Química. Pós-graduada em Engenharia de Produção pela UFRJ/INT, em Gestão de Serviços – Sênior Service MBA do IBMEC/RJ e MBA Marketing da Coppead. Gestora de Serviços (Controle de Qualidade e Indicadores) da ControlLab. Membro do Grupo Assessor da ControlLab para Controle de Qualidade e Indicadores Laboratoriais.

## Maria Elizabete Mendes (organizadora)

Médica Patologista Clínica. Doutora em Patologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Chefe de Seção Técnica de Bioquímica de Sangue da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da FMUSP. Coordenadora do Núcleo da Qualidade e Sustentabilidade da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da FMUSP. Membro do Grupo de Discussão de Indicadores da ControlLab - SBPC/ML. Certificado Green Belt em Seis Sigma (FCAV). Auditora do Colégio Americano de Patologistas.

## Alexandre Sant Anna

Engenheiro Químico. Mestre em Biotecnologia, Nanotecnologia e Biologia Molecular pela Academia de Ciências do Vaticano. Técnico de laboratório do Serviço de Bioquímica Clínica da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da FMUSP. Multiplicador Líder da Comissão de Controle de Qualidade da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da FMUSP.

## César Alex de Oliveira Galoro

Médico Patologista Clínico (Unicamp). MBA em Gestão da Saúde pela Fundação Getúlio Vargas (FGV-SP), Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Post Doctoral Fellow - McGill University Montreal, Vice Presidente da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial (SBPC/ML) - Biênio 2012-2013. Responsável Técnico da Cientificalab, Diagnósticos da América S/A (DASA).

## Elenice Messias do Nascimento Gonçalves

Biomédica. Especialista em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSPUSP). Mestre em Parasitologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICBUSP). Doutora em Ciências pelo Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Encarregada do Serviço de Parasitologia Clínica da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da FMUSP. Supervisora de estagiários, curriculares e voluntários, e de aprimoramento (FUNDAP) em Parasitologia da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da FMUSP. Revisora de periódicos nacionais. Pesquisadora colaboradora em projetos de pesquisa e sociais na Faculdade de Medicina e FSPUSP. Gestora do Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde como membro do Núcleo da Qualidade e Sustentabilidade da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da FMUSP. Multiplicadora das Comissões de Controle de Qualidade e Controle de Documentos do Sistema Integrado de Gestão da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da FMUSP. Professora convidada da Universidade Nove de Julho.

### Fernando de Almeida Berlitz

Farmacêutico Bioquímico (Universidade Federal do Rio Grande do Sul). Gestor de Sustentabilidade, Processos e Melhoria Contínua no Grupo Ghanem (Joinville, SC). MBA em Gestão Empresarial e Marketing (ESPM, RS). “Black Belt” em metodologia “Lean Six Sigma” (QSP, SP). Especialista em Redesenho de Processos (Grid Consultores, RS). Gestor de Processos (Business Process School, SP). Examinador de Prêmios de Excelência em Gestão (Prêmio Nacional da Qualidade – PNQ; Prêmio Nacional de Gestão em Saúde – PNGS; Prêmio Catarinense de Excelência – PCE). Membro do Grupo de Discussão de Indicadores da ControlLab - SBPC/ML.

### Marcos Antonio Gonçalves Munhoz

Médico Patologista Clínico. Diretor Técnico de Serviço de Saúde Hematologia da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HC FMUSP. Residência em Patologia Clínica na Divisão de Laboratório Central do HC FMUSP de 1980 a 1981. Especialista em Patologia Clínica pela SBPC/ML e HC FMUSP. Membro da Comissão de Controle de Qualidade do Laboratório Central do HC FMUSP. Certificado Green Belt em Seis Sigma (FCAV).

### Nairo Massakazu Sumita

Médico Patologista Clínico. Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP. Professor Assistente Doutor da Disciplina de Patologia Clínica da FMUSP. Diretor do Serviço de Bioquímica Clínica da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da FMUSP. Assessor Médico em Bioquímica Clínica do Fleury Medicina e Saúde. Diretor Científico da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) – biênio 2012/2013. Consultor científico do *Latin American Preanalytical Scientific Committee* (LASC) e Membro do “specimenscare.com” Editorial Board.

### Nelson Medeiros Junior

Médico Patologista Clínico. Residência Médica em Otorrinolaringologia. Residência Médica em Patologia Clínica. Doutorado em Ciências pela Universidade de São Paulo - USP. MBA Executivo em Gestão de Saúde pelo IBMEC/SP. Médico chefe no Serviço de Hematologia, Citologia e Genética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Membro da Comissão de Controle de Qualidade do Laboratório Central do HCFMUSP. Médico do Laboratório Médico da Real e Benemerita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo. Certificado Green Belt em Seis Sigma (FCAV). Auditor do Colégio Americano de Patologistas.

### Paschoalina Romano

Farmacêutica-Bioquímica. Mestre em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP. Biologista encarregada do Serviço de Bioquímica Clínica - Divisão de Laboratório Central Hospital das Clínicas da FMUSP. Multiplicadora da Comissão de Controle de Qualidade da Divisão de Laboratório Central HCFMUSP. Certificada Green Belt Seis Sigma (FCAV).

### Vera Lucia Pagliusi Castilho

Médica Patologista Clínica. Doutora em Patologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Chefe do Laboratório de Parasitologia Clínica da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da FMUSP. Médica Assistente do Laboratório de Patologia Clínica da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Diretora do Laboratório Clínico do Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

## AGRADECIMENTOS

Seremos eternamente agradecidas a todos os que vêm apoiando este projeto e que nos têm dado energia para executá-lo. À Direção da ControlLab, pelo estímulo e suporte; aos autores, que mais uma vez compartilharam sua experiência; à equipe de estatísticos da ControlLab, por suas valiosas contribuições; à equipe de Marketing da ControlLab, que novamente deu vida aos textos; a todos os que contribuíram diretamente com este projeto e aos que assistiram, compreenderam, estimularam e permitiram que ele fosse realizado.

Carla e M.Elizabete



# SUMÁRIO

Prefácio .....	9
Capítulo 1 - Controle de Processo em Coagulação .....	11
Marcos Antonio Gonçalves Munhoz	
Nelson Medeiros Junior	
Capítulo 2 - Controle de Processo em Gasometria .....	27
Maria Elizabete Mendes	
Nairo Massakazu Sumita	
Capítulo 3 - Controle de Processo em Hematologia .....	47
Marcos Antonio Gonçalves Munhoz	
Nelson Medeiros Junior	
Capítulo 4 - Controle de Processo em Parasitologia .....	73
Elenice Messias do Nascimento Gonçalves	
Vera Lucia Pagliusi Castilho	
Capítulo 5 - Controle de Processo em Urinálise .....	97
Alexandre Sant Anna	
Maria Elizabete Mendes	
Nairo Massakazu Sumita	
Paschoalina Romano	
Capítulo 6 - Métricas do Controle de Processos .....	121
César Alex de Oliveira Galoro	
Fernando de Almeida Berlitz	



## PREFÁCIO

Esta coleção chega ao seu terceiro volume mantendo o propósito de desmistificar ferramentas de gestão que auxiliam os laboratórios a prover laudos confiáveis mediante processos qualificados e sustentáveis. A gestão da qualidade já é velha conhecida. A profissionalização da gestão laboratorial já é uma realidade. A demanda por profissionais qualificados só aumenta, e a busca por atualização e conhecimento se intensifica a cada dia. Novas formas de se gerir o negócio e seus processos surgem a todo momento. E o foco na eficiência e na eficácia dos processos se consolida para garantir a sustentabilidade do negócio e a satisfação do cliente.

O primeiro volume desta coleção se dedicou a explorar a seleção, a qualificação, a validação e a equiparação de sistemas analíticos, sistemáticas para comparação intralaboratorial de profissionais e indicadores de desempenho da fase analítica.

O segundo volume tratou de explicar as formas atuais de especificação da qualidade, de fazer uma releitura do controle externo (ensaio de proficiência), do controle interno e das formas de controle alternativas e complementares a estes com foco na eficiência dos processos; tratou também de descrever o controle de processo automatizado e os requisitos para garantir a qualidade da água reagente.

Este volume é composto por seis capítulos e, diferentemente dos volumes anteriores, que descreveram ferramentas de aplicação geral, cinco desses novos capítulos são dedicados às especificidades do controle de processos de coagulação, gasometria, hematologia, urinálise e parasitologia. Ferramentas específicas para a monitoração e o controle dos processos dessas áreas foram descritas, e particularidades para aplicação de ferramentas apresentadas nos outros volumes foram exploradas em detalhes. Um último capítulo se dedica a enumerar métricas para o controle em múltiplas dimensões, ampliando a visão e a aplicação de indicadores na monitoração dos processos.

Os capítulos foram estruturados com aspectos teóricos e práticos, abordados de forma objetiva e mais simplificada possível, com foco principal na eficácia dos processos, conforme a proposta desta coleção de auxiliar o leitor a compreender e implantar ferramentas de gestão para assegurar a qualidade da fase analítica.

O desejo dos que colaboraram e se dedicaram a elaborar este volume é que o leitor identifique práticas que possam ser aplicadas na sua rotina, que consiga implementá-las a partir do conhecimento aqui compartilhado e, por fim, que isso contribua para a confiabilidade dos resultados gerados pelo laboratório e para a satisfação dos seus clientes.

Boa leitura!



## Capítulo 1

# CONTROLE DE PROCESSO EM COAGULAÇÃO

A hemostasia normal inclui fatores que têm a função de formar o coágulo, tais como plaquetas, granulócitos, monócitos, e os sistemas de proteínas denominados de fatores da coagulação. Exercendo a função de regular a formação do coágulo, há o sistema de fibrinólise e o sistema de inibição, que diminui o estímulo dos fatores.

Nos últimos anos houve uma grande evolução no conhecimento do sistema fisiológico da hemostasia. Durante décadas este sistema ficou conhecido como a clássica cascata da coagulação, publicada inicialmente por Ratnoff e Davies em 1964 e por MacFarland, que também publicou quase que simultaneamente, no mesmo ano. Atualmente o sistema fisiológico é compreendido como um sistema de interação e amplificação; o fator que dá início é o fator VIIa ligado ao fator tecidual, e não o fator XII, como se acreditava inicialmente<sup>1</sup>.

Na prática, há uma dicotomia entre o mecanismo fisiológico da coagulação e os ensaios realizados em laboratório para seu estudo. Apesar disto, os ensaios utilizados são as principais ferramentas para a monitorização e o diagnóstico em coagulação. Os mais usados para este estudo são o tempo de protrombina e o tempo de tromboplastina parcial ativada. O primeiro utiliza a adição de quantidades muito acima da fisiológica de fator tissular para ocasionar um hiperestímulo para ativação do fator VII. Já o segundo teste utiliza como ativador o fator de contato<sup>1</sup>.

Neste capítulo estudaremos os principais fatores para controle do processo dos ensaios de coagulação com a finalidade de liberar resultados com a maior qualidade possível. Procuraremos não repetir tópicos abordados nos outros capítulos desta coleção e nos dedicaremos a discutir as particularidades da coagulação.

## CONCEITOS E DEFINIÇÕES

Os conceitos e definições do Vocabulário Internacional de Metrologia (VIM)<sup>2</sup> e os apresentados no Capítulo II do Volume I<sup>3</sup> e nos Capítulos I<sup>4</sup> e II<sup>5</sup> do Volume II desta coleção são aplicáveis a este capítulo.

A **tabela 1** cita as principais abreviações utilizadas neste capítulo.

CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
INR	International Normalized Ratio
ISI	International Sensitivity Index
MN	Média dos Normais, média de um "pool" de plasma de pacientes sem alterações em coagulação
OMS	Organização Mundial de Saúde
PPP	Plasma Pobre em Plaquetas
PRP	Plasma Rico em Plaquetas
TP	Tempo de Protrombina
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
TT	Tempo de Trombina

## VARIÁVEIS PRÉ-ANALÍTICAS<sup>1, 6, 7</sup>

Os resultados de coagulação sofrem grande influência das variáveis pré-analíticas, principalmente da coleta do sangue, seguida do tempo entre a coleta e a realização do exame.

**1. Anticoagulante:** o tubo utilizado deve conter o anticoagulante Citrato de Sódio. Normalmente existe uma quantidade de citrato para um volume determinado de sangue que será preenchido na proporção de um para nove.

**2. Coleta:** deve-se dar preferência a realizá-la a vácuo, para que o sangue entre em contato diretamente com o citrato de sódio no tubo. Se for necessário realizar a coleta com seringa, esta deve ser de volume inferior a 10 mL. No momento de preencher o tubo com sangue deve-se tomar muito cuidado para evitar hemólise e para adicionar volume correto de sangue no tubo, pois alterações na proporção anticoagulante-sangue influem no resultado. No caso de coleta em cateter, primeiro deve-se lavar o cateter com solução fisiológica, em seguida aspirar 5 mL de sangue ou seis espaços-mortos para posterior descarte, e em seguida proceder a coleta do sangue para exame.

**3. Correção na concentração de citrato:** para pacientes com hematócrito acima de 55% deve ser feito um ajuste na quantidade de anticoagulante para que o excesso deste não interfira no resultado. A **figura 1** apresenta a fórmula para correção.

$$C = (1,85 \times 10^{-3}) \times (100 - HT) \times V$$

Onde:

C: volume de citrato que permanece no tubo

HT: hematócrito do paciente

V: volume de sangue que será coletado

Figura 1: fórmula para correção da concentração de citrato

Uma regra prática quando já se espera um resultado alterado (por exemplo, quando o laboratório possui resultados anteriores do paciente), considerando que na maior parte das vezes o hematócrito alterado estará entre 55% e 65%, é retirar 0,1 mL do citrato.

**4. Armazenamento:** o tempo entre a coleta e a análise depende do exame a ser realizado e da temperatura de armazenamento. O ideal é que as amostras sejam processadas o mais rapidamente possível. A **tabela 2** contém o tempo de armazenamento dos principais exames de acordo com a temperatura.

Exame	Temperatura Ambiente	2 a 8°C	-20°C	-70°C
TP	24 horas se centrifugado	Não armazenar	2 semanas	12 meses
TTPa	4 horas	4 horas	2 semanas	12 meses
Fatores de Coagulação	Não armazenar	Não armazenar	2 semanas	3 meses
Fibrinogênio	24 horas se centrifugado	Não armazenar	2 semanas	12 meses
TT	4 horas	Não armazenar	2 semanas	3 meses
Proteínas C e S	4 horas	Não armazenar	6 meses	8 meses

## CONTROLES E PROPÓSITOS

Na **tabela 3** estão descritas as principais ferramentas de controle aplicáveis a ensaios de coagulação. As ferramentas já descritas no volume I e II desta coleção são apenas citadas, podendo ser descritas neste capítulo apenas particularidades relacionadas à área.

Ferramenta	Utilidade e Características
Validação de processos	A validação de sistemas é uma ferramenta para introdução de novos equipamentos ou reagentes e avaliação periódica do conjunto analítica em uso <sup>1</sup> . Particularidades da coagulação são descritas neste capítulo, especialmente com relação à escolha das amostras para validação e o estudo de exatidão. A validação da centrifuga é também descrita pelo impacto nas análises.
Validação de reagentes	Embora a validação de reagentes faça parte do processo de validação de sistemas <sup>1</sup> , em coagulação existem peculiaridades a serem observadas e que requerem distinção. São elas a curva de calibração, determinação do INR e verificação do ISI para tempo de protrombina (TP), a validação de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) à heparina e determinação da curva de calibração e linearidade para fatores de coagulação.
Equivalência entre sistemas	Ferramenta para comparação de sistemas analíticos duplicados em uso concomitante <sup>1</sup> .
Controle interno e formas alternativas	Forma usual de controle interno da qualidade para ensaios quantitativos, disponível comercialmente para vários ensaios <sup>2</sup> .
Ensaio de proficiência e formas alternativas	Forma usual de controle externo para avaliação do desempenho da fase analítica, fornecida comercialmente para diversos ensaios <sup>2</sup> .
Verificação de resultados alterados	Em coagulação há a necessidade de verificar se há resultados alteradores, para confirmar se se trata de alterações reais dos fatores ou presença de inibidores.

# VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

## VALIDAÇÃO DAS CENTRÍFUGAS<sup>6,7</sup>

Grande parte dos ensaios de coagulação é realizada em plasma pobre em plaquetas, isto é, concentração de plaquetas no plasma inferior a dez mil por milímetro cúbico. Para garantir que a centrifugação seja eficaz, é necessário realizar um procedimento de validação. Este procedimento deve ser realizado periodicamente (por exemplo, anualmente) e sempre que houver manutenção na centrífuga.

Inicialmente é recomendado que o tempo entre a coleta e a centrifugação não ultrapasse uma hora. Para a validação deve-se selecionar 20 amostras da rotina e medir a concentração de plaquetas antes e depois da centrifugação. Após a centrifugação todas as amostras devem ter menos de 10.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>.

Resultados superiores devem ser avaliados frente à necessidade de aumentar o tempo de centrifugação ou de algum outro ajuste na centrífuga (verificação periódica da velocidade de rotação e do timer, manutenção etc.). A centrífuga e o tempo de centrifugação devem ser ajustados para se obter o resultado esperado. O estudo deve ser repetido após ajuste ou redefinição do tempo de centrifugação para garantir a sua efetividade.

## VALIDAÇÃO DE NOVOS EQUIPAMENTOS OU REAGENTES<sup>10</sup>

A validação deve seguir as orientações descritas no Capítulo II do Volume I desta coleção<sup>3</sup>, seguindo algumas orientações específicas para atender às particularidades da coagulação. São elas:

**1. Amostras:** as amostras escolhidas para os estudos devem preencher os critérios de estabilidade. Deve-se usar preferencialmente plasma congelado a -70 °C, cujo período de estabilidade é maior. Se o laboratório só puder congelar amostras a -20 °C, deve restringir sua amostragem a materiais coletados há 14 dias, no máximo.

**2. Exatidão:** a opção de realizar estudo de exatidão com base na proximidade entre o resultado de uma medida e o valor verdadeiro não é viável em coagulação. Um certo grau de padronização existe na determinação do INR (*international normalized ratio*) para tempo de protrombina, mas não há padrões para todos os ensaios. A melhor forma de verificar a exatidão é através dos ensaios de proficiência.

Entretanto, quando se trata da validação de um equipamento novo frente a um já em uso, há a opção de realizar um estudo de correlação entre um sistema em uso e um novo para verificar a inexistência entre os sistemas. Para isto, deve-se considerar que os resultados são muito dependentes dos reagentes. Por isso, antes de se iniciar, deve-se verificar se existem reagentes do mesmo lote para todo o estudo. Se houver mudança de lote durante o estudo, as análises anteriores devem ser desprezadas.

Para o estudo do tempo de protrombina, deve-se selecionar 20 amostras normais e acrescentar pelo menos 40 amostras alteradas: 30 amostras homogeneamente distribuídas com INR entre 2,0 e 4,5, 5 amostras com INR entre 1,5 e 2,0 e 5 amostras com INR superior a 4,5. A aceitabilidade é definida como 85% das amostras dentro da faixa terapêutica (INR entre 2,0 e 4,0) ou uma diferença máxima de 0,5 unidade de INR entre os resultados dos equipamentos em uso e novo.

Para o estudo do TTPa devem ser selecionadas amostras normais e amostras de pacientes recebendo heparina não fracionada, pacientes com anticoagulante lúpico e pacientes com deficiência de fatores. Para o estudo dos pacientes que recebem heparina devem ser utilizadas pelo menos 20 amostras na faixa terapêutica. Os dados podem ser interpretados utilizando-se a determinação da faixa pelo anti-Xa. Plasma com adição de heparina *in vitro* não deve ser utilizado.

## VALIDAÇÃO DE REAGENTES

Quando há troca de reagente ou de lote de reagente, manutenções no equipamento que possam afetar o ensaio e nas validações periódicas, alguns ensaios necessitam de procedimentos específicos, como refazer a curva de calibração, determinar o INR, verificar o ISI para tempo de protrombina. Estes procedimentos são descritos por ensaio a seguir.

### TEMPO DE PROTROMBINA (TP)<sup>11,12,13,14,15</sup>

Este ensaio é padronizado com a determinação do INR. Cada lote de reagente possui um ISI específico, que poderá variar conforme o equipamento em uso. Para cada lote de reagente deve ser definida a média dos normais (MN). Estes dois dados (ISI e MN) permitem o cálculo do INR de cada paciente.

Para introduzir um reagente na rotina ou na troca de lote de reagente, o laboratório deve elaborar a curva de calibração do sistema e verificar o ISI. Isto conferirá rastreabilidade e confiabilidade à determinação do INR.

**(A) Determinação do INR** - o tempo de protrombina avalia a via extrínseca da coagulação, isto é, o fator VII e a via final comum até a formação de fibrina. Tem sua grande utilidade no monitoramento da terapia anticoagulante oral. Para a realização deste ensaio é utilizado como reagente à tromboplastina, composta do fator tecidual e fosfolípidos. Sua composição produz grande variação nos resultados, mesmo entre lotes de um mesmo reagente. Por este motivo, os médicos tinham grande dificuldade na monitoração dos pacientes e na padronização das condutas, até que a Organização Mundial da Saúde criou, em 1983, o chamado *International Normalized Ratio* – INR, que é a expressão matemática do resultado do tempo de protrombina relativo à capacidade do reagente de estimular a coagulação. O INR facilitou muito o monitoramento da terapia com anticoagulantes orais pois, mesmo com a troca de reagentes, lotes ou equipamentos, pode-se comparar os resultados pelo INR.

Para o cálculo do INR é necessário o ISI (*international sensitivity index*) fornecido pelo fabricante do reagente, índice que relaciona o lote da tromboplastina do fornecedor com a tromboplastina de referência internacional. O ideal é que o fabricante forneça o ISI calculado para o equipamento em uso no laboratório e não um ISI geral.

Para o cálculo do INR (figura 2) é necessário também o valor da média dos normais (MN), obtido a partir de um *pool* de 20 amostras de pacientes normais. Deve-se selecionar 20 amostras de pacientes com resultados dentro da faixa de normalidade e calcular a média geométrica (obtida pela multiplicação dos resultados, seguida da raiz do número de medidas). A média geométrica é recomendada no lugar da média aritmética, por ser menos influenciada por valores extremos. A média dos normais é também útil para definir a diluição de amostras para testes confirmatórios.

$$INR = \left( \frac{TP \text{ paciente}}{TP \text{ MN}} \right)^{ISI}$$

Onde:

TP paciente é o resultado da amostra em teste (segundos)

TP MN é o valor da média dos normais (segundos)

ISI é fornecido pelo fabricante para cada lote de reagente

Figura 2: fórmula para obtenção do INR

**(B) Curva de calibração** - a utilização de plasmas calibradores possibilita traçar uma curva para relacionar o INR do calibrador com o tempo de protrombina (em segundos) obtido pelo sistema analítico do laboratório. A quantidade de pontos para traçar a curva é determinada pelo fabricante, conforme as características dos plasmas e requisitos determinados pela entidade regulamentadora (Brasil/ANVISA, EUA/FDA etc.).

O método consiste em realizar a análise em duplicata dos plasmas calibradores em todos os pontos determinados por três dias, obtendo seis leituras para cada ponto. Elaborar um gráfico de dispersão com todos os dados de tempo de protrombina (eixo X) versus o INR do calibrador (eixo Y) e realizar o estudo de regressão linear, para obter a equação que descreve a relação entre as duas variáveis e o coeficiente de determinação ( $R^2$ ). Para aprovar a curva de calibração, espera-se um  $R^2$  mínimo de 0,95.

Em equipamentos que não possuem o recurso do cálculo direto do INR deve-se criar uma tabela relacionando-se o tempo em segundos com o valor de INR correspondente ou usar a equação obtida na regressão linear para obter o INR para cada tempo de protrombina obtido.

**(C) Verificação do ISI no Laboratório** - esta verificação é recomendada para todo sistema analítico, mesmo quando o ISI fornecido pelo fabricante é específico para o equipamento usado pelo laboratório. Entretanto, ela é mandatória quando o equipamento em uso não é o especificado para o ISI fornecido pelo fabricante do reagente. O documento do CLSI H47A2 descreve uma modificação do método de verificação preconizado pela OMS, mais prático para realização. Neste método utiliza-se 3 plasmas calibradores com INR entre 1,5 e 4,5. Os calibradores devem ser analisados em duplicata por três dias, obtendo-se seis dados para cada um. O INR deve ser calculado para cada análise e comparado com o INR esperado (definido para o calibrador). Espera-se que os INRs calculados estejam contidos num intervalo de  $\pm 15\%$  frente ao INR esperado. Caso contrário, deve-se elaborar uma nova curva de calibração ou contatar o fornecedor do reagente para verificação de um ISI específico para o equipamento e outras orientações.

O exemplo 1 apresenta uma situação de validação de novo lote de reagente.

### TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ATIVADA (TTPa)<sup>10,12</sup>

Na validação do TTPa a particularidade está na avaliação da sensibilidade à heparina não fracionada, isto é, a relação entre o resultado do TTPa e a concentração de heparina no sangue do paciente. Um processo completo de validação deve ser realizado inicialmente durante a validação do reagente.

Como o TTPa é o teste utilizado no monitoramento da terapêutica da heparina, é necessário saber se o conjunto reagente-equipamento responde adequadamente à heparinemia. No estudo deve-se estabelecer uma correlação entre a faixa de TTPa e a concentração recomendada de heparina no sangue para anticoagulação.

O estudo consiste em:

- Selecionar pacientes (20 pacientes é uma amostragem interessante) que recebem heparina não fracionada e não usam anticoagulante oral. Deve-se usar exclusivamente pacientes nesta condição. Não se pode adicionar heparina *in vitro* para simular o paciente;
- Coletar as amostras, realizar o teste de TTPa imediatamente e separar o plasma para determinar a concentração de heparina pela dosagem do anti-Xa. Se a amostra for congelada para posterior dosagem da heparina, novo TTPa deve ser feito no descongelamento para se certificar de que não houve alteração nos fatores de coagulação;
- Elaborar o gráfico de dispersão entre os valores obtidos de TTPa (eixo Y) frente à concentração de heparina (eixo X);

- Avaliar através de regressão linear se os resultados de TTPa obtidos para concentrações de heparina entre 0,3U/mL e 0,7U/mL (intervalo terapêutico de heparinização do paciente) apresentam coeficiente de correlação ( $R^2$ ) acima de 0,90. Este estudo serve para identificar o intervalo de TTPa (segundos) que corresponde à concentração de heparina.

O exemplo 2 apresenta uma validação da sensibilidade do reagente à heparina.

Na troca de lote de um mesmo reagente, pode-se adotar um processo de validação simplificado. Para isto, duas amostras com resultados dentro da faixa terapêutica de heparina devem ser selecionadas para realização do TTPa com o lote atual e o novo. Com os resultados deve-se obter a média (em segundos) das duas amostras para cada lote e calcular a diferença destas médias. O critério descrito pelo CLSI para aprovação do novo lote é de que a diferença entre as médias não deve ser maior do que 5 segundos.

### DETERMINAÇÃO DOS FATORES DE COAGULAÇÃO<sup>16</sup>

A determinação dos fatores de coagulação está sujeita a grande variação aleatória, por isso deve-se ter um controle rigoroso sobre o processo, o que inclui traçar curvas de calibração de forma diferenciada.

Existem dois tipos de curva de calibração aplicáveis. Primeiro deve-se traçar curvas de calibração a cada troca de lote de reagente, troca de lote de plasma de referência e a cada manutenção de equipamento. Esta é normalmente realizada a partir de um plasma calibrador com 7 pontos de diluição proporcionais (por exemplo, começar com 1:2,5 e dobrar a cada nova diluição: 1:2,5 – 1:5,0 – 1:10 – 1:20 – 1:40 – 1:80 – 1:160). Deve-se optar por diluições independentes, visto que a diluição serial está mais sujeita a propagar e a ampliar um erro pontual para as diluições subsequentes.

Deve-se elaborar o gráfico de dispersão com os resultados obtidos para TP (mais útil para os fatores V e VII) ou TTPa (mais útil para os fatores VIII, IX, XI e XII) em segundos no eixo Y e a diluição aplicada (logaritmo na base 10), para traçar a curva de regressão linear. A curva deve ter a forma de S mostrando perda de linearidade nas bordas, ou seja, indicando que toda a faixa linear foi estudada. A partir desta observação pode-se excluir os pontos extremos não lineares até obter um coeficiente de correlação ( $R^2$ ) próximo de 1,00, configurando assim a faixa de leitura linear, conforme demonstrado no exemplo 3.

Uma verificação da curva de calibração deve ser realizada a cada rotina com menos pontos (2 a 3), exceto se orientado de outra maneira pelo fabricante do reagente/sistema. Embora os critérios de aprovação não estejam claramente descritos em normas e protocolos internacionais, é natural que se verifique se os pontos estão próximos da reta obtida na curva de calibração inicialmente traçada com base em especificações da qualidade.

## CONTROLE INTERNO<sup>9,17</sup>

Todo o planejamento e estratégia de controle de qualidade interno foi descrito no Capítulo III do Volume II desta coleção<sup>9</sup>. Entretanto, em coagulação deve-se trabalhar sempre com dois níveis de controle e dosagens em intervalos máximos de 8 horas de trabalho.

## VERIFICAÇÃO DE RESULTADOS ALTERADOS

Para alguns testes de coagulação é necessário realizar testes confirmatórios para excluir possíveis interferentes ou auxiliar na identificação da possível fonte de alteração do resultado.

### TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ATIVADA (TTPa)<sup>1,12</sup>

Resultados alterados de TTPa podem ter origem na deficiência de fatores de coagulação e na presença de inibidores circulantes. Para confirmar se a alteração é provocada pela deficiência de fatores de coagulação, deve-se eliminar a possibilidade de presença de inibidores.

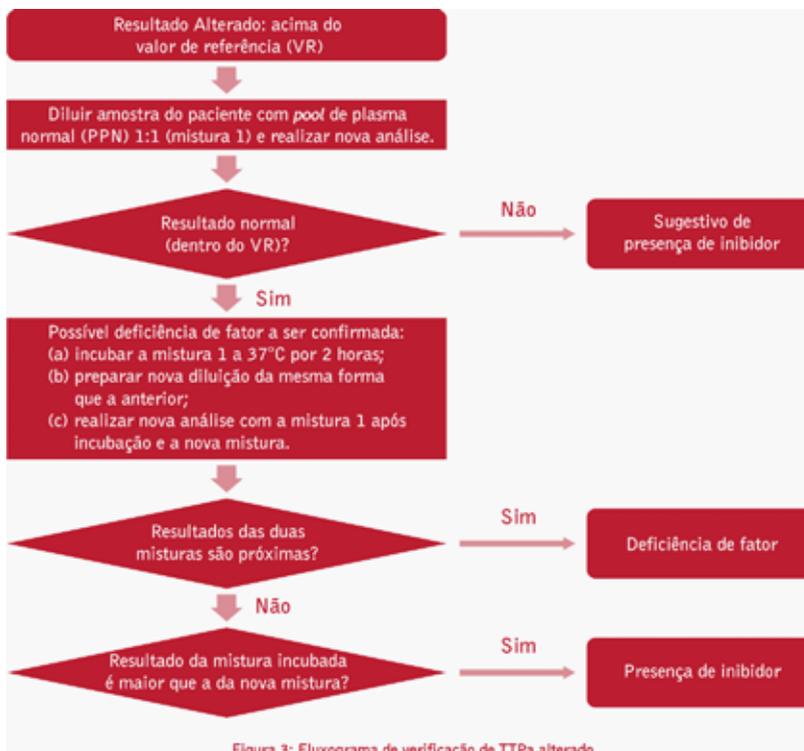
Inicialmente deve-se verificar se não há contaminação com heparina, se o paciente fez uso de anticoagulantes ou de inibidores da trombina. Se confirmado, há indícios de tratar-se de presença de inibidores. Eliminadas estas possibilidades iniciais, deve-se proceder ao estudo de mistura com plasma normal.

Este estudo usa um *pool* de plasma normal. Para este fim, deve-se selecionar 20 amostras com valores de TTPa próximos do centro da faixa normal e com menos de 3.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. Misturá-las e confirmar o resultado normal com nova dosagem de TTPa. Pode-se usar as amostras selecionadas para obtenção da média dos normais (MN) descrita na validação de novos lotes de reagente para tempo de protrombina para este fim.

Para esta verificação faz-se diluição do plasma do paciente com o *pool* de plasma normal 1:1 e repete-se o teste. Um novo resultado alterado indica a presença de inibidor. A normalização do resultado é sugestiva de deficiência de fator. Entretanto, devido a alguns inibidores do fator VIII e a algumas amostras com anticoagulante lúpico serem tempo-dependentes, não é possível afastar totalmente a presença de inibidores.

Por este motivo, deve-se incubar a mistura do plasma do paciente com o *pool* de plasma normal a 37°C por duas horas e realizar nova análise do TTPa em paralelo com uma nova mistura não incubada. Se os resultados obtidos para as duas misturas forem próximos, é sugestivo de deficiência de fator de coagulação. Se o tempo da mistura incubada for maior, é sugestivo de presença de inibidor tempo-dependente.

A **figura 3** descreve este processo na forma de fluxograma.



## TEMPO DE PROTROMBINA (TP)<sup>12</sup>

Quando um paciente apresenta resultado alterado, deve-se verificar inicialmente se este está recebendo heparina ou antagonistas da vitamina K, o que já justificaria a alteração.

Na maior parte dos casos, resultados alterados se justificam pelo uso de anticoagulantes. Caso contrário, deve-se proceder à primeira parte do estudo de mistura com *pool* de plasma normal descrito para TTPa e repetir o ensaio. Se a mistura 1:1 da amostra do paciente com o *pool* de plasma normal apresentar resultado normal, é indicativo de presença de inibidor. Caso contrário, conclui-se tratar de provável deficiência de fator.

## FATORES DE COAGULAÇÃO<sup>16</sup>

Quando o resultado de um fator de coagulação for abaixo do valor de referência é necessário confirmá-lo por meio do teste de paralelismo.

O fenômeno do paralelismo se dá quando se obtém um falso resultado alterado devido à presença de um inibidor do fator que se está determinando. Recebe este nome porque, se a alteração for causada por um inibidor do fator, a curva obtida no teste descrito a seguir é paralela à curva de calibração.

O teste consiste em realizar diluições do plasma alterado. Devem ser realizadas no mínimo três diluições seriadas. Se as diluições apresentarem resultados similares ao da amostra pura, trata-se de alteração do fator de coagulação.

Se as diluições apresentarem resultados crescentes, trata-se de presença de inibidor. Neste caso é recomendado que sejam realizadas mais diluições até que se obtenha um valor estável, ou seja, que não se altere apesar da continuidade da diluição. Esta informação deve constar no laudo.

O exemplo 4 demonstra um caso de fator alterado pela presença de inibidor.

## CONCLUSÃO

As análises realizadas em coagulação, mediante as metodologias e tecnologias hoje disponíveis, a dependência das atividades dos fatores de coagulação e a estabilidade das amostras e dos reagentes estão sujeitas a variações acima do desejável e, por isso, demandam um rigoroso controle dos processos. É necessário ter cuidado especial nos procedimentos de validação de sistemas analíticos e na mudança de lote dos reagentes, pois os reagentes apresentam diferença de desempenho de lote para lote.

Para manter a estabilidade dos processos em coagulação, evitar perdas do controle do processo e otimizar a realização das validações entre lotes descritas neste capítulo, que geram custos, demandam tempo e dedicação para sua realização, é interessante manter uma parceria com os fornecedores para que os lotes de reagentes tenham duração mais longa possível.

Como a variabilidade é maior do que gostaríamos, o controle interno é muito importante para garantir a qualidade dos resultados. Recomenda-se a utilização das regras múltiplas de decisão (Westgard) para melhorar a sensibilidade e a capacidade de detecção de erro e aplicação de demais orientações dadas no Volume II desta coleção<sup>9</sup>. Ainda existem alguns desafios a serem enfrentados para termos maior estabilidade nos reagentes, menor variabilidade de lote para lote, menor influência de fatores como temperatura e tempo. Cabe aos fabricantes utilizar de toda a tecnologia na pesquisa e no desenvolvimento de métodos, reagentes e equipamentos mais estáveis.

Neste capítulo buscou-se mostrar de forma simples e prática as principais padronizações necessárias para prover resultados confiáveis. Reunimos informações de várias diretrizes internacionais nas mais variadas situações vivenciadas dentro do laboratório clínico, com a finalidade de garantir a qualidade e equipará-la aos melhores laboratórios internacionais de coagulação.

Espero que o leitor tenha apreciado o conteúdo deste capítulo e que compartilhe comigo a ideia de difundir as melhores práticas da medicina laboratorial.

## EXEMPLO 1

### VALIDAÇÃO DE LOTE DE REAGENTE PARA TP

Um laboratório está trocando o lote do reagente usado para a determinação de tempo de protrombina. Este lote apresenta um ISI de 1,15, mas o fabricante não informou o equipamento adotado para a sua obtenção.

Para a sua validação e introdução na rotina, foram selecionadas 20 amostras de pacientes normais e calculada a média dos normais (MN), conforme apresentado na [tabela E1.1](#).

**Tabela E1.1: Dados de 20 pacientes normais para obtenção da média dos normais de TP**

Amostra	TP (seg)	Amostra	TP (seg)	Amostra	TP (seg)	Amostra	TP (seg)
1	11,5	6	11,4	11	11,2	16	11,3
2	11,8	7	11,5	12	11,6	17	11,6
3	11,2	8	11,0	13	11,4	18	11,0
4	12,1	9	11,7	14	12,3	19	11,8
5	12,3	10	11,4	15	12,2	20	11,2
Média dos normais (média geométrica)							11,57

A partir da média dos normais calculada, o laboratório poderá calcular os INR individuais de cada paciente. Por exemplo, para um paciente com 16,5 segundos de tempo de protrombina, o INR correspondente é 1,50  $[(16,5/11,57)^{1,15}]$ .

O passo seguinte foi dosar em duplicata por três dias consecutivos os calibradores adquiridos junto ao reagente para traçar a curva de calibração, conforme resultados apresentados na [tabela E1.2](#). Os seis pontos adotados foram recomendados pelo fabricante do reagente.

**Tabela E1.2: Resultados da dosagem de calibradores para elaboração da curva de calibração**

1º dia		2º dia		3º dia	
INR calibrador	TP (seg)	INR calibrador	TP (seg)	INR calibrador	TP (seg)
1	10,8	1	10,6	1	10,9
1	10,7	1	10,8	1	10,8
1,3	13,2	1,3	13,3	1,3	13,5
1,3	13	1,3	13,2	1,3	13,1
2,1	20,2	2,1	20,1	2,1	20,4
2,1	20	2,1	20,2	2,1	20,2
3,2	29	3,2	28,9	3,2	29,4
3,2	28,8	3,2	29,3	3,2	29,1
3,8	33,5	3,8	33,3	3,8	33,6
3,8	33,2	3,8	33,3	3,8	33,7
4,4	38,6	4,4	38,9	4,4	38,7
4,4	38,5	4,4	38,6	4,4	38,5

A **figura E1.1** apresenta a curva resultante, a equação de regressão linear e o coeficiente de determinação, superior a 0,95 e muito próximo de 1, concluindo-se que a curva obtida é satisfatória.



Figura E1.1: curva de calibração obtida para tempo de protrombina

Determinada a média dos normais e aprovada a curva de calibração, passou-se para a verificação do ISI. Para isto, calibradores com resultado esperado de 1,5, 3,0 e 4,0 foram selecionados para dosagem por três dias em duplicata. Os INR de cada dosagem foram obtidos usando os dados de tempo de trombrina (em segundos), o ISI fornecido pelo fabricante e a média dos normais obtida previamente. Os resultados obtidos para tempo de protrombina (em segundos), o INR calculado para cada resultado e o intervalo esperado são apresentados na **tabela E1.3**.

Data e duplicata		Tabela E1.3: Dados e cálculos da verificação do ISI					
		TP segundos			INR calculado		
		Calibrador 1 (INR 1,5)	Calibrador 2 (INR 3)	Calibrador 3 (INR 4)	Calibrador 1 (INR 1,5)	Calibrador 2 (INR 3)	Calibrador 3 (INR 4)
Dia 1	Replicata 1	16,7	30,4	38,4	1,53	3,04	3,97
	Replicata 2	16,6	31,1	37,0	1,51	3,12	3,81
Dia 2	Replicata 1	16,3	30,8	37,9	1,48	3,08	3,91
	Replicata 2	16,5	31,0	38,0	1,50	3,11	3,93
Dia 3	Replicata 1	16,4	30,9	37,7	1,49	3,09	3,89
	Replicata 2	16,3	31,3	37,5	1,48	3,14	3,87
		Média medidas			1,50	3,10	3,90
		Valor mínimo (INR calibrador - 15%)			1,28	2,55	3,40
		Valor máximo (INR calibrador + 15%)			1,73	3,45	4,60

Os resultados demonstram que, mesmo com um desvio positivo nos dados do calibrador 2 (média de 3,10 para um valor esperado de 3) e com um desvio negativo nos dados do calibrador 3 (média de 3,90 para um valor esperado de 4), este desvio é pequeno frente ao critério de aprovação (variação de 15% frente ao valor esperado). Assim, a verificação do ISI foi aprovada e o novo reagente é considerado validado.

## EXEMPLO 2

### SENSIBILIDADE DE TTPa À HEPARINA

Um laboratório que está validando um reagente para a determinação de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) selecionou vinte amostras de pacientes para avaliar a sensibilidade do reagente à heparina. Para isto identificou pacientes que estavam recebendo heparina não fracionada e que não usavam anticoagulante oral, selecionou as amostras, realizou o TTPa pelo reagente em validação e também determinou a concentração de heparina da amostra a partir da dosagem de anti-Xa. Os dados obtidos são apresentados na [tabela E2.1](#).

Paciente	TTPa (segundos)	Heparina U/mL (anti-Xa)	Paciente	TTPa (segundos)	Heparina U/mL (anti-Xa)
1	40	0,20	11	79	0,56
2	41	0,21	12	79	0,59
3	50	0,32	13	80	0,61
4	52	0,33	14	81	0,64
5	58	0,40	15	87	0,68
6	60	0,41	16	98	0,76
7	61	0,43	17	103	0,82
8	69	0,48	18	100	0,85
9	71	0,50	19	109	0,90
10	78	0,55	20	111	0,91

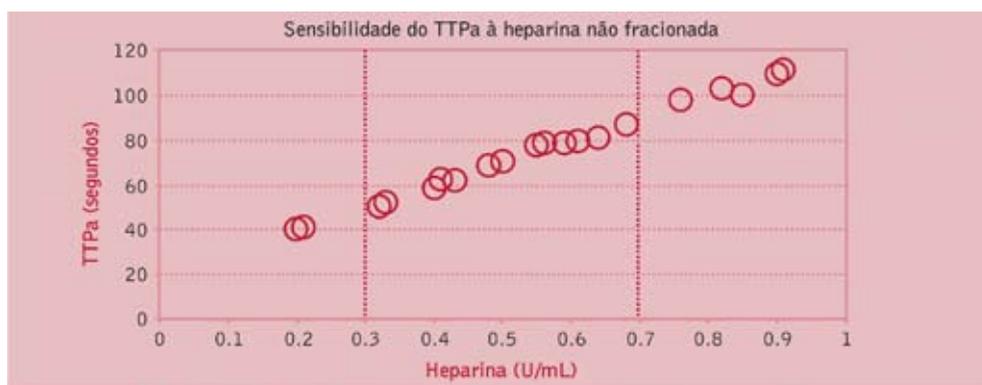


Figura E2.1: Gráfico para validação do reagente de TTPa frente a sua sensibilidade à heparina não fracionada

A partir destes dados foi elaborado o gráfico de dispersão ([figura E2.1](#)) com todos os dados. Foram selecionados os dados no intervalo terapêutico de heparina (0,3 a 0,7 U/mL) e elaborada a regressão linear. O coeficiente de correlação ( $R^2$ ) obtido foi de 0,9769, dentro do preconizado (superior a 0,90). Assim, a sensibilidade à heparina foi considerada satisfatória para a introdução do reagente na rotina.

## EXEMPLO 3

### CURVA DE CALIBRAÇÃO PARA FATOR VIII

Um laboratório que realiza Fator VIII na sua rotina está traçando a curva de calibração após manutenção do equipamento. Para isto, realizou oito diluições do calibrador e efetuou a determinação de TTPa, conforme resultados apresentados na [tabela E3.1](#).

Tabela E3.1: Resultados de TTPa para diluições de um calibrador		
Diluição	Diluição (log)	TTPa (segundos)
1:2,5	0,40	38,0
1:5	0,70	39,0
1:10	1,00	45,0
1:20	1,30	52,0
1:40	1,60	58,0
1:80	1,90	63,0
1:160	2,20	70,0
1:320	2,51	71,4



Figura E3.1: Curva de calibração de fator VIII

A [figura E3.1](#) apresenta a curva de calibração obtida. O formato em “S” demonstra que os dois resultados extremos estão fora da linearidade. Excluindo-se os dois dados obtém-se o intervalo de linearidade do método com um coeficiente de correlação ( $R^2$ ) de 0,9983 e equação  $Y = 20,406X + 24,88$ , considerado satisfatório (próximo a 1) para a determinação de fator VIII.

## EXEMPLO 4

## VERIFICAÇÃO DE ALTERAÇÕES DE FATOR VIII

Um laboratório identificou um resultado de paciente alterado para fator VIII e iniciou o estudo para verificar se a alteração se devia à presença de inibidor ou a alteração do fator. Este fator possui um intervalo de referência entre 70% e 110%. O resultado obtido inicialmente para o paciente foi de 32%.

Com base no dado inicial, o laboratório determinou quatro diluições com solução salina, procedeu às análises e aplicou o fator de diluição para determinar o resultado final de cada diluição. Os resultados obtidos são apresentados na [tabela E4.1](#) e a curva obtida, na [figura E4.1](#).

Tabela E4.1: Resultados da diluição de amostra de paciente com fator VIII alterado

Diluição	Resultado obtido	Resultado após aplicação do fator de diluição
Amostra original	32%	32%
Diluição 1:2	22%	44%
Diluição 1:4	16%	64%
Diluição 1:8	9%	72%
Diluição 1:16	4,6%	74%



Os resultados demonstram aumento do resultado a cada diluição, o que evidencia tratar-se da presença de inibidores, com estabilização entre a diluição 1:8 e 1:16. O laboratório reportou no laudo o resultado inicialmente obtido e acrescentou ter realizado diluição até 1:16, com resultado final de 74%, o que indicava presença de inibidor.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HENRY, JB. Clinical and Diagnosis Management by Laboratory Methods. 21<sup>th</sup> Edition, 2007. W.B. Saunders Company, p.729-746.
2. VIM - Vocabulário Internacional de Metrologia. Conceitos fundamentais e gerais e termos associados (VIM2012). 1<sup>a</sup> Edição Luso – Brasileira 2012. INMETRO. Disponível em: [http://www.inmetro.gov.br/infotec/publicacoes/vim\\_2012.pdf](http://www.inmetro.gov.br/infotec/publicacoes/vim_2012.pdf). Acesso em 14 de junho de 2012
3. MENDES, ME; ROMANO, P. Capítulo 2 – Validação de sistema analítico. "In" Oliveira, CA; Mendes, ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. Volume I. 1<sup>a</sup> edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2010. p. 39-61. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 7 de junho de 2012.
4. OLIVEIRA, CA; BERLITZ, FA. Capítulo 1 – Especificações da qualidade. "In" Oliveira, CA; Mendes, ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. Volume II. 1<sup>a</sup> edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2011. p. 11-45. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 7 de junho de 2012.
5. SÃO JOSÉ, AS; OLIVEIRA, CA; SILVA, LBG. Capítulo 2 – Ensaio de proficiência. "In" Oliveira, CA; Mendes, ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. Volume II. 1<sup>a</sup> edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2011. p. 47-95. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 7 de junho de 2012.
6. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline - Fifth Edition, CLSI H21A5, vol. 28, n 5, 2008.
7. Recomendações da SBPC/ML para coleta de sangue venoso. 2<sup>a</sup> Edição 2010. Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/320090814145042.pdf>. Acesso em 7 de junho de 2012.
8. OLIVEIRA, CA; MENDES, ME. Capítulo 3 – Equivalência de sistema analítico. "In" Oliveira, CA; Mendes, ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. Volume I. 1<sup>a</sup> edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2010. p. 63-93. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 7 de junho de 2012.
9. CAMARINHA, GC; MEDEIROS JUNIOR, N; LOPES, R M. Capítulo 3 – Controle interno. "In" Oliveira, CA; Mendes, ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. Volume II. 1<sup>a</sup> edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2011. p. 97-126. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 7 de junho de 2012.
10. CLSI. Protocol for the Evaluation, Validation and Implementation of Coagulometers; Approved Guideline, CLSI H57A, vol. 28, n 4, 2008.
11. CLSI. Procedures for Validation of INR and Local Calibration of PT/INR Systems; Approved Guideline, CLSI H54A, vol. 25, n 23, 2005.
12. CLSI. One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test; Approved Guideline - Second Edition, CLSI H47A2, vol. 28, n 20, 2008.
13. POLLEN, L; IBRAHIM, S; & KEOW, M. (10/2010). Simplified Method for International Normalized Ratio (INR) Derivation Based on the Prothrombin Time/INR Line: An International Study. ClinChem, 56(10), 1608-1617.
14. MARLAR, R, & GAUSMAN, J. (2011). Do You Report an Accurate International Normalized Ratio? Find Out Using Local Verification and Calibration. LabMedicine, 42, 176-181.
15. BONAR, R., & FAVALORO, E. (2010). Quality in coagulation and hemostasis testing. Biochemia Medica, 20(2), 184-99.
16. CLSI. Determination of Factor Coagulant Activities; Approved Guideline, CLIS H48A, vol. 17, n 4, 1997.
17. CLSI. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; Approved Guideline - Third Edition, CLSI C24A3; vol. 26, n 25, 2006.



## Capítulo 2

# CONTROLE DE PROCESSO EM GASOMETRIA

A atenção aos pacientes em estado crítico é uma das áreas da medicina que mais rapidamente tem se desenvolvido nas últimas décadas. E isto vem ocorrendo graças à aplicação de princípios de fisiologia, aos avanços em bioquímica e em farmacologia e ao uso da tecnologia<sup>1,2,3</sup>.

Esta especialidade médica conta com a aplicação de recursos tecnológicos abrangentes e sofisticados, para monitorar variáveis fisiológicas ou patológicas do sistema cardiorrespiratório e definir os reflexos de determinados procedimentos médicos. Dentre eles estão os respiradores, os oxímetros, os monitores cardíacos, as bombas de infusão para o uso de drogas vasoativas e os equipamentos que efetuam a terapia de substituição renal, os quais realizam a depuração do sangue e regulam o excesso de volume de líquidos no organismo.

Neste contexto, é importante destacar o papel das unidades de terapia intensiva no atendimento médico hospitalar. Devido à sua capacidade de concentrar recursos especializados, elas são responsáveis pela elevação do índice de sobrevivência de pacientes críticos. São preciosos recursos para esta taxa de sucesso:

- o corpo de especialistas, altamente preparado para dispensar os cuidados aos pacientes, representado por: médicos intensivistas, a enfermagem, os farmacêuticos, os fisioterapeutas, os nutricionistas, os psicólogos, a equipe de suporte da massoterapia, os assistentes sociais, os engenheiros clínicos e tecnólogos,
- as instalações climatizadas, bem iluminadas, com redes de gases especiais acessíveis,
- a tecnologia da informação que promove a conectividade,
- o parque tecnológico instalado,
- os modernos medicamentos e o fornecimento dos requisitos nutricionais especiais.

Isto cria um ambiente de eficiência, através da otimização dos recursos, que, aliando-se ao atendimento cada vez mais humanizado, promovem maiores níveis de segurança para o paciente.

Dentro do contexto de análises de gases sanguíneos, o controle do processo é fundamental para prover resultados confiáveis. Neste capítulo, os autores apresentam e comentam as suas características e as ferramentas de controle que auxiliam na sua monitoração. Para isto, também são discutidas as tecnologias e metodologias à disposição dos laboratórios, o que inclui o uso de testes laboratoriais remotos. O propósito é apresentar para o leitor todos os recursos de controle do processo à disposição da gasometria.



## METODOLOGIA E TECNOLOGIA

O eletrodo íon seletivo (ISE) é um dispositivo que efetua medidas de um sinal elétrico gerado por um sistema eletroquímico dentro de uma célula eletroquímica, por potenciometria, amperometria ou coulometria.

Os métodos eletrodos íon seletivos podem ser classificados como diretos ou indiretos, segundo Weber<sup>4</sup>. Nos métodos indiretos a amostra é diluída com diluente em diferentes proporções, dependendo do analisador. Eles são padronizados usando-se concentrações normais de sólidos (geralmente proteínas e lipídeos) na proporção de 0,07 Kg/L do volume total do plasma ou de soro. Nos métodos ISE diretos, a amostra entra em contato diretamente com o eletrodo, sem que haja qualquer diluição, medindo-se assim a atividade fisiologicamente relevante da fração do íon de interesse. Os eletrodos sensores de gases, em sua maioria, são potenciométricos (excetuando-se o de oxigênio, que é amperométrico). Eles ficam separados do líquido que se analisa por uma fina membrana permeável aos gases. Os eletrodos de CO<sub>2</sub> medem na realidade mudanças de pH, que ocorrem devido à sua constituição<sup>5</sup>.

Nos analisadores de gases multiparâmetros, acrescenta-se a espectrometria de absorção para se avaliar ao hematócrito, a Hemoglobina e as frações da Hemoglobina. Esta tecnologia propicia a cooximetria, onde as medidas são feitas em diferentes comprimentos de onda, ordenados para diferenciar as frações da Hemoglobina. A Hemoglobina total é a soma de todas as frações.

Em 1959 foi lançado o primeiro equipamento móvel para análise de pH, pO<sub>2</sub> e pCO<sub>2</sub>, iniciando-se a partir daí o uso de testes laboratoriais remotos (TLR) em hospitais, ou *point-of-care testing* (POCT).

As definições de testes laboratoriais remotos variam, dependendo do enfoque dado. Quando se pensa do ponto de vista de localização, os TLR são criados para o uso à beira do leito, próximos aos locais onde os pacientes estão (residência ou internados), em laboratórios móveis ou no laboratório central (para rotinas de pequeno volume de produção), não requerendo um espaço especialmente dedicado a eles<sup>6,7,8</sup>.

No contexto tecnológico os TLR geralmente são equipamentos compactos, com elevado grau de miniaturização e integração de sistemas<sup>9</sup>, são portáteis (aparelhos de gasometria, para uso em coagulação), manuais (glicosímetros) ou conjuntos diagnósticos rápidos (pesquisa de HIV, teste de gravidez, tiras para urina, pesquisa de sangue oculto nas fezes). Seus resultados são expedidos prontamente, têm baixo custo e alta efetividade. Quanto à tecnologia embarcada, envolvem conceitos de miniaturização e elementos de informática, associados a distintas metodologias como a química seca (tempo de protrombina/INR), a espectrofotometria, os eletrodos íon seletivos, alguns imunensaios (sorologia para *H. pylori*), a turbidimetria e a reflectância (colesterol), entre outros.

Do ponto de vista dos clínicos, uma das vantagens dos TLR na gasometria é a redução do tempo de atendimento total terapêutico, isto é, o momento da decisão de solicitação do teste até o início da intervenção terapêutica, ou seja, do ciclo de tempo para a tomada de decisão<sup>10,11,12,13,14,15,16,17</sup>. Neste contexto, a análise de gases sanguíneos foi a que mais se beneficiou. O uso de TLR tem facilitado a tomada de decisões terapêuticas pelas equipes médicas das unidades de terapia intensiva, dos centros cirúrgicos e das salas de emergência de pronto atendimento<sup>7,18</sup>.

## PROCESSO ANALÍTICO

A garantia da qualidade consiste na criação de mecanismos de prevenção de falhas, através do desenho do processo e de auditorias. Para assegurar a qualidade do processo de análise de gases, é importante que as fases pré-analítica e pós-analítica também estejam dentro das especificações, atuando-se nas possíveis fontes de erros de maneira preventiva<sup>19,20</sup>.

Em relação à fase pré-analítica<sup>21,22,23,24</sup> recomenda-se que: a solicitação do médico explicita se a análise requerida é em sangue venoso ou arterial, e quando o paciente estiver em ventilação assistida sejam fornecidos dados essenciais desta condição; as orientações de coleta sejam cumpridas pela equipe que a realiza; verificar se a seringa utilizada estava devidamente preparada com heparina balanceada; se verifique se o volume de amostra colhido foi o necessário para a realização do exame; se houve a vedação da seringa e se as condições de acondicionamento preconizadas foram atendidas; se o transporte foi realizado dentro do prazo estipulado e se houve a identificação do material coletado corretamente.

Na fase analítica<sup>25,26,27</sup>, além dos mecanismos de controle de interno e dos ensaios de proficiência, há as recomendações de ordem geral que impactam diretamente na qualidade das análises efetuadas. Dentre estas, pode-se enumerar: os equipamentos em perfeitas condições de uso, com suas manutenções e verificações em consonância com o plano de manutenções; o preparo e a competência da equipe que efetuará a operação dos analisadores; as condições de estocagem dos insumos, controle e calibradores (temperatura ambiente ou de refrigeração, umidade, exposição à luz); a validade do lote dos reagentes, o controle do número de lotes empregados, a validação entre lotes de numerações distintas ou de diferentes remessas do mesmo lote; a preparação dos materiais de controle, o seu acondicionamento antes do uso nos analisadores de gases (refrigerados ou à temperatura ambiente) e sua validade após a abertura de cada frasco.

Ações preventivas para minimizar os erros nos ISE´s<sup>28</sup> devem incluir:

- A elaboração de um plano de manutenções preventivas que obedeça às especificações do fabricante. A reposição de peças cuja vida média foi atingida e a operação do analisador dentro dos requisitos de instalação auxiliam a prolongar as boas condições de uso desta tecnologia.
- A identificação e a verificação dos prováveis interferentes auxiliam na investigação de resultados espúrios e que não se coadunam com o quadro clínico do paciente.
- Atenção especial deve ser dada para os erros procedentes dos eletrodos nos quais se empregam cálculos derivados de parâmetros medidos, como o *ânion gap*.
- Em conclusão, a seletividade contribuindo para a exatidão, a estabilidade com maior reprodutibilidade e a vida média dos eletrodos são componentes essenciais dos analisadores de gases empregados em unidades de emergência. Daí a importância dos serviços de manutenção, sobretudo preventiva, nestes equipamentos automatizados. A sensibilidade e a capacidade de resposta para selecionar a atividade iônica da amostra dependem da complexa matriz que é o sangue. E, apesar do avanço do desenho dos analisadores, há uma gama de interferências que dependerão do paciente e das terapêuticas nele introduzidas.

Na fase pós-analítica, deve ser dada atenção a alguns itens em particular: se há ou não transcrição do resultado obtido no analisador de gases; o interfaceamento dos equipamentos com o sistema de informática da instituição; o controle de registros; o tempo de expedição do laudo; a análise de consistência dos resultados atuais com os anteriores e o quadro clínico do paciente; a comunicação dos valores críticos para o corpo clínico; a consultoria técnica que a equipe do laboratório pode fornecer aos médicos solicitantes.

## TESTE LABORATORIAL REMOTO (TLR)

No Brasil, a RDC ANVISA 302/2005<sup>29</sup> determinou critérios de uso de TLR, tratando da responsabilidade técnica em relação aos analisadores de gases internamente instalados no laboratório ou em unidades externas. Este regulamento define a necessidade de haver uma relação dos aparelhos em uso, para eventuais consultas pela Vigilância Sanitária. Nos locais de realização, o laboratório clínico deve disponibilizar procedimentos documentados orientando como proceder em todas as fases do exame laboratorial, desde o seu registro, passando pela revisão dos resultados, controle de qualidade (controle interno e ensaio de proficiência), liberação de resultados, comunicação de valores críticos e emissão de laudos.

Em 1992 o governo alemão lançou a normatização de controles e gerenciamento de TLR naquele país, através de um conjunto de novas abordagens e cálculos, denominado RiliBÄK<sup>30</sup>. O documento foi revisado em 1998, com um maior rigor em determinados tópicos. A base desta legislação é a salvaguarda da qualidade nos laboratórios clínicos, trazendo uma nova perspectiva e motivando discussões sobre a redução de fatores decorrentes da fase pré-analítica, um adequado desempenho dos testes, incluindo-se a identificação das amostras e definição de documentos sobre os resultados. Esta norma tem relações estreitas com a ISO 15189<sup>31</sup> e a ISO 22870<sup>32</sup>. Ela traz pesadas sanções para os laboratórios que a desrespeitem, inclusive com exclusão temporária de pagamentos por serviços prestados.

Pela norma, os TLR's são classificados segundo sua complexidade, como na legislação americana<sup>33</sup>, em *waived* e *non-waived tests*. Ela contempla: política de qualidade, responsabilidades, o estabelecimento da necessidade do cargo de coordenador de TLR, a qualificação dos operadores dos analisadores de gases e sua educação continuada, documentação, fases pré e pós-analítica, diretrizes sobre o controle da fase analítica e instruções de como proceder frente aos eventuais erros da fase analítica. A RiliBÄK define a frequência do uso e dos relatos de controles internos e propõe uma nova métrica, a *Root Mean Square Deviation* (% RMSD), que é expressa pela porcentagem relativa de variação em relação ao valor alvo do controle, apresentada na [figura 1](#).

$$\%RMSD = \frac{\sqrt{k^2(DP^2) + Bias^2}}{TV}$$

Onde:  
 DP: desvio padrão  
 Bias: diferença observada entre a média e o valor alvo  
 K: fator de cobertura estatístico para apontar a incerteza (1 para a métrica e 3 para calcular especificação)  
 TV: valor alvo do controle proveniente do fabricante

Figura 1: fórmula de obtenção do Root Mean Square Deviation

A RiliBÄK define ainda a variação máxima permitida para controles internos e o intervalo de medida que estes devem contemplar, conforme apresentado na [tabela 1](#).

Tabela 1: Especificações de variação máxima e intervalo de medida do controle interno segundo RiliBÄK		
Ensaio	Variação máxima	Intervalo de medida
pH	0,4%	6,75 - 7,80
pCO <sub>2</sub>	6,5%	15 - 110 mmHg
pO <sub>2</sub>	5,5%	125 - 350 mmHg
	7,0%	80 - 125 mmHg
Na	3%	110 - 180 mmol/L
K	4,5%	2 - 8 mmol/L
Lactato	11%	1 - 10 mmol/L

Em termos de controle de processo, os TLR demandam as mesmas ações de controle adotadas para as demais tecnologias em uso do laboratório. Entre elas, validação de processo, equiparação de sistemas, ensaio de proficiência e controle interno.

## RISCOS E MITIGAÇÃO DO TLR<sup>34,35,36</sup>

A tecnologia de TLR pode reduzir os riscos de eventuais erros devidos à fase pré-analítica da gasometria, tais como manuseio, transporte e identificação das amostras. O baixo volume empregado de amostra de sangue também reduz o risco de efeitos deletérios aos pacientes. O tempo para a realização deste exame ficou muito diminuído com o uso desta tecnologia à beira do leito, o que permite agilizar a tomada de condutas pelos médicos solicitantes, reforçando ainda mais o nível de segurança para os pacientes.

Os atuais analisadores de gases, devido a sua robustez e simplicidade de operação, podem causar uma falsa percepção de que não há risco ou dano ao paciente, por conta da pequena possibilidade de desvios em sua operação. Esta subestimativa resulta em implicações negativas como inexatidão dos testes, alterações de resultados dos pacientes, desperdício de recurso, ampliação dos custos eventos adversos ou, mesmo, óbito. Os principais desafios para este tipo de abordagem representam riscos que devem ser avaliados. Eles estão vinculados:

- À manutenção da qualidade do exame que pode ser efetuado por equipe multidisciplinar das unidades de emergência já bastante atarefada na assistência, que não tem formação em técnicas laboratoriais;
- À padronização de execução em diferentes locais de instalação dos analisadores;
- Ao gerenciamento da informação;
- Ao controle de documentos e registros nas unidades onde estão localizados os equipamentos;
- Às dificuldades de coordenação de todas as atividades deste processo pela liderança laboratorial.

## CONTROLES E PROPÓSITOS

O propósito dos controles é garantir que os processos funcionem conforme planejado e dentro das especificações. Para o monitoramento dos processos são necessárias diversas ações de controle. A **tabela 2** lista diversas ferramentas disponíveis e usadas atualmente para gasometria.

Tabela 2: Ferramentas de controle	
Ferramenta	Utilidade e Características
Validação de sistema analítico	Ferramenta para a introdução de um novo sistema analítico e para avaliação periódica do seu desempenho <sup>37</sup> . Particularidades da gasometria são descritas neste capítulo, especialmente características importantes do processo a serem verificadas antes da validação de um novo sistema e o estudo de interferentes.
Equivalência entre sistemas	Ferramenta para a comparação do desempenho entre sistemas analíticos que realizam rotinas diagnósticas similares <sup>38</sup> .
Estudo de R&R	Utilizada para verificar a capacidade de repetitividade e reprodutibilidade do processo, usada para analisar variações entre analisadores de gases distintos <sup>39</sup> .
Ensaio de proficiência	Forma usual de controle externo para a avaliação do desempenho da fase analítica, fornecida comercialmente para diversos ensaios <sup>40</sup> .
Controle interno	Forma usual de controle interno da qualidade para ensaios quantitativos, disponível comercialmente para vários ensaios <sup>41</sup> . Para gasometria, devem ser consideradas as vantagens e limitações de diferentes materiais de controle. Em adição ao controle comercial, formas complementares de controle, como <b>Delta check</b> , algoritmo de Bull e repetição de amostras da rotina são relevantes, de forma análoga à descrita no capítulo III deste volume. Existe também o controle de qualidade eletrônico, utilizado para verificação das condições de funcionamento do equipamento, já instalado de fábrica.
Ânion gap	Variações do <b>ânion gap</b> , normalmente calculado por analisadores de multiparâmetros, auxiliam no controle dos eletrodos.

## VALIDAÇÃO DE PROCESSO

Todo processo adotado em gasometria deve ser validado, conforme descrito no Capítulo II do Volume I desta coleção<sup>37</sup>. Um destaque deve ser dado às suas características e ao estudo para identificação de interferentes neste processo.

Antes de iniciar um processo de validação é necessário verificar junto ao fabricante características de desempenho dos analisadores de gases que podem afetar o desempenho. As características mais relevantes são<sup>9,34,41,42,43</sup>:

**(A) VOLUME DE AMOSTRA** - o fabricante deve deixar claro o volume mínimo de amostra de sangue, expresso em microlitros, que deve ser introduzido no equipamento para que as dosagens sejam efetuadas dentro de um limite de inexatidão e imprecisão. A maioria dos modernos analisadores tem dois modos de operação: micro-amostras e macro-amostras, fato particularmente importante nas unidades de neonatologia onde os volumes de amostras biológicas são exíguos.

**(B) FILTROS PARA A ASPIRAÇÃO DE AMOSTRAS** - Alguns analisadores contêm em sua fabricação filtros para impedir a aspiração de amostras com microcoágulos. Noutros analisadores de gases há necessidade de acoplar-se dispositivos externos na entrada do braço pipetador, para evitar que este tipo de obstrução prejudique as análises.

**(C) TEMPERATURA DE AMOSTRA** - Deve ser do conhecimento dos operadores, após a sua etapa de treinamento, tanto a faixa de aceitação da temperatura da amostra para ser introduzida no analisador, quanto a faixa de temperatura na qual a amostra de sangue é mantida durante a sua dosagem.

**(D) TEMPO PARA A REALIZAÇÃO DA ANÁLISE** - O tempo de análise transcorrido entre a introdução da amostra e a disponibilização dos resultados. Este pode ser especificado em termos de amostra para determinado analito num intervalo de concentração definido (exemplo: menos que dois minutos para medir  $p\text{CO}_2$  entre 25 - 50 mmHg) ou amostras para determinado analito com concentrações superiores ao intervalo de resultados reportáveis (exemplo: menos que três minutos para  $p\text{O}_2$  superiores a 80 mmHg).

**(E) BARÔMETRO ELETRÔNICO INTERNO** - Os sistemas de medida dos gases no sangue tradicionais são calibrados com mistura umidificada de gases, que requerem a correção da pressão barométrica para derivar a pressão parcial do  $p\text{O}_2$  e  $p\text{CO}_2$  na mistura, obedecendo à lei de Dalton.

A pressão parcial do componente gasoso está diretamente relacionada à pressão barométrica ambiente. Nos sistemas tradicionais há um barômetro eletrônico que mede e corrige esta pressão, considerada como crítica para a sua exata calibração. Este barômetro deve ser verificado contra um padrão periodicamente, para manter a sua confiabilidade metrológica.

É importante que as leituras do barômetro sejam as do local onde o analisador de gases está instalado e que não sejam ajustadas para a pressão ao nível do mar. Assim como respeitar as verificações barométricas preconizadas pelo fabricante.

Alguns equipamentos mais modernos são projetados para eliminar a necessidade do barômetro. Em tais sistemas analíticos empregam-se calibradores de fase única (líquidos). Neles os calibradores são equilibrados para tensões específicas dos gases e são selados em bolsas de gás impermeável com espaço morto igual a zero. Significando que eles são isolados das condições ambientais, não requerem correções barométricas e não necessitam de um barômetro eletrônico interno.

**(F) CARREAMENTO** - Nos analisadores nos quais não há o descarte de ponteiros de aspiração para a pipetagem de amostras pode ocorrer o efeito de carreamento, e por isto ele deve ser estudado também na etapa de validação da metodologia.

**(G) CALIBRAÇÃO** - Os analisadores mais modernos permitem que a calibração seja feita manualmente ou de modo programado, para ser realizada com a frequência desejada automaticamente. Para alguns equipamentos automatizados, a calibração interna é efetuada a cada 30 minutos de sua utilização. Os registros da calibração/recalibração são considerados como registros da qualidade e como tal devem ser controlados. Mesmo que o analisador de gases seja construído para fazer esta atividade automaticamente, cabe ao operador descrever procedimentos para a verificação da confiabilidade desta execução.

Sempre que necessário (altas altitudes ou muito baixas), a calibração deve ser realizada de modo a compensar a influência da pressão barométrica no local de instalação do aparelho<sup>44</sup>.

Os calibradores devem ser preferentemente rastreáveis a materiais de referência, para os quais os distribuidores e/ou fabricantes precisam apresentar um certificado de rastreabilidade. Para equipamentos pouco utilizados, a calibração deve ser feita cada vez que estes forem realizar alguma dosagem.

**(H) CONTROLE DE QUALIDADE ELETRÔNICO**<sup>34</sup> - Os modernos analisadores de gases multiparâmetros têm embarcada em sua tecnologia uma série de verificações automáticas que podem ser consideradas como mecanismos de controle. Trata-se de verificações integradas de: intensidade de sinais eletrônicos de processamento, funcionamento dos circuitos dos monitores, avaliação do sinal dos sensores relativos aos reagentes *on-board* (em seu posicionamento e volume), detectores de integridade de amostras (como a presença de interferentes ou de micro-coágulos)<sup>45</sup>.

Este desempenho é monitorado, e sinais de alerta são emitidos para o operador, sempre que os limites de controle definidos forem ultrapassados, com a finalidade de desencadear ações corretivas.

A grande vantagem desta checagem eletrônica é que são consistentes e precisam de muito pouca intervenção do operador. É preciso enfatizar que este tipo de verificação não substitui a adoção de controle interno e ensaio de proficiência.

Esta abordagem usa um teste simulado dos componentes eletrônicos do sistema analítico. Ele pode ser confeccionado como componente do sistema de análise ou pode haver um dispositivo usado em separado do módulo de teste para avaliar a função do sistema. Deve-se ficar atento, pois este tipo de controle monitora apenas as funções dos componentes analíticos do equipamento. Este tipo de controle não verifica o desempenho de qualquer parte do sistema analítico que envolva as reações químicas verdadeiras<sup>46</sup>.

Este tipo de monitoramento é diferente do autocontrole utilizado nos equipamentos multiparâmetros que empregam reagentes embalados em cartuchos, nos quais o controle de qualidade é realizado automaticamente, com verificação da sua adequação pelo *software* incluso no analisador. Segundo Martin<sup>47</sup>, em alguns analisadores ocorre a verificação de circuitos integrados e do visor (*display*), outros podem envolver o uso de um componente eletrônico do cartucho ou do sistema óptico. As mais completas autoverificações mimetizam a análise de uma amostra propiciando uma checagem completa do sistema.

Para este tipo de equipamento, onde se empregam cartuchos e as amostras entram em contato com ele, e não com o core do analisador, há um grande desafio em termos de controle devido à sua grande flexibilidade. Isto porque o cartucho pode medir gases, mas também mede glicose, lactato e ureia, entre outros analitos. O fabricante deve certificar a qualidade do processo de fabricação do cartucho, pois, ao se utilizar os controles diários, o que se verifica é aquele cartucho em uso.

Um estudo importante na fase de validação é a de interferentes e contaminantes. Gavalas<sup>48</sup> descreveu que as propriedades físicas químicas da superfície da membrana do ISE determinam as interações com a fisiologia do meio e do sangue em particular, e que determinados componentes destas membranas dos eletrodos podem lançar substâncias ativas.

Segundo Dimenski<sup>49</sup>, os interferentes são substâncias ou processos que podem conduzir a falsos resultados numa determinada análise laboratorial. Eles podem gerar solicitações desnecessárias de outros exames, diagnósticos incorretos, tratamentos indevidos e desfechos clínicos potencialmente danosos ao paciente.

Devido à sua importância, o estudo de interferentes faz parte do processo de validação do método, antes da sua introdução na rotina diagnóstica. O mais importante é compreender que a interferência pode ser método ou analisador dependente. Do ponto de vista prático, o ponto inicial de investigação deve ser sempre a avaliação das especificações do fabricante. A **tabela 3** apresenta uma relação de possíveis interferentes e contaminantes.

Tabela 3: Relação de possíveis interferentes e contaminantes em gasometria	
Interferente	Descrição
Proteínas	As proteínas afetam os métodos que empregam os ISE indiretos (instalados em analisadores automatizados de grande porte, em sua maioria), devido ao efeito da substituição de volume. Os erros mais notáveis são a subestimativa do sódio (pseudo-hiponatremia) nas hiperparaproteinemias e nas hipoproteinemias. Em geral, as amostras com concentração de proteínas superiores a 100 g/L ou inferiores a 40 g/L requerem a utilização de eletrodos diretos para sua dosagem <sup>53</sup> .
Efeito matriz	Segundo Bjister <sup>54</sup> , erros nas dosagens por ISE para sódio e potássio podem ocorrer devido ao efeito matriz da amostra, devido a problemas no potencial de junção líquida do eletrodo, verificado mais comumente na potenciometria.
Microcoágulos	A presença de microcoágulos pode decorrer de fatores pré-analíticos (como coletas demoradas, seringa inadequada, demora em realizar o transporte da amostra até o local onde se encontra o analisador de gases ou a falta de homogeneização da amostra). Atualmente existem dispositivos para filtrar estes coágulos, sejam eles instalados antes da inserção do material na máquina ou pelo desenho dos sistemas de pipetagem de amostra das novas gerações dos equipamentos.
Surfactantes	O uso de surfactantes na constituição de soluções de controle, enxágue ou calibração pode proporcionar interferência. De uma maneira geral, interferem positivamente para sódio, potássio e cálcio, dependendo do surfactante e do tipo de membrana existente.
Antisséptico e álcool gel	Interferência relatada para amostras capilares <sup>55</sup> de maneira não habitual é o contaminante do antisséptico empregado na limpeza de mãos. Os mesmos comentários são válidos para o álcool gel que é utilizado para esta finalidade.

## ESTUDO DE REPETITIVIDADE & REPRODUTIBILIDADE (R&R)<sup>53,54,55</sup>

Quando se realizam medidas numa mesma amostra em circunstâncias idênticas, nem sempre os resultados são idênticos, devido aos erros aleatórios gerados por diversos fatores (operadores, diferentes equipamentos, diferenças de calibração, etc.). Em estudos de precisão de sistemas analíticos deve-se considerar duas componentes de variação: repetitividade e reprodutibilidade. Na repetitividade os fatores acima apresentados são considerados constantes e não contribuem para a variação observada. No entanto, para que a reprodutibilidade seja testada, estes fatores oscilam e contribuem para a variabilidade dos resultados. Assim, repetitividade e reprodutibilidade correspondem aos dois extremos em termos de variação aceitável: o primeiro medindo a mínima e o segundo, a máxima variabilidade dos resultados.

O estudo de repetitividade e reprodutibilidade (R&R) é bastante útil para avaliar o quanto a variação observada no processo é devida ao sistema de medição usado, demonstrando-se a sua adequação às especificações.

Nos analisadores de gases, esta ferramenta pode ser usada em conjunto com a utilização de sangue de pacientes dentro do intervalo analítico de medidas, quando há alteração no sistema analítico (manutenção do equipamento, mudança de lotes ou substituição de peças) e sempre que houver algum questionamento frente à capacidade de R&R do processo.

Para a sua utilização em analisadores de gases, recomenda-se selecionar ao menos 20 amostras, com resultados dentro do intervalo analítico de medição, analisando-as em duplicata ou triplicata no equipamento que se deseja avaliar e em outro analisador que esteja em uso. A ferramenta foi descrita no Capítulo IV do Volume I desta coleção.

## MATERIAIS DE CONTROLE<sup>25,34,53,56,57,58,59</sup>

Materiais de controle devem ser estáveis, economicamente viáveis e similares aos materiais da rotina. Sangue total com valores conhecidos de pH,  $pO_2$ ,  $pCO_2$  seriam ideais, mas os controles com sangue total tonometrizados são confiáveis apenas para  $pO_2$  e  $pCO_2$ , enquanto materiais à base de água ou soro liofilizado, são confiáveis para pH e  $pCO_2$ . Dentre as opções existentes pode-se citar:

- **MATERIAL TONOMETRIZADO** - A tonometria é um processo de equilibrar um fluido em condições controladas, isto é, de temperatura, pressão e umidade, com uma mistura de gases. Quando a mistura de gases usada é rastreável ao padrão NIST, o sangue fresco que foi tonometrizado é considerado como procedimento de referência para estabelecer a exatidão das medidas do  $pO_2$  e do  $pCO_2$  no sangue. Entretanto, este não é útil para a avaliação do pH.

Existem soluções aquosas preparadas com tonometria, sem a introdução de hemoglobina. Esta abordagem é útil para as medidas de pH e  $pCO_2$ . Mais uma vantagem deste tipo de solução é a redução dos riscos no manuseio, sobretudo os biológicos.

Material de controle líquido tonometrizado é estável e simula a amostra do paciente. Os fabricantes têm desenvolvido este tipo de material para seus sistemas analíticos, mas isto tem eliminado a capacidade deste controle de abranger todos os ensaios realizados.

- **CONTROLES EM SOLUÇÕES AQUOSAS** - Soluções tamponadas são estabilizadas com uma mistura gasosa, e seladas em ampolas, com pequeno espaço morto contendo a mistura gasosa. O tipo, a concentração do tampão e o pH da solução determinam a sua capacidade tamponante. Estas soluções comportam-se como o sangue com respeito ao pH e ao  $pCO_2$ , no entanto têm baixa capacidade de tamponamento do oxigênio e estão sujeitas a variações de temperatura em sua estocagem ou durante o seu manuseio.

As soluções aquosas não têm viscosidade, tensão superficial ou condutividade elétrica similares ao sangue, por isto elas não detectam determinados problemas que podem ocorrer com os analisadores.

- **MATERIAIS DE CONTROLE CONTENDO HEMOGLOBINA** - Materiais de controle contendo hemoglobina são constituídos de hemácias ou de hemolisados, tratados com vários agentes estabilizantes. Este material requer armazenamento sob refrigeração e precisam estabilizar-se à temperatura recomendada pelo fabricante antes de sua abertura e uso.

- **SOLUÇÕES DE CONTROLE EMULSIFICADAS** - Os materiais de controle emulsificados são soluções oleosas, geralmente contendo perfluorcarbono tamponado em soluções aquosas. A solubilidade do oxigênio nestas soluções é 4-5 vezes maior que nas soluções aquosas, embora inferior ao sangue. Apesar deste tipo de material de controle resistir melhor às variações de oxigênio, ele apresenta tensão superficial e densidade distintas do sangue, trazem interferências adicionais aos resultados gerados e reduzem a vida média de alguns tipos de eletrodos.

- **CONTROLES PARA OXIMETRIA<sup>34</sup>** - Habitualmente os controles para oximetria são confeccionados com soluções coloridas estáveis, escolhidas para ter leitura de absorbância em comprimentos de onda adequados para simular misturas de deoxi, oxí e metahemoglobina acima das concentrações de interesse. Não se usa hemoglobina verdadeira nestas soluções devido aos problemas com estabilidade.

Os materiais de controle acondicionados em ampolas são utilizados, tanto na rotina diagnóstica, como na pesquisa para verificar a reprodutibilidade dos analisadores de gases. Pouca atenção tem sido dada pelas equipes dos laboratórios à temperatura de acondicionamento e estabilização das ampolas antes do seu uso. Os fabricantes recomendam que a temperatura de estabilização esteja entre 24-25°C ou à temperatura ambiente.

ONG<sup>77</sup> estudou os efeitos da temperatura ambiente em quatro controles de diferentes procedências, disponíveis comercialmente em ampolas seladas. As ampolas foram comparadas em três equipamentos distintos a 21 ou 26° C. Encontrando-se para  $pO_2$ : diferenças de 10 mmHg para uma solução aquosa com Hemoglobina, diferença de 5mmHg para duas outras soluções aquosas tamponadas sem hemoglobina e nenhuma diferença para uma emulsão contendo flúor-carbono. Houve diferença estatisticamente significativa para  $pO_2$  e  $pCO_2$  e um pouco menor para pH nas ampolas a 21°C. A variabilidade dentro de uma mesma máquina para  $pCO_2$ , pH e  $pO_2$  foi pequena, mas entre equipamentos foi grande, especialmente para  $pO_2$ . Estes resultados enfatizam que materiais de controle em soluções aquosas ou constituídos por misturas com hemoglobina devem ser equilibrados à temperatura preconizada pelos fabricantes. Ressaltando-se que uma vez abertas estas ampolas devem ser prontamente utilizadas.

A justificativa para este cuidado<sup>53</sup> deve-se ao fato de que, em ampolas, a pressão parcial dos gases contidos no espaço morto pode variar dependendo de condições de temperatura.

A maioria dos fabricantes de analisadores de gases permite ao usuário inserir a temperatura ambiente quando os controles são passados, e isto pode ser particularmente importante em locais onde a temperatura ambiente é muito diferente de 25°C, principalmente para a pressão de oxigênio.

## CONTROLE INTERNO E COMPLEMENTAR<sup>25,34,60,61,62,63</sup>

O uso de controle interno comercial em três concentrações (valores baixo, alto e dentro da faixa de referência), com minimamente uma dosagem diária ou a cada 8 horas (para rotinas maiores, de até 24 horas), são boas práticas preconizadas para gasometria. A estratégia de implantação do controle interno, os requisitos relacionados e a forma de análise e interpretação dos dados são descritos no Capítulo III do Volume II desta coleção<sup>25</sup>.

Formas complementares de controle, baseadas nos resultados de pacientes, têm funções específicas e tornam o controle do processo mais eficaz. São elas: *delta check*, algoritmo de Bull (média móvel) e repetição de amostras da rotina. Estas ferramentas complementares ajudam a verificar a estabilidade do processo, incremento de desvios sistemáticos e aumento de variação aleatória, mediante mudança de lotes de reagente e de calibradores.

Nosanchuk & Gottman<sup>64</sup> descreveram o *delta check* como uma comparação efetuada entre os resultados subsequentes de um paciente (atuais e os anteriores), quando o analito é medido no mesmo sistema analítico, para detectar maiores variações que as fisiológicas esperadas. Seu valor preditivo está associado à detecção de uma miscelânea de erros vinculados às amostras (identificação de amostras, erros clericais). Este mecanismo de controle está inserido no sistema de informática laboratorial<sup>65,66</sup>, por meio de um conjunto de regras definidas pela equipe do laboratório. Exemplos de analitos do perfil da gasometria para os quais esta ferramenta se aplica são as concentrações de bicarbonato, lactato, glicose, *ânion gap*<sup>67,68,69</sup>. Uma violação de regra de *delta check* deve ser investigada antes da liberação dos resultados<sup>70</sup>, desta maneira diminui-se o número de repetições desnecessárias e se amplia o nível de confiança nestes resultados. O *delta check* tem a utilidade de detectar erros que escapam das técnicas de controle de qualidade habituais para eliminar resultados errados<sup>63,71</sup>. A análise de consistência dos dados possibilita a comparação entre resultados de exames, de um mesmo paciente, realizados no mesmo dia ou em dias consecutivos, auxiliando na detecção de erros do laboratório. No uso desta ferramenta deve-se ficar atento para a taxa de falso-positivos.

Mais informações sobre estas ferramentas podem ser obtidas no Capítulo III do Volume II desta coleção<sup>25</sup> e no capítulo de hematologia deste volume.

## ÂNION GAP<sup>72,73,74,75,76</sup>

*Ânion Gap* (AG), um dos parâmetros analisados na gasometria, corresponde à diferença entre os cations (sódio e potássio) e os ânions (cloretos, bicarbonato) rotineiramente medidos no sangue. Esta diferença pode ser normal, alta ou baixa. Os níveis elevados indicam acidose metabólica, os baixos podem ocorrer em mielomas múltiplos.

Ele pode ser obtido automaticamente em analisadores multiparâmetros que efetuam a medida de ISE, conforme a fórmula descrita na **figura 2**. O resultado representa os ânions não medidos, como o lactato, o acetoacetato e a albumina.

$$AG = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$$

$$AG = UC - UA$$

Onde:  
 UC: cátions comuns ( $Na^+$  e  $K^+$ )  
 UA: ânions comuns ( $Cl^-$  e  $HCO_3^-$ )

Figura 2: fórmula do Ânion Gap

Alguns autores sugerem o uso do *ânion gap* como mecanismo de controle para os eletrólitos, através da incidência do diagnóstico de diminuição ou aumento do *ânion gap* porque a exatidão desta medida é reflexo das medidas dos eletrodos. Isto requer da equipe do laboratório a checagem da qualidade dos eletrólitos ou observar quais pacientes têm hipo ou hiperglobulinemia. Sob este enfoque, o AG pode ser considerado uma forma de controle para analisadores de gases multiparâmetros.

Os analistas de laboratório devem ficar atentos a eventuais alterações na ocorrência de *ânion gap* acima do normal, pois na prática clínica este resultado é consistente com problemas nos eletrodos. Algumas possibilidades de erro são mais comumente observadas, tais como a subestimativa de *ânion gap* devidas a problemas no eletrodo de sódio. Enquanto a superestimativa do *ânion gap* gerada nas amostras de soro que ficaram expostas ao ar por mais de um uma hora pode ser devida à dosagem reduzida de bicarbonato de forma espúria.

Nos ISE do tipo indiretos, que requerem pré-diluição para a medida de sódio, nos casos de hipertrigliceridemia e de disproteinemias pode haver uma subestimativa do *ânion gap* devida ao sódio. Nas macroglobulinemias podem ocorrer defeitos na aspiração das amostras gerando também à subestimativa do *ânion gap*.

Os analisadores costumam já apresentar o cálculo automático do *ânion gap* para monitorar os eletrodos de sódio, potássio, cloretos, pH,  $pCO_2$ ,  $pO_2$ . A partir desta monitoração tem-se a média histórica da incidência de valores anormais de *ânion gap* e, a partir das oscilações mensais observadas, é possível identificar se há ou não aumento de resultados baixos ou elevados.

O **exemplo 1** aponta modelos de formulários para a monitoração de *ânion gap* e da vida útil dos eletrodos. O **exemplo 2** um caso de alteração do *ânion gap*.

## CONCLUSÃO

Considerando-se que a maioria dos pacientes para os quais se solicita gasometria está em situação crítica, as atividades de controle de processo na análise dos gases sanguíneos tornam-se imprescindíveis, sobretudo pelo tipo de decisão clínica a ser tomada com base nestes resultados.

As atividades de controle da gasometria estão intimamente relacionadas com a segurança dos pacientes e a confiabilidade das condutas terapêuticas nas unidades de terapia intensiva e nas salas de emergência. Por isso, pessoal capacitado e competente deve exercer esta atividade, sob a coordenação de um especialista em laboratório clínico.

Os cuidados com os analisadores de gases monitorados, através de algumas das ferramentas aqui expostas, demonstram a importância que equipamentos calibrados e mantidos preventivamente com regularidade têm para a obtenção de resultados confiáveis. Os materiais de controle e o seu uso dentro das especificações assumem importância fundamental nestas atividades.

As perspectivas futuras<sup>14,15,77</sup> para o uso dos analisadores de gases de maneira mais efetiva passam por: ampliação de regulamentação com fiscalização efetiva destas operações, por considerações sobre o reembolso destes exames, ampliação da efetividade, seja através de recursos próprios dos equipamentos ou pela conectividade, e esforços para que haja uma maior integração no gerenciamento dos cuidados do paciente, para que isto se reflita em patamares maiores de eficiência e mais segurança no atendimento.

## EXEMPLO 1 - MONITORAMENTO DE ÂNION GAP E DE TROCA DE ELETRODO/MEMBRANA

Monitoramento Mensal de <i>Ânion Gap</i>		
<i>Ânion Gap</i> (AG)	Número de casos	%
Casos normais		
Casos patológicos baixos		
Casos patológicos altos		
Totais		100,0

Monitoramento Anual de <i>Ânion Gap</i>					
Mês	Número de casos alterados	%	Mês	Número de casos alterados	%
JAN			JUL		
FEV			AGO		
MAR			SET		
ABR			OUT		
MAI			NOV		
JUN			DEZ		
TOTAL					100%

Monitoramento de troca de eletrodos e de membranas		
DATA	TROCA EFETUADA	RESPONSÁVEL

## EXEMPLO 2 - DECLÍNIO DE ÂNION GAP

Um laboratório, ao perceber uma queda no volume de *ânions gap* alterados na sua rotina, resolveu avaliar cuidadosamente seus dados. Para isto, iniciou verificando os registros de *ânion gap* do ano, conforme dados apresentados na [tabela E2.1](#) e na [figura E2.1](#).

Mês	Ânions Gap alterados	Mês	Ânions Gap alterados
Janeiro	1280	Julho	1323
Fevereiro	1253	Agosto	1315
Março	1300	Setembro	1037
Abril	1290	Outubro	974
Maió	1284	Novembro	962
Junho	1265	Dezembro	922
Média semestre	1278	Média semestre	1088

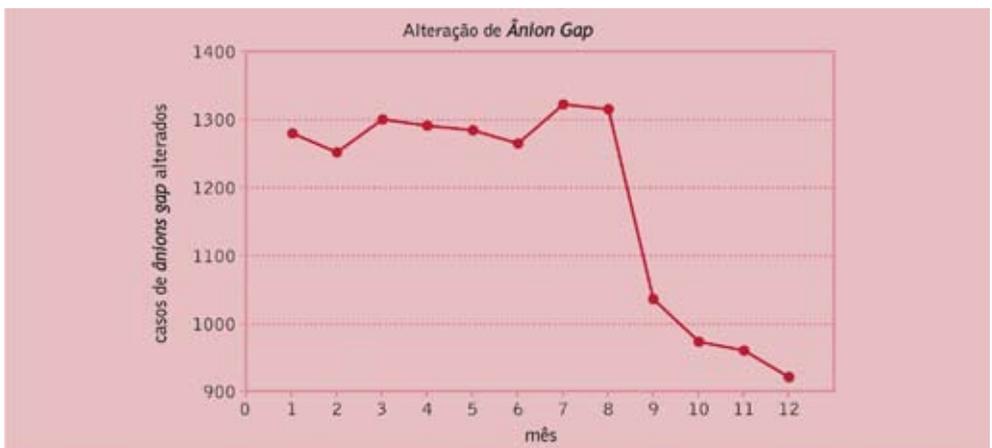


Figura E2.1: gráfico de ocorrências de *ânion gap* alterados

Ao analisar os dados, o laboratório identificou que a maior parte das suas alterações era para valores acima do normal e que foram estes que reduziram significativamente sua ocorrência a partir de setembro.

Diante da possibilidade de subestimação dos casos de *ânion gap* alterados, o laboratório verificou as seguintes causas mais prováveis: (a) problema no eletrodo de sódio ou potássio; (b) término ou proximidade do término da vida útil destes eletrodos; (c) aumento dos casos de hipertrigliceridemia, hipoalbuminemia e disproteinemias; (d) falha na aspiração por conta de casos de macroglobulinemias.

No estudo de causas raízes, constatou-se que a vida média do eletrodo estava findando quando se iniciou a observação da tendência de queda da curva observada na [figura E2.1](#).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LEWANDROWSKI, K. Point-Of-Care Testing. Disponível em: [http://www.aacc.org/events/meeting\\_proceeding/2011/Documents/45-Lewandrowski%20Point%20of%20Care%204%20slides.pdf](http://www.aacc.org/events/meeting_proceeding/2011/Documents/45-Lewandrowski%20Point%20of%20Care%204%20slides.pdf). Acesso em 27 de maio de 2012.
2. LEE-LEWANDROWSKI, E; CORBOY, D; LEWANDROWSKI, K; SINCLAIR, J; et al. Implementation of a point-of-care satellite laboratory in the emergency department of an academic medical center. Impact on the test turnaround time and patient emergency department length of stay. *Arch Pathol Lab Med* v.127, April, p.456-460, 2003.
3. SINGER, AJ; VICCELLIO, P; THODE, HC; et al. Introduction of a Stat Laboratory reduces emergency department length of stay. *Acad Emerg Med* v.15, n.4, p.324-328, 2008.
4. WEBER, SG. Capítulo 14 Mediciones con electrodos. "In": KAPLAN, L; PESCE, AJ. Química Clínica Técnicas de laboratorio - Fisiopatología - Métodos de análisis. Buenos Aires: Editora Panamericana, 1996. p. 293-302.
5. PUNGOR, E. The new theory of ion-selective electrodes. *Sensors*, v.1; p.1-12, 2001.
6. FLEISHER, M; SCHWARTZ, MK. Strategies of organization and service for the critical care laboratory. *Clin Chem* v.36, n.8B, p.1557-81, 1990.
7. DRENCK, NE. Point of care testing in Critical Care Medicine: the clinician's view. *Clin Chim Acta* v.307, p.3-7, 2001.
8. GUTIERRES, SL; WELTY, TE. Point-of-care testing: an introduction. *The Annals of Pharmacotherapy* v.38, p.119-125, 2004.
9. TÜDÓS, AJ; BESSELINK, GA; SCHASFOORT, RBM. Trends in miniaturized total analysis systems for point-of-care testing in clinical chemistry. *Lab on a Chip* v.1, p.83-95, 2001.
10. KOST, GJ. Goals, guidelines and principles for point-of-care testing. In: Kost GJ, ed. *Principles and practice of point-of-care testing*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2002, Chapter 1, pp3-12.
11. DELANEY, BC; HYDE, CJ; MC, MANUS RJ; et al. Systematic review of near patient test evaluations in primary care. *BMJ* 1999; 319: 824-827.
12. National Academy of Clinical Biochemistry. *Laboratory Medicine Practice Guidelines: Evidence-Based Practice for Point-of-Care Testing*. (Nichols JH, editor) 2007. Washington, DC. AACC Press. 187 p.
13. NICHOLS, JH; KICKLER, TS; DYER, KL; HUMBERTSON, SK; et al. Clinical outcomes of point-of-care testing in the interventional radiology and invasive cardiology setting. *Clin Chem* 2000; 46(4):543-50.
14. LOUIE, RF; TANG, Z; SHELBY, DG; KOST, GJ. Point-of-care testing: millennium technology for critical care. *Lab Medicine*, v.31, n.7, p.402-408, 2000.
15. ST-LOUIS, P. Status of point-of-care testing: promise, realities, and possibilities. *Clin Biochem* v.33, n.6 Aug, p.427-440, 2000.
16. JACOBS, E; HINSON, KA; TOLNAI, J; SIMSON, E. Implementation, management and continuous quality improvement of point-of-care testing in an academic health care setting. *Clin Chim Acta*, v.307, p.49-59, 2001.
17. JACOBS, E. Chapter 22 Acute care and stat laboratory testing "In" Lewandrowski, K. *Clinical chemistry laboratory management and clinical correlations*. 1st edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002, p.331-346.
18. HALPERN, MT; PALMER, CS; SIMPSON, KN; et al. The economic and clinical efficiency of point of care testing for critically III patients: a decision-analysis model. *Am J of Medical Quality* v.13, n.1, p.3-12, 1998.

19. PLEBANI, M; CARRARO, P. Mistakes in a stat laboratory: types and frequency. *Clin Chem*, v.43, n.8, p.1348-1351, 1997.
20. KOST, GJ. Preventing medical errors in point-of-care testing - security, validation, performance, safeguards and connectivity. *Arch Pathol Lab Med*, v.125, p.1307-1315.
21. AARC Clinical Practice Guideline: Sampling for arterial blood gas analysis. *Respir Care* v.37, p.913-17, 1992.
22. HARSTEN, A; BERG, IS; MUTH, L. Importance of correct handling of samples for the result of blood gas analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* v.32, p.365, 1988.
23. ASTLES, JR; LUBARSKY, D; LOUN, B; SEDOR, FA; TOFFALETTI, JG. Pneumatic transport exacerbates interferences of room air gas samples. contamination in blood. *Arch Pathol Lab Med*, v.120, p.642-647, 1996.
24. ZAMMAN, Z; DEMEDTS, M. Blood gas analysis: POCT versus central laboratory on samples sent by a pneumatic tube system. *Clin Chimica Acta* v.37, p.101-106, 2001.
25. CAMARINHA, GC; MEDEIROS JUNIOR, N; LOPES, RM. Capítulo 3 – Controle interno. “In” Oliveira, CA; Mendes, ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. Volume II. 1ª edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2011. p. 97-126. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 7 de junho de 2012.
26. HORTAS, ML; MONTIEL, N; REDONDO, M; et al. Quality assurance of point-of-care testing in the Costa del Sol Healthcare Area (Marbella, Spain). *Clin Chimica Acta* v.307, p. 113-118, 2001.
27. STEINDEL, SJ; GRANADE, S; LEE, J. et al. Practice patterns of testing waived under the clinical laboratory improvement amendments. *Arch Pathol Lab Med*, v.126, p.1471-79 December, 2002.
28. DYBKO, A. Errors in chemical sensor measurements. *Sensors*, v.I, p.29-37, 2001.
29. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 302, de 13 de outubro de 2005. Dispõe sobre Regulamento Técnico para funcionamento de laboratórios Clínicos. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 14 out. 2005.
30. Guideline of Federal Medical Council (Richtlinie der Bundesärztekammer RiliBÄK) in Germany for quality control of clinical laboratory analyses.
31. ABNT NBR NM ISO 15189: 2008 Laboratórios de análises clínicas - Requisitos especiais de qualidade e competência.
32. ABNT NBR NM ISO 22870: 2008. Laboratórios clínicos - Teste laboratorial remoto (TLR) - Requisitos para qualidade e competência (ISO 22870:2006, IDT)
33. Clinical Laboratory Improvement Advisory Committee (CLIAC). Good Laboratory Practices for Waived Testing Sites. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. November, 2005.
34. CLSI. Blood Gas and pH Analysis and Related Measurements; Approved Guideline - Second Edition. CLSI C46A2, Vol 29, n.8, 2009.
35. CLSI. Quality Management: Approaches to Reducing Errors at the Point of Care; Approved Guideline. CLSI POCT7A, vol 30, n.20, 2010.
36. CLSI. Quality Management System: Continual Improvement; Approved Guideline—Third Edition. CLSI GP22A3, Vol 31, n.14, 2011.
37. MENDES, ME; ROMANO, P. Capítulo 2 – Validação de sistema analítico. “In” Oliveira, CA; Mendes, ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. Volume I. 1ª edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2010. p. 39-61. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 7 de junho de 2012.

38. OLIVEIRA, CA; MENDES, ME. Capítulo 3 – Equivalência de sistema analítico. "In" Oliveira, CA; Mendes, ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. Volume I. 1ª edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2010. p. 63-93. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 7 de junho de 2012.
39. MUNHOZ, MAG; MEDEIROS JUNIOR, N. Capítulo 4 – Comparação intralaboratorial em microscopia. "In" Oliveira, CA; Mendes, ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. Volume I. 1ª edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2010. p. 95-117. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 7 de junho de 2012.
40. SÃO JOSÉ, AS; OLIVEIRA, CA; SILVA, LBG. Capítulo 2 – Ensaio de proficiência. "In" Oliveira, CA; Mendes, ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. Volume II. 1ª edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2011. p.47-95. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 7 de junho de 2012.
41. MENDES, ME; SUMITA, NM; Capítulo 8 - Gestão da Produção Laboratorial. "In": Mendes, ME (Org). Gestão por processos no laboratório clínico. Uma abordagem prática. São Paulo: EPR Editora, 2007. p.161-183.
42. MENDES, ME; SUMITA, NM; Capítulo 9 Gestão de Equipamentos "In" Mendes, ME (Org). Gestão por processos no laboratório clínico. Uma abordagem prática. São Paulo: EPR Editora, 2007. p.185-212.
43. TOFFALETTI, JG. Blood gases and electrolytes. Washington, DC: AACC Press, 2009. p.35-6.
44. CAP Verification List question CHM 34300, 2011.
45. NICHOLS, JH; KARIM, S; ARABSDJIEF, M. Evaluation of QC3: the automated quality control system on the ABL 80 FLEX. Point of Care, v.7, p.54-59, 2008.
46. TOFALETTI, JG; MCDONNELL, EH; RAMAMATHAN, LV, et al. Validation of a quality assessment system for blood gas and electrolyte testing. Clin Chim Acta, v.382, p.65-70, 2007.
47. MARTIN, CL. Quality control issues in point of care testing. Clin Biochem Rev v.29, Suppl(i)August, p. S79-S821, 2008.
48. GAVALAS, GG; BERROCAL, MJ; BACHAS, LG. Enhancing the blood compatibility of ion-selective electrodes. Anal Bioanal Chem, v.384, p.65-72, 2006.
49. DIMESKI, G. Interference testing. Clin Biochem Rev Aug; v.29 (suppl1), p.S43-8, 2008.
50. DIMESKI, G; BADRICK, T; ST JOHN, A. Ion selective electrodes (ISEs) and interferences - a review. Clinica Chimica Acta, v.411, p.309-7, 2010.
51. BJISTER, P; VADER, HL; VINK, CJ. Influence of erythrocytes on direct potentiometric determination of sodium and potassium. Ann Clin Biochem, v.20, p.116-20, 1983.
52. LAM, SH; CHAN, MHM; NG PC, et al. Are your hands clean enough for point-of-care electrolyte analysis? Pathology v.37, p. 299-304, 2005.
53. ONG, ST; DAVID, D; SNOW, M; HANSEN, JE. Effect of variation in room temperature on measured values of blood gas quality-control materials. Clin Chem, vol.29, n.3, p.502-505, 1983.
54. SEDIAME, S; ZERAH-LANCMER, F; D'ORTHO, MP; ADNOT, S; HART, A. Accuracy of the i-STAT TM bedside blood gas analyser. Eur Respir J, v.14, p.214-217, 1999.
55. Boyd, JC; Young, DS. In" Burtis, CA; Ashwood, ER (Ed). Chapter 10 Automation in the clinical laboratory-Carryover. Tietz textbook of clinical chemistry, Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 1996. p.236-37.
56. KOMJATHY, ZL; MATHIAS, JC; PARKER, JA; SCHRELBBER, HA. Stability and precision of a new ampuled quality-control system for pH and blood –gas measurements. Clin Chem, v.22, n.8, p.1399-1401, 1976.

57. LEARY, ET; DELANEY, CJ; KENNY, MA. Use of equilibrated blood for internal blood-gas quality control. *Clin Chem*, v.23, n.3, p.493-503, 1977.
58. LEARY, ET; GRAHAM, G; KENNY, MA. Commercially available blood-gas quality controls compared with tonometered blood. *Clin Chem*, v.26, n.9, p.1309-1316, 1980.
59. HANSEN, JE; STONE, ME; ONG, ST; VAN KESSEL, AL. Evaluating of blood gas quality control and proficiency testing materials by tonometry. *Am Rev Respir Dis*, v. Apr 125, n.4, p.480-3, 1982.
60. TAVERNIERS, I; DE LOOSE, M; VAN BOCKSTAELE, E. Trends in quality in the analytical laboratory. II. Analytical method validation and quality assurance. *Trends in Analytical Chemistry*, Vol. 23, n.8, p. 535-52, 2004 .
61. KILGORE, ML; STEINDEL, SJ; SMITH, JA. Continuous quality improvement for point-of-care testing using background monitoring of duplicate specimens. *Arch Pathol Lab Med*, v.123, September, p.824-828, 1999.
62. HOFFMAN, RG; WAID, ME. The "average of normals" method of quality control. *Am J Clin Pathol* v.43, p.134-41, 1965.
63. BADRICK, T. The quality control system. *Clin Biochem Rev*. v. 29, n. Suppl(i), p.S67-70, Aug 2008.
64. NOSANCHUCK, JS; GOTTMAN, AW. CUMS and delta checks: A systematic approach to quality control. *Am J Clin Pathol*, v. 62, p.707, 1974.
65. MILLER, WG. Chapter 10 Quality Control. In: Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory methods. 21<sup>st</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2007, p.99-111.
66. STRATHMAN, FG; BAIRD, GS; HOFFMAN, NG. Simulations of delta check rule performance to detect specimen mislabeling using historical laboratory data. *Clin Chim Acta* v.412, n.21-22, p.1973-77, 2011.
67. BOCKELMAN, HW; CEMBROWSKI, GS; KURTYCZ, FI; et al. Quality control of electrolyte analyzers: evaluation the ânion gap average. *Am J Clin Path*, v.81, p.219-23, 1984.
68. WESTGARD, JO; GROTH, T. Design and evaluation of statistical control procedures: applications of a computer "quality control simulator" program. *Clin Chem* v. 27, n.9, p.1536-1545, 1981.
69. WESTGARD, JO; STEIN, B. Automated selection of statistical quality-control procedures to assure meeting clinical or analytical quality requirements. *Clin Chem* v.43, n.2, p.400-403, 1997.
70. CEMBROWSKI, GS. Thoughts on quality-control systems: a laboratorian's perspective. *Clin Chem*; v.43, n.5, p. 886 – 92, 1997.
71. WHEELER, LA; SHELNER, LB. A clinical evaluation of various delta check methods. *Clin Chem* v.27, n.1, p.5-9, 1981.
72. DOMENECH, CH. Análise de Repetibilidade e Reprodutibilidade para dados contínuos, plano hierárquico.
73. KRAUT, JA; MADIAS, NE. Serum Anion Gap: its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 162-174.
74. LOLEKHA, PH; VANAVANAN, S; LOLEKHA, S. Update on values of the anion gap in clinical diagnosis and laboratory evaluation. *Clin Chim Acta* May 2001; 307(1-2): 33-36.
75. CEMBROWSKI, GS; WESTGARD, JO; KURTYCZ, DF. Use of ânion gap for the quality control of electrolyte analyzers. 1983 Jun; 79(6): 688-96.
76. VADER, HL; VINK, CLJ. The influence of viscosity on dilution methods: its problems in the determination of serum sodium. *Clin Chim Acta* 1975; 65: 379-88.
77. LEWANDROWSKI, K. Point-of-care testing: an overview and a look to the future (Circa 2009, United States). *Clin Lab Med*, v.29, p.421-432, 2009.



## Capítulo 3

# CONTROLE DE PROCESSO EM HEMATOLOGIA

A gestão da fase analítica dos processos de hematologia utiliza diversas ferramentas administrativas, laboratoriais e estatísticas. As fases pré-analítica e pós-analítica estão extremamente ligadas, muitas vezes sendo difícil saber quando uma termina e a outra começa. As ferramentas administrativas são aquelas ligadas ao planejamento, com objetivos, indicadores, metas, planos de ação e planos de contingência visando sempre a um controle interno e externo adequado. Os objetivos da gestão da fase analítica são monitorar a estabilidade dos processos ao longo do tempo, buscar constantemente identificar os erros, conscientizar a equipe em fornecer qualidade, aprimorar o conhecimento técnico-científico, fazer com que os resultados dos exames tenham valor diagnóstico, reduzir custos e promover o crescimento laboratorial. Pela complexidade que a fase analítica apresenta, é importante que os procedimentos sejam escritos; os processos, validados; as calibrações, efetuadas; as manutenções, programadas e realizadas; a equipe, bem treinada; os planos de contingência, definidos; e, por fim, que todo o processo seja monitorado.

O controle dos processos hematológicos inclui também as fases pré e pós-analítica, exigindo estratégias bem elaboradas no cadastro, na coleta, no transporte e na distribuição de amostras; e na digitação, no interfaceamento, na conferência e na entrega do laudo. Essas estratégias devem ser monitoradas por gráficos, tabelas e mapas de acompanhamento. A opinião de usuários e colaboradores deve ser sempre ouvida com atenção e a eficácia dos treinamentos deve ser avaliada de forma consistente. A fase pré-analítica interfere na análise e sua boa execução é fundamental para o sucesso da fase analítica. Em adição, a fase pós-analítica bem executada garante que a análise feita será adequadamente “entregue” ao cliente.

Neste capítulo procurou-se mostrar diversas ferramentas de controle dos diferentes processos da fase analítica, fundamentadas em técnicas estatísticas e demonstradas em exemplos práticos. O propósito é ajudar os laboratórios a fornecerem aos seus clientes resultados com a máxima segurança e credibilidade.

Esperamos que a leitura seja de grande utilidade e aplicabilidade na rotina diária de todos os laboratórios, independentemente do seu porte.

## CONCEITOS E DEFINIÇÕES

Os conceitos e definições do Vocabulário Internacional de Metrologia (VIM)<sup>1</sup> e os apresentados no Capítulo II do Volume I<sup>2</sup> e nos Capítulos I<sup>3</sup> e II<sup>4</sup> do Volume II desta coleção são aplicáveis a este capítulo.

## CONTROLES E PROPÓSITOS

O propósito dos controles é garantir que os processos funcionem conforme planejado e especificado. Para a monitoração dos processos são necessárias diversas ações de controle. A **tabela 1** lista diversas ferramentas disponíveis e usadas atualmente para processos analíticos em hematologia.

Partes destas ferramentas são amplamente utilizadas em outras áreas e já foram abordadas em volumes anteriores desta coleção. São elas: ensaio de proficiência, controle interno quantitativo, equiparação e validação de sistemas, estudo R&R e comparação intralaboratorial entre microscopistas. Neste capítulo serão descritas as especificidades da área de hematologia.

**Tabela 1: Ferramentas de controle**

Ferramenta	Utilidade e Características
Validação de processos	Ferramenta para introdução e avaliação periódica do conjunto analítico em uso <sup>1</sup> . Particularidades da hematologia são descritas neste capítulo, especialmente com relação a linearidade, sensibilidade, capacidade e verificação de calibração.
Equivalência de sistemas	Ferramenta para comparação de sistemas analíticos duplicados em uso concomitante <sup>2</sup> . Em hematologia a equiparação deve incluir avaliação do funcionamento dos sistemas em modo aberto e fechado. Há também a possibilidade de realização de estudos mais simples e frequentes para uma maior segurança dos processos.
Controle de corantes e reagentes	O controle de reagentes pode ser feito pelo acompanhamento do Algoritmo de Bull. O controle de novos corantes pode ser feito por estatística Kappa <sup>3</sup> . Outros métodos descritos neste mesmo capítulo podem ser aplicados para verificar a qualidade da coloração e avaliar o nível de padronização do processo. O uso de controles positivos e negativos em baterias de coloração também avalia o processo de coloração.
Estudo R&R	Ferramenta útil para verificar a capacidade de repetitividade e reprodutibilidade do processo, que pode ser usada para variações entre microscopistas ou entre analisadores <sup>4</sup> .
Ensaio de proficiência e formas alternativas	Forma usual de controle externo para a avaliação do desempenho da fase analítica, fornecida comercialmente para diversos ensaios <sup>5</sup> .
Controle Interno e formas complementares	Forma usual de controle interno da qualidade para ensaios quantitativos, disponível comercialmente para vários ensaios <sup>2</sup> . Em hematologia algumas ferramentas complementares de controle são importantes para verificação do processo. São elas: algoritmo de Bull, repetição de amostras da rotina e análise de resultados anteriores ( <i>Delta Check</i> ). O controle <i>Delta Check</i> é uma forma de controle complementar amplamente implantada em analisados hematológicos.
Comparação intralaboratorial entre microscopistas	Ferramenta para a comparação de profissionais do laboratório e avaliação da uniformidade de critérios analíticos adotados pelos microscopistas <sup>6</sup> . Duas aplicações descritas neste capítulo importantes para a hematologia são a comparação de analisadores (sistemas automatizados) com microscopistas usando a tabela de Dorsey <sup>3,5</sup> e de Rümke <sup>6</sup> .

## VALIDAÇÃO DE PROCESSOS<sup>2,10,11,12</sup>

A validação de analisadores hematológicos multiparamétricos deve ocorrer na implantação do processo e periodicamente, de forma similar à descrita no Capítulo II do Volume I desta coleção<sup>2</sup>. Entretanto, esses aparelhos têm particularidades inerentes ao processo de realização do hemograma que diferem dos aparelhos de outras áreas do laboratório. Eles, normalmente, têm um modo fechado (comumente o mais usado) e o modo aberto (usado em urgências e algumas formas de controle). Liberam diversos alarmes eletrônicos sobre leucócitos, eritrócitos e plaquetas. São usados na rotina como aparelhos de triagem de hemogramas que vão para a microscopia. Sua completa validação implica em menor número de lâminas para a microscopia e a liberação de exames com valor diagnóstico.

O laboratório deve ter completo domínio do processo analítico que envolve o uso deste equipamento. O que inclui ler o manual do equipamento, receber o treinamento comumente ministrado pelo fornecedor e proceder a validação do sistema para assim conhecer os pontos fracos e fortes dele.

A validação do analisador deve incluir estudo de precisão intra e interensaio, precisão entre sistemas analíticos, estudo de exatidão, estudo de linearidade, estudo de carreamento, estudo de robustez, estudo de estabilidade de amostra e estudo de interferentes. Estudo de recuperação não se aplica à hematologia devido à possibilidade de incompatibilidade sanguínea entre células e proteínas do plasma. Os estudos de linearidade, de sensibilidade e de capacidade são descritos abaixo especificamente para hematologia. Também é descrita uma sistemática de verificação de calibração bastante útil para a hematologia.

A importância dos alarmes eletrônicos (*flags*) na triagem dos hemogramas<sup>13</sup> para a microscopia deve ser avaliada antecipadamente, através da seleção de um volume considerável de casos (500 casos, por exemplo) com *flags* importantes na rotina, cujas lâminas deverão ser analisadas por microscopistas experientes, para se determinar sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN), conforme descrito pelo CLSI<sup>14</sup> e no Capítulo I do Volume I desta coleção<sup>15</sup>. O teste de eficiência é também relevante neste processo, trata-se da proporção de pacientes corretamente classificados pelo sistema e pode ser obtida pela fórmula descrita na figura 1<sup>9,14</sup>.

$$\text{Eficiência} = \frac{(\text{VP} + \text{VN})}{(\text{VP} + \text{FP} + \text{FN} + \text{VN})} \times 100$$

Onde:  
 VP: verdadeiro positivo  
 VN: verdadeiro negativo  
 FP: falso positivo  
 FN: falso negativo

Figura 1: Fórmula para obtenção da eficiência

### ESTUDO DE LINEARIDADE<sup>16,17</sup>

O manual do analisador hematológico normalmente contém os limites inferiores e superiores da linearidade dos principais parâmetros do aparelho. Entretanto, o laboratório deve confirmar esses limites e validar o intervalo analítico de medidas (AMR: *Analytical Measurement Range*).

Para analisadores hematológicos, o estudo se baseia na diluição de uma amostra com valores elevados, próximo ao limite superior da AMR. Essa amostra deverá ser analisada "in natura" (sem diluição) e também em diluições obtidas até um valor próximo ao limite inferior da AMR (1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256 etc). Deve-se optar por diluições independentes, mas, se adotada diluição seriada, ter muito cuidado com essa fase do estudo, visto que o erro de uma diluição é carregado e ampliado para os subsequentes.

Em geral é difícil obter na rotina uma amostra com todos os parâmetros muito elevados. Nesse caso, pode-se analisar mais de uma amostra, e avaliar em cada uma os parâmetros elevados de interesse. Deve-se realizar o estudo minimamente para os principais parâmetros hematológicos: eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, leucócitos e plaquetas.

Amostras com valor acima do limite superior da AMR também podem ser utilizadas. Nesse caso, o valor obtido com a alíquota diluída que apresentar um valor dentro do intervalo de AMR será multiplicado pelo fator de diluição para obter os valores esperados.

A amostra original e suas diluições devem ser analisadas em duplicada e a análise de dados deve ocorrer conforme descrito no Capítulo II do Volume I desta coleção<sup>2</sup>.

Na conclusão deste estudo é possível encontrar um intervalo linear maior que o descrito no manual do analisador. Nesse caso, o laboratório pode explorar melhor este achado na rotina.

O exemplo 1 explora o estudo de linearidade para plaquetas.

### ESTUDO DE SENSIBILIDADE<sup>2,15,18,19</sup>

A sensibilidade analítica é a capacidade do aparelho de distinguir, com confiança, concentrações mínimas do parâmetro em estudo.

Para esse estudo deve-se selecionar uma amostra de valor baixo. Podem ser usadas múltiplas amostras para cobrir todos os parâmetros da rotina. As amostras selecionadas devem ser fracionadas para a realização de quatro diluições, por exemplo: 1:2; 1:5; 1:10 e 1:20. Em cada diluição deverão ser realizadas 20 determinações e calculados a média (concentração), o desvio-padrão e o coeficiente de variação.

Os coeficientes de variação encontrados demonstram a imprecisão do processo em cada concentração obtida. A sensibilidade analítica será definida como a menor concentração com coeficiente de variação dentro do especificado (menor ou igual ao erro aleatório aceitável).

Se o laboratório julgar que uma sensibilidade mais baixa é necessária, pode definir diluições intermediárias à que resultou na sensibilidade atual e à diluição seguinte e reavaliar os resultados.

O exemplo 2 apresenta um estudo de sensibilidade para plaquetas.

### ESTUDO DE CAPACIDADE (CAPABILIDADE) SEIS SIGMA<sup>20,21,22,23,24</sup>

O estudo da capacidade (Capabilidade) é uma importante ferramenta para avaliar processos frente a limites especificados. Ele pode ser usado para avaliar o desempenho do controle interno e para outros fins, desde que se esteja avaliando a capacidade de processos com base em resultados com distribuição normal (devem-se realizar testes de normalidade nos dados), frente a um processo sob controle e que existam limites inferiores (LIE) e superiores (LSE) definidos. Alguns autores afirmam que não há necessidade do processo estar estável para que o estudo da capacidade possa ser feito.

Entre as métricas tradicionais mais utilizadas, uma que mais se assemelha ao Índice de Capacidade Seis Sigma é o Cpk, cuja fórmula é apresentada na figura 2.

$$Cpk = \frac{LSE - \mu}{3\sigma} \text{ ou } \frac{\mu - LIE}{3\sigma}$$

Onde:

$\mu$ : média do processo

$\sigma$ : Desvio-Padrão do processo (Sigma)

LSE: Limite Superior de Especificação

LIE: Limite Inferior de Especificação

Figura 2: Fórmula para cálculo da Cpk

O processo é considerado capaz, dentro dos padrões Seis Sigma, quando a Cpk é igual a 2. Assim, um processo considerado capaz é aquele cuja média esteja à distância de seis desvios-padrão (sigmas) dos limites de especificação.

O índice utilizado para determinar a capacidade Seis Sigma é bastante simples. Ele mede a distância da média à especificação mais próxima (LIE ou LSE) em quantidades de desvios-padrão (sigmas), utilizando a normal reduzida ( $z$ )<sup>22</sup>, apresentada na **figura 3**. Neste caso o processo é considerado excelente para resultados de  $z_i$  abaixo de -6 e  $z_s$  acima de +6.

$$Z = (x - \mu) / \sigma$$

$$Z_i = (LIE - \mu) / \sigma$$

$$Z_s = (LSE - \mu) / \sigma$$

Onde:

x: valor da variável aleatória

$\mu$ : média do processo

$\sigma$ : Desvio-Padrão do processo (Sigma)

LSE: Limite Superior de Especificação

LIE: Limite Inferior de Especificação

Z: índice de capacidade inferior

$Z_i$ : índice de capacidade superior

Figura 3: Fórmula do índice de capacidade Seis Sigma

Um processo Seis Sigma é o que gera 3,4 DPM (defeitos por milhão de oportunidades). Como é difícil manter um processo sempre centralizado já que, em longo prazo, vários fatores provocam seu deslocamento, para a direita ou para a esquerda, deve-se considerar que as variações não devem ser superiores a 1,5 desvios-padrão do centro da especificação<sup>20,21,23,24</sup>.

Com base na condição de variação, pode-se relacionar a capacidade de curto prazo ( $Z_{cp}$ ) e a de longo prazo ( $Z_{lp}$ ) pela fórmula:  $Z_{cp} = Z_{lp} + 1,5$ , cuja correlação com critérios de avaliação de processo se dá conforme descrito na **tabela 2**.

Tabela 2: Relação entre defeitos por milhão de oportunidade (DPM), capacidade sigma ( $Z_{cp}$ e $Z_{lp}$ ), Cpk, conformidade e critério de avaliação de processo <sup>29</sup>					
DPM	Capacidade sigma de curto prazo ( $Z_{cp}$ )	Capacidade sigma de longo prazo ( $Z_{lp}$ )	Cpk	Conformidade do processo (%)	Avaliação do Processo
3,4	6,0	4,5	2	99,99966	Excelente
32	5,5	4,0	1,83	99,9968	Ótimo
233	5,0	3,5	1,67	99,98	Bom
1,350	4,5	3,0	1,50	99,87	Bom
6,210	4,0	2,5	1,33	99,4	Bom
22,750	3,5	2,0	1,17	97,7	Regular
66,807	3,0	1,5	1,00	93,3	Regular
158,655	2,5	1,0	0,83	84,1	Ruim
308,538	2,0	0,5	0,67	69,1	Ruim
500,000	1,5	0,0	0,50	50,0	Péssimo
691,462	1,0	-0,5	0,33	30,9	Péssimo
841,345	0,5	-1,0	0,17	15,9	Péssimo
933,193	0	-1,5	0,00	6,7	Péssimo

Quanto maior o valor do sigma, menor a probabilidade do processo gerar defeitos. Consequentemente, quanto maior o sigma, maior confiança nos resultados e menores os custos de não conformidades.

Para a realização do estudo, é necessário definir o processo avaliado, ter ao menos 20 dados (quanto mais dados melhor) para calcular a média e o desvio-padrão, verificar se os dados têm comportamento normal (teste de Anderson Darling, por exemplo) e ter as especificações (LIE e LSE). Com esses dados é possível efetuar os cálculos descritos nas figuras 2 e 3 e avaliar o processo com base na tabela 2.

Rotondaro<sup>20</sup> cita no seu livro um exemplo de utilização deste estudo para avaliar a capacidade de entrega de uma empresa no prazo, o que pode ser aplicado a laboratórios clínicos. Ele supõe que, para um prazo médio de 11 horas ( $\mu$ ), com um desvio-padrão de 2 horas ( $\sigma$ ) e prazo máximo definido em 16 horas (LSE), obtém zcp igual a 4, que conforme a tabela 2 significa existir a possibilidade de ocorrerem 6.210 atrasos a cada milhão de entregas. O exemplo 3 apresenta um estudo de capacidade para controle interno.

### VERIFICAÇÃO DE CALIBRAÇÃO COM SANGUE FRESCO<sup>26</sup>

A verificação da calibração pode ser realizada a qualquer momento para confirmar as condições de exatidão do sistema analítico. É recomendada a sua realização periódica (semestralmente, por exemplo), e, especialmente, quando há alteração no sistema analítico (manutenção do equipamento, mudança de reagentes ou troca de componentes/peças).

Deve-se, inicialmente, verificar a sistemática de verificação recomendada pelo fabricante do sistema. A forma de verificação recomendada pela literatura define que esta pode ser realizada com sangue fresco ou com materiais adquiridos de provedores de ensaios de proficiência. Para isso devem ser utilizadas, minimamente, 10 amostras com resultados conhecidos, dentro do intervalo analítico de medidas (AMR).

As amostras devem ser dosadas em paralelo no sistema em verificação e em um sistema de referência (para definição do valor alvo). Se o laboratório só possuir um sistema ou não tiver nenhum calibrado a ser considerado como referência no momento, pode utilizar materiais de ensaio de proficiência como valor alvo.

Todas as dosagens devem ser feitas em duplicata e seguir o passo-a-passo relacionado aos cálculos:

- Para cada amostra obter a média da duplicata do sistema em verificação ( $X_m$ ) e do sistema de referência ( $X_r$ );
- Calcular o erro relativo entre as médias de cada amostra com a aplicação da fórmula:  $[(X_m - X_r) / X_r] \times 100$ . Quando o valor alvo é próximo a zero deve-se adaptar a fórmula para  $(X_m - X_r) \times 100$ ;
- Identificar a amostra com erro relativo mais próximo de zero (este é o menor erro) e com seus dados calcular uma especificação de erro sistemático:  $(\text{erro relativo} / \text{valor alvo}) \times 100$ ;
- Verificar a especificação de erro sistemático adotada pelo laboratório, ou na sua ausência obter a especificação de erro total para calcular uma segunda opção de especificação de erro sistemático (50% do erro total especificado);
- A partir das duas especificações de erro sistemático obtidas, escolher a que apresentar o maior valor para ser usada no estudo;
- Comparar a especificação escolhida com os erros relativos obtidos, desconsiderando o sinal positivo ou negativo do erro calculado. O sistema será considerado adequado ao uso se os erros relativos obtidos para cada amostra forem inferiores à especificação.

O exemplo 4 apresenta um caso de verificação de calibração.

## EQUIVALÊNCIA DE SISTEMAS<sup>5,11,27,28</sup>

A base para a equivalência periódica de múltiplos sistemas analíticos em uso concomitante é descrita no Capítulo III do Volume I desta coleção<sup>5</sup>. A equiparação periódica em analisadores hematológicos segue os mesmos conceitos descritos neste capítulo, com adição da necessidade de efetuar o estudo frente a diferentes modos de operação dos sistemas hematológicos.

Analisadores hematológicos têm diferentes modos de operação, relacionados ao modo de aspiração e caminho da amostra no analisador. Diferentes modos de operação podem realizar diluições ou possuir tempos de análises diferentes. Modo aberto e fechado podem diferir no volume de amostra, no processo de preparação da amostra e podem processar a amostra usando diferentes mecanismos. Existem ainda analisadores capazes de realizar algumas análises por diferentes metodologias. O fabricante deve especificar as variáveis relevantes do analisador e apresentar especificações de desempenho esperadas.

O laboratório deve realizar a equiparação periódica de múltiplos sistemas analíticos adotando como referência o modo mais utilizado na rotina. Em paralelo deve realizar a comparação dos modos de operação utilizados na rotina, geralmente modo aberto e fechado.

Uma comparabilidade mais frequente dos múltiplos sistemas analíticos, com menos amostras e critérios mais simples e imediatos, agrega valor adicional à rotina de hematologia. Especialmente se considerado tratar-se de sistemas com mais imprecisão e mais sensíveis a desvios sistêmicos. Esse estudo pode ser feito em turnos, diariamente ou semanalmente (conforme a rotina do laboratório) com apenas uma amostra da rotina por vez e apenas com os principais parâmetros (por exemplo, WBC, RBC, HB, HT, VCM e PLT). Entretanto, deve-se entender que esse estudo não substitui a equiparação periódica com múltiplas amostras.

### EQUIVALÊNCIA SIMPLES E FREQUENTE

Para a realização deste estudo é necessário escolher uma amostra da rotina (com valores dentro da normalidade) e um sistema de referência (se não existir um sistema definido como referência pode-se selecionar aleatoriamente um dos sistemas em uso). A amostra deverá ser analisada em triplicada no sistema de referência em uma única vez em cada sistema em uso.

Existem dois modelos de análise dos resultados: (1) análise individualizada a partir do erro relativo de cada sistema frente à referência e (2) a análise geral do erro aleatório obtido (desvio-padrão das medidas de todos os sistemas) e do erro sistemático (média dos analisadores frente à referência).

Para a análise individualizada (1) calcula-se a média dos resultados do sistema de referência para, em seguida, calcular o erro relativo do resultado obtido em cada sistema frente a este:  $[(\text{resultado} - \text{média}) / \text{média}] * 100$ .

O laboratório deve ter definido o erro máximo aceitável para cada parâmetro avaliado. A **tabela 3** apresenta uma sugestão de erros máximos para os principais parâmetros do hemograma. À medida que o laboratório acumular dados desse estudo, pode avaliar melhor esse critério, assim como pode também adotar algo baseado em múltiplos de desvio-padrão do controle interno ou baseado na especificação de erro total.

Tabela 3: Especificação de erro aceitável em estudo de equiparação simples

Parâmetro	Erro relativo aceitável	Parâmetro	Erro relativo aceitável
Leucócitos (WBC)	≤5%	Hematócrito (HCT)	≤5%
Eritrócitos (RBC)	≤5%	Plaquetas (PLT)	≤7,5%
Hemoglobina (HGB)	≤5%	VCM	≤5%

Para a análise geral (2) calcula-se média (M), desvio-padrão (DP) e coeficiente de variação (CV) de cada parâmetro com os dados de todos os sistemas (T). O mesmo cálculo deve ser feito excluindo apenas o sistema de referência (T-R). Com as médias das medidas obtidas no sistema de referência ( $M_R$ ) e a médias obtidas para os demais sistemas ( $M_{T-R}$ ), é possível obter o erro sistemático:  $[(M_R - M_{T-R})/M_R] \times 100$ .

O laboratório deve ter definida a especificação da qualidade do erro aleatório e erro sistemático ou deve adotar uma especificação de erro total para obtenção dos demais (erro sistemático = 50% erro total; erro aleatório = 25% erro total). Com isto, é possível verificar os coeficientes de variação obtidos com a especificação do erro aleatório e o erro sistemático calculado com o especificado. Para a aprovação do estudo é esperado que todos os valores calculados sejam menores ou iguais ao especificado.

Os dois modelos de análise são válidos e bastante similares. O primeiro é mais indicado quando existem dois ou três sistemas analíticos em uso. O segundo modelo torna-se mais representativo quando o estudo é feito com múltiplos sistemas analíticos.

O exemplo 5 apresenta um estudo de equiparação simples com aplicação dos dois modelos de análise.

## EQUIPARAÇÃO SEMESTRAL E ENTRE MODOS DE OPERAÇÃO<sup>5,11</sup>

A equiparação semestral deve ser executada entre sistemas analíticos, adotando o modo de operação primário, conforme descrito no Capítulo III do Volume I desta coleção.

A comparação entre modos de operação de cada sistema analítico pode ser feita com base em critérios estatísticos usando o teste t pareado (ou similar quando a distribuição dos dados for normal) ou Wilcoxon pareado (ou similar quando não se tratar de uma distribuição normal). A comparação pode também se basear em critérios clínicos a partir da análise de Bland-Altman, conforme apresentado no Capítulo III do Volume I desta coleção.

Para a comparação de modos de operação de um sistema analítico com base em critérios estatísticos é necessário primeiramente verificar se os dados seguem uma distribuição normal. Para esse fim podem ser adotados os testes Anderson-Darling (AD), Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk, para os quais espera-se um valor p maior que 0,05.

Para modos de operação compatíveis, ou seja, para os quais não há diferença significativa entre os modos em um nível de significância de 5%, espera-se valor p maior que 0,05 no teste empregado (teste t pareado, Wilcoxon ou similar), que indica aceitação da hipótese nula (de que a diferença entre as médias é zero) e rejeitar a hipótese alternativa (de que diferença entre as médias é diferente de zero).

O exemplo 6 demonstra a comparação de modo aberto e fechado com base em critérios estatísticos.

## CONTROLE DE CORANTES E REAGENTES

A qualidade dos corantes e reagentes usados na rotina é fundamental para prover resultados confiáveis. O laboratório deve ter uma sistemática de seleção, qualificação e controle dos mesmos, baseada em critérios bem definidos e voltada para a qualidade do serviço que se deseja prestar.

Para a seleção dos corantes e reagentes, deve-se considerar o impacto da qualidade no resultado final do exame. Corantes de má qualidade dificultam a identificação das estruturas comprometendo o resultado do exame. Devem-se avaliar as opções existentes, se possível testá-las previamente frente aos requisitos definidos.

O laboratório deve adquirir e preparar o volume necessário de corantes e reagentes para o uso num determinado tempo, com atenção para o prazo de validade. Esse volume varia conforme a demanda de exames e o público atendido (ambulatório, pronto socorro, UTI). Os critérios de triagem adotados para a microscopia de hemogramas influenciam diretamente nas quantidades necessárias de corantes e reagentes.

Os reagentes e corantes devem ser estocados em armários específicos, cumprindo normas de biossegurança, separando-se produtos antagonísticos que podem gerar explosões, incêndios ou liberação de gases tóxicos. Deve-se seguir a orientação do fabricante quanto à forma e às condições de armazenamento e manuseio, à data de validade etc. Nenhum produto vencido pode ser utilizado e a RDC302/2005<sup>29</sup> não permite revalidação de reagentes.

O controle dos reagentes e corantes é fundamental para avaliar o produto adquirido e também o correto manuseio e preparo por parte do laboratório. Diferenças entre colorações, por troca de corante ou preparo feito por profissionais, afetam os resultados de pacientes. A **tabela 4** apresenta algumas formas de controle e sua aplicação.

Tabela 4: Formas de controle de reagentes e corantes hematológicos	
Formas de controle	Descrição e aplicação
Orientação do fabricante	Os fabricantes fornecem orientações relativas ao preparo e condições dos reagentes importantes de serem verificadas. Entre elas podem-se citar pH, luz, temperatura e umidade ambiente para armazenagem, reações e degradações relativas a alterações das condições ambientais ideais etc. Embora não seja efetivamente uma forma de controle, o respeito a tais condições é fundamental para assegurar o bom funcionamento do reagente/corante.
Comparação entre o corante antigo e novo	A estatística Kappa <sup>6</sup> é uma forma de avaliar o desempenho de um novo corante frente ao corante em uso na rotina. Nesse capítulo há um caso desta utilização ( <b>exemplo 5</b> ).
Controles positivos e negativos na bateria de coloração	A prática de inclusão de controles positivos e negativos na bateria de coloração é bastante útil para verificar a qualidade da coloração obtida na batelada e avaliar o nível de padronização deste processo.
Algoritmo de Bull (média móvel)	Uma excelente forma de controle de reagentes é o acompanhamento da média móvel, descrita neste capítulo. Reagentes deteriorados ou contaminados interferem rapidamente na média móvel.
Controle de coloração por comparação entre microscopistas	Os métodos descritos no capítulo 4 do volume I desta coleção <sup>6</sup> podem ser usados para avaliar a qualidade da coloração. Para isto, podem-se definir critérios quantitativos e/ou qualitativos para os detalhes celulares, tais como granulações primárias, secundárias, inclusões celulares, visualização da cromatina nuclear, presença de nucléolos, basofilia citoplasmática, atribuindo valores (0, 1, 2 etc) ou cruzes (+, ++ etc).
Avaliação técnica	Análise baseada na experiência do gestor e da equipe.

## ESTUDO DE REPETITIVIDADE E REPRODUTIBILIDADE (R&R)<sup>6,27</sup>

O estudo de repetitividade e reprodutibilidade (R&R) é bastante útil para avaliar o quanto a variação observada no processo é devida aos microscopistas (no caso de análises microscópicas) ou ao sistema de medição usado (no caso de análises automatizadas) e assim demonstrar a sua adequação ou não ao uso.

No caso de sistemas automatizados, essa ferramenta pode ser usada em conjunto com a verificação de calibração com sangue fresco, descrita anteriormente, quando há alteração no sistema analítico (manutenção do equipamento, mudança de reagentes ou troca de componentes/peças) e sempre que houver algum questionamento frente à capacidade de R&R do processo. Para avaliar a R&R de microscopistas é recomendada a sua realização periódica, conforme o processo e plano de comparações intralaboratoriais definido para microscopistas.

A ferramenta foi descrita no Capítulo IV do Volume I desta coleção. Nesse capítulo há também um exemplo de utilização da ferramenta para a comparação entre microscopistas. Para a sua utilização em sistemas automatizados, recomenda-se selecionar ao menos 10 amostras com resultados dentro do intervalo analítico de medição e analisá-las em duplicata no sistema em avaliação e num sistema em uso (calibrado e validado).

## CONTROLE INTERNO E COMPLEMENTARES

A adoção de controle interno para todos os ensaios da rotina é preconizada por normas internacionais voltadas para a qualificação técnica de laboratórios (ISO17025<sup>30</sup> e ISO15189<sup>31</sup>, por exemplo), por programas de acreditação laboratorial e para laboratórios clínicos brasileiros pela resolução da Anvisa RDC302/2005<sup>29</sup>. Trata-se de uma importante ferramenta para avaliação da imprecisão dos processos laboratoriais.

Tabela 5: Ferramentas de controle, suas vantagens, desvantagens e aplicação

Ferramenta	Vantagens e desvantagens	Aplicação
<p><b>CONTROLE INTERNO</b> Controles comerciais ou controles caseiros analisados frequentemente na rotina, para análise quantitativa dos resultados do controle ao longo do tempo. Preferencialmente com o uso do gráfico de Levey-Jennings e regras múltiplas de controle.</p>	<p>Esta forma de controle auxilia na monitoração da imprecisão do processo (erro aleatório). Quando implementado frente a uma estratégia baseada no desempenho do processo frente à qualidade desejada (especificação da qualidade) com o uso de regras múltiplas, tem ótima sensibilidade para detecção de erros. Costuma se restringir a uma análise no início da rotina, não sendo capaz de identificar variações ao longo da rotina.</p>	<p>Aplicável a todos os ensaios quantitativos. Melhor forma de controle para RBC, HGB, HCT, RDW, PLT, WBC e Diferencial leucocitária, por apresentarem elevada variação biológica, dependerem da população atendida e dos procedimentos pré-analíticos adotados.</p>
<p><b>ALGORITMO DE BULL</b> Forma de controle baseada na média dos pacientes ao longo do tempo, a partir de médias calculadas com pequenos grupos de pacientes (de 20 em 20 pacientes, por exemplo).</p>	<p>Este controle permite avaliar o processo ao longo da rotina e do tempo, frente à estabilidade do analisador, à perda de propriedades do reagente (deterioração), à sensibilidade dos alarmes eletrônicos (<i>flags</i>) e à detecção de lise insuficiente por defeito na câmara de medição. Pode identificar incremento de desvios por troca de lote/reagente, ajuste incorreto do laser e desvios de calibração. Não depende de material de controle, tem baixo custo e já vem implantado em alguns equipamentos. Sua aplicação está restrita a parâmetros estáveis (que variam pouco no indivíduo) e ao público atendido. Tem baixa capacidade de detectar erros pequenos e erros esporádicos e aleatórios.</p>	<p>Os parâmetros VCM, HCM, CHCM e VPM são importantes para avaliação do processo. Apresentam variação biológica menor e um intervalo de resultados esperados mais apertado. DIFF X, DIFF Y, Baso X, Baso Y, RBC-X, RBC-Y, NRBC-X, NRBC-Y, ajudam a monitorar os ajustes do aparelho por serem pouco afetados por alterações hematológicas.</p>
<p><b>DELTA CHECK</b> Análise da consistência de resultados de hemograma a partir da comparação de resultados de um mesmo paciente no mesmo dia ou em um curto intervalo de tempo.</p>	<p>Esta análise é capaz de detectar erros aleatórios do processo, mau funcionamento do sistema, início de deterioração de reagentes e erros pré-analíticos (hemólise e contaminação). Sua aplicação se restringe à ocorrência de repetição do exame em curtos intervalos de tempo para um paciente. Sua utilização não é recomendada para pacientes hospitalizados, visto a alta taxa de alterações agudas, que resultaria em muitos alertas falsos.</p>	<p>O VCM e CHCM são especialmente úteis no uso desta ferramenta por basicamente não oscilarem num paciente estável por 24 horas.</p>
<p><b>REPETIÇÃO DE AMOSTRAS DA ROTINA</b> Repetição de pacientes selecionados ao longo do dia para avaliação da variabilidade (coeficiente de variação) do processo.</p>	<p>Ferramenta de simples aplicação, especialmente útil para avaliar a imprecisão do processo ao longo da rotina com boa sensibilidade. Entretanto, tem como restrição sua incapacidade de verificar a imprecisão do processo ao longo do tempo.</p>	<p>Útil para os parâmetros hematológicos mais estáveis (RBC, HCT, HGB e índices Hermatimétricos) e para alguns menos estáveis (WBC e PLT), desde que mantidos sob refrigeração.</p>

A resolução da Anvisa exige ainda que o laboratório adote preferencialmente controles comerciais e, na indisponibilidade destes, controles alternativos. Entretanto, tais controles alternativos podem também ser considerados controles complementares, cujo uso paralelo ao controle interno quantitativo tradicional (baseado em estudo da média e desvio-padrão do material de controle e regras múltiplas de controle - regras de Westgard) agrega valor e confere maior confiabilidade ao processo. Tais ferramentas, adequadamente associadas, podem aumentar o poder de detecção de desvios do processo.

Todas as ferramentas têm pontos fortes e fracos. Existem restrições e situações nas quais algumas formas de controle são mais ou menos eficientes que outras. A **tabela 5** apresenta um resumo das ferramentas consideradas mais aplicáveis à hematologia.

O algoritmo de Bull e *Delta Check* são comumente usados quando vêm implantados em analisadores hematológicos ou via sistema informatizado do laboratório. A repetição de amostras da rotina é uma ferramenta mais manual demonstrada no **exemplo 7**.

### CONTROLE INTERNO<sup>7</sup>

O uso de controle interno comercial em três níveis, com uma ou mais dosagens diárias, é bastante difundido para analisadores hematológicos. A estratégia para a sua adoção, os requisitos relacionados, a forma de análise de dados, entre outros, foram detalhados no Capítulo III do Volume II desta coleção<sup>7</sup>. Embora neste capítulo haja uma metodologia para a definição do número de dosagens diárias e para a definição das regras de controle, é usual para hematologia tal estratégia resultar em uma dosagem diária de cada nível com as regras 1.2s (alerta) e 1.3s (rejeição)<sup>32</sup>.

Embora a recomendação da literatura seja obter 20 valores de um novo lote de controle em paralelo ao controle em uso, em quatro dias (com cinco análises distribuídas ao longo de cada dia), é usual aprovar um novo lote de controle hematológico para uso a partir de três valores. Isso em razão do alto custo dos controles hematológicos, pequeno volume dos materiais de controle e sua curta validade.

### ALGORITMO DE BULL (MÉDIA MÓVEL)<sup>7,33,34,35</sup>

Também conhecido como "Média Móvel" e "Controle Xbar", trata-se de uma ferramenta complementar disponível nos analisadores mais modernos para auxiliar o laboratório a monitorar a "movimentação da sua rotina". Essa ferramenta consiste no cálculo da média dos resultados da rotina a cada 20 pacientes (pode variar de 10 a 50 pacientes, dependendo da demanda do exame) para os parâmetros hematológicos. As médias calculadas são incorporadas ao Gráfico de Médias (Xbar) para comparação com as médias anteriores.

As médias devem ser obtidas exclusivamente de pacientes da rotina, nela não devem estar incluídos resultados de controles comerciais ou de autocalibração, de pacientes com algum parâmetro fora do limite de linearidade do sistema ou com valores não confiáveis, com alarme de erro ou perfil anormal. As médias devem ser obtidas apenas a partir de resultados de pacientes normais ou ligeiramente alterados.

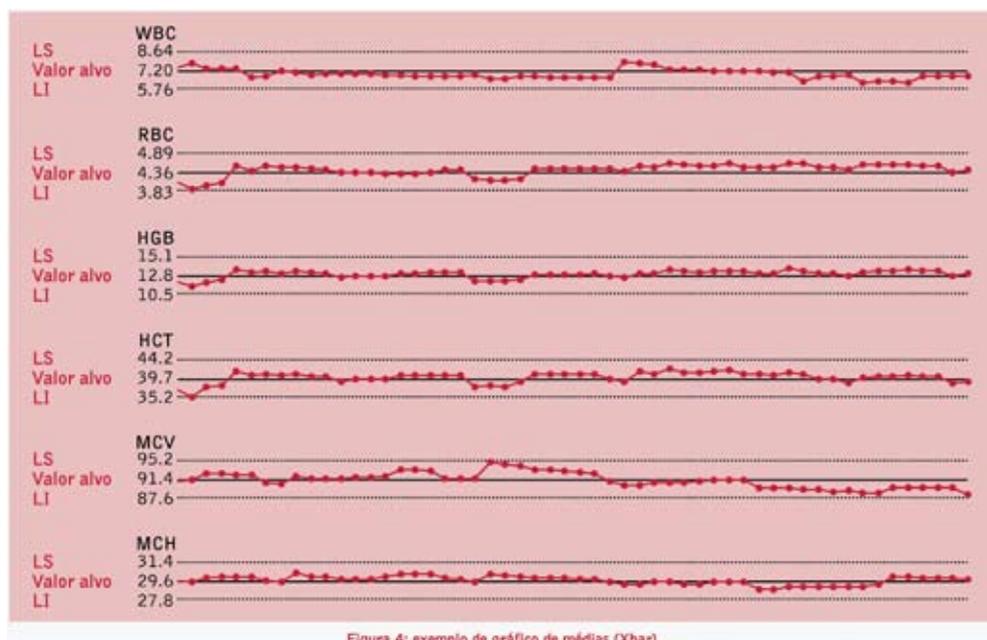
Inicialmente, para implantação de um sistema, pode-se obter uma média alvo para viabilizar o uso imediato desta ferramenta. Para a obtenção da média alvo podem-se analisar amostras de sangue do pessoal do laboratório e:

1. Selecionar os resultados normais ou discretamente alterados;
2. Calcular a média e o desvio-padrão a partir desses dados;
3. Identificar e excluir valores discrepantes. Uma opção simples é excluir os dados fora do intervalo: média  $\pm 3$  desvios-padrões;
4. Recalcular a média e o desvio-padrão (DP) a ser adotado com os dados restantes;
5. Calcular os limites de tolerância. Pode-se adotar  $\pm 2DP$  ou  $\pm 3DP$  (mais recomendado).

Após uma grande rotina (por exemplo, 10.000 exames, cujo número deve ser obtido conforme orientação do fabricante do sistema) é possível calcular as médias alvo e limites de tolerância com confiabilidade a partir dos resultados dos pacientes da rotina.

Sempre que um conjunto de resultados de pacientes selecionados (já excluídos os valores anormais) contiver dados que ultrapassem o limite de tolerância, pode haver um deslocamento da média. Nesse caso (sistemas automatizados costumam apresentar um alerta nesta situação) deve-se avaliar os dois conjuntos de dados seguintes, para verificar se a média volta para a posição inicial. Isso porque uma primeira ocorrência dessa natureza pode estar relacionada a um conjunto de dados com mais valores anormais (por exemplo, quando se trata de amostra recebida de pronto socorro e UTI) e o conjunto de dados seguinte já pode ter um comportamento mais próximo do esperado na rotina (por exemplo, amostras de casos ambulatoriais), permitindo que a média móvel volte ao normal. Caso contrário, é importante verificar as possíveis causas para realizar os ajustes necessários.

A **figura 4** apresenta um exemplo de acompanhamento gráfico das médias móveis.



### DELTA CHECKS<sup>7,36,37</sup>

Essa ferramenta permite a comparação de resultados de um mesmo paciente realizados no mesmo dia ou em dias sucessivos para detectar erros intrínsecos e extrínsecos do laboratório, principalmente erros aleatórios, a partir da análise de consistência dos resultados dos hemogramas. Os analisadores hematológicos modernos costumam ter essa ferramenta implantada.

O paciente estável normalmente não apresenta variação significativa do hemograma. O VCM e o CHCM praticamente não oscilam em 24 horas para um paciente estável. O coeficiente de variação diurno do VCM, em indivíduos saudáveis, é de apenas 0,5%. Mesmo em situações de mudança rápida, tais como na hemorragia aguda, o VCM e a CHCM não se alteram significativamente num período de 24 horas, pois a resposta de reticulócitos para a perda aguda de sangue só começa após dois a três dias. Com exceção da transfusão de glóbulos vermelhos e, raramente, pela hemólise intra-

vascular aguda, não há eventos ou situações agudas que farão esses índices mudarem sensivelmente, no curto prazo. No caso de hemólise aguda com hemoglobinemia, a CHCM pode ser afetada, mas o VCM não. O CHCM é calculado a partir de três parâmetros de hemoglobina (RBC, VCM e RBC), por isso, qualquer problema nessas medidas o afeta.

Um exemplo de variação detectada por essa ferramenta é a contaminação e diluição de amostras obtidas através de coleta de cateter intravenoso pela solução utilizada. Neste caso, seria detectada alteração em, praticamente, todos os valores do hemograma (WBC, RBC, HGB, HCT e PLT).

Em contrapartida, essa ferramenta pode ser sensível demais em pacientes hospitalizados que apresentem alta probabilidade de alterações agudas, resultando numa taxa de falso-positivos muito elevada e inviabilizando o uso da ferramenta.

A variabilidade esperada do dia-a-dia, dentro de cada paciente pode ser calculada a partir de:

- Dados publicados sobre a variabilidade biológica;
- Dados da imprecisão analítica (obtida na validação e pelo uso frequente de controle interno);
- Dados de pacientes de uma população representativa;
- Experiência clínica.

O laboratório deve definir também os limites de controle para o *Delta Check*, o que depende de uma série de fatores, incluindo o balanço desejado entre a sensibilidade e a especificidade e a população a ser avaliada. Os limites desejados englobando a proporção da população (por exemplo, 95% ou 99%) podem ser facilmente selecionados.

Com o tempo, a experiência acumulada com o uso e eficácia da ferramenta permite uma reavaliação dos limites definidos e do critério selecionado para a melhoria do processo.

A análise de consistência pode também ser avaliada através dos índices Kappa, Coeficiente de Correlação de Pearson ( $r$ ), R&R etc.

## REPETIÇÃO DE AMOSTRAS DA ROTINA<sup>7</sup>

A repetição de amostras da rotina é uma forma simples de verificar a estabilidade do sistema ao longo do dia. Para isso deve-se:

1. Definir quantas amostras devem ser selecionadas diariamente (minimamente uma para cada sistema) e qual a periodicidade de análise (a cada 50 ou 100 pacientes ou a cada turno), de forma a tornar o estudo representativo frente ao volume de análises diárias;
2. Definir sistemática de manuseio e armazenamento das amostras. Para repetições frequentes podem-se manter as amostras à temperatura ambiente controlada. Para repetições menos frequentes pode ser mais adequado mantê-las sob refrigeração (4°C a 8°C);
3. Diariamente, selecionar as amostras de cada sistema, identificá-las e analisar em triplicata no sistema correspondente;
4. Calcular a média, o desvio-padrão e o coeficiente de variação de cada parâmetro para todas as amostras;
5. A cada conjunto de novas análises, calcular a média, o desvio-padrão e o coeficiente de variação acumulados para verificar a estabilidade da variação (coeficiente de variação) ao longo do tempo;
6. Deve-se definir quanto o coeficiente de variação pode aumentar para adotá-lo como critério. É esperado que um sistema sob controle não apresente elevação superior a 5% e que sistemas robustos não ultrapassem 2% na maioria dos parâmetros.

## COMPARAÇÃO ENTRE ANALISADORES E MICROSCOPISTAS<sup>6,8,9</sup>

Existem parâmetros que podem ser contatos na automação e pelos microscopistas, o que possibilita a comparação entre eles, especialmente útil para verificar a qualidade da contagem feita pelo analisador hematológico. Esta é uma forma de avaliação de tais contagens, que pode complementar outras formas de controle adotadas.

A tabela de Dorsey pode ser usada para comparar o total de leucócitos/mm<sup>3</sup> fornecido pelo analisador com a leitura microscópica da distensão sanguínea corada.

A tabela de Rümke pode ser usada para comparar a diferencial de leucócitos do analisador. Para isso pode-se comparar os valores do analisador (primeira coluna) com os valores obtidos pelos microscopistas (colunas com n variando de 100 a 10.000 células).

Há também uma tabela útil para comparar contagens de plaquetas, descrita no Capítulo 4 do Volume II desta coleção.

Em todos os casos é interessante que a análise seja realizada por dois ou três microscopistas experientes para que a média deles seja usada para localizar o resultado esperado nas tabelas (apresentadas no Capítulo IV do Volume I desta coleção). Contudo, se a análise for feita por apenas um microscopista e esta detectar diferença entre microscopista e analisador, é importante confirmar que o analisador (sistema automatizado) "errou" com a realização da análise por um segundo microscopista experiente.

## CONCLUSÕES

Nas últimas décadas os equipamentos na área de hematologia evoluíram muito do ponto de vista tecnológico, propiciando um grande aumento na qualidade dos resultados. A redução na variabilidade das análises e o aumento da exatidão fizeram com que a qualidade chegasse a níveis que não se imaginavam antes. Esse aumento na qualidade acompanhou o nível de exigência que os médicos e pacientes passaram a ter e houve um grande aumento no conhecimento fisiopatológico das doenças, o que sofisticou o diagnóstico. Resultados que apresentam risco de morte ou possibilidade de sequelas aos pacientes devem ser rapidamente comunicados<sup>38,39,40</sup> ao médico assistente ou à enfermeira responsável. As pessoas envolvidas na área de patologia clínica passaram a adotar inúmeras ferramentas para assegurar a qualidade e satisfazer os clientes. Assim, os fabricantes melhoraram os recursos dos equipamentos e a qualidade dos reagentes, e os profissionais do laboratório começaram a fazer uso de ferramentas estatísticas e outros recursos de um modo mais frequente e profundo.

Neste capítulo buscou-se abordar de forma prática as várias diretrizes para assegurar o controle do processo na área de hematologia, não somente do ponto de vista do controle de qualidade analítico, mas também frente a outras condutas igualmente importantes, como na mudança de lote dos reagentes, nas diferentes formas de operação dos analisadores etc. Temas já discutidos nos outros volumes desta coleção foram apenas citados, mantendo o foco nas particularidades da hematologia.

## EXEMPLO 1

### ESTUDO DE LINEARIDADE PARA PLAQUETAS

Um laboratório desejava estudar a linearidade da sua contagem de plaquetas em um determinado sistema analítico, com valores de linearidade descritos no manual do equipamento entre 4.000/mm<sup>3</sup> a 900.000/mm<sup>3</sup> e especificação de erro aleatório em 3%. Para isso, selecionou uma amostra com contagem de 890.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, realizou diluições de 1:2 a 1:256 e analisou em duplicata todas as diluições conforme apresentado na **tabela E1.1**.

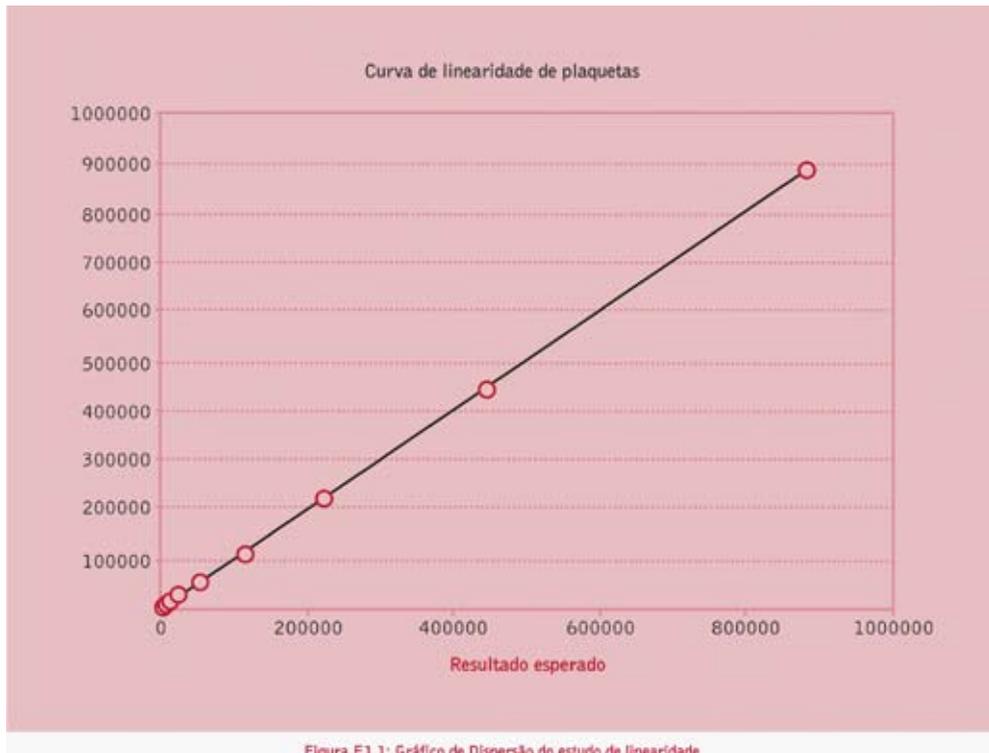
Diluição	Proporção	Valor Esperado	1º Resultado	2º Resultado	Média
1:1	1	885.000	880.000	890.000	885.000
1:2	0,5	442.500	442.000	445.000	443.500
1:4	0,25	221.250	224.000	221.000	222.500
1:8	0,125	110.625	111.000	113.000	112.000
1:16	0,0625	55.313	55.000	55.000	55.000
1:32	0,03125	27.656	27.000	26.000	26.500
1:64	0,015625	13.828	13.000	12.900	12.950
1:128	0,0078125	6.914	6.200	6.350	6.275
1:256	0,00390625	3.457	3.700	3.800	3.750

A proximidade dos resultados em duplicata e sua aproximação do valor teórico permitem concluir não haver *outlier* a ser eliminado do estudo. A repetitividade estimada (raiz da soma das diferenças percentuais das duplicatas elevada ao quadrado e dividida por um n de 18) foi 1,4%, menor que a especificação da imprecisão (3%) adotada pelo laboratório, portanto, definida como sob controle.

REGRESSÃO	Polinômio 1º Grau	Polinômio 2º Grau	Polinômio 3º Grau
R <sup>2</sup>	0,999947	1,0000	1,0000
R <sup>2</sup> ajustado	0,999943	0,9999	0,9999
Erro padrão	2158,1234	2126,1478	2178,3020
Equação Teórica	$Y = a + bx$	$Y = a + bx + cx^2$	$Y = a + bx + cx^2 + dx^3$
Variável a (valor p)	-71,8628 (0,9095)	-529,0532 (0,4731)	-776,6863 (0,3861)
Variável b (valor p)	1,0009 (0,0000)	1,0087 (0,0000)	1,0179 (0,0000)
Variável c (valor p)	-	0,0000 (0,2418)	0,0000 (0,5068)
Variável d (valor p)	-	-	0,0000 (0,5985)

Como as variáveis c e d da equação de 3º grau apresentadas na [tabela E1.2](#) não foram significativas e a variável c da equação de 2º grau (apresentaram valor  $p > 0,05$ ), esses polinômios foram descartados. Como a variável b do polinômio de 1º grau foi significativa (valor  $p < 0,05$ ) deve-se considerar o melhor polinômio. Tendo sido escolhido o polinômio linear, não houve necessidade de estudar o desvio de linearidade e o estudo foi considerado satisfatório com limites de linearidade similares ao apresentado no manual do equipamento.

A análise tradicional do gráfico de dispersão do estudo de linearidade apresentado na [figura E1.1](#) demonstra grande proximidade dos valores com a reta de regressão, confirmando a conclusão satisfatória do estudo.



## EXEMPLO 2

### ESTUDO DE SENSIBILIDADE

Um laboratório está estudando a sensibilidade do seu analisador para plaquetas. Para isso selecionou da sua rotina uma amostra com baixa concentração ( $127.000/\text{mm}^3$ ), realizou quatro diluições (1:2, 1:5, 1:10, 1:20) e as analisou 20 vezes, conforme resultados apresentados na [tabela E2.1](#).

**Tabela E2.1: Dados de dosagem de plaquetas de uma amostra em diferentes diluições com 20 repetições para cada diluição**

Análise	1ª Etapa Diluição 1:2	Diluição 1:5	Diluição 1:10	Diluição 1:20	2ª Etapa Diluição 1:7
1	62.800	28.100	13.000	6.300	17.800
2	59.200	26.000	11.300	5.900	16.500
3	61.100	25.700	12.000	5.800	18.500
4	60.200	27.000	10.300	4.900	17.200
5	62.000	26.200	10.500	5.100	16.800
6	58.400	27.000	11.400	4.800	15.900
7	63.000	25.900	11.600	4.600	18.200
8	61.700	26.700	12.500	6.100	17.600
9	60.300	27.300	12.700	6.000	18.300
10	59.600	28.000	11.900	5.000	17.300
11	60.200	27.000	10.300	4.900	18.200
12	62.000	26.200	10.500	5.100	17.900
13	58.400	27.000	11.400	4.800	16.700
14	63.000	25.900	11.600	4.600	18.300
15	62.800	28.100	13.000	6.300	17.900
16	59.200	26.000	11.300	5.900	17.000
17	61.100	25.700	12.000	5.800	17.600
18	60.300	27.300	12.700	6.000	16.200
19	59.600	28.000	11.900	5.000	17.400
20	62.800	28.100	13.000	6.300	16.500
Média	60.885	26.860	11.745	5.460	17.390
DP	1.558,4	876,2	895,9	623,6	768,39
CV (%)	2,56	3,26	7,63	11,42	4,42

O laboratório adota a especificação baseada em variação biológica desejada<sup>22</sup> para o parâmetro plaquetas, cuja imprecisão máxima admissível é de 4,6%.

Os resultados encontrados no primeiro conjunto de diluições (1ª Etapa) mostram que acima da diluição 1:5 (CV = 3,26%) a variação sobe para 7,62% (1:10) e opta por fazer uma diluição intermediária (1:7) entre estas. Com a diluição 1:7 obtém um coeficiente de variação de 4,42%, abaixo do CV desejável 4,6%, e conclui que a sensibilidade desse aparelho, para contagem de plaquetas baixas, com boa precisão, está ao redor de  $17.400/\text{mm}^3$ .

## EXEMPLO 3

# ESTUDO DE CAPACIDADE DE CONTROLE INTERNO

Para finalizar a validação de um equipamento de Eritrossedimentação (VHS) um laboratório analisou a capacidade dos controles comerciais (normal e anormal) de se manterem dentro dos limites especificados:

- Controle normal: LIE = 2 mm/hora e LSE = 12 mm/hora.
- Controle anormal: LIE = 21 mm/hora e LSE = 51 mm/hora.

Cada controle foi analisado 20 vezes e resultado obtidos apresentados na [tabela E3.1](#), junto ao resultado do teste de Anderson Darling, às médias, aos desvios-padrão e às capacidades calculadas.

Tabela E3.1: Resultados de análise de controles VHS								
Dados	Controle Normal				Controle Anormal			
Leituras	6	6	5	5	42	35	37	38
	3	8	7	7	38	36	41	37
	7	7	6	8	37	40	33	36
	4	9	8	6	39	39	35	40
	2	6	10	11	37	34	36	38
Média	6,55				37,4			
DP	2,19				2,33			
Anderson Darling	p=0,528				p=0,887			
Cpki	0,69				2,35			
Cpks	0,83				1,95			

O resultado do teste de normalidade (Anderson Darling) demonstrou a normalidade dos dados ( $p > 0,05$ ), o que validou o estudo. Escolhendo o Cpk de pior resultado, verifica-se a relação do Cpk de 0,69 para o controle de valor normal e o Cpks de 1,95 para o controle anormal com os dados da [tabela 2](#).

O controle normal possui uma capacidade sigma de curto prazo próxima a 2 e longo prazo próxima a 0,5, com uma conformidade de processo estimada em  $\sim 69\%$  e falhas previstas em torno de 309.000 falhas por milhão de dados de controles obtidos. O que demonstra uma capacidade ruim do processo, ou seja, baixa confiabilidade dos resultados.

O controle normal possui uma capacidade sigma de curto prazo próxima a 6 e longo prazo próxima a 4,5, com uma conformidade de processo estimada em  $\sim 99,9\%$  e falhas previstas abaixo de 32 falhas por milhão de dados de controles obtidos. O que demonstra ótima capacidade do processo e boa confiabilidade dos resultados.

## EXEMPLO 4

### VERIFICAÇÃO DE CALIBRAÇÃO

Um laboratório deseja verificar a calibração do hematócrito após uma manutenção com troca de peça. Ele tem dois sistemas idênticos e o sistema em uso calibrado foi usado como referência para valorar 10 amostras selecionadas na rotina. Para esse parâmetro o laboratório adota uma especificação de erro total de  $\pm 4,1\%$ .

As amostras foram dosadas em duplicata nos dois sistemas, conforme resultados e cálculos iniciais apresentados na [tabela E4.1](#).

**Tabela E4.1: Dados de hematócrito obtidos com 10 amostras de paciente para verificação da calibração de um sistema após manutenção frente ao sistema calibrado em uso**

n	Sistema Referência			Sistema Verificação			Erro Relativo (%)
	Resultado 1	Resultado 2	Média	Resultado 1	Resultado 2	Média	
1	30,8	31,2	31,00	30,7	31,7	31,20	0,65
2	47,9	48,1	48,00	48,0	47,5	47,75	-0,52
3	25,0	25,4	25,20	25,5	25,2	25,35	0,60
4	15,1	15,3	15,20	15,0	15,5	15,25	0,33
5	34,7	35,3	35,00	35,0	34,0	34,50	-1,43
6	51,0	51,4	51,20	50,5	51,0	50,75	-0,88
7	29,9	30,1	30,00	29,0	30,0	29,50	-1,67
8	42,8	43,0	42,90	43,0	43,5	43,25	0,82
9	21,9	22,1	22,00	22,5	22,0	22,25	1,14
10	17,8	18,2	18,00	18,0	17,5	17,75	-1,39

A amostra 4 apresentou o menor erro relativo (0,33) e a partir dele foi obtida uma possível especificação a ser usada:  $(0,33/15,2) \times 100 = \pm 2,16\%$ . A especificação de erro sistemático obtida a partir da especificação de erro total do laboratório foi  $4,1\%/2 = \pm 2,05\%$ . Frente a essas duas possibilidades foi usada a especificação de maior valor ( $\pm 2,16\%$ ) para comparar aos erros relativos obtidos.

Como os erros relativos de todas as amostras analisadas estavam contidos na especificação escolhida, a calibração do sistema foi considerada adequada e este pôde voltar à rotina.

## EXEMPLO 5

### EQUIVALÊNCIA SIMPLES

Um laboratório tem cinco sistemas analíticos idênticos para a realização de hemograma operando na rotina e optou por realizar a equiparação simples diária destes sistemas para os principais parâmetros da sua rotina (WBC, RBC, HGB, HCT, VCM e PLT).

Inicialmente decidiu testar as duas formas de análise de dados descritas na literatura. Selecionou uma amostra com resultados dentro da normalidade, definiu um dos sistemas como sendo de referência e analisou em triplicata a amostra do sistema de referência e uma única vez nos demais sistemas.

Com base nesses resultados, efetuou o cálculo da média do sistema de referência (S1) para todos os parâmetros e calculou o erro relativo dos demais sistemas frente a essa média, conforme apresentado na **tabela E5.1**. Nesta tabela também foi incluído o erro aceitável definido pelo laboratório.

Tabela E5.1: Dados e cálculos obtidos a partir da análise de uma amostra da rotina de hematologia para equiparação simples de dados e avaliação individualizada de erro relativo						
Sistemas e Dados	WBC (mm <sup>3</sup> )	RBC (mm <sup>3</sup> )	HGB (g/dL)	HCT (%)	VCM (fL)	PLT (mm <sup>3</sup> )
Sistema 1	8.100	4.530.000	13,9	41,5	92,6	228.000
(S1-referência)	8.020	4.520.000	14,1	42,1	92,9	235.000
	7.880	4.540.000	14,0	42,4	92,6	227.000
Sistema 2 (S2)	7.900	4.570.000	13,9	42,5	92,9	238.000
Sistema 3 (S3)	7.950	4.590.000	14,1	42,4	92,3	234.000
Sistema 4 (S4)	8.030	4.560.000	14,1	42,2	92,5	233.000
Sistema 5 (S5)	8.050	4.550.000	13,9	42,1	92,5	229.000
Média (Sistema 1)	8.000,0	4.530.000,0	14,00	42,00	92,70	230.000,0
Erro relativo S2/S1	-1,25%	0,88%	-0,71%	1,19%	0,22%	3,48%
Erro relativo S3/S1	-0,63%	1,32%	0,71%	0,95%	-0,43%	1,74%
Erro relativo S4/S1	0,38%	0,66%	0,71%	0,48%	-0,22%	1,30%
Erro relativo S5/S1	0,63%	0,44%	-0,71%	0,24%	-0,22%	-0,43%
Erro aceitável	5%	5%	5%	5%	5%	7,5%

Ao comparar os erros relativos com o aceitável verificou-se que todos os erros estavam dentro do aceitável e, portanto, os sistemas são considerados equiparados.

Para a avaliação dos dados a partir da análise geral de erro aleatório e sistemático, foi elaborada a [tabela E5.2](#), na qual se calculou as médias, o desvio-padrão e o coeficiente de variação dos dois grupos de dados (todos os sistemas exceto o sistema de referência), o erro sistemático apresentado e incluiu-se a especificação da qualidade definida no laboratório<sup>41</sup>.

Tabela E5.2: Dados e cálculos obtidos a partir da análise de uma amostra da rotina de hematologia para equiparação simples de dados e avaliação a partir da análise geral de erro aleatório e sistemático						
Sistemas e Dados	WBC (mm <sup>3</sup> )	RBC (mm <sup>3</sup> )	HGB (g/dL)	HCT (%)	VCM (fL)	PLT (mm <sup>3</sup> )
<b>Cálculo de todos os sistemas</b>						
Média (S1/5)	7.986,0	4.560.000,0	14,00	42,24	92,58	232.800,0
DP (S1/5)	61,1	22.360,7	0,10	0,21	0,23	3.563,7
<b>Cálculo de todos exceto referência</b>						
Média (S2/5)	7.982,5	4.567.500,0	14,00	42,30	92,55	233.500,0
DP (S2/5)	69,9	17.078,3	0,12	0,18	0,25	3.696,8
<b>Erros obtidos</b>						
Erro aleatório CV (S1/5)	0,76%	0,49%	0,71%	0,49%	0,25%	1,53%
Erro aleatório CV (S1/5)	0,88%	0,37%	0,82%	0,43%	0,27%	1,58%
Erro sistemático calculado*	0,22%	-0,82%	0,00%	-0,71%	0,16%	-1,50%
<b>Especificações</b>						
Erro aleatório (%)	5,5	1,6	1,4	1,4	0,7	4,6
Erro sistemático (%)	5,6	1,7	1,8	1,7	1,2	5,9
*[(Média S1-Média S2-S5)/Média S1] x 100						

Analisando os dados pode-se verificar que os erros aleatórios obtidos para os dois grupos de dados foram sempre inferiores ao especificado, assim como o erro sistemático calculado atendeu à especificação. Desta forma os sistemas foram considerados equalizados e aptos para a rotina.

## EXEMPLO 6

COMPARAÇÃO DE MODOS DE OPERAÇÃO COM  
BASE EM CRITÉRIOS ESTATÍSTICOS

Um laboratório que possui um analisador hematológico com as opções de modo aberto e fechado realizou um estudo para comparar os resultados obtidos para leucócitos entre estes modos de operação. Para isso selecionou 30 amostras e as analisou nos dois modos. Optou por adotar critérios estatísticos a um nível de significância de 5% para avaliar o resultado.

A **tabela E6.1** apresenta os resultados obtidos, o valor p obtido no teste de normalidade do conjunto de dados de cada modo de operação e o valor p obtido no teste t pareado.

**Tabela E6.1: Resultados do estudo de comparabilidade entre modos de operação para leucócitos (mm<sup>3</sup>)**

Amostra	Modo aberto	Modo fechado	Amostra	Modo aberto	Modo fechado
1	3.070	3.080	16	3.700	3.720
2	7.550	7.550	17	2.910	2.920
3	8.000	8.100	18	1.800	1.800
4	11.200	11.250	19	14.300	14.320
5	32.600	32.630	20	15.570	15.550
6	23.000	23.010	21	6.000	6.020
7	8.700	8.730	22	8.000	8.000
8	9.150	9.190	23	3.050	3.030
9	10.000	9.970	24	2.000	2.070
10	13.230	13.230	25	7.600	7.640
11	17.000	16.960	26	12.830	12.820
12	1.210	1.200	27	17.400	17.380
13	4.700	4.700	28	11.450	11.440
14	6.300	6.280	29	11.750	11.770
15	21.530	21.500	30	5.740	5.720
Teste de normalidade (Anderson-Darling) - valor p				0,059	0,061
Teste t pareado - valor p				0,170	

O resultado do teste de normalidade aplicado a cada conjunto de dados demonstrou tratar-se de distribuições normais (valor  $p > 0,05$ ). Com base nisso foi realizado o teste t pareado, cujo resultado (valor  $p > 0,05$ ) demonstrou não haver diferença significativa entre as médias obtidas pelo modo aberto e fechado, permitindo concluir que os dois modos apresentam resultados similares e, portanto, aptos para serem usados na rotina.

## EXEMPLO 7

### REPETIÇÃO DE AMOSTRAS DA ROTINA

Um laboratório que possui um analisador hematológico de pequeno porte, e realiza cerca de 200 hemogramas/dia, seleciona uma amostra diária da rotina para ser analisada a cada batelada de 50 hemogramas de paciente. Essa amostra foi analisada em triplicada no início da rotina (selecionada com base nos resultados da primeira batelada analisada) e com uma única dosagem em outros três momentos do processo. A cada momento foi calculada a média, o desvio-padrão e o coeficiente de variação dos dados acumulados. A **tabela E7.1** mostra o acompanhamento do parâmetro plaquetas (PLT), cujo limite do coeficiente de variação aceitável foi estipulado em até 5,0%.

Análise	Resultados iniciais após 1ª batelada	Resultados acumulados após 2ª batelada	Resultados acumulados após 3ª batelada	Resultados acumulados após 4ª batelada
1	270.000	270.000	270.000	270.000
2	275.000	275.000	275.000	275.000
3	278.000	278.000	278.000	278.000
4		264.000	264.000	264.000
5			260.000	260.000
6				257.000
Média	274.333,3	271.750,0	269.400,0	267.333,3
DP	4.041,5	6.130,5	7.469,9	8.383,5
CV (%)	1,5	2,3	2,8	3,1

A amostra isolada para repetição começou com um CV de 1,4% e no final do trabalho apresentava CV de 3,1%, dentro do limite estipulado de até 5,0%. Com este monitoramento concluiu-se que o sistema apresentou boa estabilidade ao longo do dia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. VIM - Vocabulário Internacional de Metrologia. Conceitos fundamentais e gerais e termos associados (VIM2012). 1ª Edição Luso – Brasileira 2012. INMETRO. Disponível em: [http://www.inmetro.gov.br/infotec/publicacoes/vim\\_2012.pdf](http://www.inmetro.gov.br/infotec/publicacoes/vim_2012.pdf). Acesso em 14 de Junho de 2012
2. MENDES, ME; ROMANO, P. Capítulo 2 – Validação de sistema analítico. "In" Oliveira, CA; Mendes, ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na pratica. Volume I. 1ª edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2010. p. 39-61. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 7 de junho de 2012.
3. OLIVEIRA, CA; BERLITZ, FA. Capítulo 1 – Especificações da qualidade. "In" Oliveira, CA; Mendes, ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na pratica. Volume II. 1ª edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2011. p. 11-45. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 7 de junho de 2012.
4. SÃO JOSÉ, AS; OLIVEIRA, CA; SILVA, LBG. Capítulo 2 – Ensaio de proficiência. "In" Oliveira, CA; Mendes, ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na pratica. Volume II. 1ª edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2011. p. 47-95. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 7 de junho de 2012.
5. OLIVEIRA, CA; MENDES, ME. Capítulo 3 – Equivalência de sistema analítico. "In" Oliveira, CA; Mendes, ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na pratica. Volume I. 1ª edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2010. p. 63-93. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 7 de junho de 2012.
6. MUNHOZ, MAG; MEDEIROS JUNIOR, N. Capítulo 4 – Comparação intralaboratorial em microscopia. "In" Oliveira, CA; Mendes, ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na pratica. Volume I. 1ª edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2010. p. 95-117. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 7 de junho de 2012.
7. CAMARINHA, GC; MEDEIROS JUNIOR, N; LOPES, RM. Capítulo 3 – Controle interno. "In" Oliveira, CA; Mendes, ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na pratica. Volume II. 1ª edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2011. p. 97-126. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 7 de junho de 2012.
8. DORSEY, DB. Quality Control in Hematology. Am.J.Clin.Pathol. 40: 457-464, 1963.
9. HENRY, JB. Clinical and Diagnosis Management by Laboratory Methods. 19<sup>th</sup> Edition, 1996. W.B. Saunders Company, 1983, p.47-48.
10. CLSI. Validation, Verification and Quality Assurance of Automated Hematology Analyzers. Proposed Standard, CLSI H26P2. Vol. 29, N° 19, 2010.
11. CLSI. Validation, Verification, and Quality Assurance of Automated Hematology Analyzers; Approved Standard - Second Edition, CLSI H26A2, Vol. 30, n. 14, 2010.
12. WESTGARD, JO. Medical Decision Levels. Disponível em: <http://westgard.com/decision.htm>. Acesso em 7 de junho de 2012
13. ISLH - International Society for Laboratory Hematology. Consensus Guidelines. Disponível em: [www.islh.org](http://www.islh.org) Acesso em: 8 de junho de 2012.

14. CLSI. Reference Leukocyte (WBC) Differential Count (Proportional) and Evaluation of Instrumental Methods; Approved Standard. Second Edition. CLSI H20A2, Vol. 27, n. 4, 2010.
15. MENDES, ME; SUMITA, NM. Capítulo 1 – Seleção e qualificação de sistema analítico. "In" Oliveira, CA; Mendes, ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. Volume I. 1ª edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2010. p. 13-37. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 7 de junho de 2012.
16. CAP – College of American Pathologists. Calibration Verification/Linearity Program. User's Guide, 2012, pag 32-33. Disponível em: [www.cap.org](http://www.cap.org). Acesso em 8 de junho de 2012.
17. CLSI. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline, CLSI EP6A, Vol. 23, n. 16, 2003.
18. CLSI. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; Approved Guideline - Third Edition, CLSI C24A3, Vol.26, N°25, 2006.
19. CLSI. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline - Second Edition. CLSI EP17A2, Vol 32, n. 8, 2012.
20. ROTONDARO, RG et al. – Seis Sigma. Estratégia gerencial para a melhoria de processos, produtos e serviços. Editora Atlas, São Paulo, 2006. 375 pags.
21. CARVALHO, MM; PALADINI, EP et al. Gestão da Qualidade. Teoria e casos. Elsevier Editora Ltda, Rio de Janeiro, 2006. 355 pags.
22. MOTTA, VT; WAGNER, MB. Bioestatística. EDUCS Editora e Robe Editorial, Caxias do Sul-RS e São Paulo-SP, 2003, pags. 57-66.
23. WESTGARD, JO. Six Sigma Quality Management and Desirable Laboratory Precision. Disponível em: <http://www.westgard.com/essay35.htm> Acesso em 8 de junho de 2012.
24. HARRY, MP; SCHROEDER, R. Six Sigma: a breakthrough strategy for profitability. Quality Progress, p.60-64, May 1998.
25. WESTGARD, JO. Sigma Calculator. Disponível em: <http://www.westgard.com/six-sigma-calculators-2.htm> Acesso em 8 de junho de 2012.
26. CAP – College of American Pathologists. Calibration Verification/Linearity Program. User's Guide, 2012, pag 25. Disponível em [www.cap.org](http://www.cap.org). Acesso em 8 de junho de 2012.
27. CAMPOS, MS. Desvendando o Minitab. Qualitymark Editora Ltda, Rio de Janeiro, pags 129-142, 2003.
28. CLSI. Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline - Second Edition (Interim Revision). CLSI EP9A2IR, Vol 30, n. 17, 2010.
29. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 302, de 13 de outubro de 2005. Dispõe sobre Regulamento Técnico para funcionamento de laboratórios Clínicos. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 14 out. 2005.

30. ABNT NBR ISO/IEC 17025: 2005 - Versão Corrigida 2: 2006 Requisitos gerais para a competência de laboratórios de ensaio e calibração.
31. ABNT NBR NM ISO 15189: 2008 Laboratórios de análises clínicas - Requisitos especiais de qualidade e competência.
32. Cembrowski, GS; SMITH, B; TUNG, D. Rationale for using insensitive quality control rules for today's hematology analyzers. *Int J Lab Hematol*, 2010. Dec.32(6p2): 606–615.
33. Sysmex Xtra Online | August 2010 | 12 pages. The 'XbarM control' program – use it wisely. Disponível em [http://www.sysmex.ru/files/articles/Xtra\\_online\\_XbarM\\_en.pdf](http://www.sysmex.ru/files/articles/Xtra_online_XbarM_en.pdf) Acesso em 7 de junho de 2012.
34. BULL, BS; ELLASROFF, RM AND HEILBRON, DC. A study of various estimators for the derivation of quality control procedures from erythrocytes indices. *Am j Clin Pathol*. 1974, Vol. 61(4), 473-81.
35. CEMBROWSKI, GS AND WESTGARD, JO. Quality control of multichannel hematology analyzers: evaluation of Bull's algorithm. *Am J Clin Pathol*. 1985, Vol. 83(3), 337-45.
36. CEMBROWSKI, GS; CAREY RN. Quality control procedures employing patient data. *Laboratory Quality Management*. Chicago, III.: ASCP Press; 1989:133–174.
37. JONES, AR; TWEDT, D; SWAIM, W et al. Diurnal change of blood count analytes in normal subjects. *Am J Clin Pathol*. 1996;106:723–72
38. Critical / Panic Value. Stanford University Medical Center. Disponível em: <http://www.stanfordlab.com/pages/panicvalues.htm>. Acesso em 8 de junho de 2012.
39. MGH Clinical Laboratory – Critical Values List. Disponível em: <http://mghlabtest.partners.org/CriticalValues.htm> Acesso em 8 de junho de 2012.
40. Critical Values. Department of Laboratory Medicine – Panic Values. Disponível em: <http://www.depts.washington.edu/labweb/test/panic.html> Acesso em 8 de junho de 2012.
41. RICOS, C; ALVAREZ, V. Desirable Specifications For Total Error, Imprecision, And Bias, Derived From Biologic Variation. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:491-500. Disponível em: <http://www.westgard.com/biological-variation-database-reference-list.htm>. Acesso em 7 de junho de 2012.

## Capítulo 4

# CONTROLE DE PROCESSO EM PARASITOLOGIA

Conhecimento sobre organização e gerência, com ênfase nas diversas fases do processo, é exigência para uma boa prática laboratorial, com objetivo de efetivar a qualidade dos serviços, o que gera reconhecimento e confiança de clientes, fornecedores e coletividade, além de implicar em aumento de competitividade de mercado por redução de erros analíticos<sup>1</sup>.

O laboratório clínico influencia 70% das decisões médicas<sup>2</sup> e deve fornecer informações clinicamente efetivas, de forma eficaz em relação ao custo-benefício, propiciando segurança para a população e para a equipe de colaboradores.

O laboratório de parasitologia clínica é um laboratório de nível II com grau de risco 2<sup>3</sup> e tem particularidades que o diferenciam de outras áreas técnicas. Geralmente utiliza técnicas essencialmente manuais e depende, fundamentalmente, de funcionários bem treinados<sup>4</sup>. Com o objetivo de ofertar o diagnóstico de enteroparasitos, hemoparasitos, ectoparasitos e vetores através de caracteres morfológicos, comportamentais e de localização desses parasitos, esse segmento do laboratório tem ao seu dispor diversos métodos tradicionais, de custos reduzidos, que permitem a identificação de seus diferentes estágios evolutivos e a avaliação da carga parasitária, mesmo em casos de infecções mistas. Independentemente do estado do paciente e de sua origem geográfica<sup>5,6,7,8</sup>.

Os avanços recentes em técnicas imunológicas e moleculares acompanham o aperfeiçoamento dos métodos tradicionais que envolvem colorações e microscopia e se complementam dentro do laboratório de parasitologia clínica para o diagnóstico de doenças parasitárias<sup>4,5,9,10,11,12</sup>. A eficácia do diagnóstico depende de um material biológico adequadamente coletado, preservado e processado<sup>9,13,14,15,16</sup>.

Os procedimentos tradicionais são baseados nas particularidades biológicas dos parasitos e se propõem a recuperá-los e identificá-los, tendo como principais ferramentas o microscópio e o microscopista treinado<sup>1,6,9,10,11,15,16,17,18</sup>. Nenhuma das numerosas metodologias existentes para concentração de ovos e cistos é de todo eficiente, sugerindo serem essenciais suas associações em dependência de vantagens e desvantagens da enteroparasitose a ser pesquisada, com uso de amostras múltiplas, ressaltando que resultado negativo não indica necessariamente a ausência de infecção<sup>4,8,9,11,12</sup>. É conhecido que a maioria dos parasitos intestinais é detectada pelo exame das fe-

zes, mas aspirado e biópsia também podem ser utilizados para detecção de *Giardia intestinalis*, *Cryptosporidium spp*, *Cystoisospora belli*, Microsporídeos, *Strongyloides stercoralis* e *Schistosoma mansoni*. Outros materiais biológicos podem ser necessários de acordo com a biologia do parasito de interesse, como a detecção de *Schistosoma haematobium* na urina. Macroscopicamente podem ser identificados *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Trichiura trichuris* e proglotes de *Taenia*<sup>14</sup>. Os métodos imunológicos para diagnóstico de infecções parasitárias devem ter seus resultados interpretados de acordo com o estado clínico do paciente e, se possível, confirmados pela detecção do parasito ou de seu genoma. A detecção de anticorpos específicos pode revelar uma infecção adquirida, mas não necessariamente uma doença, razão da necessidade de quantificação destes no soro, cuja interpretação do resultado pode ser dificultada em pacientes originários de áreas endêmicas sem a relação com a condição clínica atual, ou ainda resultar em falso negativo para pacientes imunodeprimidos<sup>14,18,19</sup>.

A detecção do antígeno do parasito é um método imunológico recente e de médio custo, sensível e específico, útil para diagnóstico direto de infecções ocultas e diferenciação de espécies. O laboratório clínico deve informar os valores diagnósticos significativos, a sensibilidade e a especificidade do teste para correta interpretação de resultado<sup>14,18,19</sup>, e sua aplicação pode ser útil para toxocaríase, trichinelose, echinococose, cisticercose, toxoplasmose, filariose, leishmaniose visceral, estrogiloidiase, malária, giardíase, criptosporidíose, amebíase e esquistossomose.

Métodos moleculares são procedimentos novos, sensíveis e específicos, que podem identificar diferentes espécies/cepas de parasito através da detecção direta do seu DNA/RNA<sup>20,21</sup>. As técnicas moleculares têm sensibilidade maior do que os métodos tradicionais, mas os custos ainda impossibilitam seu uso rotineiro, restringindo-as aos laboratórios de referência para aplicações em estudos epidemiológicos, de filogenia e de saúde pública<sup>21</sup>.

Sistemas de Gestão da Qualidade com componentes essenciais de controle têm sido implantados em serviços industriais e em processos de assistência à saúde privados e públicos. Há três décadas o estabelecimento de objetivos de qualidade em laboratório clínico tem sido motivo de discussão e muitas estratégias têm sido propostas<sup>22,23</sup>.

Estratégias são embasadas em uso de intervalos de referência, em opiniões de clínicos e de especialistas, no "estado de arte", no estabelecimento efetivo de erros dos métodos diagnósticos para determinadas características clínicas e na variação biológica. São essas as bases amplamente usadas em vários aspectos da medicina laboratorial<sup>14,22,23</sup>. A especificação da qualidade é extensamente discutida no Capítulo I do Volume II desta coleção<sup>24</sup>.

Dois padrões internacionais para a gestão da qualidade de laboratórios clínicos se destacam: Norma ISO (*International Organization for Standardization*) e o modelo CLSI/NCCLS (*Clinical and Laboratory Standards Institute - antigo National Committee for Clinical Laboratory Standards*).

Desde 1988, a ISO 9000 estabeleceu padrões para serviços e indústrias, com redução de tempo e custos de múltiplas inspeções de produtos comercializados entre diferentes países, sendo esta certificação também adotada por diferentes entidades prestadoras de serviços à saúde. Em 2003 foi publicada a ISO 15189<sup>25</sup>, a partir da ISO/IEC 17025<sup>26</sup> (acreditação) e da ISO 9001:2000<sup>27</sup> (certificação), prevendo padronização universal para estabelecimento da qualidade em laboratórios clínicos.

Em meados de 1990, o CLSI/NCCLS criou um documento normativo de sistema da qualidade para laboratórios clínicos, publicado como GP26-P (NCCLS; 1988) a partir das dez instruções QSEs (*Quality System Essentials*) publicadas pela AABB (*American Association of Bloods Banks*), contendo muitos requerimentos desenvolvidos pela CLIA 88 (*Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988*), JCAHO (*Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations*) e CAP (*College of American Pathologists*).

No Brasil, entidades preocupadas com a garantia da qualidade em laboratórios clínicos, tais como a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e a Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC), investiram programas de controle de qualidade e programas de acreditação laboratorial. As principais ferramentas de controle de qualidade – ensaio de proficiência, controle interno e controles alternativos a estes – são abordadas em capítulos específicos dos volumes I e II desta coleção<sup>28,29,30</sup>.

Embora recomendações de garantia de qualidade específicas para parasitologia clínica não tenham sido definidas dentro de normas e programas de acreditação no passado (CLIA 88, JCAHO, CAP), estas puderam ser estabelecidas por profissionais afins<sup>14</sup>.

O laboratório de parasitologia que tem incorporado um sistema de gestão de qualidade experimenta benefícios diários na prática laboratorial, as quais são dependentes do foco dispensado às necessidades de seus usuários, para qual o gestor deve ter visão de uma estrutura organizacional que fomente a qualidade, adotando educação continuada e envolvimento de todos os funcionários no planejamento<sup>17,18,31,32,33</sup>. Deve ter determinada a meta da qualidade, disponibilizar recursos e realizar um plano de operações da qualidade que inclua a área administrativa, informações gerenciais, procedimentos operacionais, monitoramento da qualidade, evolução dos procedimentos laboratoriais e registros de atividades desenvolvidas. A combinação de processos e requisitos da qualidade bem definidos e com foco na necessidade de pacientes e clínicos, assim como a competência e a eficácia do gestor e seus colaboradores, a aplicação de metodologias apropriadas e o atendimento a legislações vigentes asseguram a evolução e aprimoramento contínuo dos processos e permitem que o laboratório desempenhe um serviço de assistência ao paciente com excelente padrão de qualidade<sup>14</sup>.

## PROCESSO ANALÍTICO

Diversas ações devem ser adotadas para garantir a padronização da rotina e sua adequada execução. Embora não sejam consideradas medidas de controle. Estas devem ser definidas e implantadas para operacionalizar um laboratório. E só então medidas de controle poderão ser planejadas e utilizadas para monitorar a adequada execução dos processos.

Ações principais são listadas a seguir:

- **Habilitação legal:** o laboratório deve ter habilitação legal e documentar o escopo de todas as atividades realizadas, os processos analíticos oferecidos e serviços de referência, se pertinentes, assim como seu horário de funcionamento, principalmente para recebimento de amostras. Os funcionários envolvidos devem ter registro de cargo, função, qualificação, horário, responsabilidades, treinamentos e avaliações<sup>14</sup>.
- **Cadastro e coleta de amostra:** as instruções para coleta do material biológico devem ser objetivas, claras, em linguagem simples, com indicações de interferentes, contaminantes, preparo, conservantes, tempo e local de armazenamento e transporte. O cliente deve fornecer: nome, idade, sexo, endereço e/ou telefone, medicamentos em uso, exames requisitados, indicações clínicas, tipo de material biológico e data da coleta. A recepção deve ter acesso a instruções sobre a identificação imediata da amostra, controle de transporte, preservação e rejeição de amostras, para viabilizar o processo analítico. Deve também fornecer comprovante de atendimento que conste o prazo para a liberação do resultado<sup>2,14</sup>.
- **Aquisição e manuseio de reagentes e insumos:** a garantia de continuidade de fornecimento de reagentes e insumos é estabelecida por qualificação e reavaliação periódica de seus fornecedores, com procedimentos documentados para recebimento, manuseio, armazenamento e submissão ao controle de qualidade de todos os que interferem no produto final e que sejam passíveis de rastreabilidade. Os reagentes químicos, tanto os adquiridos como os de fabricação própria, devem ter rótulos de identificação completos: nome, concentração, número de lote, data de aquisição / preparo, data de recebimento e de uso, prazo de validade e pictograma. O manuseio e o armazenamento devem ser realizados em locais apropriados e as diferentes classes químicas devem ser respeitadas, de acordo com a Ficha de Identificação de Segurança de Produto Químico (FISPQ)<sup>14</sup>.
- **Segurança:** os funcionários necessitam de barreiras de contenção primária e secundária<sup>4</sup> e de espaço suficiente para desenvolvimento dos procedimentos laboratoriais com segurança e competência, além de um bom sistema de comunicação interno e externo<sup>6,18,23</sup>. Documentos e registros que garantam a continuidade do processo em relação a equipamentos, insumos, reagentes e serviços, relacionando riscos ergonômicos, físicos e químicos, são necessários. A assepsia do chão, de bancadas, de vidrarias e de equipamentos deve ser definida<sup>3,14</sup>, assim como o efetivo gerenciamento de resíduos gerados<sup>34</sup>.
- **Descarte de resíduos:** O descarte de resíduos químicos, assim como reagentes vencidos ou inadequados, além de infectantes e de perfurantes gerados pelo processamento de amostras biológicas cortantes, deve seguir um plano documentado para seu gerenciamento de acordo com a legislação vigente. Atualmente, esse documento – Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde (PGRSS) - deve ser embasado na Resolução nº 358/2005 do Conselho Nacional do Meio Ambiente (Conama)<sup>35</sup> e RDC 302/2005<sup>36</sup> da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com apoios fundamentados na NBR 10004<sup>37</sup> da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) e Lei Federal nº 9.605 de 1988<sup>38</sup>.
- **Documentação e rastreabilidade:** o laboratório deve elaborar documentos da qualidade de acordo com cada etapa do processo e fornecer dados para uma reconstrução completa de todo o processo laboratorial, incluindo fluxograma, com revisões anuais ou sempre que necessário.

Esses documentos permitem a padronização de toda a rotina, mostram a complexidade do laboratório e o aperfeiçoamento operacional. Para os procedimentos analíticos, deve-se especificar: método, princípio, aplicação clínica, tipos de amostra, critérios de rejeição, equipamentos e reagentes utilizados, descrição do processo, linearidade, limites de detecção, precisão, exatidão, sensibilidade, especificidade, periodicidade do controle de qualidade, cálculos, interferentes, condições de armazenamento da amostra, pontos críticos, valores de referência e crítico, interpretações clínicas, correlações clínicas, métodos alternativos, fluxograma operacional, responsabilidades e referências bibliográficas, sempre que pertinentes<sup>14</sup>.

Procedimentos de equipamentos devem conter: tipo de equipamento, fabricante, modelo, aplicação, instruções de uso de acordo com o fabricante, verificações de ajuste, formas de limpeza e conservação, manutenção, calibração, definição de limites de aceitabilidade dos erros encontrados na calibração ou verificação, ações corretivas e preventivas, sua validação e modo de segregação.

- **Laudo de análise:** o laudo deve conter identificação do laboratório, do responsável técnico, do paciente e da amostra analisada. Deve conter a(s) metodologia(s) utilizada(s), valores de referência e resultados. Todas as não conformidades relativas ao material biológico, metodologia(s) ou processo, quando apropriado, devem ser referenciadas. Ocorrências detectadas em resultados já liberados devem ser documentadas, bem como as críticas e sugestões de clientes internos (funcionários) e externos (pacientes e clínicos).
- **Análise crítica, auditoria e indicadores:** o laboratório deve ter indicadores para monitorar os processos. Estes devem ser analisados criticamente e ações devem ser adotadas quando demonstram cumprimentos operacionais inaceitáveis. Os indicadores, a avaliação dos registros efetivados e processos de auditorias periódicas, tanto internas quanto externas, asseguram a qualidade do processo demonstrando que a uniformidade operacional estabelecida nos procedimentos está sendo cumprida. Podem também demonstrar falhas e discordâncias entre os documentos ativos e as práticas operacionais.

O programa de melhoria da qualidade de um laboratório clínico deve considerar as fases pré-analítica, analítica e pós-analítica<sup>2,22,23,32,33</sup> conforme itens descritos nas tabelas 1, 2 e 3.

Tabela 1: Requisitos e ações da fase pré-analítica		
Item	Requisitos mínimos	Ações
Solicitação de exame	Identificação dos clientes externos (paciente e requisitante) Indicações e observações clínicas; Medicamento em uso Identificação do material biológico Exames solicitados	Análise crítica do contrato
Obtenção do material biológico	Preparo do paciente Coleta Transporte Preservação Armazenamento Critérios de rejeição	Orientações precisas e objetivas Manual de exames e de coleta Treinamento contínuo de funcionários e acessibilidade aos manuais
Cadastro	Transcrição exata dos dados contidos na solicitação de exame Data e horário de atendimento Informações e registros de inadequações, se pertinentes Critérios de rejeição Responsável pelo atendimento Comprovante de atendimento (identificação do laboratório, do paciente e data prevista para entrega de laudo)	Manual de cadastro Treinamento contínuo de funcionários
Rastreabilidade da amostra	Identificação de coleta, transporte, preservação, armazenamento do material biológico Critérios de rejeição	Registros operacionais de acordo com manuais operacionais gerais (análise crítica de contrato; recebimento, conferência e distribuição de amostras; não conformidades; preservação, transporte, manuseio e armazenamento de materiais adquiridos; rastreabilidade, etc)

Tabela 2: Requisitos e ações da fase analítica

Item	Requisitos mínimos	Ações
Analito / Método	Princípio, linearidade, limites de detecção, precisão, exatidão, sensibilidade, especificidade e aplicação clínica Tipos, condições de armazenamento, interferentes e critérios de rejeição de amostra Equipamentos e reagentes utilizados Descrição do processo, cálculos, pontos críticos, valores de referência e crítico, interpretações e correlações clínicas Aplicação de controle de qualidade e periodicidade Biossegurança Métodos alternativos Fluxograma operacional e responsabilidades Referências bibliográficas	Manual de procedimentos operacionais; Padrões por exame
Equipamentos	Tipo, fabricante, modelo e identificação Aplicação e uso de acordo com o fabricante Limpeza e conservação Verificações de ajuste Manutenção e calibração Critérios de aceitação Ações corretivas e preventivas Validação de equipamentos para a mesma análise Plano de contingência	Manual de equipamentos
Reagentes e Insumos	Recebimento, manuseio e armazenamento Validação de reagentes e insumos novos Garantia de continuidade de fornecimento e de processo Qualificação e reavaliação periódica de fornecedores Descarte apropriado	Manual de gestão de reagentes e insumos Gestão de aquisição de materiais Manual de recuperação de vidrarias Manual para preparo de reagentes Manual de qualificação de fornecedores Plano de gerenciamento de resíduos de serviço de saúde
Funcionários	Cargo Função Qualificação Horário Responsabilidades Participações em atividades de gestão de qualidade Treinamentos e educação continuada	Manual de gestão de recursos humanos e treinamentos

Tabela 3: Requisitos e ações da fase pós-analítica

Item	Requisitos mínimos	Ações
Sistema de Informação Laboratorial	Aprovação pelo diretor ou responsável formal Confidencialidade e proteção de acessos indevidos Recuperação de informações Rastreabilidade total do processo Plano de contingência	Manual operacional
Laudos	Identificação do laboratório Identificação do responsável técnico Identificação do paciente Identificação da amostra analisada Datas e horários: coleta, análise e liberação Metodologia(s) utilizada(s) Resultados Valores de referência	Transcrição exata dos dados Conferência por profissional habilitado Liberação por profissional habilitado

## CONTROLES E PROPÓSITOS

O controle dos processos envolve materiais e mecanismos que garantam a qualidade final do produto. Para isso, devem ser praticados controle de insumos, metodologias, vidrarias, equipamentos, capacitação e habilitação dos funcionários envolvidos no processo, condições ambientais e riscos derivados da produção, utilizando produtos adquiridos ou de fabricação própria, materiais biológicos, lâminas permanentes, fotografias catalogadas e casos clínicos. A avaliação e validação dos materiais utilizados no controle são fatores essenciais para assegurar que os resultados reflitam o verdadeiro estado da amostra clínica, portanto os detalhes devem ser ajustados às reais necessidades do laboratório.

Como mecanismos de controle de processo, são utilizados materiais de controle ou de referência inseridos no decorrer da rotina diagnóstica, manuseados e analisados em condições idênticas às do paciente. Os materiais de referência são importantes ferramentas na determinação de muitos aspectos da qualidade de medição e são usados para fins de validação de métodos, calibração, estimativa da incerteza de medição, treinamento e para fins de controle de qualidade. Diferentes tipos de materiais de referência são requeridos para diferentes funções, podendo ser material de referência certificado, o qual é desejável para validação de um método. Independentemente do mecanismo utilizado, este deve ser registrado, com os limites de aceitação e os critérios de avaliação delineados. Uma operação de medição frequentemente serve a mais de um propósito, e pode haver sobreposição de funções.

**Tabela 4: Ferramentas de controle**

Ferramenta	Utilidade e Características
Equivalência de sistemas	Ferramenta para comparação de sistemas analíticos duplicados em uso concomitante <sup>18</sup> .
Controle de corantes e reagentes	Ferramenta para avaliação de corantes e reagentes novos frente aos em uso. Realizado a partir de material de paciente "in natura", amostras preservadas, lâminas fixadas e material de referência certificado. Normalmente processado concomitantemente entre o corante/reagente em uso com o novo (nova aquisição, marca, lote ou remessa). Aplicável também para processos de validação e equiparação.
Ensaio de proficiência	Forma usual de controle externo para a avaliação do desempenho da fase analítica. Fornecida comercialmente para diversos ensaios <sup>19</sup> .
Comparação interlaboratorial	Forma alternativa de controle externo, organizada pelo laboratório, normalmente utilizada para ensaios não contemplados por ensaio de proficiência.
Controle Interno	Forma usual de controle interno da qualidade, disponível comercialmente ou não para vários ensaios. Pode ser qualitativo e/ou quantitativo <sup>19</sup> .
Duplo cego	Controle interno caseiro, para complementar o controle comercial ou funcionar como alternativo na sua ausência. É realizado com base em material de paciente "in natura" e pode ser usado para monitorar a reprodutibilidade de um analista e demais etapas do processo (da recepção do material à emissão do laudo).
Simples cego	Controle interno caseiro, para complementar o controle comercial ou funcionar como alternativo na sua ausência. É realizado a partir de amostras preservadas (material de referência) para a monitoração da reprodutibilidade de todo o processo (da recepção do material à emissão do laudo) frente a um resultado pré-definido.
Não cego	Controle interno caseiro, para complementar o controle comercial ou funcionar como alternativo na sua ausência. É realizado com base em amostras preservadas ou lâminas de arquivo (material de referência) para avaliar a fase analítica do laboratório frente a um resultado pré-definido. Aplicável também para processos de validação e equiparação. É especialmente útil para exames de baixa frequência, baixa positividade e de baixa incidência de positivos.
Dupla leitura	Controle interno caseiro, para complementar o controle comercial ou funcionar como alternativo na sua ausência. Realizado a partir de lâminas de rotina derivadas de métodos de concentração ou de coloração. As lâminas derivadas de métodos de concentração (úmidas) devem ser armazenadas em câmara úmida, evitando dessecação. Similar ao duplo cego e opção importante para o controle de resultado final de microscopia e de repetitividade e reprodutibilidade de microscopistas <sup>18</sup> .
Comparação intralaboratorial entre microscopistas	Ferramenta para comparação de profissionais do laboratório <sup>18,19</sup> . Realizado a partir de material de paciente "in natura", amostras preservadas, lâminas coradas e material de referência certificado.

Todas as rotinas diagnósticas estabelecidas devem ter mecanismo de controle definido e ativo, visando controlar o processo produtivo e promover melhorias contínuas para assegurar maior confiabilidade de seus resultados. Por essa razão, ferramentas de controle externo (ensaio de proficiência) e de controle interno são exigidas pela legislação vigente<sup>36</sup> e devem ser adotadas seguindo rotinas estabelecidas em procedimentos e instruções de trabalho<sup>14</sup>.

A **tabela 4** apresenta um conjunto de ferramentas de controle que podem ser aplicadas em rotinas parasitológicas para a monitoração contínua dos processos. Algumas das ferramentas descritas foram amplamente descritas em outros volumes desta coleção. São eles: ensaio de proficiência, controle interno quantitativo, equiparação de sistemas e comparação intralaboratorial entre microscopistas.

## ESTRATÉGIA E PLANEJAMENTO

Ferramentas de controle são previstas na RDC302/2005<sup>36</sup>, que regulamenta o funcionamento de laboratórios clínicos brasileiros e nos diferentes programas de acreditação existentes no país (PALC, INMETRO, ONA, DICQ). O que deixa clara a necessidade de seu uso como parte da rotina diária do laboratório.

Para assegurar a aplicabilidade e adoção das ferramentas de controle para todos os exames e processos, o laboratório deve planejar os controles aplicáveis. Verificar os ensaios de proficiência e controles internos disponíveis no mercado e definir as ferramentas complementares e controles alternativos a serem utilizados. Deve também avaliar outras ações de controle necessárias para garantir as diferentes fases do processo analítico.

O planejamento deve incluir:

1. Listar processos existentes na parasitologia e para cada um definir as etapas do processo a serem controladas;
2. Verificar ensaios de proficiência e controles internos comerciais disponíveis;
3. Definir controles alternativos e complementares necessários para controlar os processos e etapas, assim como os tipos de materiais de referência e outros dispositivos a serem usados;
4. Definir critérios e especificações relacionadas a cada forma de controle. Para alguns tipos de controle deve-se definir o critério seleção de parasitas/casos (o que pode ser descrito de forma genérica para seleção do responsável na época de realização), a sistemática de execução do controle (número de materiais, de repetições e de analistas), o modelo estatístico a ser usado e critérios de aprovação;
5. Definir o cronograma de realização de cada ação de controle. Algumas ações podem ter periodicidade fixa, outras podem ser muito frequentes ou ainda depender de outras variáveis, como troca de lote de corante ou de marca de reagente. Essas especificidades devem ser claramente descritas.
6. Definir os responsáveis pelos controles.

Em parasitologia há uma grande demanda por amostras fecais. Um grande número de exames é comumente controlado via controle interno "caseiro", não se aplicando controles internos comerciais e outras práticas padronizadas descritas na literatura. Os laboratórios têm que estar aptos a explicar e justificar a aplicabilidade e seleção de diferentes formas de controle e as razões que o levaram a selecionar determinados materiais de referência e práticas relacionadas.

A derivação de materiais de referência a partir de amostras clínicas de rotina implica em obter informação específica, avaliar sua qualidade e a adequação de uma forma de controle selecionada.

Amostra fecal contendo ovos de *Schistosoma mansoni*, por exemplo, pode ser utilizada como material de referência aplicável para os métodos de Hoffman, Pons e Janer (Lutz) e de Kato – Katz, assim como para desempenho de microscopistas. Para isso é sugerida a quantificação média de ovos existentes por grama de fezes, em dez ensaios, após homogeneização e sua conservação com azida sódica<sup>40</sup>. A quantificação média fornece margem de aceitabilidade ou não do resultado final, e o emprego de azida sódica viabiliza a execução do método quantitativo (Kato – Katz), não indicado para fezes diarreicas. Assim, o rigor com o qual a avaliação necessita ser conduzida depende de quão crítica é a medição, do nível do requisito técnico e da expectativa de influência do controle nas diferentes fases do processo.

Uma avaliação formal de adequação do material de referência é requerida quando sua escolha afeta de maneira significativa os resultados de medição. O laboratório deve conhecer a complexidade e o fluxograma de suas atividades para determinar as etapas de atuação do seu controle. Para isso, deve avaliar os tipos de materiais disponíveis (amostras fecais preservadas ou não e lâminas permanentes), opções ao uso de materiais (slides, fotos e lâminas digitalizadas e questionários) e ferramentas de apoio e qualificação (livros de referência, atlas e até uma lista de contatos de referência). Todos esses materiais de referência devem ser monitorados periodicamente, principalmente amostras preservadas e lâminas fixadas ou coradas, para que não haja deterioração.

Questionários, slides e fotos ou lâminas digitalizadas podem ser utilizados para avaliações técnicas científicas dos envolvidos. Livros de referência e atlas esclarecem dúvidas e devem ser catalogados e acessíveis. A lista de contatos de referência é útil na indicação de serviços, assessorias ou especialistas que podem auxiliar na determinação final de um diagnóstico; como exemplo, pode ser citada a entomologia.

No planejamento também deve ser prevista a frequência das diferentes formas de controle. As mudanças do processo podem ocorrer gradualmente, mesmo quando operadores experientes trabalham corretamente, de acordo com métodos estabelecidos. De forma semelhante, o desgaste do equipamento também pode causar mudanças graduais. A revalidação em intervalos programados é recomendável, inclusive em casos onde não tenham sido efetuadas mudanças, considerando o desgaste dos equipamentos e possíveis erros humanos. Ensaios de proficiência devem ser selecionados considerando, entre outras coisas, a sua frequência. Reagentes e insumos demandam um controle inicial na sua aquisição e sempre que houver dúvidas quanto a sua qualidade. Para estes pode ser necessário definir também verificação periódica do seu estado. Formas alternativas de controle devem ter sua periodicidade e quantidade de materiais selecionados por vez definidas no planejamento, podendo ser revisada sempre que necessário. Essas definições devem considerar o volume da rotina e realidade do processo: grandes rotinas, muitos exames, diferentes métodos, múltiplos analistas, existência de analistas em fase de treinamento ou em condição de iniciante, etc.

Comparações interlaboratoriais são mais complexas de serem organizadas e executadas, o que resulta comumente na sua aplicação em menores frequências (trimestral ou semestral, por exemplo). Entretanto, as formas alternativas de controle interno podem ser mais frequentemente adotadas se houver uma boa estrutura de organização do controle e de obtenção de materiais de referência. Quando adotado duplo cego, deve-se definir a porcentagem de lâminas da rotina a ser separada para o controle.

Os critérios para seleção dos casos a serem abordados nas diferentes formas de controle também devem ser definidos, podendo ser aleatória ou, preferencialmente, selecionados casos raros, menos frequentes ou de maior dificuldade. É interessante estimular a variabilidade de acordo com a necessidade de cada laboratório.

Os critérios de análise dos dados, métodos e tratamento estatístico, registro e ações decorrentes descritos em “Análise de resultados e registros” também devem ser definidos durante o planejamento.

Ainda na fase de planejamento é sugerido eleger uma pessoa responsável pelas ações de controle, que conte com a concordância de colaboradores internos (multiplicadores), e que responda por treinamentos periódicos, analise e estabeleça ações para todas as atitudes fora de controle.

O exemplo 1 contém um modelo de registro do planejamento que pode ser adotado para esse fim, ressaltando que a periodicidade deve ter relação direta com o volume mensal de exames e número de funcionários envolvidos.

Ações não planejadas e demandas por alteração do planejamento inicial podem surgir ao longo do tempo. Manutenções corretivas de equipamentos, reagentes ou insumos não validados, metodologias diferentes para o mesmo diagnóstico e contratação de novo funcionário, ou afastamento prolongado do colaborador, podem exigir ações imediatas, cujo mecanismo deve estar previsto no processo.

## MATERIAL DE REFERÊNCIA CASEIRO

Amostras fecais preservadas ou não e lâminas permanentes podem ser materiais de referência para uso como controle interno caseiro e como elementos de educação continuada. Produzi-los com alta qualidade é uma atividade complexa e que apresenta um custo elevado, por isso a adoção de materiais disponíveis de outras fontes é uma opção a ser considerada.

Organizar um esquema de avaliação de controle em parasitologia é difícil, especialmente quando se trata de amostras fecais. Poucos parasitos clinicamente importantes podem ser cultivados e mantidos como fonte de fornecimento, razão pela qual se opta por amostras clínicas derivadas de rotina.

Por outro lado, problemas inerentes ao uso de amostras clínicas de rotina como material de referência são percebidos, tais como: assegurar a consistência do número de parasitos, principalmente no caso da existência de múltiplos gêneros ou de baixa quantidade; padrões irregulares de excreção de muitos enteroparasitos, associados à falta de padronização das diferentes metodologias existentes para detecção de parasitos. Esse problema pode ser amenizado com a homogeneização da amostra clínica e adição de conservante adequado. Do mesmo modo, a não preservação adequada do material clínico de rotina ou não seguimento de diretrizes de coleta podem inviabilizar sua inclusão como material de referência por alteração morfológica dos prováveis parasitos existentes. O treinamento específico dos microscopistas nos caracteres morfológicos de cada parasito, assim como a utilização de micrômetro ocular para mensuração, propicia diagnóstico correto evitando que sejam confundidos com possíveis artefatos existentes na amostra analisada.

Para preparar os seus próprios materiais, o laboratório deve considerar alguns pontos principais:

- seleção dos materiais – “in natura” versus “spikes”;
- preparação do material, distribuição e embalagem;
- controle do material: avaliação da sua homogeneidade, estabilidade e contaminação;
- determinação e aprovação do valor atribuído;
- armazenamento do material e seu posterior uso;
- documentação e garantia da qualidade.

Existem três tipos de materiais de referência caseiros: amostras fecais preservadas, parasito isolado e lâmina preservada ou corada. As amostras fecais preservadas e lâminas preservadas ou coradas podem ser usadas para o controle por simples cego e não cego. O parasito isolado é útil para educação continuada. O controle por duplo cego é baseado em amostras de paciente “in natura” e a dupla leitura em lâminas frescas ou coradas.

O armazenamento desses materiais de referência deve ser feito em condições ambientais e ocupacionais adequadas, com monitoramento contínuo de preservação, instruções de utilização e manutenção de estoque pelo responsável designado.

### AMOSTRAS FECAIS PRESERVADAS

Para a produção dentro do laboratório, parte de amostras fecais recebidas para a rotina diagnóstica, e já processadas, deve ser preservada de acordo com o objetivo do controle. Para cada material selecionado e preservado deve ser feita a microscopia pelo método direto com lugol de dez lâminas. Os parasitos encontrados devem ser quantificados numericamente para o cálculo da média aritmética das dez leituras. Com essa quantificação média calculada, os parasitos serão classificados em: raros, poucos, moderados e numerosos, de acordo com a [tabela 5](#)<sup>14</sup>. Desse modo, esse material de referência caseiro é qualificado como:

- Ocasionais – quando quantificados como raros, poucos e moderados
- Obrigatórios – quando quantificados como numerosos

Tabela 5: Quantificação de organismos (adaptado de Gonçalves & Castilho, 2007 <sup>14</sup> )		
Categoria	Quantificação de Protozoários <sup>a</sup>	Quantificação de Helmintos <sup>b</sup>
Raros	2-5/pl <sup>c</sup>	2-5/pl <sup>c</sup>
Poucos	1/5-10 plga	1/5-10 plpa
Moderados	1-2/plga a 1/2-3 plga	1-2/plpa
Numerosos	Vários/plga	Vários/plga

Onde: <sup>a</sup>laminula 22x22mm; <sup>b</sup>pesquisa total do campo microscópico com aumento de 400X; <sup>c</sup>pesquisa total do campo microscópico com aumento de 100X; pl: pesquisa em laminula de 22x22mm; plga: pesquisa total do campo microscópico com aumento de 400X; plpa: pesquisa total do campo microscópico com aumento de 100X.

As amostras preservadas e quantificadas devem ser identificadas como material de referência e devem receber alguma identificação unívoca (um número de lote, por exemplo), ser armazenadas e registradas. É interessante que esse registro contenha a identificação do controle, a descrição dos parasitos ocasionais e obrigatórios qualificados, a data de recebimento, as datas de início e fim de utilização e sugestões indicativas de metodologias diagnósticas. Na etiqueta de identificação devem constar: a identificação, a data de fabricação, a validade e as condições de armazenamento.

A seleção do preservador varia de acordo com o objetivo do material. Pode ser líquido, tais como PVA, SAF, MIF, formalina tamponada 10% para utilização em métodos diretos, de concentração, imunoquímicos e/ou moleculares, respeitando as aplicações e restrições de cada um. Para o método de Kato-Katz, isolado ou associado a métodos diretos e/ou de concentração, é indicado o uso de azida sódica<sup>40</sup>.

### PARASITO ISOLADO

A amostra clínica (verme ou fragmento), depois de identificada, deve ser lavada em água (quando encontrado na amostra fecal) e colocada em frasco contendo o líquido conservador. Este deve receber etiqueta contendo a identificação do parasito, conservante utilizado e data.

## LÂMINA PRESERVADA OU CORADA

Para a produção dentro do laboratório, as amostras fecais recepcionadas para a rotina diagnóstica e já processadas, sabidamente positivas para os parasitos, são utilizadas para confecção de esfregaços em lâminas. Os esfregaços realizados devem ser fixados com metanol (preservadas) ou corados e armazenados. As lâminas preservadas podem ser utilizadas como controle de qualidade interno simples cego ou não cego, para a validação de corantes e reagentes ou de acordo com o objetivo do controle. As coradas, assim como lâminas de Kato - Katz armazenadas, são indicadas para a educação inicial e continuada de colaboradores, podendo, também, ser utilizadas para verificar repetibilidade e reprodutividade e para comparações intra e intermicroscopistas.

## CONTROLE DE CORANTES, REAGENTES E INSUMOS

Todos os corantes, reagentes e insumos que possam afetar o resultado final do processo devem ser validados antes de serem liberados para uso.

Para a validação é recomendado o uso de amostras de paciente "in natura", amostras preservadas, lâminas fixadas e materiais de referência certificados, ou seja, controle de qualidade interno duplo cego, simples cego e não cego. Recomenda-se que um novo reagente/corante (nova marca, lote ou remessa) seja processado em paralelo com o já validado e em uso na rotina. É recomendado realizar os testes em ao menos cinco amostras para a utilização de tratamento estatístico; por exemplo, estatística Kappa<sup>28,41</sup>. Para kits comerciais, devem ser seguidas, ainda, as recomendações do fabricante.

Nos casos específicos da densidade da solução de sulfato de zinco e da temperatura da água utilizados nas metodologias de Faust e cols. e de Rugai, o monitoramento e registro das mesmas deve ser realizado a cada ensaio.

## SIMPLES CEGO

O simples cego é uma ferramenta útil para a monitoração de todo o processo a partir de amostras preservadas (ver "material de referência caseiro"). Neste caso existe um resultado já definido como esperado, portanto, permite selecionar casos específicos para os quais se deseja testar o processo. Para a sua realização deve-se selecionar o material de referência e introduzi-lo na rotina a partir da recepção (paciente não faturado). Todas as fases devem ser rastreáveis e registradas: a identificação do material de referência, sua identificação como amostra de paciente, os resultados obtidos e os responsáveis pelo processo. Este controle também pode ser utilizado para avaliar a capacidade de repetibilidade de um analista.

O exemplo 2 apresenta um modelo de registro e exemplifica seu uso.

## DUPLO CEGO

O duplo cego é uma ferramenta útil para a monitoração de todo o processo, ou seja, desde a recepção do material até a liberação do resultado. Esse controle pode ser utilizado tanto para avaliar a capacidade de repetibilidade de um analista como para verificar a reprodutibilidade entre analistas e/ou equipamentos. Para a sua realização, a amostra fecal de paciente recepcionada para a rotina diagnóstica deve ser alíquotada de imediato. A alíquota deve receber uma nova identificação, nova recepção e reintrodução na rotina. Todas as fases devem ser rastreáveis e registradas. É interessante criar uma lista de pacientes não faturados para utilização do controle. A identificação original (paciente) e a simulada (alíquota) devem ser registradas, assim como os resultados obtidos e responsáveis pelos processos.

O exemplo 3 apresenta um modelo de registro e exemplifica seu uso.

## NÃO CEGO

O não cego é uma opção de controle alternativo útil para avaliar a fase analítica. Ele é uma opção interessante para exames realizados com baixa frequência, para exames de baixa positividade e para exames cuja manutenção de materiais positivos é dificultada. Ele é indicado para validação de reagentes e equipamentos por comparação de resultados. Normalmente é utilizado como forma de uniformizar a abordagem microscópica diante de uma rotina diagnóstica, entre dois ou mais colaboradores. Como materiais de referência podem ser usados imagens, lâminas permanentes fixadas com metanol ou coradas, amostras fecais conhecidas preservadas e conservadas e referências bibliográficas utilizadas para discussão intralaboratorial na ocasião de diagnóstico.

Para os registros desta ferramenta de controle pode-se elaborar um registro similar ao apresentado para o simples cego (exemplo 2).

## DUPLA LEITURA

A dupla leitura se aplica a lâminas derivadas de colorações ou de métodos de concentrações. Neste caso são analisadas por dois ou mais microscopistas para avaliar a fase analítica do processo. Esta ferramenta pode ser adotada como controle alternativo diário para todos os métodos de concentrações utilizados e é um caso específico de duplo cego. É também uma opção interessante para exames realizados com baixa frequência, para exames de baixa positividade e para exames cuja manutenção de materiais positivos é dificultada. São exemplos desta condição a biópsia retal para pesquisa de viabilidade de ovos de *Schistosoma mansoni*, a detecção de Microsporídeos e o diagnóstico morfológico de *Clonorchis sinensis*.

Para a sua execução, todas as lâminas derivadas de métodos de concentrações devem ser armazenadas, logo após a primeira leitura, em câmaras úmidas para que não sofram dissecação até o momento da segunda leitura pelo microscopista designado pelo responsável do controle de qualidade, e considerado padrão ouro. A câmara úmida consta de gaze umedecida disponibilizada em placa de petri tampada, identificada por data, exame e responsável pelo seu acondicionamento.

O microscopista designado deve selecionar um percentual das lâminas para análise em duplicata (conforme definido no planejamento). Estas devem ser retidas até a análise e avaliação dos resultados. As demais podem ser descartadas.

A adequação existe quando resultados idênticos são obtidos entre os observadores. Entende-se por resultados idênticos a concordância morfológica na rotina diária para métodos qualitativos. Para métodos quantitativos, como a parasitemia no caso de hemoparasitos intraeritrocitários ou a quantificação de ovos de helminto pelo Kato-Katz, o laboratório deve estipular a variação aceitável. Dados relativos a encontros sugestivos de positividade, em determinadas rotinas, não devem ser considerados, como nos casos de PPF sugestivo de *Blastocystis spp*, leucócitos, *Cryptosporidium spp*, ou *Cyclospora cayetanensis*, ou de colorações específicas que sugerem necessidades de outras colorações afins.

O exemplo 4 apresenta um modelo de registro e exemplifica seu uso.

## ANÁLISE DE RESULTADOS E REGISTROS

A execução das estratégias de controle definidas deve considerar a avaliação dos resultados e ações decorrentes, que se aplica a todos os controles antes da liberação do laudo, conforme descrito na figura 1.



Figura 1: Fluxograma operacional do Controle de Qualidade

As ações de controle consistem em observações sistemáticas do desempenho do processo, através de análises de materiais de forma similar à rotina para determinar a capacidade de acerto e homogeneidade de resultados. A ideia inicial de implantação de controle é sua análise imediata para definição quanto à liberação ou não do laudo. Por isso deve-se ter cuidado para não inviabilizar esta prática. Resultados fora do esperado requerem análise de causas, aplicação de ações corretivas e verificação da eficácia, que culminam em um programa de educação contínua e promoção da satisfação do cliente<sup>31,32,33</sup>.

Os critérios de análise de dados devem ser definidos no planejamento e documentados (procedimento, instrução de trabalho etc.). Eles incluem:

- **Periodicidade de compilação e análise de dados** - Ações de controle muito frequentes e com muitas amostras podem requerer análises de dados periódicas, realizadas após liberação dos laudos relacionados. Em contrapartida, ações de controle menos frequentes ou determinadas para avaliar processos com falhas graves demandam análise de dados imediata e contínua.
- **Critérios de análise** - o que deve ser considerado um resultado concordante/adequado ou discordante/inadequado e especificidades de diferentes exames. Quando utilizado material de referência caracterizado (simples cego e não cego, por exemplo), é esperado que apenas parasitas definidos como obrigatórios sejam exigidos. Casos sugestivos de positividade devem ser avaliados com cuidado e por vezes desconsiderados para avaliação da rotina. A adequação existe quando resultados idênticos são obtidos. Por exemplo, casos de parasitológico sugestivo de leucócitos, *Blastocystis spp*, *Cryptosporidium spp*, ou *Cyclospora cayetanensis*, ou mesmo de colorações específicas que sugerem necessidades de outras colorações afins, não são conclusivos e não devem ser usados. A adequação existe quando resultados idênticos são obtidos entre os observadores. Quaisquer divergências de resultados implicam em inadequação, e neste caso, resultam em reavaliação do material biológico utilizado como material de referência pelos envolvidos, em ponto(s) de controle(s) determinado(s) da cadeia produtiva, com discussões e adequações de resultados pertinentes. Geralmente, o analista considerado padrão ouro examina a lâmina concomitantemente com o microscopista envolvido, utilizando microscópio binocular de duas cabeças, por exemplo, e chegam a um acordo. Caso o acordo não ocorra, microscopistas capacitados ou livros de referência devem ser requisitados para análise final. As condutas para correção de eventuais falhas devem ser padronizadas e registradas, obedecendo às diretrizes para ações corretivas, preventivas ou registro de não conformidades.

- **Cálculos a serem feitos e desempenho acumulado a ser obtido** – as técnicas estatísticas são ferramentas indispensáveis para o tratamento periódico dos resultados. Quando são compilados vários dados, pode ser importante calcular o percentual de resultados concordantes, por exemplo. Mas existem estatísticas específicas que podem ser aplicadas, entre elas:
  - (1) Estatística Kappa<sup>28,41</sup> aplicada na comparação de resultados entre dois microscopistas, dois equipamentos ou duas metodologias, utilizando dados nominais e fornecendo ideia do grau de concordância entre referência e o testado;
  - (2) Correlação Linear de Pearson<sup>28,41</sup> que analisa se há correlação entre dois grupos de leituras ou microscopista;
  - (3) Estatística de Chauvenet<sup>28</sup>, que analisa se há leituras deslocadas, muito distantes da média (*outliers*), de um grupo de resultados oriundos de dois ou mais microscopistas.
  - (4) Estudo de repetitividade e reprodutibilidade<sup>28,41</sup> para avaliar o desempenho de microscopistas em contagens.
- **Registros a serem adotados** – se devem elaborar registros que permitam a rastreabilidade completa das ações do controle, incluindo a seleção de material, a identificação das amostras analisadas, a data de realização, o nome do profissional que a realizou, o método usado, os resultados obtidos, os resultados esperados, a conclusão (concordância ou discordância) e as ações decorrentes.
- **Como e por quem deve realizar a análise crítica** – o ideal é que a análise crítica dos resultados seja conduzida periodicamente pelo gestor dos processos envolvidos em conjunto com a equipe técnica.
- **O passo-a-passo frente às divergências e registros relacionados** – quando são encontrados resultados divergentes, deve-se avaliar se o critério foi bem definido, se é relevante uma nova análise por especialista experiente, se deve proceder a novas ações de controle em diferentes fases do processo, a conduta de correção e a ações corretivas e registros condizentes com o sistema de gestão da qualidade.

## EDUCAÇÃO CONTINUADA

As ações de controle discutidas neste capítulo, se forem implementadas de forma clara e com responsabilidade compartilhada com os colaboradores envolvidos na rotina, e orientadas para a melhoria contínua com discussão de resultados junto à equipe, conduzem naturalmente a educação continuada dos colaboradores. Por isso, deve-se estimular a discussão aberta de resultados e as causas de diferenças e critérios de análise para a harmonização de resultados.

O controle interlaboratorial com propósito educativo é uma ferramenta para avaliar o desempenho dos seus processos, sistemas e procedimentos de gestão comparando-o com os melhores desempenhos encontrados em outras organizações, partindo do princípio de que nenhuma empresa é a melhor em todas as áreas e que é possível fazer analogia com processos de outros laboratórios e aprender com estes. Esse interlaboratorial objetiva estimular e facilitar as mudanças organizacionais e a melhoria de desempenho através da aprendizagem com os outros, obtendo referências que lhes permitem identificar melhores práticas de produção e operação.

Desse modo, o laboratório pode adotar práticas de troca de experiência relacionadas a diferentes etapas do seu processo e não se limitar às comparações de resultados finais que resultam do ensaio de proficiência e da comparação interlaboratorial.

Um exemplo é o *DPDx Web Inquiries - Centers for Disease Control and Prevention - CDC, Atlanta, USA*. (<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/Default.htm>). Este programa disponibiliza uma série de recursos gratuitos. Um deles é o “*Training*”, que consiste na disponibilização mensal de dois casos com dados do quadro clínico e figuras para diagnóstico para os laboratórios cadastrados.

Estes devem enviar suas análises no prazo determinado e na semana seguinte recebem a resposta correta e a análise do total de participantes da rodada. O laboratório deve avaliar os dados e determinar seu parecer final. Embora seja um processo contínuo de investigação e de aprendizado que requer disciplina, tempo e dedicação, é uma ferramenta viável a qualquer organização e aplicável a qualquer processo. Baseada na reciprocidade e cooperação, ela fornece informações valiosas sobre os processos e o valida sob a ótica da aplicabilidade na realidade do laboratório participante.

## CONCLUSÃO

Com a tendência atual de introdução de novos conceitos de Gerência pela Qualidade Total e Melhoria Contínua da Qualidade na área da saúde, ainda são observados frequentes questionamentos quanto à qualidade do serviço prestado. A globalização, os avanços na área da qualidade e a introdução de novas técnicas na rotina diagnóstica impulsionam o laboratório a implantar um sistema de qualidade certificado e/ou acreditado por entidades reconhecidas. Com isso, os laboratórios clínicos de parasitologia elevam efetivamente a qualidade de seus serviços, obtendo reconhecimento de entidades acreditadoras e de concorrentes, além de conquistarem confiança de compradores de serviços e do público em geral.

A implantação dessas normas dentro de um laboratório implica na criação de padrões técnico-científicos aplicáveis à sua realidade, exigindo conhecimentos sobre organização e gerência, além da ênfase nas diversas fases do processo, para uma boa prática laboratorial. Todos os funcionários devem estar envolvidos, para reconhecimento e minimização de possíveis erros ocorridos desde o recebimento ou obtenção da amostra até a entrega do resultado final. As dificuldades iniciais encontradas não diferem de um laboratório para outro, e devem ser analisadas e reavaliadas continuamente, proporcionando mudanças culturais embasadas, principalmente, em oportunidades de educação continuada.

A fomentação de práticas de controle de processo objetiva minimizar ou detectar erros no laboratório clínico. Mas sua eficácia depende de várias atitudes comuns. O laboratório deve focar as necessidades de seus usuários. A direção deve ter visão de uma estrutura organizacional que contemple a qualidade. O laboratório deve adotar educação continuada e envolvimento de todos os funcionários no planejamento. Ainda necessita de componentes específicos, tais como manual da qualidade e recursos gerenciais, além de procedimentos operacionais padrões para métodos analíticos, equipamentos (especificações e registros), amostras biológicas (coleta, transporte, identificação, manuseio, armazenamento e rastreabilidade), reagentes e insumos (manuseio e armazenamento) e para processar controles de qualidade externo e interno e manter comunicação com clientes.

Entre março de 2001 e abril de 2002, na cidade de São Paulo, 132 laboratórios, 42 públicos e 90 privados, que ofereciam análises na área de parasitologia clínica, foram questionados quanto à participação em controle de qualidade. Foi observado que 49,2% adotavam controle de qualidade interno; enquanto que a adesão ao controle externo se distribuía em CONTROLLAB-SBPC/ML (61,4%); PNCQ (9,8%) e CAP (1,5%). Foi verificado, ainda, que 3,0%, dos participantes eram acreditados pelo PALC (2,3%) ou pelo DICQ (0,7%), e que 11,4% eram certificados pela NBR ISO 9000<sup>42</sup>. Já outro levantamento comparativo realizado em 2005 e em 2008, com seis laboratórios de parasitologia, na cidade de Salvador, BA, demonstrou a inexistência de programa de controle de qualidade<sup>43</sup>.

Os dados apontados nos dois estudos são preocupantes, pois demonstram a fragilidade dos serviços prestados aos compradores de serviço e à comunidade geral, além de ilegalidade de exercício, conforme RDC 302/2005<sup>35</sup>, embora os serviços oferecidos não possam ser julgados, exclusivamente, com base nesse critério.

É certo que, a exemplo do verificado em outros laboratórios e considerando o ambiente competitivo atual, que implica em se mostrar continuamente para os pacientes e clínicos, o laboratório de parasitologia deve refletir os benefícios adquiridos com a implantação de práticas de controle.

A combinação de requisitos de qualidade implantados com a competência e a eficácia da gestão laboratorial permite assegurar uma evolução de adequações, que faz com que o laboratório clínico desempenhe posição de destaque na alta qualidade assistencial ao paciente, principalmente devido ao desempenho de seus colaboradores após a instituição do sistema de qualidade. Dentro da parasitologia, reflete o compromisso da liderança, reduzindo desconforto ao paciente, prevenindo investigações futuras desnecessárias, atuando como especialista e consultor dos clínicos em relação aos exames solicitados e à análise dos resultados encontrados. As práticas descritas neste capítulo têm o objetivo de estabelecer a uniformidade operacional, monitorar o processo produtivo, promover melhorias contínuas e assegurar a satisfação contínua do cliente.

# EXEMPLO 1

## PLANO DE AÇÕES DE CONTROLE

Data Elaboração ____ / ____ / ____		Elaborado por _____	
Responsável(is) pelo controle _____			
<b>Exame / Item Processo</b>	<b>Parasitológico – Hoffman, Pons e Janer (Lutz), Faust e cols, Ritchie ou Formol-éter, Rugai e cols e Direto</b>		
<b>Ferramentas de controle, periodicidade e especificidades</b>			
Controle Interno: 1 duplo cego ou simples cego alternados semanal e 1% da rotina diária em dupla leitura			
Controle Externo: Ensaio de Proficiência ControlLab-SBPC/ML e PNCQ-SBAC			
<b>Exame / Item Processo</b>	<b>Anal Swab (Graham) Coloração permanente - Leucócitos / Eosinófilos e <i>Blastocystis spp</i> (Leishman)</b>		
<b>Ferramentas de controle, periodicidade e especificidades</b>			
Controle Interno: 1 não cego ou simples cego alternados semanal e 1% da rotina diária em dupla leitura			
Controle Externo: Ensaio de Proficiência CAP			
<b>Exame / Item Processo</b>	<b>Biópsia Retal (à fresco ou clarificação com hidróxido de potássio 5%) Pesquisa de Coccídeos (Coloração de Kinyoun) Pesquisa de Microsporídeo (Coloração de Gram - Chromotrope) Pesquisa de Protozoários por coloração permanente (Tricrômio)</b>		
<b>Ferramentas de controle, periodicidade e especificidades</b>			
Controle Interno: 1 não cego ou simples cego alternados semanal e 1% da rotina diária em dupla leitura			
Controle Externo: Comparação interlaboratorial (semestral)			
<b>Exame / Item Processo</b>	<b>Kato - Katz (Quantificação de ovos de helmintos após clarificação)</b>		
<b>Ferramentas de controle, periodicidade e especificidades</b>			
Controle Interno: 1 não/simples/duplo cego alternados semanal e 1% da rotina diária em dupla leitura			
Controle Externo: Comparação interlaboratorial (semestral)			
<b>Exame / Item Processo</b>	<b>Pesquisa de hematozoários (Giemsa)</b>		
<b>Ferramentas de controle, periodicidade e especificidades</b>			
Controle Interno: 1% da rotina diária m dupla leitura (quinzenal)			
Controle Externo: Comparação interlaboratorial (semestral)			
<b>Exame / Item Processo</b>	<b>Ensaio Imunoquímicos - <i>Cryptosporidium spp</i>, <i>Giardia intestinalis</i>, <i>Entamoeba histolytica</i>, Rotavírus e Adenovírus. Toxinas A/B de <i>Clostridium difficile</i> Ensaio Imunoquímicos - detecção de hemoglobina humana nas fezes ELISA e Imunocromatográfico</b>		
<b>Ferramentas de controle, periodicidade e especificidades</b>			
Controle Interno: Comercial (kit) e 1 não cego ou simples cego alternados semanal			
Controle Externo: Ensaio de Proficiência ControlLab-SBPC/ML (Rotavírus/Adenovírus/Hemoglobina em sangue) e CAP (outros)			
Data Aprovação ____ / ____ / ____		Aprovado por _____	

## EXEMPLO 2 CONTROLE INTERNO – SIMPLES CEGO

Ano: 2002						
Data e Identificação	Diagnóstico	Método	Técnico	Resultado	Responsável/ Data/Horário	Análise Crítica
03/jan CQ910 Pedido 18445	Obrigatório	HPJ/Lutz	EEE	<i>S. mansoni</i>	JRF 03/jan 17h2	Aprovado
	<i>S. mansoni</i> e			<i>S. stercoralis</i>		
	Ocasional	Rugai	AAA	negativo		
	<i>E. coli</i>	Tricromio	EEE	negativo		
12/jan CQ210 Pedido 4618	Obrigatório	HPJ/Lutz	EEE	<i>Cystoisospora belli</i>	JRF 13/jan 7h00	RNC G2
	<i>G. lamblia</i>			Blastocystis spp		
	Ocasional	Tricromio	YYY	negativo		
	<i>Blastocystis</i> spp	Rugai	AAA			
18/jan CQ422 Pedido 3015	Obrigatório	HPJ/Lutz	EEE	<i>E. histolytica</i>	MEM 18/jan 2h25	Aprovado
	<i>E. histolytica/dispar</i>			<i>E. coli</i>		
	Ocasional	Tricromio	YYY	<i>E. histolytica</i>		
	<i>E. coli</i>	Rugai	AAA	<i>E. coli</i> e <i>E. nana</i> negativo		

## EXEMPLO 3 CONTROLE INTERNO – DUPLO CEGO

Mês/Ano: janeiro/2002					
Data	Pedido	Método - Técnico	Resultado	Responsável/ Data/Horário	Análise Crítica
16	5522	HPJ/Lutz - XXX	<i>A. lumbricoides</i>	MEM 16/jan 1h	Aprovado
		Kato - YYY	<i>A. lumbricoides</i>		
		Rugai - FFF	Negativo		
16	1008	HPJ/Lutz - YYY	Negativo		
		Kato - EEE	<i>A. lumbricoides</i>		
		Rugai - XXX	Negativo		
31	2482	HPJ/Lutz - XXX	<i>G. lamblia</i>	JRF	
		Faust - FFF	<i>G. lamblia</i>		
31	852	Tricromio - YYY	<i>G. lamblia</i>	31/jan 2h	RNC G2
		HPJ/Lutz - XXX	<i>T. trichiuris</i>		
		Faust - FFF	<i>G. lamblia</i>		
		Tricromio - YYY	<i>G. lamblia</i>		

## EXEMPLO 4

### CONTROLE INTERNO – DUPLA LEITURA

Mês/Ano: janeiro/2022						
Data	Identificação do paciente	Método - Microscopista	Resultado - Rotina	Resultado - duplicado	Responsável/ Data/Horário	Análise Crítica
02/jan	49538	Tricromo YYY	<i>G. lamblia</i>	<i>G. lamblia</i>	MEM 02/jan 1h	Aprovado
02/jan	49455	Direto FFF	<i>E. coli</i> <i>E. nana</i>	<i>E. coli</i> <i>E. nana</i> Sugestivo de leucócitos	MEM 02/jan 1h	Aprovado
02/jan	49007	Rugai AAA	negativo	negativo	MEM 02/jan 1h	Aprovado
02/jan	49365	HPJ/Lutz FFF	negativo	negativo	MEM 02/jan 1h	Aprovado
03/jan	49622	Tricromo FFF	negativo	<i>Blasocysts</i> spp	JRF 03/jan 15h	RNC 063
03/jan	49444	Kryoun YYY	negativo	negativo	JRF 03/jan 15h	Aprovado
03/jan	49502	Faust FFF	<i>E. nana</i>	<i>E. hartmanni</i>	JRF 03/jan 15h	RNC 065
03/jan	49639	Rugai AAA	<i>S. stercoralis</i>	<i>S. stercoralis</i>	JRF 03/jan 15h	Aprovado

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FAVALORO, EJ; LIPPI, G. Laboratory reporting of hemostasis assays: the final post-analytical opportunity to reduce errors of clinical diagnosis in hemostasis? *Clin Chem Lab Med.* 2010; 48(3): 309-321.
2. PLEBANI, M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? *Clin Chem Lab Med* 2006;44(6):750–759.
3. FLEMING, DO. Laboratory Biosafety Practices. In *Laboratory Safety: Principles and Practices*, 2ª edição, ASM Press, American Society for Microbiology, Washington, DC. 1995; 203-218
4. BOGOCH, II; RASO, G; N'GORAN, EK; MARTI, HP; UTZINGER, J. Differences in microscopic diagnosis of helminths and intestinal protozoa among diagnostic centres. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006; 25: 344–347.
5. CASALINO, LP. The unintended consequences of measuring quality on the quality of medical care. *NEJM.* 1999; 341:1147-1150.
6. CHARATAN, F. Clinton acts to reduce medical mistakes *BMJ.* 2000; 320: 597.
7. COOPER, ES. & OTTER, J. What do the Accreditation organizations. *Expect. Arch of Pathology and Labor Medic.* 1999; 123:468-471.
8. BERGQUIST, R; JOHANSEN, MV; UTZINGER, J. Diagnostic dilemmas in helminthology: what tools to use and when? *Trends Parasitol.* 1999; 25 (4): 151-156.
9. RISPAIL, P; JARRY, DM. Parasitic fecal analyses. Prescription, application and interpretation of results. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris).* 29 (4):207-212, 1993.
10. SMITH, JW. Identification of fecal parasites in the Special Parasitology Survey of the College of American Pathologists. *Am J Clin Pathol.* 72 (2): 371-373, 1979.
11. WALKER, JC. Parasitology: diagnostic techniques in the laboratory. *Med J Aust.* 158 (12):824-829, 1993
12. PARIJA, SC; SRINIVASA, H. Viewpoint: The neglect of stool microscopy for intestinal parasites and possible solutions. *Trop Med Inter Health.* 1999; 4(7): 522-524.
13. BROUSSARD, JD. Optimal fecal assessment. *Clin Tech Small Anim Pract.* 18 (4):218-230, 2003.
14. GONÇALVES, EMN; CASTILHO, VLP. Controle de Qualidade em Parasitologia Clínica. In: *Parasitologia Clínica – Seleção de Métodos e Técnicas de Laboratório para o Diagnóstico das Parasitoses Humanas.* 2ª edição. Editora Atheneu, São Paulo. 2007.
15. CRINGOLI G. Coprological diagnosis: what's new? *Parassitologia.* 46 (1-2):137-139, 2004.
16. LINDER, E; LUNDIN, M; THORS, C; LEBBAD, M; WINIECKA-KRUSNELL, J; HELIN, H; LEIVA, B; ISOLA, J; LUNDIN, J. Web-based virtual microscopy for Parasitology: a novel tool for education and quality assurance. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008; 2 (10): e315.
17. SCIACOVELLI, L; SONNTAG, O; PADOAN, A; ZAMBON, CARRARO, P; PLEBANI, M. Monitoring quality indicators in laboratory medicine does not automatically result in quality improvement. *Clin Chem Lab Med.* 2012; 50(3): 463-469.
18. BOONE, DJ; HANSEN, HJ; HEARN, TL; LEWIS, DS; DUDLEY, D. Laboratory Evaluation and assistance efforts: mailed, on-site and blind proficiency testing surveys conducted by the Centers for Disease Control. *AJPH.* 1982; 72 (12): 1364-1368.
19. ROSSI P. Diagnostic kits in parasitology: which controls? *Parasitologia.* 46 (1-2):145-149, 2004.

20. CONRATHS, FJ; SCHARES G. Validation of molecular-diagnostic techniques in the parasitological laboratory. *Vet Parasitol.* 2006; 136 (2): 91-98.
21. GONÇALVES, EMN; DA SILVA, AJ; EDUARDO, MBP; UEMURA, IH; MOURA, INS; CASTILHO, VLP; CORBETT, CE. Multilocus genotyping of *Cryptosporidium hominis* associated with diarrhea outbreak in a day care unit in São Paulo. *Clinics.* 2006; 61(2):119-126.
22. LAPOSATA, M; DIGHE, A. "Pre-pre" and "post-post" analytical error: high-incidence patient safety hazards involving the clinical laboratory. *Clin Chem Lam Med.* 2007; 45(6): 712-719.
23. RICÓS, C; GARCIA-VICTORIA, M; FUENTE, B. Quality indicators and specifications for the extra-analytical phases in clinical laboratory management. *Clin Chem Lam Med.* 2004; 42(6): 578-582.
24. OLIVEIRA, CA; BERLITZ, FA. Capítulo 1 – Especificações da qualidade. "In" Oliveira, CA; Mendes, ME. *Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na pratica.* Volume II. 1ª edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2011. p. 11-45. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 20 de maio de 2012.
25. ABNT NBR NM ISO 15189: 2008 Laboratórios de análises clínicas - Requisitos especiais de qualidade e competência.
26. ABNT NBR ISO/IEC 17025: 2005 - Versão Corrigida 2: 2006 Requisitos gerais para a competência de laboratórios de ensaio e calibração.
27. ABNT NBR ISSO 9001: 2000 Sistema de gestão da qualidade – Requisitos.
28. MUNHOZ, MAG; MEDEIROS JUNIOR, N. Capítulo 4 – Comparação intralaboratorial em microscopia. "In" Oliveira, CA; Mendes, ME. *Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na pratica.* Volume I. 1ª edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2010. p. 95-117. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 20 de maio de 2012.
29. SÃO JOSÉ, AS; OLIVEIRA, CA; SILVA, LBG. Capítulo 2 – Ensaio de proficiência. "In" Oliveira, CA; Mendes, ME. *Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na pratica.* Volume II. 1ª edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2011. p. 47-95. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 20 de maio de 2012.
30. CAMARINHA, GC; MEDEIROS JUNIOR, N; LOPES, RM. Capítulo 3 – Controle interno. "In" Oliveira, CA; Mendes, ME. *Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na pratica.* Volume II. 1ª edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2011. p. 97-126. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 20 de maio de 2012.
31. SLOSAREK, M; KRIZ, B. The Czech External Quality Control system in medical microbiology and parasitology. *Cent Eur J Public Health.* 8 (4):206-209, 2000.
32. CLINE, BL; HABIB, M; GAMIL, F; ABDEL-AZIZ, F; LITTLE, MD. Quality control for parasitologic data. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2000; 62(2S): 14–16.
33. VASALLO, MF. Quality control in parasitology. *An R Acad Nac Med Madr.* 118 (4): 891-912, 2001.
34. GONÇALVES, EMN; SANTOS, CB; BADARÓ, MLS; FARIA, VA; RODRIGUES, E; MENDES, ME; SUMITA, NM. Modelo de implantação de plano de gerenciamento de resíduos no laboratório clínico. *J Bras Patol Med Lab.* 2011; 47(3): 249-255.
35. Brasil. Ministério do Meio Ambiente. Conselho Nacional de Meio Ambiente. Resolução nº 358, de 29 de abril de 2005. Dispõe sobre o tratamento e a disposição final dos resíduos dos serviços de saúde e dá outras providências.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 302, de 13 de outubro de 2005. Dispõe sobre Regulamento Técnico para funcionamento de laboratórios Clínicos. *Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília,* 14 out. 2005.

37. ABNT NBR 10004:2004 Resíduos sólidos – Classificação
38. Brasil. Ministério da Saúde. Casa Civil Subchefia para Assuntos Jurídicos Lei nº. 9.605, de 12 de fevereiro de 1988. Dispõe sobre as sanções penais e administrativas derivadas de condutas e atividades lesivas ao meio ambiente, e dá outras providências. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 17 fev. 1998.
39. OLIVEIRA, CA; MENDES, ME. Capítulo 3 – Equivalência de sistema analítico. "In" Oliveira, CA; Mendes, ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. Volume I. 1ª edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2010. p. 63-93. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 20 de maio de 2012.
40. GONÇALVES, EMN; CAMPOS, R; AMATO NETO, V; PINTO, PLS; MOREIRA, AAB. Use of sodium azide as stool preservation for research the egg of *Schistosoma mansoni* by Kato-Katz' technique. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 1988; 21(2):55-58.
41. Fachel J M G, Machado A A. Correlation coefficients as functions of the global cross-product ratio for RxC contingency tables. Biometric Bulletin, 1982; 9(2):8.
42. CASTILHO, VLP. Laboratórios de parasitologia clínica na cidade de São Paulo: análise de fatores que influenciam seu desempenho. São Paulo, 2002. (Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).
43. SOUZA, RF; AMOR, ALM. Controle de qualidade de técnicas realizadas nos laboratórios de parasitologia da Secretaria Municipal de Saúde do Município de Salvador, Bahia. RBAC. 2010; 42(2): 101-106.



Alexandre Sant Anna  
Maria Elizabete Mendes  
Nairo Massakazu Sumita  
Paschoalina Romano

## Capítulo 5

# CONTROLE DE PROCESSO EM URINÁLISE

A análise da urina vem ao longo dos tempos auxiliando o ser humano a diagnosticar inúmeras doenças. A grande vantagem deste exame reside no fato de que a amostra é facilmente obtida, sem a necessidade de uma coleta invasiva. Além disso, do ponto de vista fisiológico, os rins são responsáveis pela excreção de uma grande variedade de substâncias decorrentes do metabolismo celular. A enorme gama de informações passíveis de ser obtida através da análise de urina justifica a razão de este exame ter um número tão elevado de solicitações num laboratório clínico.

A utilidade da análise de urina para detecção de doenças ou anormalidades orgânicas já era conhecida desde os tempos antigos e manteve-se até hoje. Certamente ainda será utilizada no futuro.

A análise microscópica ainda é o método de referência para exames dos elementos presentes na urina. Este exame é essencial para a monitorização e o diagnóstico de pacientes com suspeita de doenças renais e infecções do trato urinário. A padronização da análise microscópica é essencial para aumentar a precisão e diminuir as diferenças entre observadores.

A automatização do exame de urina com equipamentos que utilizam métodos da reflectância ou fotometria para avaliação dos parâmetros bioquímicos, e a análise digital das imagens ou a citometria de fluxo para o estudo dos elementos figurados, aumentaram a precisão e a acurácia das leituras. Essas inovações também diminuíram o tempo para realização dos exames e possibilitaram o uso de amostras não centrifugadas.

O sistema da qualidade para laboratórios clínicos foi organizado pelo *Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI/NCCLS)*<sup>1</sup> contendo muitos requerimentos desenvolvidos pelo *Clinical Laboratory Improvement Amendments* de 1988 (CLIA)<sup>2</sup>, pela JCAHO *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO) e pelo *College of American Pathologists* (CAP)<sup>3</sup>.

A garantia da qualidade em laboratórios clínicos é também normatizada pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC), com programas de controle de qualidade e programas de acreditação laboratorial. As principais ferramentas de controle de qualidade são os ensaios de proficiência, controle interno e controles alternativos (quando não há a disponibilidade dos primeiros). Entretanto, os processos analíticos exigem outras medidas de controle para sua completa monitoração e perfeita execução.

Neste capítulo apresentamos algumas ferramentas para controle e conceitos básicos necessários ao conhecimento do processo urinálise.

Para um diagnóstico preciso é necessária a implantação de um sistema de controle de processo bem definido, onde as características e leituras de cada elemento sejam bem conhecidas e possam ser reproduzidas, independentemente do observador. Este capítulo tem por objetivo apresentar as ferramentas necessárias para um controle efetivo do processo, seja do ponto de vista metodológico ou estatístico.

## FISIOLOGIA E ANATOMIA RENAL

Alguns conhecimentos da fisiologia e anatomia renal são necessários para entender algumas características do processo de urinálise.

O rim tem como função filtrar o sangue, removendo os resíduos nitrogenados produzidos pelas células, pelos sais e por outras substâncias em excesso. Além dessa função excretora, os rins também são responsáveis pela osmorregulação em nosso organismo. Controlando a eliminação de água e sais da urina, esses órgãos mantêm a tonicidade do sangue adequada às necessidades de nossas células<sup>4,5,6</sup>.

Passam pelos rins, a cada minuto, 125 mL de filtrado glomerular, ou cerca de 80 L/dia. A urina caminha do túbulo contorcido proximal, pela alça de Henle, até o duto coletor. As paredes dos túbulos renais reabsorvem glicose, vitaminas, hormônios, parte dos sais e a maior parte da água da urina inicial. As substâncias reabsorvidas passam para o sangue pelos capilares que envolvem o néfron. A uréia, por não ser reabsorvida pelas paredes do néfron, é a principal constituinte da urina<sup>6</sup>. Mais de 98% da água do filtrado é reabsorvida. A urina contém aproximadamente 96% de água e 4% de substâncias diversas provenientes da alimentação e do metabolismo normal. Essencialmente ela é uma solução de sais (cloreto de sódio e potássio) e uréia. A composição da urina varia com a dieta do indivíduo, o estado nutricional, a atividade física, o metabolismo orgânico, a função endócrina, o estado geral do organismo e a função renal<sup>4,5,6</sup>.

Assim como a uréia, outras substâncias orgânicas são encontradas na urina, tais como creatinina e ácido úrico. A uréia corresponde à metade das substâncias dissolvidas na urina. A creatinina é proveniente do movimento da massa muscular, e sua excreção renal não é influenciada pela dieta. O ácido úrico é oriundo do metabolismo das purinas. Dentre as substâncias inorgânicas encontradas na urina, destacam-se sódio, cloreto, potássio, cálcio, magnésio, amônia, fosfato e sulfato<sup>6</sup>.

## PROCESSO ANALÍTICO

O exame de urina é realizado para diversas finalidades, dentre as quais pode-se citar o auxílio na triagem e no diagnóstico de doenças, além da discriminação de doenças assintomáticas congênicas ou hereditárias. O exame também serve para monitorar o progresso de doenças, a eficiência de complicações de terapia e a triagem de trabalhadores assintomáticos para doenças adquiridas em indústrias, além do monitoramento de infecções do trato urinário<sup>7</sup>. A infecção do trato urinário (ITU) é uma das principais causas de consulta na prática médica.

Para que o exame cumpra seu papel, é necessário padronizar a execução de todas as etapas envolvidas na realização dos exames, gerando resultados confiáveis, válidos para influenciar decisões clínicas, comparáveis a resultados anteriores e de fácil interpretação<sup>8</sup>. O documento CLSI GP16 normatiza os requerimentos para urinálise, desde o transporte, preservação das amostras até a liberação do laudo<sup>1</sup>. Cada etapa do procedimento de urinálise deve ser cuidadosamente controlada e sistematizada para que se assegurem resultados precisos e exatos<sup>1,3</sup>.

As determinações realizadas devem ser bem conhecidas na literatura e estar relacionadas à população de pacientes atendida (assintomáticos testes de triagem, pacientes nefrológicos, com grande capacidade de apresentar resultados positivos)<sup>1,9</sup>.

### Fase pré-analítica<sup>1</sup>

A etapa pré-analítica é responsável por aproximadamente 70% dos erros neste exame, por isto os autores enfatizam alguns procedimentos, para minimizar esta ocorrência:

1. A orientação, preferencialmente escrita, ao paciente deve ser clara e objetiva no que tange à forma correta de coletar a amostra de urina (primeiro jato, jato médio, entre outros), sobre o volume mínimo requerido (20-30mL) e, eventualmente, na preservação do material biológico (2 - 8°C).

2. Recomenda-se que o intervalo entre a coleta e a análise das amostras frescas de urina não ultrapasse o limite de 2 horas. A urina deve ser analisada prontamente e sem refrigeração. Nas situações em que não é possível cumprir este tempo, as urinas podem ser mantidas sob refrigeração por um curto intervalo de tempo. Este cuidado visa a conservar alguns componentes químicos constituintes da amostra.
3. Quando a urina for utilizada também para urocultura, esta deve ser realizada antes da urinálise e deve ser mantida refrigerada até a cultura por curto intervalo de tempo. Para análises múltiplas, após homogeneizar a amostra, alíquotas de urina podem ser tratadas diferentemente, de acordo com o uso. Para compostos fotossensíveis (bilirrubina) pode ser necessário protegê-los da luz.
4. Deve-se evitar o uso de conservantes para urinálise. Se conservantes comerciais são utilizados, estes devem ser antes avaliados pelo laboratório. Eles podem ser úteis para alguns analitos, mas podem representar limitações para testes específicos.
5. Alguns critérios para aceitabilidade da amostra na área técnica devem ser estabelecidos a fim de obter-se o melhor desempenho do sistema analítico. Dentre estes se podem destacar: identificação da amostra, volume mínimo necessário, temperatura do material biológico, tipo de frasco, tempo máximo transcorrido entre a coleta e a entrada na área técnica. Algumas informações obtidas no momento do cadastro do paciente no sistema laboratorial contribuem para obtenção de resultados mais confiáveis, tais como o uso de medicamentos (aspirina, vitaminas e antibióticos).

### Fase Analítica

As boas práticas em laboratórios clínicos recomendam o uso de materiais e reagentes dentro do prazo de validade, armazenamento nas condições descritas pelo fabricante, equipamentos em condições de uso segundo as especificações do fabricante, registros de controles efetuados, descrição em procedimentos operacionais das tarefas, apresentando-se todo o processo de forma clara e acessível para a equipe técnica. Alguns pontos importantes de serem descritos:

- **Materiais** - os materiais requeridos incluem ponteiras, lâminas de microscópios padronizados ou dispositivos com câmaras calibradas. O uso de lamínulas sobre a lâmina, na microscopia, não é recomendável, pois pode interferir na reprodutibilidade do método<sup>1</sup>, mas elas são utilizadas como alternativa de procedimento à leitura por campo. Já as lâminas de plástico descartáveis são recomendáveis do ponto de vista de segurança, mas não possibilitam a microscopia de polarização. As lâminas devem ser descartáveis, estar limpas e transparentes para permitir um bom exame macroscópico.
- **Tubos cônicos** – tubos cônicos graduados são úteis para a padronização de volume. Devem ser descartáveis e rígidos para evitar rupturas durante a centrifugação. Confeccionados com materiais livres de interferentes químicos devem ser tampados para evitar aerossóis e derramamento durante a centrifugação. Recomenda-se o uso de pipetas de transferência descartáveis (limpas e livres de partículas) para transferir o sedimento após a ressuspensão<sup>1</sup>.
- **Reagentes e corantes** – estes devem ser armazenados conforme orientação dos fabricantes em frascos adequados, mantidos em temperatura controlada, identificados corretamente e utilizados dentro do prazo de validade.
- **Equipamentos** - os equipamentos para a execução do exame (centrífugas, microscópios e refrigeradores) devem possuir plano de manutenção, e suas condições metrológicas precisam atender aos requisitos de calibração e de verificação periódica. Eles devem ser manuseados por equipe técnica devidamente habilitada.

Para garantir uma boa capacidade de resolução de um microscópio, diminuição de defeitos e quebras, deve-se fazer um planejamento de manutenções preventivas, incluindo ações realizadas pelo próprio observador e por um técnico especializado. As manutenções preventivas podem ser diárias, mensais e semestrais. A manutenção diária deve incluir a limpeza das objetivas com álcool isopropílico antes do uso

e a verificação da tomada e do regulador de voltagem após o uso. A manutenção mensal deve incluir a limpeza das oculares, da plataforma de lâminas, do condensador e das demais partes do microscópio. Também devem ser feitas a verificação da iluminação e a centralização do foco. As manutenções podem ser realizadas pelos próprios analistas<sup>1</sup>.

A análise microscópica pode ser realizada em campo claro. No entanto, o uso de microscopia de fase melhora a identificação dos elementos do sedimento urinário. O microscópio com luz polarizada é recomendável para identificação de cristais e lípides. O uso de corantes supravitais não é habitual, mas eles podem ser úteis para auxiliar na identificação de alguns elementos presentes no sedimento urinário.

Uma alternativa para a análise microscópica é o uso de equipamento automatizado ou semiautomatizado, o que aumenta a reprodutibilidade dos resultados comparativamente a microscopia manual por diferentes observadores. A consistência dos resultados depende de documentação e manual de procedimento para padronizar a análise microscópica por toda a equipe técnica (dentro de critérios de comparação e padronização das observações bem definidos em documento de operação do laboratório)<sup>10</sup> e de uma definição adequada quanto ao horário da coleta se urina aleatória, primeira da manhã, após 24 horas<sup>1,11</sup>.

- **Tiras reativas** - as tiras reativas devem ser armazenadas com dessecante em um recipiente opaco e bem fechado (frasco original do fabricante), em local fresco, não refrigerado. Deve-se evitar exposição a vapores e substâncias voláteis. Não usar após expiração do período de validade. Recomenda-se utilizar as tiras num período de seis meses após abertura do frasco e não utilizar aquelas que apresentarem sinais de deterioração, como a perda da cor original da área reagente<sup>1,7</sup>. A sílica presente nos frascos de tiras reativas evita a perda da precisão da leitura, por retirar a umidade presente no frasco. Durante o uso, recomenda-se retirar apenas uma tira reagente por vez do recipiente, que deve ser fechado imediatamente. Deve-se evitar misturar tiras de diferentes recipientes e tocar com as mãos a parte de reação química das tiras<sup>1,9</sup>.

- **Leitores de tiras** - os leitores de tiras reagentes foram desenhados para medir a intensidade das reações e eliminar as variâncias de tempo de reação e interpretação da cor. Os instrumentos utilizados são fotômetros de refletância e medem a luz refletida de uma superfície de revestimento das tiras reagentes. Muitos dos requisitos de qualidade devem ser definidos pelo fabricante (tempo, calibrador e códigos de erros). Quando estes equipamentos são utilizados, é importante ler e seguir as orientações do manual do fabricante, estabelecer e seguir um cronograma de manutenções, certificando-se de limpar todos os derramamentos imediatamente, tomando-se as precauções necessárias para proteção individual e coletiva. A limpeza dos componentes óticos e mecânicos garante a segurança da operação, e deve ser realizada periodicamente conforme as instruções do fabricante<sup>1,12,13,14</sup>.

Para calibração dos leitores deve-se seguir o protocolo recomendado pelo fabricante no manual do instrumento. A calibração deverá ocorrer após manutenções preventivas, mudança de lotes de tiras reativas, e periodicamente, conforme avaliação do desempenho no controle interno e ensaio de proficiência.

- **Análise de sedimento** - na análise de sedimento é fundamental padronizar o volume a ser centrifugado, desprezado e alíquotado para leitura. Para a leitura utiliza-se preferencialmente a microscopia de contraste de fase, além de filtros de polarização para análise de cristais, lípides e outros corpos estranhos. A manutenção preventiva e a limpeza diária do microscópio devem ser realizadas conforme as orientações do fabricante<sup>1</sup>. A padronização da contagem também é fundamental para a reprodutibilidade entre observadores. A ABNT possui uma norma publicada para este fim<sup>15</sup>. O CLSI<sup>1</sup> recomenda calcular e reportar os elementos por mililitro de urina.

É recomendada a realização de testes confirmatórios e correlação de resultados, sempre que possível. Os analistas devem estar sempre atentos a uma possível presença de substâncias que possam interferir nos testes. É importante conhecer os princípios e o significado do teste, estabelecer as relações dos achados bioquímicos entre si e os resultados dos exames físico e microscópico.

A rastreabilidade de todo o ciclo do exame de urina envolvendo operadores, equipamentos, insumos (tiras reagentes), calibradores e controles é imprescindível para um processo ser considerado sob controle<sup>1,9</sup>.

## Fase Pós-analítica

A fase pós-analítica inclui a padronização dos resultados reportados; controle periódico da evolução diária da rotina através da liberação e conferência de pendências (registros e observações); controle de liberação e conferência de laudos emitidos no sistema, com observações quanto a possíveis não conformidades do material; controle periódico da manutenção do sistema da emissão de laudos; descarte de resíduos biológicos, reagentes, tiras, lâminas etc, dentro dos critérios de segurança<sup>1,15</sup>.

## CONTROLES E PROPÓSITOS

A fase analítica de urinálise inclui a análise física (aspectos da urina, pH, densidade), a análise química, o exame semiquantitativo com tiras reagentes (presença de substâncias redutoras como a glicose, corpos cetônicos, nitrito, ácido úrico, pigmentos biliares, hemoglobina livre, proteínas, urobilinogênio) e a análise microscópica (contagem de leucócitos, hemácias, presença de cilindros, bactérias, cristais, fungos, filamento de muco). Cada tipo de exame exige ferramentas de controle específicas ou formas de aplicação distintas.

As análises químicas são quantitativas e comumente automatizadas. Para estas são adotadas as ferramentas de controle integralmente como descritas nos volumes I e II desta coleção. As análises físicas semiquantitativas com tiras reagentes e microscópicas possuem especificidades, conforme listado na **tabela 1** e descritas ao longo deste capítulo.

**Tabela 1: Ferramentas de controle**

Ferramenta	Utilidade e Características
Validação de processos	Ferramenta para introdução e avaliação periódica do conjunto analítico em uso. Em adição à validação de processos automatizados quantitativos <sup>16</sup> e à validação de processos qualitativos (descrita em outro capítulo deste volume e aplicável à observação de elementos presentes no sedimento urinário), urinálise demanda a validação de centrifugas, de tiras reativas e de leitores de tiras. Deve-se ainda considerar os requisitos de calibração de pHmetros e refratômetros.
Equivalência de sistemas	Ferramenta para comparação de sistemas analíticos duplicados em uso concomitante (equipamentos similares), aplicando-se os critérios de avaliação para análises quantitativas <sup>17</sup> . Em urinálise a equiparação deve incluir a avaliação entre leitura de tiras reativas e microscopia visual e o desempenho de sistema automatizado, quando estes estiverem disponíveis no laboratório. De acordo com o tipo de ensaio, os métodos de equiparação podem variar.
Controle de tiras reativas	Uma vez validadas, as tiras selecionadas devem ser avaliadas sempre que houver troca de lote, para garantir sua reprodutibilidade.
Controle interno e formas alternativas	Ferramenta para a monitoração frequente da rotina. Para o controle de ensaios quantitativos <sup>18</sup> em urinálise, assim como de tiras reativas, existem controles comerciais disponíveis. Entretanto, formas de controle alternativas e complementares podem ser adotadas para a microscopia e especificidades devem ser consideradas para tiras reativas e leitores de tiras reativas.
Ensaio de proficiência e formas alternativas	Forma usual de controle externo para a avaliação do desempenho da fase analítica e fornecida comercialmente para diversos ensaios <sup>19</sup> .
Comparação intralaboratorial e qualificação de pessoal	Ferramenta para a comparação de profissionais do laboratório e avaliação da uniformidade de critérios analíticos adotados. Especialmente aplicável para microscopia <sup>20</sup> e análise com tira reagente. Neste caso a avaliação da capacidade de distinção de cores é essencial quando se adota análise visual de tiras.

# VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

## CENTRÍFUGA

Para garantir a rotação necessária, 1500 a 2000 rpm ou força centrífuga relativa (RFC) de 400g por 5 minutos<sup>1,15</sup>, deve-se verificar periodicamente a velocidade de rotação e o temporizador, além de realizar as manutenções periódicas, conforme orientações do fabricante. Deve-se também validar a centrífuga periodicamente para garantir a sua eficácia.

A validação consiste em realizar a contagem de leucócitos (em equipamento automatizado ou manualmente) de 10 amostras previamente centrifugadas em dois períodos diferentes ou em 2 centrífugas diferentes<sup>1</sup>. O sedimento deve ser analisado na comparação dos resultados obtidos para hemácias e leucócitos. Quando uma mesma amostra é analisada em dois períodos diferentes numa mesma centrífuga, espera-se que os resultados obtidos nos dois períodos sejam próximos (dentro de uma faixa de variação aceitável, como 0 a 5 leucócitos). Para amostras processadas em duas centrífugas diferentes, espera-se resultados concordantes ou deve-se solicitar a manutenção corretiva das centrífugas.

Pode ser elaborado para registro um formulário similar ao apresentado no **exemplo 2** para validação de lotes de tiras reativas.

## TIRAS REATIVAS E LEITORES

As tiras reagentes possibilitam exames únicos ou múltiplos, conforme a seleção do laboratório. Constituem-se em pequenas áreas quadriculadas de papel absorvente impregnadas com substâncias químicas presas a uma tira de plástico<sup>7</sup>. A reação química que produz determinada coloração se dá quando o papel absorvente entra em contato com a urina. As cores resultantes são interpretadas comparando-se com uma tabela de cores no frasco, fornecidas pelo fabricante, se adotada a leitura manual. Se adotado o uso de leitor, este deve ser validado e calibrado.

Quando uma tira reagente é introduzida na rotina, deve ter sua sensibilidade e especificidade estudadas<sup>21</sup>. Mesmo que descrito pelo fabricante, é recomendável que cada laboratório faça seus estudos de verificação<sup>1,3</sup>. Se esta tira é usada em conjunto com um leitor de tiras, este estudo deve ser único. O estudo deve ser refeito também quando há troca da marca/modelo da tira reagente ou do leitor.

## CALIBRAÇÃO DE pHMETRO

Habitualmente, a determinação do pH pela tira reagente é suficiente. Para uma leitura mais precisa deve-se utilizar um equipamento que mede especificamente o pH (pHmetro), com eletrodo de vidro. Este deve ser calibrado com soluções tampão de valores conhecidos.

## CALIBRAÇÃO DE REFRAATÔMETRO

A calibração do refratômetro é realizada com água tipo CLRW<sup>22</sup>, para a qual o refratômetro deve obter leitura igual a 1, que corresponde à massa específica da água à pressão normal e à temperatura de 25 °C. As especificações do CLRW<sup>8,23</sup> são:

- Resistividade superior a 10 MOhm.cm a 25 °C;
- Contagem de bactérias até 10 UFC/mL;
- TOC inferior a 500 ppb (ng/g);
- Material particulado: filtro removendo partículas iguais ou maiores que 0,22 microns no último estágio de purificação<sup>22</sup>.

## EQUIVALÊNCIA DE SISTEMAS

Vários artigos demonstram a equivalência entre sistemas automatizados e também entre automação (por exemplo, por citometria de fluxo) e a microscopia de fase. Estes artigos apresentam um roteiro para validação destes equipamentos. Eles recomendam o uso de amostras não centrifugadas e demonstram alguns resultados discrepantes entre as duas metodologias automatizada e manual para a contagem de leucócitos e hemácias. Estas diferenças podem ser explicadas pela limitação da análise morfológica, provavelmente por falha de padronização e devido às várias etapas envolvidas na fase de preparo da amostra para sedimentoscopia manual. Os autores chegaram a bons resultados quanto a precisão, exatidão, linearidade, sensibilidade e ausência de carregamento para equipamentos automatizados utilizados na análise do sedimento urinário<sup>12,13,14,16</sup>.

O capítulo III do volume I<sup>17</sup> desta coleção descreve métodos de análise aplicáveis a ensaios quantitativos para a equivalência de sistemas. A densidade obtida em leitores de tiras reativas pode apresentar uma distribuição normal e ser avaliada frente aos critérios clínicos ou estatísticos descritos no capítulo.

Entretanto, o tipo de dado relacionado à maior parte das análises urinárias (contagens microscópicas baixas, dados categóricos, não paramétricos) requer outros métodos estatísticos para sua análise. Entre eles, estatística Kappa de Fleiss e estudo de repetitividade e reprodutibilidade (R&R)<sup>20</sup>.

Zaman e colaboradores<sup>12</sup> consideram que a interpretação clínica da contagem de leucócitos e hemácias por microscopia é categórica e analisam os resultados a partir de *box-plot* e correlação de Spearman (análise não paramétrica). Van den Broek e colaboradores<sup>36</sup> utilizam também o *box-plot* para a comparação de resultados obtidos por automação frente a microscopia e a tiras reativas. Nesta análise espera-se resultados visualmente similares. Um coeficiente de correlação de Spearman próximo a 1 indica uma alta associação entre as variáveis (forte grau de concordância entre os sistemas, ou seja, em que resultados dos sistemas são muito próximos), e o valor p menor que 0,05 indica que a relação entre as variáveis é significativa.

O **exemplo 1** apresenta a comparação entre contagem de hemácias obtidas por microscopia de fase e equipamento automatizado.

## CONTROLE DE TIRAS REATIVAS

Quando há mudança de lote das tiras reativas, o novo lote deve ser validado testando 5 amostras de urina com resultados normais e alterados com o lote de tira em uso e o novo lote. Para avaliar resultados negativos pode-se adotar controles comerciais negativos ou utilizar o cloreto de sódio 0,9%. Para aprovar a nova tira para uso na rotina os resultados devem ser compatíveis aos obtidos com as tiras em uso. O critério de compatibilidade deve ser definido pelo laboratório, considerando a qualidade da tira usada e a forma de leitura (visual ou por leitor de tira)<sup>9</sup>.

Resultados incompatíveis, muito discrepantes, podem ser avaliados frente a testes químicos (quantitativos automatizados) e testes confirmatórios para confirmação. Se um leitor de tiras for usado, um resultado incompatível pode requerer nova calibração do leitor e a repetição do controle interno, para repetir os testes.

O **exemplo 2** apresenta um modelo de formulário para validação de novos lotes.

## CONTROLE INTERNO E FORMAS ALTERNATIVAS

### MATERIAL DE CONTROLE

Na ausência de materiais de controle comerciais, preconizados pela ANVISA<sup>25</sup>, o laboratório pode adotar materiais preparados por ele, para uso como controle interno ou formas alternativas de controle.

Entre as opções, o laboratório pode preparar *pool* de amostras de urina, contendo valores normais e anormais de pH, proteína, hemoglobina, hemácias e nitrito. Pode também preparar controles positivos e negativos para controle de tiras reagentes.

#### (A) Controle positivo

O laboratório pode preparar soluções, com concentrações conhecidas dos constituintes que se deseja mensurar, conforme exemplo apresentado na [figura 1](#).

NaCl (40mEq/L)	2,3377g
Uréia (500mg/dL)	5,0g
Glicose (300mg/dL)	3,0g
Albumina bovina a 30% (150mg/dL)	5,0mL
Sangue normal: HT (40-45%) e Hg (13 a 15g/dL)	100uL
Clorofórmio (0,5mg/dL)	5mL
Água CLRW q.s.p.	1000mL

Figura 1: exemplo de preparo de controle positivo de urina

O armazenamento dos reagentes deve ser feito em frascos de plástico – exceto clorofórmio, que deve ser armazenado em frasco de vidro âmbar. Todos os reagentes, exceto a albumina, devem ser conservados à temperatura ambiente (de 15° a 25°C). A albumina bovina deve ser conservada em geladeira (de 2° a 8°C)<sup>26</sup>. Uma vez preparado, o controle deve ser acondicionado em frasco âmbar e armazenado em temperatura controlada entre 2°C e 8°C.

#### (B) Controle Negativo

Solução de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de sacarose<sup>9,26</sup> podem ser empregadas como material de controle urinário negativo. Não se recomenda o controle de qualidade com água, porque as reações químicas das tiras destinam-se a concentrações iônicas presentes na urina<sup>1,9,26</sup>.

#### (C) Pool de urinas

Uma opção é a preparação de mistura de várias amostras de pacientes (*pool* de amostras). Isto requer uma seleção adequada das amostras para obtenção de valores dentro do intervalo analítico, contendo valores de decisão e representativos da rotina, a estabilização, eliminação e monitoração de interferentes e armazenamento adequado (para evitar precipitação, turbidez e alteração de concentração)<sup>27,28</sup>. Deve-se planejar a produção do *pool* para atender a um bom período de tempo (quantidade e estabilidade).

## TIRA REATIVA E LEITOR

A orientação do CLSI<sup>1</sup> é utilizar no mínimo dois níveis de controle que tenham concentração clinicamente relevante para refletir a realidade dos pacientes. O uso de níveis paralelos ajuda também a identificar o tipo de erro presente e pode alertar antecipadamente ao laboratório quanto a um possível problema em sua rotina.

Para equipamentos automatizados ou semiautomatizados, realizar as leituras de controles após calibração e manutenção diária. Toda vez que ocorrer troca de tiras reativas, com lote diferente ao de uso, o analisador deverá ser recalibrado, com calibrador específico para o equipamento, e os controles, reanalisados. Novas análises do controle também devem ser feitas quando se abre um novo frasco de tiras reativas ao longo da rotina, mesmo sem troca de lote.

O exemplo 3 apresenta um modelo de formulário para registro dos resultados, adaptado da ABNT NBR 15.268:2005<sup>15</sup>.

## MICROSCOPIA

O exame duplo cego é uma forma de controle interno caseiro, realizado com amostras frescas de pacientes, que pode ser utilizado para estabelecer a reprodutibilidade das análises microscópicas.

Para a análise dos resultados pode-se adotar um critério simples de avaliação quando realizados frequentemente com poucas amostras. Por exemplo, definir intervalos dentro dos quais os resultados podem variar, diferenças máximas entre resultados de diferentes observadores e estruturas que devem ser identificadas por todos os observadores. Se ocorrerem discrepâncias entre os resultados, quanto à presença ou quantidade de um elemento, a análise deve ser repetida. Se necessário, um supervisor ou profissional qualificado deve realizar nova análise do material.

Ao avaliar a discrepância entre os resultados, deve-se analisar se a falha não se deve ao caso simulado para um material específico ou a uma falha sistêmica que tende a se repetir em todos os materiais. Por exemplo, em uma identificação morfológica, a falha pode estar relacionada com a complexidade da célula.

Análises estatísticas periódicas podem ser adotadas após acúmulo de dados ou imediatamente quando o duplo cego é realizado periodicamente com várias amostras. Para este fim pode-se citar a estatística Kappa para dados qualitativos e a estatística de Chauvenet<sup>20</sup> ou estudo de repetitividade e reprodutibilidade (R&R)<sup>20</sup>, para dados quantitativos.

A estatística Kappa deve ser usada a partir de 5 amostras. O Kappa de Cohen mensura a confiabilidade entre dois observadores<sup>20,27,28</sup>. O Kappa de Fleiss aplica-se à comparação com múltiplos observadores<sup>20,29,30,31</sup>.

O exemplo 4 apresenta um modelo de registro de duplo cego.

# COMPARAÇÃO INTRALABORATORIAL E QUALIFICAÇÃO DE PESSOAL

O monitoramento adequado do pessoal de laboratório para estabelecimento de uniformidade técnica é importante, assim como cronogramas de serviços que estabeleçam as tarefas de acordo com conhecimento e habilitação da equipe técnica, que deve ser reavaliada periodicamente. Programas de educação continuada ajudam a melhorar a competência<sup>9</sup>.

Um dos principais exemplos de interferência na tira reativa é o mascaramento das reações pelo pigmento laranja presente na urina de pessoas que estão tomando compostos derivados de piridina. Se o analista não reconhecer a presença desse pigmento, resultados errados serão liberados<sup>1,9</sup>.

A monitorização da competência pode ser realizada através de incidências de inadequação em resultados de controles internos e ensaio de proficiência. Entretanto, ferramentas mais frequentes e que permitam avaliar o padrão de análise adotado pela equipe são necessárias. Para este fim deve-se adotar comparações intralaboratoriais, como a descrita no volume I desta coleção para microscopistas<sup>20</sup>.

Em condições habituais o aspecto da urina varia de límpido a turvo (presença de bactérias), a cor oscila do amarelo-citrino à preta (variável de acordo com diluição, diabetes, presença de pigmentos biliares, hemoglobina e medicamentos). O odor de característica amoniacal, por exemplo, está relacionado à presença de bactérias (degradação da uréia)<sup>32,33,34,35,36</sup>. Se estes parâmetros fazem parte do exame de urina, deve-se realizar a comparação entre observadores, utilizando-se como padrão uma urina normal, e avaliar a concordância da análise visual feita por diferentes observadores<sup>20,37,38</sup>.

Para a leitura visual de tiras reativas, um dos pontos fundamentais é o desempenho da equipe técnica com correta acuidade visual e discriminação de cores. Para tanto, um dos primeiros mecanismos de controle a ser empreendido diz respeito à verificação por profissional habilitado com acuidade visual e teste de discriminação de cores por todos os membros da equipe técnica<sup>1</sup>. O CLSI<sup>1</sup> recomenda, quando possível, a leitura por dois observadores experientes para definir o resultado esperado e testes para avaliar possíveis dificuldades de pessoal da equipe técnica em interpretar cores (daltonismo).

Para a monitoração da padronização da análise física (aspecto e odor) e da leitura visual de tiras reativas, o duplo cego, forma alternativa de controle interno, é uma ferramenta bastante útil. O duplo cego é usado também como forma de controle interno alternativo para microscopia e descrita e exemplificada no capítulo 4 deste volume.

Critérios de aceitação devem ser definidos conforme a característica de cada parâmetro e variação aceitável. Este critério pode ser subjetivo, baseado na experiência do analista, ou preferencialmente objetivo. Em contagem de leucócitos e hemácias em sedimento por microscopia, pode-se determinar faixas de variação, como 0 a 5, 6 a 10, 11 a 20, 21 a 50, 50 a 100 ou acima de 100 células por campo.

A comparação de observadores em relação a contagens microscópicas pode ser feita com base na análise de regressão (descrita no capítulo III do volume I desta coleção<sup>1</sup>), ou ainda pode-se considerar que a interpretação clínica é categórica e adotar *box-plot* junto à correlação de Spearman, conforme descrito para equivalência de sistemas neste capítulo.

O **exemplo 5** demonstra uma avaliação de leitura visual de tira por dois observadores e o **exemplo 6** a avaliação de uma contagem de leucócitos por microscopia.

## TESTES CONFIRMATÓRIOS

Deve-se sempre ter no laboratório métodos de confirmação que empreguem princípios químicos diferentes para as substâncias que estão sendo testadas na tira reativa<sup>1,9</sup>. Estes testes são úteis para avaliar o funcionamento da tira, quando os resultados forem questionáveis ou até mesmo para confirmar resultados de pacientes. Podem também ser usados para confirmar a presença de cristais de cistina encontrados na análise do sedimento. A **tabela 2** apresenta uma descrição dos testes.

Tabela 2: Descrição de testes confirmatórios

Ensaio	Teste confirmatório
Bilirrubinas por tira reagente	<p>Princípio: coprecipitação pelo cloreto de bário e oxidação da bilirrubina, pelo cloreto férrico.</p> <p>Método: adicionar cloreto de bário 10% a 2,0mL de urina até precipitação, agitar, centrifugar por 5 minutos a 1500rpm. Desprezar totalmente o sobrenadante, cobrir o botão do fundo do tubo com reativo de Fouchet (cloreto férrico), deixar em repouso por 5 minutos.</p> <p>Interpretação: observar a cor do anel formado no fundo do tubo = anel verde indica pesquisa positiva<sup>1</sup>.</p>
Corpos Cetônicos por tira reagente	<p>Princípio: a acetona reage com o nitroprussiato de sódio em meio alcalino, formando um complexo de cor roxa.</p> <p>Método: adicionar 10 gotas de nitroprussiato de sódio 5% a 2,0mL de urina, homogeneizar, escorrer pelas paredes do tubo hidróxido de amônio em quantidade suficiente para dobrar o volume.</p> <p>Interpretação: observar a cor do anel formado = coloração roxa indica pesquisa positiva<sup>1</sup>.</p>
Proteinúria por tira reagente	<p>Princípio: precipitação das proteínas com ácido 5 sulfossalicílico<sup>1</sup>.</p> <p>Método: 0,5mL de urina centrifugada + 1,5mL de ácido 5 sulfossalicílico3%.</p> <p>Interpretação: a presença de turvação ou precipitação indica presença de proteínas na urina.</p>
Urobilinogênio por tira reagente	<p>Princípio: reação com o p-dimetelaminobenzaldeído e acetato de sódio formando uma coloração vermelho-cereja (reativo de <i>Erich</i>).</p> <p>Método: 0,5mL de urina + 0,5mL de reativo de <i>Erich</i>, agitar e adicionar 1mL de solução saturada de acetato de sódio, agitar e observar a coloração.</p> <p>Interpretação: caso apareça coloração alaranjada deve-se adicionar 2,0mL de clorofórmio e agitar fortemente no agitador; a reação será positiva se uma coloração vermelho-cereja à vinho se formar na fase inferior (clorofórmio)<sup>1</sup>.</p>
Hemácias, esterase leucocitária e nitrito por tira reagente	<p>A microscopia<sup>14</sup> é o teste confirmatório para presença de hemácias, esterase leucocitária e nitrito detectado nas tiras reagentes. Estudos microbiológicos são confirmatórios para infecções do trato urinário quando as tiras reativas mostram resultados positivos para esterase leucocitária e nitrito, e se a microscopia revela presença de bactéria e leucócitos. A citologia urinária pode auxiliar na avaliação de uma inflamação, neoplasias e infecções apontadas pela microscopia<sup>1</sup>.</p>
Cristais de cistina por análise de sedimento	<p>Princípio: método colorimétrico, no qual a cistina é reduzida a cisteína pelo cianeto de potássio.</p> <p>Método: adicionar 4 gotas de Cianeto de Potássio 5% a 0,5mL de amostra da urina, homogeneizar e deixar em repouso por 10 minutos, adicionar duas gotas de nitroprussiato de sódio 5% e homogeneizar.</p> <p>Controle: 10,0mg (0,01g) de cistina, 2,0mL de HCl 0,1N e urina recente com todos os parâmetros normais: 100mL (q.s.p.)<sup>1</sup>.</p> <p>Interpretação: caso apareça coloração alaranjada deve-se adicionar 2,0mL de clorofórmio e agitar fortemente no agitador; a reação será positiva se uma coloração azul, mais forte que a cor do controle, for obtida.</p>

## CONCLUSÃO

O controle do processo de urinálise está intrinsecamente relacionado à coleta da amostra e treinamento contínuo da equipe técnica para reconhecer com habilidade e segurança os elementos presentes na análise do sedimento urinário e a observância de cuidados na leitura das tiras reativas, utilizando-se padrões de comparação, para avaliar corretamente as discretas mudanças de tonalidade nas áreas avaliadas (manual) ou na manutenção e calibração adequada dos equipamentos semiautomatizados e automatizados para a leitura de tiras reativas<sup>37,38,39,40,41</sup> e elementos presentes no sedimento urinário e ao uso de controles com faixas de análise bem definidas.

O controle do processo será eficiente quando se conseguir assegurar a rastreabilidade, desde a coleta, cadastro, recepção da amostra, transporte, realização do exame, etapas de controles de qualidade, análise das conformidades e não conformidades, tomadas de decisão para corrigir desvios ou tendências até a emissão final de laudo com resultados reportados de forma padronizada<sup>1,9</sup>. Devemos considerar o treinamento da equipe<sup>1,41</sup> e também as normas de segurança para manuseio e descarte de materiais químicos e biológicos.

Enfim, todo o processo, desde o seu planejamento, deve ter como objetivo a qualidade do serviço prestado. Desde o controle interno das técnicas utilizadas, que deve seguir os requisitos legais e regulatórios para avaliar corretamente um resultado, até a análise do custo-benefício do gerenciamento da qualidade que levará e manterá ao longo do tempo a satisfação do cliente. A grande finalidade do controle de processo é garantir o diagnóstico correto ao paciente.

## EXEMPLO 1

### EQUIVALÊNCIA DE SISTEMAS

Um laboratório que possui microscopia de fase e equipamento de automação em uso na sua rotina selecionou 30 pacientes para realizar o estudo de equivalência semestral dos sistemas. A [tabela E1.1](#) apresenta os resultados obtidos para a contagem de hemácias pelos dois sistemas.

**Tabela E1.1: Resultados obtidos em microscopia de fase e automação ( $10^6/\text{mm}^3$ ) para estudo de equivalência**

Paciente	Intervalos (baseados na microscopia)	Microscopia de fase	Equipamento automatizado	Paciente	Intervalos (baseados na microscopia)	Microscopia de fase	Equipamento automatizado
1	0 a 10	7	9	16	21 a 50	46	42
2	0 a 10	7	5	17	21 a 50	46	45
3	0 a 10	9	6	18	21 a 50	48	47
4	11 a 20	11	12	19	21 a 50	49	50
5	11 a 20	12	12	20	21 a 50	50	49
6	11 a 20	13	13	21	51 a 100	51	51
7	11 a 20	13	14	22	51 a 100	52	52
8	11 a 20	15	14	23	51 a 100	65	62
9	11 a 20	19	17	24	51 a 100	74	69
10	21 a 50	21	21	25	51 a 100	78	80
11	21 a 50	30	26	26	Acima de 100	114	110
12	21 a 50	34	38	27	Acima de 100	120	115
13	21 a 50	35	35	28	Acima de 100	142	150
14	21 a 50	40	41	29	Acima de 100	160	167
15	21 a 50	41	42	30	Acima de 100	186	200

Para avaliar a equivalência dos dois processos analíticos, o laboratório elaborou os *Box-plots* ([figura E1.1](#) e [tabela E1.2](#)) e utilizou a correlação de Spearman<sup>24</sup>.

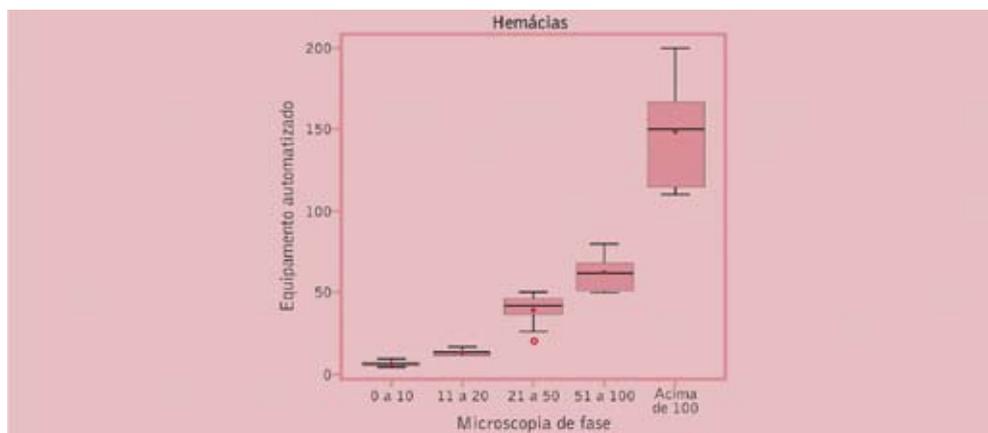


Figura E1.1: Boxplot da relação entre microscopia de fase e automação para a contagem de hemácias

Tabela E1.2: Resumo estatístico do estudo de equivalência para hemácias (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )						
Sistema e intervalo	N	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
<b>Automação</b>						
0 a 10	3	5	5,5	6	7,5	9
11 a 20	6	12	12,25	13,5	14	17
21 a 50	11	21	36,5	42	46	50
51 a 100	5	51	52	62	69	80
Acima de 100	5	110	115	150	167	200
<b>Microscopia de fase</b>						
0 a 10	3	7	7	7	8	9
11 a 20	6	11	12,25	13	14,5	19
21 a 50	11	21	34,5	41	47	50
51 a 100	5	51	52	65	74	78
Acima de 100	5	114	120	142	160	186

O coeficiente de correlação de Spearman obtido foi 0,998 e o valor p menor que 0,001, o que demonstrou alto grau de concordância entre os resultados dos dois sistemas e permitiu aprovar a equivalência destes.

## EXEMPLO 2

### CONTROLE DE TIRAS REATIVAS

Data 26/5/2002 Realizado por RLS

Tira reativa (marca e modelo) urisyss 2400

Lote/validade atual UR0654 - 30/1/2002 Novo UR0766 - 30/4/2003

Resultados											
Amostra	G5044		G4922		G5060		G4901		G5036		
	Lote	Atual	Novo	Atual	Novo	Atual	Novo	Atual	Novo	Atual	Novo
pH		G	G	7	7	5,5	5,5	G	G	G,5	G,5
Dens		1023	1025	103	103	100	100	1025	1023	105	105
Gli		Normal	Normal	Normal	Normal	Neg	Neg	Traços	Traços	+	+
Bill		Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
C.cet		Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	+	+	+	+
Eri		Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	++	++	++	++
Ptn		Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	++	+
Urob		Normal	Normal	Normal	Normal	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
Leu		Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	+++	+++	Neg	Neg
Nit		Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	++	++	+	+

**Análise crítica e aprovação**

**Critério adotado**  
Resultados negativos e "normais" idênticos, pH iguais, densidade com diferença máxima de 2 pontos e positivos com diferença máxima de 1 cruz.

**Análise**  
(x) aprovado ( ) reprovado, justificativa:  
Aprovado sem qualquer restrição. Todos os resultados dentro do critério.

Realizado por JMF Em 26/5/2002



## EXEMPLO 4

### CONTROLE DE DUPLA LEITURA PARA SEDIMENTO

CASO	1º OBSERVADOR	2º OBSERVADOR	Análise Crítica	
Data	Lido por _____	Lido por _____	<input type="checkbox"/> aprovado <input type="checkbox"/> reprovado	
	LEUC _____	LEUC _____		
	morf _____	morf _____	Por _____	
	HEM _____	HEM _____	Em _____	
	Amostra	morf _____	morf _____	Ações decorrentes
		CEL _____	CEL _____	
		FM _____	FM _____	
		CIL _____	CIL _____	
CRIS _____		CRIS _____		
OE _____	OE _____			
Data	Lido por _____	Lido por _____	<input type="checkbox"/> aprovado <input type="checkbox"/> reprovado	
	LEUC _____	LEUC _____		
	morf _____	morf _____	Por _____	
	HEM _____	HEM _____	Em _____	
	Amostra	morf _____	morf _____	Ações decorrentes
		CEL _____	CEL _____	
		FM _____	FM _____	
		CIL _____	CIL _____	
CRIS _____		CRIS _____		
OE _____	OE _____			

LEUC: Leucócitos; HEM: hemácias; morf: morfologia dos leucócitos e hemácias; CEL: células; FM: filamentos de muco; CIL: cilindros; CRIS: cristais; OE: outros elementos (bactérias)

## EXEMPLO 5

### COMPARAÇÃO INTRALABORATORIAL COM TIRAS REATIVAS

Um laboratório avaliou a concordância de dois observadores quanto à presença de glicose em urina por tira reativa. Para este fim, selecionou 20 amostras de pacientes da rotina para que os dois observadores lessem. Um dos observadores foi considerado referência por conta da sua experiência. Os resultados apresentados são descritos na [figura E5.1](#).

		Observador 1 (referência)		Total
		Negativo	Positivo	
Observador 2	Negativo	7	1	8
	Positivo	-	12	12
Total		7	13	20

Figura E5.1: matriz de correlação entre os resultados dos observadores

A análise dos dados foi realizada no software EP *Evaluator* 10 (*Data Innovation* 2011). A análise obtida, apresentada na [figura E5.2](#), demonstra poucos resultados discordantes (representados em vermelho escuro no gráfico) e ótima concordância (kappa de Cohen = 0,894), frente à tabela de classificação de concordância<sup>36</sup> (ótimo para valor kappa a partir de 0,80).

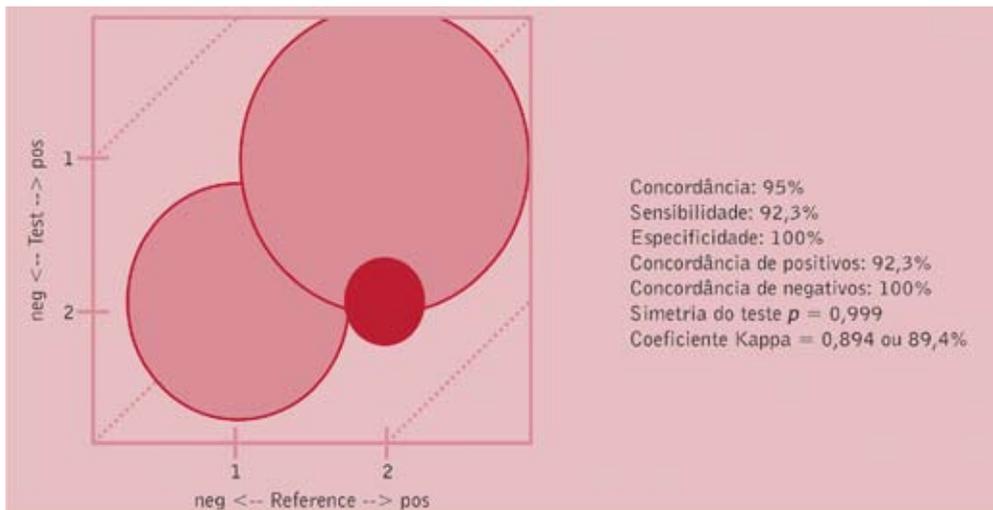


Figura E5.2: Diagrama e resultados obtidos para a comparação entre observadores

## EXEMPLO 6

COMPARAÇÃO INTRALABORATORIAL PARA  
CONTAGEM DE LEUCÓCITOS

Um laboratório está realizando a comparação intralaboratorial entre microscopistas em urinálise. Para isto obteve a leitura de 30 amostras de pacientes selecionadas para abranger toda a faixa de leitura de leucócitos mais rotineira pelos dois profissionais do laboratório que realizam esta análise (RES1 e RES2). Calculou a diferença dos resultados ( $DIF = RES2 - RES1$ ) e as apresentou em valor absoluto ( $mm^3$ ) e em percentual ( $DIF/RES1$ ) na [tabela E6.1](#).

**Tabela E6.1: Resultado da contagem de leucócitos em microscópios por dois observadores e a diferença (absoluta e percentual) dos resultados**

Amostra	RES1 (mm <sup>3</sup> )	RES2 (mm <sup>3</sup> )	DIF (mm <sup>3</sup> )	DIF (%)	Amostra	RES1 (mm <sup>3</sup> )	RES2 (mm <sup>3</sup> )	DIF (mm <sup>3</sup> )	DIF (%)
1	5	5	0	0%	16	3	2	-1	-33%
2	3	2	-1	-33%	17	10	10	0	0%
3	3	3	0	0%	18	4	5	1	25%
4	5	5	0	0%	19	5	5	0	0%
5	4	3	-1	-25%	20	10	11	1	10%
6	5	2	-3	-60%	21	12	12	0	0%
7	3	2	-1	-33%	22	13	12	-1	-8%
8	6	4	-2	-33%	23	120	120	0	0%
9	3	2	-1	-33%	24	70	75	5	7%
10	2	2	0	0%	25	45	44	-1	-2%
11	0	0	0	0%	26	63	62	-1	-2%
12	0	0	0	0%	27	37	39	2	5%
13	0	0	0	0%	28	56	55	-1	-2%
14	1	0	-1	-100%	29	35	37	2	6%
15	2	1	-1	-50%	30	95	92	-3	-3%
					Média			-0,3	-12,2%

A [figura E6.1](#) apresenta o gráfico de dispersão elaborados com os resultados e as diferenças apresentadas. Embora pela média das diferenças possa-se identificar uma tendência do profissional RES2 a resultados mais baixos que o RES1 (-12,2%), a regressão linear apresentou um coeficiente de correlação satisfatório ( $R^2 = 0,9977$ ), para a equação  $y = 1,0059x - 0,3888$ .

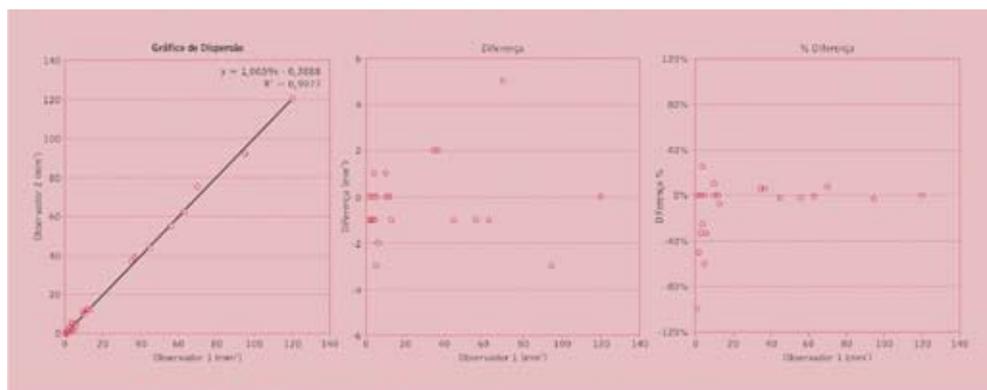


Figura E6.1: Gráfico da dispersão e diferenças (absoluta e percentual) da comparação entre microscopistas

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CLSI. Urinalysis; Approved Guideline – Third Edition. CLSI GP16A3, vol 29, n 4, 2009.
2. Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA 88) program; simplifying CLIA regulations relating to accreditation, exemption of laboratories under a state licensure program, proficiency testing, and inspection-HCFA. Correction. Fed Regist. 1998 Jun 15;63(114):32699
3. College of American Pathologists. Checklists for Accreditation, 2012.
4. FREE, AH; FREE, HM. Urinalysis, critical discipline of clinical science. CRC Crit Rev Clin Lab Sci. 1972; 3(4):481-531.
5. FREE, H M; FREE, AH. Urinalysis and other bodily fluids. Encyclopedia of analytical chemistry. New Jersey: John Wiley & Sons, Ltd., 2006.
6. BIRCH, DF; FAIRLEY, KF; BECKER, GJ; KINCAID-SMITH, P. Microscopia Urinária Atlas. São Paulo, SP: Editorial Premier, 2001.
7. Strasinger, S. K. Uroanálise e Fluidos Biológicos. São Paulo, SP: Editorial Médica Panamericana, 2ª edição, 1991.
8. CLSI. Quality Management System: Equipment; Approved Guideline. CLSI GP37A, vol 31, n 16, 2011.
9. HENRY, JB. Clinical Diagnosis & Management by Laboratory Methods. USA: Saunders, 21th Edition, 2007
10. FERRIS, JA. Comparison and standardization of the urine microscopic examination. Lab Med; 1983.14: 659-662.
11. WESTGARD JO BP, Hunt MR. A multiple-rule shewhart chart for Quality control Clin Chem. 1981;27:493 - 501. Disponível em [www.westgard.com](http://www.westgard.com).
12. ZAMAN, Z; FOGAZZI, GB; GARIGALI, G; CROCI, D; BAYER, G; KRANICZ, T. Urine sediment analysis: Analytical and diagnostic performance of sediMax®- A new automated microscopy image-based urine sediment analyser, Clinica chimica Acta 2010; 411 (3-4): 147-154.
13. OKADA,H; SAKAI, S; KAWABATA, G; FUJISAWA, M; ARAKAWA, S; HAMAGUCHI, Y; KAMIDORO, S. Automated urinalysis - Evaluation of the Sysmex UF-50, Clinical Chemistry. 2001; 115: 605-610.
14. BEN-EZRA, J; BORK, L; MCPHERSON, R. Evaluation of the Sysmex UF-100 automated urinalysis analyzer, Clinical Chemistry.1998;44(1): 92-95.
15. ABNT NBR 15268:2005 – Laboratório clínico – Requisitos e recomendações para exame de urina. 2011.
16. MENDES,ME; ROMANO, P. Capítulo 2 – Validação de sistema analítico. “In” Oliveira, CA; Mendes, ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. Volume I. 1ª edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2010. p. 39-61. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 7 de junho de 2012.
17. OLIVEIRA, CA; MENDES, ME. Capítulo 3 – Equivalência de sistema analítico. “In” Oliveira, CA; Mendes, ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. Volume I. 1ª edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2010. p. 63-93. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 7 de junho de 2012.

18. CAMARINHA, GC; MEDEIROS JUNIOR, N; LOPES, RM. Capítulo 3 – Controle interno. "In" Oliveira, CA; Mendes, ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. Volume II. 1ª edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2011. p. 97-126. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 7 de junho de 2012.
19. SÃO JOSÉ, AS; OLIVEIRA, CA; SILVA, LBG. Capítulo 2 – Ensaio de proficiência. "In" Oliveira, CA; Mendes, ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. Volume II. 1ª edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2011. p. 47-95. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 7 de junho de 2012.
20. MUNHOZ, MAG; MEDEIROS JUNIOR, N. Capítulo 4 – Comparação intralaboratorial em microscopia. "In" Oliveira, CA; Mendes, ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. Volume I. 1ª edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2010. p. 95-117. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 7 de junho de 2012.
21. MENDES, ME; SUMITA, NM. Capítulo 1 – Seleção e qualificação de sistema analítico. "In" Oliveira, CA; Mendes, ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. Volume I. 1ª edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2010. p. 13-37. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 7 de junho de 2012.
22. MENDES, ME; SUMITA, NM; Capítulo 5 – Água reagente. "In" Oliveira, CA; Mendes, ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. Volume II. 1ª edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2011. p. 163-184. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 7 de junho de 2012.
23. CLSI. Preparation and Testing of Reagent Water in the Clinical Laboratory"; Approved Guideline - Fourth Edition. CLSI C3A4 AMD, vol 26, n 22, 2006.
24. VAN DEN BROEK et al. Practical and clinical benefits of the iQ200 urinalysis. Clin Chem Lab Med. 2008; 46(11) : 1635-1640.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 302, de 13 de outubro de 2005. Dispõe sobre Regulamento Técnico para funcionamento de laboratórios clínicos. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 14 out. 2005.
26. HENRY, JB. Clinical Diagnosis & Management by Laboratory Methods. USA: Todd & Sanford& Davidson ,16 th Edition, 1989.
27. Norma PALC 2010. Programa de Acreditação em Laboratórios Clínicos da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, 2010. Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/?C=112>. Acesso em 10 de junho de 2012.
28. CLSI. Using Proficiency Testing to Improve the Clinical Laboratory. Approved guideline – Second Edition. CLSI GP27A2, vol 27, n 8, 2007.
29. LANDIS, JR; KOCH, GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics; 1977;33: 159-174.
30. VIEIRA, AJ; GARRETT, JM. Understanding interobserver agreement: The Kappa Statistic. Farm Med 2005; 37(5): 360-363.
31. FERRIS, J.A. Comparison and standardization of the urine microscopic examination. Lab Med; 1983.14: 659-662.

32. VASCONCELLOS, LS; PENIDO, MGM. Importância do dismorfismo eritrocitário na investigação da origem da hematúria: revisão da literatura, J Bras Patol Med Lab. 2005; 41(2) : 83-94
33. ABREU, PF; REQUIÃO-MOURA, LR; SESSO,R. Avaliação Diagnóstica de Hematúria, J Bras Nefrol . 2007; 29 (3):159-163.
34. HABER, MH. Quality assurance in urinalysis. Clin Lab Med 1988; Sep;8(3):431-47.
35. RYAN, K J. (ed), Sherri's Microbiology - An Introduction to Infectious Diseases. Connecticut, USA: Appleton & Lange, thrid edition. 1994.
36. LACEY, AJ. The principles and aims of light microscopy. In:Light microscopyin biology a practical approach. Edited by LACEY, A.J. Chapter 8, 1991:1 a 24.
37. CLSI. Estimation of Analytical Error for Clinical Laboratory Methods; Approved Guideline. CLSI EP21A, Vol.23, n 20, 2003.
38. TIETZ Textbook of Clinical Chemistry Carl A. burtis, Edwardr. Ashwood.2ª editions, W. B. Saunders Company. 1994.
39. SHAW, ST;,POON, SY;,WONG, ET. Routine urinalysis; is dipstick enough? JAMA.1985; 253(11): 1596-1600.
40. WOOLHANDLER, S; PELS, RJ; BOR, DH,; HIMMELSTEIN, DUP; LAWRENCE, RS. Dipstick Urinalysis screening of asymptomatic adults for urinary tract disorders. JAMA. 1989; 262 (9).
41. SCIOACOVELLI,L; SECHIERO, S; ZARDO, L; D'OSVALDO, A; PLEBANI, M. Risk management in laboratory medicine: quality assurance programs and professional competence. Clin Chem Lab Med.2007; 45(6):756-785.



## Capítulo 6

# MÉTRICAS DE CONTROLE DE PROCESSOS

Sistemas de gestão têm como objetivo fundamental garantir o atendimento de requisitos das partes interessadas. Para que isso seja factível e materializado, esse sistema deve ser planejado, alinhado às estratégias da organização e às necessidades dos *stakeholders*, e executado por intermédio de processos padronizados e efetivos, utilizando recursos de forma eficiente para gerar os resultados esperados. O alcance desses resultados, isto é, o atendimento dos requisitos das partes interessadas, deve ser continuamente monitorado por práticas padronizadas de gestão que viabilizem correções de rumo de forma proativa e preventiva, quando pertinente. As práticas de monitoramento de processo podem incluir auditorias de sistema de gestão, auditorias de programas 5S e outras práticas de análise crítica. Entretanto, a prática mais consolidada para monitoramento de processos e eficácia de sistemas de gestão é implantar um sistema de métricas de desempenho que permitam um controle objetivo do processo. Indicadores de desempenho e sua utilização na fase analítica do laboratório foram discutidos no Volume I desta série<sup>1</sup>, publicado em 2010. Conforme comentado nessa referência, um sistema de medição de desempenho adequadamente estruturado em uma empresa permite a tomada de decisão baseada em fatos e dados, respaldada por informações que representem com adequada exatidão o real desempenho dos processos, ampliando a probabilidade de êxito do processo gerencial.

Independentemente se estão a monitorar processos operacionais ou gerenciais, os indicadores de desempenho permitem a identificação de desvios no atendimento dos requisitos e objetivos previstos pelo sistema de gestão, viabilizando ações preventivas ou corretivas e, de forma genérica, promovendo a melhoria contínua dos processos e de todo o sistema de gestão. Assim, a utilização de um sistema padronizado de métricas de desempenho é essencial a qualquer sistema de gestão, em qualquer organização. Em organizações de saúde, essa consideração é ainda mais pertinente, em razão dos impactos envolvidos e da atual situação em termos de nível de serviços e monitoramento de atendimento de requisitos.

Recentemente a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) avaliou mais de 1.000 planos de saúde, considerando dimensões como qualidade da assistência prestada, estrutura de atendimento, situação econômico-financeira e atendimento ao cliente. Nessa avaliação, a referida agência identificou que quase  $\frac{3}{4}$  dos planos avaliados obtiveram pontuação inferior a 60%. Em resposta a essa situação alarmante, a ANS publicou em 1º de novembro de 2011 a Resolução Normativa nº275.

Um dos principais objetivos dessa resolução<sup>2</sup> foi iniciar um processo visando ampliar a eficiência assistencial das prestadoras de serviços de saúde. A RN 275/2011 dispõe sobre a instituição de um Programa de Monitoramento de Qualidade dos Prestadores de Serviços na Saúde Suplementar (Qualiss). Essencialmente o Qualiss consiste de um sistema de medição para avaliar a qualidade dos prestadores de serviços na saúde suplementar, por intermédio de métricas e indicadores que, segundo o próprio texto da resolução, possuam “validade, comparabilidade e capacidade de discriminação de resultados”. Em outras palavras, a ideia é implantar um sistema de medição que permita identificar desvios no atendimento dos requisitos esperados para esses serviços de saúde e implementar iniciativas visando à melhoria contínua desses serviços prestados à população atendida pelos planos de saúde suplementar. Outro claro objetivo desse sistema de medição é a disseminação das informações sobre a qualidade assistencial, com amplitude desde os próprios prestadores de serviços de saúde suplementar, visando à melhoria de seus processos e serviços, até as operadoras de planos privados de saúde, com o objetivo de identificar a qualificação da sua atual rede de prestadores e necessidades de melhoria nesse nível de qualificação. E, em última análise, viabilizar a disseminação dessas informações ao usuário final desses serviços, permitindo opção de escolha entre prestadores de serviços em saúde baseado em evidências consistentes.

De forma global, o sistema de medição instituído pela ANS por intermédio do Qualiss vai conferir práticas de cobrança mútua entre todos os agentes da cadeia de valor em saúde suplementar, embasado e focado no atendimento dos requisitos esperados para o paciente. As dimensões a serem contempladas pelo Qualiss incluem efetividade, eficiência, equidade, acesso, centralidade no paciente e segurança.

Além dos impactos lógicos e diretos que podem ser previstos para todo o sistema de saúde suplementar com a aplicação da RN 275/2011 da ANS, esse movimento consolida ainda mais a necessidade junto aos laboratórios clínicos de uma adequada e alinhada implementação e/ou redesenho de seus sistemas de medição de desempenho, de forma a atender, entre outros aspectos, as dimensões sinalizadas pela ANS. Conforme se pode comprovar pelo histórico recente do setor de medicina laboratorial, os laboratórios têm sido protagonistas no Brasil nas iniciativas de certificação e acreditação de seus serviços e sistemas de gestão, bem como nas ações de medição e *benchmarking* de desempenho de processos. Entretanto, há muito ainda a fazer visando à melhoria dos processos em medicina laboratorial, principalmente na disseminação dessas práticas entre todo o mercado de laboratórios clínicos, ainda muito pulverizado e heterogêneo em termos de conhecimento de gestão e condições econômico-financeiras. Outro desafio está também na utilização efetiva dessas práticas de avaliação de desempenho em ações formais visando à melhoria contínua dos serviços prestados aos pacientes.

Alinhado a esse novo cenário de mercado para os laboratórios clínicos e todo o sistema de saúde, a intenção deste capítulo é ampliar as informações e conceitos já discutidos no Capítulo 5 do primeiro volume desta coleção<sup>1</sup>, identificando e propondo novas métricas e dimensões de desempenho para avaliar os processos nos laboratórios clínicos.

## SISTEMA DE MEDIÇÃO DE DESEMPENHO

A moderna gestão exige contínuo monitoramento de desempenho dos processos para assegurar o adequado atendimento dos requisitos planejados para esses processos e, conseqüentemente, para o atendimento das necessidades dos clientes e o alcance dos objetivos estratégicos. Com esse objetivo, um sistema de métricas de desempenho deve ser implementado, com indicadores específicos para cada dimensão crítica de performance. Um sistema de medição de desempenho pode ser definido como um conjunto coerente de métricas usado para quantificar a eficiência e a eficácia das ações<sup>3</sup>. Essas métricas, geralmente na forma de indicadores de desempenho, são ferramentas básicas para o gerenciamento de um sistema organizacional e geram informações essenciais para o processo de tomada de decisão, permitindo prevenir e corrigir eventuais desvios, evitando ou minimizando os impactos destes para as partes interessadas.

### PLANEJAMENTO DO SISTEMA DE MEDIÇÃO DE DESEMPENHO

Tal como o próprio sistema de gestão da organização, o sistema de medição de desempenho deve ser planejado antes de sua implantação. Em um sistema adequadamente planejado, todos os indicadores utilizados integram uma estrutura hierarquizada e inter-relacionada onde cada indicador fornece informações essenciais para a tomada de decisão.

Segundo as boas práticas de gestão, um sistema de medição organizacional deve ser estruturado em diferentes níveis de hierarquia e aplicação. Em geral, três níveis são utilizados: estratégico, tático/gerencial e operacional. Indicadores estratégicos focam nos objetivos "de alto nível" da organização, frequentemente relacionados a aspectos de mercado, avaliando as condições da empresa em competir no mesmo. Indicadores táticos ou gerenciais avaliam aspectos internos da organização, mais fortemente ligados às operações e à utilização dos recursos da empresa. Por sua vez, os indicadores operacionais estão focados no desempenho dos processos, monitorando a capacidade destes em atender aos requisitos exigidos pelos clientes e demais partes interessadas<sup>1</sup>.

Mesmo para indicadores táticos ou operacionais, existe a necessidade de que os mesmos estejam alinhados estrategicamente aos objetivos de desempenho da organização para que efetivamente gerem informações pertinentes para a gestão da empresa. Assim, é possível que qualquer indicador de desempenho seja proposto, planejado, padronizado e implantado a partir dos objetivos estratégicos da organização. Segundo Slack et al.<sup>4</sup>, os objetivos de desempenho de uma organização estão diretamente relacionados com seu grau de competitividade e intrinsecamente relacionados com os fatores críticos de sucesso da empresa. Ou seja, por exemplo, se um fator crítico de sucesso identificado por um laboratório clínico é "customização", um objetivo de desempenho essencial seria "flexibilidade". Assim, indicadores e métricas que avaliassem o nível de flexibilidade dos processos para atender a diferentes requisitos de clientes e demais partes interessadas deveriam estar incluídos no sistema de medição. Em outro exemplo, se um fator crítico de sucesso identificado pelo laboratório para competir com sucesso em seu mercado de atuação fosse "tempo de entrega de laudo", um objetivo de desempenho seria "velocidade", o que significaria ser essencial incluir no sistema de medição os indicadores e as métricas relativas a tempo de processo.

Adicionalmente à necessidade de alinhamento estratégico, uma questão importante a ser considerada no planejamento de um sistema de medição é de que este possa ser abrangente a diferentes dimensões de desempenho, e não somente avaliando questões econômico-financeiras ou relacionadas à redução de custos. Existem diversos modelos de sistemas de medição de desempenho estruturados através de diferentes dimensões ou perspectivas balanceadas, entre elas: *Balanced Scorecard* – BSC (Perspectivas: financeira, clientes/mercado, processos internos, aprendizado organizacional e crescimento)<sup>5</sup>; Gerenciamento pelas Diretrizes (Perspectivas: qualidade, entrega, custo, moral, segurança e meio ambiente)<sup>6</sup>; Comitê temático FNQ (Perspectivas: financeira, clientes/mercado, inovação, processos, pessoas, responsabilidade pública, aquisição/fornecedores, e ambiente organizacional)<sup>7</sup>.

Todas as considerações referentes ao alinhamento estratégico e monitoramento de forma balanceada de indicadores são aplicáveis ao laboratório clínico e, igualmente, para as métricas de desempenho relacionadas à fase analítica do processo de análises clínicas. Isto é, quando do planejamento de indicadores para a fase analítica do laboratório, mesmo que sempre pensando em termos de eficácia e eficiência dos processos analíticos, deve-se ampliar os horizontes não apenas para dimensões como qualidade, tempo e custos (conforme indicadores propostos no livro I dessa série); é possível ampliar essa visão de avaliação de desempenho para dimensões como: utilização de recursos (recursos naturais, recursos humanos, recursos de TI, equipamentos etc.), confiabilidade de processo, segurança, flexibilidade de processos, etc. Com essa visão mais sistêmica do desempenho de processos analíticos, o laboratório estará contemplando o monitoramento de atendimento dos requisitos de outras partes interessadas e não apenas de clientes/pacientes e acionistas/empresa. Por exemplo, ao monitorar o desempenho de um processo analítico em termos de otimização no uso de recursos naturais ou geração de resíduos que impactam o meio ambiente, avalia-se requisitos da parte interessada “comunidade”.

Segundo a Fundação Nacional da Qualidade (FNQ)<sup>8</sup>, a tomada de decisão, em todos os níveis da organização, deve se apoiar na análise de fatos, dados e informações dos ambientes interno e externo, abrangendo todas as partes interessadas. As medições devem refletir as necessidades e estratégias da organização e fornecer informações confiáveis sobre processos e resultados.

## DIMENSÕES E OBJETIVOS DE DESEMPENHO

Conforme já comentado, um sistema de métricas de desempenho avalia por intermédio de indicadores previamente planejados o atendimento aos requisitos de partes interessadas. Esse nível de desempenho dos processos é avaliado geralmente sob dois diferentes aspectos ou dimensões: eficiência e eficácia. Esses conceitos devem ser adequadamente diferenciados para permitir uma correta interpretação das informações fornecidas pelo sistema de medição e seus indicadores, visando à assertividade na tomada de ação. Essa diferenciação é importante porque não só ela permite identificar duas importantes dimensões de desempenho, mas também chama a atenção para o fato de que há razões internas (referente ao uso de recursos) e externas (referente ao nível de serviço aos clientes e partes interessadas) para seguir determinados cursos de ação<sup>3</sup>.

Eficácia refere-se à extensão segundo a qual os objetivos planejados são atingidos, ou seja, em qual nível as necessidades/requisitos de clientes ou outras partes interessadas são satisfeitas<sup>3</sup>. Isto é, em termos de desempenho de processo, a eficácia pode ser acessada por intermédio de relação entre saídas do processo e seus objetivos previamente definidos.

Eficiência, por outro lado, é a medida de quão economicamente os recursos da organização são utilizados quando promovem determinado nível de satisfação dos clientes e outros grupos de interesse<sup>3</sup>. Ou seja, em termos de desempenho de processo, a eficiência pode ser acessada por intermédio de relação entre saídas e entradas do processo.

A **figura 1** ilustra de forma esquemática a diferença entre eficiência e eficácia de um processo.

A partir das dimensões de eficiência e eficácia, métricas podem ser propostas considerando diferentes objetivos de desempenho a serem monitorados. Os objetivos de desempenho devem estar relacionados aos fatores críticos de sucesso identificados pela organização para competir no mercado no qual atua. Entretanto, alguns autores sugerem objetivos de desempenho passíveis de serem utilizados em diferentes organizações. Slack et al.<sup>9</sup>, sugere como objetivos de desempenho cinco diferentes aspectos, internos e externos à organização: qualidade, confiabilidade, flexibilidade, custo e velocidade. Bolwijn e Kumpe<sup>10</sup> propõem um modelo de fases, elaborado a partir de análise de mudanças ocorridas ao longo do tempo no ambiente competitivo e focando nos seguintes objetivos como diferenciais competitivos: custos, qualidade, tempo, flexibilidade e inovação.



Os principais objetivos de desempenho citados por Slack et al.<sup>9</sup> e Bolwijn e Kumpe<sup>10</sup> são:

- Velocidade, Rapidez: referem-se ao tempo pelo qual os clientes precisam esperar para receber os produtos e/ou serviços oferecidos pela organização;
- Custo: refere-se aos recursos financeiros consumidos pelo processo e é afetado por quase todos os demais objetivos de desempenho;
- Flexibilidade: refere-se à capacidade da organização em se adequar a mudanças, que podem ocorrer por alteração de demanda, no fornecimento, no processo produtivo, na tecnologia empregada, nos roteiros de produção ou em outros elementos que compõem o ambiente de produção;
- Confiabilidade: Slack<sup>9</sup> se refere à confiabilidade como sendo a entrega dos bens e serviços dentro do prazo prometido ao cliente (confiabilidade de entrega);
- Qualidade: está relacionada com a qualidade do produto e do processo e envolve diversos fatores relacionados com a satisfação dos clientes; refere-se ao grau de adequação do produto/serviço aos requisitos do cliente;
- Inovação: habilidade de fazer mudanças e de usar a criatividade para melhorar métodos, processos, produtos/serviços.

Perfeitamente alinhado aos objetivos já citados, existem as dimensões de desempenho adotadas pela ANS para definir indicadores a serem utilizados para monitorar prestadores de serviços da saúde suplementar<sup>2</sup>. São elas:

- Acesso: capacidade de o paciente obter cuidado à saúde de maneira fácil e conveniente, sempre que necessitar. Mais especificamente, pode ser entendido como a possibilidade de obter serviços necessários no momento e local adequados, em quantidade suficiente e a um custo razoável;
- Centralidade no paciente: domínio que considera o respeito às pessoas por aqueles que ofertam os serviços de saúde, orientando-os para o usuário, incluindo respeito aos seus valores e expectativas, atendimento com dignidade e cortesia, confidencialidade das informações, direito à informação ou autonomia, pronta atenção e conforto, além da escolha do provedor do cuidado;

- **Eficiência:** otimização dos recursos financeiros, tecnológicos e de pessoal para obter os melhores resultados de saúde possíveis, pela eliminação da utilização de recursos sem benefício para os pacientes, redução de desperdício pelo uso excessivo, insuficiente ou inadequado das tecnologias em saúde e redução dos custos administrativos ou de produção.
- **Equidade:** tratamento adequado dos pacientes, incluindo a presteza do atendimento e a qualidade dos serviços, com base nas necessidades dos pacientes e não em função de suas características pessoais como sexo, raça, idade, etnia, renda, educação, deficiência, orientação sexual ou local de residência;
- **Efetividade:** medida dos resultados decorrentes da aplicação de uma ou um conjunto de intervenções (métodos de prevenção ou reabilitação, técnicas diagnósticas ou procedimentos terapêuticos);
- **Segurança:** capacidade de controlar o risco potencial de uma intervenção, ou do ambiente do serviço de saúde, de causar danos ou prejuízos tanto para o paciente quanto para outras pessoas, incluindo os profissionais de saúde.

Outros objetivos de desempenho também podem ser adicionados a essa lista, tais como:

- **Ética e atendimento à legislação:** cumprimento de normas, regulamentos, legislação e códigos de conduta;
- **Uso de recursos:** está relacionado diretamente com a dimensão de eficiência do processo, em termos de otimização da utilização de recursos, que podem ser estratificados em recursos naturais, recursos tecnológicos, infraestrutura etc.

Mas, com todas as possibilidades de dimensões de desempenho citadas em diferentes fontes na literatura, qual o melhor caminho a seguir? De forma genérica, a importância maior das dimensões de desempenho seria a de visualizar os resultados de um processo sob várias perspectivas simultaneamente. Isto é, de verificar o atendimento dos requisitos de diferentes partes interessadas. Entretanto, não existe uma hierarquia ou padronização definitiva no sentido de definir quais dimensões devem ser seguidas em um sistema de medição de desempenho. Essa escolha deve ser uma definição da própria organização com base em suas diferentes realidades de negócio e mercado, com foco em suas estratégias específicas.

Adicionalmente, deve-se considerar que a estratificação das dimensões de desempenho é basicamente teórica e sem uma delimitação rígida. Assim, um indicador de desempenho pode ser entendido como atendendo a diferentes perspectivas ou dimensões de desempenho.

## GESTÃO DE UM SISTEMA DE MEDIÇÃO DE DESEMPENHO

Avaliar o desempenho de processos não significa apenas implementar isoladamente alguns indicadores e monitorar continuamente os seus resultados. Avaliar desempenho de uma organização e seus processos implica em identificar objetivos de desempenho a partir de fatores críticos de sucesso e planejar um sistema de medição de desempenho com indicadores efetivamente implementados para fornecer informações para a tomada de decisão frente a possíveis desvios ao atendimento de requisitos de clientes e demais partes interessadas.

O planejamento e a gestão de um sistema de medição de desempenho devem contemplar algumas questões importantes, tais como definição de metas, padronização de indicadores e utilização destes como insumo para ações de melhoria. Estes aspectos foram abordados no Capítulo V do Volume I desta coleção<sup>1</sup>.

Entretanto alguns importantes aspectos são pertinentes de abordagem neste momento, tais como estabilidade/controle de processo, metas multiníveis e referenciais comparativos.

## ESTABILIDADE DE PROCESSOS E INDICADORES DE DESEMPENHO

Indicadores de desempenho têm como objetivo principal evidenciar o desempenho de um processo em um período consolidado de tempo. De forma genérica, eles permitem acessar informações de desempenho que são métricas representativas de um período de tempo, a partir de medidas individuais coletadas durante esse mesmo ciclo de tempo. Como há nesse caso um agrupamento de dados individuais formando uma única métrica, para que essa métrica seja uma medida confiável e representativa do desempenho do processo, este tem que estar estável, isto é, “sob controle” (estatístico).

Pode-se considerar que um processo apresenta estabilidade quando o mesmo gera resultados previsíveis, ou seja, dentro de uma faixa característica<sup>11</sup> de desempenho (limites de controle). Um processo está “sob controle” ou estável quando não tem causas especiais de variação atuando sobre o mesmo. Estas causas devem ser identificadas e removidas do processo (bloqueadas). A identificação de padrões de variação característicos de um processo instável pode ser realizada por intermédio de cartas de controle (semelhantes aos gráficos de Levey-Jennings utilizados no controle interno). Esses padrões anômalos de comportamento de um processo em uma carta de controle, e que sinalizam para a instabilidade de processo, podem incluir<sup>11</sup>:

- Tendência ascendente ou descendente em pontos consecutivos, mostrando uma alteração regular progressiva no nível (média) da característica da qualidade;
- Mudança brusca ou “salto” no nível (média) da característica da qualidade;
- Sazonalidade: variação periódica formando ciclos que se repetem;
- Alteração brusca na amplitude de variação;
- Alteração gradual na amplitude da variação;
- Presença de pontos isolados, distante da maioria dos dados do período.

Assim, deve-se ter atenção especial na coleta de dados para um indicador de desempenho. É necessário ter uma avaliação da estabilidade do processo antes de implementar um indicador na rotina e periodicamente durante seu processo de avaliação. Indicadores de desempenho que consolidam dados gerados por processos instáveis podem levar a incorreções na avaliação de desempenho de processos, prejudicando a assertividade na tomada de decisão. É uma iniciativa interessante implementar cartas de controle em paralelo aos indicadores de desempenho, ao menos em processos mais críticos ou historicamente mais sujeitos a instabilidade. Cabe salientar que “processos estáveis” não estão relacionados ao desempenho desse processo e sim à previsibilidade, isto é, a ter uma probabilidade elevada de gerar resultados/produtos previsíveis, dentro de limites preestabelecidos. Entretanto, embora tenham elevada probabilidade de gerar produtos previsíveis e estejam sob efeito de causas comuns de variação na maior parte do tempo, processos estáveis também devem ser monitorados, pois podem eventualmente ter sua estabilidade alterada por causas especiais de variação.

## METAS DE DESEMPENHO MULTINÍVEIS E REFERENCIAIS COMPARATIVOS

### (1) Metas multiníveis

Os principais passos e cuidados na definição de metas para indicadores estão discutidos no Capítulo V do Volume I desta coleção<sup>1</sup>. Para todo indicador é necessário definir uma meta para monitorar o desempenho de um processo (atendimento a uma especificação) e identificar a necessidade ou sinalizar a oportunidade de melhoria para esse mesmo processo. Definir uma meta significa comunicar a todos o que se deseja de um processo, isto é, para onde todos devem direcionar os seus esforços<sup>1</sup>.

As metas têm o objetivo de provocar iniciativas de melhoria de processos e de direcionar os esforços de todos na organização/processo para um nível esperado de desempenho. Entretanto, de acordo com a visão de quem define ou analisa uma meta, há a possibilidade de divergir quanto ao significado dessa meta frente aos objetivos estratégicos para desempenho do processo em análise. Por exemplo, esse nível de desempenho esperado, sinalizado pela meta definida, representa uma performance mínima a ser atingida para um desempenho competitivo ou efetivamente é um nível de desempenho "sonhado" para esse processo? É definido mais com o propósito de motivar os profissionais para um nível diferenciado de desempenho do que de gerar correções de rumo se não atingido?

Com a intenção de minimizar essas divergências de comunicação sinalizadas pelas metas, tem sido proposta a criação de metas em multiníveis<sup>12</sup>. Nessa abordagem é proposta a definição de metas em três diferentes níveis: desempenho mínimo, desempenho desejável e desempenho excelente. Desempenho mínimo representa a exigência mínima para o processo, abaixo da qual uma ação corretiva para o desvio de performance deve ser implantada. O desempenho desejável representaria o desempenho esperado para o processo em condições ideais de operação. A meta baseada em desempenho excelente, por sua vez, trabalha a questão de motivação das equipes visando sinalizar qual seria o estado da arte em termos de desempenho desse processo, situação "sonhada" na qual os ganhos de performance podem gerar diferencial importante ou ganhos significativos para a organização; esta meta excelente pode ser entendida e utilizada como objetivo formal para iniciativas/projetos de melhoria de processos.

## (2) Referenciais comparativos

Avaliar desempenho de um processo frente a uma meta internamente definida pode ser na maioria das vezes um padrão com certos riscos inerentes a serem considerados. Conceitos de excelência em gestão sinalizam para a necessidade de comparar o desempenho de processos frente a referenciais comparativos externos, provocando análise crítica desse desempenho com base em nível de competitividade do ambiente de concorrência. A principal vantagem dessa abordagem é evitar com que a organização entre em situação de "falso conforto" quando analisa seu desempenho e de seus processos frente a metas estabelecidas internamente e, por muitas vezes, definidas com base em padrão histórico de desempenho.

Mesmo que a tarefa de selecionar *benchmarks* de desempenho em níveis ideais de comparação não seja fácil, dar preferência por metas ou incluir *benchmarks* de desempenho de mercado na gestão de indicadores é uma prática de gestão essencial para a obtenção de melhores resultados organizacionais.

## (3) Benchmarking

A falta de um padrão internacional, ou mesmo nacional, dificulta a definição de metas ou objetivos para os Indicadores de Desempenho, assim como a prática de *benchmarking*, visto que um mesmo indicador pode diferir no modo de reportar os dados, na coleta dos mesmos e na metodologia utilizada para expressar o indicador (percentual ou números absolutos)<sup>13</sup>.

A participação em programas de comparação interlaboratorial de indicadores é uma forma eficaz de avaliar resultados frente à realidade do mercado. Especialmente quando é possível comparar desempenho frente a laboratórios similares e atuando no mesmo mercado (no mesmo país ou estado, que atendem ao mesmo tipo de público, de mesmo porte etc.). Com esses dados, o laboratório pode avaliar a capacidade dos seus processos e definir estratégias consistentes com a demanda do mercado<sup>14</sup>.

O Programa de Indicadores Laboratoriais desenvolvido em parceria pela ControlLab e pela Sociedade Brasileira de Medicina Laboratorial/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) disponibiliza desde 2006 um conjunto abrangente de indicadores demográficos de gestão de recursos, de desempenho de processos, relacionados às fases analítica, pré e pós-analítica e também ao posicionamento estratégico do laboratório. Atualmente contempla 61 indicadores contínuos, inclui também indicadores esporádicos (como o TAT explorado em 2012), enquetes e estudos de comportamento relacionados a processos monitorados por indicadores do programa<sup>15</sup>.

Alguns dos indicadores descritos ao longo deste capítulo são contemplados pelo programa.

# SISTEMA DE MEDIÇÃO DE DESEMPENHO NO LABORATÓRIO CLÍNICO

## INDICADORES DE DESEMPENHO E O LABORATÓRIO CLÍNICO

Avanços no conhecimento fisiopatológico e no desenvolvimento tecnológico causaram mudanças importantes na medicina laboratorial, nas últimas décadas. Estas resultaram em um aumento significativo no volume, da complexidade dos exames laboratoriais e em novas exigências clínicas que pressionaram os laboratórios clínicos a reduzir o tempo para liberação das análises, melhorar a qualidade analítica e reduzir seus custos<sup>16</sup>.

As inovações tecnológicas aumentaram significativamente a produtividade dos laboratórios clínicos, mas os serviços prestados estão se tornando comoditizados. Estes devem aumentar sua eficiência e reduzir custos, através de associações, parcerias, consolidação, integração e/ou terceirizações, criando valor e fornecendo conhecimento aos serviços de saúde<sup>17</sup>.

Esta é a chave para a sobrevivência desta especialidade, permitindo também maior segurança aos pacientes<sup>18</sup>. Quatro princípios devem nortear estas mudanças:

- O objetivo deve ser valorizar os pacientes e a saúde pública;
- Os laboratórios clínicos devem estar organizados ao redor de condições médicas e ciclos de atenção à saúde;
- Os resultados clínicos e econômicos devem ser medidos;
- A competição entre os laboratórios deve estar baseada em qualidade e valor ao paciente e não somente no custo por teste.

Há cerca de 40 anos, Lundberg definiu nove etapas no processo laboratorial: solicitação, coleta, identificação da amostra, transporte, separação, análise, liberação, interpretação e ação<sup>19</sup>.

Cada uma dessas etapas inclui várias atividades, sujeitas a erros e variações, que precisam ser medidas, a fim de garantir a qualidade e a efetividade dos serviços prestados<sup>20</sup>, conforme descrito na **figura 2**.

Os indicadores laboratoriais e as métricas para o controle do processo devem contemplar todas suas fases e atividades, com a definição de metas de desempenho toleráveis, desde a solicitação médica até a sua interpretação e resultado na conduta clínica<sup>21</sup>.

O Instituto de Medicina (*Institute of Medicine* - IOM) definiu a qualidade da atenção à saúde como "o grau em que os serviços de saúde aumentam a probabilidade de resultados de saúde desejados e são consistentes com o conhecimento profissional atual". Os indicadores da qualidade são ferramentas que permitem quantificar a qualidade de determinados aspectos da assistência, comparando-os com diferentes critérios<sup>22</sup>.



Figura 2: Fases do processo laboratorial

O Colégio Americano de Patologistas (CAP) foi responsável pelas primeiras experiências descritas com Indicadores na Medicina Laboratorial, através dos Programas Q-Probes e Q-Tracks<sup>23,24</sup>.

Os Indicadores de Qualidade são ferramentas imprescindíveis para a medida da qualidade e eficácia dos laboratórios e vêm sendo utilizados para a medida da qualidade da atenção à saúde e promoção de melhorias. Porém ainda são necessários padronização e consenso quanto aos indicadores que devam ser aplicados em cada etapa do processo<sup>25,26</sup>.

## SISTEMA DE MEDIÇÃO DE DESEMPENHO E A FASE ANALÍTICA DO LABORATÓRIO CLÍNICO

Todos os conceitos abordados até este momento podem ser aplicados ao monitoramento de desempenho de processos no laboratório clínico. Conforme já discutido e exemplificado no Capítulo V do Volume I dessa coleção<sup>1</sup>, dimensões como eficácia e eficiência de processos analíticos podem ser monitoradas por intermédio de indicadores e métricas baseados em objetivos de desempenho como qualidade, confiabilidade (prazo/tempo) e custos. Ampliando esta abordagem aos objetivos de desempenho descritos neste capítulo, é possível enriquecer as métricas de desempenho passíveis de serem utilizadas para monitorar a performance dos processos analíticos no laboratório. A **tabela 1** exemplifica algumas opções disponíveis para a fase analítica, de acordo com diferentes objetivos de desempenho.

Tabela 1: Exemplos de indicadores de desempenho para avaliação de processos analíticos no laboratório, de acordo com diferentes objetivos de desempenho	
Dimensão e Objetivo	Indicador e Métrica
Sustentabilidade Consumo de recursos natural - Água	Consumo de água por exame realizado (m/exame) Consumo de água por paciente atendido (m/paciente) Custo da água consumida por exame realizado (R\$ água/exame) Custo da água consumida por paciente atendido (R\$ água/paciente)
Sustentabilidade Consumo de recursos natural - Energia	Consumo de energia por exame realizado (KWh/exame) Consumo de energia por paciente atendido (KWh/paciente) Custo da energia consumida por exame realizado (R\$ energia/exame) Custo da energia consumida por paciente atendido (R\$ energia/paciente)
Sustentabilidade Consumo de recursos natural - Papel	Consumo de papel por exame realizado (folhas/exame) Consumo de papel por paciente atendido (folhas/paciente) Custo de papel consumida por exame realizado (R\$ papel/exame) Custo de papel consumido por paciente atendido (R\$ papel/paciente)
Sustentabilidade Geração de resíduos	Resíduo produzido por exame realizado (Kg/exame ou m <sup>3</sup> /exame) Resíduo produzido por paciente atendido (Kg/paciente ou m <sup>3</sup> /paciente)
Eficiência Recursos humanos Produtividade técnica	Exames realizados por funcionário (exames/funcionário) Exames realizados por hora de funcionário (exames/hora disponível)
Eficiência Recursos humanos Movimentação de pessoal	Movimentação de pessoal em ciclos de processos (metros percorridos/ciclo) Movimentação de pessoal em período pré-definido (metros percorridos/período)
Eficiência Utilização de TI Autoverificação e similar	Resultados liberados por autoverificação (%) Hemogramas liberados sem microscopia (%)
Eficiência Utilização de TI Interfaceamento	Indisponibilidade do sistema relativo ao tempo (% tempo) Episódios de queda do sistema (quantidade de episódios)
Eficiência Utilização infraestrutura Produtividade em área física	Exames realizados por área construída (exames/m <sup>2</sup> )
Eficiência Utilização de equipamento	Utilização de capacidade disponível em relação ao tempo (%) Indisponibilidade de equipamento em relação ao tempo (%) Manutenções corretivas frente manutenções preventivas (%)
Eficiência Agilidade do processo	Tempo médio de realização de exame (hor:aminuto)
Confiabilidade e eficácia Prazo de liberação de resultados	Laudos liberados com atraso (%) Laudos liberados no prazo prometido (%)
Flexibilidade e eficiência Tempo de setup	Tempo médio de setup (hor:aminuto) Tempo de setup frente ao tempo de utilização (%)
Flexibilidade e eficiência Incorporação de novos ensaios	Tempo para incorporação de novos ensaios (dias)
Eficiência Disponibilidade	Tempo de pré-processamento frente ao tempo de utilização (%)
Confiabilidade e eficácia Erro em laudo	Laudos retificados (%) Laudos incorretos (%)
Qualidade e eficácia Atendimento a especificações	Ensaio dentro da especificação de erro total (%) Ensaio dentro da especificação de erro aleatório (%) Ensaio dentro da especificação de erro sistemático (%)
Segurança Acidente de trabalho	Acidentes e trabalho frente à produção (acidentes/exames ou acidentes/hora)
Inovação Novos ensaios	Número de novos ensaios frente ao menu de ensaios realizados (%)

# PROPOSIÇÃO DE INDICADORES DE DESEMPENHO E MÉTRICAS DE CONTROLE DE PROCESSO ANALÍTICO

## INDICADORES RELATIVOS À UTILIZAÇÃO DE RECURSOS

O nível de otimização e racionalidade com que qualquer organização utiliza os recursos disponíveis em suas atividades sinaliza eficiência na gestão de seus processos. Essa gestão de recursos tem impacto direto em termos financeiros para o laboratório e também para outras partes, por exemplo, para a sociedade, quando tratamos de recursos naturais.

Os indicadores de sustentabilidade auxiliam os tomadores de decisão a avaliar os resultados práticos, resultantes das ações voltadas para este assunto no laboratório clínico. Com base nos resultados apontados por eles, os gestores laboratoriais planejam estratégias que favoreçam a melhoria do sistema<sup>27</sup>.

### Indicadores relacionados à utilização de recursos naturais

Sustentabilidade é uma temática cada vez mais alocada na pauta da gestão das organizações, principalmente pela crescente importância que tem recebido da sociedade. Sustentabilidade deve ser entendida como o equilíbrio nas ações atendendo simultaneamente a três perspectivas: financeira, social e ambiental. Segundo a ONU, sustentabilidade pode ser definida como "suprir as necessidades da atual geração, sem comprometer a capacidade das próximas gerações de atender às suas próprias necessidades". Ou seja, para assegurar o atendimento das necessidades das próximas gerações, deve-se utilizar de forma consciente e inteligente os recursos naturais, visto que estes são limitados e estão em nível decrescente de disponibilidade.

Indicadores podem ser utilizados para monitorar a utilização dos recursos pelo laboratório como um todo, ou somente pela fase analítica, que é o foco principal desta coleção. De forma global, três recursos poderiam ser monitorados: energia, água e papel<sup>27</sup>. Algumas sugestões:

**(A) Utilização de água:** Se possível, utilizar como dado relativo ao consumo de água uma fonte oficial, tal como descrição desse consumo na conta de água. Essa opção é interessante, pois padroniza a geração de dados para o indicador e viabiliza um dado abrangente a todas as alternativas de consumo de água pela área física em questão. Por outro, pode dificultar a análise em caso de estratificação do consumo entre diferentes seções de uma mesma área física. Uma prática adequada para consolidar esse indicador seria expressar os dados em termos de consumo efetivo de água (em m<sup>3</sup>, por exemplo), relativizando esse dado frente a um dado de produtividade no processo da área em questão como, por exemplo, o número de exames realizados, no caso do processo analítico. A [figura 3](#) exemplifica a consolidação da métrica a ser monitorada, com um exemplo prático.

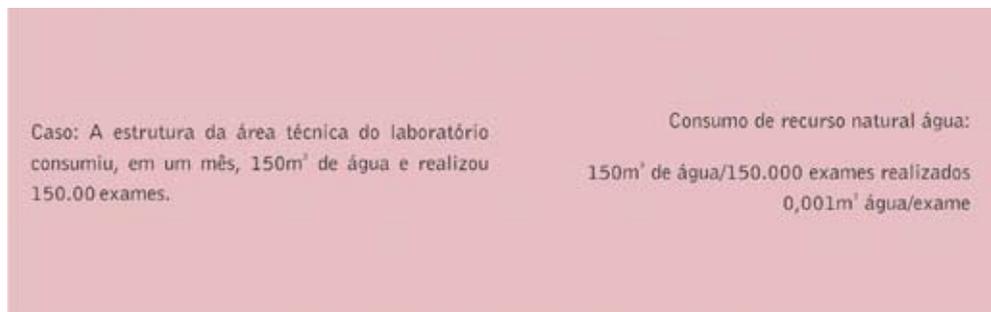


Figura 3: Exemplo de utilização do indicador de consumo de recurso natural - água

Conforme verificado no exemplo acima, a métrica final, de consumo por exame, pode expressar valores inexpressivos numericamente, o que pode se tornar pouco aprazível para monitoramento e como comunicação de desempenho; isso poderia ser contornado se utilizássemos uma unidade de medida baseada em partes por milhão, tal como a métrica-sigma<sup>28</sup>. Assim, no caso específico, poderíamos monitorar o consumo de água em m<sup>3</sup> consumidos por milhão de exames realizados.

De forma alternativa, poderíamos optar pelo controle de consumo de água em valores financeiros envolvidos, isto é, custo de água (R\$) por exame realizado. Entretanto, nesse caso, haveria o impacto de possíveis reajustes nos preços pagos pela água ao longo do tempo, o que poderia impactar de alguma forma na análise de longo prazo para esse indicador.

**(B) Utilização de energia:** aqui cabem as mesmas considerações feitas para o indicador de água, desde a preferência por utilização de dado expresso na respectiva conta de energia até a utilização preferencial de unidades de monitoramento relativas a consumo efetivo, por exemplo, KWh, também relativizando em termos de produção de exames. Também nesse caso uma opção seria o monitoramento em termos de R\$ consumidos com energia elétrica por exames realizados ou pacientes atendidos. A **figura 4** exemplifica a consolidação da métrica a ser monitorada, com um exemplo prático.

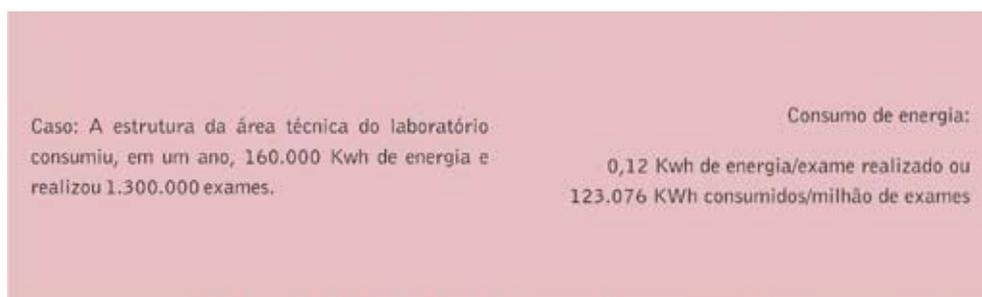


Figura 4: Exemplo de utilização do indicador de consumo de recurso natural - energia

**(C) Utilização de papel:** embora os processos nos laboratórios estejam cada vez mais automatizados e com menor utilização de papel, o consumo desses insumos ainda é uma realidade a ser trabalhada visando minimização de utilização de recursos naturais. O primeiro passo para a formatação desse indicador é definir quais tipos de insumos serão controlados; por exemplo: controlar somente folhas de laudos? Controlar todas as folhas A4 consumidas pelos processos técnicos? Ou qualquer insumo de papel utilizado nos processos da fase analítica? Na maioria dos laboratórios, os sistemas de controle de suprimentos podem fornecer esses dados. Tal como no caso da água e energia, também é interessante contextualizar esse consumo de papel com a produção do mesmo período (exames realizados, clientes atendidos etc.), por exemplo, folhas consumidas por exame realizado. A **figura 5** exemplifica a consolidação da métrica a ser monitorada, com um exemplo prático.

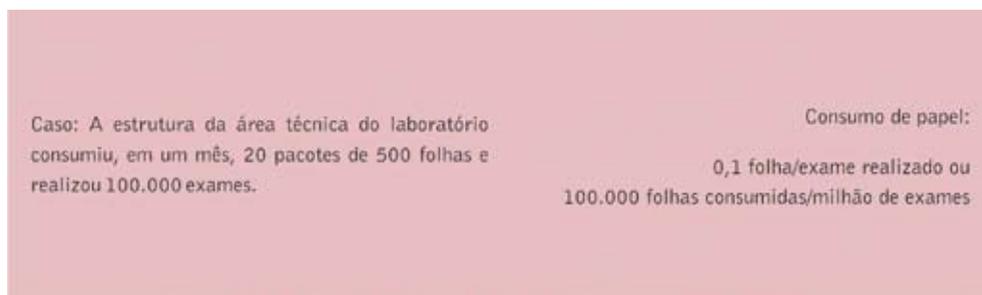


Figura 5: Exemplo de utilização do indicador de consumo de recurso natural - papel

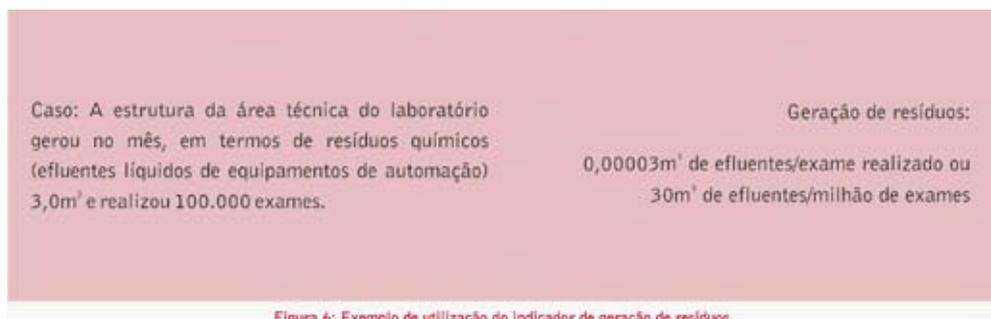
Para a definição de metas para esses indicadores, podem ser utilizados dados históricos e propostas reduções graduais para provocar iniciativas/ações de redução na utilização de recursos naturais, cuja efetividade será monitorada pelos indicadores descritos anteriormente.

A utilização de recursos naturais é comumente “monitorada” por áreas de Sustentabilidade e/ou Qualidade. Esse fato pode levar os leitores a questionarem a pertinência de esses indicadores terem sido sugeridos para o controle de desempenho de fase analítica. Entretanto, deve-se considerar que a fase analítica é uma das grandes responsáveis pelo consumo desses recursos naturais dentro dos laboratórios e modificações nesses processos podem ter impacto significativo nesses indicadores. Assim, o conhecimento sobre essas questões por parte dos gestores e a existência de metas de desempenho a serem alcançadas por essas áreas geram maior eficácia da gestão de consumo de recursos naturais, com ganhos financeiros para a organização e ganhos compartilhados, sociais e ambientais, para as demais partes interessadas.

Todos esses indicadores de utilização de recursos ambientais, que exploram outra dimensão de desempenho dos processos técnicos, podem ser extremamente úteis para os laboratórios, podendo ser catalisadores de ações importantes em termos de planejamento e gestão ambiental nesses processos, com nítidos ganhos em termos de sustentabilidade financeira do negócio e atendimento de requisitos sociais e ambientais de partes interessadas.

#### Indicadores relacionados à geração de resíduos

Um indicador relacionado à gestão ambiental que pode ser implantado nos laboratórios clínicos é a “geração de resíduos”. Nesse indicador é possível gerenciar, por exemplo, a quantidade de resíduos gerados pelos processos técnicos (de preferência estratificado pelo tipo de resíduo), também contextualizando em termos de produção de exames ou clientes atendidos. A geração de resíduos pode ser determinada em diferentes unidades de medida, dependendo inclusive do tipo de resíduo gerado; por exemplo, resíduos líquidos podem ser medidos em litros ou  $m^3$ ; resíduos sólidos podem ser medidos em kg. A **figura 6** exemplifica a consolidação da métrica a ser monitorada, com um exemplo prático.



#### Indicadores relacionados à utilização de recursos humanos

Embora os processos analíticos tenham se tornado cada vez mais automatizados ao longo das últimas décadas, a participação das pessoas continua sendo essencial para esses processos e o gerenciamento da utilização desses recursos humanos tem contribuição e impacto importante para a qualidade dos resultados laboratoriais e igualmente para a gestão financeira dos laboratórios. Utilizar profissionais e suas competências de forma exemplar e com eficiência/otimização é essencial para a competitividade em medicina laboratorial, como em outros mercados similares.

(A) **Produtividade técnica:** Um dos principais indicadores para monitorar a utilização de recursos humanos pelos processos técnicos. Como métrica pode-se utilizar o número de exames realizados por profissional atuante no processo. Adicionalmente, em laboratórios maiores, para facilitar a gestão desses recursos, este indicador pode ser estratificado pelas diferentes áreas do laboratório (microbiologia, imunoquímica etc.). Este indicador pode ainda ser obtido por horas de funcionário disponíveis, quando existem funcionários com diferentes cargas horárias, ou pode contabilizar o tempo disponível para a realização de um exame, conforme exemplo apresentado na [figura 7](#).

Vários podem ser os usos e aplicações gerenciais desse indicador. Com essa métrica é possível avaliar o grau de automação dos processos, o grau de contribuição do custo com pessoas nos exames realizados e outras análises críticas similares. Uma aplicação interessante para esse indicador é também a possibilidade de avaliar a efetividade de projetos de melhoria nos processos técnicos<sup>29</sup>.

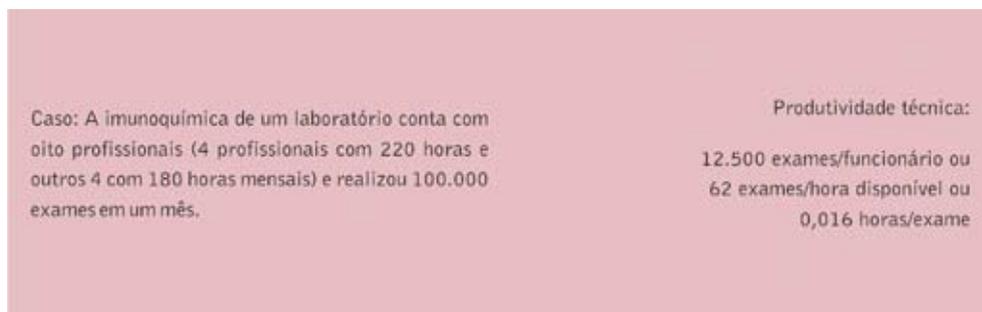


Figura 7: Exemplo de utilização do indicador de produtividade técnica

(B) **Movimentação de profissional técnico:** esta é uma métrica para avaliar o nível de eficiência de utilização dos recursos humanos na rotina e na estrutura física. A filosofia do *LeanThinking* (Mentalidade Enxuta) sinaliza para o fato de que a verdadeira e plena eficiência de um processo só é atingida quando se trabalha com desperdício zero. Mesmo que essa meta seja uma situação idealizada, a proposta do desperdício zero deve ser entendida como uma filosofia a ser seguida pelas organizações visando ao sucesso sustentável.

Shigeo relata sete principais desperdícios gerados na produção: estoque, superprodução, espera, processamento, transporte, movimentação e defeitos<sup>30</sup>. Entre essas grandes classes de perdas de eficiência, a redução na movimentação desnecessária de pessoas nos processos técnicos é uma oportunidade de melhoria para a maioria dos laboratórios. Neste momento de intensa evolução tecnológica e de intensa competitividade, as áreas técnicas de muitos laboratórios sofrem diversos ciclos de transformação estrutural com maior velocidade do que no passado, gerando também alterações de equipamentos, metodologias e processos de produção. Entretanto, muitas vezes o planejamento necessário para essas transformações não ocorre da forma mais adequada, comprometendo a distribuição de atividades e equipamentos na estrutura disponível. Essa adaptação da área disponível aos novos equipamentos e processos sem adequado planejamento com a visão dos sete desperdícios sinalizados pela filosofia *Lean* pode gerar uma perda de eficiência relacionada à movimentação desnecessária de pessoas durante a execução das rotinas técnicas.

Surge então uma ideia de indicador para avaliar o grau de eficiência com que os recursos humanos disponíveis para o processo técnicos estão sendo utilizados nos processos, principalmente considerando o *layout* da estrutura física e organização/padronização dos processos existentes frente aos princípios da filosofia *Lean*. Mas, como implantar esse indicador? Primeiramente deve-se encontrar um modelo que permita o acesso a uma medida relativa à movimentação dos profissionais durante o processo de trabalho. Evidentemente, essas medidas na maioria das vezes serão realizadas por amostragem, porém com dados que permitam um nível adequado de representatividade do processo

em avaliação, ao menos em seus momentos críticos de operação. Uma técnica interessante é a dos gráficos de *spaghetti*<sup>31</sup>. Este gráfico consiste basicamente de uma representação gráfica do *layout* existente no processo técnico avaliado, no qual é possível sinalizar as movimentações de pessoas durante ciclos de operação. Ele pode ser expresso em metros percorridos pelo profissional um ciclo de operação (um ciclo pode ser uma batelada padrão de amostras, por exemplo). A partir desses registros, obtêm-se a extensão do trajeto percorrido pelos profissionais a cada ciclo de operação. E este pode ser monitorado periodicamente para verificar a adequação do *layout* da área aos processos executados. A partir de análise crítica desses resultados é possível implementar iniciativas de melhoria nos respectivos processos e *layouts*.

A *figura 8* apresenta dois gráficos de *spaghetti*, com representação da movimentação de profissionais, antes e após uma ação de melhoria de processos/*layout*, com base na abordagem *Lean*, para as áreas de bioquímica, hematologia e coagulação, em projeto realizado no *Children's Hospital and Regional Medical Center*, em Seattle/Washington<sup>32</sup>.

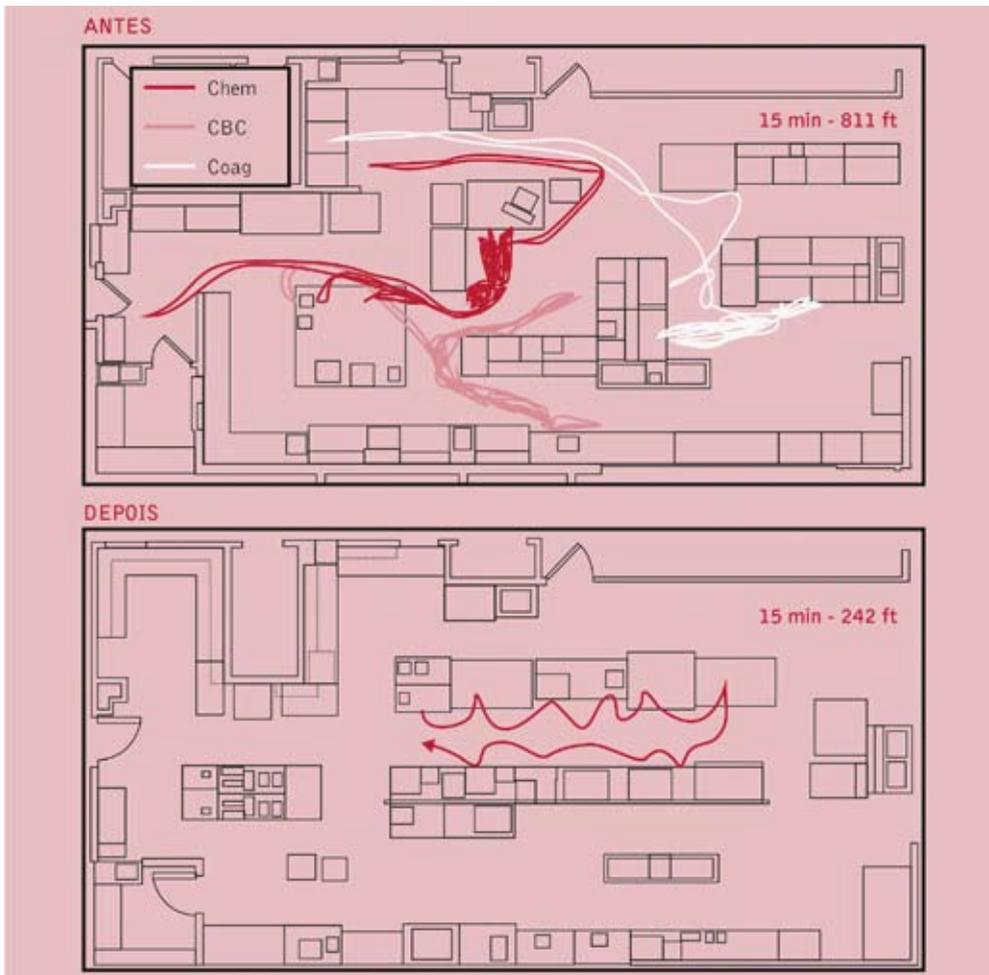


Figura 8: Gráficos de movimentação de colaboradores

## Indicadores relacionados à utilização de TI

Tecnologia da informação é um insumo indispensável e essencial para a competitividade de qualquer organização. Esse recurso é ainda mais importante para os processos da fase analítica.

**(A) Resultados liberados por autoverificação:** o processo de autoverificação de resultados representa a automatização do uso de conhecimento científico a ser utilizado no processo de análise e liberação de resultados laboratoriais. Essa utilização é implementada por intermédio de regras ou algoritmos de regras que são implementadas no sistema de informação laboratorial - SIL (ou via *middleware*), que passa a ter a capacidade de avaliar resultados e, quando aprovados com o uso das regras preestabelecidas, liberar diretamente esses resultados sem a necessidade de intervenção humana. O índice de resultados liberados por processo de autoverificação pode ser uma opção de métrica a ser monitorada pelo laboratório, pois apresenta o nível de eficiência desse processo de automação na liberação de resultados, que impacta, em última análise, em menor utilização de profissionais nessa atividade e confere agilidade à liberação de resultados.

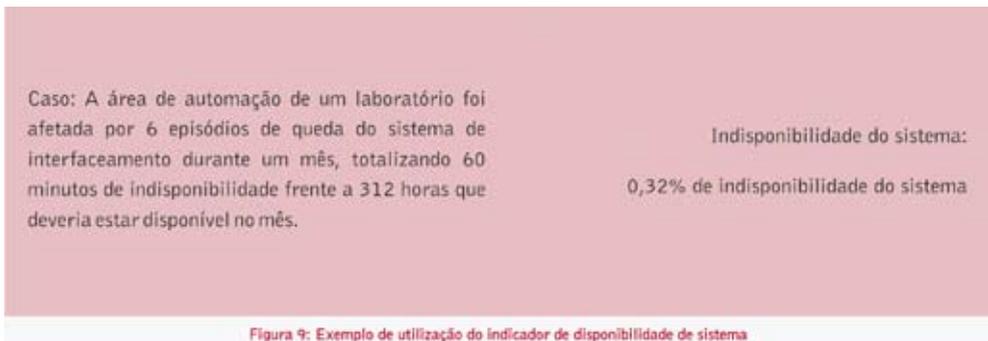
Para implantar esse indicador pode-se usar a relação entre o número de resultados liberados por autoverificação frente ao total de resultados liberados no período (Total = liberados por autoverificação + liberados por profissional).

A meta para esse indicador deve contemplar análise histórica de períodos imediatamente anteriores e considerar planejamento para períodos futuros de acordo com necessidades específicas projetadas pelo laboratório. Esse indicador pode ser utilizado pelo laboratório para sinalizar necessidade de ampliação dos algoritmos eletrônicos de liberação automática de resultados, em resposta a possíveis diminuições na parcela de resultados liberados por autoverificação, o que pode ocorrer por diferentes causas, entre elas: alteração da composição relativa de exames realizados pelo laboratório (inclusão de outros nichos de mercado/clientes, por exemplo, aumentando a demanda percentual de exames não incluídos nas regras de autoverificação) e/ou alteração no *status* clínico da população atendida (por exemplo, inclusão de clientes/amostras originados de serviços hospitalares, com diminuição percentual de clientes com resultados de exames dentro da normalidade).

Numa situação mais específica, na hematologia, pode-se implantar um indicador relacionado ao "Índice de hemogramas liberados sem necessidade de microscopia". Em processos automatizados, resultados com parâmetros dentro da normalidade, ou quando resultados anteriores assim permitirem, podem ser liberados sem necessidade de avaliação microscópica pelo profissional habilitado. O sucesso ou não da liberação de hemogramas automatizada aumenta ou reduz a agilidade na liberação de resultados, produtividade de pessoal técnico e custos de processo, entre outros; por tudo isso, esse indicador pode ser útil ao laboratório clínico.

**(B) Disponibilidade de sistema de interfaceamento:** possuir um sistema de interfaceamento de resultados já não é mais um diferencial para nenhum laboratório clínico, mas sim uma necessidade de processo. Em laboratórios de médio ou grande porte é praticamente impossível imaginar qualquer contingência à queda desse sistema que não seja uma redundância desse próprio sistema. Um breve período sem interfaceamento na maioria destes laboratórios pode implicar em possíveis atrasos no reporte de resultados, retrabalho e em custos não planejados. Diante desse cenário, a disponibilidade do sistema de interfaceamento é vital para os processos técnicos. Esta monitoração é comumente realizada pela área de TI ou pelo fornecedor do sistema, mas os resultados devem ser compartilhados com os demais gestores para que todos consigam identificar com clareza a importância e reais impactos dos eventos de indisponibilidade do sistema de interfaceamento.

Para essa métrica deve-se considerar o total de tempo sem interfaceamento frente ao tempo total do período avaliado, conforme **figura 9**. Pode-se avaliar o número de eventos de queda do sistema, contudo tal métrica não ajuda a determinar o impacto de forma clara como o tempo de queda.

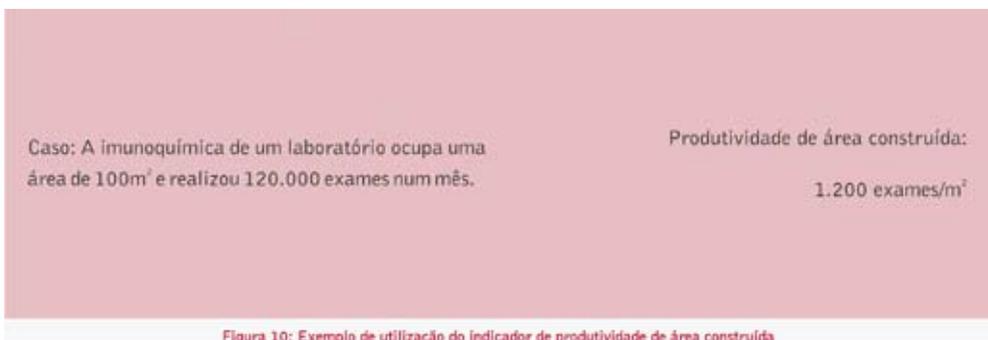


### Indicadores relacionados à utilização de infraestrutura

Atualmente, principalmente nos principais centros urbanos, a utilização de uma maior ou menor área construída por um negócio tem por vezes grande impacto em termos financeiros para o empreendimento comercial. Para um laboratório clínico, onde as margens são escassas e a competitividade de mercado é crescentemente mais intensa, os custos com infraestrutura não são desprezíveis e o aluguel do espaço físico onde são alocados os processos técnicos do laboratório (área técnica) pode ter impacto financeiro importante. Em razão desse contexto, a forma eficiente e otimizada com que os processos técnicos utilizam e exigem área física deve ser alvo de análise contínua dos gestores, o que justifica um indicador de produtividade de área construída.

**Produtividade de área construída:** Esse indicador pode ser obtido a partir do volume de exames realizados em relação à área física ocupada por uma determinada área técnica. Ele pode ser geral e estratificado para demonstrar a relação de ocupação e produtividade das áreas. A métrica proposta é exames por metro quadrado, conforme exemplo descrito na [figura 10](#).

Embora essa seja uma métrica muito interessante para os gestores do laboratório e possa representar um sinalizador para repensar o *layout* e até mesmo equipamentos de uma área técnica, a periodicidade de medição/análise dessa métrica não deve ser a mesma de outros indicadores discutidos neste capítulo (geralmente mensal), visto que, a menos que existam modificações importantes na área física desses processos técnicos, a métrica não deve variar por longos períodos de tempo. Entretanto, como métrica pontual, em momentos de redesenho de processos ou reforma de área física, constitui uma informação importante, principalmente se comparada com *benchmarks* de mercado do mesmo porte.



### Indicadores relacionados à utilização de equipamentos

Em processos cada vez mais automatizados, a gestão de equipamentos é vital para qualquer laboratório, independentemente do seu porte. Responsáveis quase que diretamente pela qualidade, pela velocidade e pelos custos técnicos envolvidos em processos da fase analítica, os sistemas automatizados devem ser utilizados com a eficiência que o recurso com tal importância estratégica exige. Em detrimento a indicadores classicamente utilizados na gestão de equipamentos, incluindo métricas de TPM (manutenção produtiva total) e outras métricas *Lean*, que poderiam ser consideradas complexas pela maioria dos laboratórios clínicos, a seguir são propostos três indicadores simples para implantação e monitoramento: disponibilidade, utilização e índice de manutenções corretivas.

**(A) Utilização de equipamentos:** equipamentos técnicos são recursos importantes para os processos e devem ser utilizados com a maior eficiência possível, otimizando os custos relacionados. Em muitas situações, porém, por razões de falhas de planejamento ou margem de segurança superdimensionada, a capacidade instalada é superior à necessidade dos laboratórios. Por isso uma métrica para monitorar o grau de adequação da demanda frente à capacidade instalada de equipamentos se justifica. Para isso, deve-se fazer uma relação entre número de exames realizados por determinado equipamento (ou pela soma de equipamentos de um processo técnico) com a capacidade nominal ou efetiva/real de processamento de exames desse mesmo equipamento (ou grupo de equipamentos), como exemplo apresentado na [figura 11](#).

A utilização dessa métrica como um indicador formal do sistema de medição de desempenho na gestão de eficiência dos processos da fase analítica dos laboratórios clínicos pode sinalizar importantes oportunidades de melhoria relacionada à utilização de equipamentos, podendo provocar possíveis iniciativas de alteração de sistemas automatizados, entre outros.

Caso: Um equipamento de bioquímica com capacidade para processar 850 exames por hora (determinada em estudo interno realizado pelo laboratório) permanece disponível por 7 horas diárias (já excluído o tempo necessário para atividades de calibração, manutenção e controle de qualidade) e realizou em um mês 92.500 exames em 26 dias de operação.	Capacidade de processamento: 7 horas x 26 dias x 850 exames/h = 154.700 exames/mês
	Utilização de equipamento: 59,8% da capacidade

Figura 11: Exemplo de utilização do indicador de utilização de equipamento

**(B) Disponibilidade de equipamentos:** Paralelamente ao índice de utilização dos sistemas automatizados, outra métrica importante poderia ser a questão do grau de disponibilidade desses sistemas. Essa métrica poderia, inclusive, ser utilizada para contextualizar o índice de utilização de equipamento, visto que a indisponibilidade de um equipamento tem impacto teórico no percentual de utilização dessa automação. Para implantar o índice de disponibilidade de um equipamento, é necessário relacionar o tempo total previsto para utilização desse equipamento e o tempo efetivo de disponibilidade para utilização desse instrumento no processo, como descrito na [figura 12](#).

Caso: Um equipamento cujo plano de uso seja de 7 horas diárias em um mês com 26 dias de trabalho, apresentou 8 eventos inesperados que resultaram em 10 horas de interrupção de operação, a serem somados a 20 horas de indisponibilidade prevista (manutenções diárias e preventivas pelo fornecedor).	Tempo de uso planejado: 7 horas x 26 dias = 182 horas
	Indisponibilidade de equipamento: 16,5% de indisponibilidade

Figura 12: Exemplo de utilização do indicador de disponibilidade de equipamento

(C) **Manutenções corretivas:** Interrupções de funcionamento inesperadas dos sistemas analíticos podem representar perdas importantes para os processos técnicos. A necessidade de manutenções corretivas, resultante dessas paradas não planejadas, relacionada às manutenções esperadas (preventivas), pode sinalizar para problemas crônicos com essas automações que devem ser solucionados para ampliar a eficiência na utilização de equipamentos pelos processos técnicos. Ou, por outro lado, pode sinalizar para um planejamento equivocado e insuficiente dos intervalos entre manutenções preventivas. Essa métrica pode ser estimada com uma relação entre o número de eventos de manutenção corretiva e o número de manutenções preventivas planejadas para o período. O índice ideal esperado para essa métrica é zero.

## INDICADORES RELATIVOS À VELOCIDADE/RAPIDEZ DE PROCESSO

Um processo deve ser capaz de responder aos requisitos dos clientes e demais partes interessadas com a velocidade/rapidez compatível com cada necessidade específica. Assim, os processos da fase analítica das demais fases devem ter a agilidade com uma de suas dimensões de desempenho a ser monitorada. A velocidade de processo para exames ambulatoriais é mais entendida como cumprimento de prazo acordado com o cliente. Entretanto, nos exames com maior caráter de urgência, hospitalares principalmente, a exigência quanto à velocidade dos processos analíticos é geralmente formalizada com especificações de tempo para entrega de resultados. Assim, uma métrica usualmente utilizada e monitorada para avaliar a velocidade de resposta dos processos é o TAT, *turnaround time*, também conhecido como tempo total de processo.

**TAT:** Em uma visão mais ampla da missão dos laboratórios clínicos, estes devem se preocupar em entregar o teste correto, para a situação clínica específica, para determinado paciente, que permita a interpretação adequada e ações específicas, dentro do tempo necessário.

O TAT é expresso em unidade de medida de tempo, normalmente em horas e minutos, para determinado exame e finalidade/público, como por exemplo, o tempo para liberação de marcadores cardíacos para pacientes do pronto socorro ou unidade de terapia intensiva.

Outro aspecto importante é a definição dos pontos de início e término do levantamento dos tempos do processo. O início pode ser considerado no pedido médico, na requisição do exame no sistema laboratorial, no recebimento da amostra no laboratório ou no setor analítico. O término do processo pode ser registrado na liberação do resultado no sistema, na impressão do laudo, na entrega do laudo ao paciente/médico ou na definição do procedimento médico a ser tomado com base no resultado laboratorial.

Este pode ser um indicador trabalhoso se medido manualmente, por isso uma opção válida pode ser o levantamento em períodos específicos e em exames mais representativos (pelo volume com que são requeridos, pela relevância do exame ou por uma seleção de exames com prazos de entrega distintos), como uma semana a cada semestre. Com o suporte da automação pelo sistema laboratorial, é possível levantar este indicador de forma contínua, contabilizar os tempos de cada etapa do processo e por grupos de exames específicos.

Vários pontos, para cada etapa do processo, podem ser também utilizados para a melhoria do TAT, com base no monitoramento deste indicador, tais como melhoria na requisição, coleta, transporte, acesso remoto, processos analíticos e entrega dos laudos<sup>33</sup>.

De forma geral, existem grandes diferenças entre as expectativas clínicas e laboratoriais para o TAT ideal, no qual a expectativa dos solicitantes é geralmente de um tempo menor do que o proposto pelos laboratórios. Notam-se também diferenças significativas entre os padrões nacionais para o tempo de liberação dos resultados, quando comparados a padrões americanos e europeus<sup>34,35</sup>.

Nos laboratórios brasileiros, é comum considerar aceitáveis prazos de até 2 horas entre o recebimento da amostra e a liberação do resultado no sistema laboratorial, enquanto nos laboratórios internacionais esse tempo tende a ser inferior a 60 minutos.

## INDICADORES RELATIVOS À FLEXIBILIDADE DE PROCESSO

A flexibilidade é uma dimensão e característica de processo ainda pouco estudada e valorizada pela maioria dos laboratórios clínicos. Entretanto, considerando a atual dinâmica competitiva do mercado de medicina laboratorial, flexibilidade nos processos analíticos pode se constituir em importante fator crítico de sucesso para os laboratórios. Várias podem ser as abordagens em termos de métricas para acessar o grau de flexibilidade dos atuais processos de um laboratório, entre as quais se podem citar: tempo de *setup* de equipamento e tempo de incorporação de novos ensaios.

(A) **Tempo de *setup* de equipamentos:** Conforme discutido para os indicadores de utilização de equipamentos, obter eficiência na utilização de recursos é essencial para a competitividade do negócio. Nos laboratórios, quando estamos falando de ensaios mais especializados e ainda realizados por equipamentos para ensaios dedicados (equipamentos que realizam um único ensaio em uma determinada configuração do equipamento, algo semelhante aos equipamentos “monocanais” de décadas passadas), podem-se enfrentar alguns desafios de tempo sem agregação de valor ou menor utilização efetiva do mesmo em razão de seu tempo de *setup*, isto é, tempo de preparação do equipamento para iniciar a realização de um novo tipo de processamento.

Em alguns casos, essa situação pode ser detectada no laboratório, por exemplo, para um equipamento de HPLC que é utilizado para realizar análises para diferentes hormônios esteróides, mas que necessita de um tempo de preparo entre diferentes grupos de analitos (necessidade de troca de coluna etc.). Se o laboratório entender como crítico para uma maior otimização do tempo de processo e/ou nível de disponibilidade do equipamento controlar esse tempo de *setup*, esse monitoramento pode ser implementado. Essa implantação é razoavelmente simples, visto que basta registrar o tempo consumido nos eventos de preparação de máquina e gerar uma métrica que pode ser em valor absoluto (tempo médio de *setup* no período) ou ser relativo (tempo total consumido por eventos de *setup* frente ao tempo total de utilização do equipamento no período, gerando um percentual de tempo consumido com atividade de *setup*). Essa métrica relativa ao tempo de *setup* pode dar uma estimativa do nível de flexibilidade de alguns processos técnicos específicos, como no caso descrito como exemplo, porém a contextualização dessa métrica deve ser restrita ao equipamento e a análises especificamente monitorados.

Extrapolando o conceito tradicional de *setup* utilizado e focando na utilização do equipamento, pode-se pensar no tempo consumido de qualquer equipamento analítico em atividades pré-processamento de bateladas, tais como manutenção, calibração e controle interno da qualidade, incluindo tempo de preparação ou tempo de *setup*. Assim, o indicador de tempo de *setup* com esse enfoque deixa de avaliar propriamente a dimensão flexibilidade e passa para o nível de utilização, disponibilidade ou mesmo tempo sem agregação de valor do processo técnico, como o exemplo apresentado na [figura 13](#).

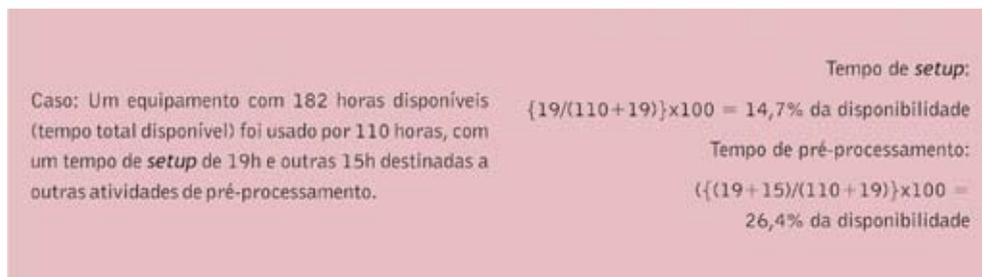
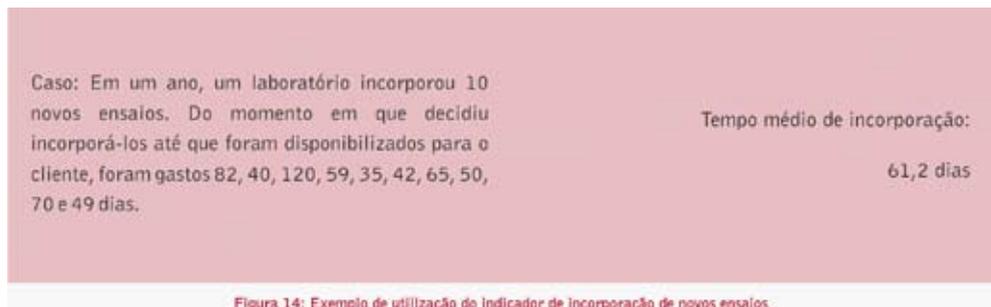


Figura 13: Exemplo de utilização do indicador de *setup* e pré-processamento

(B) **Tempo total para a incorporação de novo ensaio:** essa é uma métrica efetivamente melhor para demonstrar a flexibilidade dos processos técnicos e da gestão destes em termos de resposta a alterações de demanda e requisitos do mercado. Frequentemente os laboratórios em suas áreas técnicas são provocados com a necessidade de incorporar novos ensaios em seu menu disponibilizado a clientes; são várias as causas dessa requisição: necessidade de mercado/competitividade, aumento de demanda em ensaios até então enviados para laboratórios de apoio, ou ainda não realizados por baixa demanda, solicitação pelo serviço atendido pelo laboratório etc. A partir dessa solicitação, um processo interno se inicia até que, após uma sequência de atividades, esse ensaio possa ser efetivamente disponibilizado na rotina. Essa capacidade de atender à solicitação de inclusão de novos ensaios pode ser entendida como uma excelente métrica para avaliar a flexibilidade do laboratório em responder a modificações/movimentações do mercado. Como atividades críticas desse processo são realizadas pelos processos técnicos, tais como a validação analítica de desempenho, que aprova a performance do novo ensaio frente a especificações da qualidade previamente definidas, essa informação pode ser monitorada como indicador de fase analítica do laboratório. A métrica desse indicador pode ser implementada como tempo médio para incorporação de novos ensaios, como exemplificado na [figura 14](#).



## INDICADORES RELATIVOS AO CUSTO DE PROCESSO

A dimensão custo sempre foi e será uma importante dimensão a ser monitorada em qualquer processo. Nos processos da fase analítica do laboratório clínico, essa importância é ainda maior, visto o impacto dos custos técnicos na composição do custo total nessas organizações. Dois importantes indicadores e de fácil implantação para avaliar a dimensão custo já foram apresentados no primeiro volume desta coleção<sup>1</sup>. Estes indicadores são: “Perdas de Insumos” e “Índice Custo/Receita”.

## INDICADORES RELATIVOS À CONFIABILIDADE DE PROCESSO

A confiabilidade de um processo pode ser entendida como o nível de segurança que o laboratório tem de que os serviços e/ou produtos gerados por um processo atenderão aos requisitos esperados/planejados.

Nesse sentido pode-se considerar o prazo de entrega de resultados, uma preocupação comum do cliente e fator de competitividade para os laboratórios no mercado. No primeiro volume desta coleção foi apresentada uma proposta de indicador relativo à “Entrega de Resultados no Prazo”<sup>1</sup>. No texto dessa referência são consideradas abordagens distintas inclusive para exames ambulatoriais e hospitalares/urgentes. Ainda para avaliar a confiabilidade, uma métrica válida refere-se ao controle de resultados retificados.

Resultados Retificados: a RDC nº 302/2005<sup>36</sup>, que dispõe o regulamento técnico para funcionamento de laboratórios clínicos, prevê a necessidade de retificação de laudos, conforme o item abaixo:

*6.3.8.1 Caso haja necessidade de retificação em qualquer dado constante do laudo já emitido, a mesma deverá ser feita em um novo laudo onde fica clara a retificação realizada.*

A utilização dessa informação, com a quantidade de pacientes que tiveram laudos retificados em função da quantidade de pacientes atendidos em determinado período, permite a avaliação da confiabilidade dos resultados emitidos pelo laboratório.

Esse indicador está relacionado ao descrito a seguir, que avalia o índice de liberação de laudos incorretos, com o agravante que o indicador de laudos retificados contempla resultados de exames que já haviam sido emitidos e necessitaram da correção posterior.

## INDICADORES RELATIVOS À QUALIDADE DE PROCESSO

A qualidade de um processo representa o nível de eficácia obtida com relação ao atendimento aos requisitos exigidos/preestabelecidos. Nesse caso, avalia-se a fidedignidade dos resultados, isto é, o quanto estes são confiáveis para serem utilizados pelos médicos para a tomada de decisão clínica. No primeiro volume desta coleção<sup>1</sup> foram apresentadas algumas propostas de indicadores diretamente relacionados com duas dimensões de erros analíticos: sistemáticos e aleatórios (randômicos). Isto é, por intermédio de indicadores que monitoram o erro sistemático, é possível avaliar o nível de inexatidão do resultado laboratorial; e, por intermédio de indicadores que monitoram o erro aleatório avalia-se o nível de imprecisão do resultado. Os indicadores de imprecisão geralmente têm origem no programa de controle interno da qualidade, enquanto os indicadores de inexatidão são viabilizados a partir dos dados de ensaios de proficiência ou outras práticas alternativas com finalidade similar.

Outros indicadores também podem ser propostos, de forma mais sistêmica em termos de eficácia do processo quanto à dimensão da qualidade dos resultados laboratoriais.

**(A) Laudos incorretos:** monitorar a liberação de laudos incorretos e sua incidência deve, sem dúvida alguma, ser uma prática de qualquer laboratório. Mesmo que a fase analítica seja atualmente a fase do processo laboratorial onde menos se espera contribuições para erros em laudos, em razão do controle envolvido nessa etapa, os possíveis erros devem ser prontamente identificados e seguidos de ações corretivas correspondentes e eficazes. Isso porque os erros laboratoriais ainda são claramente subidentificados e sua correta identificação é ainda um grande desafio. Em muitas situações, tanto o médico quanto o próprio paciente contatam o laboratório informando possível incorreção nos resultados liberados; entretanto, após investigação, nem sempre é possível concluir se é efetivamente um resultado incorreto. Por outro lado, alguns resultados incorretos podem ser liberados pelo laboratório e não serem identificados como tal internamente no laboratório ou pelo médico. Isso porque o processo de identificação de possíveis erros pelos médicos está relacionado com uma série de dados e comparações, que incluem, entre elas, resultados anteriores do paciente, *status* clínico do paciente etc. E, quando essas comparações não estão disponíveis ou não são tão discrepantes, o médico pode não identificar como um erro e isso pode causar diferentes níveis de consequências ao paciente. Assim, geralmente a identificação de erros laboratoriais, detectada através da notificação pelo médico e/ou paciente, é a “ponta de um iceberg”, onde cada caso deve ser exaustivamente investigado para detectar possíveis problemas relacionados, com maior efetividade na diminuição de possíveis recorrências.

Além da investigação caso a caso, uma boa prática é acompanhar a incidências desses casos por indicadores. Na fase analítica, é possível montar, por exemplo, um indicador com laudos incorretos liberados em decorrência de erros analíticos. Para uma maior efetividade, uma ideia a ser considerada seria a de estratificar esse indicador em vários indicadores, um para cada processo técnico (imunquímica, hematologia, microbiologia etc.); essa estratificação poderia apoiar na investigação de causas e dar uma maior efetividade na redução destes desafios analíticos.

Um cuidado especial com relação a esse indicador é definir claramente o que considerar como um resultado incorreto. Toda a manifestação médica ou de cliente nesse sentido é uma excelente oportunidade de investigação, embora nem sempre seja pertinente. Assim, uma boa prática é incluir como uma efetiva ocorrência de erro no indicador os casos onde após investigação for comprovado o erro analítico. A esses erros devem ser somados também os que foram identificados pelo laboratório e após a entrega do laudo para cliente e/ou médico (inclusive aqueles cuja ação do laboratório conseguiu minimizar ou evitar impactos indesejados para o paciente). Outro paradigma que deve ser evitado é quanto ao conceito historicamente impregnado de que os erros analíticos seriam somente os que afetaram o resultado inserido no laudo. Na verdade, todas as informações incorretas em laudo e que podem prejudicar a interpretação médica devem ser entendidos como viabilizadoras de um "laudo incorreto". Assim, intervalos de referência incorretos, por exemplo, também podem, em teoria, ser considerados como laudos incorretos.

Para implantar esse indicador, pode-se considerar como métrica o número de resultados incorretos liberados por período de tempo frente ao volume total de resultados liberados, geralmente em período mensal.

**(B) Ensaio fora das especificações:** Em termos analíticos, o que define um resultado com inadequada utilidade médica é ser gerado a partir de um ensaio laboratorial cujos níveis de erros sistemáticos e aleatórios somados excedem a especificação de desempenho preestabelecida. Especificação de desempenho ou especificação da qualidade pode ser traduzida como o maior nível de erro que pode ser inserido em um resultado laboratorial sem que isso comprometa a decisão médica correspondente<sup>37</sup>. Como o erro total de um ensaio, que deve ser comparado com a especificação da qualidade correspondente, é a composição dos seus erros sistemáticos e aleatórios e estes podem ser monitorados via ensaios de proficiência e controle interno, pode-se pensar em monitorar o atendimento das especificações de desempenho ao longo do tempo, evidenciando quando possíveis desvios em termos de imprecisão e/ou exatidão atingem níveis de impacto à decisão médica.

Para implantar esse indicador basta periodicamente avaliar os dados recentes de imprecisão e inexatidão e calcular o erro total de ensaios, por intermédio do somatório desses erros. Para esse cálculo, pode-se utilizar a fórmula:  $ET = z \cdot EA + ES$ ; onde: ET é o erro total, EA é o erro aleatório obtido pelo coeficiente de variação no controle interno, ES é o erro sistemático calculado a partir do erro médio relativo obtido no ensaio de proficiência e z o fator relativo ao nível de confiança desejado. De posse desses dados, é possível calcular o percentual de ensaios dentro das especificações correspondentes no período. Esse período de análise, a frequência de monitoramento do indicador, pode ser trimestral ou superior, dependendo da realização dos ensaios de proficiência ou comparação alternativa equivalente, de forma a permitir que todos os ensaios analíticos do processo possam ser incluídos no indicador.

O Capítulo V do Volume I desta coleção<sup>1</sup> descreve indicadores separados para imprecisão (erro aleatório) e inexatidão (erro sistemático). O indicador aqui proposto é especialmente útil para aqueles que adotam especificação de erro total e promove o equilíbrio das duas componentes de erro, sem definir especificações da qualidade distintas para cada componente de erro.

## INDICADORES RELATIVOS À SEGURANÇA DE PROCESSO

Deve ser uma atenção de qualquer sistema de gestão de um laboratório clínico à questão da segurança dos processos, tanto visando à segurança do cliente/paciente quanto para os profissionais do próprio laboratório.

**(A) Acidentes de trabalho:** Acidentes de trabalho são eventos altamente indesejados em qualquer organização. Entretanto, mesmo que com todo o planejamento, capacitação, condições de segurança e equipamentos de segurança, ocorrências nesse sentido podem ser identificadas e devem ser investigadas de forma exemplar para viabilizar ações corretivas eficazes e minimizar (idealmente excluir) a probabilidade de recorrências. Mesmo que esse indicador seja monitorado e gerenciado de forma sistêmica para área de segurança do trabalho dos laboratórios, há sempre alguma ocorrência e oportunidades de melhoria e comumente não se verifica um indicador estratificado por área, que relacione a incidência de acidentes relacionados diretamente aos processos analíticos. Essa métrica pode dar aos gestores técnicos um bom indicador relativo à segurança dos processos analíticos. Indiretamente, essa métrica pode apresentar considerações importantes, como a necessidade de intervenção do operador no processo analítico, geralmente um índice diametralmente oposto ao nível de automação destes processos.

Para implementar esse indicador, pode-se definir uma métrica que contextualize o número de acidentes de trabalho ocorridos em um período frente à produção do laboratório no mesmo intervalo de tempo (número de exames, por exemplo; ou ainda utilizar horas de trabalho efetivas, somatório de todas as horas de todos os profissionais que atuam nessa área técnica).

**(B) Eventos relacionados à segurança do paciente:** As boas práticas de gestão recomendam que o laboratório clínico implante e gerencie um sistema de gestão de segurança do paciente<sup>38</sup>. Nesse sistema de gestão da segurança do paciente uma das formas de prevenção previstas deve ser o registro/notificação de qualquer evento que sinalize para impacto à segurança do paciente<sup>39</sup>. O número de eventos registrados nessa notificação de riscos ao paciente pode ser monitorado por intermédio de indicador específico. Para implantar essa métrica basta computar o número de eventos registrados durante o período e relativizá-lo aos dados da produção do laboratório; por exemplo, poderia ser utilizado o número de clientes atendidos pelo laboratório no mesmo período.

## INDICADORES RELATIVOS À INOVAÇÃO

A melhoria contínua dos processos é a base de qualquer sistema de gestão. Entretanto, no modelo competitivo atual, melhoria contínua não é suficiente para garantir uma posição diferenciada e competitiva frente aos demais *players* no mercado. Nesse contexto, inovar é uma necessidade, tanto em serviços, quanto em processos e produtos. Na visão dos processos analíticos, buscar novas ideias e inovar em processos, tecnologia e, em última análise, disponibilizar novos produtos é cada vez mais um requisito para os melhores laboratórios.

**(A) Novos ensaios incorporados à rotina:** Embora nem só a partir de inovação novos ensaios possam ser disponibilizados no portfólio de um laboratório, o crescimento e atualização do menu de exames de um laboratório é um bom indicador de pensamento inovador ou ao menos de atualização científica/tecnológica e contínua análise crítica dos processos internos frente ao mercado. Assim, indicador relacionado à incorporação de novos ensaios na rotina do laboratório pode ser obtido a partir do número de ensaios incorporados no período frente ao número de ensaios já existentes no laboratório até então (figura 15).

Para definir uma meta para esse indicador, o laboratório deve avaliar a sua estratégia de negócio, além da infraestrutura e investimento disponível para pesquisa e desenvolvimento.

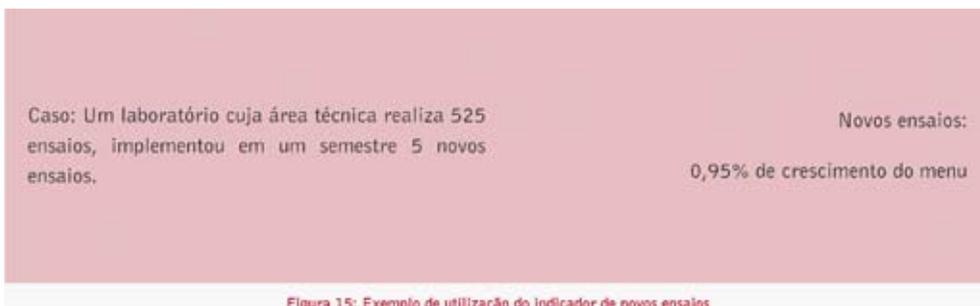


Figura 15: Exemplo de utilização do indicador de novos ensaios

## CONCLUSÃO

O processo de tomada de decisão em qualquer organização deve ser baseado em fatos e dados, isto é, sedimentado em evidências confiáveis que minimizem os riscos de uma avaliação equivocada referente ao desempenho da organização e seus processos.

Mais do que permitir identificar e tratar eventuais desvios de desempenho de processos, os indicadores e métricas de desempenho de processos devem provocar a melhoria contínua destes, consolidando o caminho da organização para novos patamares de excelência de desempenho, respaldada por atendimento adequado e por vezes superando as expectativas de clientes e demais partes interessadas, conferindo à organização diferenciais competitivos importantes no mercado.

No laboratório clínico essa realidade não é diferente. O desempenho dos processos analíticos é essencial para o atendimento dos requisitos dos clientes/pacientes, das demais partes interessadas, e para garantir a competitividade do laboratório nesse mercado a cada dia mais competitivo e consolidado.

Sistemas de medição de desempenho adequadamente planejados e gerenciados ainda não são uma ocorrência frequente nos laboratórios clínicos brasileiros. Entretanto, essa realidade está em fase de transformação. A análise de desempenho está na pauta do mercado de saúde nesse momento. Impulsionada pelo crescimento do movimento de acreditação e certificação de sistemas de gestão em nosso mercado e por novas legislações, a implantação de sistemas de medição de desempenho está passando a ser essencial e exigência para todos os *players* do sistema de saúde suplementar, entre eles os laboratórios clínicos.

Desafio maior está ainda no alinhamento estratégico dos sistemas de medição de desempenho. Indicadores de desempenho implantados sem o devido planejamento e padronização, bem como sem o adequado alinhamento com os objetivos estratégicos da organização, podem levar o laboratório apenas a monitorar o desempenho de processos de forma isolada, subutilizando os resultados e ganhos em termos corporativos.

Em termos de indicadores de desempenho, grandes desafios ainda estão relacionados à padronização, manutenção/continuidade da prática, definição e atualização de metas, seleção de referenciais comparativos, avaliação/análise crítica e ações decorrentes.

Entre as principais variáveis que interferem no processo de implantação de um sistema de medição de desempenho podemos citar a estratégia do negócio, porte da organização e recursos disponíveis, nível de conhecimento em gestão e disponibilidade de sistemas informatizados para análise de desempenho.

O laboratório clínico tem um papel essencial no sistema de saúde. A maioria das decisões médicas é tomada utilizando as informações fornecidas pelos processos laboratoriais. Gerenciar adequadamente esses processos é vital para a segurança do paciente. Um sistema de indicadores adequadamente definido, padronizado e constantemente monitorado é o maior aliado nesse desafio diário que é gerenciar processos em um laboratório<sup>1</sup>.

Internamente, um sistema de medição, estruturado de forma adequada através de indicadores, viabiliza o alinhamento entre os recursos disponíveis e a estratégia da organização. Processo é a “ponte” entre a estratégia da organização e os recursos que esta dispõe (pessoas, equipamentos, tecnologia, recursos intangíveis). Assim, esse alinhamento entre a utilização de recursos e a consecução das estratégias é realizado por processos eficazes, o que deve ser monitorado por um sistema de medição estruturado. Medir é uma das formas de influenciar o comportamento das equipes e alinhar as pessoas aos objetivos e metas da organização. Medir é a forma para identificar ineficiência na alocação de recursos e na utilização destes pelos processos. Medir é a única forma de assegurar com que a empresa inteira esteja alinhada às estratégias e voltada para o cliente e demais partes interessadas<sup>1</sup>.

Implantar um sistema de medição não é tarefa simples, porém está ao alcance de todos. Existem muitas oportunidades de *benchmarking* nesse sentido, com organizações e casos de sucesso que podem servir de modelo para iniciar o seu laboratório no caminho da segurança na tomada de decisão. Comece de forma simples e alinhada às suas necessidades e estrutura atual. E, mais do que tudo: decida o que realmente precisa ser medido no seu caso para suportar a tomada de decisão no laboratório.

Esperamos que este texto possa ser um apoio para o início dessa caminhada, ou um insumo para análise crítica e para o refinamento das práticas de gestão relacionadas ao sistema de medição atualmente implantado no seu laboratório.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BERLITZ, FA; HAUSSEN, ML. Capítulo 5 – Indicadores de desempenho da fase analítica. "In" Oliveira, CA; Mendes, ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. Volume I. 1ª edição. Rio de Janeiro: ControlLab. 2010. p. 119-143. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 7 de maio de 2012.
2. AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR – ANS. Resolução Normativa - RN N° 275. 1º DE NOVEMBRO DE 2011. Dispõe sobre a Instituição do Programa de Monitoramento da Qualidade dos Prestadores de Serviços na Saúde Suplementar - QUALISS. Disponível em: [http://www.ans.gov.br/index2.php?option=com\\_legislacao&view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=1875](http://www.ans.gov.br/index2.php?option=com_legislacao&view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=1875). Acesso em 07 de maio de 2012.
3. CÔRREA, H L; CORREA, CA. Administração de Produção e Operações. São Paulo, Atlas, 2005.
4. SLACK ET AL. Administração da Produção. São Paulo: Atlas, 1997.
5. KAPLAN, RS; NORTON, DR. Using The Balance Scorecard as a Strategic Management System. Boston: Harvard Business Review, jan-feb, 1996.
6. CAMPOS, VF. Gerenciamento pelas Diretrizes. Belo Horizonte: Fundação Christiano Ottoni, 1997.
7. FUNDAÇÃO PARA O PRÊMIO NACIONAL DA QUALIDADE. Planejamento do Sistema de Medição do Desempenho: Relatório do Comitê Temático. São Paulo: Fundação para o Prêmio Nacional da Qualidade, 2002.
8. FUNDAÇÃO PARA O PRÊMIO NACIONAL DA QUALIDADE. Conceitos fundamentais da excelência em gestão. São Paulo: Fundação para o Prêmio Nacional da Qualidade, 2006.
9. SLACK, N. Vantagem Competitiva em Manufatura. Ed. Atlas, São Paulo, 1993.
10. BOLWIJN, P. T.; KUMPE, T. Manufacturing in the 1990's – productivity, flexibility and innovation. Long Range Planning, Great Britan, v.23, n. 4, p. 44-57, 1990.
11. DELLARETTI FILHO, O.; DRUMOND, F. B. Itens de controle e avaliação de processos. Belo Horizonte: Fundação Cristiano Ottoni, 1994.
12. BERLITZ, F. A.; GHANEM FILHO, O. A.; BLOEMER, M.; SARY, P. Integrated quality management system in the clinical laboratory: aligning different quality standards and Six Sigma principles. AACC Annual Meeting. LA, CA - US. June 2012. Abstract E-32.
13. VIEIRA, K. F. et al. A utilidade dos indicadores da qualidade no gerenciamento de laboratórios clínicos. J. Bras. Patol. Med. Lab., Jun 2011, vol.47, n. 3, p.201-210.
14. Galoro CAO, Mendes ME, Burattini MN. Applicability and potential benefits of benchmarking in Brazilian clinical laboratory services. BIJ. 2009;16(6):817-30.
15. Programa de Indicadores Laboratoriais. Disponível em: <http://www.controllab.com.br/servicos/indic.htm>. Acesso em: 08 de Julho de 2012.
16. PLEBANI, M. (2010). Foreword. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 48: 901.
17. BOSSUYT, X., K.; VERWEIRE, et al. (2007). "Laboratory Medicine: Challenges and Opportunities." Clinical Chemistry 53(10): 1730-1733.
18. PLEBANI, M. (2007). "Laboratory Medicine: Value for Patients Is the Goal." Clinical Chemistry 53(10): 1873-1874.
19. LUNDBERG, G. D. (1981). "Acting on Significant Laboratory Results." JAMA: The Journal of the American Medical Association 245(17): 1762-1763.
20. PLEBANI, M., F.; CERIOTTI, et al. (2006). Laboratory network of excellence: enhancing patient safety and service effectiveness. Clinical Chemical Laboratory Medicine. 44: 150.
21. PLEBANI, M.; LIPPI, G. (2011). Closing the brain-to-brain loop in laboratory testing. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 49: 1131.

22. SHAHANGIAN, S.; SNYDER, S.R. (2009). "Laboratory Medicine Quality Indicators." *American Journal of Clinical Pathology* 131(3): 418-431.
23. SCHIFMAN RB; ZARBO RJ (1996). "Q-Probes: a College of American Pathologists benchmarking program for quality management in pathology and laboratory medicine." *Adv Pathol* 9: 83-119.
24. ZARBO, R. J.; JONES, B. A. et al. (2002). "Q-Tracks." *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 126(9): 1036-1044.
25. PLEBANI, M., L. et al. (2011). "Quality indicators for laboratory diagnostics: consensus is needed." *Annals of Clinical Biochemistry* 48(5): 479.
26. SCIACOVELLI, L., M. et al. (2011). Quality Indicators in Laboratory Medicine: from theory to practice. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 49: 835.
27. ULIANI, C. D. et al. Indicadores de sustentabilidade em medicina laboratorial. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, Jun 2011, vol. 47, n. 3, p. 233-239.
28. BERLITZ, F.; HAUSSEN, M. Seis sigma no laboratório clínico: impacto na gestão de performance analítica dos processos técnicos. *J Bras Patol Med Lab*. 2005; v. 41; n. 5; p. 301-12.
29. BERLITZ, F. Análise crítica de experiência com redesenho de processos em um laboratório clínico. *J. Bras. Patol. Med. Lab*. 2011; v. 47; no. 3; Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1676-24442011000300009&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442011000300009&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 08 de Julho de 2012.
30. SHINGO, S. O Sistema Toyota de Produção: do ponto de vista da engenharia de produção. 2.ed. Porto Alegre: Bookman, 1996.
31. INSTITUTE FOR INNOVATION AND IMPROVEMENT – NHS. Spaghetti Diagram. Disponível em: [http://www.institute.nhs.uk/quality\\_and\\_service\\_improvement\\_tools/quality\\_and\\_service\\_improvement\\_tools/process\\_mapping\\_-\\_spaghetti\\_diagram.html](http://www.institute.nhs.uk/quality_and_service_improvement_tools/quality_and_service_improvement_tools/process_mapping_-_spaghetti_diagram.html). Acesso em: 08 de julho de 2012.
32. HAGAN, P.J.; AXELROD, S.S. The Toyota Way at Seattle Children's. Disponível em: <http://www.shsmd.org/shsmd/files/2006AnnualConference/handouts/F27.pdf>. Acesso em: 08 de Julho de 2012.
33. HAWKINS, R. C. (2007). "Laboratory turnaround time." *Clin Biochem Rev* 28(4): 179-194.
34. STEINDEL, S.J.; HOWANITZ, P.J. Physician Satisfaction and Emergency Department Laboratory Test Turnaround Time Observations Based on College of American Pathologists Q-Probes Studies *Arch Pathol Lab Med*. Vol 125, July 2001.
35. HAWKINS, R. C. Laboratory Turnaround Time. *Clin Biochem Rev*. Vol 28 November 2007.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 302, de 13 de outubro de 2005. Dispõe sobre Regulamento Técnico para funcionamento de laboratórios Clínicos. *Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília*, 14 out. 2005.
37. BERLITZ, F.; OLIVEIRA, C. Especificações da Qualidade. In: Oliveira CA, Mendes ME (Org.). *Gestão da Fase Analítica do Laboratório: como assegurar a qualidade na prática*. Rio de Janeiro: ControlLab, 2011. p. 11-46. Disponível em: <http://www.controllab.com.br>. Acesso em 10 de julho de 2012.
38. Norma PALC – Versão 2010. Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos. SBPC/ML. AMB. Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/320110223102945.pdf>. Acesso em 10 de julho de 2012.
39. BERLITZ, F.; BLOEMER, M. Planejamento e implantação de um sistema de gestão de riscos e segurança do paciente. Tema livre 141. 46º Congresso Brasileiro de Patologia Clínica. Salvador, BA. Setembro de 2012.

ISBN 978-85-63896-04-9



9 788563 896049

**Control Lab**

Endereço: Rua Ana Neri, 416 - 20911-442 - Rio de Janeiro - RJ  
Telefone: (21)3891-9900 Fax: (21)3891-9901  
Email: [contato@controlab.com.br](mailto:contato@controlab.com.br)  
Site: [www.controlab.com.br](http://www.controlab.com.br)