

RECOMENDAÇÕES DA
Sociedade Brasileira
de Patologia Clínica/
Medicina Laboratorial
(SBPC/ML):

INOVAÇÃO NO
LABORATÓRIO CLÍNICO

Recomendações da
Sociedade Brasileira
de Patologia Clínica/
Medicina Laboratorial
(SBPC/ML)
**Inovação no
laboratório clínico**

É proibida a comercialização deste livro.

Recomendações da
Sociedade Brasileira
de Patologia Clínica/
Medicina Laboratorial
(SBPC/ML)

**Inovação no
laboratório clínico**



Copyright © 2019 Editora Manole Ltda., por meio de contrato com a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML)

Copyright © Logotipo: Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML)

Minha editora é um selo editorial Manole

Capa: Sopros Design

Projeto gráfico: Vivian Valli

Diagramação: Dília Editorial

Coordenação Editorial: Dília Editorial

**CIP-Brasil. Catalogação na Publicação
Sindicato Nacional dos Editores de livros, RJ**

R248

Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) : inovação no laboratório clínico / organizadores Nairo Massakazu Sumita ... [et al.]. - 1. ed. - Barueri [SP] : Manole, 2019.

464 p. : il. ; 24 cm.

Inclui bibliografia

ISBN 9788578683863

1. Diagnóstico de laboratório. I. Sumita, Nairo Massakazu.

19-58398

CDD: 616.0756

CDU: 616-074

Vanessa Mafrá Xavier Salgado - Bibliotecária - CRB-7/6644

16/07/2019

19/07/2019

Todos os direitos reservados.

Nenhuma parte deste livro poderá ser reproduzida, por qualquer processo, sem a permissão expressa dos editores.

É proibida a reprodução por xerox.

A Editora Manole é filiada à ABDR – Associação Brasileira de Direitos Reprográficos.

Edição – 2019

Editora Manole Ltda.

Avenida Ceci, 672 – Tamboré

06460-120 – Barueri – SP – Brasil

Tel.: (11) 4196-6000

www.manole.com.br

<https://atendimento.manole.com.br/>

Impresso no Brasil

Printed in Brazil

Durante o processo de edição desta obra, foram tomados todos os cuidados para assegurar a publicação de informações precisas e de práticas geralmente aceitas. Do mesmo modo, foram empregados todos os esforços para garantir a autorização das imagens aqui reproduzidas. Caso algum autor sinta-se prejudicado, favor entrar em contato com a Editora.

Os autores e os editores eximem-se da responsabilidade por quaisquer erros ou omissões ou por quaisquer consequências decorrentes da aplicação das informações presentes nesta obra. É responsabilidade do profissional, com base em sua experiência e conhecimento, determinar a aplicabilidade das informações em cada situação.

ORGANIZADORES

Nairo Massakazu Sumita
Adagmar Andriolo
Wilson Shcolnik
Gustavo Aguiar Campana
Fábio Vasconcellos Brazão
Carlos Alberto Mayora Aita
Guilherme Ferreira de Oliveira
Carlos Eduardo dos Santos Ferreira
César Alex de Oliveira Galoro
Maria Elizabete Mendes

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial (SBPC/ML)

Diretoria: Biênio 2018/2019

Presidente: Wilson Shcolnik

Vice-presidente: Gustavo Aguiar Campana

Diretoria Executiva:

Diretor Administrativo-financeiro: Fábio Vasconcellos Brazão

Diretor Científico: Nairo Massakazu Sumita

Diretor de Comunicação e Marketing: Carlos Alberto Mayora Aita

Diretor de Acreditação e Qualidade: Guilherme Ferreira de Oliveira

Diretor de Ensino: Carlos Eduardo dos Santos Ferreira

Presidente do Conselho de Ex-presidentes: César Alex de Oliveira Galoro

Organizadores

Adagmar Andriolo

Médico patologista clínico. Professor-associado e livre-docente de Medicina Laboratorial da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Chefe da Disciplina de Clínica Médica e Medicina Laboratorial do Departamento de Medicina da EPM-Unifesp. Editor-chefe do *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. Coordenador da Comissão de Residência Médica da EPM-Unifesp.

Carlos Alberto Mayora Aita

Médico patologista clínico. Mestre em Imunologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP). Doutor em Bioquímica pelo Instituto de Química (IQ) da USP. Patologista clínico no Diagnósticos do Brasil. Diretor de Comunicação e Marketing da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) – biênio 2018-2019.

Carlos Eduardo dos Santos Ferreira

Médico patologista clínico. Gerente médico do Laboratório Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE). Coordenador médico do Setor de Imunoquímica do Laboratório Central do Hospital São Paulo da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Mestre em Medicina pela EPM-Unifesp. Doutor em Medicina pela Disciplina de Cardiologia – Setor de Lípidos da EPM-Unifesp. MBA em Gestão de Saúde pelo Instituto de Ensino e Pesquisa (Insper/HIAE).

César Alex de Oliveira Galoro

Médico patologista clínico. Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). *Post-Doctoral Fellowship* na McGill University (Montreal, Canadá). MBA em Gestão da Saúde pela Fundação Getulio Vargas (FGV-SP). Gestor médico institucional do Grupo Sabin. Presidente do Conselho de Ex-presidentes (Conex) da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) – biênio 2018-2019.

Fábio Vasconcellos Brazão

Médico patologista clínico. Diretor médico do Laboratório Ruth Brazão (Belém/PA). Médico patologista clínico da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMP). Coordenador médico do Laboratório da Unimed Belém. Especialização em Patologia Clínica pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Presidente Regional Norte da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) – biênio 2016-2017. Diretor administrativo-financeiro da SBPC/ML – biênio 2018-2019. MBA em Gestão de Cooperativas na Faculdades Integradas de Taquara (FACCAT), RS.

Guilherme Ferreira de Oliveira

Médico patologista clínico. Mestre em Promoção da Saúde pela Universidade de Franca/SP (Unifran). Especialista em Medicina Tropical pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM). MBA em Gestão Empresarial pela Fundação Getulio Vargas (FGV). Diretor administrativo de Expansão do Grupo Sabin. Diretor de Acreditação e Qualidade da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) – biênios 2004-2005 e 2018-2019.

Gustavo Aguiar Campana

Médico especialista em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). MBA em Gestão em Saúde pela Fundação Getulio Vargas (FGV-SP). Vice-presidente da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) – biênio 2018-2019. Diretor médico da Diagnósticos da América (Dasa).

Maria Elizabete Mendes

Médica patologista clínica. Doutora em Patologia pelo Departamento de Patologia da 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 (HC) da FMUSP. Coordenadora do Núcleo de Qualidade e

Sustentabilidade da Divisão de Laboratório Central do HCFMUSP. Membro do Grupo de Discussão de Indicadores da Controllab da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Administradora hospitalar e de sistemas de saúde pela Fundação Getulio Vargas (FGV). Membro da Comissão de Segurança do Paciente do Instituto Central do HCFMUSP.

Nairo Massakazu Sumita

Médico patologista clínico. Professor-assistente doutor da Disciplina de Patologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretor do Serviço de Bioquímica Clínica da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP (LIM 03 da Patologia Clínica). Assessor médico em Bioquímica Clínica do Fleury Medicina e Saúde. Consultor científico do Latin American Preanalytical Scientific Committee (Lasc) e membro do editorial *Board* (specimencare.com). Diretor científico da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) – biênio 2018-2019. Diretor para a América Latina da World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine (WASPaLM).

Wilson Shcolnik

Médico patologista clínico. Doutorando em Patologia da Universidade de São Paulo (USP). Mestre em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP/Fiocruz). MBA em Gestão pela Qualidade Total pela Universidade Federal Fluminense (UFF). Gerente corporativo de Relações Institucionais do Grupo Fleury. Presidente da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) – biênio 2018-2019. *Fellow* do Colégio Brasileiro de Executivos em Saúde (CBEX-RJ). Diretor da Câmara Técnica da Associação Brasileira de Medicina Diagnóstica (Abramed).

Autores

Adagmar Andriolo

Médico patologista clínico. Professor-associado e livre-docente de Medicina Laboratorial da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Chefe da Disciplina de Clínica Médica e Medicina Laboratorial do Departamento de Medicina da EPM-Unifesp. Editor-chefe do *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. Coordenador da Comissão de Residência Médica da EPM-Unifesp.

Adriana Pasmanik Eisenkraft

Médica pediatra. Título de Especialista em Emergência. Mestre em Pediatria pelo Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HCFMUSP). Gestão de Saúde pelo Instituto de Ensino e Pesquisa/Hospital Israelita Albert Einstein (Insper/HIAE). Supervisora de equipe técnica da Unidade de Emergência Referenciada Pediátrica do ICr-HCFMUSP.

Adriana Vassalli de Souza

Médica. Especialista em Medicina Interna pelo Ministério da Educação e Cultura (MEC) e Associação Médica Brasileira (AMB). Membro e Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e Associação Médica Brasileira (AMB). Mestre em Gestão Empresarial pela Universidade Fernando Pessoa (UFP), Porto, Portugal. Gerente Médica da Roche Diagnóstica Brasil.

Adriano Basques Fernandes

Farmacêutico bioquímico. Gerente técnico do Laboratório Médico Lustosa. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Auditor externo do Programa de Acreditação de

Laboratórios Clínicos (Palc) da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML).

Alberto Chebabo

Médico infectologista. Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Residência médica em Infectologia pelas Universidade Federal Fluminense (UFF) e UFRJ. Membro da Diretoria da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI). Médico do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da UFRJ. Médico infectologista da Diagnósticos da América (Dasa). Membro e coordenador clínico do Brazilian Committee for Antimicrobial Susceptibility Tests (BrCAST).

Alberto José da Silva Duarte

Médico patologista clínico e imunologista. Professor titular da Disciplina de Patologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretor da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP. Responsável técnico do Laboratório Clínico do Hospital do Coração (HCor).

Alexandre Prehn Zavascki

Médico infectologista. Graduado em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Mestrado e doutorado em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Professor-adjunto do Departamento de Medicina Interna, área de Infectologia, da UFRGS. Preceptor do Serviço de Infectologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Chefe do Serviço de Infectologia e Controle de Infecção do Hospital Moinhos de Vento. Membro do Brazilian Committee for Antimicrobial Susceptibility Tests (BrCAST) (2014 a 2019). Coordenador clínico do BrCAST (2016-2019).

Aline Pivetta Corá

Médica patologista clínica. Graduada pela Faculdade de Medicina pela Universidade Luterana do Brasil (Ulbra). Residência médica em Patologia Clínica pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Médica preceptora em Patologia Clínica do HCFMUSP. Patologista clínica responsável pelos laboratórios do Instituto de Ortopedia (IOT-HCFMUSP) e do Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER). Diretora de Divisão de Apoio Diagnóstico e Terapêutico (DDADT) do IIER. Médica patologista clínica do Corelab da Divisão de Laboratório Central do HCFMUSP e do Hospital do Coração (HCor). MBA em Gestão em Saúde na Fundação Getulio Vargas (FGV).

Alvaro Pulchinelli Junior

Médico patologista clínico, toxicologista e médico do trabalho. Doutor em Ciências pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Professor-afiliado da Disciplina de Patologia Clínica da EPM-Unifesp. Preceptor Centro Alfa da EPM-Unifesp. Presidente Regional da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) – biênio 2018-2019. Membro da Câmara Técnica de Toxicologia da Associação Médica brasileira (AMB). Assessor médico em Bioquímica Clínica e Toxicologia do Fleury Medicina e Saúde.

Ana Cristina Gales

Médica infectologista. Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina do ABC da Fundação ABC (FMABC-FUABC). Mestrado e doutorado em Infectologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Doutorado sanduíche no Departamento de Patologia da Universidade de Iowa. Professora-adjunta e pesquisadora da Disciplina de Infectologia da EPM-Unifesp. Diretora do Laboratório Alerta e do Laboratório Especial de Microbiologia Clínica. Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Infectologia de EPM-Unifesp. Membro do Brazilian Committee for Antimicrobial Susceptibility Tests (BrCAST) (2014-2019). Coordenadora geral do BrCAST (2016-2019). Membro da Câmara Técnica de Resistência Microbiana (Catrem) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Pesquisadora do CNPq nível 1A.

Ana Margarita Baldion Elorza

Médica anatomopatologista e patologista clínica. Docente cátedra da Universidad de los Andes e da Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colômbia). Chefe da Seção de Patologia do Hospital Universitário da Fundación Santa Fe de Bogotá. Membro do Latin American Scientific Preanalytical Committee (Lasc).

André Mario Doi

Médico patologista clínico. Graduado pela Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Campus Sorocaba (PUC-SP). Residência médica pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Doutorado pela Disciplina de Medicina Translacional da EPM-Unifesp. Médico do Laboratório Clínico do Hospital do Israelita Albert Einstein (HIAE). Coordenador geral do Brazilian Committee for Antimicrobial Susceptibility Tests – BrCAST (2019).

Andréa Aparecida Rocco Villarinho

Graduada em Biomedicina pela Universidade de Mogi das Cruzes (UMC). Pós-graduada em Perfusão pela Escola Paulista de Medicina (EPM-Unifesp). Pós-graduada

em Hematologia Laboratorial pelo Instituto de Pesquisa e Educação em Saúde de São Paulo (IPESP). Vinculada às áreas de Hematologia e Coagulação do Laboratório Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE).

Andreza Oliveira dos Santos

Graduada em Biomedicina pela Fundação Lusíada (Santos-SP). Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Analista de laboratório no Setor de Hematologia e Coagulação do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE). Analista em Coagulação da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Antonia Maria de Oliveira Machado

Médica patologista clínica. Mestre e doutora em Medicina pelo Programa de Pós-graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Doutorado em Medicina pela Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Unifesp. Diretora técnica do Laboratório Central do Hospital São Paulo da Unifesp. Membro do Brazilian Committee for Antimicrobial Susceptibility Tests – BrCAST (2014-2016).

Arnaldo Lichtenstein

Médico clínico geral. Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretor técnico do Serviço de Clínica Geral do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP.

Carlos Eduardo dos Santos Ferreira

Médico patologista clínico. Gerente médico do Laboratório Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE). Coordenador médico do Setor de Imunoquímica do Laboratório Central do Hospital São Paulo da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Mestre em Medicina pela EPM-Unifesp. Doutor em Medicina pela Disciplina de Cardiologia – Setor de Lipídeos da EPM-Unifesp. MBA em Gestão de Saúde pelo Instituto de Ensino e Pesquisa/HIAE (Inspers/HIAE).

Carlos R. Vega Salinas

Tecnólogo médico formado pela Universidade de Talca (Chile), com 30 anos de experiência no laboratório clínico. Chefe do laboratório da Clínica Dávila. Líder do projeto de Acreditação pela Norma ISO 15189. Presidente da Sociedade Científica de Tecnólogos Médicos do Chile. Auditor do Sistema Nacional de Acreditação.

Membro do Latin American Scientific Preanalytical Committee (Lasc). Coordenador do projeto de Acreditação do laboratório da Clínica Dávila pelo Colégio Americano de Patologistas (CAP).

Carolina Giselle Trunzo

Bioquímica formada pela Universidad de Morón (Buenos Aires). Mestra em Gestão e Administração de Sistemas e Serviços de Saúde pela Universidad Favaloro. Chefe de Gestão e Processos do Laboratório do Hospital Británico de Buenos Aires – Laboratório Central. Membro do Latin American Scientific Preanalytical Committee (Lasc).

Cássia Maria Zoccoli

Farmacêutica e bioquímica. Graduação em Farmácia com habilitação em Análises Clínicas pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Analista clínica assessora em Microbiologia do Laboratório Médico Santa Luzia/Grupo Dasa. Membro do Brazilian Committee for Antimicrobial Susceptibility Tests – BrCAST, desde 2016.

Célia Regina Garlipp

Farmacêutica-bioquímica com mestrado e doutorado em Genética Humana pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). MBA em Gerência em Saúde pela Fundação Getulio Vargas (FGV). Professora-associada e chefe do Departamento de Patologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

César Alex de Oliveira Galoro

Médico patologista clínico. Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). *Post-Doctoral Fellowship* na McGill University (Montreal, Canadá). MBA em Gestão da Saúde pela Fundação Getulio Vargas (FGV-SP). Gestor médico institucional do Grupo Sabin. Presidente do Conselho de Ex-presidentes (Conex) da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) – biênio 2018-2019.

Cristóvão Luis Pitangueira Mangueira

Médico formado pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP). Médico patologista clínico, com residência médica no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e título de especialista pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e reumatologista, com residência médica no HCFMUSP. Doutor em Medicina pela FMUSP. MBA de Gestão em Saúde pelo Instituto de Ensino e Pesquisa (Insper). Diretor médico do Departamento de Patologia Clínica e Anatomia Patológica do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE). Docente do Instituto Is-

raelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein (IIEP-HIAE). Supervisor do Programa de Residência Médica em Patologia Clínica do HIAE.

Daniel Kanaan Faria

Médico patologista clínico. Residência médica pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Especialista em Patologia Clínica pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Médico patologista clínico do Laboratório Clínico Santa Luzia/Grupo Dasa.

Daniela Camarinha

Administradora de empresas com pós-graduação em Gestão Empresarial. MBA em Marketing de Serviços e Comunicação e mestrado em Estratégia. Participou do programa de formação de líderes em saúde na Cleveland Clinic. Professora de Marketing no MBA de Gestão da Saúde da Fundação Getulio Vargas (FGV). Sócia-fundadora e CEO da empresa YouCare – Gestão, Marketing e Acesso.

Dimitria Doi

Médica residente em Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT).

Diogo José da Silva Jerônimo

Bacharel em Ciências Estatísticas pela Escola Nacional de Ciências Estatísticas (Ence) do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Mestre em Metrologia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio). Estatístico sênior da Controllab – Controle de Qualidade para Laboratórios.

Edgar Gil Rizzatti

Médico hematologista e patologista clínico. Graduação em Medicina e doutorado em Ciências Médicas pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Pós-doutorado pelo National Heart, Lung, and Blood Institute, no National Institutes of Health, em Bethesda, MD, EUA. MBA executivo pela Fundação Dom Cabral. *Samson Global Leadership Academy* da Cleveland Clinic, Cleveland, OH, EUA. Diretor executivo, médico e técnico do Grupo Fleury.

Eduardo Jorge Emery Carvalho Pinto

Médico patologista clínico. Ex-professor-assistente de Imunologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio). Mestre em Imunologia e Microbiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Coordenador do Comitê de Imunologia da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina La-

boratorial (SBPC/ML). Presidente Regional Rio de Janeiro da SBPC/ML – Biênio 2018-2019. Membro da Câmara Técnica de Patologia Clínica do Conselho Regional de Medicina do Estado do Rio de Janeiro (Cremerj).

Eduardo Miguel Brambila Colombres

Farmacologista químico. Graduado pela Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), México. Tem 35 anos de experiência. Mestre e Doutor em Ciências, especialidade em Biologia Clínica, pelo Instituto Politécnico Nacional (México). Professor-pesquisador da Facultad de Ciencias Químicas da BUAP. Responsável pelo Laboratório de Pesquisa em Química Clínica da Facultad de Ciencias Químicas. Diretor do Programa de Controle de Qualidade ECCEX-CONAQUIC (México). Membro do Latin American Scientific Preanalytical Committee (Lasc).

Fábio Sodré

Médico patologista clínico. Graduado em Medicina pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Doutor em Clínica Médica pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Médico patologista clínico do Hospital Português da Bahia e coordenador médico do Laboratório do Hospital Cárdio Pulmonar.

Felipe Magalhães Furtado

Médico hematologista. Doutor em Ciências Médicas pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Consultor médico do Sabin Medicina Diagnóstica. Médico do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar.

Fernando de Almeida Berlitz

Farmacêutico e bioquímico com graduação pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). MBA em Gestão Empresarial e Marketing pela Escola Superior de Propaganda e Marketing (ESPM). Certificado Six Sigma Black Belt pelo Centro da Qualidade, Segurança e Produtividade (QSP). Certificado Lean Six Sigma Master Black Belt pela Seta Desenvolvimento Gerencial (Seta DG). Membro da Comissão de Acreditação de Laboratórios Clínicos (Calc) do Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos (Palc) da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Membro do Comitê Consultivo do Programa de Indicadores Laboratoriais da SBPC/ML e Controllab. Assessor científico para Indicadores de Desempenho e Controle da Qualidade na Controllab. Especialista de projetos na Siemens Healthineers. Diretor na Berlitz Strategie – Consultoria e Treinamento.

Flávia Mirian Afonso de Melo

Tecnóloga em Gestão de Comércio Exterior. MBA em Gestão de Serviços pela Fundação Getúlio Vargas (FGV) do Rio de Janeiro. Gestora de Marketing da Controllab.

Flavio Ferraz de Paes e Alcantara

Médico patologista clínico. Especialização em Biologia Molecular, Imunologia e Doenças Renais. Residência médica em Patologia Clínica pela Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). *Ex-fellow* pelo The Scripps Research Institute, Califórnia. PhD pela USP. Médico da seção de Biologia Molecular da Divisão de Laboratório Central do HCFMUSP. Diretor médico-associado do Instituto de Análises Clínicas de Santos (Iacs). *Chairman* do Comitê Doenças Renais da Federação Internacional de Química Clínica e Medicina Laboratorial (IFCC).

Francisco José Bueno de Aguiar

Médico internista. Especialista em Clínica Médica. Médico-assistente da Disciplina de Clínica Médica de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Glaís Libanori

Médica patologista clínica. Graduada pela Faculdade de Medicina do ABC (FMABC). Especialização em Patologia Clínica pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Título de especialista pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica (SBPC). MBA de Gestão em Saúde pelo Instituto de Ensino e Pesquisa (Insper). Ex-médica patologista clínica da Associação e Fundo de Incentivo à Pesquisa (Afip). Gerente regional de assuntos médicos do Latin America BD Life Sciences – Preanalytical Systems.

Guilherme Birchal Collares

Médico patologista clínico. Graduado pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Residência médica em Patologia Clínica pelo Hospital das Clínicas da UFMG. Mestre em Microbiologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). MBA em Gestão de Empresas pela Fundação Getúlio Vargas (FGV). Diretor executivo de Operações do Grupo Pardini. Membro do Conselho Fiscal da Associação Brasileira de Medicina Diagnóstica (Abramed).

Guilherme Ferreira de Oliveira

Médico patologista clínico. Mestre em Promoção da Saúde pela Universidade de Franca (Unifran). Especialista em Medicina Tropical pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM). MBA em Gestão Empresarial pela Fundação Getúlio

Vargas (FGV). Diretor administrativo de expansão do Grupo Sabin. Diretor de Acreditação e Qualidade da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) – biênios 2004-2005 e 2018-2019.

Gustavo Aguiar Campana

Médico especialista em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). MBA em Gestão em Saúde pela Fundação Getulio Vargas (FGV). Vice-presidente da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) – biênio 2018/2019. Diretor médico da Diagnósticos da América (Dasa).

Gustavo Loureiro

Médico hematologista e patologista clínico. Doutor em Ciências pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Assessor-médico para Hospitais e Bioquímica Clínica do Grupo Fleury.

Ismar Venâncio Barbosa

Médico patologista clínico. Pós-graduação em Gestão Empresarial pela Fundação Getulio Vargas (FGV). *Leader Auditor ISO* pela MCG. Assessor-médico do Grupo Fleury Nova América no Rio de Janeiro. Diretor médico da Qualilab Serviços Médicos. Suplente do Conselho Fiscal da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) – biênio 2017-2018.

João Carlos de Campos Guerra

Médico hematologista, onco-hematologista e patologista clínico. Especialista em Patologia Clínica pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Especialista em Hematologia e Hemoterapia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e pela Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH). Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Vice-presidente do Centro de Hematologia de São Paulo (CHSP). Professor colaborador do programa de pós-graduação em Patologia Clínica e da residência médica em Hematologia do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE). Coordenador médico do Setor de Hematologia/Coagulação do Departamento de Patologia Clínica do HIAE.

João Renato Rebello Pinho

Médico formado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Doutorado em Bioquímica pela USP. MBA em Gestão em Saúde pelo Instituto de Ensino e Pesquisa (Insper). Professor livre-docente do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP. Coordenador médico do Departamento de Pa-

tologia Clínica do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) – Laboratório de Técnicas Especiais (Genética Molecular e Histocompatibilidade). Responsável pelo Laboratório de Gastroenterologia e Hepatologia Tropical no Instituto de Medicina Tropical. Diretor do Laboratório de Biologia Molecular, Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP.

Jorge Luiz Mello Sampaio

Médico patologista clínico. Graduação em Medicina pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Título de especialista em Patologia Clínica pela Associação Médica Brasileira (AMB). Doutorado em Microbiologia e Imunologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e doutorado em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professor doutor da Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF) da USP. Médico do Setor de Microbiologia do Fleury Medicina e Saúde. Pesquisador-associado do Instituto Fleury. Membro do Brazilian Committee for Antimicrobial Susceptibility Tests – BrCAST (2014-2018). Coordenador-geral do BrCAST (2014-2016).

Juliana Inácio

Farmacêutica e bioquímica. Graduação em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Paulista (Unip). Especialização em Marketing pela Escola Superior de Propaganda e Marketing (ESPM). Gerente de produto da Roche Diagnóstica Brasil.

Kátia Regina Cesar

Biomédica. Mestre em Ciências Nefrológicas pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Coordenadora técnica de Controle de Qualidade e *Point of Care* do Fleury Medicina e Saúde.

Leandro Taniguchi

Professor colaborador médico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Médico diarista da unidade de terapia intensiva (UTI) do pronto-socorro de clínica médica do HCFMUSP. Médico plantonista da UTI do Hospital Sírio-Libanês. Membro do comitê científico da Brazilian Research in Intensive Care Network (BRICNet). Pesquisador do Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa.

Leila Antonangelo

Médica patologista clínica. Professora-associada da Disciplina de Patologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professora livre-docente da Disciplina de Pneumologia da FMUSP. Médica chefe da seção de Citologia da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas (HC)

da FMUSP. Supervisora do programa de residência médica em Patologia Clínica do HCFMUSP.

Leonardo de Souza Vasconcellos

Médico patologista clínico. Mestre e doutor em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Professor de Patologia Clínica da Faculdade de Medicina da UFMG. Professor orientador pleno do programa de pós-graduação em Patologia e em Saúde do Adulto da UFMG. Coordenador do programa de residência médica em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial do Hospital das Clínicas (HC) da UFMG. Presidente do Departamento de Patologia Clínica da Associação Médica de Minas Gerais. Coordenador do Comitê Científico “Educação em Patologia Clínica” da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML), biênios 2016-2017 e 2018-2019.

Lívia Oliveira Soares

Graduada em Ciências Biológicas pelo Centro Universitário Celso Lisboa. Especialista em Qualidade, Segurança, Meio Ambiente e Saúde. Supervisora da Gestão de Serviços da Controllab.

Lívia Sachi Gazarini

Biomédica. Pós-graduada em Biotecnologia pela Faculdade Oswaldo Cruz. MBA em Marketing pela Fundação Getulio Vargas (FGV). Gerente de *Medical Affairs* da BD Life Sciences – Preanalytical Systems.

Luisane Maria Falci Vieira

Médica patologista clínica do Laboratório Lustosa. Membro da Comissão de Acreditação de Laboratórios Clínicos (Calc) da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). MBA em Gestão da Saúde.

Luiz Augusto Marcondes Fonseca

Médico clínico. Doutor em Saúde Pública (área de Epidemiologia) pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP). Médico-assistente do Serviço de Imunologia e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Luiza Bottino Grangeiro Balli

Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Mestre em Química pela UFRJ. MBA em Gestão de Serviços pela Fundação Getulio Vargas (FGV/RJ) e Supervisora da Gestão de Serviços da Controllab.

Marcelo Henrique Wood Faulhaber

Médico patologista clínico. MBA executivo pela Coppead da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). MBA em Gestão Estratégica de Saúde pela Estácio de Sá. Ex-diretor-geral do Laboratório Sérgio Franco. Ex-coordenador médico do Laboratório Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE). Ex-diretor técnico do Instituto Adolfo Lutz. Assistente de Direção da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Maria Elizabete Mendes

Médica patologista clínica. Doutora em Patologia pelo Departamento de Patologia da 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 (HC) da FMUSP. Coordenadora do Núcleo de Qualidade e Sustentabilidade da Divisão de Laboratório Central do HCFMUSP. Membro do Grupo de Discussão de Indicadores da Controllab da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Administradora hospitalar e de sistemas de saúde pela Fundação Getúlio Vargas (FGV). Membro da Comissão de Segurança do Paciente do Instituto Central do HCFMUSP.

Maria Gabriela Guimarães Ribeiro dos Santos

Bióloga. Graduada pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Mestrado em Bioquímica pelo Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQ-USP). Doutorado e PhD em Genética e Biologia Molecular de Microrganismos pela Universidade de Manchester, Inglaterra. Gerente técnica de Inovação do Centro de Inovação Tecnológica do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (CITIC-HCFMUSP).

Maria Mercedes Zirpoli

Bioquímica. Graduada pela Universidade de Buenos Aires (UBA). Especialista em Gestão e Administração de Sistema de Saúde concedido pela Universidad Austral (Argentina). Especialista em Gestão da Qualidade pelo Colégio de Bioquímica da Província de Buenos Aires (Argentina). Subchefe do Laboratório do Hospital Universitario Austral (Buenos Aires, Argentina). Auditora do Organismo Argentino de Acreditação, Norma ISO 15189. Membro do Latin American Scientific Preanalytical Committee (Lasc).

Maria Mirtes Sales

Médica patologista clínica. Residência médica em Patologia Clínica pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Doutorado em Ciências pela FMUSP. Especialista em Patologia Clínica pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). MBA Executivo em Gestão de Saúde pelo Instituto de Ensino e Pesquisa (Insper) de São Paulo. Guardiã da Patologia Clínica da Prevent Senior.

Marileia Scartezini

Farmacêutica bioquímica. Mestre em Bioquímica e doutora em Genética pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Pós-doutorado em Hipercolesterolemia Familiar pela University College London (UCL, Reino Unido). Professora-associada da UFPR na Disciplina de Bioquímica Clínica. Consultora científica em Dislipidemias e *Point of Care Testing*.

Marinês Dalla Valle Martino

Médica patologista clínica. Especialista em Patologia Clínica pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Mestre e doutora pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Professora-adjunta da Disciplina de Microbiologia da FCMSCSP. Coordenadora médica do Setor de Microbiologia do Laboratório Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE). Professora da Disciplina Agente Hospedeiro da Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Membro do Brazilian Committee for Antimicrobial Susceptibility Tests – BrCAST (2014-2019). Membro do Subcomitê de Controle de Qualidade do BrCAST.

Mario Ferreira Junior

Médico clínico geral. Especialista em Medicina do Trabalho. Mestre em Patologia do Trabalho pela Universidade Católica de Louvain, Bélgica. Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico assistente-doutor do Serviço de Clínica Geral do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP.

Micha Nussbaum

Médico. Graduação em Medicina pela Universidade de Zurique, Suíça. Doutorado pela Universidade de Zurique. Mestrado em Administração de Empresas pela London Business School, Reino Unido. Diretor de Valor Médico e Acesso da Roche Diagnóstica Brasil.

Nairo Massakazu Sumita

Médico patologista clínico. Professor-assistente doutor da Disciplina de Patologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretor do Serviço de Bioquímica Clínica da Divisão de Laboratório Central do Hospital

das Clínicas (HC) da FMUSP (LIM 03 da Patologia Clínica). Assessor médico em Bioquímica Clínica do Fleury Medicina e Saúde. Consultor científico do Latin American Preanalytical Scientific Committee (Lasc) e membro do editorial *Board* (specimenscare.com). Diretor científico da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) – biênio 2018-2019. Diretor para a América Latina da World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine (WASPALM).

Nilo José Coelho Duarte

Médico patologista clínico. Chefe do Setor de Toxicologia do Serviço de Bioquímica Clínica da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) (LIM-03 da Patologia Clínica). Médico patologista clínico do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital do Coração (HCor).

Paschoalina Romano

Farmacêutica bioquímica. Graduada pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP). Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas pela FCF-USP. Mestre em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da USP (FMUSP). Doutoranda em Ciências da Saúde na FMUSP. Membro das Comissões de Controle de Qualidade, de Ética e Indicadores de Desempenho da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP. Biologista encarregada da seção de Toxicologia e Centro de Monitoração de Imunossuppressores da Divisão de Laboratório Central do HCFMUSP.

Paula Fernandes Távora

Médica graduada pela Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG). Mestre em Imunologia Celular pela University of Cambridge, UK. Patologista Clínica especializada pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Auditora do Programa de Acreditação em Laboratórios Clínicos (Palc). MBA de Gestão em Saúde pelo Instituto Brasileiro de Mercado de Capitais (IBMEC) de Minas Gerais. Presidente da SBPC/ML – biênio 2014-2015. Professora titular da Disciplina Propedêutica Médica Laboratorial da FCMMG. Sócia-fundadora e diretora médica da Vacsim & Laboratório i9med.

Paula Virginia Bottini

Médica patologista clínica. Doutora em Clínica Médica pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). MBA em Gerência em Saúde pela Fundação Getulio Vargas (FGV). Atualmente, é supervisora da Seção de Líquidos Biológicos da Divisão de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da Unicamp.

Pérsio de Almeida Rezende Ebner

Biomédico. Graduado pelo Centro Universitário Barão de Mauá. Biologista chefe do Serviço de Bioquímica Clínica da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Ex-auditor interno do Sistema Integrado de Gestão pelas Normas NBR ISO 9001 e Palc na Divisão de Laboratório Central do HCFMUSP. Membro da Comissão de Controle de Qualidade da Divisão de Laboratório Central do HCFMUSP. Especialista em Administração Hospitalar pelo Centro Universitário São Camilo.

Rafael Henriques Jácomo

Médico hematologista e patologista clínico. Graduado pela Universidade de Brasília (UnB). Residência em Clínica Médica e Hematologia/Hemoterapia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). Doutorado pela FMRP-USP e título de especialista em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Diretor Técnico do Grupo Sabin.

Rafael Monsoreo Lopes

Graduado em Ciências Biológicas pela Universidade do Grande Rio (Unigranrio). Gestor de Serviços da Controllab e membro do Comitê Consultivo do Programa de *Benchmarking* e Indicadores Laboratoriais da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e da Controllab.

Salim Kanaan

Médico graduado pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio). Título de especialista em Patologia Clínica pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Especialização em Biofísica pelo Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (IBCCF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Mestrado em Biofísica pelo IBCCF da UFRJ. Pesquisador e professor-adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF). Ex-médico patologista clínico do Instituto de Assistência ao Servidor do Estado do Rio de Janeiro (IASERJ). Capitão médico da reserva remunerada do Corpo de Bombeiros Militar do Estado do Rio de Janeiro (CBMERJ). Coordenador da residência médica em Patologia Clínica do Hospital Universitário Antonio Pedro e responsável pelo Internato em Patologia Clínica da Faculdade de Medicina da UFF. Membro da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Membro do Comitê de Ensino da SBPC/ML. Autor dos livros: “Enzimas de Interesse Clínico”; “Infarto Agudo do Miocárdio”; “Bioquímica Clínica”; “Laboratório com Interpretações Clínicas”. Coordenador da edição brasileira (7ª edição) do livro “Interpretação de Exames Laboratoriais de Wallach”.

Silvana Maria Elói Santos

Médica patologista clínica pelo Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Mestrado e doutorado em Imunologia pela UFMG. Pós-doutorado em Imunologia de Doenças Infecciosas pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Editora do *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* (JBPML). Professora titular da Faculdade de Medicina da UFMG. Professora da Universidade José do Rosário Vellano (Unifenas).

Valdir Fernandes de Aranda

Graduado em Farmácia-Bioquímica nas Modalidades Análises Clínicas e Análises Toxicológicas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP). Vinculado às áreas de Hematologia e Coagulação do Laboratório Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE/MDP – Laboratório Clínico).

Vinicius de Almeida Biasoli

Engenheiro graduado pela Pontifícia Universidade Católica (PUC) do Rio de Janeiro. Pós-graduação executiva em Saúde pelo Instituto de Pós-Graduação e Pesquisa em Administração (Coppead) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Diretor-executivo da Controllab.

William Pedrosa de Lima

Médico endocrinologista do Instituto Mineiro de Endocrinologia. Assessor científico do Laboratório Hermes Pardini. Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Doutor em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial pela Faculdade de Medicina da UFMG.

Wilson Shcolnik

Médico patologista clínico. Doutorando em Patologia da Universidade de São Paulo (USP). Mestre em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). MBA em Gestão pela Qualidade Total pela Universidade Federal Fluminense (UFF). Gerente corporativo de relações institucionais do Grupo Fleury. Presidente da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) – biênio 2018-2019. *Fellow* do Colégio Brasileiro de Executivos em Saúde (CBEX-RJ). Diretor da Câmara Técnica da Associação Brasileira de Medicina Diagnóstica (Abramed).

Sumário

Apresentação	XXXI
1 Conceito de inovação aplicado ao laboratório clínico	1
Maria Gabriela Guimarães Ribeiro dos Santos, Marcelo Henrique Wood Faulhaber	
2 A Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial no Projeto <i>Choosing Wisely</i> Brasil	6
Gustavo Aguiar Campana, Wilson Shcolnik	
3 Uso racional dos exames laboratoriais	17
Alberto José da Silva Duarte, Adriana Pasmanik Eisencraft, Aline Pivetta Corá, Arnaldo Lichtenstein, Daniel Kanaan Faria, Dimitria Doi, Francisco José Bueno de Aguiar, Leandro Taniguchi, Luiz Augusto Marcondes Fonseca, Maria Mirtes Sales, Mario Ferreira Junior, Nairo Massakazu Sumita	
4 Inovação em ensaios de proficiência e controle interno da qualidade	24
Controllab: Lívia Oliveira Soares, Luiza Bottino Grangeiro Balli, Rafael Monsores Lopes	
5 Novas tendências e paradigmas do Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos (PALC-SBPC/ML)	39
Guilherme Ferreira de Oliveira	
6 Inovação no Programa de Indicadores Laboratoriais e <i>benchmarking</i>	49
Cesar Alex de Oliveira Galoro, Fernando de Almeida Berlitz, Flávia Mirian Afonso de Melo, Diogo José da Silva Jerônimo, Rafael Monsores Lopes, Vinicius de Almeida Biasoli, Wilson Shcolnik	
7 Estratégias para definir a especificação da qualidade analítica	57
Ismar Venâncio Barbosa	
8 Ferramentas de mídia no <i>marketing</i> laboratorial	65
Daniela Camarinha	

9	Como o transporte de amostras biológicas no laboratório clínico pode ser uma oportunidade de inovação?	79
	Maria Elizabete Mendes, Nairo Massakazu Sumita	
10	Atendimento de qualidade no futuro: A busca por melhores experiências para os clientes do laboratório clínico	91
	Maria Elizabete Mendes, Nairo Massakazu Sumita	
11	Inovação na fase pré-analítica	97
	Latin American Pre Analytical Scientific Committee (LASC): Carlos R. Vegas Salinas, Carolina Giselle Trunzo, Maria Mercedes Zirpoli, Eduardo Miguel Brambila Colombres, Ana Margarita Baldion Elorza, Adagmar Andriolo, Luisane Maria Falci Vieira, Lívia Sachi Gazarini, Nairo Massakazu Sumita, Glais Libanori	
12	Inovação na fase pós-analítica	106
	Luisane Maria Falci Vieira, Adriano Basques Fernandes	
13	BrCAST e padronização dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos	114
	Marinês Dalla Valle Martino, Alexandre Prehn Zavascki, Ana Cristina Gales, André Mario Doi, Alberto Chebabo, Cássia Maria Zoccoli, Jorge Luiz Mello Sampaio, Antonia Maria de Oliveira Machado	
14	Inovação em métodos moleculares	120
	João Renato Rebello Pinho, Flavio Ferraz de Paes e Alcantara	
15	Inovação em Teste Laboratorial Remoto	
	15.1 Tendências e novos paradigmas para o uso do Teste Laboratorial Remoto	138
	Juliana Inácio, Adriana Vassalli de Souza	
	15.2 Aplicação no ambiente hospitalar	143
	Fabio Sodré	
	15.3 Aplicação no ambiente ambulatorial	152
	Kátia Regina Cesar	
	15.4 Aplicação em clínicas e farmácias	157
	Paula Fernandes Távora	
	15.5 Controle de anticoagulação e antiagregação plaquetária	163
	João Carlos de Campos Guerra, Andreza Oliveira dos Santos, Andrea Rocco Villarinho, Valdir Fernandes de Aranda	

15.6 Gasometria	176
Nairo Massakazu Sumita, Maria Elizabete Mendes	
15.7 Toxicologia clínica	183
Alvaro Pulchinelli Jr.	
16 Aplicação da espectrometria de massas no laboratório clínico	
16.1 Monitoração terapêutica de drogas imunossupressoras por espectrometria de massas	191
Paschoalina Romano, Pérsio de Almeida Rezende Ebner, Nilo José Coelho Duarte	
16.2 Aplicação da espectrometria de massas em toxicologia	201
Alvaro Pulchinelli Jr.	
16.3 Dosagens hormonais por espectrometria de massas	203
William Pedrosa de Lima	
17 Automação no exame de urina	208
Célia Regina Garlipp, Paula Virginia Bottini	
18 Inovação em citometria de fluxo	215
Felipe Magalhães Furtado	
19 Novos testes para o estudo das paraproteinemias	220
Gustavo Loureiro	
20 Avaliação laboratorial das dislipidemias: presente e futuro	227
Marileia Scartezini	
21 Novos conceitos na avaliação da síndrome coronariana aguda através da troponina de alta sensibilidade	238
Carlos Eduardo dos Santos Ferreira	
22 Aplicação da inteligência artificial no laboratório clínico do futuro	244
Micha Nussbaum	
23 Ponto de vista	
23.1 Visão do laboratório do futuro	254
Alberto José da Silva Duarte	
23.2 Visão do laboratório do futuro	262
Adagmar Andriolo	
23.3 Visão do laboratório do futuro	268
Cristóvão Luis Pitangueira Mangueira	

23.4 Visão do laboratório do futuro.....	274
Rafael Henriques Jácomo	
23.5 Visão do laboratório do futuro.....	278
Guilherme Birchal Collares	
23.6 Visão do laboratório do futuro.....	287
Edgar Gil Rizzatti	
24 O ensino da Patologia Clínica na graduação	294
Leonardo de Souza Vasconcellos, Eduardo Jorge Emery Carvalho Pinto, Silvana Maria Elói Santos	
25 Residência Médica em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial.....	306
Leonardo de Souza Vasconcellos, Adagmar Andriolo, Carlos Eduardo dos Santos Ferreira, Leila Antonangelo, Luisane Maria Falci Vieira, Salim Kanaan	
Índice remissivo	419

Apresentação

A ATUAL DIRETORIA da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) sente-se honrada com mais uma publicação de recomendações e diretrizes técnicas visando a difundir as boas práticas em laboratórios clínicos, bem como a contribuir com o processo de educação continuada dos profissionais que trabalham nesse setor da assistência à saúde.

O tema “inovação no laboratório clínico” é muito oportuno, pois, ao longo das últimas décadas, nós que atuamos no setor de análises clínicas já pudemos constatar o quanto as inovações tecnológicas podem mudar a prática laboratorial. Trata-se de um movimento permanente e, nesse momento, as inovações também já estão mudando a vida das pessoas, revolucionando a maneira como se lida com a saúde e até modificando a prática médica.

Estamos diante de muitas novidades, e os impactos trazidos pelas inovações ainda não são totalmente conhecidos. Há expectativa da chegada de recursos mais velozes de conectividade, a “internet das coisas”, os *wearables* (como são chamadas as tecnologias vestíveis), os relógios e sensores inteligentes que podem controlar inúmeras funções do organismo, a inteligência artificial e o *big data*, e a união de todos esses elementos nos levará a um novo patamar de assistência à saúde.

Deixo aqui registrado o meu agradecimento aos autores que, gentilmente, concordaram em participar desse projeto e, em especial, ao Dr. Nairo Massakazu Sumita, diretor científico da SBPC/ML e incansável organizador, que tem nos proporcionado importantes realizações, muito além desta obra.

Fica também registrado o meu igual agradecimento às empresas que contribuíram com a SBPC/ML, tornando possível a concretização desse projeto: Abbott, Binding Site, BD, Controllab, Hemocue, Radiometer, Roche, Shift, Sysmex e TM.

WILSON SHCOLNIK
Presidente da Sociedade Brasileira de
Patologia Clínica/Medicina Laboratorial
(SBPC/ML) – Biênio 2018-2019

1 **Conceito de inovação aplicado ao laboratório clínico**

Maria Gabriela Guimarães Ribeiro dos Santos,
Marcelo Henrique Wood Faulhaber

INTRODUÇÃO

Os laboratórios clínicos sempre foram um excelente campo para inovações. Há 50 anos abandonamos o uso de sapos e evoluímos para determinações ultrasensíveis e específicas da gonadotrofina coriônica, possibilitando detectar a gravidez antes de haver o atraso menstrual. A própria arquitetura dos laboratórios, juntando em um mesmo espaço os setores técnicos, possibilitou transformações importantes; o modelo de laboratório sem paredes, desenvolvido no final dos anos 1980, mostrou-se mais funcional e proporcionou ganhos de produtividade, tornando-se o modelo-padrão da maioria dos laboratórios de todo o mundo. Já no século XXI, o uso da espectrometria de massa por MALDI-TOF se tornou a maior inovação vista em laboratórios de microbiologia, proporcionando uma extensa revisão da taxonomia e identificação de bactérias, micobactérias e fungos de maneira mais rápida, específica e menos custosa.

A medicina de precisão do século XXI tem o paciente como ponto de partida e alvo central, e muda seu foco do modelo assistencial e remediador para o preventivo, preditivo, personalizado e participativo. Atualmente, graças à multidisciplinaridade da ciência, a intersecção dos mundos biológico, físico e digital, a chamada Revolução 4.0, torna-se possível a formulação de soluções para a saúde, há pouco tempo inimagináveis. Assim sendo, dados clínicos e laboratoriais são hoje integrados a um complexo de informações, que também considera a genética, o ambiente sócio demográfico, os hábitos alimentares, a atividade física, o acesso à informação e a conectividade digital do indivíduo. A inovação torna-se, portanto, essencial para que tenhamos soluções aos problemas e desafios da saúde, cada vez mais complexos.

CONCEITO DE INOVAÇÃO

Como podemos definir o que é inovação? Inovação é transformar conhecimento em bem de valor para a sociedade. A inovação só se configura como tal, quando o seu impacto sobre um grupo significativo de pessoas pode ser medido. Em outras

palavras, podemos dizer que inovação é um conceito que se forma somente após o consumo e aprovação de um novo produto, serviço ou processo, que gerou notável valor social e econômico. O Manual de Oslo de 2018 classifica a inovação em quatro categorias: (i) produto, (ii) processo, (iii) *marketing*, e (iv) organizacional.¹

Na área da saúde, os produtos podem ser novos métodos (*kits*) para diagnósticos, sistemas robotizados para automação pré e pós-analítica, protocolos digitais para terapêuticas mais eficientes, dispositivos cirúrgicos para procedimentos minimamente invasivos, programas computacionais com algoritmos de inteligência artificial, aplicativos para medicina assistiva, esportiva ou comportamental, plataforma de gestão e agendamento de plantão médico, plataforma de uso e monitoramento de equipamentos e muitos outros. Qualquer que seja a natureza do produto, ele só será considerado uma inovação se congregarem no mínimo três aspectos: (i) for inédito, ou significativamente diferente da solução existente, (ii) apresentar grau de inventividade não óbvia e (iii) possuir utilidade comprovada.

LEGISLAÇÃO NO BRASIL

A Lei de Inovação Tecnológica brasileira foi lançada em 2004, regulamentada no ano seguinte, e passou por muitas adaptações até chegar ao Marco Legal anunciado em 2018.² Essa lei considera um conjunto de outras leis que regulamentam a propriedade intelectual desenvolvida no ambiente acadêmico-científico e a transferência do produto dessa propriedade intelectual ao setor produtivo. Esse conjunto de leis inclui a Lei de Propriedade Industrial, a Lei de Direitos Autorais, a Lei de Programas de Computadores, a Lei de Cultivares e a Lei de Topografia de Circuitos Integrados. Em resumo, o principal objetivo desse arcabouço legal é tornar a inovação tecnológica um componente estratégico de economia e desenvolvimento para o país. Vale destacar que a principal via dessa transformação tem sido as chamadas “*startups*”, ou empresas que nascem a partir de uma tecnologia, processo ou serviço inovador.

DESENVOLVIMENTO DE *STARTUPS*

Uma *startup*, ou empresa nascente de base tecnológica, surge de uma proposta inovadora, que pode ser disruptiva ou não. Atualmente, as *startups* consistem na via mais prolífica de se transferir tecnologia da academia ao setor produtivo e de se criar e modelar um novo negócio.

As grandes empresas no mundo inteiro perceberam que podem ter seus negócios ameaçados por uma nova tecnologia, que mude radicalmente a maneira como se chega a uma determinada solução. Todos nós sabemos que “do dia para noite” a fotografia digital substituiu a analógica, que os maiores serviços de hospedagem do mundo não são proprietários de hotéis e pousadas, e que não precisamos sair

do lugar para “ir” ao banco, fazer pagamentos, compras, ou chamar um táxi. Todas essas inovações partiram de *startups* e geraram mudanças profundas na economia e na geração de empregos. Consequentemente, empresas estabelecidas de todos os setores da economia aderiram ao movimento das *startups*, oferecendo parcerias ou incubando a geração de novos negócios com gestão independente, ágil e passível de mudanças rápidas. No campo da saúde não é diferente; temos hoje vários exemplos no Brasil de *startups* que desenvolveram soluções de diagnósticos personalizados e foram absorvidas por grandes laboratórios ou se tornaram grandes prestadoras de serviços nacionais e internacionais.³⁻⁵

No estado de São Paulo, em particular, não podemos falar de *startups* sem citar a agência de fomento à pesquisa, Fapesp, que possui o programa “Pesquisa Inovativa em Pequenas Empresas (Pipe)”. Desde 1997, quando foi lançado, o Pipe tem tido papel fundamental no incentivo e capacitação de *startups* e, só no ano de 2018, investiu cerca de R\$ 80 milhões em 247 projetos.⁶ Parte considerável dessas empresas é da área médica e diagnóstica, e muitas delas já se tornaram sucesso nacional e internacional.⁷

EXEMPLOS PRÁTICOS

Uma tendência das novas tecnologias de diagnóstico laboratorial é a de se tornarem cada vez mais autônomas, com o uso de soluções robotizadas, que aumentam muito a produtividade e diminuem os vários tipos de erros.

Avanços na área de tecnologia da informação permitem a liberação mais rápida de resultados confiáveis e possibilitam a pesquisa em grandes bancos de dados, possibilitando aumentar ainda mais o papel dos laboratórios clínicos no diagnóstico de doenças e gestão da saúde do paciente.

Essa integração eficiente dos processos inovadores no cuidado da saúde deverá afetar as políticas de cobertura, codificação de exames e de reembolso financeiro, afetando diretamente os resultados dos laboratórios clínicos. Temos que aprender, portanto, a gerenciar novos negócios, de maneira mais eficiente, sem desperdícios e com diferentes competências de recursos humanos, principalmente no que se refere à tecnologia da informação e à análise de dados.

Outro ponto que exercerá cada vez mais impacto nos laboratórios de diagnóstico são as consultas médicas por telemedicina, ou mesmo, os sistemas automatizados que usam algoritmos de inteligência artificial para diagnosticar e medicar os casos mais simples, encaminhando a hospitais e clínicas apenas as patologias de maior complexidade. Exames de laboratório poderão também ser feitos diretamente na casa dos pacientes. Para isso ser viável, estão sendo desenvolvidas análises em outros fluidos biológicos, como urina, saliva, suor e líquido intersticial, que dispensam a necessidade de coleta de sangue por pessoal especializado.

Parece evidente que o uso de biossensores implantados na pele de indivíduos, que mandam informações em tempo real para seus telefones celulares, não se limitarão a monitorar a glicemia, mas poderão informar todo o estado do metabolismo e seus sinais vitais, alertando aos médicos sempre que for necessário.

A área de medicina personalizada será a de maior crescimento, resultante da evolução dos sistemas de sequenciamento de DNA de uma geração ainda mais nova, associada à bioinformática, com resultados rápidos, menos caros e interpretados por sistemas de inteligência artificial.

A farmacogenômica sairá do nível de pesquisa para chegar à rotina diária dos pacientes. Esses receberão a droga certa e no tempo adequado; como já ocorre na análise de um conjunto de genes que indica o melhor antidepressivo para certos grupos de indivíduos.

Em resumo, a grande evolução que presenciamos na medicina diagnóstica está relacionada com o tratamento mais individualizado dos pacientes, com uso intensivo de biossensores, microchips, genômica, proteômica e nanotecnologia. O conjunto dessas mudanças obrigará a todos a nos integrarmos numa nova realidade digital e a nos adaptarmos a novas maneiras de administrar processos e negócios.

REFERÊNCIAS

1. OSLO MANUAL 2018. Guidelines for Collecting, Reporting and Using Data on Innovation. 4. ed. Paris: OECD; 2018. Disponível em: <<https://www.oecd.org/science/oslo-manual-2018-9789264304604-en.htm>>. Acesso em: 24 mai. 2019.
2. BRASIL. Decreto nº 9.283, de 7 de fevereiro de 2018. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2018/Decreto/D9283.htm>. Acesso em: 24 mai. 2019.
3. GENOMIKA [HOMEPAGE NA INTERNET]. Hospital Israelita Albert Einstein amplia parceria com Genomika Diagnósticos. Publicado em 27 de Junho de 2017. Disponível em: <<https://www.genomika.com.br/blog/hospital-israelita-albert-einstein-amplia-parceria-com-genomika-diagnosticos/>>. Acesso em: 24 mai. 2019.
4. REVISTA SAÚDE BUSINESS [HOMEPAGE NA INTERNET]. Levantamento mapeia as startups brasileiras que trazem inovações para a saúde. Publicado em 2 de julho de 2018 Disponível em: <<https://saudebusiness.com/empreendedorismo-saude/levantamento-mapeia-as-startups-brasileiras-que-trazem-inovacoes-para-saude/>>. Acesso em: 24 mai. 2019.
5. CBINSIGHTS. 2018 Digital Health Trends. Disponível em: <https://www.cbinsights.com/reports/CB-Insights_Digital-Health-Trends-2018-Briefing.pdf?utm_campaign=digital-health_2018-01&utm_medium=email&_hsenc=p2ANqtz---WSHkQAT-lx0Y4HbDG-m09r5Kbn0Kdak56T9sQAN761IC-APbLByqII-JBBeJB3BblorHENWYwxYUWpWoJtC-pux-p77w&_hsmi=60329789&utm_content=60329789&utm_source=hs_automation&hsCtaTracking=0c8b8430-ec2f-4adf-a898-cb78b0d24f64%7C319af8de-eb83-487b-b380-e6966c1e5cda>. Acesso em: 24 mai. 2019.

6. FAPESP [HOMEPAGE NA INTERNET]. Programa Pesquisa Inovativa em Pequenas Empresa da FAPESP bate 5º recorde consecutivo. Disponível em: <http://www.fapesp.br/pipe/programa_pesquisa_inovativa_em_pequenas_empresa_da_fapesp_bate_5_recorde_consecutivo/84/>. Acesso em: 24 mai. 2019.
7. REVISTA PESQUISA FAPESP [HOMEPAGE NA INTERNET]. Disponível em: <<http://revistapesquisa.fapesp.br/2019/01/10/mais-inovacao-na-saude/>>. Acesso em: 24 mai. 2019.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA E RECOMENDADA

CROXATTO A, PROD'HOM G, GREUB G. Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology. FEMS Microbiol Rev. 2012 Mar;36(2):380-407.

INSTITUTE OF MEDICINE (US) COMMITTEE ON MEDICARE PAYMENT METHODOLOGY FOR CLINICAL LABORATORY SERVICES; MILLER WOLMAN D, KALFOGLOU AL, LEROY L, EDITORS. Medicare Laboratory Payment Policy: Now and in the Future. Washington, DC: The National Academies Press. doi:10.17226/9997.

BLANK S, DORF B. The Startups Owner's Manual. California: K & S Ranch; 2012.

OSTERWALDER A, PIGNEUR Y, BERNARDA G, SMITH A. Value Proposition Design. New Jersey: Wiley; 2014.

OSTERWALDER W, PIGNEUR Y. Business Model Generation. Rio de Janeiro: Alta Books; 2011.

RIES E. The Lean Startup. Danvers: Crown Business, 2011.

SITES CONSULTADOS E RECOMENDADOS

[HTTPS://COMUNIDADE.STARTSE.COM/STARTUPS](https://comunidade.startse.com/startups)

[HTTP://JORNAL.USP.BR/TAG/STARTUP/](http://jornal.usp.br/tag/startup/)

[HTTPS://ABSTARTUPS.COM.BR/](https://abstartups.com.br/)

[HTTP://WWW.CIETEC.ORG.BR/](http://www.cietec.org.br/)

[HTTPS://WWW.INOVA.UNICAMP.BR/](https://www.inova.unicamp.br/)

[HTTP://SOLUS.INOVACAO.USP.BR/EMPRESAS/](http://solus.inovacao.usp.br/empresas/)

2 A Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial no Projeto *Choosing Wisely* Brasil

Gustavo Aguiar Campana, Wilson Shcolnik

UM DOS TEMAS de maior relevância nos últimos anos em medicina laboratorial refere-se ao uso racional de exames. Podemos definir que o conceito de racionalização dos procedimentos laboratoriais leva em conta “o exame certo, para o paciente certo, no momento correto, ao custo certo e levando ao desfecho correto”. Segundo Hernandez (2003),¹ o custo-efetividade dos exames laboratoriais considera a *performance* do ensaio (seus critérios analíticos), o custo de realização e a epidemiologia da doença em questão, como pode ser observado na Figura 1.



FIGURA 1 Custo-efetividade de exames laboratoriais.

Fonte: traduzida e adaptada de Hernandez, 2003.¹

Alguns conceitos importantes devem ser levados em conta na avaliação do uso racional dos exames laboratoriais, tais como:

- *Overuse*: quando a utilização ocorre acima das necessidades, o que também é comumente denominado desperdício;
- *Underuse*: quando a utilização ocorre abaixo da necessidade, isto é, o paciente deixa de realizar determinado exame com impacto no tempo de diagnóstico ou início/monitoramento de tratamento;
- Exames obsoletos: quando a utilização ocorre por solicitações de exames de tecnologias já substituídas por alguma outra de maior relevância clínica;
- Exames imutáveis: quando a utilização ocorre de maneira repetida em um exame que não altera o valor do resultado ao longo da vida do paciente.

Considerando-se os conceitos anteriormente apresentados, é importante destacarmos que muito tem-se falado do desperdício de exames (*overuse*) no contexto de exames individuais, tais como aqueles que tiveram um amplo crescimento na utilização nos últimos anos, como, por exemplo, a dosagem de vitamina D, ou em contextos de doenças que apresentam diagnósticos e consequentes terapêuticas que levam a demasiados tratamentos (*overdiagnosis*).

Já com relação à subutilização (*underuse*), evidências demonstram que os custos assistenciais com tratamentos e complicações podem ser evitados com a utilização mais assertiva de exames preventivos, ou nas avaliações mais completas em pacientes com alterações em determinados parâmetros. Exemplos interessantes são aqueles relacionados às doenças crônicas, tais como *diabetes mellitus* e insuficiência renal crônica.

Segundo O'Sullivan et al. (2018),² o desafio diagnóstico é algo muito complexo, especialmente na atenção primária. Diferentes motivos contribuem para essa complexidade, tais como a combinação de sintomas inespecíficos, alta sobreposição de sintomas entre condições de menor e maior gravidade, múltiplas queixas e somatização por questões psicológicas ou sociais. Ainda segundo o autor, existem diferentes gatilhos que geram a utilização não ideal dos exames laboratoriais, tais como o amplo acesso da população aos exames laboratoriais, as consequências legais que são impostas aos médicos-assistentes, como incentivo de solicitações de múltiplos exames, e as métricas de avaliação de desempenho assistencial, contribuindo para o *overuse*; ou a dificuldade da comunidade médica em se manter atualizada com o rápido crescimento de tecnologias e novas evidências para o *underuse*.

Em abril de 2018, o tema mereceu posicionamento da Organização Mundial da Saúde,³ que publicou uma lista de 113 exames essenciais, considerando que sem acesso a esses exames, não é possível que os provedores de saúde definam diagnósticos e, consequentemente, indiquem tratamentos apropriados.

A discussão sobre a utilização racional de exames laboratoriais já vem aparecendo na literatura médica há décadas, como, por exemplo, em uma revisão sistemática publicada no JAMA por Walraven e Naylor, intitulada “*Do we know what inappropriate laboratory utilization is?*”,⁴ com avaliação dos critérios de definição de uso inapropriado tais como: exames não relevantes ao contexto clínico do paciente ou não aderentes aos resultados de exames correlatos, exames com resultados que não conduziram à alterações nas decisões clínicas.

No estudo de Zhi et al. (2013),⁵ quando comparados a protocolos padrão, foram encontrados 45% de *underuse* em exames laboratoriais em atenção secundária e 25% de *overuse*.

A metanálise de O’Sullivan et al. (2018),² com mais de 350 mil pacientes de 63 estudos diferentes e provenientes de 15 países com análise de diferentes especialidades diagnósticas, demonstrou que 17 tipos de exames apresentam *underuse* em mais de 50% das vezes e 11 parâmetros apresentaram a mesma taxa para o *overuse*, como demonstrado nas Figuras 2 e 3.

Lippi et al. (2017)⁶ discutiram a dificuldade da definição do conceito de exame inapropriado, propondo que em medicina laboratorial deve-se seguir o conceito denominado “6-Rs”: “prescrição do exame correto, utilização do método correto, no momento correto, com o custo correto e produzindo o desfecho correto” (“*prescription of the Right test, using the Right method, at the Right time, to the Right patient, with the Right costs and for producing the Right outcome*”). Esses autores apontaram como obstáculos na melhoria da utilização de exames laboratoriais a percepção pouco clara que a comunidade médica e laboratorial possuem sobre qual é o uso apropriado dos exames e, ainda, que a grande exposição em mídias sobre o assunto cria cenários que não são reais.

Miyakis et al. (2006),⁷ em estudo retrospectivo com revisão de 25 parâmetros laboratoriais em 400 pacientes hospitalizados provenientes de pronto atendimento ou ambulatório, aponta que 68% dos exames não contribuíram ou contribuíram pouco com o manejo clínico, demonstrando *overuse*, sendo que as solicitações realizadas pelo corpo clínico com menor experiência foi 20% maior que o grupo dos médicos de maior experiência. Ações educacionais sobre a utilização de exames laboratoriais reduziram em 20% o número de exames prescritos.

Nos últimos anos muito se tem discutido sobre o valor de cada procedimento e sua relação com o desfecho da assistência à saúde. Segundo Epner (2017),⁸ medidas de bem-estar, manutenção ou recuperação da saúde refletem a combinação de atividades de vários profissionais, como médicos, radiologistas, patologistas, laboratoristas, enfermeiros e até do próprio paciente. Isso também envolve as interações existentes entre profissionais de saúde, sistemas e tecnologias por eles utilizadas. Dessa maneira, é inapropriado relacionar os desfechos a apenas

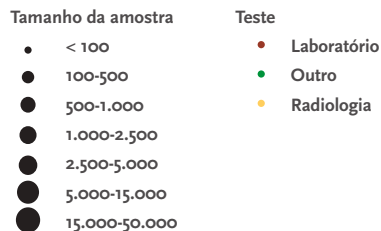
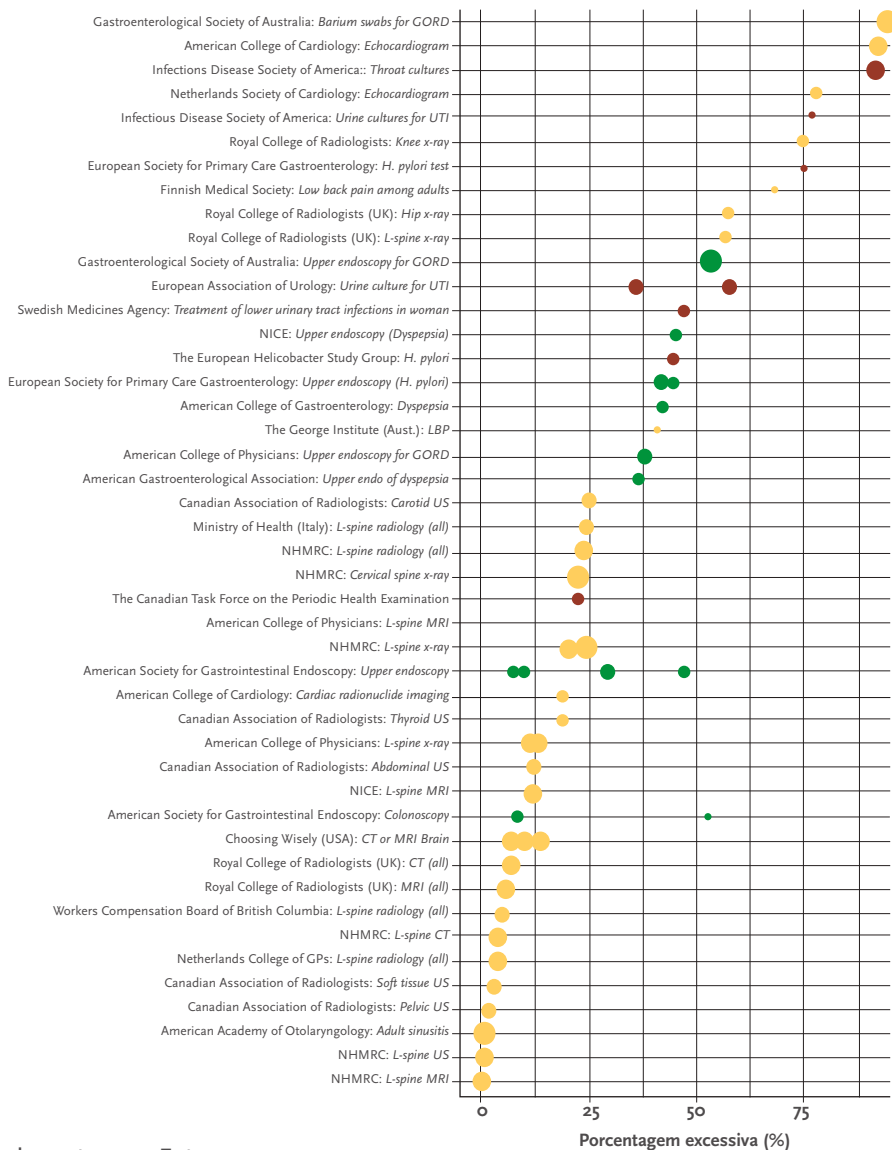


FIGURA 2 Taxas de *underuse*.

Fonte: adaptada de Zhi et al., 2013.⁵



Tamanho da amostra

- < 100
- 100-500
- 500-1.000
- 1.000-2.500
- 2.500-5.000
- 5.000-15.000
- 15.000-50.000

Teste

- Laboratório
- Outro
- Radiologia

FIGURA 3 Taxas de *overuse*.

Fonte: adaptada de Zhi et al., 2013.⁵

um indivíduo, processo ou departamento. No caso de exames laboratoriais pode-se assegurar que podem contribuir para desfechos intermediários, que por sua vez influenciam diretamente o desfecho final da assistência. Como exemplos de desfechos intermediários, com contribuição direta do laboratório clínico, Epner cita: o tempo para a conclusão do diagnóstico (“*time to diagnosis*”), já que esse é essencial para que seja instituído um tratamento adequado; a exatidão e a completude do diagnóstico, já que essa última permite a explicação detalhada de causas das doenças aos pacientes.

PROJETO CHOOSING WISELY

Em 2012, o American Board of Internal Medicine iniciou, nos Estados Unidos, o Projeto *Choosing Wisely*⁹ solicitando que cada especialidade médica apontasse condutas médicas correntes que não deveriam estar sendo adotadas, com base em evidências científicas e que fossem claras e de conhecimento dos pacientes. Os apontamentos foram realizados seguindo cinco perguntas que alinham o diálogo entre a comunidade médica e os pacientes com o foco no uso desnecessário de exames, terapêuticas e procedimentos médicos (Quadro 1).

QUADRO 1 Cinco perguntas para perguntar ao seu médico antes de receber qualquer exame, tratamento ou procedimento

1. Você realmente precisa deste exame ou procedimento?

Os exames médicos ajudam você e seu médico ou outro profissional de saúde a decidir como tratar um problema? E procedimentos médicos ajudam a realmente tratá-lo?

2. Quais são os riscos?

Haverá efeitos colaterais? Quais são as chances de se obter resultados que não são precisos? Isso poderia levar a mais exames ou outro procedimento?

3. Existem opções mais simples e seguras?

Às vezes, tudo que você precisa é fazer mudanças no estilo de vida, como comer alimentos mais saudáveis ou se exercitar mais

4. O que acontece se eu não fizer nada?

Pergunte se a sua condição pode ficar pior – ou melhor – se você não fizer o exame ou o procedimento imediatamente

5. Quanto custa?

Pergunte se existem exames, tratamentos ou procedimentos menos dispendiosos, o que seu plano de saúde pode cobrir e sobre medicamentos genéricos, em vez de medicamentos de marca

Fonte: traduzida e adaptada de American Board of Internal Medicine Foundation, 2012.⁹

Com a missão de alinhamento entre os pacientes e a comunidade médica, o Projeto *Choosing Wisely* tem como objetivo auxiliar na escolha do cuidado com base em quatro diferentes pilares:

1. Evidência científica que suporte o procedimento;
2. Não repetição de procedimento já utilizado;
3. Livre de risco;
4. Real necessidade.

Com mais de 70 especialidades médicas contribuindo para o programa, ele se tornou amplamente utilizado em diversos países do mundo, como demonstrado na Figura 4.



FIGURA 4 Utilização do *Choosing Wisely* em diferentes países.

Fonte: American Board of Internal Medicine Foundation, 2012.⁹

De acordo com Morden et al. (2014)¹⁰ a distribuição de procedimentos, de acordo com a especialidade pode ser observada na Figura 5.

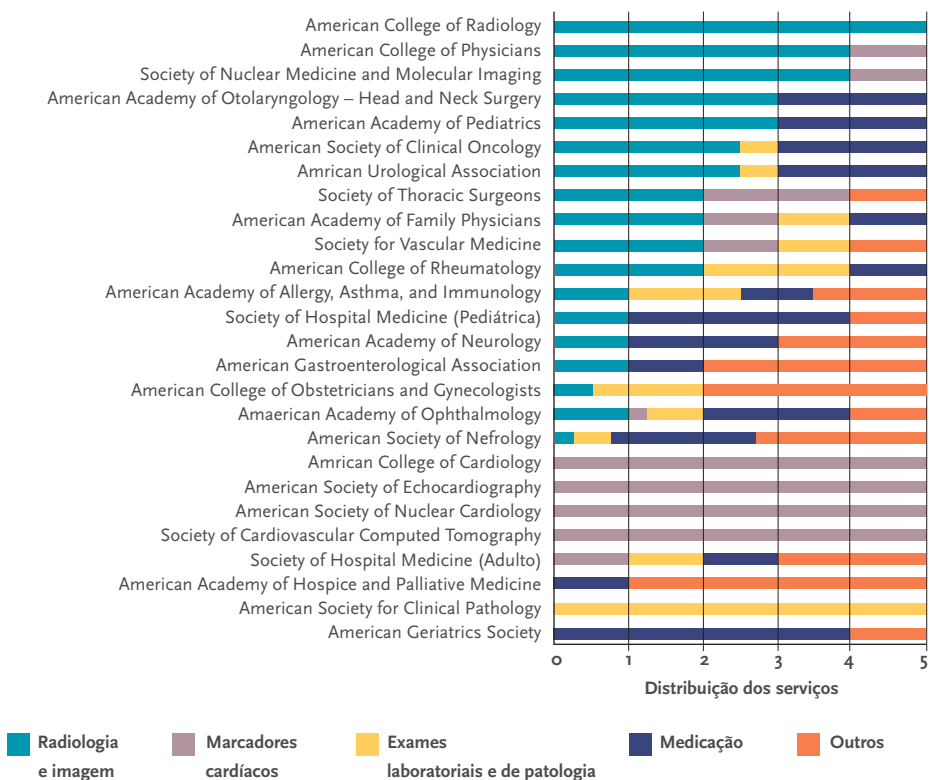


FIGURA 5 Distribuição de procedimentos recomendados pelo *Choosing Wisely*, de acordo com Sociedade de Especialidade.

Fonte: traduzida e adaptada de Morden et al., 2014.¹⁰

Preocupada com o uso racional dos exames laboratoriais no Brasil, a SBPC/ML iniciou, em abril de 2018, a divulgação do *Choosing Wisely*, contribuindo para o esclarecimento de práticas ideais no uso de exames laboratoriais. As orientações sobre os cinco exames podem ser encontradas na Figura 6.

Com a necessidade permanente de assegurar o equilíbrio entre acesso e a efetiva utilização de procedimentos garantindo, assim, a eficiência dos sistemas de saúde brasileiros, a SBPC/ML espera continuar contribuindo por meio de novas recomendações acerca da utilização racional dos recursos laboratoriais.

Uso consciente dos exames laboratoriais

Com este objetivo, a SBPC/ML participa do projeto colaborativo "Choosing Wisely Brasil" (<https://proqualis.net/choosing-wisely-brasil>), criado em 2015, a partir da iniciativa "Choosing Wisely", lançada em 2011 pela Fundação American Board of Internal Medicine (ABIM), dos Estados Unidos. Choosing Wisely Brasil já conta com a adesão de outras Sociedades de Especialidade Médica.



Não realize

Triagem para a deficiência de 25-OH-Vitamina D na população geral

A deficiência de vitamina D é comum em diversas populações, particularmente durante os meses de inverno, com exposição solar limitada. A suplementação de vitamina D e a exposição solar são suficientes para a correção da hipovitaminose D na maioria dos indivíduos saudáveis.

O exame é indicado aos pacientes com maior risco para deficiência de vitamina D. Por exemplo, idosos, gestantes, lactantes, pacientes com raquitismo/osteomalacia, osteoporose, pacientes com história de quedas e fraturas, causas secundárias de osteoporose (doenças e medicações), hiperparatiroidismo, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doença renal crônica e síndromes de má-absorção (clínicas ou pós-cirúrgicas).

Referências:

- Sattar N, Welsh P, Panarelli M, Forouhi NG. Increasing requests for vitamin D measurement: Costly, confusing, and without credibility. *Lancet* [Internet]. 2012 Jan 14 [cited 2012 Oct 12];379:95-96.
- Bilinski K, Boyages S. The rising cost of vitamin D testing in Australia: time to establish guidelines for testing. *Med J Aust* [Internet]. 2012 Jul 16 [cited 2012 Oct 12];197 (2):90.
- Lu CM. Pathology consultation on vitamin D testing: Clinical indications for 25(OH) vitamin D measurement. [Letter to the editor]. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2012 May [cited 2012 Oct 12];137:831.
- Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Jul [cited 2012 Oct 12];96(7):1911-1930.

Não realize

Exame de VHS (velocidade de hemossedimentação) para caracterização de um processo inflamatório em pacientes ainda sem um diagnóstico definido. Solicite uma proteína C-reativa (PCR) para detecção de inflamação aguda

A PCR apresenta maior sensibilidade e reflete especificamente a fase aguda da inflamação quando comparada ao VHS. A PCR irá se elevar nas primeiras 24 horas da evolução da doença, enquanto a VHS poderá estar normal. Se o fator causal do processo inflamatório for debelado, a PCR retornará ao normal dentro de um dia, enquanto a VHS permanecerá elevada por vários dias até que o excesso de fibrinogênio seja removido do soro.

Referências:

- Crowson CS, Rahman MU, Matteson EL. Which measure of inflammation to use? A comparison of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements from randomized clinical trials of golimumab in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009 Aug;36 (8):1606-10.
- Wu AH, Lewandrowski K, Gronowski AM, Grenache DG, Sokoll LJ, Magnani B. Antiquated tests within the clinical pathology laboratory. *Am J Manag Care*. 2010 Sep;16(9):e220-7.
- Black S, Kushner I, Samois D. C-reactive protein. *J Biol Chem*. 2004 Nov 19;279(47):48487-90.
- Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:547818.
- Lelubre C, Anselin S, Zouaoui-Boudjeltia K, Biston P, Piagnerelli M. Interpretation of C-reactive protein concentrations in critically ill patients. *Biomed Res Int*. 2013;2013:124021.

Não realize

Exame genético da APOE como um teste preditivo para a doença de Alzheimer

APOE é um gene relacionado à suscetibilidade para a doença de Alzheimer (DA) de início tardio, sendo esta patologia a causa mais comum da demência. A presença isolada de um alelo ε4 não é necessária nem suficiente para o desenvolvimento da DA. O risco relativo conferido pelo alelo ε4 pode ser confundido na presença de outros alelos de risco, sexo, ambiente e, possivelmente, etnia. A genotipagem da APOE para predição de risco de DA tem utilidade clínica limitada e baixo valor preditivo.

FAÇA A ESCOLHA CERTA

Esses itens são fornecidos apenas para fins informativos e não se destinam a substituir a consulta com um profissional médico. Os pacientes com perguntas específicas sobre os itens desta lista ou sua situação individual devem consultar seu médico.

FIGURA 6 Orientações sobre cinco exames. (continua)

Fonte: SBPC/ML, 2018.¹¹

Não realize

Exames moleculares para pesquisa de HPV de baixo risco tumoral

Não há indicação clínica para a pesquisa de HPV de baixo risco (subtipos de HPV que induzem a formação das verrugas genitais ou alterações celulares de baixo risco no colo do útero), pois a infecção por estes subtipos de HPV não está associada à progressão de doença tumoral e não existe uma terapia específica para esta condição de HPV.

As diretrizes indicam a utilização da pesquisa molecular do HPV em pacientes com resultado da colposcopia oncológica (Papanicolaou) alterado ou em outras indicações clínicas específicas. A presença de subtipos de HPV de alto risco exige uma investigação minuciosa (por exemplo, colposcopia e biópsia).

Referências:

- Lee JW, Berkowitz Z, Saraiya M. Low-risk human papillomavirus testing and other non recommended human papillomavirus testing practices among U.S. health care providers. *Obstet Gynecol.*
- 2011 Jul;118(1):4-13.
- Saslow D, Solomon D, Lawson WH, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, Garcia FA, Moriarty AT, Waxman AG, Wilbur DC, Wentzensen N, Downs LS Jr, Spitzer M, Moscicki AB, Franco EL, Stoler MH, Schiffman M, Castle PE, Myers ER, ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee, American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *Am J Clin Pathol [Internet].* 2012 May-Jun [cited 2012 Oct 12];137:516-542.
- Zhao C, Chen Z, Onisko A, Kanbour A, Austin RM. Follow-up outcomes for a large cohort of U.S. women with negative imaged liquid-based cytology findings and positive high risk human papillomavirus test results. *Gynecol Oncol [Internet].* 2011 Aug [cited 2012 Oct 12];122:291-296.
- American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Descriptions of new FDA-approved HPV DNA tests. HPV Genotyping Clinical Update [Internet]. Frederick (MD): American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; 2009. [Cited 2012 Oct 12]. Available from: www.asccp.org/ConsensusGuidelines/HPVGenotypingClinicalUpdate/tabid/5963/Default.aspx.

Não realize


Exame para dosagem de mioglobina ou CK-MB no diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM). Ao invés disso, use troponina I ou T.

Ao contrário da CK-MB e da mioglobina, a elevação da troponina I ou T é específica para a lesão cardíaca. Após a necrose do músculo cardíaco, a troponina é liberada na circulação antes da CK-MB e até antes que a mioglobina. Aproximadamente 30% dos pacientes com queixa de desconforto torácico em repouso e CK-MB normal serão diagnosticados com IAM, quando avaliados pela dosagem das troponinas. Uma única dosagem de troponina pode estimar a área cardíaca acometida e o nível de gravidade do IAM. A extensa literatura fornece embasamento científico para uso exclusivo da troponina como teste laboratorial no diagnóstico do IAM, em detrimento do CK-MB e outros marcadores.

Referências:

- Thygesen K, Alpert JS, White HD. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porets P, Underwood R, Sax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JF, Wijns W, Ferguson TB, Sieg PG, Uretsky BF, Williams DJ, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons-Sel PL, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon J, Pais P, Mendis S, Zhu JR, Wallentin LC, Fernández-Avilés F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemsans J, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhilber S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Durdek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2007 Nov 27;116(22):2634-53.
- Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjöld A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J.* 2004 Oct 148(4):574-81.
- Macrae AR, Kavsak PA, Lustig V, Bhargava R, Vandersluis R, Palomaki GE, Yerna MJ, Jaffe AS. Assessing the requirement for the 6-hour interval between specimens in the American Heart Association Classification of Myocardial Infarction in Epidemiology and Clinical Research Studies. *Clin Chem.* 2006 May;52(5):812-8.
- Kavsak PA, Macrae AR, Newman AM, Lustig V, Palomaki GE, Ko DT, Tu JV, Jaffe AS. Effects of contemporary troponin assay sensitivity on the utility of the early markers myoglobin and CKMB isoforms in evaluating patients with possible acute myocardial infarction. *Clin Chem Acta.* 2007 May 1380(1-2):123-6.
- Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Novemanu M, Breidthardt T, Twerenbold R, Winkler K, Binggisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med.* 2009 Aug 27;361(9):858-67.

Esses itens são fornecidos apenas para fins informativos e não se destinam a substituir a consulta com um profissional médico. Os pacientes com perguntas específicas sobre os itens desta lista ou sua situação individual devem consultar seu médico.

FAÇA A ESCOLHA CERTA 








<p>Como encontrar a SBPC/ML:</p> <p> Internet: www.sbpc.org.br www.labtestonline.org.br www.cbpcml.org.br www.biblioteca.sbpc.org.br ead.sbpc.org.br</p>	<p> Telefone: Direto: (21) 3077-1400 DDG: 0800 023 1575 FAX: (21) 2205-3386</p>	<p> facebook: facebook.com/SBPCML</p> <p> twitter: twitter.com/sbpcml</p> <p> youtube: youtube.com/sbpcml</p>	<p> flickr: flickr.com/sbpcml</p> <p> linkedin: sbpcml</p>
---	--	--	--

FIGURA 6 Orientações sobre cinco exames. (continuação)

Fonte: SBPC/ML, 2018.¹¹

REFERÊNCIAS

1. HERNANDEZ JS. Cost-effectiveness of laboratory testing. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:440-5.
2. O'SULLIVAN JW, ALBASRI A, NICHOLSON BD, PERERA R, ARONSON JK, ROBERTS N ET AL. Overtesting and undertesting in primary care: a systematic review and metaanalysis. *BMJ Open* 2018;8(2):e018557. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018557.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Model List of Essential In Vitro Diagnostics. Geneva: WHO; 2018.
4. WALRAVEN C, NAYLOR D. Do we know what inappropriate Laboratory Utilization is? *JAMA.* 1998 Aug 12;280(6):550-8.
5. ZHI M, DING EL, THEISEN-TOUPAL J, WHELAN J, ARNAOUT R. The landscape of inappropriate laboratory testing: a 15-year meta-analysis. *PLoS One.* 2013 Nov 15;8(11):e78962.
6. LIPPI G, BOVO C, CIACCIO M. Inappropriateness in laboratory medicine: an elephant in the room? *Ann Transl Med.* 2017 Feb;5(4):82. doi: 10.21037/atm.2017.02.04.
7. MIYAKIS S, KARAMANOF G, LIONTOS M, MOUNTOKALAKIS TD. Factors contributing to inappropriate ordering of tests in an academic medical department and the effect of na educational feedback. *Postgrad Med J.* 2006;82:823-9.
8. EPNER PL. Appraising laboratory quality and value: What's missing? *Clin Biochem.* 2017 Jul;50(10-11):622-624. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.04.013. Epub 2017 Apr 20.
9. AMERICAN BOARD OF INTERNAL MEDICINE FOUNDATION. Choosing Wisely, 2012. Disponível em: <<https://www.choosingwisely.org>. Acesso em: 20 jul. 2019.
10. MORDEN NE, COLLA CH, SEQUIST TD, ROSENTHAL MB. Choosing wisely—the politics and economics of labeling low-value services. *N Engl J Med.* 2014 Feb 13;370(7):589-92. doi: 10.1056/NEJMp1314965. Epub 2014 Jan 22.
11. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL. Uso consciente dos exames laboratoriais. Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/wp-content/uploads/2018/04/ChoosingWiselyBR_SBPCML.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2019.

3 **Uso racional dos exames laboratoriais**

Alberto José da Silva Duarte, Adriana Pasmanik Eisencraft,
Aline Pivetta Corá, Arnaldo Lichtenstein, Daniel Kanaan Faria,
Dimitria Doi, Francisco José Bueno de Aguiar, Leandro Taniguchi,
Luiz Augusto Marcondes Fonseca, Maria Mirtes Sales,
Mario Ferreira Junior, Nairo Massakazu Sumita

INTRODUÇÃO

Os resultados de exames laboratoriais fornecem informações que podem ser utilizadas para fins de diagnóstico, prognóstico, prevenção, além do estabelecimento de riscos para inúmeras doenças e definição de tratamentos personalizados (assim como para evitar procedimentos complementares mais complexos e invasivos), quando bem indicados e os resultados corretamente interpretados.

A literatura médica ainda é escassa na determinação da importância relativa dos exames complementares em todos os aspectos da prática clínica supramencionados. No Brasil, por exemplo, há referência de um estudo realizado com pacientes de ambulatório de clínica geral de um hospital terciário universitário que mostrou a anamnese como o fator mais importante para a conclusão do diagnóstico em 78,6% dos casos, o exame físico, em 8,2%, e os exames complementares como sendo decisivos em 13,2% das vezes.^{1,2}

Na prática, exames complementares ocupam um espaço significativo do dia a dia de médicos e pacientes. Em consultórios, ambulatórios, enfermarias, unidades de pronto atendimento, emergência e terapia intensiva, os exames complementares estão presentes em quase todos atendimentos médicos, embora cresça, atualmente, a discussão a respeito de possíveis riscos a paciente,² exageros de solicitação e desperdícios de recursos humanos e materiais para a sua realização.

Diante do exposto, é necessário abordar a questão do desperdício e uso racional dos exames, evitando-se excesso de gastos e danos à população, e aos sistemas de assistência à saúde.

Estudos apontam que o excesso de pedidos de exames laboratoriais pode ocorrer por vários motivos, conforme descrito no Quadro 1. Algumas tentativas com efetividade variável têm sido feitas para conter esse processo. Como exemplo, destacam-se intervenções educacionais junto a médicos,³ discussões sobre a real necessidade do exame,⁴ bloqueios ou exigência de autorização especial para os pedidos⁵ e troca dos formulários que apresentam exames agrupados (p. ex., perfil hepático, perfil renal, perfil eletrolítico) por solicitação individual.

QUADRO 1 Fatores relacionados com o aumento das solicitações de exames laboratoriais na prática clínica

- Envelhecimento da população mundial, associado ao aumento de comorbidades³
- Supervalorização do exame laboratorial, em detrimento do exame físico ou anamnese⁶
- Influência da tecnologia⁷ e dos meios de comunicação⁸
- Desconhecimento do custo dos procedimentos³
- Postura médica defensiva⁹
- Casos clínicos de grande complexidade³
- Insegurança ou inexperiência profissional³
- Ausência de protocolos padronizados de atendimento (diretrizes) nas instituições, tornando a escolha do exame menos criteriosa
- Desenvolvimento e oferta de novos testes, especialmente de base molecular aplicados a doenças hereditárias, infecciosas e câncer

O uso excessivo e indiscriminado de exames laboratoriais tem sido relatado há algumas décadas. Isso levou vários autores a estudarem os possíveis prejuízos para a saúde dos pacientes, a elevação dos custos decorrentes e estratégias para sua redução.¹⁰ Existem várias propostas de abordagens que tentam tornar a solicitação de testes laboratoriais um processo mais judicioso, como: a mudança na sequência em que os exames aparecem na requisição,^{11,12} informações sobre os custos dos exames solicitados¹³ e até mesmo a adoção de compensações financeiras para médicos-residentes refletirem mais antes de pedir exames.¹⁴ Ações mais complexas e sistêmicas, como a implantação de formulários eletrônicos parametrizados com regras de solicitação ou, ainda, a introdução de ações de caráter educacional (p. ex., a discussão prévia de estimativas de probabilidade pré-teste e pós-teste da doença realmente existir, em casos de resultado positivo ou negativo do teste) ou restritivo em âmbito institucional (p. ex., bloqueio do pedido, caso haja outro ainda em processamento), também já foram descritas.¹⁵⁻¹⁷ As tentativas têm levado a resultados variáveis, mas, de modo geral, ações combinadas tendem a produzir resultados mais eficazes e duradouros.^{10,18}

Entretanto, não existe um consenso do que é adequado em termos do número de solicitações de exames, em especial para pacientes internados. Em uma revisão da década de 1980, Young sugeriu que dois terços dos exames laboratoriais são desnecessários e que apenas 1 a 5% deles auxiliam na conduta médica,¹⁹ e com algumas intervenções, observa-se uma redução significativa dos pedidos, em curto prazo.²⁰ Mesmo assim, ainda não foi definido qual seria o número adequado para

balizar a frequência de solicitações de exames laboratoriais, especialmente no que se refere ao padrão de repetição dos exames ao longo da internação do paciente.

Algumas soluções para evitar a realização desnecessária de exames já estão descritas, como:

- Evitar formulários que estimulam a requisição de exames sem critério;
- Implantar solicitação computadorizada de exames;
- Eliminar exames obsoletos;
- Instituir algoritmos que orientem a sequência lógica de exames a serem utilizados, e os preparos pré-analíticos necessários;
- Aproximar os médicos solicitantes dos médicos patologistas clínicos, sendo estes consultores e especialistas na correlação clínico laboratorial dos resultados;
- Elaborar e divulgar sistemas (algoritmos ou fluxogramas) de decisão clínica;
- Valorizar a disciplina de patologia clínica/medicina laboratorial no currículo do curso de graduação médica.

A utilização dos registros eletrônicos em saúde (prontuários eletrônicos) representa grande esperança para se evitar redundâncias, dada a possibilidade de fácil acesso aos resultados de exames previamente realizados. Acredita-se que as iniciativas citadas, se implementadas em conjunto, são mais seguras e efetivas, atendendo às necessidades econômicas e dos sistemas de saúde.

EXPERIÊNCIA DO GRUPO “USO RACIONAL DOS EXAMES DA DIVISÃO DE LABORATÓRIO CENTRAL DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (DLC-HCFMUSP)”

O grupo “Uso Racional dos Exames Laboratoriais da DLC-HCFMUSP” foi criado em 2010, sendo composto por médicos assistentes da clínica médica, medicina intensiva e de urgência, pediatria e patologia clínica. O grupo tem como objetivos a produção de indicadores e evidências do possível abuso na solicitação ou repetição de exames de laboratório clínico para pacientes internados no HCFMUSP, além de elaborar e publicar medidas que promovam maior racionalização na utilização desses recursos laboratoriais.

Avaliações preliminares dos indicadores hospitalares indicaram um aparente crescimento progressivo e significativo do número de exames entre os anos 2000 e 2009.

Além de outros, naquele cenário de solicitação ascendente, destacava-se o crescimento de 189% na realização da proteína-C reativa (PCR) entre os anos de 2006 e 2009, sem aumento concomitante do número e duração das internações. Fe-

nômeno semelhante ocorreu com a solicitação aparentemente indiscriminada da dosagem de cálcio iônico para pacientes internados, muitas vezes simultânea à dosagem do cálcio total, ou seja, de duas medidas que, em última análise, avaliam um mesmo parâmetro laboratorial.

Como parte dos resultados do trabalho do grupo, foram elaboradas e publicadas recomendações para a solicitação mais racional das dosagens séricas de proteína C-reativa²¹ e cálcio (total e iônico).²² Algoritmo semelhante contemplou a dosagem sanguínea de hormônios tireoidianos e foi também publicada uma extensa revisão bibliográfica sobre eventuais benefícios da dosagem de vitamina D no sangue,²³ cuja solicitação desenfreada tornou-se prática comum no meio médico na última década. A importância de diretrizes clínicas para a solicitação apropriada de exames subsidiários vem sendo ressaltada nas publicações médicas²⁴⁻²⁶ e, nesse sentido, algoritmos de decisão podem ser instrumentos valiosos para os profissionais que os requisitam, como apoio ao diagnóstico ou tratamento de seus pacientes.

Apesar da ampla divulgação dos algoritmos produzidos e dos estudos publicados a esse respeito entre internos, residentes e médicos que prestam assistência aos pacientes internados no HCFMUSP, o real impacto dessas medidas educativas ainda é desconhecido.

Em outro estudo original elaborado pelo mesmo grupo de trabalho²⁷ verificou-se que a média de exames diários por paciente internado em uma enfermaria de clínica geral desse hospital, entre março de 2013 e fevereiro de 2014, beirou a dezena, com grande repetição dos mesmos tipos de exames, independentemente das doenças dos pacientes. Demonstrou-se também que a partir da terceira repetição diária de qualquer teste laboratorial, cujos resultados iniciais foram normais, a probabilidade máxima de um novo exame apresentar um valor alterado era menor do que 25%, mesmo incluindo todas as situações em que o teste tenha sido corretamente indicado. Isso tudo sugere que, além de não agregar benefício evidente, a repetição diária pode ser inercial e desnecessária, contribuir para aumentar a espoliação dos pacientes e a probabilidade de resultados falso-positivos ou falso-negativos, comprometer o tratamento e elevar o custo da assistência médica.

Em decorrência de trabalho realizado pelo grupo de estudos da DLC-HCFMUSP, em 2018, foram publicados resultados referentes à solicitação de exames de cálcio total e ionizado no sangue, antes e após a implantação e ampla divulgação de um algoritmo de orientação para as requisições em vários ambientes do hospital (enfermarias, unidades de emergência e medicina intensiva). Foi observada uma queda de 49% na solicitação conjunta (simultânea na mesma coleta de sangue) desses dois exames e as solicitações adequadas de cálcio ionizado apresentaram elevação de 23%.²⁸

Como outro modo de intervenção, além dos algoritmos específicos para os analitos supracitados, o grupo elaborou e propôs também um *checklist* de perguntas de abrangência mais ampla e genérica sobre as quais os internos, residentes e médicos-assistentes responsáveis pela solicitação de exames de pacientes internados devem refletir antes de pedi-los (Quadro 2). A relação de perguntas do *checklist* tem sido impressa e afixada em locais estratégicos, principalmente, nos pontos de solicitação de exames nas enfermarias de clínica geral, além de discutida em reuniões, com todos os residentes de primeiro ano de clínica médica e neurologia, mas, assim como em relação aos algoritmos já publicados, o seu impacto efetivo sobre a rotina de solicitação de exames ainda não foi bem definido. Certamente, para que iniciativas desse teor surtam o efeito pleno desejado são necessárias ações complementares como, por exemplo, o engajamento das chefias e do corpo clínico das enfermarias no processo, bem como o treinamento e atualização contínua de internos, residentes e assistentes sobre o tema.

QUADRO 2 *Checklist* a ser verificado antes da solicitação de exames subsidiários

- A realização do exame é segura para o paciente?
- O exame contempla de algum modo a(s) hipótese(s) diagnóstica(s) formulada(s)?
- Alguma mudança na evolução clínica justifica a sua solicitação ou repetição?
- O seu resultado pode mudar o curso do tratamento?
- A falta do exame prejudicará o atendimento médico do paciente?

A experiência do trabalho do grupo de estudos da DLC-FMUSP tem mostrado que qualquer conduta no sentido de modificar a cultura médica, demanda um grande esforço institucional para modificação do comportamento do corpo clínico. Uma vez constatados erros sistemáticos relacionados com a solicitação excessiva de exames, devem ser implementadas ações para sensibilizar o corpo clínico e discente no sentido de maximizar a adesão aos novos procedimentos e novos modelos de gestão da informação e de serviços solicitados à DLC e por ela fornecidos.

Ações visando ao uso racional de exames laboratoriais contribuem para o exercício da prática de excelência, colaborando no processo de educação, além de reduzir desperdícios e permitir que os recursos disponíveis sejam utilizados para diversificar o menu de exames oferecidos pelos laboratórios clínicos.

REFERÊNCIAS

1. MARTIN AR, WOLF MA, THIBODEAU LA, DZAU V, BRAUNWALD E. A trial of two strategies to modify the test-ordering behavior of medical residents. *N Engl J Med*. 1980;303:1330-6.
2. SALES MM, TANIGUCHI LU, FONSECA LA, FERREIRA JUNIOR M, AGUIAR FJB, SUMITA NM ET AL. Laboratory Tests Ordering Pattern by Medical Residents From a Brazilian University Hospital. *Am J Clin Pathol*. 2016;146(6):694-700.
3. FOWKES FGR, HALL R, JONES JH, SCANLON MF, ELDER GH, HOBBS DR ET AL. Trial of strategy for reducing the use of laboratory tests. *British Medical Journal*. 1986;292:883-5.
4. KOBEWKA DM, RONKSLEY PE, MCKAY JA, FORSTER AJ, VAN WALRAVEN C. Influence of educational, audit and feedback, system based, and incentive and penalty interventions to reduce laboratory test utilization: a systematic review. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2015;53:157-83.
5. GRABER M, GORDON R, FRANKLIN N. Reducing diagnostic errors in medicine: what's the goal? *Acad Med*. 2002;77:981-92.
6. SHALEV V, CHODICKA G, HEYMANN AD. Format change of a laboratory test order form affects physician behavior. *International Journal of Medical Informatics* 2009;78:639-44.
7. YOUNG DW. Improving laboratory usage: a review. *Postgraduate Medical Journal*. 1988;64:283-9.
8. CHU KH, WAGHOLIKAR AS, GREENSLADE H, O'DWYER JA, BROWN AF. Sustained reductions in emergency department laboratory test orders: impact of a simple intervention. *Postgrad Med J*. 2013;89:566-71.
9. ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. Projeto Diretrizes. Disponível em: <<http://diretrizes.amb.org.br>>. Acesso em: 31 out. 2016.
10. FELDMAN LS, SHIHAB HM, THIEMANN D, YEH HC, ARDOLINO M, MANDELL M ET AL. Impact of providing fee data on laboratory test ordering. A controlled clinical trial. *JAMA Internal Medicine*. 2013;173:903-8.
11. VIDYARTHI AR, HAMILL T, GREEN AL, ROSENBLUTH G, BARON RB. Changing resident test ordering behavior: a multilevel intervention to decrease laboratory utilization at an academic medical center. *American Journal of Medical Quality*. 2015;30:81-7.
12. AMERICAN BOARD OF INTERNAL MEDICINE FOUNDATION. Choosing Wisely. Disponível em: <<http://www.choosingwisely.org>>. Acesso em: 1 mai. 2019.
13. STUDDERT DM, MELLO MM, SAGE WM, DESROCHES CM, PEUGH J, ZAPERT K ET AL. Defensive medicine among high-risk specialist physicians in a volatile malpractice environment. *JAMA*. 2005;293:2609-17.
14. PRAT G, LEFÈVRE M, NOWAK E, TONNELIER JM, RENAULT A, L'HER E ET AL. Impact of clinical guidelines to improve appropriateness of laboratory tests and chest radiographs. *Intensive Care Med*. 2009;35:1047-53.
15. MASYS DR. Effects of current and future information technologies on the health care workforce. *Health Affairs*. 2002;21:33-41.
16. POLEY MJ, EDELENBOS KI, MOSSEVELD M, VAN WIJK MAM, DE BAKKER DH, VAN DER LEI J ET AL. Cost consequences of implementing an electronic decision support system for ordering labora-

tory tests in primary care: evidence from a controlled prospective study in the Netherlands. *Clinical Chemistry*. 2007;53:213-19.

17. AGUIAR FJB, FERREIRA-JÚNIOR M, SALES MM, CRUZ-NETO LM, FONSECA LAM, SUMITA NM ET AL. Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59:85-92.

18. CISMEDIA F, CELI LA, FIALHO AS, VIEIRA SM, RETI SR, SOUSA JMC ET AL. Reducing unnecessary lab testing in the ICU with artificial intelligence. *International Journal of Medical Informatics*. 2013;82:345-58.

19. FARIA DK, TANIGUCHI LU, FONSECA LAM, FERREIRA-JUNIOR M, AGUIAR FJB, LICHTENSTEIN, A ET AL. Improving serum calcium test ordering according to a decision algorithm. *J Clin Pathol*. 2019 Mar;72(3):232-6.

20. SHALEV V, CHODICKA G, HEYMANN AD. Format change of a laboratory test order form affects physician behavior. *International Journal of Medical Informatics*. 2009;78:639-44.

21. BENSEÑOR IM. Do you believe in the power of clinical examination? The answer must be yes! *Sao Paulo Med J*. 2003;121(6):223.

22. JANSSENS PMW. Managing the demand for laboratory testing: Options and opportunities. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411:1596-1602.

23. MAIN C, MOXHAM T, WYATT JC, KAY J, ANDERSON R, STEIN K. Computerised decision support systems in order communication for diagnostic, screening or monitoring test ordering: systematic reviews of the effects and cost-effectiveness of systems. *Health Technology Assessment*. 2010;14:1-227.

24. WELCH HG, SCHWARTZ LM, WOLOSHIN S. *Overdiagnosed: Making people sick in the pursuit of health*. Boston: Beacon Press; 2011. p. 248.

25. MIYAKIS S, KARAMANOF G, LIONTOS M, MOUNTOKALAKIS TD. Factors contributing to inappropriate ordering of tests in an academic medical department and the effect of an educational feedback strategy. *Postgrad Med J*. 2006;82:823-29.

26. FERREIRA-JUNIOR M, LICHTENSTEIN A, SALES MM, TANIGUCHI LU, AGUIAR FJB, FONSECA LAM ET AL. Rational use of blood calcium determinations. *São Paulo Med J*. 2014;132(4):243-8.

27. LICHTENSTEIN A, FERREIRA-JUNIOR M, SALES MM, AGUIAR FJB, FONSECA LAM, SUMITA NM, ET AL.; Grupo de Estudos para o Uso Racional do Laboratório Clínico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59:495-506.

28. BUCHBINDER R, JOLLEY D, WYATT M. 2001 Volvo award winner in clinical studies: Effects of a media campaign on back pain beliefs and its potential influence on management of low back pain in general practice. *Spine*. 2001;26:2535-42.

4 Inovação em ensaios de proficiência e controle interno da qualidade

Controllab:

Livia Oliveira Soares, Luiza Bottino Grangeiro Balli,

Rafael Monsores Lopes



INTRODUÇÃO

Na década de 1950, Levey e Jennings introduziram nos laboratórios clínicos os princípios estatísticos de controle de qualidade, como os gráficos controle (ou gráficos de Levey-Jennings, como são mais comumente conhecidos) e conceitos de média e variação para análises realizadas em replicatas.

Posteriormente, começou-se a abrir caminhos para o desenvolvimento de programas de controle de qualidade, como controle interno e externo (ou ensaio de proficiência – EP). Este último utilizado como uma ferramenta educacional para possibilitar comparações de performances (o que hoje em dia chama-se de *benchmarking*) e para estimular a padronização dos procedimentos a fim de alcançar mais uniformidade entre os resultados dos laboratórios.

Os programas evoluíram em escopo e sofisticação e, hoje em dia, são componentes essenciais no sistema de gerenciamento da qualidade do laboratório. O conceito de qualidade nos laboratórios clínicos também acompanha essa trajetória, sofrendo evoluções conforme as exigências do mercado, com inovações no direcionamento do seu foco: antes, o laboratório voltado somente aos processos internos e no volume de serviços entregues, para hoje em dia se preocupar em entregar valor agregado aos pacientes, entendendo o impacto das informações na sua saúde.

Atualmente, é comum o laboratório acompanhar seu desempenho frente a requisitos pré-estipulados pelos provedores de controle de qualidade, no caso do ensaio de proficiência, o limite utilizado para a definição da faixa de avaliação, e no controle interno, o valor de referência disponibilizado na bula. Essas referências podem ser oriundas de dados mercadológicos, cabendo aos laboratórios ponderarem a necessidade ou não de serem mais rigorosos em seus processos analíticos frente aos seus objetivos.

“Qual o nível de qualidade que meu exame precisa ter para não impactar no diagnóstico e tratamento médico? O nível de desempenho dele está adequado para esta finalidade?” Essas indagações cada vez mais precisam ser “impregnadas” no DNA dos responsáveis pelos laboratórios, para garantir que os resultados estejam em conformidade com suas expectativas ao entregar um resultado.

Nesse momento é que entra em cena o que podemos chamar de “inovação em controle de qualidade”, de maneira customizada em vista da realidade de cada laboratório, conquistando, assim, o alto nível de satisfação do seu cliente e a sua produtividade interna.

Para tal, é imprescindível a percepção do desempenho do processo, estimando não somente o erro total, mas conhecendo a contribuição dos erros aleatórios e sistemáticos (indicadores de qualidade) e compará-los frente aos seus objetivos (na literatura conhecido como “especificação da qualidade”). O controle interno e ensaio de proficiência funcionam como excelentes ferramentas para em conjunto fornecer esse desempenho do processo.

Hoje, o uso associado da especificação da qualidade ao desempenho do laboratório ainda é considerado um tanto obscuro para a maioria deles, que vem aos poucos sendo desmistificado. Pensando na dificuldade atual dos laboratórios em lidar com o tema e na exigência do mercado por soluções completas de controle de qualidade, plataformas de gestão da qualidade analítica estão sendo viabilizadas, permitindo o planejamento e monitoramento da performance analítica com informações gerenciais dinâmicas, resumidas para uma análise ágil, objetiva, e integradas ao sistema de informatização do laboratório (LIS).

Dessa maneira, saímos de um ambiente manual, que exigia dos profissionais tempo e conhecimento em *softwares* editores de planilhas, para um ambiente integrado e automatizado, auxiliando até mesmo o laboratório em comprovar sua credibilidade e qualidade aos órgãos reguladores, certificadores e acreditadores.

As informações do desempenho do laboratório nos programas de ensaio de proficiência e controle interno são unificadas para a definição da estratégia da especificação da qualidade analítica, ampliando a análise da performance analítica do exame e aprimorando a agilidade na tomada de decisões.

Ao longo deste capítulo, mostraremos na prática um exemplo de como essas informações se apresentam unificadas e podem contribuir com os responsáveis pelos laboratórios em concentrar seus esforços apenas na tomada de decisão, além de melhorar a sustentabilidade do negócio com redução de custos e a competitividade mercadológica com foco total no paciente.

ESPECIFICAÇÃO DA QUALIDADE ANALÍTICA

Atualmente, a quantidade de laboratórios que aplicam a especificação de qualidade em todos os seus processos analíticos ainda é baixa. Pode-se destacar como pontos cruciais e que acabam por não alavancar esse tema no meio laboratorial, a busca pelas referências bibliográficas e a seleção de qual destas utilizar diante de seu desempenho nos programas de controle de qualidade, o que acabam por demandar do laboratório um excessivo tempo de trabalho.

Algumas especificações disponíveis na literatura podem ser incompatíveis com o desempenho real e atual dos sistemas analíticos disponíveis no mercado, sendo muito exigentes, tornando-se objetivos inalcançáveis com o atual nível tecnológico, enquanto outras podem ser pouco exigentes, impactando em avaliação inadequada (irreal) do nível de desempenho do sistema analítico em estudo. Essas são algumas ponderações que devem ser realizadas para a melhor escolha de meta a ser utilizada, mas para isso é necessário que elas estejam reunidas para a tomada de decisão de quem está montando o seu planejamento e definindo as suas estratégias.

Importante ressaltar que o objetivo deste capítulo não é discorrer sobre a parte conceitual e técnica dos diferentes tipos de erros atrelados a análises, índices e diferentes bases de especificação. Para essa finalidade, sugerimos consultar as referências disponibilizadas ao fim deste capítulo.

Seguiremos ao longo do capítulo com um exemplo do exame de glicose no soro humano para demonstrar essa inovação do mercado em caminhar lado a lado com o laboratório, auxiliando-o na busca pela excelência na qualidade analítica.

Uma inovação que merece destaque na área laboratorial é a solução da Controllab, que auxilia o laboratório a caracterizar o seu processo, comparar e relacionar referências atualizadas das especificações existentes no mercado, cálculo das estratégias Sigma e Erro Sistemático Crítico (ESC) para aplicação das regras mais adequadas no controle interno.

A Figura 1 mostra a solução da Controllab utilizada por um laboratório que o possibilitou reunir as informações atualizadas das diferentes fontes que podem ser utilizadas como requisitos de qualidade para glicose no soro e o seu desempenho nos controles de qualidade interno e externo. Antes, uma sistemática que demandava muito tempo na obtenção de tais informações, tem agora a oportunidade de ser executada em “tempo real” com mínima intervenção manual.

Podemos observar na Figura 1 que o analista do laboratório selecionou a referência da variação biológica (nível desejável) em seu planejamento. Em seguida, escolheu utilizar o erro aleatório e sistemático médio para definir suas métricas de comparação. Tais escolhas resultaram naquele período um erro total de 4,0%, considerando um fator de confiança de 1,96. Com essas informações, o sistema calculou automaticamente o ESC e o Sigma do laboratório, frente a referência definida. Por meio das estratégias de Tabela de seleção e de Seis Sigma, o laboratório teve acesso as opções de escolhas de regras de controle, conforme mostra a Figura 2. Nesse exemplo, o usuário escolheu a estratégia do ESC, oferecendo a aplicação de um conjunto de regras múltiplas com duas observações por corrida analítica.

Especificação da Qualidade Versão 01

ESCOLHA DO NÍVEL Z

1,65 (Z DP) 90%
 1,96 (Z DP) 95%
 2,28 (Z DP) 99%
 3,02 (Z DP) 100%



ESCOLHA DO NÍVEL DE REQUISITOS DA QUALIDADE

Fonte	CP	CPk	CPm	CPd
Operação				
<input type="radio"/> 0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<input checked="" type="radio"/> 0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<input type="radio"/> 0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Estabilidade				
<input type="radio"/> 0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
<input type="radio"/> 0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<input type="radio"/> 0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
<input type="radio"/> 0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

1 - Selecionar o ponto central e o nível Z selecionado no campo superior.
 2 - Valor calculado frente ao percentual informado no campo superior, levando em consideração o CP de processo.

ANÁLISE E ESCOLHA DO DESEMPENHO ANALÍTICO DO LABORATÓRIO

Fonte	SI	SN	SI
Operação			
<input type="radio"/> 0,0%		<input checked="" type="radio"/> 0,0%	<input checked="" type="radio"/> 0,0%
<input type="radio"/> 0,0%		<input type="radio"/> 0,0%	<input type="radio"/> 0,0%
<input type="radio"/> 0,0%		<input type="radio"/> 0,0%	<input type="radio"/> 0,0%
<input type="radio"/> 0,0%		<input type="radio"/> 0,0%	<input type="radio"/> 0,0%
<input type="radio"/> 0,0%		<input type="radio"/> 0,0%	<input type="radio"/> 0,0%

FIGURA 1 Escolha dos requisitos de qualidade (diferentes fontes de especificação da qualidade) e do desempenho do laboratório para glicose no soro.

Fonte: autorizada pela Controllab.

ESCOLHA DAS REGRAS DE CONTROLE FRENTE ÀS MÉTRICAS QUANTITATIVAS

Regra	Programa de Controle	Prévio de Controle de Erros	Probabilidade de Falha Esporádica	H
<input type="radio"/> 0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0
<input checked="" type="radio"/> 0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0
<input type="radio"/> 0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0
<input type="radio"/> 0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0

Sigma 4,05
 Cp= 1,20

Regra 0,0% - Máximo possível controle Sigma 4,05
 Controllab - Laboratório de Referência em Saúde Pública

FIGURA 2 Escolha das regras de controle frente às métricas.

Fonte: autorizada pela Controllab.

Uma vez concluída a sua estratégia e planejamento, a aplicação dessa especificação é realizada de maneira automática nos programas de controle de qualidade interno e externo disponíveis pela Controllab, que serão apresentadas nos tópicos a seguir demonstrando o ganho em se especificar a qualidade analítica.

Nessa plataforma, o laboratório tem acesso também a um resumo com as estratégias definidas para cada exame em um único local, com a rastreabilidade histórica de cada atualização e possibilidade de definir novo período para que o laboratório seja alertado da necessidade de revisão da especificação atual utilizada (Figura 3).



Exame	Estratégia	Período	Status	Ações
Exame 1	Estratégia 1	Período 1	Ativo	[Ícone]
Exame 2	Estratégia 2	Período 2	Ativo	[Ícone]
Exame 3	Estratégia 3	Período 3	Ativo	[Ícone]

FIGURA 3 Resumo das estratégias e planejamentos da especificação da qualidade para cada exame.

Fonte: autorizada pela Controllab.

Ferramentas como essa, permitem que os laboratórios realizem a qualquer momento a ampliação de seus exames com o uso da especificação da qualidade, ou que as revisem, sem que demandem muito tempo em pesquisas e cálculos manuais.

CONTROLE DE QUALIDADE EXTERNO (ENSAIO DE PROFICIÊNCIA)

O ensaio de proficiência, quando realizado com múltiplos itens, verifica periodicamente a exatidão dos resultados, possibilitando ao laboratório analisar a contribuição do erro sistemático para o processo, assim como seu erro total.

A plataforma de gestão da qualidade analítica reúne as informações a respeito do desempenho do laboratório no ensaio de proficiência, comparando-o a critérios estabelecidos pelo provedor, assim como aos objetivos definidos por cada laboratório, conforme mostrado no item anterior.

O laboratório, em um único local, tem a possibilidade de conhecer seu desempenho em cada rodada do controle externo para cada exame, com informações a respeito do grupo no qual foi avaliado (quantidade de participantes, média, desvio-padrão, coeficiente de variação, faixa de avaliação), seu resultado individual, sua “nota” (avaliação) de cada item, assim como a contribuição do erro total e sistemático. O exemplo a seguir (Figura 4) se refere à glicose no soro humano no módulo de bioquímica.



FIGURA 4 Resultados do ensaio de proficiência na rodada de janeiro de 2019.

Fonte: autorizada pela Controllab.

Para fins de rastreabilidade das informações é importante que o laboratório registre todas as ações e comentários referentes à sua análise crítica para as inadequações sinalizadas. O exemplo da Figura 5 mostra essa aplicabilidade na plataforma gerencial dos dados de controle de qualidade, no qual uma lista com opções de causa-raiz/ações são oferecidas como auxílio aos laboratórios durante suas investigações.

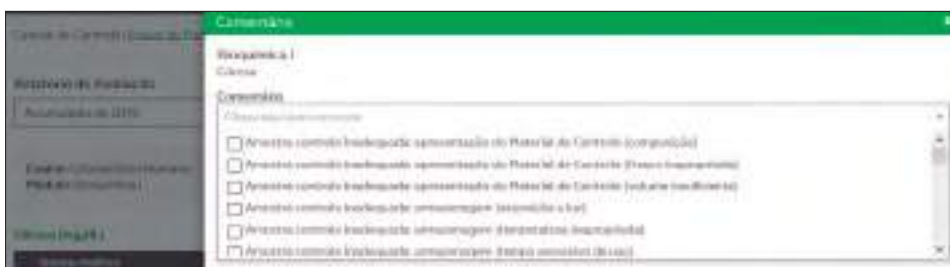


FIGURA 5 Lista de possíveis causas para inadequações recebidas.

Fonte: autorizada pela Controllab.

O laboratório pode acompanhar seu desempenho por meio do gráfico frente ao critério do provedor (média do grupo de avaliação e limite). Esse acompanhamento é feito pelo índice de desvio (ID), no qual o objetivo é que o resultado do laboratório esteja compreendido dentro da faixa de avaliação definida pelo provedor (faixa em verde na Figura 6).

Nesse caso, o limite do provedor para o exame de glicose no soro humano é de 13%, obtido pela média ponderada da variação dos sistemas analíticos em uso multiplicado por 2 (combinação do limite fixo e Z-escore). Pode-se perceber no exemplo da Figura 6 que o laboratório se apresenta dentro dos critérios do provedor ao longo das rodadas, com ID médio de $-0,1$ mostrando uma ligeira diferença frente à média do grupo ($ID = 0$). Resultados fora dessa especificação são sinalizados ao laboratório, com possibilidade de registro de comentário para as ações tomadas.



FIGURA 6 Acompanhamento dos resultados do ensaio de proficiência frente ao critério do provedor.

Fonte: autorizada pela Controllab.

A comparação do seu desempenho frente ao grupo em que foi avaliado (índice Z ou Z-escore, considerando a média e desvio-padrão do grupo) também é disponibilizada na plataforma de acompanhamento. No exemplo utilizado para a glicose, o laboratório apresentou um índice Z médio de $-0,47$ em janeiro de 2019, que apesar de dentro da meta selecionada pelo laboratório de 2DP (em verde na Figura 7), apresenta uma grandeza maior em comparação ao índice de desvio mencionado anteriormente. Nesse caso, como esse grupo de avaliação (GA) apresenta uma variação menor ($CV = 2,9\%$) que a dos demais sistemas em uso (base para definição do limite do provedor), torna-se um critério mais exigente e mostra o real desempenho do laboratório frente aos seus pares. Esses acompanhamentos em conjunto já podem ser considerados um grande diferencial para a gestão da qualidade e mostram ao laboratório que ele está sendo competitivo, tanto na visão microambiente (no seu grupo de avaliação) como na macro (frente à maioria dos sistemas em uso). O laboratório também é sinalizado caso o índice Z ultrapasse a meta definida.



FIGURA 7 Acompanhamento dos resultados do ensaio de proficiência frente ao grupo de avaliação.

Fonte: autorizada pela Controllab.

Apesar das referências mencionadas anteriormente (índice de desvio e índice Z) serem ótimos parâmetros iniciais de comparação, o laboratório tem a flexibilidade de monitorar seu desempenho frente a critérios pré-estabelecidos por ele mesmo. No exemplo da glicose que estamos tratando neste capítulo, a variação biológica no nível desejável foi a escolhida pelo laboratório (erro total permitido = 7,8% e erro sistemático permitido = 2,3%), como mostrado no item “Especificação da qualidade”.

No caso da glicose no soro humano, o critério da variação biológica é mais exigente em comparação ao do provedor para o erro total (7,8 e 13%, respectivamente), e mesmo assim o desempenho do laboratório se apresentou dentro do permitido, conforme Figura 8.



FIGURA 8 Acompanhamento dos resultados do ensaio de proficiência frente à especificação definida pelo laboratório (variação biológica – nível desejável).

Fonte: autorizada pela Controllab.

O gráfico ainda permite ao laboratório uma melhor sensibilidade de que o erro total do processo apresenta uma “folga” frente ao critério exigido, ao contrário do observado para o erro sistemático, principalmente na rodada de julho de 2018. Essa é uma situação na qual o laboratório deve acompanhar com mais rigor seu erro sistêmico, podendo indicar na plataforma a partir de que valor gostaria de ser sinalizado para evitar que ultrapasse o desvio permitido.

Para fins de processos de creditações laboratoriais e órgãos regulamentadores, é importante o laboratório apresentar seus indicadores, que podem ser analíticos (como por exemplo: a quantidade de itens adequados, inadequados, não avaliados, rejeitados e com alerta frente às especificações definidas para erro total e sistemático) e de proficiência, este último quando o exame alcança ao final do ano o grau de desempenho definido pelo provedor, com direito a certificado. Essas informações também são resumidas e disponibilizadas ao laboratório, conforme mostrado na Figura 9.



FIGURA 9 Análise gerencial do desempenho obtido no ensaio de proficiência frente aos requisitos definidos pelo laboratório.

Fonte: autorizada pela Controllab.

CONTROLE DE QUALIDADE INTERNO

O controle interno (CI) pode ser considerado como uma ferramenta preconizada mundialmente para monitorar a reprodutibilidade das análises laboratoriais. Por meio dos dados gerados é possível estimar a imprecisão (erro aleatório) do processo e, quando atrelado aos dados de inexatidão, garante uma gestão analítica eficaz.

Por muito tempo foi considerado como uma ferramenta de controle de qualidade trabalhosa, realizada diariamente como uma verificação da rotina, validação de resultados e também como um indicador de desempenho do sistema analítico.

Atualmente, o mercado pressiona por nova visão para o uso do CI: profissionais com conhecimento e envolvimento na sua utilização para que o aplique de maneira preventiva, antecipando-se para potenciais problemas na rotina e para a redução de custos laboratoriais.

Um grande movimento de inovação tecnológica contribui para que a complexidade, a quantidade de dados gerados por essa ferramenta e a quantidade de exames realizados pelos laboratórios não sejam “barreiras” para a aplicação da especificação da qualidade ao uso do CI, podendo ser citado como exemplo, a possibilidade de integrar equipamentos e sistemas de informática laboratoriais (LIS) a plataformas como a disponibilizada pela Controllab.

A imprecisão do processo, expressa comumente pelo coeficiente de variação (CV), pode ser estimada por processos de validação do sistema analítico, calculando-se o CV acumulado do controle interno (quando se trata de um processo já existente) ou realizando o processo de valoração (quando se trata de um novo material de controle ou um novo exame no escopo do laboratório).

Muitos laboratórios não conseguem definir as regras de controle adequadas para monitoramento do erro aleatório (EA) e optam por utilizar todas as regras múltiplas possíveis ou por utilizar regras simples com valores fornecidos em bulas. Dessa maneira, diante de uma rejeição, não conseguem conduzir uma investigação

fidedigna do problema e optam pela repetição da análise do controle. Nesse aspecto, destaca-se que com a aplicação de regras adequadas, é possível reduzir a quantidade de vezes em que o laboratório precisará parar o equipamento ou a rotina para investigação de falsas rejeições, não é necessário repetir controles desnecessariamente, a equipe não se desgasta analisando problemas que não existem e o laboratório maximiza seus recursos.

Após definir o conjunto de regras de controle a serem aplicadas, cabe ao laboratório, monitorar a rotina, observando possíveis rejeições das regras de controle e o erro aleatório do processo frente ao erro aleatório permitido (EAp) definido na “Especificação da qualidade”.

Seguindo o exemplo apresentado no capítulo, a Figura 10 apresenta os dados do CI referente ao exame glicose na plataforma disponibilizada pela Controllab com a aplicação da especificação da qualidade definida no item anterior: conjunto de regras múltiplas (1-3s/2-2s/R4s/4-1s) e frente ao EAp definido de 2,8% (referência da variação biológica desejável).

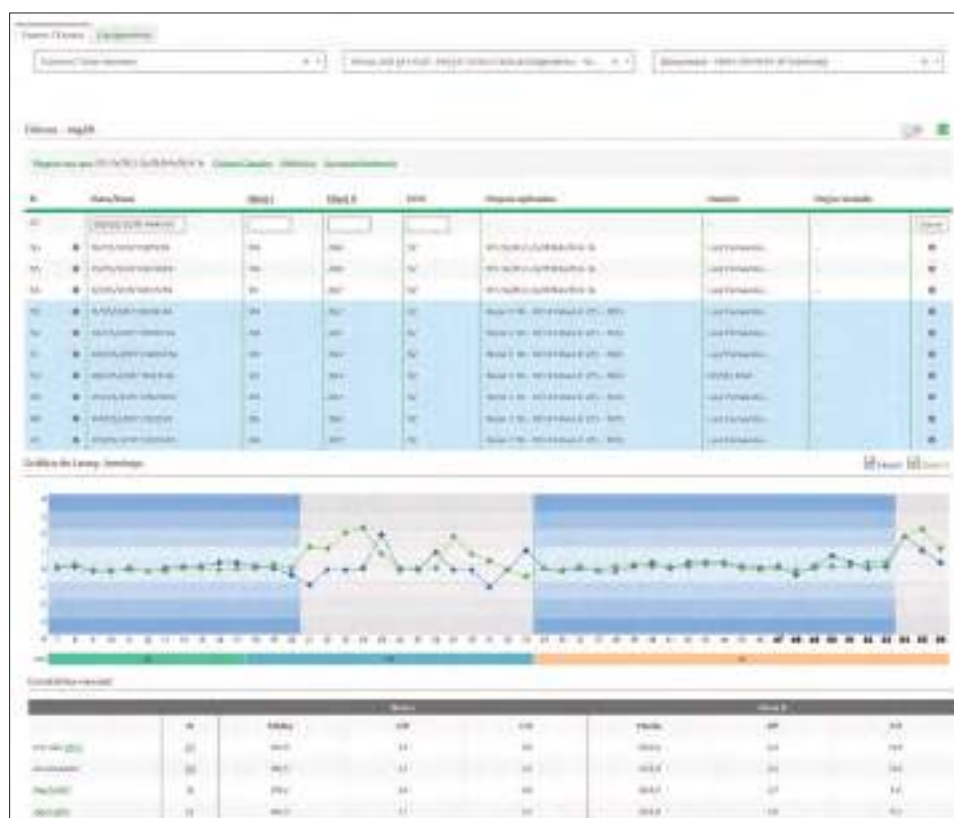


FIGURA 10 Entrada de dados com aplicação de regras definidas na “Especificação da qualidade”, gráfico de Levey-Jennings e estatísticas relacionadas ao exame de glicose.

Fonte: autorizada pela Controllab.

Manter a rastreabilidade do processo auxilia a análise crítica dos dados. Nessa plataforma, o laboratório pode registrar as ações realizadas, realizar análises estatísticas mensais e avaliar possíveis impactos na rotina originadas a partir de mudanças de lotes reagentes, como pode ser observado no gráfico de Levey-Jennings da Figura 10.

O acompanhamento gráfico do EA, expresso em CV, possibilita que o laboratório visualize de maneira simples o comportamento da rotina analítica e compare com o EA definido como permitido durante o estudo da especificação da qualidade. Cabe ressaltar que a plataforma permite que o laboratório defina um valor de EA como alerta para possíveis tomadas de decisão. A Figura 11 demonstra essa análise gráfica.



FIGURA 11 Acompanhamento histórico do erro aleatório (EA).

Fonte: autorizada pela Controllab.

Bem como descrito no item de “Ensaio de proficiência”, ter indicadores do processo analítico é de grande valia para comprovação da credibilidade do serviço prestado pelo laboratório e da evolução da gestão. Essas informações também são reunidas e disponibilizadas ao laboratório, por meio de uma central de controle atualizada e relatórios de acompanhamento, conforme as Figuras 12 e 13.



FIGURA 12 Central de controle apresentando indicadores atualizados relacionados com o monitoramento do controle interno.

Fonte: autorizada pela Controllab.

The image shows a screenshot of a software interface for internal control monitoring. It features a table with multiple columns and rows, displaying various data points. The interface includes a header with a title and a search bar, and a main area with a grid of data. The data appears to be organized into sections, possibly representing different analytical indicators or historical data points. The overall layout is clean and professional, typical of a business management software.

FIGURA 13 Relatório de acompanhamento do controle interno, apresentando os indicadores analíticos, assim como o seu histórico.

Fonte: autorizada pela Controllab.

GESTÃO DA QUALIDADE ANALÍTICA

Nos itens mostrados anteriormente, após a definição da especificação e a sua aplicação nos controles de qualidade, o laboratório passa a controlar o desempenho de seus processos analíticos ao longo da execução de suas rotinas diárias (CI), assim como na participação dos programas de controle de qualidade externo utilizando suas estratégias e planejamentos.

Como um exemplo de boas práticas na gestão desses processos analíticos, destaca-se a seguir a plataforma de gestão da qualidade analítica, conhecida como GQA, para auxiliar o laboratório no monitoramento do seu desempenho em uma única tela, permitindo configurações que conferem ao responsável a não necessidade de acompanhar todos os exames a cada rotina e/ou a cada rodada do ensaio de proficiência, mas somente os mais sensíveis (Figura 14).

Essa ferramenta exhibe ao responsável pelo laboratório, todos os exames que realizam ensaio de proficiência e controle de qualidade interno com o sistema Controllab. Nele são exibidas informações como: pendências de fechamento relacionadas a rejeições e alertas no período, “Em aberto” que quantifica o número de períodos com pendência de fechamento, além de ter a informação em percentual de quantidade de períodos fechados de maneira automática pelo sistema frente a sua definição de fechamento e também as que estão configuradas como “Análise futura”, uma ferramenta que permite ao usuário agendar uma análise diante de ações realizadas pelo seu laboratório.

As regras de fechamento também podem ser definidas por períodos (mensal, trimestral e anual). Nela é possível também que o usuário defina quais violações necessitam de uma atenção maior do responsável pela análise de fechamento do período (Figura 15).

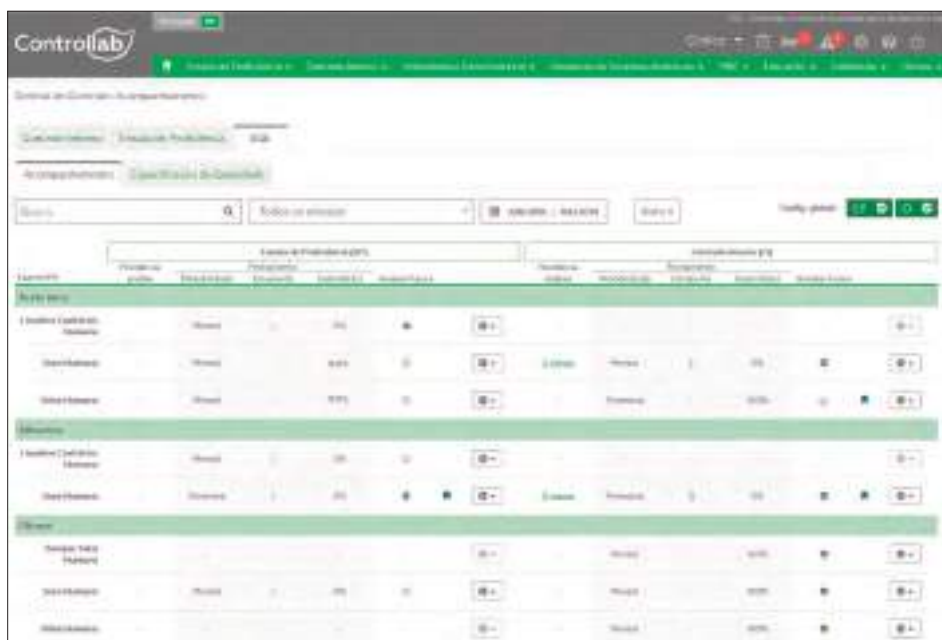


FIGURA 14 Gestão de qualidade analítica (GQA): tela de acompanhamento.
 Fonte: autorizada pela Controllab.

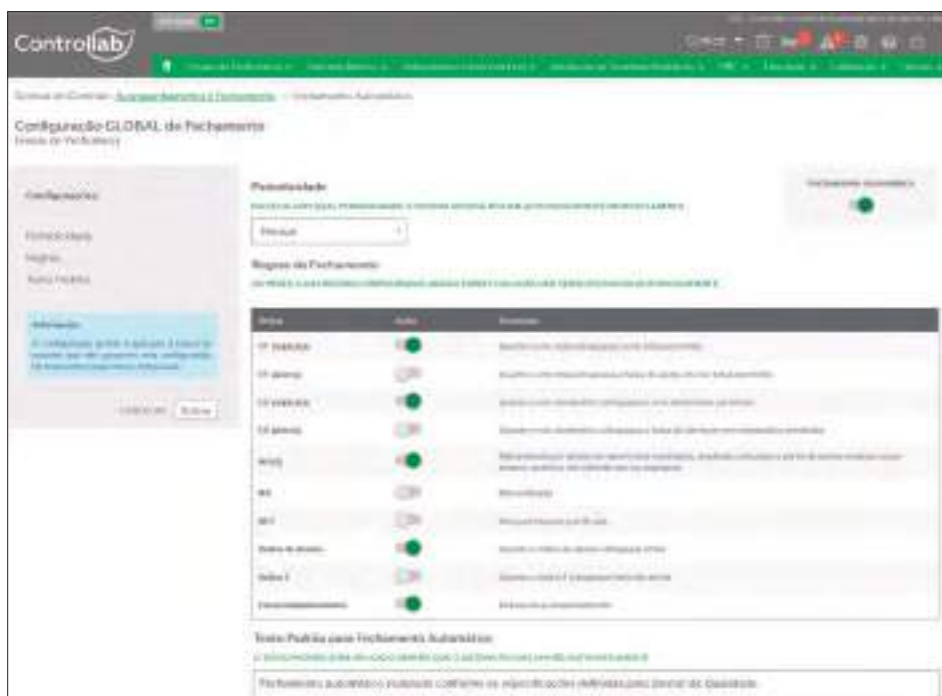


FIGURA 15 Gestão de qualidade analítica (GQA): tela de configuração de fechamento global para ensaio de proficiência.
 Fonte: autorizada pela Controllab.

As regras de fechamento são configuradas de maneira individual para controle interno e controle externo, em que são listadas pendências relacionadas a especificação da qualidade e frente a limites estabelecidos pelo provedor (Figura 16).

Após essa definição de fechamento, o sistema conclui o período de modo automático, sem a intervenção do usuário responsável pela análise crítica, caso nenhuma regra de fechamento configurada por ele seja violada. Nessa sistemática, as regras de fechamento exigem que o laboratório registre suas considerações frente as reprovações e alertas obtidos no período.

Isso faz com que seu sistema fique totalmente rastreável frente as ações e correções que foram tomadas pelos analistas. Essa regra de fechamento vale tanto para o controle interno como para o controle externo.

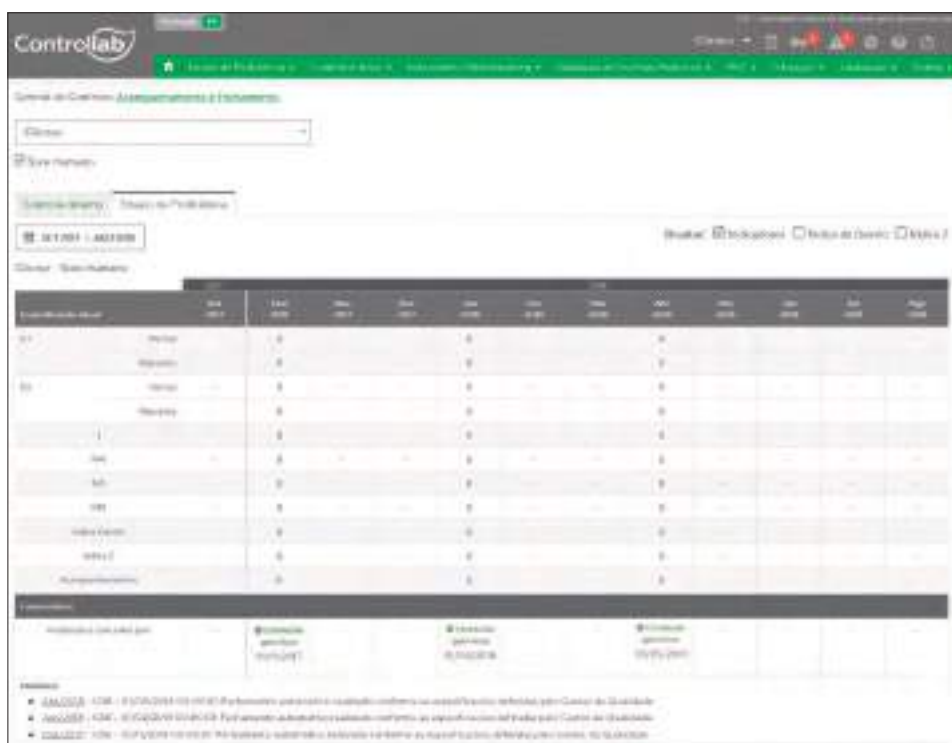


FIGURA 16 Gestão de qualidade analítica (GQA): tela de fechamento do período para ensaio de proficiência.

Fonte: autorizada pela Controllab.

Com esse tipo de solução, o responsável do laboratório passa a analisar de maneira prática e rápida, apenas aqueles processos em que seus sistemas demandam uma maior atenção, ou seja, que apresentam comportamentos fora das suas especificações.

CONCLUSÃO

O propósito deste capítulo foi mostrar um novo conceito em gestão da qualidade analítica, no qual as informações obtidas de diferentes ferramentas de controle de qualidade se “cruzam” e se integram, para uma análise muito mais completa, fidedigna e real, direcionado a cada laboratório e com mínimo impacto ao paciente.

As plataformas gerenciais, como as que mostramos neste capítulo, tem o objetivo de estimular os laboratórios a ampliar a qualidade para todo seu escopo de exames, entregando aos laboratórios “indicadores” que caracterizam seus processos, facilitando na tomada de decisão e reconhecimentos para o laboratório, auxiliando expressivamente nos processos de acreditação e junto aos órgãos reguladores.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA E RECOMENDADA

CONTROLLAB. Disponível em: <<https://controllab.com/>>. Acesso em: 6 mai. 2019.

GREEN GA, CAREY RN, WESTGARD JO, CARTEN T, SHABLESKY L, ACHORD D ET AL. Quality control for qualitative assays: quantitative Q procedure designed to assure analytical quality required for an ELISA of hepatitis B surface antigen, clinical chemistry. Clin Chem. 1997 Sep;43(9):1618-21.

MILLER WG, JONES GR, HOROWITZ GL, WEYKAMP C. Proficiency Testing/External Quality Assessment: current challenges and future direction. Clinical Chem. 2011;57(12):1670-80.

OLIVEIRA CA, MENDES ME. Gestão da Fase Analítica do Laboratório – como assegurar a qualidade na prática. Volume II. ControlLab. 2011. Disponível em: <https://controllab.com/pdf/GestaoDaFaseAnaliticaDoLaboratorioVOL2_PDF.pdf>. Acesso em: 27 abr. 2019.

PLEBANI M. Quality in laboratory medicine: 50 years on. Clin Biochem. 2017 Feb;50(3):101-104.

SBPC/ML. Recomendações da SBPC/ML: Automação Laboratorial: histórico, seleção, implantação e gestão. Barueri: Manole; 2018.

WESTGARD JO. 2019: CLIA proposed changes to PT acceptable limits Disponível em: <<https://www.westgard.com/2019-clia-changes.htm>>. Acesso em: 27 abr. 2019.

5 **Novas tendências e paradigmas do Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos (PALC-SBPC/ML)**

Guilherme Ferreira de Oliveira

INTRODUÇÃO

O movimento da qualidade ganhou força com a globalização. No entanto, a facilidade de contratar fornecedores instalados a grandes distâncias, também criou dificuldades. Como, por exemplo, quanto à garantia da qualidade dos produtos ou serviços adquiridos. Tendo em vista que visitas *in loco* eram impraticáveis. Foi nesse contexto, no qual as empresas necessitavam apresentar evidências de boas práticas e compromisso com os contratos estabelecidos que surgiram as certificações da qualidade. O modelo mais conhecido são as certificações da International Organization for Standardization (ISO), uma organização não governamental criada em 1947 com sede em Genebra, Suíça, que reúne órgãos nacionais relacionados com a qualidade e que definem, em colegiado, as normas setoriais. O Brasil, por exemplo, é representado pelo Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (Inmetro) – autarquia federal brasileira vinculada ao Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior, que atua como Secretaria Executiva do Conselho Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial.

Na área da saúde, a acreditação surgiu na América do Norte com a criação da Joint Commission on Accreditation of Hospitals, em 1951, e o lançamento do Laboratory Accreditation Program (LAP), em 1962, pelo Colégio Americano de Patologistas (CAP) e gradualmente foi reconhecida como a maneira mais eficiente de garantir a qualidade dos serviços prestados por instituições de saúde.

Conceitualmente, acreditação é “Procedimento pelo qual um organismo com autoridade outorga um reconhecimento formal de que uma organização é competente para realizar tarefas específicas”.

É muito importante garantir que os laboratórios tenham qualidade, pois cerca de 70% das decisões médicas se orientam em resultados de exames laboratoriais, de modo que garantir a qualidade deles repercute significativamente na saúde da população atendida. Existem três benefícios principais, a acreditação oferece informação objetiva que permite a pacientes e médicos avaliar se um laboratório opera em nível satisfatório. Laboratórios acreditados são mais eficientes, produ-

zindo resultados confiáveis e a custos razoáveis, contribuindo para sustentabilidade do sistema de saúde, que convive com recursos insuficientes; além do fato que laboratórios competentes tem interesse que sua capacidade seja verificada e seu bom desempenho divulgado publicamente.

ACREDITAÇÃO DE LABORATÓRIOS CLÍNICOS NO MUNDO

O modelo da América do Norte foi, de certa maneira, reproduzido em outras regiões. A acreditação começou com instituições hospitalares e se estendeu para outros serviços da área da saúde, entre eles os laboratórios clínicos. Na União Europeia, o projeto de acreditação avançou nos últimos anos, a norma ISO15189 é predominante. Porém, convivem realidades bastante distintas. Em 2016, mais de 80% dos laboratórios da Irlanda, Suíça, Suécia e Reino Unido possuíam acreditação. Por outro lado, em países como a Itália e Espanha, menos de 2% eram acreditados. Em alguns países, a acreditação foi acelerada em virtude do estabelecimento de projeto de credenciamento obrigatório, como nos casos da França (2016) e da Hungria (2017). Além disso, a extensão da aplicação das normas de acreditação é heterogênea, alguns países fizeram a opção de ter uma acreditação obrigatória apenas para alguns campos médicos ou tipos de laboratórios, como diagnóstico molecular, hematologia e transfusão de sangue, triagem neonatal e genética; assim como etapas que envolvem atos médicos, incluindo o aconselhamento de seleção do teste e a interpretação dos resultados, nem sempre são incluídos no processo de acreditação. Organismos como o European Cooperation for Accreditation (EA) e a European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) trabalham em conjunto com os organismos nacionais de acreditação no sentido de harmonizar e promover acreditação em toda a região.

Na América Latina, o movimento da acreditação impulsionou-se após a realização da *II Conferência Latino-Americana de Acreditação Hospitalar*, realizada em Washington, DC, em 1992, com a participação de quase todos os países da América Latina. Quando a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) apresentou o *Manual de Acreditação Hospitalar*. Desde então, esse manual tem servido como referência básica para muitas nações latino-americanas. A região carece de ações organizadas envolvendo todos os países, de modo que convivemos com iniciativas nacionais heterogêneas, desintegradas e com diferentes níveis de adesão. Em sua maioria usando como referência a norma ISO15189. Do mesmo modo, existem experiências bem-sucedidas no Japão, Índia e Austrália, além de sucessos pontuais em regiões menos favorecidas, como o Quênia. No cenário global persiste a heterogeneidade e desintegração.

ACREDITAÇÃO DE LABORATÓRIOS CLÍNICOS NO BRASIL

Os programas de acreditação foram criados como uma resposta às persistentes alegações de má prática, inexistência de padrões, fraudes e baixa performance de laboratórios clínicos. Em 1995, o Inmetro reuniu um grupo de especialistas em uma Comissão Técnica de Análises Clínicas e de Patologia (CTLE-04), com o objetivo de elaborar padrões que pudessem ser aplicados a uma futura certificação de laboratórios clínicos brasileiros. Em 1998, a CTLE-04 publicou o livro *Boas Práticas de Laboratórios Clínicos*, tendo como base a *ISO Guia 25* e a *Laboratory General Checklist* do Laboratory Accreditation Program (LAP) do Colégio Americano de Patologistas (CAP). Nessa época, as práticas laboratoriais no Brasil ainda não correspondiam aos avanços científicos e recursos tecnológicos disponíveis globalmente, sendo baseadas apenas no atendimento de antigas normativas regulatórias governamentais. Nesse período, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial (SBPC/ML) iniciou estudos para conhecimento dos modelos de acreditação laboratorial existentes, definindo-se pela estruturação de um Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos no Brasil (PALC), com base na experiência e nos conceitos utilizados pelo LAP-CAP.

O PALC-SBPC/ML foi lançado em 1998 como iniciativa de uma sociedade científica de médicos, especialistas em Patologia Clínica, a exemplo de outros países, e de maneira independente (sem vinculação governamental). Foi idealizado e tem mantido suas características de um programa com caráter educacional, não punitivo, cuja participação de laboratórios é voluntária e que funciona por meio de auditorias periódicas, realizadas por pares (os auditores são médicos, bioquímicos, biomédicos e biólogos). Em 1999, o PALC realizou primeiras auditorias de certificação. Nesse período, também foi constituída juridicamente a Organização Nacional de Acreditação (ONA) e a Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC) organizou seu sistema de acreditação, o DICQ – Sistema Nacional de Acreditação.

O PALC-SBPC/ML foi estruturado com os três elementos básicos necessários a um sistema de acreditação, segundo Burnett (1996). O primeiro elemento, a entidade acreditadora (*accreditation board*), está ligada à Comissão de Acreditação da SBPC/ML, composta por profissionais com formação e experiência comprovada na prática laboratorial, e presidida pelo Diretor de Acreditação da SBPC/ML. Essa comissão aprova as auditorias externas e analisa recursos interpostos pelos laboratórios. Também delibera sobre questões não previstas no regulamento do programa, coordena as atualizações da norma PALC, decide sobre uso indevido do selo e avalia a postura de auditores.

O segundo elemento de um sistema de acreditação, contendo um conjunto de padrões, representados pela norma PALC, que foi elaborada, inicialmente, com base na experiência da CTLE-04, que correspondia às boas práticas laboratoriais

conhecidas naquele momento. A norma PALC é revisada e atualizada periodicamente, em setembro de 2016 foi publicada sua 6ª versão. A norma PALC-2016 está harmonizada com as melhores práticas internacionais em medicina laboratorial, incluindo: Diretrizes da OMS, Norma ISO 15189:2015 e ISQua Standard (4th ed. Version 1.2., 2015). Assim como encontra-se atualizada ante a legislação e regulamentos nacionais. A norma atualizada agrega valor aos laboratórios acreditados, provocando o aprimoramento continuado do Sistema de Gestão dessas organizações, visando a maior competitividade, sustentabilidade no mercado e ganhos efetivos para a segurança dos pacientes.

O terceiro elemento do sistema de acreditação é representado pelos auditores. O PALC se orienta por rígidos critérios de seleção e capacitação dos auditores, pois se considera que eles devem estar preparados adequadamente para avaliar a conformidade apresentada pelos laboratórios clínicos com relação aos padrões pré-definidos pelo programa.

Em 2011, o PALC-SBPC/ML obteve o reconhecimento da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), do Ministério da Saúde brasileiro, por meio da publicação de resolução criando o “Programa de Divulgação da Qualificação dos Prestadores de Serviços na Saúde Suplementar”, no qual os laboratórios acreditados recebem maior destaque nos materiais em que as operadoras de planos de saúde divulgam sua rede credenciada. A partir de 2014, os organismos reguladores tomaram iniciativas no sentido de valorizar a remuneração dos prestadores que possuíam acreditação e outras evidências de qualificação. Porém, na prática essa iniciativa teve pequena repercussão na melhoria da remuneração dos laboratórios brasileiros.

Em 2016, a Norma PALC recebeu a certificação pela International Society for Quality in Healthcare (ISQua), a principal organização de âmbito mundial que promove a melhoria da qualidade e a segurança na prestação de serviços em saúde. O selo da ISQua reforçou a posição de destaque do programa da SBPC/ML como referência no Brasil e evidencia a maturidade do programa, que tem evoluído continuamente desde seu lançamento, sempre se atualizando ante as transformações do mercado de Medicina Laboratorial. Para os laboratórios PALC significa que seu sistema de gestão é acreditado por um padrão normativo reconhecido internacionalmente.

Em 2018, o PALC publicou a versão atualizada da “Lista de Orientação em Diagnóstico Molecular” com a finalidade de harmonizar os conceitos e orientar auditores e laboratórios sobre a garantia da qualidade nessa área, que se encontra em franca expansão.

O crescimento do programa ao longo dos anos está demonstrado na Figura 1. Em abril de 2019, os laboratórios acreditados pelo PALC somavam 170. Eles estão

distribuídos por todas as regiões do país e realizam cerca de 1,4 bilhão de exames por ano, que correspondem a aproximadamente 40% do total de análises clínicas processadas no Brasil. No grupo de laboratórios estão incluídos laboratórios públicos e privados de pequeno porte que realizam mensalmente menos de 20 mil exames e as maiores redes laboratoriais do país.

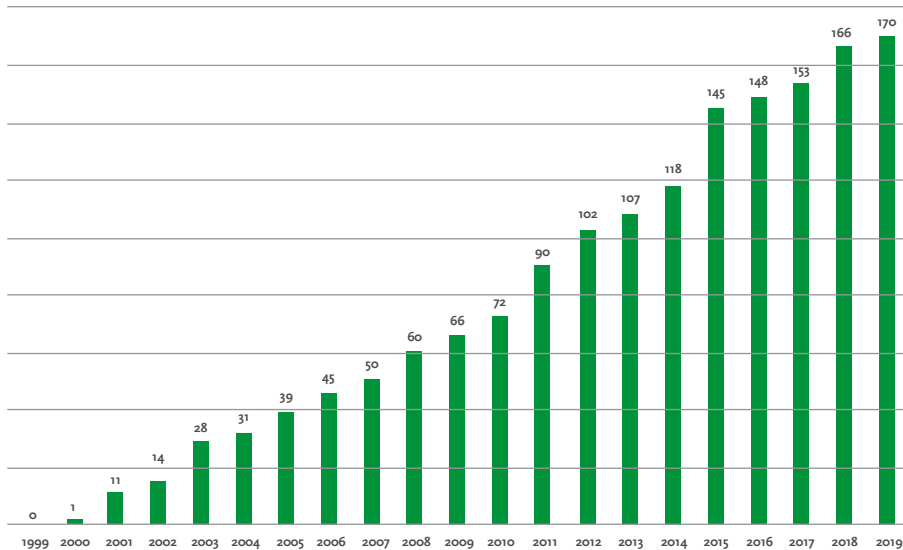


FIGURA 1 Evolução anual da quantidade de laboratórios acreditados pelo Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos no Brasil (PALC).

A acreditação propicia muitos benefícios à instituição acreditada, entre eles:

- Aumento da eficiência, em razão da redução do desperdício e retrabalho;
- Fornecimento aos clientes de uma evidência concreta de sua preocupação com a qualidade dos exames oferecidos;
- Aumento do poder de negociação sob a forma de subsídio para valorização em negociações com compradores de serviço;
- Maior transparência ao permitir que os clientes e médicos comparem os serviços disponíveis;
- Representar argumento de defesa contra ações judiciais de má prática profissional.

Depois de 20 anos de existência, podemos afirmar que o PALC beneficia diretamente, além dos laboratórios, os médicos, que amparam suas decisões em resulta-

dos de exames laboratoriais mais confiáveis, repercutindo positivamente na saúde de seus pacientes. Além disso, o PALC vem cumprindo sua missão original de promover a qualidade dos serviços laboratoriais prestados a pacientes e usuários, não apenas pelo cumprimento de requisitos de qualidade, mas também pela adoção da cultura de melhoria contínua na prática dos laboratórios clínicos brasileiros.

NOVAS TENDÊNCIAS E PARADIGMAS

O maior desafio do PALC é aumentar a sua representatividade e capilaridade no mercado brasileiro. O Brasil é um país continental e estima-se que existam mais de 12 mil laboratórios estabelecidos, mesmo somando todos os programas de acreditação de laboratórios clínicos ativos no país, chegamos a um valor inferior a 3% desse total. É essencial observar que, no Brasil, não existe legislação exigindo a implementação da acreditação, ao contrário do que ocorre em outros países. Nesse contexto, vale afirmar que as principais fontes pagadoras brasileiras (planos de saúde e erário público), igualmente não valorizam a qualificação dos prestadores, ao contrário da realidade dos países desenvolvidos. A questão econômica não poderia ficar excluída dessas considerações, o custo da adequação para a acreditação e sua manutenção é determinado pelo tamanho e complexidade do laboratório. Por outro lado, todo esse empenho visando a obtenção desse reconhecimento é totalmente salutar para fomentar a cultura da qualidade e segurança nas relações entre os laboratórios e seus *stakeholders*.

Não existem dúvidas que a acreditação traz benefícios e auxilia os laboratórios para o enfrentamento dos desafios do século XXI. Porém, ainda carecemos de vantagens objetivas para os laboratórios acreditados. Reconhecimentos, como a facilitação de acesso à financiamentos, reconhecimento diferenciado pelos órgãos fiscalizadores e remuneração diferenciada perante os compradores de serviço, poderiam amenizar esse aspecto. A busca por incentivos aos laboratórios acreditados, ampliação da divulgação do programa e dos laboratórios acreditados, atualização constante dos requisitos da norma, capacitação contínua e ampliação da equipe de auditores encabeçam a lista de objetivos do PALC e da diretoria da SBPC/ML nessa área. Nesse sentido, em 2019, formaremos uma nova turma de auditores externos além de capacitar auditores para aplicação da “Lista de Orientação em Diagnóstico Molecular”. Ao mesmo tempo em que iniciaremos o processo de revisão e atualização da norma PALC, segundo os requisitos da ISQua, com o objetivo de publicar a nova versão em setembro de 2020. Ainda persistem requisitos da versão 2016 que necessitam aprimoramento da aplicabilidade na realidade dos laboratórios brasileiros, como, por exemplo, a verificação de intervalos de referência e limites de decisão, assim como rastreabilidade metrológica e incerteza de medi-

ção, que possuem aspectos bastante particulares em sua aplicação no ambiente do laboratório clínico.

Globalmente, uma questão muito relevante é a necessidade de estabelecer estratégias amplas de padronização e harmonização de diretrizes, métodos e práticas, pois países diferentes estão em estágios distintos de maturidade dos seus sistemas de acreditação.

A medicina laboratorial está evoluindo rapidamente e desempenha um papel progressivamente relevante nos cuidados de saúde modernos. Os programas de acreditação precisarão evoluir simultaneamente, o que significa ir além da garantia da qualidade e melhoria contínua. Será necessário se adaptar tanto a aspectos tecnológicos quanto de processos e do ambiente do sistema de saúde.

Nós vivenciamos uma verdadeira revolução tecnológica que exigirá adaptações dos sistemas de acreditação, no qual destacam-se:

- Bioinformática e inteligência artificial, para dar sentido aos enormes volumes de dados agora disponíveis, focados em gerar valor para o cliente, ao mesmo tempo garantindo a segurança dos dados desses clientes;
- Nanotecnologia, automação, incluindo robótica, plataformas e sistemas integrados, focados na melhoria do desempenho com eficiência;
- Disponibilização acelerada de novos biomarcadores por meio da proteômica, transcriptômica e metabolômica;
- Ampliação do uso da espectrometria de massa na rotina de medicina laboratorial.

Do mesmo modo, existem desafios relacionados com os processos e o ambiente de negócios, como:

- Novas formas de organização das empresas da área da saúde. Como aplicar o modelo de acreditação em um ambiente de *startups*?
- Testes realizados fora do ambiente laboratorial (*point-of-care tests* (POCT), exames em locais de comercialização de medicamentos, autotestes). Como assegurar a garantia da qualidade e melhoria contínua desses novos modelos?
- Necessidade de combater *underuse* e *overuse* dos exames laboratoriais. Em um ambiente de desequilíbrio entre disponibilidade de recursos e demandas crescentes de serviços de saúde, iniciativas como *Choosing Wisely* necessitarão de aperfeiçoamento e ampliação;
- Assegurar a aplicação adequada do diagnóstico molecular e genômico direcionado à medicina personalizada; porém, assegurando benefícios reais para os clientes e considerando possíveis danos;

- Necessidade de aumentar o valor agregado e a eficácia clínica, visando a atender a crescente importância da medicina centrada no paciente;
- Diagnóstico integrado, que desafia os limites tradicionais da atuação das diversas profissões e subespecialidades que atuam dentro do universo da medicina diagnóstica; porém, com inequívoco benefício para os pacientes.

Tudo isso, sem considerar a necessidade de garantir a sustentabilidade econômica do “negócio” medicina laboratorial.

A SBPC/ML é uma entidade científica dedicada a atividades voltadas para ensino e pesquisa nas áreas de medicina laboratorial, tendo como meta principal a saúde da comunidade. Foi nesse caminho que criou o PALC, um programa de acreditação voluntário e sem fins lucrativos, que tem o propósito de promover a qualidade e a melhoria contínua dos laboratórios clínicos brasileiros. Seguiremos comprometidos com esse propósito, atentos aos desafios e oportunidades que o futuro nos oferece.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA E RECOMENDADA

- ABDELWARETH LO, PALLINALAKAM F, IBRAHIM F, ANDERSON P, LIAQAT M, PALMER B ET AL. Fast track to accreditation: an implementation review of College of American Pathologists and International Organization for Standardization 15189 Accreditation. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(9):1047-53.
- ACEVEDO MME, LECUANDA OB, RODRÍGUEZ MMA, ROBLES PP, CASTILLO FMC, TERRÉS SAM. Implantación del Modelo Nacional para la Calidad Total en el Laboratorio Clínico. *Rev Latinoamer Patol Clin*. 2008;55(3):127-38.
- ALLEN TC, HAMMOND EH, ROBBOY SJ. Quality and the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:1441.
- ARCE HE. Accreditation: the Argentine experience in the Latin American region. *Int J Qual Health Care*. 1999;11(5):425-8.
- BOUSIER G, VUKASOVIC I, BRGULJAN PM, LOHMANDER M, GHITA I, BERNABEU ANDREU FA ET AL. Accreditation process in European countries – an EFLM survey. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(4):545-51.
- BURNETT D. *Understanding Accreditation in Laboratory Medicine*. London: ACB Venture Publications; 1996.
- CAMPANA GA, OPLUSTIL CP, FARO LB. Trends in laboratory medicine. *J Bras Patol Med Lab*. 2011;47(4):399-408.
- CARREÓN MJ. Antecedentes del nacimiento del Programa para la Mejora de la Calidad para los Laboratorios Clínicos de América Latina (PROMECAL). *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*. 2013;60(3):136-40.
- COMISSÃO TÉCNICA DE ANÁLISES CLÍNICAS E DE PATOLOGIA – CTLE-04. *Boas Práticas de Laboratórios Clínicos e Listas de Verificação para Avaliação*. Rio de Janeiro: Qualitymark; 1997.
- FERREIRA CES, ANDRIOLO A. Intervalos de referência no laboratório clínico. *J Bras Patol Med Lab*. 2008;44(1):1676-2444.

GARZON AC. Quality Management Systems in the Clinical Laboratories in Latin America. *EJIFCC*. 2015;26(4):216-20.

HAMLIN WB. The history of evaluation criteria for CAP surveys. *Clin Chem*. 1993;39(7):1456-7.

HENNY J, VASSAULT A, BOURSIER G, VUKASOVIC I, MESKO BRGULJAN P, LOHMANDER M ET AL. Recommendation for the review of biological reference intervals in medical laboratories. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(12):1893-1900.

HUISMAN W. European medical laboratory accreditation. Present situation and steps to harmonisation. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(7):1147-52.

ILAC. Report on the IAF/ILAC Joint Annual Meetings. China: Eurolab; 2010.

ILAC. Technical Accreditation Issues Committee. Guidelines on Grading of Non-conformities. ILAC G20:2002. Australia: ILAC; 2002.

INTERNATIONAL STANDARD – ISO 15189:2015. Medical Laboratories – Particular requirements for quality and competence. Geneva: International Organization for Standardization; 2015.

ISQUA STANDARD. Guidelines and Principles for the Development of Health and Social Care Standards. 4th Edition Version 1.2. September 2015. Dublin: International Society for Quality in Health Care; 2015.

KAWAI T. History of ISO 15189 and its future perspective. *Rinsho Byori*. 2010;8(1):64-8.

NOVAES HM, NEUHAUSER D. Hospital accreditation in Latin America. *Pan Am J Public Health*. 2000;7(6):425-30.

PETER TF, ROTZ PD, BLAIR DH, KHINE AA, FREEMAN RR, MURTAGH MM. Impact of laboratory accreditation on patient care and the health system. *Am J Clin Pathol*. 2010;134(4):550-5.

PLEBANI M, SCIACOVELLI L. ISO 15189 Accreditation: Navigation Between Quality Management and Patient Safety. *J Med Biochem*. 2017;36(3):225-30.

PLEBANI M, SCIACOVELLI L, CHIOZZA ML, PANTEGHINI M. Once upon a time: a tale of ISO 15189 accreditation. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(8):1127-9.

PLEBANI M. Laboratory-associated and diagnostic errors: a neglected link. *Diagnosis*. 2014;1:89-94.

RANDELL E, SCHNEIDER W. Medical errors in laboratory medicine: pathways to improvement. *Clin Biochem*. 2013;46:1159-60.

ROCHA BCB, ALVES JAR, PINTO FPD, MENDES ME, SUMITA NM. The critical value concept in clinical laboratory. *J Bras Patol Med Lab*. 2016;52(1):17-20.

ROONEY AL, VAN OSTEMBERG PR. Licensure, Accreditation and Certification: Approaches to health care quality. Bethesda, MD: USAID Quality Assurance Project; 1999.

SBPC/ML. Comissão de Acreditação de Laboratórios Clínicos (CALC) – Norma do Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos (PALC) – versão 2016.

SHCOLNIK W, CHAVES C, DOS SANTOS FERREIRA CE, SANCHES C, ROTH E, FABRI L, VILLELA L ET AL. Clinical Laboratories Accreditation Program of the Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (PALC/SBPC-ML): 15-year experience. *Am J Med Quality*. 2015;30(3):294-5.

SHCOLNIK W. Erros laboratoriais e segurança do paciente: revisão sistemática? (tese mestrado). Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP) – Fiocruz; 2012.

- SIERRA-AMOR RI ET AL. Medical laboratory accreditation ISO 15189:2003. *Bioquimia*. 2008;33(3):109-14.
- TERRES-SPEZIALE AM. Impacto del Programa para la Mejora de la Calidad (PROMECA) en la capacitación de los profesionales del laboratorio clínico de América Latina. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*. 2018;65(2):118-20.
- THELEN M, VANSTAPEL F, BRGULJAN PM, GOUGET B, BOURSIER G, BARRETT E ET AL. Documenting metrological traceability as intended by ISO 15189:2012: A consensus statement about the practice of the implementation and auditing of this norm element. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(4):459-64.
- THELEN MHM, HUISMAN W. Harmonization of accreditation to ISO15189. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(10):1637-43.
- THELEN MH, VANSTAPEL FJ, KROUPIS C, VUKASOVIC I, BOURSIER G, BARRETT E; WORKING GROUP ACCREDITATION ISO/CEN STANDARDS (WG-A/ISO) OF EFLM. Flexible scope for ISO 15189 accreditation: a guidance prepared by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group Accreditation and ISO/CEN standards (WG-A/ISO). *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(8):1173-80.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. World alliance for patient safety, taxonomy. The conceptual framework for the international classification for patient safety. Final technical report. January 2009, version 1,1. Disponible em: <https://www.who.int/patientsafety/taxonomy/icps_full_report.pdf>. Acceso em: 18 jun. 2019.
- ZEH CE, INZAULE SC, MAGERO VO, THOMAS TK, LASERSON KF, HART CE ET AL. Field experience in implementing ISO 15189 in Kisumu, Kenya. *Am J Clin Pathol*. 2010;134(3):410-8.
- ZIMA T. Accreditation of medical laboratories – system, process, benefits for labs. *J Med Biochem*. 2017;36(3):231-7.

6 Inovação no Programa de Indicadores Laboratoriais e *benchmarking*

Cesar Alex de Oliveira Galoro, Fernando de Almeida Berlitz, Flávia Mirian Afonso de Melo, Diogo José da Silva Jerônimo, Rafael Monsores Lopes, Vinicius de Almeida Biasoli, Wilson Shcolnik

INTRODUÇÃO

Tem sido amplamente demonstrado que medidas de desempenho e de desfechos podem melhorar a qualidade do cuidado de saúde oferecido aos pacientes. A identificação de indicadores confiáveis, que reflitam todo o processo laboratorial, representa, portanto, um passo fundamental para permitir que os usuários quantifiquem a qualidade dos serviços laboratoriais.¹

Esse conceito é reforçado pelo descrito na norma ISO 15189:2012 uma referência para a acreditação de laboratórios clínicos, segundo o qual “o laboratório deve estabelecer indicadores para monitorar e avaliar o desempenho ao longo de todas as etapas do processo laboratorial (pré-analítica, analítica e pós-analítica).²

Segundo Plebani, para o gerenciamento e obtenção de melhorias nas atividades dos laboratórios clínicos, é necessário realizar medições periódicas, por meio de indicadores de processos e de desfecho, para identificar, corrigir e monitorar continuamente o desempenho e a segurança do paciente, pela identificação e implementação de intervenções preventivas e corretivas no processo laboratorial.³

Em 2008, a International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) lançou um grupo de trabalho denominado “Laboratory Errors and Patient Safety – WG-LEPS” (em português, “Erros Laboratoriais e Segurança do Paciente”), com o objetivo de identificar uma lista de indicadores de qualidade (IQ) mensuráveis e relacionados com especificações da qualidade que pudessem ser usados como *benchmark* entre diferentes laboratórios ao redor do mundo, para promover a redução de erros no processo laboratorial, assim como contribuir para a qualidade dos serviços laboratoriais e segurança dos pacientes.⁴

Há anos, a existência de programas de *benchmarking* para laboratórios clínicos já pôde ser verificada em vários países e possibilita comparações por meio de indicadores de desempenho.⁵

No Brasil, o “Programa de Indicadores Laboratoriais e *Benchmarking* (PILB)” foi lançado em 2006, organizado pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e Controllab, empresa brasileira, que presta serviços de controle de qualidade para laboratórios clínicos em diversos países.

Vale destacar ainda que a apuração de indicadores e a demonstração de melhoria contínua, são requisitos do “Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos da SBPC/ML (PALC-SBPC/ML)”.

Atualmente, o programa conta com cerca de 250 laboratórios participantes, alguns de outros países, como Portugal, Argentina, México, Chile, Cabo Verde e Uruguai, sendo que a participação ativa, por meio de respostas periódicas, em 2012, era em torno de 57% dos laboratórios⁶ e alcançou 62% em 2019.

Plebani, em 2011, alertou para

a necessidade imperiosa de reorganizar e possivelmente unificar esses projetos (de *benchmarking*) em andamento, bem como estabelecer um consenso internacional para produzir recomendações conjuntas focadas na adoção de indicadores universais de qualidade e uma terminologia comum.⁷

Um acordo preliminar foi alcançado em uma Conferência de Consenso organizada em Padova em 2013, da qual participaram dois autores deste capítulo, representando a SBPC/ML, com base na revisão do modelo de indicadores de qualidade (MIQ) desenvolvido pelo WG-LEPS da IFCC e uma lista de IQ harmonizados foi disponibilizada em um *website* projetado para explicar a lógica do projeto e permitir aos laboratórios clínicos coletar dados e comparar seus desempenhos individuais com todos os laboratórios participantes de diferentes países (*benchmark*).⁸

Em 2016, Plebani apontou um paradoxo sobre indicadores de qualidade:

se por um lado, federações internacionais de medicina laboratorial, sociedades científicas nacionais e profissionais de laboratório declaravam um interesse crescente no tema, por outro lado, apenas alguns laboratórios clínicos estavam coletando regularmente dados sobre indicadores para as fases extra-analíticas.⁹

Nesse mesmo ano, realizou-se em Padova a 2ª Conferência de Harmonização, com o objetivo de reunir especialistas e partes interessadas no tema para se obter consenso para efetiva harmonização de indicadores de qualidade e entendimento sobre as dificuldades para a baixa utilização de indicadores e participação de laboratórios em programas de *benchmarking*. Essa conferência resultou na publicação de uma nova versão do modelo de indicadores laboratoriais de qualidade, de um critério para estabelecimento de especificações de desempenho e a definição do tipo de informação a ser fornecida no relatório distribuído aos laboratórios participantes desse projeto. O foco do WG-LEPS é a implementação de uma ferramenta eficiente, que permita obter informações significativas sobre o risco de ocorrência de erros e a frequência da sua distribuição ao longo do processo laboratorial. O propósito, em suma, é: i) contribuir para a conscientização dos profissionais de

laboratório em relação a erros e segurança do paciente; e ii) definir especificações de desempenho para as fases extra-analíticas do processo laboratorial, disponibilizando *benchmarking* para a avaliação de seu desempenho e aumentando o conhecimento sobre aspectos críticos que exijam ações de melhoria.¹⁰

Como contribuição para esse encontro, a SBPC/ML, juntamente com a Controllab, realizou uma pesquisa entre laboratórios clínicos brasileiros, com objetivo de obter informações sobre o uso de IQ. A pesquisa foi enviada a 2.500 gerentes da qualidade de laboratórios brasileiros participantes do “Programa de Ensaio de Proficiência e Controle Interno da Qualidade” da Controllab e constou de seis questões descritas no Quadro 1.

QUADRO 1 Questões da pesquisa realizada pela SBPC/ML e Controllab em 2016

1. Quais as características do seu laboratório quanto ao público atendido?

- Somente pacientes ambulatoriais
 - Pacientes ambulatoriais e hospitalizados
 - Somente pacientes hospitalizados
-

2. A respeito do uso de indicadores de qualidade (IQ), em seu laboratório:

- Não se utiliza IQ para gerenciamento
 - Se utiliza IQ de maneira estruturada, incluindo comparação externa de desempenho, para auxiliar decisões gerenciais
 - Se utiliza IQ para gerenciamento, mas não de maneira estruturada
-

3. A respeito da coleta de dados sobre IQ

- A coleta é predominantemente realizada pelo sistema de informação laboratorial (SIL)
 - A coleta é predominantemente realizada manualmente
-

4. Qual a porcentagem de solicitações de exames contendo informações clínicas ou hipóteses diagnósticas recebidas pelo seu laboratório? Seu laboratório recebe...

- Menos de 25% de solicitações contendo informações clínicas ou hipóteses diagnósticas
 - Entre 26 e 50% de solicitações contendo informações clínicas ou hipóteses diagnósticas
 - Entre 51 e 75% de solicitações contendo informações clínicas ou hipóteses diagnósticas
 - Mais de 76% de solicitações contendo informações clínicas ou hipóteses diagnósticas
-

5. Com relação ao uso de informações clínicas ou hipóteses diagnósticas contidas nos pedidos de exames, pelo seu laboratório

- O laboratório não revisa os pedidos médicos com o objetivo de identificar informações clínicas ou hipóteses diagnósticas
 - O laboratório utiliza informações clínicas ou hipóteses diagnósticas, sempre que disponíveis, para auxiliar no processo analítico e/ou pós-analítico, com o objetivo de orientar a execução de testes e liberação de resultados
-

(continua)

QUADRO 1 Questões da pesquisa realizada pela SBPC/ML e Controllab em 2016¹
(continuação)

6. Com relação à adequação dos exames solicitados, em relação às informações clínicas ou esclarecimentos das hipóteses médicas nele contidas:

- O laboratório não faz esse tipo de avaliação, mas acredita que seria importante fazê-lo, visando ampliar a contribuição do laboratório para o processo diagnóstico e para a segurança do paciente
- O laboratório faz esta análise de adequação de solicitação médica e já atua com os médicos solicitantes, utilizando os dados para melhorar o processo diagnóstico
- O laboratório já faz essa análise de adequação de solicitação médica, mas ainda não usa as informações para atuar com os médicos solicitantes
- O laboratório não faz esse tipo de avaliação, entendendo que essa análise não está dentro de sua competência

Fonte: adaptado de Plebani et al., 2013.¹

A pesquisa foi acessada por 736 laboratórios, embora nem todos tenham respondido a todas as perguntas. Foram recebidas 652 respostas sobre a utilização dos indicadores no laboratório. A maioria, 277 laboratórios (42,5%), respondeu que usa indicadores, mas de uma maneira não estruturada. Apenas 217 laboratórios (33,3%) responderam que utilizam indicadores de desempenho de maneira estruturada para apoiar a tomada de decisão gerencial, incluindo o uso de desempenho comparativo externo. Quase um quarto dos laboratórios (158 ou 24,2%) respondeu que não usa indicadores de desempenho em sua gestão atual. A pergunta a respeito de coleta de IQ foi respondida por 494 laboratórios e, destes, 273 (55,3%) indicaram o uso de sistemas computadorizados, embora um número expressivo de laboratórios (221 ou 44,7%) revelou coletar dados manualmente. Consideramos esse achado importante, pois a falta de suporte informatizado de dados pode ser uma das causas do pequeno número de laboratórios que coletam dados para indicadores, como evidenciado por Plebani.⁹ Além disso, a coleta manual de dados pode permitir erros nos dados coletados e, conseqüentemente, na interpretação dos resultados desses indicadores.

Com base nos resultados da pesquisa e para facilitar a coleta de dados pelos laboratórios, a Controllab lançou, em 2018, durante o 52º Congresso Brasileiro de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, um sistema de conectividade que já permite aos laboratórios usuários de sistemas de informação laboratorial (SIL), conectarem-se diretamente com o “Programa de Indicadores Laboratoriais e Benchmarking (PILB)” da SBPC/ML – Controllab. As empresas brasileiras que atuam em produção de *softwares* para laboratórios clínicos Shift, Píxeon e Karyon, foram as pioneiras na comunicação de seus SIL com o novo sistema da Controllab,

possibilitando que cerca de 600 laboratórios usuários desses SIL selecionem e apurem indicadores de seu interesse e comparem o seu desempenho com o dos outros laboratórios participantes do programa. Atualmente, diferentes empresas do Brasil e de outros países já estão conectando seus SIL com o sistema utilizado pelo PILB da SBPC/ML – Controllab, proporcionando aos usuários comodidade e precisão na apuração de indicadores.

INTEGRAÇÃO SIL E PBIL

A tecnologia da informação (TI) é considerada uma das áreas estratégicas no funcionamento dos laboratórios clínicos e muito difundida no segmento laboratorial. No mercado brasileiro existem mais de 130 fornecedores de *software* laboratorial, além de diversos SIL desenvolvidos pelos próprios laboratórios. Em consequência da diversidade desse mercado, há a necessidade de interações com troca de dados/informações entre:

1. Laboratório-laboratório: subcontratação de exames entre laboratórios;
2. Laboratórios-contratantes de serviços;
3. Laboratórios-fornecedores de soluções para laboratórios: equipamentos analíticos e automação de processos laboratoriais, *softwares* de gestão de negócios e outros.

A TI possui ferramentas para atender a essas múltiplas necessidades de interação para automação laboratorial.

A tecnologia utilizada para realizar a integração com o PILB é simples de ser implementada, pois é de utilização rotineira nas soluções de integração laboratorial. A integração ocorre por meio de um serviço *representational state transfer* (REST) e as mensagens estruturadas em JSON ou XML são trocadas entre os sistemas.

A integração com o PILB pode ocorrer diretamente com o laboratório, quando ele possui um SIL desenvolvido internamente, ou com empresas fornecedoras de SIL. Ao implementar a integração, o fornecedor de SIL se destaca em competitividade de mercado como parceiro do PILB e, conseqüentemente, ganha visibilidade ante os laboratórios, já que esse requisito atende à norma ISO 15189:2012, norma PALC-SBPC/ML, entre outras. Cabe ao fornecedor, implantar e disponibilizar os indicadores no SIL, que inclui os processos de integração, conexão, homologação e validação (inicial, presencial e por grupo de fornecedor de SIL e suas diferentes plataformas – de modo a garantir dados estatísticos consistentes e um *benchmarking* mais condizente com a realidade dos laboratórios.

Para iniciar a integração, o responsável pelo desenvolvimento recebe acesso à plataforma de teste do PILB, bem como o manual de integração, contendo o des-

critivo de todos os indicadores. A primeira etapa do sistema integrador é realizar a comunicação com a plataforma de teste. Após essa etapa, o sistema integrador seleciona um indicador para enviar os dados referentes a essa seleção. Ao enviar os dados, o indicador é calculado automaticamente, possibilitando a comparação e paralelamente ocorre a validação do indicador. Para que a empresa desenvolvedora de SIL possa disponibilizar a integração para os seus clientes, é necessário que estes sejam participantes do PILB, e que autorizem previa e formalmente o envio dos dados.

FUNCIONAMENTO DA CONECTIVIDADE ENTRE SISTEMAS NO LABORATÓRIO CLÍNICO

A ferramenta desenvolvida permite que, de maneira parcial ou total, os mais de 300 dados necessários para o cálculo dos 154 indicadores disponíveis no programa e harmonizados internacionalmente, sejam enviados por interface ao sistema utilizado pelo PILB da SBPC/ML – Controllab. Essa ação possibilita que o laboratório deixe de enviar os dados de forma manual e passe apenas a acompanhar o desempenho de seus indicadores pelo sistema do programa ou até mesmo, pelo BI (*business intelligence*) do próprio *software*, com a possibilidade de comparação assegurada (*benchmarking*).

O envio dos dados automatizados é realizado dentro do ciclo do PILB, fazendo com que algumas etapas não sejam, necessariamente, executadas de modo manual pelo usuário. As principais etapas suprimidas pela automação são a de “configuração” e “entrada de dados”, antes necessárias para que o usuário selecionasse os dados a serem enviados ao PILB. Com a integração de sistemas, a empresa desenvolvedora de SIL é que seleciona quais dados estão disponíveis em seu sistema para serem enviados ao programa. O ciclo resumido de funcionamento do PILB da SBPC/ML – Controllab pode ser observado na Figura 1.

Após a realização das análises estatísticas e liberação dos indicadores e informações de *benchmarking*, o sistema do PILB da SBPC/ML – Controllab também possibilita o retorno de informações para o SIL, proporcionando, além de comparação do desempenho do laboratório ante os outros laboratórios, importantes informações mercadológicas.

INOVAÇÕES NO “PROGRAMA DE INDICADORES LABORATORIAIS E BENCHMARKING”

Inovar é um processo de transformar problemas, oportunidades ou *insights* em algo que gere valor para outros. Nesse sentido, desde 2016, o PILB tem passado por mudanças significativas, tais como:

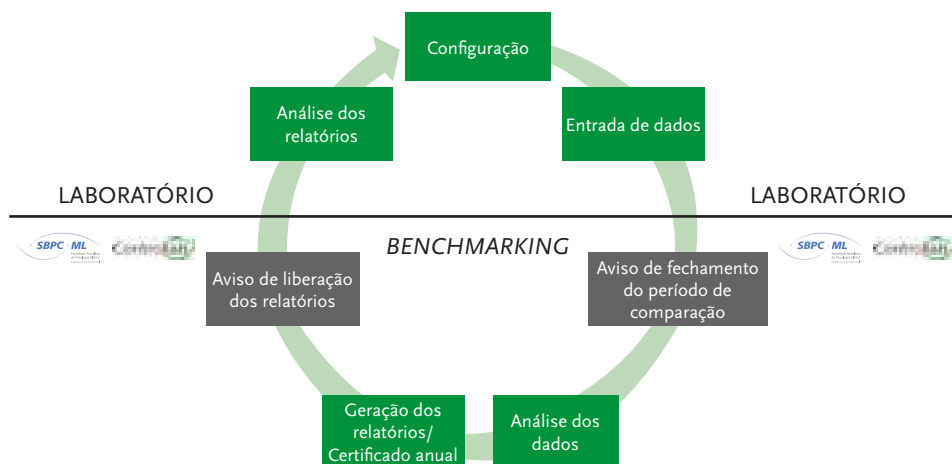


FIGURA 1 Ciclo resumido de funcionamento do “Programa de Indicadores Laboratoriais e Benchmarking da SBPC/ML – Controllab”.

Fonte: elaborada pela Controllab.

- Harmonização internacional dos indicadores: métricas harmonizadas internacionalmente e alinhadas a programas de acreditação para comparação mundial das melhores práticas laboratoriais;
- Ampliação dos indicadores: mais de 300 dados informados para compor quase 160 indicadores de gestão de recursos, organizacionais, processuais e demográficos. Incluindo indicadores específicos por exames e sistemas analíticos.
- Modificação no reporte de informações: os usuários passaram a informar os dados coletados, em substituição ao resultado calculado do indicador;
- Criação do “Programa de Qualidade e Sustentabilidade Laboratorial (PQSL)”: é uma parceria com empresas desenvolvedoras de SIL para auxiliar os laboratórios a medirem e compararem seus processos (*benchmarking*);
- Integração SIL e PILB: para reduzir a complexidade do levantamento de dados e melhorar o acesso às informações;
- Nova plataforma do PILB: proporciona o *benchmarking* em tempo real, a partir do cálculo dos indicadores, realizado com os dados informados.

A SBPC/ML e a Controllab continuam mantendo o compromisso de prover os laboratórios clínicos brasileiros de ferramentas que possibilitem o controle e a melhoria contínua da qualidade de seus processos, acreditando que, com isso, beneficiarão a população brasileira que recorre a esses serviços de saúde.

REFERÊNCIAS

1. PLEBANI M, CHIOZZA ML, SCIACOVELLI L. Towards harmonization of quality indicators in laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(1):187-95.
2. ISO 15189:2012. Medical laboratories – requirements for quality and competence. Geneva: International Organization for Standardization; 2012.
3. PLEBANI M. The quality indicator paradox. Editorial. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(7):1119-22.
4. SCIACOVELLI L, PLEBANI M. The IFCC Working Group on laboratory errors and patient safety. *Clinica Chimica Acta.* 2009;404:79-85.
5. PLEBANI M, CHIOZZA M L, SCIACOVELLI L. Towards harmonization of quality indicators in laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(1):187-95.
6. SHCOLNIK W, DE OLIVEIRA CA, SA DE SAO JOSE A, DE OLIVEIRA, GALORO CA, PLEBANI M ET AL. Brazilian Laboratory Indicators Program. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50:1923-34.
7. PLEBANI M, SCIACOVELLI L, LIPPI G. Quality indicators for laboratory diagnostics: consensus is needed. *Ann Clin Biochem.* 2011;48(Pt 5):479.
8. PLEBANI M, ASTION ML, BARTH JH, CHEN W, DE OLIVEIRA GALORO CA, ESCUER MI ET AL. Harmonization of quality indicators in laboratory medicine. A preliminary consensus. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52:951-8.
9. PLEBANI M. The quality indicator paradox. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54:1119-22.
10. LAURA SCIACOVELLI L, PANTEGHINI M, LIPPI G, SUMARAC Z, CADAMURO J, GALORO CAO ET AL. Defining a roadmap for harmonizing quality indicators in Laboratory Medicine: a consensus statement on behalf of the IFCC Working Group “Laboratory Error and Patient Safety” and EFLM Task and Finish Group “Performance specifications for the extra-analytical phases. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(10):1478-88.

7 Estratégias para definir a especificação da qualidade analítica

Ismar Venâncio Barbosa

ESPECIFICAÇÕES DA QUALIDADE analítica também conhecidas como metas de desempenho, além de terem aplicações práticas regulatórias e comerciais, garantem que requisitos importantes possam ser atendidos e, dessa maneira, proporcionar cuidados médicos corretos ao paciente, pois estarão embasados nas melhores práticas do diagnóstico laboratorial.

Em 2014, na Conferência Estratégica ocorrida em Milão, foram definidos três modelos para serem usados, com a finalidade de atribuir especificações do desempenho analítico dos laboratórios:

- Modelo 1: com base no efeito do desempenho analítico no resultado clínico;
- Modelo 2: com base em componentes da variação biológica dos mensurandos;
- Modelo 3: com base no estado da arte de medição, definido como o desempenho analítico de mais alto nível tecnicamente alcançável.

Sobre o último modelo, discutiremos mais a frente, tecendo considerações do grupo de trabalho da Sociedade Alemã de Química Clínica publicadas em 2015.

Os modelos 1 e 2 devem ser preferidos e uma justificativa para atribuir os resultados a um desses modelos, deve estar claramente indicada. A especificação do desempenho analítico, que pode ser derivada aplicando diferentes modelos ao mesmo mensurando, pode ser igual. A decisão sobre qual modelo aplicar deve ter uma razão clara, cientificamente sólida e deve ser baseada nas necessidades do paciente.

Buscaremos, neste capítulo, prover orientações para a escolha de um modelo que se ajuste a um determinado mensurando em razão da especificação da qualidade que a ele pode ser aplicada na prática laboratorial.

O fluxo apresentado no Quadro 1,¹ pode servir de base para uma adequada orientação e, aperfeiçoamentos futuros, poderão requerer mudanças ou ajustes.

QUADRO 1 Fluxo de trabalho de atribuição a um dos modelos

1. O analito tem papel central no diagnóstico de uma doença específica?

Se a resposta for sim, verifique, então, se existe dado de um resultado válido, ou seja, apoiado nas melhores práticas de controle. Se afirmativo, escolha então o modelo 1 (*outcome model*).

2. Se o mensurando não tem papel central no diagnóstico de uma doença específica, observe, então, se ele está em um estado estacionário, ou seja, não apresenta mudanças recentes nas especificações da qualidade. Como exemplo, pode-se citar a mudança que ocorreu na primeira publicação da Carmen Ricós em relação ao colesterol. Atualmente, o coeficiente de variação analítica (CVA) desejável para o colesterol é 2,98%. Se o mensurando não tem um papel central no diagnóstico e existem dados seus de variação biológica, a escolha deve se basear na variação biológica.

3. Se não houver dados de variação biológica, então assuma o modelo do estado da arte até ter esses dados da variação que possa assumir o modelo da variação biológica.

Com respeito ao estado da arte, alguns profissionais estão calculando o erro total permitido (ETp) utilizando o coeficiente de variação ponderado [que é CV do grupo de laboratórios participantes de todas as amostras realizadas no ano ou em pelo menos 6 meses do ensaio de proficiência (EP)].

Fonte: adaptado de Ceriotti et al., 2017.¹

PARÂMETROS PARA OS QUAIS O MODELO 1 DEVE SER USADO

Colesterol total, HDL colesterol e LDL colesterol

Uma vez que esses parâmetros são decisivos na definição de risco cardiovascular e há limites de decisão claramente definidos. Mesmo que diretrizes mais recentes estejam desencorajando o uso de múltiplas decisões, a qualidade analítica da medição de lipídios e lipoproteínas plasmáticas é crucial para evitar erros de classificação de indivíduos com relação ao seu risco cardiovascular.

Glicose plasmática e hemoglobina glicada

Uma vez que existem limites de decisão claramente definidos para o diagnóstico e tratamento do *diabetes mellitus*. Para monitorização da glicose e metas para tratamento nem sempre são estabelecidos, assim, os outros modelos podem ser adotados.

Albumina plasmática

A diretriz do National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI), de 2015, orienta o monitoramento da albumina no plasma sanguíneo como uma medida válida e útil do estado nutricional do paciente,

sugerindo a concentração de 4,0 g/dL como a meta mínima para que se possa indicar diálise peritoneal. Níveis abaixo dessa concentração são preditivos de risco de mortalidade, quando presente no momento de início de terapia por diálise em pacientes renais crônicos.

A dosagem de albumina plasmática em pacientes submetidos à terapia de reposição com albumina humana é recomendada para o cálculo da dose a ser administrada e para o monitoramento da terapia. Por exemplo, no caso de pacientes cirróticos com peritonite bacteriana espontânea ou com enteropatia perdedora de proteínas, submetidos a cirurgias de grande porte, uma concentração de albumina plasmática < 20 g/L representa o nível de decisão para a infusão de albumina.

Proteína C-reativa no plasma

Quando utilizada para diferenciar infecções bacterianas de infecções virais ou para estabelecer gravidade de pancreatite aguda.

Troponinas cardíacas no plasma sanguíneo

Assumindo resultados imparciais, pois a imprecisão < 10% do coeficiente de variação analítica (CVa) no limite de decisão da troponina permite aos médicos manter erros diagnósticos dos pacientes avaliados abaixo de 1%, enquanto um nível de erro de 0,5% pode ser alcançado com CV analítico < 6%.

Hemoglobina sanguínea

Limites de decisão para o diagnóstico de anemia (13,0 g/dL em homens, 12,0 g/dL em mulheres não grávidas, 11,0 g/dL em crianças, para transfusão de sangue (7,0-8,0 g/dL), de acordo com a situação clínica – se o paciente estiver estável, a transfusão pode não ser necessária mesmo nesses níveis de concentração – ou para hemoglobina aumentada, 16 g/dL em mulheres e 18,0 g/dL em homens, respectivamente. Quando a hemoglobina é usada para monitoramento, o modelo com base na variação biológica (*BV model*) pode ser aplicado.

Plaquetas no sangue

A transfusão de plaquetas é indicada quando o número de plaquetas é < $10 \times 10^9/L$ em pacientes clinicamente estáveis, enquanto o corte se reduz a $20 \times 10^9/L$ para pacientes clinicamente instáveis. Níveis de $50 \times 10^9/L$ para pequenas intervenções cirúrgicas e $100 \times 10^9/L$ em caso de grande cirurgia.

Leucócitos/neutrófilos no sangue

Quando o número de neutrófilos no sangue periférico cai para níveis críticos, $\leq 0,5 \times 10^9$, há um alto risco de infecções graves.

Tireotrofina, hormônio estimulador da tireoide (TSH)

TSH é um importante biomarcador para diagnóstico e monitoramento de terapia tanto no hipo quanto no hipertireoidismo. Várias diretrizes têm definido interpretações para o TSH sanguíneo. Por exemplo, a diretriz europeia define um hipotireoidismo leve com concentração de TSH entre 4,0 e 10,0 mUI/L e hipotireoidismo severo com TSH > 10,0 mUI/L. Eles recomendam terapia de reposição com hormônio tireoidiano para limites terapêuticos de TSH de 0,4 a 2,5 mUI/L para pacientes adultos e limites de TSH de 1,0 a 5,0 mUI/L. A diretriz americana recomenda tratamento com níveis de TSH entre 0,4 e 4,0 mUI/L. Uma outra diretriz europeia define dois graus para o hipertireoidismo:

- Grau 1: TSH entre 0,10 e 0,39 mUI/L;
- Grau 2: TSH < 0,1 mUI/L.

Eles recomendam tratar ambos os graus em pacientes com idade superior a 65 anos e somente grau 2 nos pacientes jovens. Outra diretriz americana define hipertireoidismo evidente com TSH abaixo de 0,01 mUI/L. Não há, no entanto, ensaios clínicos avaliando o impacto do desempenho dos ensaios de TSH para aplicação dessas recomendações.

RAZÕES PARA ESCOLHER O MODELO 2 (VARIAÇÃO BIOLÓGICA)

O principal desafio, quando escolhemos o modelo 2, é minimizar a variação analítica com base na variação biológica (VB), ou seja, buscar um desempenho que atenda a uma das especificações:

- Ótima: representa 25% da VB;
- Desejável: representa 50% da VB para o parâmetro;
- Mínima: corresponde a 75% da VB.

Esse modelo pode ser usado para analitos que não têm um papel central em uma doença específica ou condição clínica. A vantagem é que pode ser aplicado para a maioria dos parâmetros para os quais dados da VB da população ou indivíduos podem ser estabelecidos.

Existem limitações a essa abordagem, incluindo a necessidade de avaliar cuidadosamente a relevância e a validade dos dados de VB, e a presença de “estado estacionário”, os intervalos de tempo apropriados, o efeito de doença de subjacente e o efeito da concentração do mensurando. Basicamente, podemos reconhecer duas situações diferentes:

1. A situação em que um mensurando deve ser mantido em um determinado nível de concentração no soro/plasma, caso contrário, o corpo sofrerá e sintomas serão observados, ou seja, os analitos estão sob estrito controle homeostático.
2. A situação em que uma medida de fato tem uma concentração estável, mas o desvio dessa concentração não causará, por si só, sintomas.

As VB intra e interindividual são importantes para definir a especificação de desempenho analítico, levando em conta os componentes de variabilidade relacionados tanto com o viés (BIAS) quanto com a imprecisão. Reforçamos que a metodologia para obter dados de VB deve ser cientificamente sólida. CV biológicos > 33% sugerem claramente uma distribuição não Gaussiana dos dados e, conseqüentemente, essas informações podem não ser apropriadas para o cálculo da especificação da qualidade analítica.

Várias medições, na base de dados desenvolvidos pelo grupo da Carmen Ricos, apresentam tais características e devem ser colocadas no modelo 3 de especificação (“estado da arte”), enquanto se espera por melhores estudos ou por abordagens matemáticas diferentes, por exemplo, como proposto para o D-Dimer, em que se observam variações na suspeita de trombose venosa em pacientes grávidas.

Como exemplo, o modelo de VB deve ser usado para os seguintes mensurandos:

- Eletrólitos e minerais no sangue (p. ex., sódio, potássio, cloretos, bicarbonato, cálcio, magnésio, fósforo). A concentração desses analitos é estritamente controlada por hormônios (aldosterona, vasopressina para sódio e potássio, paratireoide hormônio para cálcio e fósforo), além de outros mecanismos, como função renal;
- Ácido úrico plasmático: a função renal compensa as diferenças entre a produção endógena e a suplementação dietética;
- Creatinina, ureia e cistatina C no plasma: proteína total plasmática – a meia-vida relativamente longa das proteínas mais representativas (em termos de concentrações plasmáticas) e o controle hormonal do conteúdo de água no organismo tornam a concentração total de proteínas no plasma bastante estável;
- Constituintes do sangue (eritrócitos, hematócrito);
- Hemoglobina no sangue: quando utilizada para monitoramento de pacientes;
- Alguns testes básicos de coagulação com aplicação clínica bem definida (tempo de protrombina para terapia dicumarínica, tempo de tromboplastina parcial ativada para monitorar a terapia com heparina).

RAZÕES PARA ESCOLHER O MODELO 3 (“ESTADO DA ARTE”)

Conforme definido no “estado da arte”, o desempenho da medida usando esse modelo significa que o mais alto nível de desempenho analítico é tecnicamente alcançável por métodos disponíveis no laboratório. Esse é o método menos preferido, porque pode não haver relação entre o que é “tecnicamente alcançável” e o que é “cl clinicamente necessário”. Não há acordo oficial sobre como definir a especificação de desempenho analítico com base nesse modelo, mas uma maneira possível de obtê-la é por meio de programas externos de avaliação da qualidade ou por meio de algum método empírico, conforme proposto por Haeckel e colaboradores. Esse modelo deve ser usado para mensurações que não podem ser incluídas nos modelos 1 ou 2, conforme descrito anteriormente. Por exemplo, pode ser usado temporariamente para aqueles mensurandos que ainda aguardam a definição de uma especificação analítica (APS – *analytical performance specifications*) reconhecida na primeira conferência, tomando como base essas especificações enquanto se aguarda por dados de VB, ou mesurandos para os quais os dois modelos anteriores não se aplicam (p. ex., muitos componentes urinários). Esse modelo pode ser usado para, por exemplo, medidas na urina, como sódio, potássio, cloreto, cálcio, magnésio, fosfato inorgânico, creatinina, ureia, ácido úrico etc.

Convém reforçar que parâmetros cuja variação biológica é maior que 33% devem ser direcionados para o modelo 3, “estado da arte”. Lembrar ainda que ocorreu em 2014 uma atualização do grupo da European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) da relação de especificação da qualidade analítica definida em 1999 e publicada em 2000 por Carmen Ricos, disponível em: <<https://www.westgard.com/biодatabase1.htm>>.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por fim, queremos lembrar a introdução de um trabalho do Dr. José Carlos Basques, que cita que um dos grandes problemas para que consigamos compreender plenamente as especificações da qualidade analítica é que ela, além de atender vários propósitos, também nos provoca com inúmeras publicações a respeito, dificultando ainda mais o entendimento dos laboratórios com relação ao melhor padrão para especificar a qualidade analítica com base no seu sistema. Acrescentemos que vários parâmetros atendem especificações diferentes e, em algumas situações em que não atendemos à especificação com base na VB, temos que atrelar o resultado da especificação da qualidade analítica à lista CLIA 88, que além de uma revisão muito antiga, não contempla muitos parâmetros. Além disso, vimo-nos também pressionados para a utilização de uma especificação da qualidade analítica alemã com uma proposta de utilização do teorema de Pitágoras e que foi modificada para estreitar melhor os níveis para atender a especificação desejada. Essa especificação é conhecida como RiliBÄK.

Os organizadores da primeira Conferência Estratégica do EFLM identificaram três modelos para definir metas de desempenho analítico em medicina laboratorial. Enquanto o nível mais alto do modelo 1 (estudos de resultados) é difícil de implementar, os outros níveis são mais ou menos baseados em opiniões subjetivas de especialistas, sendo os modelos 2 (com base na variação biológica) e 3 (definido pelo estado da arte) mais objetivos. Recentemente um grupo de trabalho da Sociedade Alemã de Química Clínica e Medicina Laboratorial (DGKL) propôs, em artigo publicado no *Clinical Chemistry*, uma combinação dos modelos 2 e 3 para superar algumas desvantagens inerentes aos dois.

Entre as afirmativas, o grupo refere ainda que o modelo com base na variação biológica é muito amplo e citam, por exemplo, o triglicerídeo com variabilidade de 2,3 a 31,9% nos estudos.

O problema com o estado da arte é a falta de raciocínio científico, muitas vezes com base em “dados antigos” que estão ultrapassados, falta de transparência ou falta de neutralidade em relação à indústria que busca colocar disponíveis produtos com preços alcançáveis pelos laboratórios, além da falta de relação entre o que é alcançável e o que é clinicamente necessário.

Um grupo de trabalho da DGKL desenvolveu uma combinação de modelos 2 e 3 para superar algumas desvantagens inerentes a ambos os modelos.

Percebemos aqui uma nova e provocadora publicação e que, mais uma vez, nos coloca um desafio, além da dificuldade de escolha de um modelo que nos atenda plenamente.

No final deste capítulo, o autor coloca seu ponto de vista em relação à especificação da qualidade analítica e o modelo, que, na sua avaliação, atende plenamente aos laboratórios com diferentes níveis de recursos.

O presente capítulo buscou apresentar, com base nos trabalhos consultados, uma proposta geral preliminar para a alocação dos parâmetros laboratoriais aos diferentes modelos apresentados na Declaração de Consenso da Conferência Estratégica do EFLM, realizada em 2015.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA E RECOMENDADA

BASQUES JC. Especificações da Qualidade Analítica, Labtest 2009, Trabalho publicado pela Labtest traduzido por Basques J. C. a partir do trabalho original de Carmen Ricós, “Especificaciones de la calidad analítica en laboratorios clínicos con distintos niveles de recursos”. Disponível em: <http://www.farmac.com.br/downloads/colecao/Especificacoes_da_qualidade_analitica___Rev_Agosto_2009.pdf>. Acesso em: 08 jan. 2019.

CERIOTTI F, FERNANDEZ-CALLE P, KLEE GG, NORDIN G, SANDBERG S, STREICHERT T ET AL. Criteria for assigning laboratory measurands to model for analytical performance specifications defined in the 1st EFLM Strategic Conference. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(2):189-94.

HAECKEL R, WOSNIOK W, STREICHERT T. Optimizing the use of the “state-of-the-art” performance criteria. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(6):887-91.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:884-930.

PANTEGHINI M, CERIOTTI F, JONES G, OOSTERHUIS W, PLEBANI M, SANDBERG S ET AL. Strategies to define performance specifications in laboratory medicine: 3 years on from the Milan Strategic Conference. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(12):1849-56.

RICOS C, ALVAREZ V, CAVA F, GARCIA-LARIO JV, HERNANDEZ A, JIMENEZ CV ET AL. Desirable biological variation data base specification. Disponível em: <<https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>>. Acesso em: 08 jan. 2019.

SANDBERG S, FRASER CG, HORVATH AR, JANSEN R, JONES G, OOSTERHUIS W ET AL. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med.* 2015 May;53(6):833-5.

8 Ferramentas de mídia no *marketing* laboratorial

Daniela Camarinha

INTRODUÇÃO

O ambiente da saúde é sem dúvida nenhuma único. De um lado temos os pacientes com problemas médicos complexos e exclusivos que exigem respostas distintas para suprir suas necessidades e expectativas. E de outro, os profissionais e as empresas (prestadores de serviços, planos de saúde, fornecedores, indústria entre outros) em busca da melhor entrega de serviços aliada a oferta de experiências diferenciadas. Esse cenário, com certeza, exige um esforço planejado e estruturado de comunicação capaz de oferecer uma interação personalizada e efetiva junto aos clientes.

O novo *marketing* tem apelo digital e vem para suprir essa necessidade, aliar esforços de gestão e tecnologia mantendo o cliente no centro de tudo. De acordo com a Figura 1, são dez as principais fases com as quais essa área pode ser estruturada, levando em consideração a estratégia a ser seguida, as análises necessárias, o planejamento e a execução.



FIGURA 1 Modelo do novo *marketing* – M3.

Fonte: elaborada pela autora.

A partir desse processo, torna-se possível um direcionamento muito mais assertivo da equipe e das oportunidades trazidas pelo novo *marketing*, que colaboram diretamente com o alcance das estratégias de negócios da empresa e garante o correto alinhamento entre promessas e entregas. Além disso, sob o ponto de vista da jornada do cliente, fica mais evidente quais canais de comunicação disponíveis são mais eficientes para que os produtos e serviços sejam percebidos como únicos. Outro ponto importante é a possibilidade de mensurar os investimentos e a performance das ações de comunicação implementadas.

O sucesso de qualquer iniciativa se dará mediante a percepção de valor pelo cliente, a partir da correta escolha das empresas em quais as ações de comunicação favoreçam o seu envolvimento, possível apenas quando existe o que se chama de cocriação de experiências, na qual o cliente assume maior responsabilidade e participa diretamente. Com certeza investir em uma cultura organizacional com base no valor para o cliente, complementada pela capacidade de aprender sobre eles e sobre as mudanças em suas necessidades, colaborará diretamente com essa dinâmica.

Vale lembrar que uma empresa é definida por seus clientes e não por seus produtos ou serviços. Dar voz a eles, aprendendo sobre o que eles mais valorizam, pode garantir um resultado superior da proposta de valor da empresa. Um ponto crítico que faz parte do segmento laboratorial, por exemplo, é que o ciclo de vida do cliente geralmente termina após a entrega do resultado, fazendo com que exista um vácuo muito grande entre esse momento até o seu retorno.

Os consumidores, mais do que nunca, esperam muito mais das marcas. Eles não querem apenas a entrega de produtos ou serviços. Eles querem que as marcas se envolvam com eles de maneira significativa. Eles querem experiências que transmitam significado. Por esse motivo faz-se necessário ampliar os investimentos em interações personalizadas com os clientes em atividades que propiciem o diálogo permanente com a empresa e o acesso por meio de informações relevantes e seguras ao longo de sua existência. Nesse caso, o foco central é reduzir a complexidade, que muitas vezes a área da saúde representa, por meio de níveis elevados de interação, com informação visível, que resulte na antecipação de mudanças e na integração de uma rede de valor.

O desafio das empresas é preparar a área de *marketing* para esse novo momento com o qual as ferramentas de mídia ajudam a motivar o envolvimento desse consumidor. E os clientes apreciam empresas que falam a língua deles.

FERRAMENTAS DE MÍDIA E CANAIS DE COMUNICAÇÃO

As ferramentas de mídia e os canais de comunicação representam o conjunto dos meios de comunicação social, por meio do qual as empresas e os profissionais podem difundir a informação e atrair seus diferentes públicos.

Por mais que o ambiente digital tenha um peso cada vez maior dentro dos investimentos do *marketing*, as ferramentas de mídia *off-line*, como eventos, rádio, televisão e imprensa, ainda possuem relevante utilização, dependendo do ciclo de vida que se encontra o produto ou serviço, bem como alguns aspectos culturais específicos das regiões e o perfil dos clientes a serem atingidos. As ferramentas de mídia digitais, por sua vez, oferecem mais autonomia para as empresas e permitem a criação, publicação, modificação e distribuição de informações de maneira mais simples, imediata e relativamente mais econômica em relação às tradicionais. Dentre as mais populares usadas pela área da saúde podem ser citadas: *e-mail*, mensagem do celular (SMS), WhatsApp, *newsletter*, *e-books*, *sites*, perguntas frequentes (FAQ), *chatbot*, *landing pages*, *blogs*, redes sociais e *podcasts*. Uma outra maneira de categorização que ajuda no critério de escolha está relacionada com o investimento, ou seja, existem as ferramentas de mídia pagas, como anúncios e publicidade *on-line*, e as ferramentas de mídia orgânicas, que são fruto de conteúdo próprio disponibilizado gratuitamente. Por isso, é fundamental que a área de *marketing* faça um planejamento entre os recursos financeiros disponíveis *versus* os objetivos e metas tendo em mente que o sucesso advém de um plano de comunicação integrada que leva em consideração todas as possibilidades. Por fim, um dos critérios mais importantes está relacionado com fidelização ou captação de novos clientes. Independentemente de qual for, geralmente, a escolha leva em consideração o quão eficazes as ferramentas podem atrair e conquistar o interesse das pessoas, converter desconhecidos em possíveis clientes, vender algo e também fidelizar.

FERRAMENTAS DE MÍDIA NA ÁREA DA SAÚDE

Na área da saúde, uma das principais áreas de contribuição das ferramentas de mídia digital que estão associadas às redes sociais refere-se ao “educar”. Por sua característica, tanto o cliente quanto os profissionais da saúde podem se beneficiar. Entende-se que uma vez que o cliente tem acesso e inicia seu processo de alfabetização sobre os temas relevantes para sua saúde, ele acaba se envolvendo no autocuidado e a tendência é que ele tenha uma participação mais ativa e eficaz no seu tratamento. Nesse sentido, o papel das organizações é oferecer um conteúdo valioso que educa e informa. A Clínica Mayo, por exemplo, cria periodicamente uma série de vídeos chamados de “Minutos da Clínica Mayo” cobrindo temas populares de saúde e bem-estar. Os profissionais e as empresas também passam a ter acesso utilizando as mídias como importante ferramenta de pesquisa. Na área de medicina laboratorial, por exemplo, o laboratório LPC de Salvador lançou recentemente uma campanha muito interessante chamada “Pela saúde consciente”, que contempla uma série de dicas valiosas, reforçando o uso consciente do serviço de saúde. Na saúde pública, por sua vez, os pesquisa-

dores usaram as mídias sociais para rastrear e prever surtos de gripe. Com tantas informações publicamente disponíveis sobre várias doenças e outros problemas de saúde, há um enorme potencial para usar as mídias como uma fonte de mineração de dados também. Mais importante ainda, as agências e os profissionais de saúde pública podem agir com base nessas informações para planejar o fornecimento de suprimentos e serviços em casos conhecidos de surtos, por exemplo. E, em razão da natureza global das mídias sociais, a aplicação dessas informações pode ser usada em todo o mundo.

Muitos profissionais da área da saúde veem as ferramentas de mídias sociais como um caminho para oferecer melhores cuidados de saúde, por ser um canal direto e eficaz de comunicação, aquisição e fidelização dos clientes, além do fortalecimento da marca. Inclusive, um estudo realizado diz que 57% dos consumidores afirmam que a existência de uma conexão via redes sociais com um hospital, por exemplo, traz um impacto importante para que ele passe a escolher e a usar o serviço. Em estudo recém-publicado nos Estados Unidos, mais de 60% dos médicos veem as ferramentas de mídias sociais como um caminho para oferecer melhores cuidados de saúde aos seus pacientes. Entretanto, consideram que a qualidade das informações disponíveis em escala cada vez maior como uma séria ameaça: “até que ponto elas são atualizadas e precisas? De quem é a responsabilidade por sua autoria?”. No mesmo estudo, foram mapeados diversos *posts* disponíveis nas redes sociais, sendo que os 20 mais compartilhados no Facebook eram referentes a câncer. O resultado foi que mais da metade continha informações que foram refutadas por profissionais de saúde, ao mesmo tempo, sob o ponto de vista do paciente, essas informações obtidas nas mídias sociais afetam suas decisões de saúde. Desde a escolha do serviço para realizar um exame até de um centro de tratamento. Outra pesquisa recente descobriu que quase três quartos dos pacientes usam avaliações *on-line* como o primeiro passo para encontrar um novo médico e que 40% dos jovens (entre 14 e 22 anos) usaram ferramentas *on-line* para tentar se conectar com outras pessoas que têm problemas semelhantes de saúde. Chama atenção outro estudo com mulheres com interesse em engravidar. Apenas 50% consultaram seu ginecologista quando tomaram essa decisão. Entretanto, procuraram por informações na internet e por experiências dentro das mídias sociais. A pergunta que se faz é: “para onde você se dirige quando precisa de um aconselhamento médico”? Cinco anos atrás, a resposta seria “ao médico”, mas hoje, a maioria dos adultos nos Estados Unidos (80% dos usuários da internet) diz: “à internet”.

PRINCIPAIS USOS DAS MÍDIAS PELOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

Na área da saúde, as mídias sociais têm sido utilizadas principalmente para:

- Ampliar conhecimentos em campanhas de saúde;
- Compartilhar comentários e depoimentos de pacientes;
- Criar fóruns consultivos e curativos/terapêuticos;
- Direcionar os consumidores para seus sites e páginas específicas para que obtenham informações atualizadas e de qualidade;
- Divulgar produtos e serviços inovadores;
- Educar os consumidores sobre saúde;
- Estabelecer a colaboração entre as equipes;
- Facilitar a interação entre clientes e profissionais de saúde;
- Fornecer suporte ao cliente;
- Oferecer aconselhamento médico em alguns casos;
- Promover e manter o engajamento com o público;
- Publicar informações de casos, pesquisas, fotos e resultados (com permissão e respeitando as regras de publicidade para esse canal – veremos no decorrer deste capítulo);
- Treinar e propiciar maior *networking* entre os médicos;
- Realizar pesquisas.

O canal de suporte, em especial, é um dos usos que vem revolucionando as áreas de atendimento das empresas de saúde por contribuir com *feedbacks* imediatos. Em geral, nesse canal, a maioria dos clientes tende a deixar críticas positivas, mas esperam um retorno rápido de preferência.

Além disso, as mídias sociais permitem que os provedores de serviços de saúde e formuladores de políticas comuniquem quaisquer problemas de saúde com o público e respondam a questões específicas. Também facilitam o diálogo entre pacientes com intuito de obter percepções e experiências um do outro.

De acordo com um estudo da PricewaterhouseCoopers (PwC) Health Research Institute (HRI), 42% dos consumidores usaram a mídia social para buscar tratamentos e médicos, cerca de 25% postaram a sua experiência e 20% participaram de fóruns *on-line*. Ainda nessa pesquisa, um fato interessante é que mesmo que os planos de saúde estejam usando as mídias sociais para engajar o cliente em temas relacionados com a melhoria da saúde, os consumidores ainda preferem confiar e compartilhar as informações publicadas pelos prestadores de serviços (laboratórios, hospitais e médicos). O mesmo acontece com as indústrias farmacêuticas, que, segundo os consumidores, usam as mídias sociais geralmente como uma fer-

ramenta de *marketing*, apenas monitorando os comentários de médicos e clientes sobre o seu produto.

PRINCIPAIS MÍDIAS UTILIZADAS NA ÁREA DA SAÚDE

Atualmente, a diversidade de mídias e recursos propicia às empresas uma infinidade de possibilidades, desde o compartilhamento de experiências e descobertas do cliente até facilmente educar os profissionais com temas atuais. Isso reforça que a cultura da saúde está mudando rapidamente e os pacientes passam a adotar um papel muito mais ativo e corresponsável. O Brasil encontra-se em vantagem no que diz respeito ao número de usuários. No Facebook, por exemplo, o país possui o terceiro melhor número de usuários, chegando a 130 milhões, ficando apenas atrás da Índia, com 270 milhões, e dos Estados Unidos, com 210 milhões. Outro ponto interessante é que, das pessoas que usam mídias sociais em dispositivos móveis para procurar um serviço médico, 44% fazem uma consulta. Além disso, quase três quartos da geração do milênio preferem pesquisar opções médicas e agendar consultas *on-line*, e 41% das pessoas dizem que a mídia social influencia na escolha de um médico, hospital ou centro médico específico. A seguir destacaremos as mídias mais utilizadas.

Facebook

É uma rede social que permite aos usuários criar um perfil pessoal, conectar-se com outras pessoas, trocar mensagens e participar de *sites* de interesse comum. É um dos *sites* mais populares da internet, com mais de 2 bilhões de usuários ativos. Ele oferece amplo alcance, acesso ao público mais maduro (acima de 35 anos), que busca por experiência e novidades. Além disso, a sua linguagem mais informal potencializa melhorias de saúde por ser interativa e integrada facilmente com outras redes, como Instagram, Twitter e YouTube.

Youtube

É uma plataforma de compartilhamento de mídia, que permite aos usuários visualizar e compartilhar vídeos com um público global. Pode fornecer viralização de informação. Possui quase 2 bilhão de usuários únicos por mês e 100 horas de vídeos são enviados a cada minuto. É mais utilizado pelos jovens, tem um forte apelo motivacional e é considerado o segundo maior buscador do mundo, lembrando que, até 2020, 80% do consumo será em vídeos.

Instagram

É uma rede social de compartilhamento de fotos e vídeos entre seus usuários, que permite aplicar filtros digitais e compartilhá-los em uma variedade de serviços de

redes sociais, como Facebook e Twitter. Possui cerca de 1 bilhão de usuários no mundo. O público cativo é mais jovem, falam de tendências, aspirações e sonhos.

LinkedIn

É uma plataforma de negócios dinâmica, na qual as pessoas compartilham credenciais e realizações profissionais e descobrem colegas em potencial. Vem crescendo muito e é considerado um buscador importante no campo empresarial, pois ajuda a construir uma rede profissional.

WhatsApp Messenger

É um aplicativo de mensagens sem custo, via internet entre plataformas, que permite aos usuários trocar mensagens. Possibilita a criação de grupos, o envio de mensagens ilimitadas com imagens, vídeos e mídia de áudio. Possui cerca de 1,5 bilhão de usuários.

Google

Permite aproximar e conectar clientes e potenciais clientes ainda desconhecidos à marca da empresa de uma maneira orgânica, diferente das outras redes sociais. Ela está completamente vinculada à utilização de estratégias e recomendações do próprio Google.

Blogs

São jornais digitais que apresentam notícias atuais em ordem cronológica. Geralmente permite uma atualização desde que exista uma atualização periódica e conte com uma temática que cause interesse.

Infográficos e postagens informativas

Nesse caso são considerados vídeos, histórias de pacientes, gráficos e testes interativos. Apenas 26% dos hospitais estão postando ativamente nas redes sociais, mas a maioria dos pacientes e médicos diz que as mídias sociais que eles usam transformaram a maneira como buscam e fornecem cuidados. Agora é o momento de envolver outros participantes da cadeia de valor nesse espaço para ver se o impacto aumenta.

Plataformas e sites específicos

O PatientsLikeMe é uma plataforma que incorpora a educação do paciente com a comunicação *on-line*, usando o compartilhamento de informações sobre condições, sintomas e tratamentos para engajar os pacientes. Casos como esses ajudam a empresa a falar a mesma voz que o cliente. Já o Patientsite permite que os pacientes

façam muito mais do que apenas enviar e ler *e-mails*. Eles podem fazer consultas médicas *on-line*, solicitar receitas, comunicar-se diretamente com seus médicos e, o mais importante, ver os resultados dos testes laboratoriais. Na área laboratorial, o site Mundo dos Exames pode ajudar o paciente a melhor compreender o significado dos exames e a encontrar o laboratório com filtros de localização, elegibilidade do convênio e preço.

Influenciador digital

É uma pessoa ou personagem popular, ou seja, com grande número de seguidores que acompanham suas postagens em uma rede social. Ultimamente, as empresas de saúde têm avaliado incluir esse personagem em algumas ações que exijam maior engajamento e entendimento. Ele geralmente ajuda a transmitir confiança, ao falar a mesma língua que o cliente, aumenta a confiança e deixa o relacionamento mais próximo. Pode-se dizer que os influenciadores são considerados a melhor “ponte” entre a empresa e o seu cliente. Na área médica, eles são muito ativos nas mídias sociais, e alguns acumulam centenas de milhares de seguidores em várias plataformas. Em uma pesquisa, 90% dos entrevistados disseram que confiariam na palavra de um médico mais do que em qualquer outro conteúdo *on-line*.

QUALIDADE, SEGURANÇA, EXPERIÊNCIA DO CLIENTE E DO COLABORADOR

É com essa premissa em mente que o Beryl Institute, comunidade global de práticas dedicada a melhorar a experiência do paciente, apresenta a sua visão a respeito da evolução necessária nas empresas para se manterem competitivas. A qualidade e a segurança do paciente são frentes inquestionáveis que, quando maduras nas organizações, sedem espaço às iniciativas relacionadas com a experiência do cliente e do colaborador. É justamente a experiência que contribui com uma cultura proativa nas organizações que até a pouco tempo acreditavam que o serviço por si só seria suficiente. Mas, infelizmente, serviço ao cliente representa um esforço reativo, diferente da experiência. Integrados, tendem a ampliar a retenção dos clientes, considerada um desafio cultural e estrutural das empresas atualmente.

Parte desse desafio pode ser explicado por uma questão cultural dos negócios na área da saúde que, geralmente, são concebidos sob a ótica da aquisição de clientes e não da experiência. A American Marketing Association diz que as empresas, em geral, investem 6,8% em aquisição e apenas um quinto disso, em retenção. No segmento laboratorial, por exemplo, a jornada do cliente geralmente termina quando ele recebe o resultado e a partir daí a empresa fica meses sem dialogar com ele, esperando o seu retorno, que pode levar mais de 12 meses (exceto pacientes crônicos) ou até não ocorrer. Por esse motivo, estar presente nas mídias sociais pode

minimizar esse distanciamento, mas a maneira como os clientes foram tratados ainda representa 70% das aquisições. Nesse sentido, a experiência do cliente tem papel importante na retenção. Um bom indicador para quantificar a experiência é o *net promoter score* (NPS), uma métrica que tem como objetivo medir a satisfação e lealdade dos clientes com as empresas e a sua probabilidade futura de retornar. Já a medição da perda ou rotatividade é feita pelo *churn rate*.

A VISÃO DA JORNADA AUXILIA NA DEFINIÇÃO DA MELHOR MÍDIA

No intuito de dar continuidade ao diálogo, mesmo depois da entrega dos resultados, recomenda-se a estruturação de um relacionamento que leva em consideração ao menos 100 dias a partir do atendimento inicial ou da assinatura do contrato, prazo considerado mínimo para que a empresa gere uma conexão mental e emocional. É dito que, nesse período, a empresa pode trabalhar com calma em entregas consistentes.

Pensando sob esse ponto de vista, existem etapas importantes que o cliente do laboratório passa a fim de realizar seus exames. A seguir, segue um exemplo que inclui algumas das principais etapas, sob o ponto de vista do cliente, já integradas com as etapas que melhor direcionam as ações estratégicas que podem ser utilizadas pela empresa para melhorar a entrega dos serviços e proporcionar melhor experiência.

Etapas da jornada sob o ponto de vista do cliente e da empresa

Fase 1 – Acesso: médico solicita o exame

- Descrição: representa o momento crucial que o cliente está se aprofundando a respeito da empresa. Ele busca informações. Muitas vezes o cliente não sabe ao certo tudo que quer e por isso, a empresa aqui precisa estabelecer o vínculo, acima da venda. É nesse momento que ela demonstra os seus diferenciais. Essa fase pode levar segundos, dias, meses e anos, além de contar com o influenciador – o médico;
- Ação: foco no desenvolvimento da estratégia de *marketing* e definição dos canais de comunicação possíveis e que alcance não apenas o cliente, mas também o médico;
- Mídia: aplicativo e *e-mail marketing*.

Fase 2 – Admissão: paciente pesquisa em qual laboratório fará os exames

- Descrição: quando o cliente admite que tem um problema. Nesse momento, a empresa pode mostrar que tem uma solução para ele. Ele realiza a compra e fica extremamente feliz, porque a busca foi concluída. Representa a transição de *prospect* para cliente. E quanto mais a empresa se conecta com ele nesse momento, mais o sentimento de felicidade e dever cumprido, é prolongado;

- Ação: foco em estratégia de venda;
- Mídia: aplicativo, site, Google Adwords, WhatsApp, *e-mail marketing*, redes sociais, plataformas específicas.

Fase 3 – Afirmação: paciente vai ao laboratório

- Descrição: quando o cliente passa a rever a sua escolha. Nesse momento, ele pode ter um certo remorso aliado aos sentimentos de medo, dúvida, angústia e incerteza. Sabendo disso, a empresa pode agir para prolongar o sentimento anterior. É fundamental que seja afirmado o quanto foi importante ele ter feito a escolha. Isso precisa ser feito rapidamente;
- Ação: foco em estratégia de comunicação;
- Mídia: aplicativo, *banner*, comunicação visual, folheteria.

Fase 4 – Ativação: paciente realiza os exames (coleta)

- Descrição: representa o início da prestação de serviço e a oportunidade de estabelecer o “*momentum* de energizar a relação e mover adiante”, ou seja, reafirmar escolhas e entregas. É o momento de ativar a relação de maneira significativa;
- Ação: foco em estratégia de *marketing*, que geralmente acontece quando se efetiva o atendimento;
- Mídia: aplicativo, folheteria, comunicação visual, redes sociais.

Fase 5 – Aclimação: paciente faz o desjejum

- Descrição: quando o cliente entende a maneira que o trabalho será desenvolvido e quais serão os próximos passos e suas responsabilidades. Nessa hora, é importante aclimatá-lo. Aqui, ter um ponto focal e um “anjo” pode reduzir o sentimento de dúvida e reafirmar a sensação de fazer parte;
- Ação: propiciar ação de *onboarding*, ou seja, integração;
- Mídia: aplicativo, folheteria, comunicação visual, redes sociais.

Fase 6 – Realização: paciente sai do laboratório

- Descrição: representa a fase de conquista. Quando o cliente realiza o seu objetivo inicial, ou seja, quando a promessa foi cumprida;
- Ação: avaliar se correu tudo bem até aqui;
- Mídia: aplicativo, comunicação visual, redes sociais.

Fase 7 – Adoção: paciente consulta resultados

- Descrição: nessa fase o cliente toma as rédeas da relação. Quando ele reafirma a melhor escolha e se torna fã da marca. É importante aproveitar esse momento para engajar e fazer o cliente participar;

- Ação: realizar a pesquisa de satisfação, monitorando a experiência;
- Mídia: aplicativo, site, Google Adwords, WhatsApp, *e-mail marketing*, redes sociais.

Fase 8 – Advogar: paciente responde pesquisa de satisfação

- Descrição: o cliente é incentivado a advogar a favor da empresa;
- Ação: oferecer os canais de atendimento e as diferentes mídias em que a empresa está presente;
- Mídia: aplicativo, site.

FERRAMENTAS PARA AUMENTAR A EXPERIÊNCIA DO CLIENTE

Dentre as ferramentas mais utilizadas na área da saúde e que aumentam a experiência do cliente, podem ser citadas:

- *E-mail marketing*;
- Correspondência pelo correio, principalmente no mundo digital;
- Telefone, mas é muito importante ter a permissão antes;
- Vídeo, pequenos e que respondam dúvidas e tangibilizem como seria trabalhar com a sua empresa;
- Presentes, dependendo das questões de *compliance*, mas representam um grande potencial para ativar a emoção.

O principal objetivo das fases é fazer com que os clientes passem bem por todas, ampliando as possibilidades para que ele se fidelize. Nesse sentido, estabelecer uma comunicação integrada durante cada uma das fases pode ajudar a alcançar esses objetivos. Por telefone, *e-mail*, presencial e vídeo. Cada uma traz uma experiência diferente. O desafio é definir quais dessas mídias podem ser aplicadas em cada uma das fases para obter melhor resultado.

MONITORAMENTO É FUNDAMENTAL

É fato que as mídias sociais permitem aumentar a visibilidade e o reconhecimento da marca sem ter que pagar muito por ela. Também chamado de escuta social, o monitoramento representa o processo de coletar dados das mídias sociais para entender melhor quem está falando sobre você e como eles se sentem. A escuta social permite medir o *feedback* não solicitado dos clientes. Uma variedade de programas está disponível para coletar automaticamente esses dados em vários canais sociais simultaneamente. Entretanto, além de estruturar o *marketing* para monitorar constantemente, vale a pena investir em ferramentas de planejamento e gestão.

O Hootsuite, por exemplo, é uma plataforma que ajuda os profissionais a gerirem o arsenal das mídias na empresa. Ele pode ser considerado um assistente que te ajuda a administrar três perfis de mídias sociais ao mesmo tempo, programar 30 *posts* para os próximos dias e, ainda, gerenciar *leads*, ou seja, pessoas interessadas no seu assunto.

RISCOS E REGRAS DA PUBLICIDADE ON-LINE

Há riscos e possíveis desvantagens no uso das mídias para os cuidados de saúde. A primeira e mais simples diz respeito à privacidade do paciente e à necessidade do setor de saúde de cumprir as diretrizes da Lei de Proteção de Dados. Por outro lado, a Resolução n. 1.974/11 do Conselho Federal de Medicina (CFM) especifica algumas das limitações de uso das redes sociais para os médicos, que podem ser conferidas a seguir:

- Usar expressões como “o melhor”, “o mais eficiente”, “o único capacitado”, “resultado garantido”, ou outras com o mesmo sentido;
- Sugerir que o seu serviço/produto é o único capaz de proporcionar o tratamento para o problema de saúde;
- Garantir resultados (cura) a pacientes e seus familiares;
- Sugerir diagnóstico ou tratamento de maneira genérica, sem realizar consulta clínica individualizada e com base em parâmetros da ética médica e profissional;
- Divulgar preços de procedimentos, modalidades aceitas de pagamento/parcelamento, eventuais concessões de descontos como forma de estabelecer diferencial na qualidade dos serviços prestados;
- Apresentar nome, imagem ou voz de pessoa leiga em medicina, cujas características sejam facilmente reconhecidas pelo público em razão de sua celebridade, afirmando ou sugerindo que ela utiliza os serviços do médico ou do estabelecimento de saúde ou recomendando o seu uso.

Para garantir que a empresa esteja utilizando corretamente as mídias, é importante levar em consideração alguns pontos relacionados com o conteúdo, ou seja, certificar-se de compartilhar apenas o que tem uma fonte segura e que respeite os direitos autorais. Além disso, é importante direcionar os clientes para canais seguros, como o site, por exemplo. Recomenda-se evitar falar sobre casos reais com citação do cliente e não misturar assuntos pessoais do profissional com os da empresa. O recomendado nesse acaso é possuir um canal pessoal e outro profissional.

CONCLUSÃO

A mídia social é, em essência, uma ferramenta de comunicação. Particularmente, em tempos de crise ou desinformação, a mídia social se torna uma aliada importante para disseminar informações médicas relevantes para o público. Hoje, grande parte das pessoas usa um celular regularmente. O aumento do acesso à informação e a troca de conhecimento estão transcendendo as barreiras geográficas. A tecnologia já está capacitando os pacientes a se tornarem mais informados sobre sua própria saúde.

Ter uma estratégia de mídia social não é mais opcional, é um requisito. E com a estratégia certa, a mídia social se tornará uma ferramenta poderosa para criar confiança, alcançar mais pacientes e disseminar informações médicas. Como desafio, é fundamental desenvolver políticas e diretrizes locais com base no aprendizado e na obtenção de experiências de outros países para proteger os direitos de confidencialidade e privacidade dos usuários. É importante também proteger os pacientes dos desafios das mídias sociais e preparar o sistema de saúde do país para o uso da capacidade potencial de tais meios valiosos. Os clientes querem se sentir especiais, importantes e ter certeza que se importaram com eles. Tornar isso consistente pode garantir tê-los para sempre.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA E RECOMENDADA

- ABADI TNB, SHEIKHTAHERI A. Social media and health care: necessity of facing their challenges. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4441977/>>. Acesso em: 16 abr. 2019.
- ARNOLD A. Can social media have a positive impact on global healthcare? Disponível em: <<http://www.forbes.com/sites/andrewarnold/2018/06/05/can-social-media-have-a-positive-impact-on-global-healthcare/#205643b218a0>>. Acesso em: 24 abr. 2019.
- BOISSY A, GILLIGAN T. Communication the Cleveland Clinic way: how to drive a relationship-centered strategy for exceptional patient experience. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
- BULGARU I. Healthcare social media strategy: 5 ways to build trust. Disponível em: <<https://healthcareweekly.com/social-media-in-healthcare/>>. Acesso em: 01 fev. 2019.
- CAMARINHA D. Por que ressignificar faz tanto sentido para o marketing nos dias de hoje? Revista Laes & Haes. 2018.
- CAMARINHA D. Visão do marketing 360 graus. Revista Laes & Haes. 2018.
- COFFEE P. Theranos and Elizabeth Holmes: the marketing of Silicon Valley's favorite villain. Adweek. 2019. Disponível em: <<https://www.adweek.com/brand-marketing/theranos-and-elizabeth-holmes-the-marketing-of-silicon-valleys-favorite-villain/>>. Acesso em: 10 abr. 2019.
- COLEMAN J. Never lose a customer again – turn any sale into lifelong loyalty in 100 days. London: Portfolio; 2018.

CUNHA MD. The 7 best free social media management tools in 2019. Disponível em: <<https://www.wordstream.com/blog/ws/2018/01/17/best-free-social-media-management-tools>>. Acesso em: 11 mai. 2019.

FRIEDLEIN A. M3 modern marketing model. Disponível em: <<https://pt.slideshare.net/WeAreMarketing/m3-modern-marketing-model>>. Acesso em: 11 mai. 2019.

HARVILLE B. 32 social media marketing tools that will give you an unfair advantage. Optinmonster, 2019. Disponível em: <<https://optinmonster.com/23-tools-that-will-take-your-social-media-marketing-to-the-next-level/>>. Acesso em: 24 abr. 2019.

HAWN C. Take two aspirin and tweet me in the morning: how Twitter, Facebook, and other social media are reshaping health care, 2009. Disponível em: <https://www.lindsayresnick.com/Resource_Links/Health%20Tweet.pdf>. Acesso em: 24 abr. 2019.

HERZLING R. Valor para o paciente – o remédio para o sistema da saúde. São Paulo: Bookman; 2010.

LARCKER S. Lessons from theranos: marketing in the age of disruptors. Disponível em: <<https://adage.com/article/agency-viewpoint/lessons-theranos-marketing-age-disruptors/305786>>. Acesso em: 19 abr. 2019.

MERLINONE. Top 51 tools for healthcare marketers. Disponível em: <<https://merlinone.com/best-tools-for-healthcare-marketers/>>. Acesso em: 23 abr. 2019.

MESQUITA M. Publicidade: você sabe o que médicos podem ou não fazer? Disponível em: <<https://www.shosp.com.br/blog/voce-sabe-o-que-o-medico-pode-ou-nao-fazer-quando-o-assunto-e-publicidade>>. Acesso em: 14 abr. 2019.

MESSINA BAM. One billion people in the elevator: the ethical. Journal of Healthcare Communications. 2017;2(3):29. Disponível em: <<http://healthcare-communications.imedpub.com/one-billion-people-in-the-elevator-the-ethical-challenges-of-social-media-and-health-care.pdf>>. Acesso em: 14 abr. 2019.

NAUGHTON J. How Theranos used the media to create the emperor's new startup. The Guardian. 2018. Disponível em: <<https://www.theguardian.com/commentisfree/2018/jun/03/theranos-elizabeth-holmes-media-emperors-new-startup>>. Acesso em: 04 abr. 2019.

WAL DP, SINGH SP. Effect of social media in health care: uses, risks, and barriers. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/318461475_EFFECT_OF_SOCIAL_MEDIA_IN_HEALTH_CARE_USES_RISKS_AND_BARRIERS>. Acesso em: 14 abr. 2019.

9 Como o transporte de amostras biológicas no laboratório clínico pode ser uma oportunidade de inovação?

Maria Elizabete Mendes, Nairo Massakazu Sumita

INTRODUÇÃO

Predizer o futuro é considerado por muitos como perigoso, pois conjecturas são desprovidas de comprovação científica. Por isso, tentaremos neste capítulo tratar de inovações e tendências com embasamento teórico e prático.

A revolução tecnológica, que vem transformando o mundo no qual vivemos, tem trazido um impacto significativo na maneira como os laboratórios são organizados, no trabalho de seus colaboradores, na sua operação, no relacionamento com seus clientes e fornecedores.

Quando se pensa no laboratório do futuro, a fase pré-analítica deve ser considerada, dada a sua importância. Ao efetuar a etapa de avaliação da gestão de riscos nessa fase um dos pontos de vulnerabilidade é, sem dúvidas, o transporte das amostras biológicas do local de coleta para o ponto de realização dos exames.

O transporte de amostras deve ser ágil e seguro, preservando as condições e estabilidade das amostras, garantindo a sua rastreabilidade e mantendo a confidencialidade das informações. Esse serviço aumenta o acesso ao diagnóstico em áreas onde o teste laboratorial não está disponível, fato relevante em exames que necessitam de um laboratório de referência, como a investigação de tuberculose em áreas afastadas. Ele diminui a necessidade de o paciente deslocar-se, assim como os custos decorrentes desse deslocamento, promovendo maior equidade no acesso ao diagnóstico e assistência para os pacientes.

Este texto trará reflexões sobre inovações aplicáveis ao transporte de amostras biológicas no laboratório clínico nesse cenário, discutindo as oportunidades e os desafios que se apresentam para um sistema de transporte de amostras no futuro.

CONTEXTO

Os serviços de medicina laboratorial são essenciais para o diagnóstico, o direcionamento da conduta terapêutica, o monitoramento dos tratamentos instituídos nos pacientes e o estadiamento de patologias graves.

Atualmente, os serviços de diagnóstico variam de laboratórios centralizados em regiões densamente povoadas a ambulatórios de saúde com recursos limitados em regiões remotas. Um laboratório central bem montado tem o potencial de processar um alto volume de exames em plataformas múltiplas e a um custo mais baixo. Até hoje, a função dos serviços laboratoriais existentes nos países em desenvolvimento continua limitada, em razão de diversos fatores, como as baixas taxas de utilização de tecnologia avançada, gerenciamento deficiente de dados, problemas com a cadeia de suprimentos, desafios em recursos humanos, baixas taxas de resultados gerados, sistemas de qualidade deficientes, sistemas de transporte de amostra deficitários e má qualidade das amostras.

Os laboratórios e hospitais estão se consolidando, evoluindo e trabalhando em grandes redes integradas, verticais ou horizontais, para a realização de testes especializados, constituindo os denominados “laboratórios centrais” (*corelabs*), que são altamente complexos, com monitoramento em tempo real, atendendo a requisitos de boas práticas em laboratórios clínicos e trabalhando em economia de escala. Isso aliado a um ambiente de elevada competitividade, faz com que esses serviços disruptivos estejam inseridos na era digital e dependam de pré-requisitos para serem bem-sucedidos.

Consideram-se pontos fundamentais para que no porvir os laboratórios sejam digitais e inteligentes: o trabalho com processos bem delineados e organizados, a integração de *big data*, o gerenciamento de dados em tempo real, a automação, os protocolos de segurança (*blockchain*), a internet das coisas, a busca pela personalização e ampliação da experiência dos usuários. A base dessa transferência para o novo laboratório é constituída por segurança e custo-efetividade, porque trazem credibilidade. Esse ecossistema transformador desencadeará novas interfaces homem-máquina e as equipes dos laboratórios serão os guardiões dessa nova realidade a ser construída.

Vários são os obstáculos para sistemas integrados de diagnósticos tornarem-se mais eficazes, dentre eles destacam-se: a falta de conectividade e o rastreamento digital das informações (desde o registro do paciente até o acesso aos laudos de resultados); fluxos de trabalho que não estejam integrados, simplificados e ágeis; coletas inadequadas; processamento de amostras que geram degradação do analito, em razão da falta de manutenção da estabilidade das amostras durante o transporte até os laboratórios centrais; a ineficácia na gestão no transporte e a distribuição de amostras.

MUDANÇA DE PARADIGMAS EM BUSCA DO LABORATÓRIO INTELIGENTE

A mudança de paradigmas em busca do laboratório inteligente e digital envolve transformações em mobilidade, logística e digitalização dos serviços, o que trará mais facilidades e acesso aos usuários, que poderão monitorar e acompanhar as etapas do ciclo do exame laboratorial em desenvolvimento.

Será instigante propiciar melhorias de processo e de tecnologias, equilibrando-se custos e qualidade na prestação desses serviços, para interconectar redes laboratoriais, possibilitando o rastreamento de pacientes, amostras e dados entre diferentes tipos de ambientes. As opções de inovação são estimulantes. Será desafiador aperfeiçoar os métodos de coleta com o uso de novos materiais para estabilizar e purificar amostras, aprimorar redes de transporte, utilizando-se melhor os recursos de logística e ampliar-se a conectividade.

As melhorias técnicas a serem desenvolvidas trarão um futuro com mais eficiência, menores índices de desperdício, redução do tempo de processamento da coleta à entrega dos resultados, integração e localização de informações, maior nível de qualidade nos resultados de exames, confiabilidade para a assistência e maior nível de segurança para os pacientes.

TRANSFORMAÇÃO DIGITAL DO LABORATÓRIO CLÍNICO

A maioria das organizações de saúde inicia sua jornada de incorporação da transformação digital sem, de fato, se preparar para ela. É preciso desenvolver as capacidades necessárias para gerir as inovações, o que implica criar o ambiente e a cultura adequados. Além disso, a organização deve: agregar métodos para criar novas maneiras de operar, saber selecionar as que têm mais chance de funcionar e estão alinhadas com o negócio e o mercado, testar a solução, aprimorá-la e colocá-la em grande escala. Antes de desenvolver essas capacidades, as tentativas de caminhar em direção a um futuro diferente e promissor devem ser bem fundamentadas. Deve-se ter em mente que algum grau de incerteza é próprio do processo de inovação, mesmo quando se usam critérios de previsão científicos e precisos.

As pessoas que atuam no processo a ser inovado devem ser envolvidas, engajadas e incorporadas à gestão da inovação para que a transformação digital se consolide. Esse é um processo multidisciplinar e, portanto, necessita a agregação de todos os conhecimentos necessários, em sinergia. A capacidade de criar soluções e de comunicação são fundamentais para melhorar e inovar.

A transformação digital global permeia a sociedade como um todo e influencia todos os aspectos de nossas vidas, a medicina laboratorial não é uma exceção. O diagnóstico laboratorial embasa um elevado percentual das decisões médicas e representa uma das especialidades que mais crescem em saúde. Em todas as fases do ciclo do exame laboratorial essa mudança só trará benefícios. O sistema integrado e as instruções de operação relacionadas permitem melhorar a qualidade do transporte de amostras ao longo do tempo.

Uma coisa é certa: dado o impacto desses desenvolvimentos em todo o mundo, todos poderão ser beneficiados. A crescente onda de automação desafia a todos a aproveitar a tecnologia e a aumenta a produtividade. Isso significa criar sistemas centrados no ser humano, no qual os funcionários tenham o conjunto de habilidades e flexibilidade para assumir tarefas, além daquelas que a inteligência artificial pode alcançar. A construção desses sistemas voltados para o ser humano exigirá a colaboração criativa entre os diferentes setores de atividades (público, privado e sem fins lucrativos), com investimentos substanciais em educação durante todo o curso da vida.

"INTERNET DAS COISAS" E INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA LOGÍSTICA DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS

A "internet das coisas" é um conceito que se refere à conexão digital de objetos cotidianos com a internet, isto é, os objetos/equipamentos são dotados de tecnologia (sensores) que podem se conectar à rede, tornando-se capazes de coletar e transmitir dados. A conexão amplamente disponível, a capacidade de miniaturização de dispositivos e o surgimento de sensores de todo tipo, permitem que praticamente qualquer equipamento eletrônico possa fornecer informações na rede em tempo real. Esses sensores/dispositivos podem monitorar e fornecer informação das mais variadas, como temperatura, umidade, velocidade, localização, telemetria de equipamentos etc. Essas informações em tempo real possibilitam que decisões sejam tomadas de maneira ágil, segura e eficiente, mas representam novos riscos, com grandes desafios técnicos e sociais.

Essas novas capacidades dos objetos comuns geram um grande número de possibilidades para o laboratório clínico, sobretudo na fase pré-analítica. Essa gama de dados conectados pode e deve ser usada para a aprendizagem e, consequentemente, a automação ou antecipação.

Outra área da tecnologia, *big data*, reúne métodos e processos capazes de manipular grandes quantidades de dados gerados por inúmeros dispositivos conectados, trazendo informações para que a inteligência artificial (IA) simule a capacidade do ser humano de pensar, resolver problemas e direcionando decisões. No

transporte de amostras biológicas, ela pode ser útil para realizar o planejamento logístico automatizado e a programação de execução do transporte.

A "inteligência das coisas" (IoT) pode tanto ajudar a operar equipamentos e facilitar decisões complexas, como operar de maneira autônoma, dentro de parâmetros previsíveis, um dado equipamento ou sistema. Processos laboratoriais e análises já são feitas com muito mais precisão e agilidade por máquinas e programas específicos, que conseguem analisar os riscos de determinadas doenças de um paciente, apenas analisando os seus exames e cruzando informações com o seu histórico, quase que instantaneamente.

A identificação por radiofrequência (RFID – *radio-frequency identification*) é um método de identificação automática através de sinais de rádio, recuperando e armazenando dados remotamente por meio de dispositivos. Uma etiqueta ou *tag* RFID é um *chip* de silício e antenas que permite responder aos sinais de rádio enviados por uma base transmissora, pois tem uma área de memória que pode ser preenchida com informações relevantes de rastreamento ou controle do objeto.

Uma das inúmeras aplicações dessa tecnologia, no transporte de amostras no laboratório clínico, são as etiquetas RFID com informações relevantes e por meio delas propicia-se o rastreamento em todo o trajeto da logística. Essas etiquetas serão usadas para a coleta de informações de recursos móveis e de processos de negócios não estruturados. Os principais desafios no uso dessa tecnologia são: preço, poder de processamento, distância da leitura e miniaturização.

GESTÃO DO TRANSPORTE DE AMOSTRAS

As funções do gestor de amostras são, em princípio, fixar as metas e alcançá-las por meio do planejamento, análise e conhecimento dos desafios e dos riscos a serem enfrentados. Ele deve solucionar as situações anômalas que venham a ocorrer, organizar os recursos financeiros e tecnológicos disponibilizados, ser um bom comunicador, liderando o grupo que atua com o transporte de amostras, dirigindo e motivando as pessoas, tomando decisões precisas, controlando o processo, monitorando os indicadores de desempenho e avaliando os resultados alcançados. As boas práticas de gestão dessa fase estão associadas à organização e ao controle dos recursos, processos e pessoas envolvidas com o transporte de amostras. A organização implica classificar, estruturar, integrar e dispor para fazer funcionar com os recursos existentes, a fim de que as atividades consigam ser realizadas com sucesso. A integração de informações de todas as etapas facilita o acesso dos envolvidos e o processo de tomada de decisões.

Quase sem aviso prévio, os avanços técnicos realizados no setor de transporte resultaram em uma rede de transporte global, na qual elementos dos setores de transporte aéreo, marítimo, ferroviário e terrestre estão interligados e interco-

nectados digitalmente. Como resultado, agora os produtos e materiais podem ser rapidamente transportados e entregues de um local para outro. Os pacotes são transferidos sem interrupções, acostumou-se com um serviço que garanta a entrega durante a noite ou no mesmo dia.

Em laboratórios clínicos, os mesmos tipos de sistemas de transporte rápido, desenvolvidos para transportar pessoas e mercadorias, têm sido usados para transportar amostras de laboratório de um local para outro. Na prática, as empresas de logística recolhem amostras do local de coleta e então providenciam seu transporte para um laboratório regional, nacional ou internacional. Esse transporte rápido é seguido por uma análise rápida e retorno eletrônico dos resultados para o indivíduo ou a instituição que solicitou os serviços de laboratório.

Em serviços laboratoriais de grande porte um dos pontos de aprimoramento é a manipulação precisa de um grande número de amostras, de diferentes tipos de materiais biológicos (p. ex., soro, plasma, urina, fezes, líquido cefalorraquiano, secreções, entre outros), com estabilidades distintas, obtidas em localidades distantes, com uma variedade de especificações para a identificação, o manuseio, o acondicionamento, a estocagem e o transporte. Especial atenção deverá ser dada às condições de temperatura durante o transporte e o tempo transcorrido para o trajeto até o local de execução dos exames.

Para que o sistema de transporte seja eficazmente gerido ele deve ser sistematizado, tendo um plano de trabalho bem definido, que mantenha a regularidade dos serviços prestados, sendo efetuado por especialistas em logística para o cumprimento de requisitos legais e contratuais. Preferencialmente, os prestadores desses serviços de logística devem ser dedicados ao transporte de amostras, evitando-se competir por prioridades em outras atividades.

O sistema de transporte requer um conjunto de rotas a serem empregadas para que tenha eficiência. Os pontos de captação das amostras devem ser mapeados, com coordenadas de cada local, assim como os detalhes dos contatos em cada unidade.

No futuro, para que haja redução de riscos, um rastreamento dessas cargas, evitando perdas por acidentes e até mesmo roubos desses materiais biológicos, serão empregados sistemas eletrônicos que permitam acompanhar os veículos de transporte da origem ao seu destino, disparando ações previamente combinadas, sempre que houver acidentes ou não conformidades. Várias ferramentas poderão ser utilizadas pelas centrais de monitoramento como: cercas eletrônicas que travam o veículo fora do perímetro, utilização de senhas e emissão de relatórios gerenciais. Tanto essas ferramentas quanto a área de cobertura e a forma de transmissão (radiofrequência, telefonia celular ou mesmo satélite) serão contratadas conforme as necessidades.

Nesse contexto, cabe lembrar que essa preciosa carga biológica poderá ser monitorada e rastreada a partir de sistemas específicos. No monitoramento, a carga é acompanhada passo a passo nas rotas percorridas, de maneira registrada para que o trajeto seja seguro, rápido e mais barato. Para o monitoramento utilizam-se dados do sistema de posicionamento global (GPS – *global positioning system*), tecnologia que utiliza a transmissão via satélite para localizar um objeto num mapa e demanda uma central de monitoramento.

O objetivo do rastreamento é obter dados que ajudem na definição de diretrizes para a gestão das operações logísticas e análise de distâncias a serem percorridas, no combate a problemas nas rotas percorridas pelas amostras, registrando e analisando as ocorrências (localização de ocorrências, duração das paradas, possíveis problemas mecânicos, áreas de grandes congestionamentos, vias em que determinados tipos de veículos não podem transitar). O rastreamento que pode ser observado emprega um dispositivo que se comunica, via satélite com uma central de atendimento, enviando coordenadas da carga (objeto ou veículo) na qual ele está instalado. A estratégia envolverá equipamentos de contingência ao rastreador principal. O rastreador via satélite oferece cobertura mundial, em tempo real, no entanto, tende a sofrer interferências no subsolo com a entrada do veículo em túneis). Outra modalidade corresponde à transmissão das informações de rastreamento entre o dispositivo e o sistema por meio de uma conexão com *chip* e o acompanhamento é realizado por uma rede GSM (*global system for mobile communications*), a mesma utilizada por telefones celulares. Em casos de acesso a áreas onde o sinal GSM não chega, o dispositivo armazena a informação e a reenvia quando o sinal for restabelecido. Esse tipo de cobertura não é tão amplo quanto o sistema via satélite.

INOVAÇÕES EM TUBOS PNEUMÁTICOS PARA O TRANSPORTE DE AMOSTRAS

Sistemas de tubo pneumático (STP) são sistemas rápidos de entrega automatizada que podem transportar drogas, relatórios médicos e de pacientes, filmes de raios X, amostras de tecido e amostras de sangue em laboratórios, farmácias, postos de enfermagem, bancos de sangue. O STP é um método amplamente utilizado de transporte de amostras de sangue do local da flebotomia para o laboratório principal em hospitais. Tem como vantagem eliminar tempos de espera, contribuindo para a redução do tempo de resposta laboratorial (TAT – do inglês *turn around time*) e diminuição do trabalho manual. Além disso, a equipe do hospital fica livre da pressão desse tipo de trabalho e pode ser focada em atividades de atendimento ao paciente, melhorando, assim, a qualidade do serviço dos hospitalares.

Dependendo da configuração do sistema e da velocidade, as amostras transportadas estão sujeitas a forças de pressão tais como acelerações e desacelerações repentinas, altas velocidades, mudanças na pressão do ar geradas pelo sistema de vácuo, movimento do sangue em tubos de ensaio e vibrações. Essas forças podem potencialmente levar a um erro muito comum na fase pré-analítica do processo de teste, a hemólise. No futuro se consolidará o controle dos STP por meio de telefone celular. Os *smartphones* poderão monitorar variáveis do STP que causam hemólise da amostra, fornecendo um método acessível para investigar rotas STP específicas em centros médicos.

A literatura tem apontado que a hemólise *in vitro*, causada por STP, altera a qualidade da amostra de sangue e afeta potencialmente as dosagens laboratoriais, bioquímicas, mais notavelmente o potássio (K), lactato desidrogenase (LDH), parâmetros hematológicos e de coagulação. Além disso, essas forças de pressão podem afetar as análises de gases sanguíneos e a análise espectrofotométrica do líquido cefalorraquidiano. Mais recentemente, ficou demonstrado que o transporte de amostras de sangue através desse sistema mostrou afetar a função plaquetária *in vitro*.

Um sistema pneumático inovador (Tempus 600/Sysmex GLP Robot System) vem sendo produzido pela Timedico S/A, Bording-Dinamarca em associação com a Sysmex Corporation, com 2,5 cm de diâmetro, utilizando um sistema de ar comprimido, sem necessidade de cápsulas para o envio. Há relatos de experiências bem-sucedidas na Suécia (Hospital Sønderjylland), na Dinamarca (Lillebaelt Hospital), na Itália (Ospedale dell'Angelo) e na Holanda (University Medical Center Groningen).

TRANSPORTE DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS POR DRONES

Diferentes opções de transporte têm sido utilizadas dependendo das distâncias a serem cobertas, seja por tubos pneumáticos utilizados dentro dos hospitais, via fluvial/marítima, por veículos de rodas (carros, caminhões), por motocicletas adaptadas para cumprir condições exigidas pelas autoridades sanitárias ou via aérea (aviões, helicópteros).

Recentemente, outra opção tem sido estudada para o envio de amostras biológicas. Os drones, também denominados veículos aéreos não tripulados (UAV) ou sistemas aéreos não tripulados (UAS). Esse é um tipo de veículo aéreo desenvolvido para uso militar, com velocidade entre 30 e 60 milhas/hora, com carga útil de 2,3 kg, com autonomia de voo para até 60 minutos em um raio de 32 a 96 km. A International Civil Aviation Organization (ICAO) classifica os drones em duas categorias: os autônomos e os pilotados remotamente. As operações totalmente autônomas desses equipamentos, ou seja, naquelas em que o piloto remoto não

é capaz de intervir, continuam proibidas no país. Essas operações diferem-se das automatizadas, nas quais o piloto remoto pode interferir em qualquer ponto. O regulamento da Agência Nacional de Aviação Civil (Anac) dividiu as aeronaves não tripuladas em: aeromodelos, drones usados para fins recreativos, e aeronaves remotamente pilotadas (RPA), drones utilizados para operações comerciais, corporativas ou experimentais.

Os RPA são objeto de regulamentação civil pela ICAO. No Brasil, desde 2 de maio de 2017, a Diretoria Colegiada da Anac aprovou o regulamento especial para utilização de aeronaves não tripuladas, popularmente chamadas de drones, com o objetivo de tornar viáveis as operações desses equipamentos, preservando-se a segurança das pessoas, contribuindo para promover o desenvolvimento sustentável e seguro para o setor. O normativo foi elaborado levando-se em conta o nível de complexidade e de risco envolvido nas operações e nos tipos de equipamentos. Alguns limites estabelecidos nesse regulamento seguem as definições de outras autoridades de aviação civil, como Federal Aviation Administration (FAA), Civil Aviation Safety Authority (CASA) e European Aviation Safety Agency (EASA), reguladores dos Estados Unidos, Austrália e da União Europeia, respectivamente. A partir dessa data, as operações de aeronaves não tripuladas (de uso recreativo, corporativo, comercial ou experimental) devem seguir as novas regras da Anac, que são complementares aos normativos de outros órgãos públicos, como o Departamento de Controle do Espaço Aéreo (Decea) e da Agência Nacional de Telecomunicações (Anatel).

Algumas características dos RPA deverão ser consideradas e estão em contínuo aprimoramento para o seu uso em transportes de materiais biológicos: o tamanho, o tipo do *flying robot*, a eficiência de propulsão, a facilidade de manobrar esse veículo (manobralidade) e o tipo de autonomia do robô (autonomia motora sensorial, autonomia reativa, autonomia cognitiva).

Em 2015, Amukele e colaboradores apresentaram bons resultados sobre o estudo para a utilização de drones no transporte de amostras biológicas, sem que houvesse prejuízos para as amostras. Um ponto que deve ser avaliado na gestão de riscos para esse processo é a possibilidade de acontecerem acidentes com essas RPA, por mau funcionamento, trazendo danos ao material biológico transportado e perigos potenciais para os pacientes.

Em 2016, Amukele e colaboradores examinaram a viabilidade do transporte por drones de amostras microbiológicas, as evidências foram que o sistema de transporte por drones testado não teve impacto sobre os tempos de crescimento ou os outros fenótipos dos tipos de amostras ou bactérias que foram testados (anaeróbios, aeróbios e organismos fastidiosos). Contudo, esse estudo não abordou toda a gama de organismos que são clinicamente relevantes. A adoção completa desse

meio de transporte para os espécimes exigirá estudos semelhantes para outros tipos de organismos, espécimes e condições ambientais.

Cuidados adicionais deverão ser tomados para a utilização desses drones em serviços de saúde, a fim de manter esse transporte sob condições controladas de tempo, temperatura, velocidade, proteção dos recipientes com amostras biológicas contra danos e exposição à luz do sol. Esforços de padronização e de melhoria na tecnologia estão sendo desenvolvidos.

Restam problemas ainda não solucionados para o uso dessa nova tecnologia no transporte de amostras biológicas no futuro, como: reduzir o risco de colisão com animais/pessoas ou diminuir falhas que ocasionem quedas dos veículos sobre pessoas ou bens materiais, a falta de legislação específica para esse tipo de transporte de materiais biológicos, o desenvolvimento de recipientes específicos de refrigeração e/ou aquecimento durante o transporte, a padronização de embalagens especiais para tubos de coleta de sangue, a prevenção para a proteção contra excessiva exposição à luz solar dos materiais biológicos, a identificação de áreas de decolagem e aterrissagem dessas RPA com os materiais biológicos.

CONCLUSÕES

O futuro é promissor para as inovações na fase pré-analítica do exame laboratorial, em especial na etapa do transporte de amostras biológicas. Por isso, esforços e recursos financeiros não têm sido poupados para ampliar a eficiência e a qualidade desse trajeto.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA E RECOMENDADA

AMUKELE TK, SOKOLL LJ, PEPPER D, HOWARD DP, STREET J. Can unmanned aerial systems (drones) be used for the routine transport of chemistry, hematology and coagulation laboratory specimens? *PLoS One*. 2015;10:e0134020.

AMUKELE TK, STREET J, CARROLL K, MILLER H, ZHANG SX. Drone transport of microbes in blood and sputum laboratory specimens. *Journal of Clinical Microbiology*. 2016;54(10):2622-5.

ARMBRUSTER DA, OVERCASH DR, REYES J. Clinical chemistry laboratory automation in the 21st century – Amat Victoria curam (victory loves careful preparation). *Clin Biochem*. 2014;35:143-53.

BEAM AL, KOHANE IS. Big data and machine learning in health care. *JAMA*. 2018 Apr 3; 319(13):1317-18.

BRITTAN D. The swiftest ship in the shipping business. *Technol Rev*. 1995;98(5):10-2.

BURTIS CA. Converging technologies and their impact on the clinical laboratory. *Clin Chem*. 1996;42(11):1735-42.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). Procedures for handling and processing of blood specimens for common laboratory tests. 4th edition. Wayne: CSLI; 2010.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). Urinalysis and collection. Transportation and preservation of urine specimens. 2nd ed., Wayne: CSLI; 2001.

COLLINSON PO, JOHN CM, GAZE DC, FERRIGAN LF, CRAMP DG. Changes in blood gas samples produced by a pneumatic tube system. *J Clin Pathol*. 2002;55:105-7.

CRESSWELL KM, MOZAFFAR H, LEE L, WILLIAMS R, SHEIKH A. Safety risks associated with the lack of integration and interfacing of hospital health information technologies: a qualitative study of hospital electronic prescribing systems in England. *BMJ Qual Saf*. 2017;26(7):530-41.

FLOREANO D, WOOD RJ. Science, technology and the future of small autonomous drones. *Nature* 2015;521(8):460-466.

GRUSON D. New solutions for the sample transport and results delivery: a digital lab. *eJIFCC*. 2018; 29(3):210-4.

KOČAK FE, YONTEM M, YUCEL O, CILO M, GENÇ O, MERAL A. The effects of transport by pneumatic tube system on blood cell count, erythrocyte sedimentation and coagulation tests. *Biochem Med (Zagreb)*. 2013;23:206-10.

LIMA-OLIVEIRA G, LIPPI G, SALVAGNO GL, DIMA F, BROCCO G, PICHETH G ET AL. Management of preanalytical phase for routine hematological testing: is the pneumatic tube system a source of laboratory variability or an important facility tool? *Int J Lab Hematol*. 2014;36:e37-40.

LIPPI G, BECAN-McBRIDE K, BEHÚLOVÁ D, BOWEN RA, CHURCH S, DELANGHE J ET AL. Preanalytical quality improvement: in quality we trust. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51:229-41.

LIPPI G, BLANCKAERT N, BONINI P, GREEN S, KITCHEN S, PALICKA V ET AL. Haemolysis: an overview of the leading cause of unsuitable specimens in clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46:764-72.

LIPPI G, MATTUZZI C. Biological samples transportation by drones: ready for prime time? *Annals of Transl Med*. 2016;4(5):92.

LIPPI G, PLEBANI M, DI SOMMA S, CERVELLIN G. Hemolyzed specimens: a major challenge for emergency departments and clinical laboratories. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2011;48:143-53.

LIPPI G, SIMUNDIC AM. Laboratory networking and sample quality: a still relevant issue for patient safety. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50:1703-5.

MULLINS GR, HARRISON JH, BRUNS DE. Smartphone monitoring of pneumatic tube system-induced sample hemolysis. *Clin Chim Acta*. 2016;462:1-5.

PASHAZADEH A, JAFARI NAVIMIPOUR N. Big data handling mechanisms in the healthcare applications: a comprehensive and systematic literature review. *J Biomed Inform*. 2018;82:47-62.

ROMAN-BELMONTE JM, DE LA CORTE-RODRIGUEZ H, RODRIGUEZ-MERCHAN EC. How blockchain technology can change medicine. *Postgrad Med*. 2018;10:1-8.

UK BIOBANK BLOOD SAMPLE COLLECTION, PROCESSING AND TRANSPORT VERSION 1.0. Disponível em: <<http://www.biobank.ctsu.ox.ac.uk/crystal/docs/Bloodsample.pdf>>. Acesso em: 10 abr. 2019.

VAN LENT F. Methodology and subspecialty consolidation in the clinical laboratory. *Clinical Chemistry*. 1997;43(1):12-4.

VOLANDA J, FUGEENERB A, SCHOENFELDERA J, BRUNERA JO. Material logistics in hospitals: A literature review. *Omega*. 2017;69:82-101.

WENHAM PR, HANSON T, ASHBY JP. Interference in spectrophotometric analysis of cerebrospinal fluid by haemolysis induced by transport through a pneumatic tube system. *Ann Clin Biochem*. 2001;38(Pt 4):371-5.

YU X, ZHANG Y. Sense and avoid technologies with applications to unmanned aircraft systems: review and prospects. *Prog Aerosp Sci*. 2015;74:152-66.

ZANINOTTO M, TASINATO A, PADOAN A, VECCHIATO G, PINATO A, SCIACOVELLI L ET AL. Effects of sample transportation on commonly request laboratory tests. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(10):1755-60.

ZANINOTTO M, TASINATO A, PADOAN A, VECCHIATO G, PINATO A, SCIACOVELLI L ET AL. An integrated system for monitoring the quality of sample transportation. *Clin Biochem*. 2012;45:688-90.

10 **Atendimento de qualidade no futuro: A busca por melhores experiências para os clientes do laboratório clínico**

Maria Elizabete Mendes, Nairo Massakazu Sumita

PRESTAR UM ATENDIMENTO de qualidade, com base na experiência do paciente é um desafio para o futuro que todos os laboratórios clínicos de excelência devem aceitar. Isso demonstra uma preocupação, tanto com a inovação quanto com a entrega de valor ao paciente, com os colaboradores, os processos e a tecnologia.

Para as instituições de saúde, melhorar a experiência do paciente traz resultados, como melhora na lealdade, na reputação e nos indicadores clínicos e financeiros, uma vez que se mantém o foco no trabalho em equipe, reduzindo tempo de atendimento e desperdícios, olhando-se também para a experiência do colaborador. A experiência vai além da satisfação com o atendimento, engloba tudo que o paciente vivenciou com a instituição, desde o momento em que fez o primeiro contato até seu desfecho clínico, considerando se essa jornada foi segura, confiável, de qualidade, eficiente e dentro de suas expectativas e preferências. Trata-se de um esforço integrado entre qualidade, segurança, custo e resultados assistenciais. Traçar estratégias, práticas e processos para aprimorá-la tem se tornado um desafio para os laboratórios por todo o mundo.

Sendo assim, a experiência do paciente abrange a somatória de todas as interações, moldadas pela cultura organizacional, que influenciam a sua percepção, por meio da continuidade do cuidado no sistema de saúde, incluindo planos de saúde, médicos e demais profissionais da área, práticas médicas, laboratórios clínicos, entre outros serviços. Ela é o alicerce das boas práticas em serviços de saúde. Entender esse conceito é a chave para a mudança em direção ao cuidado centrado no paciente e proporcionar um atendimento personalizado e um melhor acolhimento.

Qualidade entendida como acordo cumprido, exige um conhecimento profundo das necessidades, expectativas e preferências dos diferentes clientes do laboratório clínico; portanto, o foco do negócio deve estar dirigido para eles. Outro fator a ser considerado é a diversidade de clientes laboratoriais existente, com perfis distintos entre si: pacientes, familiares dos pacientes, cuidadores, médicos solicitantes dos exames, empresas contratantes dos serviços laboratoriais e seus dirigentes (seguradoras, planos de saúde, empresas de medicina ocupacional, hospitais, clínicas), governos (estaduais, municipais ou federal). O foco nos clientes

existentes tende a levar as empresas a encontrar, para eles, soluções melhores do que aquelas que os concorrentes oferecem atualmente. Importante definir os perfis de clientes atendidos, fazer a sua segmentação cada vez mais fina, para identificar e conquistar nichos de mercado, com ferramentas específicas (tecnologias como CRM – *customer relationship management* ou gestão de relacionamento com o cliente – e inteligência artificial) e qualificá-los, a fim de encontrar oportunidades para encantá-los no momento de verdade, ou seja, durante o atendimento. Isso significa concentrar esforços nos clientes atuais, mas não deixar de buscar novos espaços de mercados previamente desconhecidos e inexplorados que têm amplo potencial, para que a empresa cresça sempre.

Entre *smartphones*, mídias sociais, conectividade móvel e uma infinidade de outras inovações tecnológicas, as quais estão mudando a maneira como se faz quase tudo hoje em dia, os clientes esperam que o laboratório clínico aproveite tudo isso para melhorar sua experiência de atendimento ao cliente. Infelizmente, muitas empresas não estão aproveitando e gerenciando adequadamente essas ferramentas de aprimoramento de serviços que existem atualmente e, em contrapartida, entregam uma série de serviços aquém dessa expectativa.

Como o poder de mercado se deslocou das empresas para os consumidores e a concorrência global se intensificou, os gestores laboratoriais passaram a enfrentar enormes desafios de desempenho. Para mudar a situação, eles devem ser mais criativos no desenvolvimento e na execução de suas estratégias competitivas. O sucesso de longo prazo não será alcançado apenas com a competitividade, ele dependerá cada vez mais da capacidade de gerar novas demandas, de criar e conquistar novos mercados. Caberá a eles projetar e fornecer serviços e produtos impecáveis, ao mesmo tempo em que definem expectativas honestas do cliente; criar e implantar uma estratégia eficaz de acesso ao cliente; captar e potencializar a voz do cliente para definir prioridades e melhorar produtos, serviços e estratégias de *marketing*; utilização de sistemas de CRM, métricas de ponta e outras ferramentas para entregar a satisfação do cliente.

Vivemos em um tempo no qual a conectividade torna os pacientes mais informados, envolvidos e podendo agir como influenciadores de outros pela internet. Os dirigentes laboratoriais deverão voltar seus modelos mentais para essa nova estratégia. Se os modelos e suposições estiverem desalinhados em relação a esse propósito estratégico, precisarão ser contestados, questionados e reformulados para assumirem a responsabilidade de promoverem uma cultura voltada para que todos na empresa possam proporcionar a melhor experiência possível ao paciente.

A cultura organizacional laboratorial representa as formas compartilhadas de pensar, sentir e se comportar nos laboratórios clínicos. As organizações de saúde são vistas como abrangendo múltiplas subculturas, que podem ser forças motrizes para a mudança ou podem minar iniciativas de melhoria da qualida-

de do atendimento. Um crescente corpo de evidências liga culturas e qualidade. A reforma cultural necessária em direção a esse novo cenário para o atendimento no laboratório inclui o conhecimento detalhado e minucioso dos seus usuários e demais clientes, o respeito às suas crenças e valores, o cumprimento de requisitos regulamentares e legais para melhor atendê-los, criando costumes, hábitos, aptidões e novos comportamentos, a fim de prestar serviços adequados às necessidades deles e ajudá-los a experimentar do melhor modo este contato. Um grande desafio na criação de uma visão unificadora para a segurança e a qualidade do paciente nos laboratórios é a dificuldade de estabelecer objetivos claros, a diversidade e a complexidade das expectativas.

Problemas de qualidade e segurança persistem nos sistemas de saúde em todo o mundo; no entanto, há desejo universal para proporcionar a melhor qualidade de atendimento. Uma cultura negativa para esse foco envolve: a desconsideração para os riscos dos pacientes, o comportamento defensivo, o olhar para dentro e não para fora, a aceitação de baixos padrões de desempenho e a falha em não colocar o paciente em primeiro lugar em tudo o que se faz.

Os serviços de medicina laboratorial ao colocarem o paciente no centro de tudo o que fazem, viabilizarão aquele tipo de percepção que permitirá antecipar as necessidades atuais e potenciais dele, agirão de maneira mais inteligente, enfocarão na melhoria dos sistemas organizacionais e atentarão para os cuidados, garantindo que a sua equipe se sinta valorizada, respeitada, engajada e apoiada. É possível mudar uma má experiência e isso é uma responsabilidade coletiva de todos no laboratório, sendo essencial que os colaboradores se alinhem com essa nova cultura para entenderem o que podem fazer de melhor pelos pacientes.

Atendimentos cordiais, mais humanizados, considerando as necessidades existenciais, com solidariedade e acalentando quem procura pelo serviço, criando relações mais afetivas e próximas com os pacientes e seus familiares, inspiram maior confiança na equipe laboratorial e contribuem para respostas melhores aos recursos clínicos disponibilizados, porque eles passam a ter uma boa experiência dentro da instituição. Isso envolve a equipe médica competente, que deve assumir posturas mais amistosas e participativas com o time e com seus pacientes, transmitindo a sensação de segurança e de confiança.

O bom relacionamento com os pacientes deve ser cultivado, esforçando-se para que ele seja compreendido e suas dúvidas esclarecidas. É importante fazer com que se sintam confortáveis no ambiente de atendimento e com a equipe que os atendem, por isso o laboratório clínico deve preocupar-se também com a tecnologia disponibilizada, a higiene e a arrumação das instalações, a arquitetura, a iluminação, o conforto térmico, a espiritualidade, com um toque pessoal na medida certa, enfatizando comunicações significativas para ampliar a sua fidelização, esforçando-se para manter esse bom relacionamento com eles, verificando se os

clientes realmente receberam o que foi prometido, assegurando que eles recebam com detalhamento o que desejam.

Centrar o atendimento no paciente implica que a equipe do laboratório aja como educadora, levando a melhor informação a ele. A educação do paciente proporciona um melhor relacionamento com os profissionais, traz o seu engajamento e a proatividade com o seu atendimento e as decisões sobre o seu tratamento. Isso permite que seja dada transparência ao processo e maior poder de decisão ao cliente na hora de escolher em qual serviço quer ser atendido e tratado. A tomada de decisão de procurar determinado laboratório é uma condição construída bem antes de o paciente procurar o estabelecimento físico. Fatores precursores, como o plano de saúde ou a seguradora contratada, a especialidade do exame demandada, a localização geográfica e a reputação da marca fazem com que pacientes escolham aquele serviço e não outros. Acima de quaisquer outros requisitos, a indicação de alguém conhecido ainda é um fator muito influente na decisão de escolher determinado laboratório e esta se fundamenta numa boa experiência na prestação do serviço. Um cliente promotor tem uma disposição três vezes maior do que a de um detrator a voltar ao laboratório escolhido, estando também disposto a gastar duas vezes mais tempo para ir à empresa de sua preferência e gastar 10% a mais pelos serviços do que os detratores.

Comunicação, ética, empatia e relações humanistas fazem parte dessa mudança de paradigma. A comunicação com o cliente deve ser direta, oportuna e objetiva empregando-se os recursos existentes (telefone, internet, SMS, aplicativos de comunicação) para comprometê-lo com a prestação de serviço de saúde. Cultivar uma comunicação mais amigável, fornecendo informações importantes para o seu cuidado, envolvendo-os em seu próprio tratamento ou queixa, para que eles sintam o quanto suas opiniões são consideradas. Os pacientes devem ser empoderados como protagonistas, compartilhando das decisões que os afetem.

Diante de tantas demandas, alguns serviços laboratoriais tendem a voltar a uma gestão altamente burocratizada, caracterizada pela proliferação de regras, procedimentos e formas correspondentes às demandas impostas externamente. Muitos dirigentes laboratoriais sentem-se motivados a esse comportamento principalmente pela necessidade de fazer demonstrações de conformidade, ao invés de esforços genuínos para tornarem os sistemas mais seguros ou de melhor qualidade. Grande parte dessa atividade pode ser caracterizada como defensiva e reativa.

No futuro, as instituições de medicina laboratorial trabalharão nas ações de prevenção, utilizando melhor essa gama de dados que o laboratório clínico acumula sobre os pacientes para gerar informações a partir da sua análise e transformá-las em conhecimento. Isso trará sustentabilidade ao negócio e a cultura de valor agregado se consolidará, buscando-se efetividade, eficácia e eficiência para as ações.

O laboratório clínico poderá informar ao paciente, por exemplo, que já está no momento de renovar seu exame periódico (*check-up*), que já está no tempo de fazer o acompanhamento laboratorial de determinado diagnóstico feito previamente, sobre a necessidade de complementação de seu programa de vacinação. Isso o fará sentir-se acolhido e ele perceberá esse serviço como uma forma de personalização do seu atendimento.

Para o médico solicitante informará que determinado conjunto de exames já disponibilizado previamente, associado com alguns outros agora emitidos precisam de uma tomada de conduta em curto espaço de tempo para o bem do paciente ou poderá entregar laudos com orientações, ajudando na interpretação do exame, com a integração de resultados de exames envolvendo o laboratório clínico, anatomia patológica e imagens.

Para a fonte pagadora o serviço laboratorial pode subsidiar autorizações de aprofundamento laboratorial para o diagnóstico, a fim de realizar estadiamentos ou monitoramentos específicos em determinadas patologias.

Contribui para a consolidação do conceito de promover boas experiências para o paciente, o respeito pelo tempo do cliente, isto é, a pontualidade deve receber atenção em todos os setores da instituição. O telefone será atendido o mais rápido possível e, uma vez na linha com um paciente, evitar-se-á deixá-lo esperando por muito tempo. Estabelecendo-se uma política definindo um tempo limite para responder *e-mails* e ligações, sempre registrando as pendências para garantir que todos os contatos recebidos obtenham resposta. O *marketing* de relacionamento programa canais de atendimento eficientes, nos quais é possível receber dúvidas, críticas, sugestões, opiniões etc. Ele consiste em um conjunto de práticas e tecnologias voltadas para o atendimento de excelência ao cliente, valorizando cada um de maneira exclusiva.

Em um curto período, as centrais de marcação *on-line* (CMO) serão ampliadas, possibilitando o agendamento de procedimentos de uma maneira mais agradável e eficiente do que na central de atendimento, com datas e horários da preferência do paciente e de onde ele estiver. Bastando para isso estar conectado à internet, ele entrará no site do laboratório por qualquer tipo de dispositivo. Isso gerará uma melhoria nos indicadores de atendimento telefônico, porque o índice de reclamações tenderá a diminuir. Essas soluções estarão conectadas aos sistemas de gestão institucionais.

O cadastro do paciente deverá ser rápido e realizado assim que o paciente chegar. Nesse momento, é importante dar uma previsão de quanto tempo ele irá esperar até que seja atendido. Recomenda-se a implantação de um sistema de gestão específico, isto é, um programa que auxilie no cuidado das atividades da empresa. Ele tem como objetivo facilitar as atividades do dia a dia, automatizando o máximo de processos possíveis, outra tendência para o futuro. Por isso, o sistema de

gestão passa a ser um item fundamental para o aumento da produtividade. Ele permite desde a utilização de totens de autoatendimento até o controle de métricas, passando por funções mais simples, como disponibilizar informações e dados do paciente (cadastro, pedidos médicos e exames anteriores) para serem consultados no momento do exame, sempre reduzindo o tempo de espera.

No futuro, as empresas laboratoriais centradas nos clientes terão o tratamento mais individualizado, com o entendimento do sofrimento de quem está sendo atendido; os fluxos institucionais serão mudados para priorizar os pacientes; haverá uma escuta atenta e diferenciada, com olhar sensível para as questões humanas, percebendo o valor das suas opiniões, pois elas são fontes de melhorias; possibilitarão o acesso às informações com transparência, porque saberão que o paciente tem voz ativa e com ela poderá contribuir para desencadear planos de ações e investimentos em benefício de todos. Esses laboratórios serão mais eficazes nos cuidados ao paciente, terão uma forte relação com a ética, por isso, se tornarão memoráveis para os clientes e eles serão fiéis à marca.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA E RECOMENDADA

BENNING A, DIXON-WOODS M, NWULU U, GHALEB M, DAWSON J, BARBER N ET AL. Multiple component patient safety intervention in English hospitals: controlled evaluation of second phase. *BMJ*. 2011;342:d199.

BOYNE GA. Sources of public service improvement: a critical review and research agenda. *J Public Adm Res Theory*. 2003;13:367-94.

DIXON-WOODS M, BAKER R, CHARLES K, DAWSON J, JERZEMBEK G, MARTIN G ET AL. Culture and behavior in the English National Health Service: overview of lessons from a large multimethod study. *BMJ Qual Saf*. 2014;23:106-15.

GOODMAN J. *Customer experience 3.0: high-profit strategies in the age of techno service*. New York: American Management Association; 2014.

KIM WC, MAUBORGNE R. *Estratégia do oceano azul*. Harvard Business Review Brasil. 2014. Disponível em: <<https://hbrbr.uol.com.br/lideranca-do-oceano-azul/>>. Acesso em: 18 abr. 2019.

KIM WC, MAUBORGNE R. *Os perigos do oceano vermelho*. Harvard Business Review Brasil. 2015. Disponível em: <<https://hbrbr.uol.com.br/os-perigos-do-oceano-vermelho/>>. Acesso em: 18 abr. 2019.

MANNION R, DAVIES H. Understanding organizational culture for healthcare quality improvement. *BMJ*. 2018;363:k4907.

REICHELDT F, MARKEY R. *The ultimate question 2.0 (revised and expanded edition): how net promoter companies thrive in a customer-driven world*. Massachusetts: Harvard Business Review Press; 2011.

SOUTHARD PB, KUMAR S, SOUTHARD CA. A modified delphi methodology to conduct a failure modes effects analysis: a patient-centric effort in a clinical medical laboratory. *Q Manage Health Care*. 2011;20(2):1-21.

SWIFT RS. *CRM – O revolucionário marketing de relacionamento com o cliente*. São Paulo: Elsevier; 2001.

11 Inovação na fase pré-analítica

Latin American Pre Analytical Scientific Committee (LASC):
Carlos R. Vegas Salinas,
Carolina Giselle Trunzo,
Maria Mercedes Zirpoli,
Eduardo Miguel Brambila Colombres,
Ana Margarita Baldion Elorza,
Adagmar Andriolo,
Luisane Maria Falci Vieira,
Lívia Sachi Gazarini, Nairo Massakazu Sumita,
Glais Libanori



INTRODUÇÃO

Atualmente, o modelo recomendado pelas boas práticas laboratoriais usado para a realização de coleta laboratorial é fruto de inovações que vêm ocorrendo já há algum tempo. Com foco no melhor atendimento ao paciente, o processo laboratorial tem sido aprimorado para ser cada vez mais eficiente e seguro. A coleta a vácuo com agulhas que possibilitam a melhor experiência do paciente com menor risco de hemólise, insumos estes voltados para maior segurança dos trabalhadores da saúde, é fruto de todas as inovações que ocorreram nas últimas décadas.

A tecnologia para separação com gel desenvolvida entre as décadas de 1970 e 1980 tornou possível a utilização do soro/plasma com tubo primário sem aliquotagens e reetiquetagens, além de permitir a melhor forma de transporte e armazenamento. Hoje é possível obter menores volumes de amostras; porém, suficientes para a análise laboratorial, com os microtubos, que fazem toda a diferença no atendimento pediátrico.

A coleta de urina possui hoje insumos que permitem a manutenção da estabilidade necessária para a correta execução de seus exames. Coletas de urina realizadas sem preservativos apresentam alterações decorrentes do metabolismo e reprodução das bactérias, acarretando alterações químicas que alteram sua acurácia.

Os testes laboratoriais são essenciais para o diagnóstico clínico em 70% dos casos,^{1,2} assim como no acompanhamento e em decisões terapêuticas. A acuracidade desses resultados é fundamental para que não exista nenhum tipo de prejuízo para o paciente, tanto financeiro como em qualidade de vida, assim como para os sistemas de saúde (eficiência no atendimento).

O processo laboratorial é dividido em três fases essenciais e os erros laboratoriais podem ocorrer na fase pré-analítica, assim como na fase analítica ou pós-

-analítica. Porém, é amplamente conhecido que 60 a 70% dos erros laboratoriais estão relacionados à fase pré-analítica^{1,2} e, assim, há sempre um grande esforço para reduzir essa fonte de erros.

A fase pré-analítica inclui tipicamente todas as etapas que ocorrem quando uma amostra biológica é obtida — ou mesmo recebida em um laboratório — até o momento no qual a amostra ou alíquota entra no setor analítico. São elas:² preparação do paciente, data e hora da coleta da amostra, interferência de medicamentos, correta indicação do teste, a coleta da amostra em si, a identificação com rastreabilidade, o transporte, o armazenamento e o manuseio antes de chegar ao setor analítico. O quanto as inovações têm colaborado para melhorar a execução de cada uma destas etapas?

Existem fatores relacionados ao paciente (p. ex., sexo, idade, etnia, gravidez) que não podem ser modificados nem controlados pelo médico ou pelo profissional do laboratório, ao passo que outros podem ser administrados por intervenção ativa (hora/data da coleta). Outros fatores que podem ser controlados até certo grau incluem: estresse físico ou emocional, exercícios ou atividade muscular excessiva, nutrição e jejum, ingestão de álcool, consumo de tabaco, postura corporal, procedimentos médicos recentes e interferência de medicamentos. É importante que os profissionais de laboratório estejam cientes de que essas variáveis podem desempenhar um papel na melhora da qualidade da fase pré-analítica, assim como é importante saber como gerenciá-las para trabalhar em melhoria contínua dessa fase do processo laboratorial.

Os laboratórios podem empregar diferentes estratégias para verificar que tanto os pacientes como os médicos estejam adequadamente informados a respeito das exigências de preparação para determinado teste. Instruções já impressas e concisas a respeito de ações específicas que devem ser tomadas ou evitadas antes de um teste específico devem ser fornecidas ao paciente, no momento que o teste é agendado. Hoje os agendamentos podem ser realizados diretamente nos *websites* dos laboratórios, o que permite maior esclarecimento ao paciente quanto a estas informações de forma rápida, clara e direta. Se o teste não tiver sido agendado antecipadamente, o profissional do laboratório deve aderir a uma lista simples de verificação das especificações para o teste solicitado, a fim de assegurar condições aceitáveis. Se for observada uma contraindicação, a hora ou a data da coleta da amostra deve ser adiada após o consentimento do médico que encaminhou o paciente. Se o caso for de urgência, o teste poderá ser realizado apesar da contraindicação; isso deve ser claramente documentado no prontuário do paciente.

As boas práticas laboratoriais hoje são mais bem difundidas com maior conscientização dos profissionais que atuam em laboratórios clínicos. Isso se deve principalmente às creditações (Colégio Americano de Patologia – CAP, Joint Commission e outras) e a normas como ISO e CLSI, que têm contribuído muito para

melhorar a qualidade dos resultados laboratoriais. Podemos dizer que as creditações representam uma inovação para a aplicação das boas práticas laboratoriais. As creditações têm em suas fases de implantação uma *construção de qualidade*. O nível mais qualificado é a gestão de processo visando sua melhoria contínua. Esta prática sem dúvida é uma inovação que vem sendo cada vez mais usada pelos laboratórios. Permite um maior entendimento das etapas e fluxos dentro do processo e, por intermédio de oportunidades de melhoras apontadas em auditorias e do uso de indicadores e planos de ação para atingir as metas estabelecidas, ocorre a diminuição dos erros. Porém, isso ainda não é a realidade da maioria dos laboratórios em toda a América Latina; ainda há um longo caminho a ser percorrido.

A Medicina Laboratorial é uma das áreas de saúde mais beneficiadas pela tecnologia. Graças à sistematização, à automação e à rapidez de informações, o atendimento laboratorial se tornou mais rápido, mais seguro, com maior número de exames disponíveis, maior qualidade e menor custo, ou seja, maior eficiência. A fase pré-analítica é a que dispõe de menor automação e talvez esta seja uma das causas, ou a maior causa, de esta ser a fase com maior índice de erros.

As inovações tecnológicas e industriais têm colaborado muito para melhorar o desempenho dos fluxos na etapa pré-analítica, permitindo melhor identificação com rastreabilidade durante todo o processo laboratorial, assim como tem contribuído para facilitar a coleta de material biológico em si, com insumos que propiciam cada vez mais a obtenção da melhor amostra biológica para realização do exame com a melhor experiência para o paciente, garantindo segurança tanto para o paciente como para o profissional de coleta. Hoje há melhores condições para o transporte de amostras de forma segura, com manutenção da estabilidade. Inovações nesta área propiciam melhor eficiência no processo laboratorial. Em um processo eficiente, é possível fazer mais e melhor por menos.

SORO × PLASMA

Um dos grandes desafios do laboratório clínico está em diminuir o chamado *turnaround time* (TAT), termo classicamente adotado no meio laboratorial, traduzido para o português como tempo total de atendimento ou tempo de resposta do laboratório clínico. Dentre as inúmeras possibilidades de intervenção do laboratório para elevar a eficiência do processo, estão:

- Diminuir o tempo do ensaio;
- Diminuir o tempo do transporte da amostra logo após a coleta;
- Diminuir o tempo de manuseio da amostra na fase pré-analítica.

Nesse contexto, uma possibilidade para diminuição do TAT que vem sendo amplamente discutida é a utilização do plasma em substituição ao soro. O soro

sempre foi o tipo de amostra preferencialmente adotado pelos laboratórios clínicos para a determinação da concentração da grande maioria dos parâmetros laboratoriais. As plaquetas e os fatores de coagulação são ativados assim que ocorre a punção do vaso sanguíneo e essa ativação continua na amostra de sangue drenado para o interior do tubo. O plasma é um sobrenadante virtualmente isento de células sanguíneas, sendo mais fidedigno em refletir a condição patológica do paciente quando comparado ao soro.³

A obtenção do soro é um processo que consome tempo e pode significar um alargamento significativo do TAT, além de apresentar pontos críticos durante sua obtenção que podem influenciar na qualidade da amostra.

Vantagens do soro:

- Amostra praticamente livre de células;
- Longa estabilidade para a maioria dos analitos;
- Ampla gama de ensaios disponíveis no mercado para este tipo de amostra.

Desvantagens do soro:

- O tempo necessário para coagulação do sangue e retração do coágulo é de aproximadamente 30 minutos ao utilizar tubos contendo aceleradores do processo de coagulação;
- Interferências analíticas podem ocorrer quando coágulos de fibrina estão presentes na amostra de soro, como obstrução da agulha de pipetagem da amostra nos analisadores automatizados, impacto no volume de amostra aspirado, deposição de fibrina nas cubetas de reação ou no sistema de tubulação;
- O processo de coagulação pode estar incompleto quando o tubo é centrifugado precocemente;
- Pacientes em uso de anticoagulantes podem apresentar um tempo de coagulação prolongado;
- No soro, pacientes com plaquetose podem apresentar pseudo-hiperpotassemia pela lise das plaquetas durante a coagulação, o que torna o plasma heparinizado o material mais indicado para dosagem de potássio.

O plasma também apresenta uma série de vantagens, mas possui limitações. Hoje, para obtenção do plasma, usam-se tubos heparinizados com gel separador. A grande inovação nesta área é um novo tubo heparinizado com separador mecânico. Dessa maneira, a seguir são listadas as vantagens e desvantagens do plasma com gel separador e as diferenças (vantajosas) para o novo plasma obtido com separador mecânico.

Vantagens do plasma (gel separador):

- Centrifugação imediata com potencial diminuição do TAT;
- Amostra mais representativa do estado *in vivo* para a maioria dos parâmetros laboratoriais;
- O volume de plasma obtido é 15 a 20% maior que o volume de soro para a mesmo volume de sangue total coletado.

Desvantagens do plasma (gel separador):

- Elevada quantidade de celular e plaquetas na amostra com separador em gel;
- Tempo de armazenamento e estabilidade inferior ao soro;
- Potencial formação de fibrina durante o armazenamento (inversões incompletas após coleta);
- Interferência do anticoagulante (dosagem de lítio);
- Interferência do fibrinogênio, por exemplo, na eletroforese de proteínas;
- Alguns testes não são indicados para a realização em plasma (p. ex., troponina, desidrogenase láctica, transaminase oxalacética, fosfatos).

Vantagens do plasma (separador mecânico):

- É o plasma com as características necessárias para tornar seu uso mais eficiente no processo laboratorial;⁴
- Tempo necessário para separação – 3 minutos com centrifugação a 4.000 g;
- Ausência de glóbulos de gel;
- 65% menos células no sobrenadante quando comparado ao plasma com gel separador – é mais puro e por isso não há formação de fibrina tardia;⁵
- Maior estabilidade para a maioria dos analitos, incluindo os mais suscetíveis à contaminação celular (desidrogenase láctica, aspartato aminotransferase, potássio e fosfato) a drogas terapêuticas;
- Não apresenta interferências na dosagem de troponina.⁶

Sem dúvida, essa é a inovação mais aguardada pelo mercado para a fase pré-analítica.

UTILIZAÇÃO DO SISTEMA DE INFORMAÇÃO NA MELHORIA DA FASE PRÉ-ANALÍTICA

Para melhor controle da fase pré-analítica, é prioridade revisar as normas aplicáveis nesta fase, já que o objetivo deste monitoramento é garantir o cumprimento destes requisitos. Revisando a norma ISO 15189, no item 4.14.7 do capítulo sobre

indicadores de qualidade: “O laboratório deve estabelecer indicadores de qualidade para monitorar e avaliar seu desempenho em todos os aspectos críticos das fases pré-analítica, analítica e pós-analítica”.

Segundo a norma, “o laboratório deve estabelecer indicadores de qualidade para monitorar e avaliar sistematicamente o cuidado ao paciente”. Ter o controle sistemático do processo laboratorial para garantir o cuidado ao paciente representa, inicialmente, um difícil desafio.

Atualmente sabemos que a atividade dentro dos laboratórios é intensa, com esforços concentrados diariamente na produção de resultados confiáveis pelo uso de indicadores de qualidade, mas os mecanismos para avaliar sistematicamente o cuidado ao paciente não são comumente definidos. Em geral, definimos os indicadores levantando quais são os erros frequentes no processo laboratorial que afetam diretamente o cuidado ao paciente e a acuracidade do resultado laboratorial.

Hoje em dia, existem ferramentas que permitem levantar dados estatísticos de forma automatizada, e algumas inclusive em tempo real. Isso representa uma economia de tempo que pode ser usado na análise dos indicadores. Colocá-los em uma matriz para visualização nos dá uma estimativa do cuidado ao atendimento ao paciente. Com essa informação em tempo real, podemos monitorar cada indicador de forma mais eficiente e, quando as metas não forem cumpridas, fazer uma intervenção para melhorar o processo continuamente. Tudo isso é armazenado na matriz, e a análise pode ser feita mês a mês ou semestralmente.

A matriz pode ser construída tomando-se como pilar cada parágrafo da política de qualidade da instituição, que será apoiada pelos seus objetivos de qualidade e alimentada pelo cumprimento dos diferentes conceitos de melhoria, como: rastreabilidade, oportunidades e biossegurança (os conceitos a serem usados devem ser definidos em cada laboratório). Cada um desses conceitos é alimentado por um conjunto de indicadores. Para cada indicador, é atribuído um percentual de ponderação dado pelo peso das ocorrências. Tudo isso para obter um resultado ponderado, que finalmente nos permitirá saber a contribuição do laboratório para o cuidado final ao paciente (Tabela 1).

Complementar ao uso de sistemas de informação, existem outras ferramentas que permitem intervenções *on-line* e que podem ser traduzidas em melhoria no cumprimento das metas propostas. Estes são os cursos de *e-learning*. Os cursos exigem um esforço inicial para fazer seu projeto, mas, posteriormente incorporados a um “algoritmo de decisão”, eles podem manter o sistema controlado com ações de melhoria diárias (Figura 1).

TABELA 1 Exemplo de uma matriz de indicadores que compila todas as informações, cuja finalidade é medir e monitorar a qualidade do cuidado ao paciente

Período avaliado: Julho 2016									
Processo avaliado	Objetivos da Qualidade	Contribuição ao cuidado do paciente	Indicador	% limite	Resultado	% Ponderação	Resultado ponderado	Índice de melhoria	Meta
A direção do laboratório clínico da Clínica Dávila formaliza por meio dessa política seu compromisso de servir com profissionalismo às necessidades de seus usuários, entregando resultados de exames que atendam às necessidades de nossos usuários de acordo com o uso previsto para o diagnóstico, prognóstico e seguimento clínico	Rastreabilidade		Taxa de amostras rejeitadas no ambulatório global	1,0	0,28	4	3,72	84,92	Taxa < 1%
			Taxa de amostras rejeitadas nos hospitalizados global	2,80	2,77	3	1,62		
			Taxa de amostras rejeitadas na urgência global	1,80	1,75	3	2,13		
	Oportunidade		Tempo de resposta de exames global	80	81,9	15	12,29		
			Tempo de resposta de exames no serviço de urgência	80	72,4	10	7,24		
	Segurança			Tempo de resposta de exames no serviço de ambulatório	80	93,3	10		9,33
				Tempo de resposta de exames nos hospitalizados global	80	79,2	10		7,92
				Taxa de comunicação de resultados críticos	98	99,9	15		14,98
				Intervalo de tempo de resposta para comunicação de resultados críticos	90	77,5	10		7,75
				Indicador de competência analítica: Sigma > 4	80	81,1	10		8,11
Resultados satisfatórios em programa de ensaio de proficiência			90	98,4	10	9,84		95%	

Resultado ponderado: (resultado do indicador x ponderação) / 100

Resultado ponderado: (81,9 x 15) / 100 = 12,29

% ponderação = peso obtido pelo histórico

Índice de melhoria = soma dos resultados ponderados

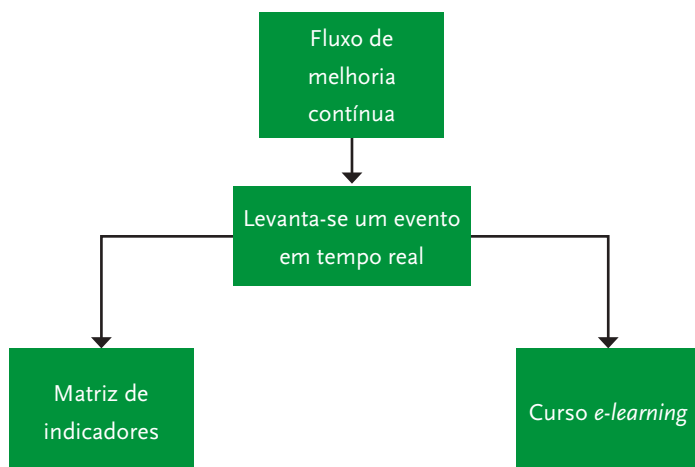


FIGURA 1 Algoritmo de decisões alimentado no dia a dia. Cada meta não cumprida gera um treinamento, ativado para o serviço clínico envolvido, e também alimenta a matriz de indicadores com informações para acompanhamento.

SEGURANÇA – A SAÚDE DO TRABALHADOR LABORATORIAL

O laboratório clínico apresenta riscos potenciais para os profissionais da área de saúde, podendo ser riscos físicos, biológicos, químicos e ergonômicos. Sem dúvida a segurança no ambiente de trabalho é de responsabilidade de todos: do laboratório e de seus funcionários. Os gestores devem garantir um local seguro para o exercício de todas as atividades, mas os trabalhadores devem garantir sua segurança utilizando os equipamentos de proteção individual e insumos de maneira correta.

São muitas as possíveis causas de erros que geram riscos para a saúde dos funcionários. O flebotomista deve evitar lesões de agulhas, bisturis e outros dispositivos perfurocortantes. As agulhas não devem ser reencapadas e, após o uso, devem ser descartadas em embalagem para perfurocortantes. Todos os funcionários devem ser vacinados contra o vírus da hepatite B. A exposição a paciente HIV positivo ou em suspeita de ser portador do vírus deve ser tratada como situação emergencial.

Atualmente, todos os insumos de coleta são voltados para garantir a segurança de quem faz a coleta de sangue. Para isso, hoje, os laboratórios trabalham com o indicador de contaminação com material biológico, computando o número de acidentes ocorridos em um determinado período usando como denominador o número de punções realizadas neste período, por exemplo. Determinar a causa dos acidentes é fundamental para a melhor escolha do plano corretivo. Devem ser realizados treinamentos periódicos, assim como outras providências envolvendo os profissionais da área para que aumentem sua consciência neste aspecto.

Um estudo do CDC (Centers for Disease Control and Prevention) mostrou que 61% dos acidentes percutâneos acontecem durante os segundos finais da coleta, na retirada da agulha da veia ou linha intravenosa. Hoje, as agulhas e cateteres alados possuem dispositivos que recolhem a agulha ao término da coleta, permitindo o transporte dessa agulha de modo seguro para o descarte. Sem dúvida, a coleta realizada com sistema a vácuo é 100% mais segura que a coleta aberta, considerando o risco ao se manusear a agulha e a seringa com sangue que será colocado no tubo de forma manual.

A introdução dos equipamentos com dispositivos de segurança deve ser complementada com programas educacionais apropriados. Eles devem ser destinados não só para ensinar as melhores práticas, mas também para mudar as atitudes, conscientizando os profissionais da saúde quanto ao risco que correm.

REFERÊNCIAS

1. AHUJA A. Evacuated blood collection tubes – Enhancing sample management for 70 years. *Healthcare Business Today*. 2019. Disponível em: <<https://www.healthcarebusinesstoday.com/>>. Acesso em: 15 mai. 2019.
2. BD BARRICOR™ TUBES – RESOURCE LIBRARY. Comparison of the BD Vacutainer® Barricor™ Tube with the BD Vacutainer® SST™ Tube for Selected Cardiac Markers on the Siemens Dimension® RxL, Beckman Coulter Access® 2, Roche cobas® e411 and Siemens ADVIA Centaur® XP. White paper VS9199. Disponível em: <<https://barricor.bd.com/eu/resource-library.xml?contentType=964%7C22&page=2&ajax=true>>. Acesso em: 30 mai. 2019.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. The use of anticoagulants in diagnostic laboratory investigations. 2002. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/65957/WHO_DIL_LAB_99.1_REV.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 15 mai. 2019.
4. LIMA-OLIVEIRA G, GUIDI GC, GUIMARAES AVP, CORREA JA, LIPPI G. Preanalytical nonconformity management regarding primary tube mixing in Brazil. *J Med Biochem*. 2017;36(1):39-43.
5. PADOAN A, ZANINOTTO M, PIVA E, SCIACOVELLI L, AITA A, TASINATO A, PLEBANI M. Quality of plasma samples and BD Vacutainer Barricor tubes: effects of centrifugation. *Clinica Chimica Acta*. 2018;483:271-4.
6. RUIZ-ARGUELLES A, STANKOVIC A. Fase preanalítica en laboratorios clínicos en Latinoamérica: una oportunidad de mejora. *Notas Pre-Analíticas*. 2014; Volumen 4. Disponível em: <http://specimenscare.com/pdfs/boletim_vol4.pdf>. Acesso em: 15 mai. 2019.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

LATIN AMERICAN PREANALYTICAL SCIENTIFIC COMMITTEE (LASC). Aspectos relacionados con la seguridad de los trabajadores de la salud asociados a la toma de muestras de sangre. *Notas Pre-Analíticas*. 2014; Volumen 1. Disponível em: <http://specimenscare.com/pdfs/boletim_vol1.pdf>. Acesso em: 15 maio 2019.

12 Inovação na fase pós-analítica

Luisane Maria Falci Vieira, Adriano Basques Fernandes

INTRODUÇÃO

Um conceito de inovação curioso, citado por um professor de MBA, é: “Se não virar uma Nota Fiscal, não é uma verdadeira inovação”. Ou seja, é um lembrete agudo da necessidade de separarmos meras ideias de produtos e serviços daquilo que se mostra útil, viável e vendável. No contexto deste livro, são apresentadas várias definições de inovação, para que o leitor forme seu próprio conceito. Neste capítulo, vamos discorrer também sobre processos já disponíveis para garantir a qualidade da fase pós-analítica, com um viés na segurança do paciente. Ou seja, não são processos exatamente “inovadores”, mas que podem ainda não estar em uso rotineiro em cada um dos milhares de laboratórios do Brasil. Vamos tratar também de abordagens inovadoras da transformação de resultados em laudos, com o apoio da tecnologia da informação.

SISTEMA DE GESTÃO DA INFORMAÇÃO LABORATORIAL E PROGRAMAS AGREGADOS

Teoricamente, é possível operar um laboratório clínico sem o recurso de um sistema de gestão da informação laboratorial (SIL ou LIMS, do inglês *laboratory information management system*). Contudo, o preço a pagar é o precário controle dos dados e dos processos, registros e transcrições errôneas e morosidade, dentre outros óbices. Obviamente, sem o uso de um SIL, o volume das análises e a produtividade dos serviços ficam bastante limitados. Uma vez que utilize um SIL, o laboratório poderá agregar a ele novas funcionalidades, por meio de *middleware*, também conhecido como *enterprise application integration* (EAI). O *middleware* age como uma “camada” capaz de fazer a mediação entre vários programas para várias finalidades distintas.

Em virtude disso, consideramos que o uso de um SIL é uma ferramenta fundamental para que inovações da tecnologia da informação afetem positivamente a fase pós-analítica e passamos a listar as funcionalidades as quais julgamos terem os papéis mais relevantes nesta etapa.

Automação do armazenamento de amostras – “Soroteca”

A etapa pós-analítica nas linhas de automação compreende o armazenamento das amostras (soroteca). Esse processo de automação (não só o armazenamento, mas também a busca de amostras a serem repetidas ou diluídas, ou aquelas que necessitam de um teste reflexo) pode levar a um ganho importante de produtividade e à eliminação de atividades que não geram valor.

Liberação automática de resultados

Sempre que um resultado de exame é gerado em um laboratório, deve estar correto e ter significado no contexto clínico. Na liberação automatizada, podem ser utilizadas ferramentas de verificação como alarmes (*flags*), comparação com resultados anteriores (*delta checks*) e comparação com intervalos de referência, resultados críticos e valores “absurdos”. Os alarmes (*flags*) podem ser usados para sinalizar problemas pré-analíticos, interferentes e relativos à linearidade, mas também podem ser usados para indicar a necessidade de testes adicionais (testes reflexos).

A verificação do delta (*delta check*) é definida como a comparação automática entre um resultado atual e um resultado prévio. Grande parte dos laboratórios utiliza a diferença absoluta ou percentual entre dois resultados, ou outras, na dependência das ferramentas disponíveis no SIL. Cada *delta check* deve ser customizado para cada analito e para sistema analítico, levando em conta a imprecisão do sistema analítico e a variação biológica intraindividual, e deve ser determinada para cada um dos sentidos (redução ou elevação) dos níveis do analito. Outro parâmetro importante é o intervalo entre as dosagens. Parâmetros muito individuais ao longo do tempo, como o colesterol total, podem ser verificados ao longo de intervalos de tempo maiores, até meses. Já parâmetros cuja instabilização pode ser rápida (como os eletrólitos) devem ter intervalos de *delta check* mais curtos (em horas até dias). Ao ser ultrapassado o parâmetro do *delta check*, os resultados são retidos para avaliação técnica. Indiretamente, uma ultrapassagem do *delta check* também pode indicar falhas na qualidade do sistema analítico (aumento da imprecisão ou do viés). Essa implantação deve ser cuidadosamente acompanhada para que cumpra seus objetivos, sem levar a atrasos na liberação e a aumento indevido na carga de trabalho da equipe de liberação. Métodos de verificação do delta auxiliam na detecção de erros pré-analíticos, erros de escrituração e erros aleatórios que não podem ser detectados usando os métodos de controle da qualidade padrão, melhorando assim a confiabilidade dos resultados dos testes laboratoriais.

Uma vez definidos os *delta checks*, os limites de segurança contra valores absurdos e os intervalos de referência, os testes que não obedecerem a estes critérios podem ser retidos para verificação técnica e para correlação com outros dados clínicos e laboratoriais, função preferencial do patologista clínico.

Comunicação de resultados potencialmente críticos

Um resultado potencialmente crítico é compreendido como um dado que pode representar uma situação de ameaça à integridade do paciente, caso não haja uma atuação médica tempestiva ou até mesmo imediata. Todo laboratório deve ter uma sistemática para identificar e comunicar imediatamente um resultado nesta categoria. Mesmo havendo algumas tentativas de consenso na literatura, o laboratório deve definir seus próprios critérios e a conduta a ser adotada.

A disponibilidade de ferramentas para a seleção de valores críticos e para seu registro no SIL é extremamente útil. É recomendável que, ao notificar um resultado crítico, o laboratório aplique a técnica de *read back* para garantir o entendimento da informação e seu registro correto. O laboratório deve documentar essa comunicação com as informações do resultado, da pessoa notificada, data e hora.

Consulta de laudos por via eletrônica

Já é bastante usual, não podendo ser considerada uma “inovação”, a disponibilização de laudos através de *websites*. Mais recentemente, as empresas têm buscado adequar suas páginas *web* a formatos adequados para acesso por meio de telefonia móvel, com a utilização de *smartphones*. O mercado *mobile* apresenta níveis de crescimento relevantes no mundo e no Brasil, com 90 milhões de pessoas conectadas. Já possuímos mais “conectados digitais” por redes móveis do que por meio de conexão tradicional.

Os aplicativos móveis para saúde, denominados M-Health Apps, estão conquistando espaço e atraindo grandes empresas como Apple e Google para esse cenário, mas ainda estão entre os menos utilizados em relação ao potencial de usuários. No mercado brasileiro, temos observado, principalmente da parte de grandes empresas que oferecem serviços laboratoriais, a disponibilização crescente de aplicativos para dispositivos móveis, com o objetivo de oferecer tanto ao médico como ao paciente acesso rápido a informações e a resultados e laudos de exames laboratoriais.

Alguns pontos são relevantes para o desenvolvimento de apps na saúde, especialmente os voltados para a medicina:

- Preocupação quanto à segurança e privacidade dos dados tratados e gerados nos *apps*, que pode gerar pesadas ações e sanções caso sejam registradas divulgações ou acessos indevidos (vide a recente LGPD – Lei Geral de Proteção de Dados do Consumidor);
- Carência de regulação das informações/processos envolvidos;
- Interoperabilidade com outras plataformas de informação.

Ainda mais recentemente, alguns laboratórios começaram a disponibilizar laudos por meio de outras interfaces, como contas verificadas no WhatsApp utilizan-

do criptografia de ponta a ponta. Alguns especialistas em telemedicina questionam, contudo, se essa ferramenta propicia o atendimento responsável a todas as exigências da LGPD e da futura Resolução do CFM para telemedicina, atualmente em suspenso. Essa parece ser uma área que precisaremos acompanhar de perto.

Interoperabilidade entre laboratórios

É tecnologicamente viável fazer com que laboratórios de apoio e laboratórios apoiados possam interoperar, obtendo melhorias operacionais e ganhos de eficiência e produtividade. Vários desenvolvedores de SIL do país já viabilizaram modelos de integração entre os laboratórios de apoio e seus clientes, o que é visto por muitos como um fator diferencial na qualificação e na escolha do parceiro de terceirização. Uma barreira para a ampliação da interoperabilidade, contudo, é a ausência de um padrão único, tanto para os protocolos como para os vocabulários, o que gera mais lentidão e custo de desenvolvimento e de manutenção desses *softwares*. Alguns especialistas na área apontam preferência pelo protocolo HL7.

GESTÃO DA INFORMAÇÃO LABORATORIAL

Computação cognitiva: *Big Data*, *Data Mining* e *Machine Learning*

Não há dúvidas de que já estamos na era *Big Data*, segundo a definição de Gartner dos 3 Vs: dados cada vez mais variados, em volumes crescentes e em velocidade cada vez maior. Os sistemas de gerenciamento de dados em uso rotineiro têm dificuldades e limitações para processarem adequadamente a massa crescente de dados. Aprendizagem de máquina, ou *machine learning*, é uma metodologia poderosa que pode ser utilizada na transformação digital dos laboratórios, útil para gerar modelos capazes de analisar dados amplos e complexos (*big data*) de forma a dar suporte a sofisticadas ferramentas de apoio à decisão médica, como laudos integrados.

Laudos integrados

O futuro da medicina parece apontar para tratamentos personalizados, com base nas informações únicas de cada indivíduo. Para que essa personalização seja viabilizada, todas as informações pertinentes ao paciente, tanto clínicas como complementares, devem ser integradas. Com o avanço das técnicas laboratoriais, especialmente as ômicas, a geração de dados cresce exponencialmente e cada vez mais será preciso usar recursos de computação cognitiva (CC), que é a utilização da inteligência computacional (IC) para auxiliar na tomada de decisão humana, caracterizada por capacidades não supervisionadas de aprendizado e interação em tempo real.

Isso significa, para os laboratórios, que seu valor será aumentado caso sejam capazes de unir todas as informações propedêuticas: testes laboratoriais clínicos, exames de patologia cirúrgica, dados genéticos e ômicos e exames de imagem, por exemplo. Estima-se que as informações provenientes da medicina laboratorial correspondam a pelo menos 70% das informações de prontuários eletrônicos.

Nesta visão, os papéis do patologista clínico são múltiplos:

- Técnico: apoio na geração de dados laboratoriais confiáveis;
- Interpretativo: apoio na geração de laudos dos resultados dos testes laboratoriais;
- Integrativo: apoio na consolidação dos resultados laboratoriais com outras informações clínicas e propedêuticas;
- Consultor: uso das informações clínico-laboratoriais na definição de novos testes e da conduta médica.

Consultoria aos médicos requisitantes

A consultoria aos médicos requisitantes pode, obviamente, acontecer na etapa tanto pré como pós-analítica, mas vamos mencionar uma inovação que acreditamos vir a ser uma nova ferramenta para esta comunicação: a teleconsultoria. No momento em que escrevemos este capítulo, a Resolução do CFM que atualizaria a adoção ética da telemedicina está suspensa. Mas a teleconsultoria já está regulamentada (Portaria do Ministério da Saúde n. 2.546, de 27 de outubro de 2011): “consulta registrada e realizada entre trabalhadores, profissionais e gestores da área da saúde, por meio de instrumentos de telecomunicação bidirecional, com o fim de esclarecer dúvidas sobre procedimentos clínicos, ações de saúde e questões relativas ao processo de trabalho”. O processo de solicitação e resposta a uma teleconsultoria ocorre entre um ou mais profissionais de saúde solicitantes e um ou mais teleconsultores. As atividades de teleconsultoria são de apoio assistencial com caráter educacional. Assim sendo, visam ampliar a capacidade resolutiva de quem as solicita. Devem estar fundamentadas na melhor evidência científica disponível, adaptada à realidade local. Nas teleconsultorias síncronas (*on-line*), a discussão ocorre em tempo real, enquanto nas assíncronas (*off-line*), a questão enviada pelo solicitante é posteriormente respondida pelo teleconsultor.

Dessa maneira, entendemos que a teleconsultoria, praticada em um ambiente tecnológico que preserve a identificação do paciente, pode e deve ocorrer entre os profissionais de laboratório e os médicos assistentes.

Governança da utilização dos testes laboratoriais

Em setembro de 2015, a National Academy of Medicine (o antigo Institute of Medicine – IOM) publicou um relatório sobre os erros diagnósticos nos Estados

Unidos. A conclusão principal: cada adulto estadunidense experimenta pelo menos um erro diagnóstico ao longo da vida. E um dos fatores contribuintes mais relevantes é a falha em requisitar o teste diagnóstico correto.

Nos Estados Unidos da América, estima-se a realização de 13 bilhões de testes laboratoriais anualmente, perfazendo cerca de 3% dos gastos totais com o setor de saúde. Ou seja, um gasto de apenas 3% com o setor que afeta cerca de 70% das decisões médicas. Há muita controvérsia, mesmo entre especialistas, a respeito de quais testes devem ou não ser solicitados, e as requisições são geralmente decididas por um único médico, e não por um grupo de especialistas, em consenso, com base em evidências.

A governança da utilização dos recursos laboratoriais é uma megatendência do setor. Mas, antes de prosseguirmos, é importante sabermos que a utilização inapropriada de testes tem várias formas. A superutilização (ou sobreutilização) se refere aos testes solicitados sem indicação, e a subutilização se refere a testes indicados, mas não solicitados. Os critérios objetivos para uma requisição podem estar bem estabelecidos, mas também pode haver um grau variável de subjetividade, a qual pode ser detectada apenas em um processo de revisão por especialistas. Os critérios podem ser restritivos, caso em que há indicação precisa para uma requisição, ou podem ser meramente permissivos, bastando que não haja contraindicação.

Para a abordagem da superutilização, existem programas mundiais para a educação médica continuada. Um deles é o *Choosing Wisely* Brasil, uma iniciativa da American Board of Internal Medicine, representada no Brasil pelo Instituto Proqualis. A SBPC/ML participa desde 2015, sob o lema “Uso conscientes dos exames laboratoriais”.

Quanto à subutilização, é preciso que a especialidade se preocupe cada vez mais com a produção de evidências referentes a essa modalidade de falha diagnóstica em nosso meio.

As intervenções possíveis para governança podem ser proativas ou reativas.

Exemplos de intervenções proativas:

- Seleção adequada do menu de testes do serviço, com eliminação de testes obsoletos ou inefetivos;
- Gestão da requisição de testes, como limitar a solicitação de alguns testes a protocolos clínicos, a algumas especialidades ou mediante consultoria a especialistas;
- Consolidar a utilização de laboratórios de apoio a poucos serviços selecionados mediante critérios de *expertise* e de qualidade;
- Educação continuada e consultoria aos médicos requisitantes.

Exemplos de intervenções reativas:

- Notificação aos solicitantes da existência de resultados anteriores do teste, de acordo com uma janela temporal;
- Exigência de justificativa da requisição de determinados testes;
- Educação continuada e gestão de protocolos médicos;
- Relatórios de utilização por médico ou por clínica, informados aos médicos solicitantes e aos gestores das clínicas ou serviços.

A Tabela 1 apresenta uma classificação das intervenções possíveis de acordo com seu grau de coercitividade.

TABELA 1 Propostas de intervenção do laboratório para a governança dos testes laboratoriais

Intervenção leve	Intervenção moderada	Intervenção forte
Diretrizes no ato da requisição	Utilização de modelo de laudo	Utilização de formulários/requisição padronizados pelo laboratório
Lembretes informatizados sobre diretrizes de utilização	Alertas nas requisições para testes desnecessários ou duplicados	Privilegiar testes específicos por especialidade
Palestras educativas	Revisar periodicamente as solicitações médicas e fornecer <i>feedback</i>	Formulários do laboratório remetidos automaticamente
Pré-seleção para testes especializados em laboratórios de referência	Definir claramente processos de requisição	Bloqueios de exames para testes solicitados de maneira desnecessária
Prover informações sobre o custo do teste	Temporização de testes definindo quantidades diárias de determinado teste	Hierarquização de autorização para determinados testes

CONCLUSÃO

A seleção e a interpretação de testes laboratoriais são a *expertise* central da patologia clínica/medicina laboratorial e temos de evoluir continuamente na análise dos dados gerados em nossos laboratórios, para o aprimoramento da compreensão dos contextos nos quais os dados dos nossos pacientes são gerados.

Nossa fronteira mais desafiadora é a prevenção de erros diagnósticos. Cerca de metade dos erros em hospitais envolve erros de diagnóstico, e seria importante o acesso a ferramentas de análise de dados para aumentarmos nossa capacidade de gerar informações cada vez mais personalizadas e contextualizadas para os médicos assistentes. Em um futuro próximo, é possível que a capacidade de desenvolvimento de algoritmos seja potencializada mas, sem a *expertise* dos patologistas clínicos, dificilmente fará sentido e cumprirá os objetivos. Ao fim e ao cabo, a meta é a simplicidade, a destilação das informações realmente importantes contidas em *gigabytes* de dados.

A questão que se coloca, como de hábito, é a fonte de investimentos e o modelo de remuneração para o desenvolvimento e a implantação desse tipo de serviço. Sabe-se que cabe ao laboratório investir na adoção de automação, computação cognitiva e laudos integrados e personalizados, mas não se sabe como (e se) serão remunerados. Este parece ser o calcanhar-de-aquiles da nossa especialidade, cuja função é servir a todas as outras, mas que dificilmente recebe o devido reconhecimento.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA E RECOMENDADA

ARNAOUT R. Machine learning in clinical pathology: seeing the forest for the trees. *Clin Chem.* 2018;64(11):1553-4.

ARNAOUT R. Big data in clinical pathology. *Crit Values.* 2011;4:15-9.

CAMPANA GA, OPLUSTIL CP. Conceitos de automação na medicina laboratorial: revisão de literatura. *J Bras Patol Med Lab.* 2011;47:119-27.

CLSI. Use of delta checks in the medical laboratory. Approved Guideline – First Edition. CLSI Document EP33. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.

FEITOSA MS, BÜCKER DH, SANTOS SME, VASCONCELLOS LS. Implementation of criteria for automatic release of clinical chemistry test results in a laboratory at an academic public hospital. *J Bras Patol Med Lab.* 2016;52(3):149-56.

FLETCHER AW. Laboratory stewardship: taking the first steps to downstream savings. ARUP Webinar; 2019.

JONES RG, JOHNSON OA, BATSTONE G. Informatics and the clinical laboratory. *Clin Biochem Rev.* 2014;35(3):177-92

SARKAR MK, BOTZ CM, LAPOSATA M. An assessment of overutilization and underutilization of laboratory tests by expert physicians in the evaluation of patients for bleeding and thrombotic disorders in clinical context and in real time. *Diagnosis.* 2017;1(1):21-6. doi: 10.1515/dx-2016-0042.

SBPC/ML. Tecnologia da informação em medicina laboratorial – Posicionamento da SBPC/ML; 2015.

WILKES EH, RUMSBY G, WOODWARD GM. Using machine learning to aid the interpretation of urine steroid profiles. *Clin Chem.* 2018;64(11):1586-95.

BrCAST e padronização dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos

Marinês Dalla Valle Martino, Alexandre Prehn Zavascki,
Ana Cristina Gales, André Mario Doi, Alberto Chebabo,
Cássia Maria Zoccoli, Jorge Luiz Mello Sampaio,
Antonia Maria de Oliveira Machado

DESCREVER SOBRE O BrCAST é bastante oportuno como um tópico de inovação, já que até recentemente não havia no Brasil uma recomendação oficial de padronização para a realização e interpretação de testes de sensibilidade.

Desse modo, alguns laboratórios que adquirissem os documentos do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) poderiam optar por sua utilização.

Entretanto, por ser um conjunto de documentos cujo acesso é pago, muitas vezes a interpretação é feita com a utilização de documentos alternativos, como bulas de fabricantes de discos de antibióticos, pontos de corte do FDA (Food and Drug Administration) ou versões não oficiais e até mesmo desatualizadas do CLSI.

Já em 2010, a Nota Técnica n. 1/2010 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) que tratava sobre “Medidas para identificação, prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde por micro-organismos multirresistentes” passou a recomendar a interpretação de cefepima, ceftazidima, aztreonam, ertapenem, imipenem, meropenem, colistina/polimixina e tigeciclina pelo European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), já que muitos desses antimicrobianos não tinham padronização no CLSI.

O EUCAST é um comitê de origem europeia, já bem consolidado, resultado da união de comitês bem conceituados, como os comitês francês e britânico, e que suporta decisões técnicas consistentes e transparentes. Essa organização designa também comitês nacionais (NAC, National Antimicrobial Susceptibility Testing Committees) fora do continente europeu, inclusive nos Estados Unidos (USCAST), com a característica de serem disponibilizados documentos com livre acesso para uso e para tradução de forma gratuita.

O BrCAST é um comitê brasileiro designado conjuntamente pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC), Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), Sociedade Brasileira de Microbiologia (SBM) e Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial (SBPC/ML); o termo de cooperação técnico entre as quatro sociedades foi assinado inicialmente em agosto de 2013 e ratificado em outubro de 2018.

Este comitê é composto por dois integrantes de cada sociedade, tendo um coordenador geral e um coordenador clínico, eleitos por votação do grupo. A cada dois anos, 50% dos participantes do Comitê Gestor são renovados e substituídos pela sociedade à qual pertence a vaga. O aceite para participação de todos os integrantes é voluntário e não remunerado.

O BrCAST não possui fins lucrativos e não possui vínculos com empresas, seja indústria farmacêutica, sejam fornecedores de produtos para diagnóstico laboratorial.

Em 2016, o NAC do BrCAST foi reconhecido pelo EUCAST.

O Comitê Gestor do BrCAST é consultado e participa ativamente de ativamente de todas as discussões que resultam na tomada de decisões pelo *Steering Committee* do EUCAST, ou seja, esse processo é transparente, democrático e tenta contemplar outros cenários epidemiológicos, além do europeu. Outro fator muito importante é a concordância entre os pontos de corte recomendados pelo EUCAST e pela Agência Europeia de medicamentos (EMA). Essa harmonização foi possível porque representantes da indústria de diagnóstico e/ou farmacêutica não participam do *Steering Committee* do EUCAST. Esse fator se torna muito importante à medida que os novos antimicrobianos passam a ser aprovados para uso clínico.

O BrCAST tem como principais objetivos:

- Contribuir com o Ministério da Saúde e agências governamentais para a vigilância epidemiológica e ações de saúde pública relacionadas à resistência microbiana, por meio da padronização de critérios comuns para a realização e interpretação dos testes de sensibilidade a antimicrobianos em todo o país;
- Liderar e promover o desenvolvimento e a padronização dos testes de sensibilidade antimicrobiana *in vitro* no Brasil;
- Liderar e promover o desenvolvimento da garantia e do controle de qualidade em testes de sensibilidade antimicrobiana *in vitro*;
- Liderar e promover a educação e o treinamento em testes de sensibilidade antimicrobiana;
- Buscar o reconhecimento de organizações governamentais como parte essencial do processo de determinação de critérios interpretativos para testes de sensibilidade *in vitro*, para licenciamento de novos antimicrobianos e daqueles atualmente em uso no Brasil;
- Representar o Brasil nas instituições que atuem ativamente na padronização de testes de sensibilidade aos antimicrobianos;
- Buscar um consenso internacional e/ou harmonização com o EUCAST e o CLSI.

A demanda para a padronização das normas para interpretação dos testes de sensibilidade no Brasil passou a fazer parte da pauta da Ministério da Saúde, a

partir da discussão sobre a revisão da Nota Técnica 01/2013, realizada com a Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde (GGTES) e a Câmara Técnica de Resistência Microbiana (Catrem), da Anvisa.

O processo, que culminou com a publicação pelo Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde, da Portaria n. 64, de 11 de dezembro de 2018, incluiu várias etapas.

Inicialmente foi realizado um *workshop* de teste de sensibilidade aos antimicrobianos, que contou com diversos representantes de laboratórios públicos e privados, além de universidades públicas e privadas de diversas regiões do país, e representantes do CLSI e do EUCAST. Após esse encontro, foi criado um grupo de trabalho para avaliar os métodos de testes de sensibilidade (incluindo os critérios interpretativos), que se reuniu em dois momentos durante o ano de 2017; finalmente, houve uma sessão com os presidentes das sociedades, para que ratificassem os compromissos assumidos pelo BrCAST em outubro de 2018.

A Portaria n. 64 determina aos laboratórios da rede pública e privada, de todas as Unidades Federadas, a utilização das normas de interpretação para os testes de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA), tendo como base os documentos da versão brasileira do EUCAST.

Além dos documentos do BrCAST estarem disponíveis livremente em português, garantindo o acesso à informação por quaisquer laboratórios do Brasil, vários pontos falhos, com reflexo no manejo clínico do paciente, levaram à adoção dos critérios estabelecidos pelo EUCAST pelo BrCAST, e alguns permanecem até hoje:

- Falta de pontos de corte para tigeciclina ao testar enterobactérias;
- Falta de pontos de corte para colistina/polimixina ao testar enterobactérias;
- Falta de pontos de corte para a forma intravenosa da fosfomicina. Só há pontos de corte para a apresentação oral da fosfomicina e apenas para *Escherichia coli*;
- Os pontos de corte para teicoplanina permanecem como investigacionais. Não há interesse pela droga nos Estados Unidos. Na época (2015), ainda se mantinham valores de corte para disco-difusão, apesar de relatos de que não era adequada para detecção de resistência;
- Demora para revisão de pontos de corte, como é o caso da piperacilina/tazobactam em relação à *Pseudomonas aeruginosa* (só ocorreu em 2012, quando já havia publicação desde 2008 mostrando que o recomendado pelo CLSI estava incorreto e associado com taxa de mortalidade de aproximadamente 85%);
- Pontos de corte de cefepima para *Enterobacterales*, cuja classificação de sensibilidade dose-dependente do CLSI expõe pacientes a maior risco de mortalidade.

O principal documento para interpretação do TSA do CLSI (M100) tornou-se disponível livremente somente a partir de 2016, com uma versão em inglês. Além disso, outros documentos importantes para a realização e interpretação do TSA ainda se mantêm inacessíveis e são comercializados, como documentos M2, M7 e M5.

Portanto, para iniciar a implantação de um comitê brasileiro, foi necessário partir de uma base. Pelo exposto, o EUCAST foi a organização que atendeu às necessidades, pois obtinha valores de corte associados à melhor segurança do paciente, liberados gratuitamente e em português.

Para introdução e/ou adequação dos testes de sensibilidade de acordo com o BrCAST, o documento Lista de verificação para facilitar a implementação dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos com os pontos de corte do EUCAST poderá ser consultado no site do BrCAST.

Os principais pontos técnicos na implementação/adequação são:

- Validação de discos que possuem concentração diferenciada;
- Atmosfera e tempo de incubação;
- Substituição do meio Mueller-Hinton suplementado com 5% de sangue de carneiro pelo Mueller-Hinton F suplementado com 5% de sangue de cavalo e NAD. Esse meio pode ser utilizado para todas as bactérias fastidiosas, incluindo *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Campylobacter* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Listeria monocytogenes*, *Pasteurella multocida*, *Aerococcus* spp. e *Kingella kingae*. O uso desse meio dispensa o uso do meio HTM preconizado pelo CLSI para teste de sensibilidade de *Haemophilus* spp. Após a validação, representará menor custo em termos de controle de qualidade e controle de estoque, pois no EUCAST é utilizado um único tipo de meio e no CLSI são utilizados dois meios distintos.

Com relação aos métodos automatizados, há vários aspectos a serem considerados, pois, independentemente da migração para o BrCAST, novos cartões/painéis serão lançados pelas empresas. Estes novos produtos virão atender aos novos antimicrobianos recentemente introduzidos em uso clínico no Brasil e que ainda não fazem parte dos painéis de automação (ceftolozana-tazobactam e ceftazidima-avibactam). Além disso, mesmo para quem já utiliza o CLSI, os cartões atuais não estão 100% adaptados aos pontos de corte. Por exemplo, nenhum painel de automação atualmente disponível no Brasil permite o teste de sensibilidade de *Salmonella* spp. diante do ciprofloxacino, pelo fato de o valor de ponto de corte para sensibilidade do CLSI e do BrCAST ser de 0,06 mg/L.

De qualquer maneira, a validação dos pontos de corte, sejam os recomendados pelo CLSI, sejam pelo EUCAST, também fazem parte da rotina laboratorial.

Ainda dentro da preparação do laboratório para adequar o uso do BrCAST, deve-se também:

- Identificar e notificar fornecedores/distribuidores;
- Programar compra e estoque de insumos e descontinuar o que não for mais necessário;
- Comunicar clientes/usuários, com especial atenção ao Serviço de Controle de Infecção Hospitalar e Farmácia;
- Identificar sistemas de apoio que possam ser afetados;
- Realizar revisão dos manuais e sistemas de informação;
- Comunicar provedores de controle externo, bem como creditações. Vale a pena destacar que não existe problema em relação a estes órgãos, já que os programas nacionais são ligados a Sociedades Científicas, e os internacionais, como o College of American Pathologists (CAP), não podem exigir o seguimento de documentos pagos.

Com relação à participação em Programas de Vigilância de Resistência Bacteriana como o GLASS (Global Antimicrobial Surveillance System) e a ReLAVRA (Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos), os dados brutos de halo de inibição de crescimento para disco-difusão ou valores de concentração inibitória mínima podem continuar a ser enviados, sem consequência para os programas.

A diferença mais significativa para interpretação, além dos aminoglicosídeos, é para o grupo dos carbapenens. Isso se deve ao fato de que, enquanto o CLSI determinou os pontos de corte baseando-se na detecção do mecanismo de resistência, o EUCAST determinou os pontos de corte de acordo com critérios de PK/PD. A literatura mostra que para CIM até 8 mg/L, desconsiderando-se tratamento com novos antimicrobianos, o carbapenêmico deve ser parte da terapia combinada, em razão da menor mortalidade.

O BrCAST disponibiliza, sem custo para o interessado, todos os seus documentos em português na página da internet <www.brcast.org.br>, sendo os principais:

- Tabelas de Pontos de Corte Clínicos;
- Orientações para Detecção de Mecanismos de Resistência;
- Tabelas de Controle de Qualidade Rotina e Estendido;
- Manual de Disco-Difusão;
- Guia de Leitura Disco-Difusão-Lista de Verificação para Implementação do EUCAST;
- Preparo de Meios de Cultura.

Diante do exposto, considera-se importante que tenhamos um padrão nacional acessível universalmente, em língua portuguesa e adaptado às nossas necessidades e realidade epidemiológica. Já existem iniciativas formais de grupos de trabalho conjunto entre o EUCAST e o CLSI na tentativa de buscar harmonização dos pontos de corte e soluções comuns a problemas que afligem laboratórios de microbiologia em todo mundo. São exemplos destas ações os estudos de métodos de detecção de resistência às polimixinas e grupo de trabalho para unificação da concentração dos discos.

As recomendações adequadas à realidade brasileira precisam ser endossadas e aquelas consideradas inadequadas devem ser discutidas e revistas.

A padronização de testes laboratoriais reflete-se fundamentalmente na segurança do paciente, com indicação de terapêutica adequada e, no controle de antimicrobianos, visando controlar a resistência bacteriana. Assim, dentro da nossa realidade, estes objetivos somente são cumpridos do ponto de vista laboratorial com a ampla utilização do BrCAST.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA E RECOMENDADA

BRAZILIAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING. Disponível em: <www.brcast.org.br>. Acesso em: 13 mai. 2019.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, M100. 29. ed. Pennsylvania: CLSI; 2019.

LEE NY, LEE CC, LI CW, LI MC, CHEN PL, CHANG CM, Ko WC. Cefepime therapy for monomicrobial *Enterobacter cloacae* bacteremia: unfavorable outcomes in patients infected by cefepime-susceptible dose-dependent isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(12):7558-63.

TAM VH, GAMEZ EA, WESTON JS, GERARD LN, LAROCO MT, CAEIRO JP ET AL. Outcomes of bacteremia due to *Pseudomonas aeruginosa* with reduced susceptibility to piperacillin-tazobactam: implications on the appropriateness of the resistance breakpoint. *Clin Infect Dis*. 2008;15;46(6):862-7.

THE EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING (EUCAST). Disponível em: <<http://www.eucast.org/>>. Acesso em: 13 mai. 2019.

14 Inovação em métodos moleculares

João Renato Rebello Pinho, Flavio Ferraz de Paes e Alcantara

INTRODUÇÃO

Os métodos moleculares diagnósticos estão sendo utilizados há pelo menos três décadas nos laboratórios clínicos. As técnicas iniciais eram trabalhosas e exigiam profissionais com formação específica detalhada. Progressivamente, os processos foram se simplificando até o momento atual, no qual dispomos de aparelhos automatizados que finalmente permitiram a introdução desses testes nas esteiras laboratoriais com os testes de bioquímica, imunologia, sorologia, hematologia etc. Outro progresso marcante é a disponibilidade de testes laboratoriais remotos utilizando metodologias moleculares, algo que há cerca de 15 anos estava apenas na mente de sonhadores. Painéis com testes para análise por PCR multiplex para vários analitos simultaneamente (p. ex., painel para agentes infecciosos) também foram introduzidos e tiveram impacto em nosso conhecimento sobre infecções múltiplas. Finalmente, temos de salientar a importância da nova área de sequenciamento de nova geração (NGS – *next generation sequencing*), que está permitindo análises genéticas de sequências até mesmo de genomas completos passando pelo sequenciamento de exomas e a construção de painéis para análises de genes específicos em uma série de doenças. Os métodos NGS evoluíram rapidamente e na atualidade estamos iniciando a terceira geração de método NGS (*single molecule sequencing*). A utilização em rotina de NGS é a mudança mais importante da capacidade diagnóstica em diferentes doenças microbiológicas, oncológicas, genéticas e dos mais diversos sistemas fisiológicos e ainda estamos por ver o verdadeiro impacto da aplicação dessas metodologias na rotina diagnóstica dos laboratórios diagnósticos.

GÊNESE: ERA ANTERIOR À REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE

O início da biologia molecular se deu pelo conhecimento da estrutura do DNA e RNA e da propriedade de hibridização de fitas de ácido nucleico complementares. O método ancião neste sentido foi o Southern blot e posteriormente o Northern

blot (DNA ou RNA, respectivamente). Nestas técnicas, a detecção de ácidos nucleicos empregava técnicas radioativas e extremamente laboriosas para marcar uma fita de DNA, em que fitas marcadas se hibridizam às fitas complementares não marcadas. Em seguida à hibridização, a solução de reação era corrida em um gel (agarose ou poliacrilamida), que por sua vez era transferido para uma membrana seca (nitrocelulose), possibilitando a revelação em filme radiográfico de uma “mancha” (*blot*) radioativa, assim revelando a presença de hibridização (presença de moléculas complementares).

Outra técnica revolucionária foi o sequenciamento de Sanger, em 1977. Esse método surgiu do conhecimento das propriedades bioquímicas do funcionamento da duplicação do DNA nas células (enzima polimerase adiciona moléculas de nucleotídeos na extremidade 5' da fita de DNA) e da síntese de dideoxynucleotídeos (terminadores de cadeia), nucleotídeos que se ligam à extremidade 5' do DNA, mas impedem a ligação subsequente de outros nucleotídeos. Era inicialmente uma técnica manual, laboriosa e baseada no uso de radiação, que foi rapidamente melhorada pela famosa corrida pelo sequenciamento do genoma humano. A disputa catapultou o desenvolvimento de máquinas velozes usando nucleotídeos marcados com fluoróforos que, quando estimulados por um laser, emitem sinal específico e sequenciam perto de 500 pares de base em até 4 horas e permitem rodar 96 ou mais dessas reações simultaneamente.

TÉCNICAS DE AMPLIFICAÇÃO DE ÁCIDOS NUCLEICOS – REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE

Assim como as outras áreas laboratoriais, porém mais recentemente, técnicas moleculares se iniciaram em laboratórios de pesquisa; assim, foram criadas várias técnicas de amplificação de ácidos nucleicos, conhecidas pela sigla em inglês NAT (*nucleic acids amplification techniques*). A reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *polymerase chain reaction*) foi a primeira a ser desenvolvida, em meados dos anos 1980, em Emeryville, Califórnia, pelo grupo liderado por Karl Mullis. A PCR emprega a hibridização simultânea de dois segmentos de nucleotídeos (*primers*), complementares a uma mesma fita-alvo de DNA. Em seguida, é feita uma reação de polimerização iniciada e orientada pelos *primers*, produzindo novas fitas de DNA-alvo. A repetição sucessiva dessa reação gera uma amplificação exponencial das fitas-alvo, em que as fitas nascentes são usadas como moldes para as fitas subsequentemente geradas. Ao final, se obtém quantidade exponencial de um segmento das fitas-alvo, denominadas amplicons, que são assim mais facilmente detectáveis que a molécula inicial da fita-alvo. Uma das primeiras aplicações clínicas descritas da PCR foi a detecção de mutações no gene da hemoglobina associadas com a anemia falciforme. O método de PCR logo foi automatizado, com o uso de enzimas

de polimerase melhoradas (Taq), e com aparelhos termocicladores, que controlam as várias etapas da reação. A disponibilidade de uma técnica capaz de amplificar especificamente fragmentos de DNA tornou possível o desenvolvimento de testes específicos para a detecção de diferentes mutações associadas com doenças ou a presença de diferentes patógenos presentes em quantidades muito reduzidas, muitas vezes não cultiváveis ou exigindo técnicas muito complexas de cultivo.

Vale lembrar que o PCR é uma técnica de amplificação de segmentos-alvo de DNA, mas após a descoberta da enzima “transcriptase reversa” (usada por alguns vírus oncogênicos e pelos lentivírus), foi possível a produção de moléculas de cDNA a partir do RNA (DNA complementar ao RNA), permitindo a detecção indireta de RNA. Assim, quando o alvo da reação for uma molécula de RNA (p. ex., PCR para HIV), a etapa de transcrição reversa deve ocorrer antes do início de uma PCR. Ao longo do tempo surgiram muitas variações na técnica de PCR original, como *nested* PCR (aumenta a especificidade), Multiplex PCR, ARMS (*amplification-refractory mutation system*) PCR; RACE (*rapid amplification of cDNA ends*) PCR; COLD (*co-amplification at lower denaturation temperature*) PCR, entre outras.

Diferentes técnicas de amplificação de ácidos nucleicos também foram desenvolvidas, como NASBA (*nucleic acid sequence-based amplification*) ou TMA (*transcription-mediated amplification*). Estas empregam a enzima RNA polimerase (usada na transcrição do DNA em RNAs), guiada por um *primer* que anela no promotor para produzir milhares de moléculas de RNA, seguidas por uma reação de transcrição reversa, convertendo os RNAs em cDNAs. Por último, híbridos de DNA-RNA gerados são sujeitos à ação da enzima RNAase H, que degrada apenas o RNA desses híbridos, mas não o RNA isolado em fita única. A repetição sucessiva dessas três reações produzirá quantidades exponenciais de DNA-alvo. A vantagem dessa reação sobre o PCR é de ser isotérmica, isto é, não necessitar de um equipamento termociclador.

Entretanto, a PCR ainda é a técnica NAT de maior utilização, seja como uma técnica diagnóstica, seja como uma etapa de outras reações mais complexas.

AUTOMAÇÃO EM BIOLOGIA MOLECULAR DIAGNÓSTICA

Sendo a PCR o método mais popular para a detecção de ácidos nucleicos, a automação foi desenvolvida prioritariamente para esse método. O processo das reações de PCR é dividido em três grandes etapas: extração, preparo das reações, amplificação e detecção.

O processo de automação na biologia molecular se iniciou na fase de extração dos ácidos nucleicos. Existem hoje vários tipos de “extratores” automatizados, com automação parcial ou total dessa fase técnica. Os vários extratores automatizados são basicamente pipetadores automatizados, capazes de extrair ácidos nucleicos

de vários tipos de amostras biológicas. Dentre os vários métodos de extração, os mais populares empregam a extração com o uso de agentes denaturantes (como o tiocianato de guanidina) ou com substâncias que degradam várias moléculas biológicas, mas preservam ácidos nucleicos (detergentes e enzimas proteolíticas – proteinase K). Em alguma etapa, os ácidos nucleicos libertos se ligam a partículas de sílica, tanto em membranas com sílica como em sílica aderida a partículas magnéticas (método de Boom), através de interação eletrostática (o DNA, fortemente negativo, se liga à sílica, positiva em pH neutro). Após a lavagem do DNA, o pH é alterado quebrando a interação eletrostática, e o DNA é liberado para uma solução aquosa final.

Entretanto, para algumas amostras (tecidos e amostras respiratórias), ainda se requer uma etapa de preparo manual: em amostras parafinizadas, a desparafinização; em tecidos, a extensa digestão das proteínas; em amostras respiratórias, a desmucolização. Após esse tratamento inicial, essas amostras podem ser inseridas nos equipamentos para seu processamento regular.

Alguns equipamentos automatizados integram extratores com pipetadores que também executam o preparo das reações. Isso pode ocorrer tanto de maneira sequencial, pela conexão de dois equipamentos, ou em um mesmo equipamento que é capaz de executar as duas etapas (extração e preparo de reações). Esses equipamentos terminam, em geral, com amostras em uma placa ótica tipo 96 poços, pronta para ser inserida em equipamentos detectores, os termocicladores de PCR em tempo real.

Nas técnicas de PCR iniciais, era necessário transferir as moléculas exponencialmente amplificadas (amplicons) do tubo de reação para outro recipiente onde a reação de detecção ocorria. Como consequência, todo o laboratório corria o risco de contaminação por esses amplicons (DNA-alvo em quantidades vultosas).

Outra revolução importante foi o emprego de fluoróforos na marcação dos amplicons, produzindo uma modificação no PCR que passou a ser conhecida como “PCR em tempo real”. Essa técnica emprega uma sonda (Taqman ou equivalente) marcada com uma substância fluorescente (fluoresceína ou outras) ou emprega sondas que fluorescem apenas em contato com o DNA (SYBR Green ou equivalentes). Como a quantidade de DNA aumenta durante a reação de PCR, a fluorescência aumenta em paralelo. Porém, como essa fluorescência atravessa o tubo de reação, este não precisa ser aberto e permanece fechado durante toda a reação e mesmo durante a fase de detecção, sendo descartado com os amplicons nele encasados, eliminando completamente o risco de contaminação do laboratório com amplicons. Além disso, o sinal fluorescente é detectado ao mesmo tempo da amplificação, diminuindo o tempo para liberação dos resultados. Como consequência, os termocicladores passaram a integrar a etapa de amplificação à etapa de

detecção. Com o uso de *softwares* específicos, os resultados gerados nesses equipamentos podem ser diretamente interfaceados ao Sistema de Informática Laboratorial (SIL), eliminando oportunidades de erro. A automação nas várias etapas da reação levou à redução da imprecisão dos resultados, e o uso de sinal fluorescente permitiu uma grande melhora na quantificação das moléculas, permitindo aumento na exatidão da quantificação de moléculas de ácido nucleico, ou o PCR quantitativo.

O risco de contaminação com amplicons foi uma preocupação constante com os primeiros kits comerciais de PCR e ainda é uma preocupação válida para qualquer laboratório que faça diagnóstico molecular, pois o perfil de *kits* que podem ser utilizados em aparelhos totalmente automatizados ainda é restrito. Sendo assim, os maiores laboratórios que utilizam técnicas moleculares para diferentes aplicações (incluindo microbiologia, genes humanos e tipificação de antígenos de histocompatibilidade) necessitam manter áreas separadas para trabalhar com reagentes, amostras antes da amplificação e materiais pós-amplificação, pois a amplificação cuidadosa de um material clínico de origem única muitas vezes é o passo inicial das técnicas de sequenciamento convencional (Sanger) ou de nova geração utilizadas em etapas posteriores.

AUTOMAÇÃO EM BIOLOGIA MOLECULAR PARA DETECÇÃO DE PATÓGENOS MICROBIANOS, VIRAIS, FÚNGICOS OU PARASITÁRIOS

Os métodos moleculares por PCR têm sido utilizados especialmente para pesquisa e quantificação de agentes infecciosos, desde testes desenvolvidos pelo laboratório (TDL) a *kits* comerciais, associados ou não a equipamentos automatizados. Seu uso preferencial é para pesquisa de agentes em que as técnicas microbiológicas são inadequadas, como é o caso de vírus, ou para bactérias de crescimento lento ou fastidiosas, especialmente quando o crescimento demorado pode comprometer a evolução do paciente (infecções neurológicas).

Assim, para infecções respiratórias as técnicas moleculares trazem vantagem na pesquisa dos principais vírus respiratórios: adenovírus, vírus influenza A e/ou B, vírus sincicial respiratório, metapneumovírus, rinovírus, vírus *Parainfluenza* e coronavírus, além de outros agentes, como *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma* sp., *Chlamydomphila* sp., *Mycobacterium não tuberculosis* etc.).

Alguns dos primeiros *kits* de PCR desenvolvidos para o diagnóstico clínico foram para aqueles dois vírus descobertos então há poucos anos, que não eram cultiváveis, e apenas a detecção e quantificação de seus ácidos nucleicos era possível para uso clínico: o vírus de imunodeficiência humana (HIV) e o vírus da hepatite C (HCV). Vale lembrar que a quantificação do vírus HIV em sangue ocorreu em

paralelo com a descoberta da terapia tríplice para o HIV e permitiu avaliar o sucesso dessa estratégia no tratamento de pacientes infectados pelo HIV. Já o HCV foi descoberto por técnicas moleculares, uma vez que se sabia da existência de hepatites não A não B, mas o agente não era identificável por outros métodos.

Em paralelo, para qualquer outro microrganismo cujo cultivo não fosse viável ou sensível suficiente para uso clínico, essa técnica se tornou muito importante. Foi o caso de vírus de transmissão parenteral, como HIV, hepatites virais (hepatites B, C e D), citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV) e papilomavírus humano (HPV).

A utilização da PCR em tempo real em esteiras diagnósticas é hoje amplamente utilizada em formatos de *kits* comerciais, especialmente para HIV, HCV e HBV. Existem inclusive testes de PCR em tempo real para genotipagem de HCV (PCR Multiplex), que detectam a presença de HCV genótipos 1A, 1B, 2, 3, 4, 5 ou 6.

Em transplantes, o uso de método de PCR quantitativos, atualmente em plataformas comerciais automatizadas, permitiu o diagnóstico sensível do desenvolvimento de infecções comuns nessa população (CMV, EBV e poliomavírus, em especial os vírus BK e JC). A quantificação precisa da viremia é fundamental para permitir o ajuste da dose de imunossupressores e do emprego de antivirais em dose própria para cada paciente.

Para doenças sexualmente transmissíveis (DST), progressivamente também têm sido empregados testes moleculares para infecções, especialmente por HPV (PCR para HPV com genotipagem de HPV de alto risco e HPV 16 e HPV 18, estes dois últimos genótipos associados com maior risco de evolução para câncer), *Chlamydia gonorrhoea* e *Neisseria trachomatis* integrados em um teste combinado (CT/NG), uma vez que são agentes bacterianos de difícil ou lento cultivo e uma causa importante de infertilidade em baixa carga bacteriana, também em testes combinados para *Mycoplasma genitalium* e *Trichomonas vaginalis* (MG/TV). São também usados na pesquisa de agentes como ureaplasma ou outros agentes de difícil cultivo.

Mais recentemente, foram empregadas no diagnóstico de infecções por arbovírus, tanto como testes isolados ou em um formato triplex para dengue, chikungunya e zika, uma vez que o quadro clínico dessas viroses também pode ser inespecífico e seu diagnóstico pode ser fundamental para o tratamento, além de testes para o vírus da febre amarela, nos quais se pesquisa o agente tanto em sangue quanto em urina.

Para infecções neurológicas, é comum pesquisar por PCR os herpesvírus (todos os oito tipos); toxoplasmose, enterovírus (Coxsackie) e parvovírus.

Métodos moleculares também são usados para a pesquisa de vírus associados com quadros intestinais, como rotavírus, astrovírus e sapovírus, além dos parasitas habituais.

AUTOMAÇÃO EM BIOLOGIA MOLECULAR PARA A DETECÇÃO DE PATÓGENOS TRANSMITIDOS POR TRANSFUÇÕES DE HEMODERIVADOS

Existem *kits* desenvolvidos especificamente para detectar ácidos nucleicos virais em amostras de doadores de sangue. Esses testes foram popularmente rotulados como NATs (*nucleic acid amplification tests*) e hoje em geral empregam PCR em tempo real. Os primeiros *kits* comerciais foram desenvolvidos para detecção de HIV e HCV, aos quais logo se adicionou o HBV. Posteriormente, nos Estados Unidos, se tornou obrigatória a detecção do vírus do Oeste do Nilo (WNV, do inglês *West Nile virus*), em Porto Rico a do vírus da dengue, e em alguns países da Europa a detecção do vírus da hepatite E (HEV). Recentemente, o zika vírus passou a integrar o rol de preocupações em transfusões de sangue e já existem *kits* aprovados pela FDA para detecção desse vírus em bancos de sangue.

PCR DIGITAL

A PCR digital, nascida em meados de 2010, foi outra modificação revolucionária na PCR. Nesta técnica, uma reação de PCR, após o preparo, é misturada com uma solução de óleo mineral e o conjunto é submetido a um aparelho vaporizador, que fraciona a solução de reação em milhares de gotículas de óleo, cada qual uma reação independente. Entretanto, a molécula-alvo é fracionada de tal forma que muitas gotículas contêm uma reação completa, porém com nenhuma molécula-alvo, outras gotículas com apenas uma molécula-alvo, outras com duas moléculas-alvo e assim sucessivamente. Em seguida, a reação de PCR em tempo real ocorre em um termociclador comum. Ao final, as gotículas são submetidas a um citômetro de fluxo, que analisa a fluorescência gerada. Um *software* é capaz de interpretar os sinais, separando gotículas com nenhuma fluorescência daquelas com uma fluorescência mínima e assim sucessivamente, analisando milhares de gotículas. Duas importantes características são produzidas por essa técnica:

1. É possível detectar quantidades diminutas de ácidos nucleicos, atingindo sensibilidade superior à da PCR em tempo real.
2. É possível realizar a quantificação da molécula-alvo, mesmo na ausência de calibradores, uma vez que o *software* calcula a diluição limitante pela análise das fluorescências de milhares de reações independentes.

Essa técnica tem sido empregada em diversas aplicações, como na análise de DNA circulante em pequenas quantidades em oncologia, em teste pré-natal não invasivo (NIPT, do inglês *non invasive prenatal test*), transplantes, entre outras.

ANÁLISE POR BIOLOGIA MOLECULAR PARA A DETECÇÃO DE MUTAÇÕES GÊNICAS FREQUENTES COM SIGNIFICADO CLÍNICO RELEVANTE

Além de agentes infecciosos, mutações gênicas conhecidas podem ser detectadas por técnicas de amplificação, em doenças que estão associadas com mutações particulares. As primeiras mutações cuja detecção por biologia molecular se tornou comum em diferentes laboratórios foram mutações detectadas pelas técnicas ancilares (Southern blot). Com essa técnica, era possível detectar expansões de repetições de nucleotídeos (em geral, trinucleotídeos) em determinados genes, causando alteração da função gênica e quadros clínicos diversos, mais frequentes em pacientes com acometimento neurológico (p. ex., síndrome do X frágil, ataxias, entre outros). Atualmente, a técnica usada para essa análise é a amplificação por PCR seguida de avaliação do tamanho do fragmento em sequenciador de Sanger.

Há casos em que se torna muito mais rápido e barato utilizar uma técnica de PCR, como na detecção de polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNP, do inglês *single nucleotide polymorphism*) ou na detecção de deleções ou inserções de pequeno tamanho. Algumas variações na técnica de PCR têm sido usadas para isso: a) sondas específicas (para genes mutantes ou genes selvagens) marcadas com diferentes fluoróforos e baseadas no princípio FRET (*fluorescence resonance energy transfer*); ou b) usando a técnica High Resolution Melting (HRM-PCR), em que, após a reação de PCR, é verificada a T_m (temperatura de *melting* ou de anelamento), que é específica para cada molécula, permitindo perceber alterações na sequência.

A PCR é muito usada para mutações pontuais de alta frequência e alto risco clínico associado, como naquelas ligadas a fenômenos tromboembólicos por mutações nos genes de Fator V e Fator II (protrombina), além de mutações no gene metileno tetra-hidrofolato redutase (*MTHFR*).

Outras mutações comumente detectadas incluem: mutações relacionadas com a hemocromatose, em especial aquelas no gene *HFE*; mutações relacionadas com a intolerância à lactose (que substituem o teste funcional, muito mais difícil de ser tolerado pelos pacientes); a mutação deltaF508, a mais frequentemente encontrada em pacientes com fibrose cística (3/4 dos casos); e a mutação V30M, que é a mutação mais frequentemente encontrada entre os casos de polineuropatia amiloideótica familiar.

As técnicas de sequenciamento de nova geração ainda são muito caras e em alguns casos pode ser interessante utilizar a detecção específica da mutação mais comum, em especial se esta já houver sido detectada em outros casos da mesma família.

ANÁLISE POR BIOLOGIA MOLECULAR PARA A DETECÇÃO DE MUTAÇÕES GÊNICAS EM ONCOLOGIA

A área de onco-hematologia precocemente se beneficiou das técnicas de biologia molecular. As alterações moleculares observadas são heterogêneas, desde alterações cariotípicas, como translocações (LMC, LPA), deleções (várias leucemias), mutações pontuais ou modificações pós-traducionais. São utilizadas reações qualitativas para o diagnóstico de diferentes mutações encontradas em leucemias, em particular as translocações *bcr/abl* e *pml/rara*, relacionadas principalmente com leucemias mieloides crônica e leucemia promielocítica, respectivamente. Essas técnicas buscam as translocações no RNA celular (convertido em cDNA no início da análise). A análise é feita em RNA porque no DNA genômico o ponto de quebra não ocorre sempre no mesmo local, podendo se localizar em qualquer parte de uma grande região intrônica e, assim, a detecção da fusão (p. ex., BCR-ABL) usando DNA genômico produziria uma molécula grande demais para a quantificação por PCR em tempo real. Por outro lado, no RNA mensageiro, os *primers* que flanqueiam a fusão produzem um produto de PCR menor. Entretanto, a análise em RNA exige cuidados adicionais, pois essa é uma molécula muito lábil e sujeita à degradação se cuidados especiais não forem tomados. O monitoramento do tratamento dessas doenças, por sua vez, depende de testes quantitativos, nos quais a quantidade de RNA da translocação é avaliada em relação a um gene endógeno, gerando uma escala normalizada internacional, que define a resposta molecular ao tratamento com inibidores de tirosina quinase. Também é possível o sequenciamento da translocação, buscando avaliar se ocorreu uma mutação específica que torna a célula não responsiva ao tratamento.

Síndromes mieloproliferativas também estão associadas a mutações pontuais, detectadas por PCR (JAK2 V617F ou éxon 12, MPL e CALR) e são detectadas por PCR em tempo real. Na tricoleucemia (*hairy cell leukemia*), a mutação *BRAF* V600E é frequentemente encontrada (~80% dos casos); no linfoma linfoplasmático/macroglobulinemia de Waldenström, ocorre a mutação no gene *MYD88 L265P* em quase 90% dos casos; na leucemia neutrofilica crônica, o gene *CSF3R* está mutado em 80% dos casos. Mutações nos genes *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*, *KIT* são prognósticas em LMA.

Em oncologia, existem diversas aplicações para a detecção de diferentes mutações. Os genes que afetam as células em direção ao processo cancerígeno podem ser classificados como: a) genes supressores de tumores (aqueles para os quais as

mutações que inativam sua ação levam ao câncer – como genes que estimulam a morte celular); e b) oncogenes (aqueles para os quais a ativação (super-regulação) produz estímulos para câncer, como ativação da proliferação celular. Com o projeto *The Cancer Genome Atlas*, as mutações em vários tipos de câncer foram estudadas para avaliar sua frequência. Para as mutações tidas como *drivers* ou fundamentais para o desenvolvimento do câncer, muitas drogas têm sido desenvolvidas. Há um perfil de mutações que é específico para cada tipo de câncer e mesmo para cada subtipo histológico de câncer, e seu estudo tem impacto importante na resposta clínica.

No câncer de pulmão não de pequenas células (NSCLC), as mutações nos genes *p53* e *KRAS* e *EGFR* são muito frequentes, e a via de sinalização celular RTK/RAS/RAF (*receptor tyrosine kinase*) está frequentemente ativada. Mutações no *EGFR* estão presentes em 10% dos caucasianos e em 50% dos pacientes asiáticos com NSCLC. Em 2004, descobriu-se que mutações no *EGFR* (um oncogene RTK) são sensíveis a inibidores de tirosina quinase (iTK). Em 90% dos casos, essas mutações ocorrem no éxon 21 (L858R) e no éxon 19 (pequenas inserções deleções afetando o motivo ELREA), resultando na ativação constitutiva da via de sinalização. Esses pacientes foram então tratados com iTK, e mostraram respostas melhores que a quimioterapia convencional. Surgiam assim os “testes diagnósticos companheiros” (*companion diagnostic tests*), usados para avaliar a presença de mutações para as quais há um tratamento disponível, com drogas que alvejam ou dependem do *status* mutacional do paciente. Após algum tempo de tratamento, é frequente o surgimento de resistência a essas drogas, ligada a uma nova mutação, que pode ser mapeada: a mutação em *EGFR T790M*, presente em 90% dos casos de resistência a iTK.

Em câncer de pulmão, o gene *ALK* também é alvo de mutações para as quais há terapia específica (p. ex., crizotinib). Em sua maioria essas mutações são translocações que podem ser pesquisadas por histoquímica, mas seguidas de confirmação por hibridação *in situ* por fluorescência (FiSH, do inglês *fluorescence in situ hybridization*) ou NGS. O gene *ROS* também está mutado em alguns pacientes com câncer de pulmão, cujas mutações (translocações) devem ser pesquisadas, preferencialmente por métodos moleculares.

O gene *BRAF* também deve ser pesquisado em câncer de pulmão, por PCR ou NGS. Esse gene é frequentemente acometido pela mutação V600E, uma mutação pontual que causa uma ativação constitutiva na via de sinalização RAS-RAF-MEK-ERK (independente de ativação no receptor extracelular). Essa mutação, além de ocorrer em câncer de pulmão, ocorre na tricoleucemia, no melanoma e no carcinoma papilar de tireoide. Outros genes também mutados em câncer de pulmão incluem *MET*, *RET*, *ERB-b2* e *KRAS*.

A detecção dessas mutações é muito importante, pois permite saber contra qual droga o tumor responderá ou se há resistência inata a uma dada droga.

Para mutações somáticas, a amostra clínica utilizada é um pedaço do tumor, tanto de uma biópsia como de peça cirúrgica, e é essencial que o material pesquisado contenha células tumorais. Estes testes são em geral feitos para a detecção dessas mutações em tecidos parafinados, previamente analisados conjuntamente por um médico anátomo-patologista. É importante a junção dos resultados obtidos da análise histopatológica com a análise molecular, pois a frequência alélica de uma mutação varia de acordo com quantidade de material tumoral no tecido analisado, e apenas a correta interpretação das mutações encontradas permite que a melhor opção terapêutica para cada caso seja indicada individualmente. Isso levou à criação do termo “medicina personalizada” ou “oncologia de precisão”, isto é, o melhor tratamento será indicado a cada paciente a partir da análise detalhada do padrão de mutações encontrado em seu tumor.

A oncologia de precisão foi acompanhada de outros progressos em paralelo. Um deles, a constatação de que essas mutações podem ser detectadas também no sangue circulante, seja na forma de células circulantes tumorais, seja ainda na forma de DNA livre circulante (cfDNA) oriundo de células tumorais. Desse modo, foi possível o desenvolvimento de reações que detectavam essas mutações no sangue circulante, sem que fossem necessários exames no local do tumor primário ou biópsias, às vezes invasivas e com risco para o paciente. Essas reações passaram a ser conhecidas como biópsias líquidas e já existem *kits* comerciais para elas. O primeiro que foi desenvolvido foi um *kit* de biópsia líquida para detecção de formas mutantes de EGFR, mas já existem inclusive *kits* de diagnóstico rápido para essas mutações no gene *BRAF*. Vale notar que a sensibilidade do DNA livre circulante não é a mesma que a de uma peça tumoral, variando conforme a invasividade do tumor, entre outras coisas.

Ainda na oncologia, vale lembrar que perto de 10% dos cânceres são de natureza hereditária. Frequentemente, indivíduos com câncer hereditário possuem mutações em genes supressores de tumores, e o conhecimento do *status* mutacional pode auxiliar no aconselhamento genético e até mesmo no tratamento de um tumor manifesto. Dentre os genes associados com tumores hereditários, os mais conhecidos são o *BRCA 1* e o *BRCA 2*, associados com câncer hereditário de mama e ovário, respectivamente. Outros genes frequentemente associados com câncer hereditário incluem *p53*, *pRB* (retinoblastoma), *PTEN*, *APC*, dentre outros.

A maioria dos cânceres de mama e ovário não é hereditária, ou seja, na população geral apenas 5 a 10% de todos os cânceres de mama e 10 a 15% dos cânceres de ovário podem ser atribuídos a fatores de risco genético (caráter hereditário). Essa prevalência de mutações nos genes *BRCA 1* e/ou *2* pode variar significativamente

entre os diferentes países e em alguns grupos étnicos: mutações específicas a algumas populações foram descritas na Islândia, Holanda, Suécia, Noruega, Alemanha, França, Espanha, países da Europa Central e entre judeus asquenazes. Em judeus asquenazes, particularmente, há três mutações mais frequentes que correspondem de 98 a 99% das mutações identificadas, em que os portadores atingem 2,6% desse grupo étnico (1/40). Essas mutações são:

- Duas no gene *BRCA1*:
 - » c.68_del69delAG (BIC: 185delAG) em 1% dos portadores;
 - » c.5266dupC (BIC:5382insC) em 0,13% dos portadores;
- Uma no gene *BRCA2*:
 - » c.5946delT (BIC: 6174delT) em 1,52% dos portadores.

Essas mutações, entretanto, não são exclusivas dos judeus, sendo a mutação c.68delAG também encontrada em indivíduos de ancestralidade espanhola ou em outros grupos. Na Espanha, cinco mutações no *BRCA1* e outras cinco no *BRCA2* respondem por aproximadamente metade das mutações em famílias espanholas, diferindo em frequência e distribuição geográfica. Em Portugal, uma inserção Alu no *BRCA2* no exon3, c156_157insAlu (BIC:384insAlu) responde por mais de um quarto das mutações familiares no norte e centro de Portugal.

Prevalência de mutações hereditárias em genes *BRCA 1/2* em diversos grupos populacionais:

- População geral (sem câncer): *BRCA1/2* = 1:200 a 1:400 (0,25%);
- Apenas *BRCA1*: 1:800;
- Judeus asquenazes 2,6% (mutações *BRCA1* c.68_69delAG; c.5266dupC; *BRCA2* c.5964delT);
- Pacientes com câncer de mama:
 - » Não selecionados: 2 a 5% (< 1 a 7% para *BRCA1* e 1 a 3% para *BRCA2*);
 - » Triplo negativos < 60 anos: 8 a 11% (perto de 10% dos cânceres de mama são negativos para receptor estrógeno, receptor progesterona e *HER2/neu*);
 - » Idade no diagnóstico < 40 a 45 anos: 10 a 13%;
 - » Idade no diagnóstico > 45 anos: 3%;
 - » Câncer de mama bilateral < 60 anos: 13%;
 - » Câncer de mama e câncer de ovário: 28%;
 - » História familiar de câncer de início precoce: 15 a 25% (ovário, mama, câncer de mama masculino, tumores múltiplos ou outro).

Quando o risco de uma mutação for superior a 1%, há benefício em se fazer a sua pesquisa. Portanto, o rastreio populacional não é indicado apenas em pacientes com risco aumentado.

Para mutações hereditárias, devem-se utilizar amostras de sangue ou de saliva (não podem estar contaminados com tumor). Hoje, há painéis de NGS para genes isolados e até mesmo para centenas de genes ligados a câncer hereditário.

PAINÉIS SINDRÔMICOS – DOENÇAS INFECCIOSAS

Painéis para detecções de diferentes agentes etiológicos agora disponíveis estão permitindo uma mudança nas estratégias diagnósticas. Muitas vezes infecções respiratórias, gastrointestinais ou neurológicas acabam ficando sem o diagnóstico etiológico, pois são causadas por uma série de diferentes patógenos (bacterianos, virais, fúngicos ou parasitários) que provocam quadros com sinais e sintomas muito semelhantes. Com a disponibilidade de painéis de sistemas de detecção para diferentes agentes etiológicos envolvidos nessas síndromes, é possível diagnosticar a presença de um determinado agente e adotar precocemente o tratamento mais adequado. Várias empresas oferecem painéis, alguns ainda em formato PCR ponto final, seguido de transferência de amplicons para placa de captura e detecção (com grande risco de reações falso-positivas), mas há outros já usando técnicas de PCR em tempo real em formato multiplex (vários *primers* para diferentes alvos combinados em uma mesma reação). Algumas outras usam uma mistura de PCR acoplada a partículas fluorescentes (Luminex) em citometria de fluxo. Algumas empresas oferecem painéis em formato de testes remotos (TLR – teste laboratorial remoto – POCT, do inglês *point-of-care testing*), com resultados em até 1 hora.

Há diferentes painéis, cada qual detectando diferentes agentes, tanto quantidades diferentes quanto variedades distintas.

Há painéis que podem detectar diferentes patógenos gastrointestinais, por exemplo:

- 13 bactérias: *Campylobacter* sp., *Clostridium difficile*, *Plesiomonas shigelloides*, *Salmonella* sp., *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio* sp., *Escherichia coli* enteroagregativa, *Escherichia coli* enteropatogênica, *Escherichia coli* enterotoxigênica, *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga-like *stx1/stx2*, *Escherichia coli* 0157, *Shigella* sp. (*Escherichia coli* enteroinvasiva);
- 4 parasitas: *Cryptosporidium* sp., *Cyclospora cayetanensis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*;
- 5 vírus: adenovírus sorotipos 40/41, astrovírus, norovírus, rotavírus, sapovírus.

Há painéis para testes rápidos de diagnóstico molecular utilizados para encefalite e meningite que detectam *Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, CMV, enterovírus, HSV 1, HSV 2, HHV6, parechovírus humano, vírus varicela-zóster e *Cryptococcus neoformans/gatti* no líquido cefalorraquidiano. Alguns painéis detectam outros perfis diferentes de agentes, como painéis exclusivamente virais e painéis apenas da família *Herpesviridae*.

Há painéis para agentes respiratórios que detectam 18, 20 e alguns até 33 patógenos das vias respiratórias, alguns em cerca de uma hora. O uso desses painéis permitiu a descoberta de que aproximadamente 30% das infecções respiratórias são causadas por mais de um agente (em alguns casos por 3 ou mais agentes), sem sabermos ainda como definir qual deles é o causador. Mesmo usando *kits* de painéis com a quantificação desses agentes por PCR em tempo real, não se permite estabelecer sua causalidade, uma vez que a virulência pode não estar ligada à carga viral. Ainda assim, identificação rápida e precisa do agente ajuda a determinar como um profissional de saúde escolhe para tratar uma infecção do trato respiratório superior.

SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO

Finalmente, não podemos nos esquecer dos progressos importantes nas técnicas de sequenciamento de ácidos nucleicos.

As técnicas de sequenciamento estão atualmente em sua terceira geração. O método de Sanger automatizado é considerado a primeira geração do sequenciamento. Com esse método e ao custo de aproximadamente 3 bilhões de dólares, o Projeto Genoma sequenciou o primeiro genoma humano completo.

As técnicas de NGS em conjunto (Roche/454, Illumina/Solexa, Life/APG e Helicos BioSciences) surgiram em meados dos anos 2000 e são chamadas de sequenciamento de segunda geração. Neste grupo se incluem várias plataformas, que se apoiam em uma combinação de métodos para:

- Preparação do DNA molde (biblioteca de DNA);
- Sequenciamento;
- Alinhamento.

A plataforma que dominou o mercado foi a Illumina. Nesta técnica, após a amplificação clonal dos fragmentos-alvo e sua fixação a um suporte, a amplificação ocorre pela terminação reversível cíclica, em que terminadores de cadeia fluorescentes usados no sequenciamento de primeira geração são adicionados à fita nascente e após sua incorporação têm sua porção terminador clivada, com re-

moção do bloqueio à progressão e com remoção da fluorescência. Isso permite a adição de novo terminador de cadeia marcado com fluorescência, em uma reação cíclica na qual cada nucleotídeo incorporado gera fluorescência detectável. Estas técnicas permitiram a avaliação de painéis gênicos, exomas e mesmo genomas completos. Entretanto, as sequências produzidas por estas técnicas são pequenas (50 a 500 pares de base), o que produz dificuldades de alinhamento e com dificuldades no sequenciamento de áreas ricas em guanina e citosina (GC). As técnicas de segunda geração (*sequencing by synthesis*) passaram a produzir sequências maiores e com taxas de erro inferiores a 1%.

Finalmente, as técnicas de terceira geração (*single molecule sequencing* e *real-time sequencing*), desenvolvidas por duas empresas (Oxford Nanopore Technologies e PacBio), fazem o sequenciamento de moléculas maiores (5 a 10 mil pares de bases) por meio do sequenciamento repetido de moléculas circulares covalentemente fechadas, com redução importante de sua taxa de erros de mais de 10% para muito inferior a 1%.

As estratégias de sequenciamento variam conforme o desejado, com consequente variação no custo envolvido. É possível sequenciar desde apenas um gene, alguns genes ou painéis com dezenas ou centenas de genes, usando conjuntos de *primers* específicos (*targeted sequencing*). É possível sequenciar todos os genes ou o exoma, ou seja, todas as regiões que codificam proteínas (~3% de todo o genoma, composto de éxons). Também é possível sequenciar apenas os RNAs que estão sendo expressos em dado momento (transcriptoma). Finalmente, é possível sequenciar todo o genoma, incluindo éxons e íntrons, além de regiões estruturais no genoma, mas as vezes de difícil resolução de sequenciamento, pelo grande número de repetições (comum em centrômeros) e alto conteúdo de GC. Entretanto, o sequenciamento de terceira geração também parece ter conseguido resolver essas limitações.

A estratégia escolhida é fundamental na resposta obtida pois, para algumas doenças, as mutações genéticas associadas se localizam em regiões nas quais a cobertura do sequenciamento não é adequada, ou o tipo de mutação associado com a doença pode envolver extensas inserções ou deleções, ainda não adequadamente detectadas por essas metodologias. Para resolver esses problemas, existem várias alternativas, como a utilização de painéis de genes desenhados especialmente para esse fim.

O NGS permite estudar várias sequências grandes como um genoma humano. Alternativamente, a estratégia pode ser sequenciar uma dada região pequena (como um genoma viral); porém, produzindo milhares de sequências de uma população viral, permitindo encontrar algumas cepas com frequência muito baixa em uma grande população viral.

Uma aplicação interessante e promissora do NGS é a abordagem metagenômica: nela, se busca sequenciar qualquer RNA mensageiro presente em uma amostra biológica de sítio estéril (p. ex., liquor), comparando as sequências obtidas com as existentes no banco de dados (GeneBank), buscando-se uma sequência que indique a presença de algum agente infeccioso específico, não identificado previamente. Essa técnica já foi usada com sucesso em vários casos clínicos nos quais não era possível a identificação de um agente infeccioso.

Outra aplicação do NGS é o sequenciamento dos genes codificantes dos RNAs ribossômicos 16 S bacterianos, derivados de amostras de regiões do nosso organismo com grande quantidade de flora bacteriana, como no trato gastrointestinal (ou em qualquer outro local de interesse, como trato genital, sistema urinário etc.). Esse tipo de estudo é conhecido como “microbioma” e permite identificar e quantificar a flora normal. O estudo do microbioma intestinal tem sido proposto para o acompanhamento de pacientes infectados com *Clostridium difficile* e tratados com transplante de fezes, para acompanhar a resposta terapêutica. Há vários usos propostos, como no efeito de algumas drogas oncológicas que podem variar de acordo com o microbioma intestinal de um paciente, por exemplo.

É importante ressaltar o papel que a análise de bioinformática desempenha em um laboratório de NGS. Algumas estratégias de NGS exigem a montagem de um genoma, o que é feito a partir de um imenso número de sequências randômicas que precisam ser unidas em uma sequência-consenso por meio de algoritmos computacionais. Já na comparação de segmentos com um genoma-consenso, a análise é mais simplificada, mas a anotação das alterações deve seguir critérios de qualidade que ainda estão sendo aprimorados. Dessa maneira, em geral os laboratórios de NGS costumam ter profissionais com formação específica na área de bioinformática, capazes de montar sequências a partir dos pequenos fragmentos iniciais, sempre considerando diferentes parâmetros de qualidade dessas curtas sequências iniciais. Esses profissionais também participam do desenvolvimento de novas reações, para melhorar reações já existentes, para garantir a qualidade dos resultados obtidos.

Portanto, há várias aplicações para o NGS, como investigação de doenças infecciosas (estudo de metagenômica), estudos de microbioma, avaliação epidemiológica da frequência de uma dada mutação ou cepa viral, estudos de genes ligados a doenças hereditárias ou câncer (hereditário ou somático).

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA E RECOMENDADA

ALSOP K, FEREDAY S, MELDRUM C, DEFAZIO A, EMMANUEL C, GEORGE J ET AL. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30:2654-63.

ANDREASSI MG, BOTTO N, MAFFEI S. Factor V Leiden, prothrombin G20210A substitution and hormone therapy: indications for molecular screening. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(5):514-21.

BALMAN J, DIEZ O, CASTIGLIONE M. BRCA in breast cancer: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol.* 2009;20(Supplement 4):iv19-iv20.

BUSS SN, LEBER A, CHAPIN K, FEY PD, BANKOWSKI MJ, JONES MK ET AL. Multicenter evaluation of the BioFire FilmArray gastrointestinal panel for etiologic diagnosis of infectious gastroenteritis. *J Clin Microbiol.* 2015;53(3):915-25.

CAO Y, FANNING S, PROOS S, JORDAN K, SRIKUMAR S. A Review on the applications of next generation sequencing technologies as applied to food-related microbiome studies. *Front Microbiol.* 2017 21;8:1829.

COBB B, SIMON CO, STRAMER SL, BODY B, MITCHELL PS, REISCH N ET AL. The cobas® 6800/8800 System: a new era of automation in molecular diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017 Feb;17(2):167-80.

ESCALONA M, ROCHA S, POSADA D. Comparison of tools for the simulation of genomic next-generation sequencing data. *Nat Rev Genet.* 2016;17:459-69.

FERNANDEZ-MARMIESSE A, GOUVEIA S, COUCE ML. NGS Technologies as a turning point in rare disease research, diagnosis and treatment. *Curr Med Chem.* 2018 Jan 30;25(3):404-32.

GALANT NJ, WESTERMARK P, HIGAKI JN, CHAKRABARTTY A. Transthyretin amyloidosis: an under-recognized neuropathy and cardiomyopathy. *Clin Sci (Lond).* 2017 Mar 1;131(5):395-409.

GALEL SA, SIMON TL, WILLIAMSON PC, AUBUCHON JP, WAXMAN DA, ERICKSON Y ET AL. Sensitivity and specificity of a new automated system for the detection of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus nucleic acid in blood and plasma donations. *Transfusion.* 2018 Mar;58(3):649-59.

GUERRA JCC, FERREIRA CES, MANGUEIRA CLP. *Clínica e Laboratório Prof. Dr. Celso Carlos de Campos Guerra.* São Paulo: Sarvier; 2012.

JANAVICIUS R. Founder BRCA1/2 mutations in the Europe: implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control. *EPMA J.* 2010 Sep;1(3):397-412.

LEE J-M, GULLEY JL. Checkpoint and PARP inhibitors, for whom and when. *Oncotarget.* 2017;8(56):95036-7.

LEVI JE. Dengue virus and blood transfusion. *J Infect Dis.* 2016 Mar 1;213(5):689-90.

LI MM, DATTO M, DUNCAVAGE EJ, KULKARNI S, LINDEMAN NI, ROY S ET AL. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer. *J Mol Diagn.* 2017; 19(1):4-17.

METZKER ML. Sequencing technologies – the next generation. *Nat Rev Genet.* 2010;11:31-46.

MULLIS KB. The unusual origin of the polymerase chain reaction. *Sci Am.* 1990;262(4):56-61, 64-5.

MUZZEY D, EVANS EA, LIEBER C. Understanding the Basics of NGS: from mechanism to variant calling. *Curr Genet Med Rep.* 2015;3(4):158-65.

NEFF RT, SENTER L, SALANI R. BRCA mutations in ovarian cancer: testing implications and treatment considerations. *Therapeutic Advances in Medical Oncology.* 2017;9(8):519-31.

PINHO JRR, RIBEIRO JR U. *Genômica e marcadores moleculares em gastroenterologia*. São Paulo: Sarvier; 2016.

RUGGIERO P, MCMILLEN T, TANG YW, BABADY NE. Evaluation of the BioFire FilmArray respiratory panel and the GenMark eSensor respiratory viral panel on lower respiratory tract specimens. *J Clin Microbiol*. 2014;52(1):288-90.

SHANMUGANATHAN N, HUGHES T. Molecular monitoring in CML: how deep? How often? How should it influence therapy? *Blood*. 2018;132(20):2125-33.

VINCENT AT, DEROME N, BOYLE B, CULLEY AI, CHARETTE SJ. Next-generation sequencing (NGS) in the microbiological world: How to make the most of your money. *J Microbiol Methods*. 2017 Jul;138:60-71.

WANG J, CHANG S, LI G, SUN Y. Application of liquid biopsy in precision medicine: opportunities and challenges. *Front Med*. 2017 Dec;11(4):522-7.

WOOTTON SH, AGUILERA E, SALAZAR L, HEMMERT AC, HASBUN R. Enhancing pathogen identification in patients with meningitis and a negative Gram stain using the BioFire FilmArray® Meningitis/Encephalitis panel. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2016;15:26.

YOHE S, THYAGARAJAN B. Review of clinical next-generation sequencing. *Arch Pathol Lab Med*. 2017 Nov;141(11):1544-57.

15 Inovação em Teste Laboratorial Remoto

15.1 Tendências e novos paradigmas para o uso do Teste Laboratorial Remoto

Juliana Inácio, Adriana Vassalli de Souza

INTRODUÇÃO

O teste laboratorial remoto (TLR) é o teste realizado por meio de um equipamento laboratorial situado fisicamente fora da área do laboratório clínico. Também é chamado em inglês de POCT (*point-of-care testing*). O TLR também é conhecido como teste à beira do leito, teste rápido ou teste ao lado do paciente. É um teste realizado próximo ao paciente, fornece resposta rápida, a amostra não precisa ser transportada, o procedimento é simples e os operadores são profissionais da saúde, que podem ou não ser do laboratório. Os equipamentos e insumos são, em geral, portáteis e de utilização simples e rápida, e os testes podem ser realizados por equipe devidamente treinada e capacitada, em qualquer local próximo ao paciente.

Na última década, os TLRs foram amplamente difundidos, já que os resultados dos testes rápidos podem ser utilizados como triagem ou diagnóstico. São utilizados em hospitais, unidades de emergência, clínicas especializadas, ambulâncias e em campanhas de promoção de saúde.

Como vantagens em relação aos testes convencionais, destacam-se o menor tempo no processamento da amostra, o pequeno volume a ser coletado e o uso de sangue total como amostra biológica, não sendo necessária etapa de centrifugação e, com isso, gera maior rapidez na liberação do exame, permitindo que a decisão médica seja feita de forma mais precoce.

A Figura 1 mostra os segmentos onde os TLRs podem ser usados, desde a decisão médica. Já no paciente crônico, a comodidade e a frequência de realização do teste garantem o monitoramento e a adesão ao tratamento.

TESTE LABORATORIAL REMOTO NA CARDIOLOGIA

A doença cardiovascular é a maior causa de morbidade e mortalidade no Brasil, com contínuo aumento da incidência e da prevalência, à medida que ocorre o envelhecimento populacional, com destaque para as síndromes coronarianas agudas de grande letalidade. No Brasil, as doenças cardiovasculares também são a principal causa de mortalidade, sendo responsáveis por cerca de 30% dos óbitos. A in-

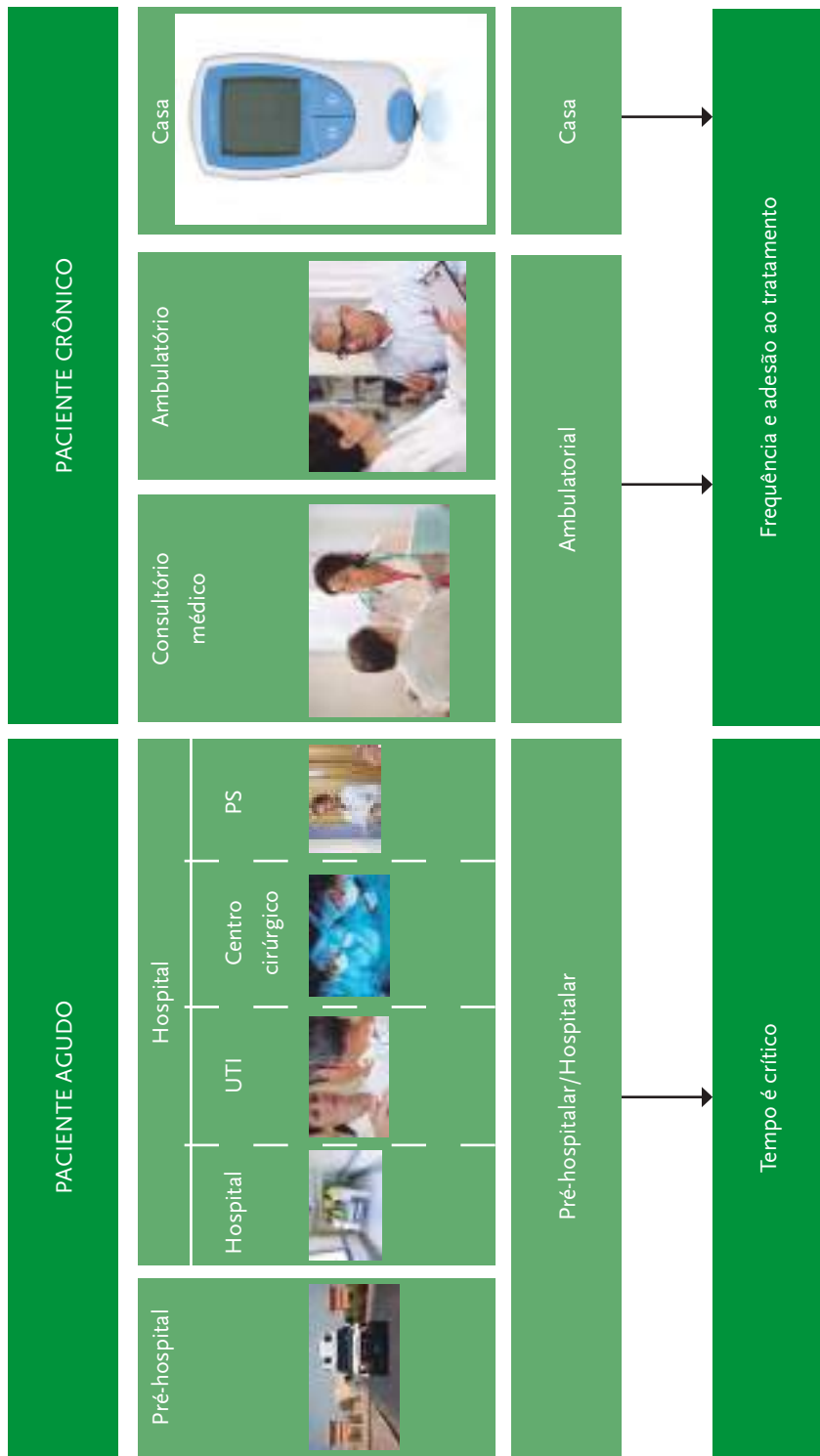


FIGURA 1 Segmentos onde os TLRs podem ser usados.

Fonte: Roche.

dicação das troponinas no diagnóstico da síndrome coronariana aguda (SCA) em pacientes com quadro de dor torácica permite excluir casos negativos para SCA, o que proporciona um menor custo e libera vagas nas emergências da maioria dos serviços de pronto atendimento. Ainda em cenários agudos, também é importante destacar a importância de estabelecer um diagnóstico diferencial de causa de dispnéia nas emergências de nosso país por meio da dosagem dos peptídeos natriuréticos. A dosagem e os níveis baixos de peptídeos natriuréticos permitem excluir a causa cardíaca de origem da dispnéia em um pronto atendimento, evitando assim tratamentos indevidos e hospitalização.

A IMPORTÂNCIA DO TLR NA TELEMEDICINA

A introdução da telemedicina oferece possibilidades de melhorias no diagnóstico e tratamento da SCA, com potencial impacto sobre a morbidade e mortalidade relacionada a ela. Três importantes elos para redução desses números devem ser avaliados. O primeiro é o controle e redução dos fatores de risco (hipertensão arterial, tabagismo, hipercolesterolemia, diabetes, dislipidemia, obesidade e outros) e a melhora da qualidade de vida da população do país. O segundo elo é a forma rápida e correta como esse diagnóstico deve ser feito, quando o paciente se encontra em qualquer uma das três esferas do SUS (primário, secundário e terciário); e o terceiro elo é a rapidez e a qualidade com que o tratamento é oferecido ao paciente. Nesses três elos, ferramentas da telemedicina podem ajudar a melhorar a corrente de sobrevivência da SCA. Há grande potencial de benefícios na redução do tempo de diagnóstico com o fornecimento do laudo correto do eletrocardiograma e de marcadores cardíacos de lesão miocárdica por meio de TLR ou POCT.

A maior parte das decisões que causam impacto na morbidade e mortalidade dos pacientes com SCA deve ser tomada antes da chegada de um cardiologista. A chegada e presença desse especialista em todos os locais se torna muito difícil, além de demandar muito tempo e alto custo para se viabilizar em todos os pontos de atendimento primários ou secundários de um país com dimensão territorial continental, como o Brasil. Um dos grandes problemas de saúde pública em nosso país e em outros países em desenvolvimento é a rede de urgência e emergência, pela superlotação, e a falta de estrutura e de treinamento de profissionais nas Unidades de Pronto Atendimento (UPA) fixas e móveis. Tais condições dificultam a condução de pacientes com SCA, com atrasos no diagnóstico e tratamento que afetam o resultado do manuseio do paciente, pois tempo é músculo cardíaco e, conseqüentemente, é vida para esses pacientes. Com o advento da telemedicina na cardiologia, será viável proporcionar um suporte às emergências, particularmente quando a condição aguda é ameaçadora à vida, necessita de diagnóstico imediato e tratamento precoce, e o paciente e o profissional de saúde estão sepa-

rados fisicamente por longas distâncias. Em um sistema de saúde geograficamente distribuído, como no Brasil, onde as Unidades Básicas de Saúde (UBS), as UPA, os hospitais secundários e as ambulâncias estão espalhados por todo o país (muitas vezes em pontos remotos), e os centros especializados estão em unidades de atendimento avançadas (como hospitais terciários) localizadas nas grandes cidades, a telemedicina oferece a oportunidade de melhorar o manejo das emergências. A habilidade clínica dos especialistas dos hospitais terciários pode ser utilizada para melhorar o cuidado nas unidades remotas de atendimento com suporte ao diagnóstico precoce e orientação sobre terapia a médicos não especialistas que estejam prestando atendimento aos pacientes nessas unidades remotas. A disponibilidade de um dispositivo do tipo TLR ou POCT para dosagem de marcadores de necrose miocárdica, como as troponinas, é de grande valia para o diagnóstico das síndromes coronarianas sem supra de ST (Tabela 1). Para o diagnóstico do infarto agudo do miocárdio com supra de ST, não se deve aguardar o resultado dos marcadores de necrose miocárdica. Também é desejável a transferência dos resultados desses testes à Central de Telecardiologia.

TABELA 1 Nível de recomendação da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) para uso do *point-of-care*

	Grau de recomendação	Nível de evidência
Nos locais remotos, onde o resultado dos marcadores não estiver disponível em 60 minutos, a disponibilidade local de equipamento <i>point-of-care</i> deve ser avaliada	I	A
Disponibilidade de dosagem de marcadores cardíacos por metodologia <i>point-of-care</i> nos pontos remotos fixos, onde não há laboratório central disponível	IIa	B

A telemedicina pode auxiliar o sistema, com o estabelecimento de uma rede regional da abordagem da SCA. A abordagem inicial para atingir uma solução assistencial com telemedicina deve necessariamente incluir governo, indústria, hospitais, médicos e outros profissionais de saúde. A construção dessa rede de urgência em SCA deve ser montada com financiamento prévio, uma estrutura organizacional com recursos humanos (cardiologistas, clínicos gerais, emergencistas, enfermeiros etc.), protocolos clínicos, capacitação e treinamento de todos os envolvidos, equipamentos médicos, hospitais de referência, recursos de tecnologia, *softwares* e *hardwares*. Enfim, a implantação de uma melhor organização do siste-

ma de emergência como um todo pode ser reflexo da implantação da telemedicina cardiovascular de urgência, em específico da SCA. Tal sistema pode não somente melhorar a sobrevida e diminuir os custos da abordagem desses pacientes, como também refletir na melhora do sistema de urgência e emergência de maneira global, já que a SCA é importante causa de morbidade e mortalidade, no Brasil e no mundo.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA E RECOMENDADA

OLIVEIRA JUNIOR MT, CANESIN MF, MARCOLINO MS, RIBEIRO AL, CARVALHO AC, REDDY S ET AL. Telemedicine guideline in patient care with acute coronary syndrome and other heart diseases. *Arq Bras Cardiol.* 2015 Jun;104(5 Suppl 1):1-26.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL (SBPC/ML). Diretriz para a Gestão e Garantia da Qualidade de Testes Laboratoriais Remotos (TLR) da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/diretriz_tlr_2012.pdf>. Acesso em: 02 jul. 2019.

15 Inovação em Teste Laboratorial Remoto

15.2 Aplicação no ambiente hospitalar

Fabio Sodré

INTRODUÇÃO E CONCEITOS

Conceituar inovação é uma tarefa muito difícil, e diversas definições podem ser encontradas em várias fontes diferentes. Seu significado, inclusive, sofreu alterações ao longo do tempo. Nos séculos XV e XVI, o conceito de “inovação” tinha um significado pejorativo: era sinônimo de rebelião, revolta e heresia. Nos dias de hoje, inovação é frequentemente associada com criatividade e invenção.

Paralelamente, o ambiente competitivo no qual a maioria das empresas está inserida exige a busca pela sobrevivência e pelo crescimento para garantir sua perpetuidade. Neste contexto, a inovação é uma palavra muito utilizada no planejamento e nas estratégias empresariais, mas na prática poucas organizações conseguem internalizar seu conceito, estimular ambientes propensos ao seu desenvolvimento, executar e implementar estratégias voltadas para inovação e, por consequência, agregar valor ao seu produto.

A definição de que inovação é uma invenção com aplicação comercial em escala ajuda à internalização de seu conceito pelas organizações. Ela pode acontecer de diversas formas, não somente com o desenvolvimento de um novo produto, mas frequentemente com mudanças de processos ou criação de novos mercados. Do ponto de vista do cliente, o importante é ter necessidades e/ou problemas resolvidos.¹

Conceituar teste laboratorial remoto (TLR) é aparentemente mais simples. De acordo com a RDC 302/2005, o TLR é um exame realizado por meio de um equipamento laboratorial situado fora da área do laboratório clínico.² Apesar de este conceito ser relativamente menos suscetível a interpretações, ele não está isento de questionamentos. Às vezes, ensaios laboratoriais projetados para serem realizados fora da área do laboratório clínico são executados dentro do laboratório, suscitando a dúvida se esse teste seria ou não um TLR.

Partindo desse conceito, os TLRs aplicados a ambientes hospitalares já são uma inovação, pois, comparados com os testes laboratoriais convencionais, são uma invenção com aplicação comercial em escala. Do ponto de vista do cliente, o TLR

também pode resolver um problema ou atender a uma necessidade, tornando sua vida mais fácil, simples, barata, conveniente e/ou produtiva.¹

Ainda abordando conceitualmente o TLR em ambiente hospitalar como uma inovação, é possível classificá-lo como uma inovação incremental segundo a definição clássica de Christensen.³ Ele melhora o desempenho de produtos conhecidos (neste caso, exames laboratoriais convencionais) em uma dimensão de desempenho que o cliente valoriza (em geral o menor *turnaround time* – TAT). O TLR em ambiente hospitalar, no entanto, não pode ser classificado como uma inovação disruptiva, pois não se apoia em linhas de baixo custo ou novos mercados, critérios fundamentais definidos por Christensen para essa categorização.

TLR INOVADORES EM AMBIENTE HOSPITALAR

Partindo destes dois conceitos básicos: de que o TLR é um exame realizado por meio de um equipamento laboratorial situado fora da área do laboratório clínico;² e de que a inovação é uma invenção com aplicação comercial em escala,¹ este capítulo exemplificará alguns TLRs inovadores no ambiente hospitalar. É válido ressaltar que boa parte dos TLRs é passível de utilização em ambiente hospitalar; logo, neste capítulo serão comentados os testes mais comuns usados nesse ambiente.

Glicemia capilar

O TLR de glicemia capilar (GC) é, sem dúvida, o TLR mais utilizado no ambiente hospitalar⁴ (Tabela 1). A elevada prevalência de diabete melito e a necessidade de controle glicêmico, além da disponibilidade ubíqua desse teste no ambiente hospitalar, justificam seu maior volume de uso.

TABELA 1 Percentual de testes laboratoriais remotos (TLR) por tipo

Tipo de TLR	Percentual
Gasometria e eletrólitos	5,5%
Gasometria eletrólitos e troponina	1,4%
Testes de gravidez	2,2%
Glicemia capilar	74,4%
Drogas de abuso	0,1%
Hemoglobina glicada	0,3%
Testes de uroanálise	15,8%
Cetonemia	0,3%

Fonte: adaptada de O’Kane et al., 2011.⁴

O teste de glicemia capilar quantitativo, que vemos hoje utilizado na maioria dos hospitais no Brasil, já apresenta uma série de inovações incorporadas. Dentre elas, podemos citar: redução do tamanho do dispositivo de mensuração; redução do tempo de processamento da amostra; redução do volume de sangue utilizado; redução dos interferentes analíticos; melhor desempenho analítico.

Outras inovações de conectividade, rastreabilidade e segurança já estão incorporadas a este TLR; porém, ainda não representam a realidade na maioria dos hospitais no Brasil. Felizmente, ano após ano, estes dispositivos capazes de se conectar com o prontuário eletrônico estão sendo mais utilizados no nosso meio. A conectividade permite que os resultados sejam corretamente reportados quanto ao seu valor, bem como ao momento exato da execução. A rastreabilidade gerada pela leitura do código de barras do crachá do profissional executante, da tira-teste utilizada no exame e da pulseira de código de barras do paciente garante que possamos, a qualquer tempo, identificar o profissional responsável pela execução do teste, o lote do material utilizado para a realização do teste, e ter a certeza de qual paciente foi testado. Por fim, a possibilidade de análise do controle de qualidade (CQ) de forma automática pelo equipamento e seu bloqueio remoto quando o CQ estiver inadequado ou quando este não for realizado na periodicidade predefinida, garantem a segurança do processo e permitem seu uso por pessoas que não tenham afinidade com conceitos de qualidade analítica laboratorial, como enfermeiros e técnicos de enfermagem.

Além das inovações já disponíveis no mercado, brevemente descritas anteriormente, temos algumas tendências que ainda não foram incorporadas ao ambiente hospitalar para os TLRs de glicose. A principal delas é a utilização de sensores subcutâneos para mensuração da glicose, os quais podem estar acoplados a dispositivos para injeção de insulina. Essa tendência adiciona uma boa dose de conforto, principalmente ao usuário, pois mitiga a dor provocada por uma série de punções digitais para a realização do teste.

Análises de gases sanguíneos, eletrólitos e metabólitos

O exame de gases sanguíneos, além de mensurar a pressão parcial do gás oxigênio e do gás carbônico, PO_2 e PCO_2 , respectivamente, avalia o potencial hidrogenante (pH) e o bicarbonato. Estes eram os parâmetros iniciais mensurados no teste de gases sanguíneos. Eles têm muita importância no manejo de pacientes criticamente enfermos, pois avaliam o transporte de oxigênio, o pH, que é fundamental para o bom funcionamento dos processos metabólicos dependentes de mecanismos bioquímicos sensíveis a sua variação, e o mecanismo de tampão de ácidos relacionado com o bicarbonato/ácido carbônico, o qual é regido pela eliminação de ácido carbônico pelos pulmões e pela eliminação de íons hidrogênio pelos rins.

Na maioria dos hospitais brasileiros, estes testes foram introduzidos nas unidades de terapia intensiva ou nas unidades de emergências, geralmente sem a supervisão do laboratório. Na última década, no entanto, boa parte dos testes passou a estar vinculada ao laboratório clínico. Isso aconteceu como resultado da regulação imposta pela resolução da diretoria colegiada (RDC) 302/2005, o que agregou segurança e valor ao processo, estimulando a garantia da qualidade nas fases pré-analítica, analítica e pós-analítica.

Ao longo dos anos, foram introduzidas inovações ao sistema. Primeiro, foram introduzidos novos parâmetros eletrolíticos (sódio, potássio, cálcio iônico, cloro e magnésio) e metabólicos (glicose, lactato, bilirrubina, creatinina e ureia). Paralelamente, os equipamentos foram tendo seu tamanho reduzido, desempenho analítico melhorado, sistema de conectividade/interface disponibilizado, e a necessidade de volume da amostra reduzido. Mais recentemente, equipamentos portáteis foram introduzidos no mercado. Outra tendência são equipamentos que utilizam apenas um ou poucos cartuchos (*packs*), cuja troca significa a substituição quase integral do sistema analítico.

Os algoritmos de análise de controles de qualidade internos são outra ferramenta de inovação incremental agregada aos testes de gases sanguíneos. Essa ferramenta possibilita a análise automática do CQ, realização de ações corretivas e o bloqueio remoto do equipamento, provendo segurança ao processo, cujos usuários são pouco afeitos a conceitos laboratoriais, assegurando assim que o desempenho analítico esteja de acordo com o preconizado. Outras inovações já incorporadas que contribuem para a qualidade da pré-análise são a homogeneização das amostras com o uso de esferas (*beads*) metálicas movimentadas por campo magnético e a identificação de bolhas e coágulos pelo equipamento no momento da aspiração da amostra. Por fim, já existem equipamentos capazes de detectar e tratar automaticamente a presença de coágulos no sistema, problema técnico mais comum neste tipo de equipamento.

Biossensores associados a cateteres também já foram desenvolvidos e são capazes mensurar os gases sanguíneos e o lactato, mas na prática não são uma realidade em grande parte dos hospitais, quer pelo seu custo, quer por praticidade e/ou desempenho analítico.⁵

Troponinas cardíacas

Vários exames já foram utilizados para diagnosticar necrose miocárdica, dentre eles aspartato-aminotransferase (AST), lactato desidrogenase (LDH), creatinoquinase (CPK), mioglobina, fração MB da creatinoquinase (CK-MB). Entretanto, nos últimos anos, um deles ganhou destaque por seu desempenho clínico e relegou os demais a um papel secundário. As troponinas cardíacas são, atualmente, o exame

de eleição para detecção de necrose miocárdica,⁶ e como a dor torácica é um dos principais motivos de atendimento médico nas unidades de emergência,⁶ esse teste é muito utilizado no ambiente hospitalar para sua avaliação.

Os primeiros TLRs para detecção de troponina surgiram logo após o início do uso clínico desse biomarcador. Eles eram qualitativos e sua sensibilidade analítica, limitada. Inicialmente, os TLRs de troponinas utilizavam imunocromatografia; apesar de qualitativos e de sua baixa sensibilidade analítica, eles eram bastante úteis em serviços hospitalares que não dispunham de outra forma para mensuração desse analito, pois mesmo com suas limitações metodológicas, o TLR de troponina apresentava vantagens em relação aos demais marcadores de necrose aguda do miocárdio.

Com o passar do tempo, inovações incrementais foram agregadas ao teste. Inicialmente, a melhora do desempenho analítico com a leitura automatizada da reação cromatográfica possibilitou a quantificação nos TLRs para troponina. Esses equipamentos possibilitavam também a comunicação com o prontuário eletrônico ou com o sistema de informação laboratorial (SIL), garantindo segurança na identificação da amostra e mitigando a possibilidade de erros pós-analíticos.

A tendência de diminuição do tamanho dos analisadores laboratoriais também se aplica aos testes de troponina. Isso possibilitou que equipamentos que utilizam outras metodologias, diferentes da imunocromatografia, pudessem se tornar TLRs. Atualmente, além de equipamentos de bancada, também existem equipamentos portáteis para a realização de testes de troponinas. A sensibilidade analítica também foi aprimorada nos últimos anos, permitindo a detecção de níveis de troponina semelhantes aos detectados no laboratório central.⁷

Por fim, o desenvolvimento mais recente possibilitou que testes de troponina de alta sensibilidade pudessem ser realizados por TLRs. A utilização desses testes, associados a dados clínicos e eletrocardiográficos em algoritmos padronizados,⁸ permitem o rápido diagnóstico de necrose miocárdica e/ou afastam a possibilidade de ocorrência da síndrome coronariana aguda (SCA). A utilização do alto valor preditivo negativo do teste para necrose do miocárdio, em conjunto com os dados clínicos e eletrocardiográficos, permite a liberação precoce de pacientes de baixo risco para SCA, reduzindo o tempo de permanência na emergência⁷ e, conseqüentemente, diminuindo a superlotação dessas unidades, que é uma constante nos hospitais brasileiros.

Tromboelastografia

A tromboelastografia é um TLR com base na análise gráfica da formação do coágulo (Figura 1). Esse teste é muito utilizado em hospitais terciários com grande volume de cirurgias cardíacas, transplantes de fígado e/ou cirurgias associadas

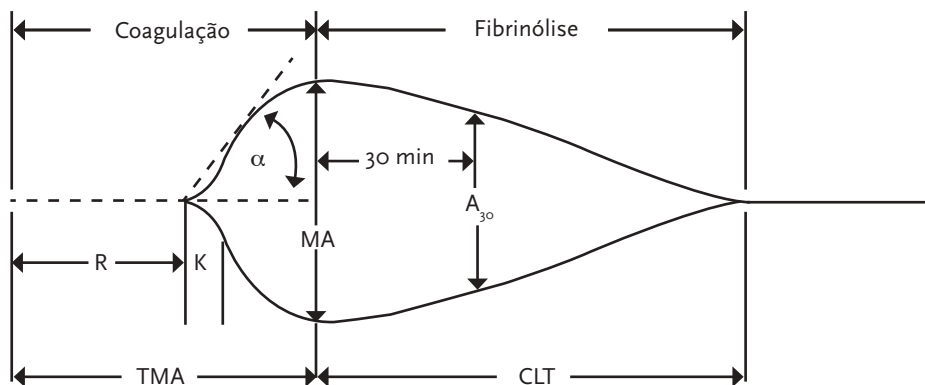


FIGURA 1 Traçado padrão da tromboelastografia.

α : ângulo de formação do coágulo; A_{30} : amplitude após 30 minutos da amplitude máxima; CLT: tempo de lise total do coágulo; K: tempo entre o início da formação coágulo e a amplitude de 20 mm; MA: amplitude máxima; R: tempo até o início da formação do coágulo; TMA: tempo até a máxima amplitude.

a politraumas. Infelizmente, em parte significativa dos hospitais brasileiros que dispõem do equipamento, o teste não está vinculado/gerenciado pelo laboratório clínico. Esse fato fere a RDC 302/2005, aumentando a possibilidade de erros, principalmente nas fases analítica e pós-analítica.

Inicialmente, a tromboelastografia informava o tempo de início da formação do coágulo, sua velocidade de formação, consistência e estabilidade, além de sua remodelação. Esse TLR tem bastante utilidade na orientação do tratamento hemoterápico em sangramentos no período intraoperatório e/ou pós-operatório. Esse exame evita a transfusão empírica e simultânea de múltiplos hemoderivados (plasma fresco concentrado, crioprecipitado e concentrado de plaquetas) em pacientes cirúrgicos com distúrbios de coagulação, além de orientar o tratamento antifibrinolítico.⁹ Alterações no tempo para o início da formação do coágulo indicam deficiência de fatores de coagulação; por sua vez, alterações na velocidade de formação do coágulo estão associadas à deficiência de fibrinogênio, enquanto a perda de estabilidade e consistência está associada a déficits funcionais ou quantitativos de plaquetas, e finalmente a aceleração em seu remodelamento está associada à hiperfibrinólise. A redução do uso de hemoterápicos está associada a uma redução no tempo de permanência hospitalar, além de evitar reações transfusionais e a transmissão de doenças secundárias, associada à transfusão heteróloga de hemoderivados.

Há algumas inovações incorporadas a esse teste ao longo dos anos; dentre elas, podemos citar o uso de heparinas e o pré-tratamento da amostra. Esse processo

é útil, principalmente, em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas com o uso de circulação extracorpórea; na avaliação do fibrinogênio funcional, que permite distinguir entre contribuição da fibrina e das plaquetas na consistência e estabilidade do coágulo; no uso do fator de ativação tecidual para pré-tratamento da amostra que permite acelerar os resultados da velocidade de formação do coágulo e da análise de sua consistência e estabilidade, possibilitando tomadas de decisão mais céleres na deficiência de fibrinogênio e/ou plaquetas; além do mapeamento plaquetário, que pode determinar o risco de sangramento em pacientes em uso de drogas antiplaquetárias no pré-operatório de uma cirurgia de emergência/urgência, ou mesmo no pré-operatório de cirurgias eletivas, visando garantir que as drogas, mesmo quando suspensas com antecedência, não estão mais inibindo a atividade plaquetária.

Além das inovações já descritas, os equipamentos de tromboelastografia incorporaram a possibilidade de transmissão em tempo real da reação (telemetria). Isso possibilitou que as amostras sejam transportadas ao laboratório e o teste seja realizado neste local, e a cinética da formação da curva é transmitida em tempo real para uma tela dentro da sala cirúrgica. Essa funcionalidade confere maior segurança ao processo, pois o teste é realizado por uma pessoa com treinamento específico em atividades ligadas ao laboratório. Essa inovação, em especial, retorna o equipamento para a área do laboratório clínico, o que o descaracteriza como TLR, vide conceitos abordados na introdução deste capítulo.

Bilirrubinemia transcutânea

O teste de bilirrubina é realizado corriqueiramente na prática clínica e tem sua aplicação associada a disfunções hepatobiliares e/ou processo hemolíticos. Em especial, recém-nascidos têm tendência a desenvolver icterícia benigna associada à imaturidade do aparato metabólico hepático para o processamento de bilirrubina, mas outras doenças de curso não benigno podem ocorrer nesses pacientes, e a mensuração seriada da bilirrubina pode ser necessária para indicação terapêutica e/ou realização do diagnóstico diferencial.

Nesse contexto, equipamentos de TLR foram desenvolvidos para esse analito, em especial para esse grupo de pacientes. Pela dificuldade de obtenção de amostras venosas ou arteriais, os equipamentos de TLR mais utilizados usam amostras capilares, mas mantêm o inconveniente da necessidade da punção, que é invasiva e provoca dor no recém-nascido, além de gerar ansiedade nos pais e acompanhantes.

Os dispositivos de mensuração transcutânea de bilirrubina foram desenvolvidos visando reduzir o inconveniente da coleta e a espoliação de sangue do recém-nascido. Estes equipamentos são inovadores, pois atendem a uma necessidade do cliente de realização do teste sem infligir dor ao neonato. Eles permitem estimar a

concentração de bilirrubina através da metodologia espectrofotométrica transcutânea. Existem estudos que tentam avaliar a influência da utilização dessa metodologia no tempo de permanência e na taxa de readmissão. Um estudo com mais de 6 mil recém-nascidos falhou em comprovar a redução do tempo de permanência, mas comprovou a redução significativa da necessidade de readmissões, além de aumentar a indicação do tratamento fototerápico.¹⁰ Outro benefício potencial aventado em favor do uso dos bilirrubinômetros transcutâneos é a redução da incidência de infecções, inclusive das osteomielites provocadas por punções para coleta das amostras sanguíneas; porém, como a incidência destas complicações é baixa, o tamanho amostral do estudo inviabiliza sua execução.¹¹

Apesar de bastante convenientes, os aparelhos apresentam limitações metodológicas e podem apresentar correlações inadequadas com os métodos tradicionais, além de limitações em relação à prematuridade e à idade do recém-nascido. Outro ponto que carece de resolução é a limitação do uso após a realização de fototerapia e/ou exsanguineotransfusão.

CONCLUSÕES

Neste capítulo, foram abordados alguns TLRs com aplicabilidade no ambiente hospitalar, sendo excluídos dessa abordagem dispositivos ou equipamentos de TLRs utilizados no laboratório central, como os testes rápidos para a detecção de doenças infecciosas. Muitos outros TLRs podem ser usados no ambiente hospitalar a depender das características do serviço, mas com os exemplos apresentados, podemos inferir tendências de inovação dos TRLs. São elas: conectividade dos equipamentos com sistemas e redes, incluindo telemetria; redução do tamanho dos equipamentos; aumento dos testes disponibilizados por equipamento; melhoria contínua do desempenho analítico; redução do volume necessário das amostras; detecção automática de interferentes pré-analíticos; gerenciamento remoto dos CQ; utilização de biossensores; e avaliação não invasiva de parâmetros laboratoriais.

A vinculação dos TLRs ao laboratório clínico é, além de uma exigência da RDC 302/2005, uma forma de garantir a segurança do paciente e a qualidade do processo. Essa garantia é construída por meio da seleção de equipamentos adequados; da elaboração de documentos consistentes; de uma sistemática segura de registros de resultados provisórios, da liberação de laudos definitivos e da comunicação de resultados críticos; da realização regular do controle interno da qualidade (CIQ) e do controle externo da qualidade (CEQ); da promoção da educação permanente de todos os envolvidos no processo; e de sua rastreabilidade. Vale ressaltar que nenhum valor pode ser capturado dos TLRs se o exame não for confiável.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA E RECOMENDADA

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC n. 302, de 13 de outubro de 2005. Dispõe sobre Regulamento Técnico para funcionamento de Laboratórios Clínicos. Disponível em: <http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/RES_302B.pdf>. Acesso em: 22 abr. 2019.

CHRISTENSEN CM, RAYNOR M, MCDONALD R. Mais uma vez: o que é inovação disruptiva. *HBR Brasil*. 2015;10(12):27-34.

COULE LW, MCMANUS P, MCGOWAN N, LYNCH PL. Accuracy and utility of a continuous intra-arterial blood gas monitoring system in pediatric patients. *Crit Care Med*. 2001;29(2):420-6.

DRUMMOND R. Fazendo a inovação acontecer: um guia prático para você liderar o crescimento sustentável de sua organização. São Paulo: Planeta; 2018.

EL-BESHBISHI SN, SHATTUCK KE, MOHAMMAD AA, PETERSEN JR. Hyperbilirubinemia and transcutaneous bilirubinometry. *Clin Chem*. 2009;55(7):1280-7.

NEUMANN JT, SÖRENSEN NA, SCHWEMER T, OJEDA F, BOURRY R, SCIACCA V ET AL. Diagnosis of myocardial infarction using a high-sensitivity troponin i 1-hour algorithm. *JAMA Cardiol*. 2016;1(4):397-404.

O'KANE MJ ET AL. Quality error rates in point-of-care testing. *Clin Chem*. 2011;57(9):1267-71.

PETERSEN JR, OKORODUDU AO, MOHAMMAD AA, FERNANDO A, SHATTUCK KE. Association of transcutaneous bilirubin testing in hospital with decreased readmission rate for hyperbilirubinemia. *Clin Chem*. 2005;51(3):540-4.

PICKERING JW, YOUNG JM, GEORGE PM, WATSON AS, ALDOUS SJ, TROUGHTON RW ET AL. Validity of a novel point-of-care troponin assay for single-test rule-out of acute myocardial infarction. *JAMA Cardiol*. 2018;3(11):1108-12.

SHARP G, YOUNG CJ. Point-of-care viscoelastic assay devices (rotational thromboelastometry and thromboelastography): a primer for surgeons. *ANZ J Surg*. 2019;89(4):291-5.

THYGESEN K, ALPERT JS, JAFFE AS, CHAITMAN BR, BAX JJ, MORROW DA. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation*. 2018;38(20):e618-e651.

15 Inovação em Teste Laboratorial Remoto

15.3 Aplicação no ambiente ambulatorial

Kátia Regina Cesar

INTRODUÇÃO

O teste laboratorial remoto (TLR), também conhecido como teste rápido, teste à beira do leito e, em inglês, *point-of-care testing* (POCT), é utilizado como triagem, diagnóstico ou acompanhamento de uma doença. O objetivo primário de um TLR é disponibilizar o resultado de um exame nas situações em que a rapidez é um fator determinante para a decisão clínica. A tecnologia empregada na concepção dos TLR tem evoluído, ampliando sua atuação em áreas clínicas que necessitam de resultados rápidos para o melhor tratamento dos pacientes.

O conceito de teste rápido é simples e os objetivos para sua realização devem ser definidos, mas alguns obstáculos para sua ampla implantação ainda persistem. Além dos problemas conhecidos como disponibilidade da tecnologia com custo razoável, o teste rápido ideal também deveria ser à prova de erros pré-analíticos e garantir a acurácia dos resultados em comparação com os equipamentos do laboratório de referência.

Com a evolução e o lançamento de novas metodologias de TLR, os laboratórios de análises clínicas também incorporaram testes rápidos em sua rotina. Os objetivos podem variar, desde triagem para realização de outros exames, sejam eles laboratoriais ou não, até a utilização como *backup* para equipamentos convencionais. Nesses casos, o laboratório deve realizar o TLR atendendo todas as necessidades de qualquer exame laboratorial, como validação do método, controle de qualidade interno e externo, treinamentos adequados para os analistas e liberação de resultados de acordo com as boas práticas de laboratório e requisitos de qualidade.

EVOLUÇÃO DO TESTE LABORATORIAL REMOTO

Os testes rápidos inicialmente foram baseados em imunocromatografia em tiras reagentes com leitura visual, portanto, subjetiva e mais sujeita a erros. Os testes para gravidez, disponíveis em farmácias, são exemplos dos primeiros TLR.

Na evolução do TLR, foram lançados equipamentos que se caracterizavam pelo menor tamanho para que pudessem ser transportados e utilizados por pessoas

de outras áreas, além da área de saúde. A popularização do uso veio com menor custo e maior confiabilidade. As tiras reagentes continuaram sendo usadas, agora integradas a cartuchos descartáveis que são inseridos em uma leitora com sistema de processamento de imagens. A utilização do equipamento para leitura das tiras foi decisiva para a obtenção de um resultado objetivo e caracterizou uma evolução na metodologia inicial do TLR.

Na segunda geração de TLR, também fazem parte os testes de análise de ácidos nucleicos (NATs, do inglês *nucleic acid tests*). Em um NAT, a amostra biológica é aplicada no cartucho descartável. Em seguida, ele é inserido no aparelho que controla as etapas de execução do teste e mensura as reações, apresentando o resultado ao operador.

Inovações na tecnologia TLR podem melhorar a capacidade de resposta com aumento da capacidade de diagnóstico. Inovações como equipamentos sem fio, teste utilizando fluido oral, equipamentos compactos e testes em conjunto podem facilitar as decisões e permitir um padrão nos cuidados aos pacientes.

As possibilidades de TLR comercialmente disponíveis incluem bioquímica, eletrólitos, teste de gravidez, hemoglobina, marcadores cardíacos, hematologia, sangue oculto nas fezes, drogas de abuso, função hepática, gases sanguíneos, algumas doenças infecciosas etc. As deficiências dos testes tendem a ser eliminadas. Os recursos de TLR podem ser customizados e, além das emergências, podem ser utilizados como auxiliares no controle de epidemias e desastres naturais, em que há urgência de atendimento em locais de difícil acesso.

O BNP (peptídeo natriurético do tipo B, exame complementar para insuficiência cardíaca) é um ensaio quimioluminométrico lançado inicialmente no formato TLR. Com as novas tecnologias, muitos dos testes hoje realizados em laboratórios poderiam passar para versões TLR, com o uso de sensores que poderiam ser produzidos em formatos miniatura para reduzir os custos. Essa tecnologia é chamada de *lab-on-chip* (LOC) e pode purificar e analisar uma amostra (sangue, urina, saliva) como em um laboratório clínico. Os LOCs podem ser feitos parcial ou totalmente de silício, o mesmo material utilizado nos *chips* de computador, o que pode reduzir significativamente os custos de fabricação.

EXEMPLOS DE TESTE LABORATORIAL REMOTO NO AMBIENTE AMBULATORIAL

Enquanto a tecnologia avança em busca de financiamento para a pesquisa de novos produtos que possam atender à crescente necessidade de mercado, alguns modelos encontram diferentes usos e cumprem seu papel como teste rápido. É o caso do exame de creatinina que utiliza tira reagente e equipamento para leitura.

A dosagem de creatinina antes de exames com utilização de contraste permite que o médico conheça os riscos de nefropatia induzida por contraste. A creatinina pelo TLR proporciona um resultado rápido e em tempo real antes do exame, nos casos nos quais resultados anteriores de avaliação renal não estão disponíveis. Esse procedimento pode evitar cancelamentos dos exames e interrupções do fluxo de trabalho em centros de diagnóstico por imagem.

A insuficiência renal também é frequente em pacientes com câncer, que apresentam alto risco de toxicidade renal induzida pela quimioterapia. A dosagem de creatinina fornece informações importantes sobre a função renal para a seleção e dosagem de drogas quimioterápicas.

A avaliação da função renal dos pacientes pelo laboratório centralizado da administração do tratamento quimioterápico pode atrasar a quimioterapia por várias horas. Assim, a realização do TLR traz benefício para o paciente, pois a função renal pode ser rapidamente determinada com uma amostra de sangue capilar, encurtando seu tempo de permanência na clínica para o tratamento.

Outro exemplo de aplicação do TLR nos laboratórios de análises clínicas é a dosagem da glicose capilar para monitoração da glicemia com glicosímetros. As provas funcionais realizadas em ambiente laboratorial iniciaram-se pela clássica curva glicêmica e evoluíram para provas dinâmicas com administração de peptídeos sintéticos injetáveis. Estas provas constituem uma ferramenta básica ou complementar no diagnóstico das endocrinopatias, e para algumas delas é necessário checar a glicemia, por meio de um teste rápido, antes e/ou durante a realização do exame. Dessa maneira, o uso do TLR para medição da glicemia capilar é uma alternativa para a obtenção de resultados rápidos que auxiliam no acompanhamento de provas, como o teste de tolerância à insulina, no qual o paciente pode apresentar efeito colateral importante de hipoglicemia.

Para a implantação do TLR de creatinina na avaliação prévia da função renal, do TLR de glicemia para acompanhamento das provas funcionais, ou qualquer outro TLR para uso ambulatorial, é recomendado realizar a validação do equipamento em comparação com o equipamento utilizado pelo laboratório de referência. A validação deve ser realizada antes do início do uso e deve ser baseada em critérios de aceitação previamente definidos, de acordo com as necessidades clínicas estabelecidas. A revisão do tema “Validação do teste laboratorial remoto na prática laboratorial” está disponível na segunda edição da Diretriz para a Gestão e Garantia da Qualidade de Testes Laboratoriais Remotos (TLR), da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML).

Os TLR são conhecidos como simples e fáceis de operar em relação aos métodos utilizados no laboratório e, idealmente, precisam ser à prova de erros, ou seja, devem permitir sua utilização por operadores que não sejam especialistas na

área laboratorial. Apesar de serem considerados métodos simples, os processos de verificação de desempenho devem ser realizados de acordo com as normas de qualidade.

As normas nacionais e internacionais estabelecem os requisitos para que a realização do TLR garanta resultados confiáveis dentro dos padrões de qualidade e segurança para o paciente.

Normas como PALC (Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos) da SBPC, assim como a ISO 15189 e os guias americanos como CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) contribuem com diretrizes para implantação e gerenciamento do TLR.

CONCLUSÃO

O campo de diagnósticos de TLR está em constante busca de novas ideias, técnicas e financiamento. Podemos prever que novas tecnologias dominarão hospitais e clínicas nos próximos anos.

Com o custo do TLR caindo e o potencial para testes múltiplos em miniatura aumentando, a indústria será transformada. Tecnologias disruptivas são esperadas pela importância do rápido diagnóstico necessário para lutar contra a resistência aos antibióticos, por exemplo, ameaça que cresce no dia a dia com o surgimento de bactérias resistentes.

A indústria diagnóstica está no pico de uma transformação maior, na qual veremos o aumento da função do TLR que pode ser realizado à beira do leito, no consultório médico, nas farmácias e domicílios, assim como no ambiente ambulatorial.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA E RECOMENDADA

CHERIYEDATH MSC. What is lab-on-a-chip? Disponível em: <<https://www.news-medical.net/life-sciences/What-is-Lab-on-a-Chip.aspx>>. Acesso em: 13 abr. 2019.

CLSI ESSENTIAL TOOLS FOR IMPLEMENTATION AND MANAGEMENT OF A POINT-OF-CARE TESTING PROGRAM. CLSI document POCT04. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.

COLLEGE OF AMERICAN PATHOLOGISTS. All Common Checklist; 2018.

COLLEGE OF AMERICAN PATHOLOGISTS. Point-of-care testing Checklist; 2018.

CURTIS, CM, LOUIE RE, VY JH, FERGUSON WJ, LAM M, TRUONG AT ET AL. Innovations in point-of-care testing for enhanced United States disaster caches. *Am J Disaster Med.* 2013;8(3):181-204.

FLEURY MEDICINA E SAÚDE. Manual de provas funcionais. 5. ed. 2018. Disponível em: <<http://www.fleury.com.br/medicos/educacao-medica/manuais/manual-de-provas-funcionais/Documents/manual-provas-funcionais.pdf>>. Acesso em: 21 abr. 2019.

HANEDER SA, GUTFLEISCH A, MEIER C, BRADE J, HANNAK D, SCHOENBERG SO ET AL. Evaluation of a handheld creatinine measurement device for real-time determination of serum creatinine in radiology departments. *World J Radiol.* 2012;4(7):328-34.

HARMAN S. Longitude Prize. Disponível em: <<https://longitudeprize.org/blog-post/podcast-affordable-blood-test-detects-antibiotic-resistance>>. Acesso em: 20 abr. 2019.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. Determination of analytical performance goals for laboratory procedures based on medical requirements. Technical Report ISO/DIS 15196, ISO/TC 212/WG 3/N70, 2001/05/30.

KAMEDA K, CORREA MCDV, CASSIER M. A incorporação do teste diagnóstico baseado na amplificação de ácidos nucleicos (NAT) para triagem de sangue no SUS: arranjos tecnológicos para a nacionalização do “NAT brasileiro”. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-73312018000100405>. Acesso em: 13 abr. 2019.

MORITA S, SUZUKI K, MASUKAWA A, UENO E. Assessing renal function with a rapid, handy, point-of-care whole blood creatinine meter before using contrast materials. *Jpn J Radiol.* 2011;29(3):187-93.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL (SBPC/ML). Diretriz para a Gestão e Garantia da Qualidade de Testes Laboratoriais Remotos (TLR) da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). 2. ed. Barueri: Manole; 2016.

15 Inovação em Teste Laboratorial Remoto

15.4 Aplicação em clínicas e farmácias

Paula Fernandes Távora

INTRODUÇÃO

A ideia de testes diagnósticos rápidos em fluidos corporais remonta à História Antiga, sendo o teste de urina para a gravidez um dos primeiros registros que podem ser encontrados no Egito antigo, no “papiro de Berlim”, revelando que a potencial mulher grávida poderia urinar em sementes de trigo e cevada sobre o curso de vários dias, sendo a leitura do resultado do teste apresentada de uma forma subjetiva, mas bastante crível para a época: “se não houver crescimento do trigo e cevada, ela não está grávida, se a cevada cresce, significa um menino e se o trigo cresce, significa uma menina”. No século II d.C., na Grécia Antiga, uma enfermidade recebeu o nome de diabetes. Esse termo, que se atribui a Araeteus, discípulo de Hipócrates, significa “passar através de um sifão” e explica-se pelo fato de que a poliúria, que caracteriza a doença, assemelha-se à drenagem de água através de um sifão. Existem relatos de “curadores” que notaram formigas atraídas pela urina de pacientes que tinham uma misteriosa doença do emagrecimento, daí o interesse na urina como um meio de diagnóstico rápido, que continuou ao longo da Idade Média, quando médicos afirmaram diagnosticar diferentes alterações pela cor da urina e esse relato na literatura tornou-se conhecido como “mijo dos profetas”. Outro exemplo de um teste rápido de diagnóstico foi a prática de pesquisar a urina de um doente para detectar a presença de “glicosúria” ou sabor doce na urina, o que indicaria *diabetes mellitus*.

Em 1969, a empresa Miles apresentou um teste rápido de urina pelo método de reflectância, que media a proporção entre o fluxo de radiação eletromagnética incidente em uma superfície e o fluxo que é refletido, resultando em uma interpretação intensidade de reflexo ou pouco reflexo de luz.

Com a evolução da ciência, chegamos ao século XX, com vários relatos na literatura sobre testes de diagnóstico básico do ponto de cuidado (POCT, do inglês *point-of-care testing*) ganhando real valor preditivo. Foi em 1960 que Yallow e Burson demonstraram as raízes da reação de imunoensaio de antígeno-anticorpo revelada pela metodologia de fluxo lateral e revelaram os princípios de uma camada fina e papel por cromatografia, tendo como principal aplicação o teste de gravidez humano na urina. Esse teste fez grandes avanços na década de 1970, como resultado de melhorias na compreensão da biologia e geração de tecnologias que podiam detectar anticorpos. Um bom exemplo são os ganhos significativos encontrados na detecção da gonadotrofina coriônica humana (hCG).

O teste laboratorial remoto (TLR) ou exame no ponto do atendimento (POCT) envolve a realização de um teste de diagnóstico fora de um laboratório clínico completo, atividade que pode ser realizada em diferentes locais (públicos ou domésticos) ou circunstâncias (individuais e coletivas). Ambientes de testagem rápida podem ser:

- Laboratório de diagnóstico rápido;
- Unidade móvel ambulante e/ou itinerante;
- Sala de testes em um hospital anexo ao posto de enfermagem;
- Centros cirúrgicos;
- Unidades de terapia intensiva;
- Sala em uma Unidade Básica de Saúde;
- Unidade de Pronto Atendimento;
- Clínica de especialidades;
- Clínica de atendimento popular;
- Farmácia, drogaria, rede de farmácias.

Os testes para diagnóstico rápido podem ser realizados a partir de amostras biológicas de diversas origens e pequenos volumes, como:

- Sangue total (capilar, venoso e arterial);
- Fluido oral;
- *Swab* nasal;
- *Swab* de orofaringe;
- Urina;
- Fezes.

Esses testes podem servir para investigar diversas doenças, auxiliar na identificação de doenças metabólicas, infecciosas, inflamatórias, hormonais e rastre-

amento ou monitoramento de doenças crônicas e infecções agudas. A premissa para que esses testes sejam incluídos na prescrição médica é que produzam resultados rápidos e confiáveis, sigam os mesmos critérios da garantia da qualidade dos testes laboratoriais realizados em laboratório clínico e sejam submetidos aos métodos de validação técnica e clínica.

O exame no ponto de atendimento apresenta uma oportunidade excelente para que diversos setores da economia e da saúde participem da linha de cuidado, expandindo serviços nos diversos níveis de atenção, e permita melhorar a saúde do paciente respeitando os pilares da excelência e efetividade: acesso, qualidade e segurança.

Surgem então os modelos de atuação em diversos setores da saúde, por meio da inovação disruptiva, que significa a transformação de uma tecnologia, produto ou serviço em algo novo, mais simples, conveniente e acessível. Dentre as várias soluções disponíveis, temos a tecnologia POCT ou tecnologia de TLR sendo ofertada de forma crescente com testes e dispositivos portáteis, com registro no sistema regulatório de nosso país. Recursos tecnológicos e portfólio de testes são cada vez mais diversificados e mais ampliados, respectivamente, permitindo a resposta a uma investigação laboratorial em um tempo menor, próximo ao paciente, de forma segura e confiável, significando a redução de custos de toda a cadeia de assistência da medicina diagnóstica em suas três fases: pré-analítica, analítica e pós-analítica, com manutenção dos preceitos fundamentais da garantia da qualidade.

O teste do cuidado na ponta (TLR/POCT) está aumentando rapidamente com uma taxa de crescimento anual de 12 a 15%. Sua portabilidade e a viabilidade operacional por equipe não especializada, não exclusiva de laboratório clínico, incentivam a participação de equipe multidisciplinar. Os benefícios de realizar testes fora do ambiente laboratorial incluem a conveniência para clínicos, um tempo de retorno mais rápido (TAT, do inglês *turn around time*) e economias de custo no setor de medicina diagnóstica. Dentre todas as perspectivas e oportunidades do TLR/POCT no setor de saúde brasileiro, preocupações crescentes em relação ao POCT incluem dúvidas sobre a garantia de qualidade, potenciais conflitos de interesse entre a indústria diagnóstica e o setor laboratorial, incerteza de responsabilidade técnica e desalinhamento regulatório, mas nenhuma destas preocupações supera a evolução tecnológica que se apresenta neste setor de grande importância na medicina laboratorial.

Existe uma grande discussão sobre onde devem ser realizados os TLR/POCT e por quais profissionais. A literatura confirma tendências e evidências de que a mão de obra ideal para execução destas atividades é de biomédicos e farmacêuticos, que têm a formação semelhante e são aderentes e cumpridores dos procedimentos operacionais exigidos nas normas vigentes, que, mesmo contraditórias, são as que

temos de seguir: RDC 50/2002, RDC 222/2018, RDC 44/2009, RDC 302/2005 e RDC 36/2013.

Considerando o crescente campo da tecnologia TLR/POCT, é necessário que todas as partes interessadas envolvidas na gestão dessa área de atuação trabalhem de maneira coesa, normatizada e profissional. Para implementação e aplicação desse modelo de atuação em clínica e farmácias, recomendamos seguir o roteiro:

1. Planejamento de unidade estruturada de TLR/POCT;
2. Seleção da equipe multidisciplinar para atuar nos diversos níveis de atenção no setor de saúde;
3. Geração e implementação de procedimentos e processos de POCT (POPs – procedimentos operacionais padrão);
4. Qualidade e Acreditação (se disponível);
5. Conectividade (*software* adequado a esta atividade);
6. Rastreabilidade;
7. Gestão da informação;
8. Lei de proteção de dados.

Todos os TLR/POCT devem ter um POP conforme as boas práticas laboratoriais:

- Fase pré-analítica;
- Adequação e estabilidade da amostra;
- Procedimentos de garantia de qualidade;
- Fase analítica;
- Interpretação dos resultados;
- Intervalos de referência;
- Limitações e contraindicações;
- Questões de saúde e segurança.

SEGURANÇA E GESTÃO DE RISCOS

Gerentes dos serviços de TLR/POCT e a patologia clínica devem desenvolver e aplicar conjuntamente políticas consistentes com a legislação e as orientações vigentes. Qualquer procedimento de TLR/POCT tem vantagens e limitações. O usuário dessa atividade deve reconhecer isso e manter a responsabilidade para todas as consequências indesejáveis ou resultados de uso inadequado. É essencial que os riscos associados à utilização e interpretações dos resultados obtidos sejam devidamente geridos pela formação e apoio da equipe envolvida nessa atividade.

A sequência da introdução de TLR/POCT em clínicas de especialidades e farmácias:

- Como funciona na clínica/loja?
- Quais são os passos a tomar para começar a oferecer serviços de TLR/POCT?

Muita atenção às variáveis a serem consideradas na preparação de sua clínica/farmácia para a oferta dos serviços de TLR/POCT:

- Plano de negócios: quais são os serviços que os meus concorrentes prestam?
- Qual é o meu mercado-alvo?
- Quais os testes a serem oferecidos?
- Qual treinamento a equipe de técnicos/farmacêuticos e outros membros da equipe precisa?
- Como os resultados serão fornecidos ao paciente e/ou médico?
- Quais recursos adicionais são necessários para aconselhar os pacientes?
- A área/espço é suficiente?
- Como vou divulgar/anunciar esses serviços?
- Como a classe médica compreende esse serviço?
- Como o cliente entende esse serviço?
- Pagamento: quanto e como cobrar?
- Haverá reembolso de terceiros para os testes?
- Até onde será a linha do cuidado?
- Haverá um acordo de prática colaborativa com médicos e laboratórios de referência?
- Conectividade: onde os registros serão mantidos?
- Rastreabilidade: sistema de compilação da informação.
- Relatórios gerenciais.
- Sistema de gerenciamento da informação.
- Doenças de notificação compulsória.
- Quem já está fazendo isso?

CONCLUSÃO

A aplicação mais ampla de TLR/POCT é uma parte inevitável do sistema de saúde de hoje, proporcionando resultados oportunos na gestão de pacientes nas diversas áreas de atuação primária e secundária, emergência e cuidados intensivos, dentre outras.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA E RECOMENDADA

- ACUTE CARE TESTING. POCT: Taking control in uncontrolled premises, part 2. Disponível em: <<https://acutecaretesting.org/en/articles/poct-taking-control-in-uncontrolled-premises-part-ii>>. Acesso em: 03 jul. 2019.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução de Diretoria Colegiada – RDC N. 302, de 13 de outubro de 2005 (Publicada em DOU no 198, de 14 de outubro de 2005). Dispõe sobre Regulamento Técnico para funcionamento de Laboratórios Clínicos.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução de Diretoria Colegiada – RDC N. 44, de 17 de agosto de 2009 (Publicada em DOU no 157, de 18 de agosto de 2009). Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução de Diretoria Colegiada – RDC n. 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências.
- AUERBACH DM. Alternate site testing: information handling and reporting issues. Arch Pathol Lab Med. 1995;119:924-25.
- AUSTRALASIAN ASSOCIATION OF CLINICAL BIOCHEMISTS. Point of care testing implementation guide. Sydney: AACB; 2008. p.9-10.
- BELSEY R, BAER D, SEWELL D. Sticktesting reliable, safe, and economical-but only if the instructions are followed. JAMA. 1986;255:775-86.
- BROUGHTON PM. Laboratory medicine in primary health care. Comentário em: Near patient testing in general practice: a review. Br J Gen Pract. 1990;40(330):2-3.
- HANDORF CR, ED. Poct. Taking control in uncontrolled premises. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p.451-645.
- INTERNATIONAL FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTRY DOCUMENT. Thinking of introducing PoCT – things to consider. 20 March 2014.
- ISO 22870:2006. Point-of-care testing (POCT) – Requirements for quality and competence.
- PRICE CP, ST JOHN A. Point-of-care testing for managers and policymakers: From rapid testing to better outcomes. Washington: AACC Press; 2006.
- RICHARD WCP. Point-of-care testing (POCT): whose responsibility? JHKMTA. 1997/98;7:9-13.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA E MEDICINA LABORATORIAL (SBPC/ML). Novo dispositivo para Testes Laboratoriais Remotos (TLR): posicionamento da SBPC/ML. Julho de 2017. Disponível em: <<http://www.sbpcc.org.br/noticias-e-comunicacao/posicionamento-da-sbpccml-sobre-novo-dispositivo-para-tlr/>>. Acesso em: 03 jul. 2019.

15 Inovação em Teste Laboratorial Remoto

15.5 Controle de anticoagulação e antiagregação plaquetária

João Carlos de Campos Guerra, Andreza Oliveira dos Santos,
Andrea Rocco Villarinho, Valdir Fernandes de Aranda

INTRODUÇÃO

Teste laboratorial remoto (TLR), também conhecido como teste laboratorial portátil (TLP) ou em inglês *point-of-care testing* (POCT), fornece resultados laboratoriais rápidos em sistemas analíticos, executados em locais que podem não atender à área física de um laboratório clínico. Os equipamentos e insumos são em geral de pequeno porte, localizam-se perto dos pacientes ou em áreas adjacentes, de fácil utilização, e têm a vantagem do pequeno volume a ser coletado de sangue total como amostra biológica.

Os testes laboratoriais remotos em coagulação são importantes na orientação terapêutica dos pacientes com sinais clínicos de sangramento agudo, ou alto risco hemorrágico, que necessitam da transfusão de hemocomponentes e/ou hemoderivados. A rapidez nos resultados dos exames e condutas médicas é fundamental no prognóstico e desfecho destes pacientes.

A coagulopatia é comum em doentes graves, aumentando a necessidade de transfusão de sangue e componentes, como hemácias, plaquetas, plasma fresco congelado e crioprecipitado. A racionalização no uso dos hemocomponentes é fundamental para minimizar os riscos infecciosos e anafiláticos associados aos procedimentos transfusionais, principalmente em pacientes cirúrgicos graves.

Embora os testes convencionais da coagulação não tenham sido validados para prever ou orientar a terapia na hemorragia aguda, são úteis na prática clínica. Apresentam limitações por serem realizados em amostra de plasma, e não em sangue total, portanto, não refletem a hemostasia *in vivo*, ou seja, a interação dos fatores de coagulação com as plaquetas, os elementos celulares do sangue e o endotélio vascular. Além disso, os testes do coagulograma convencional somente se alteram quando os fatores de coagulação apresentam déficit maior que 50% e a influência da hipotermia não é mensurada, pois estes testes são realizados artificialmente a 37°C. Desse modo, distúrbios hemostáticos complexos e multifatoriais, como vistos na hemorragia por trauma, pós-parto, hepatopatias, pós-operatórios e dengue, são difíceis de serem analisados.

CONTROLE DA ANTICOAGULAÇÃO – TP E TTPA POCT

Estes tipos de testes requerem um pequeno volume de sangue total como amostra biológica, sendo necessária somente uma gota de sangue obtida por punção direta em ponta de dedo usando uma lanceta, dispensando a etapa de centrifugação, não havendo assim a necessidade de a amostra ser transportada até um laboratório.

As tiras-testes utilizadas para a realização dos ensaios têm seu próprio *chip* de código. Esse *chip* contém informações específicas do lote, como o prazo de validade e os dados de calibração.

Para o teste de tempo de protrombina (TP) a etapa analítica é feita por determinação eletroquímica. As tiras-testes são compostas por reagentes liofilizados que consistem em fator tecidual recombinante humano como ativador, estabilizantes e conservantes. Para o teste de tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa), as tiras-testes possuem uma zona que contém um reagente liofilizado de TTPa onde a coagulação é ativada com celite.

Quando se aplica uma amostra em uma tira-teste, o reagente se dissolve e os ativadores iniciam o processo de coagulação. Ao mesmo tempo, o aparelho começa a contar o tempo. A trombina cliva o substrato peptídico, gerando um sinal eletroquímico. O tempo decorrido até ao aparecimento desse sinal é convertido por um algoritmo em unidades de coagulação. Os resultados são apresentados na tela do equipamento das seguintes maneiras: TTPa em segundos; TP em INR; combinação de INR/segundos; ou combinação de INR/atividade.

Essa metodologia pode sofrer interferência pelos níveis de triglicérides, bilirrubina, hematócrito, hemólise e presença de ácido ascórbico na amostra. Os testes não possuem sensibilidade para as heparinas de baixo peso molecular e não fracionada. Amostras de pacientes tratados com sulfato de protamina não devem ser utilizadas.

O equipamento orienta o operador em todas as fases do teste, por meio da apresentação de símbolos e instruções no visor. Os resultados são apresentados após mais ou menos um minuto para o teste de TP ou após alguns minutos para o TTPa. O aparelho armazena em sua memória o resultado do teste, com data, hora e identificação do paciente. O resultado deve ser devidamente registrado em prontuário médico e posteriormente transformado em um resultado de TLR.

Desse modo, a rapidez e a precisão dos resultados garantem conforto ao paciente e agilidade na tomada de decisão médica.

Embora esse tipo de exame tenha sido desenvolvido para que seja mais simples que uma tecnologia convencional de laboratório clínico, eles continuam sendo testes de laboratório, logo, devem obedecer às variáveis pré-analíticas, analíticas ou pós-analíticas que atuam sobre qualquer outro teste laboratorial.

Para garantir qualidade, funcionalidade, benefícios para o paciente, efetividade para o médico e satisfação para as instituições que o utilizam, bem como os benefícios financeiros, um programa TLR tem de ser muito bem controlado e gerenciado e essa responsabilidade se aplica ao laboratório central da instituição.

Qualquer pessoa, profissional da saúde ou não, pode manusear o equipamento. Considerando que a maioria dos operadores (médicos, enfermeiros e pacientes que fazem o autocontrole) não possui formação laboratorial, é indispensável um programa de educação permanente para todos os envolvidos na execução desse tipo de teste.

É importante orientar o paciente que faz autocontrole do tratamento anticoagulante por via oral que ele só deve iniciar o uso do equipamento após consulta ao médico e mediante instruções fornecidas por um profissional de saúde qualificado.

Esses testes devem ser previamente validados com os equipamentos do laboratório central da instituição, com a metodologia convencional. Dados da literatura apontam que o INR POCT se mostrou altamente seguro, simples e eficaz. Porém, o INR laboratorial ainda é necessário para confirmar o INR supratrapêutico (INR > 3,0). O TTPa POCT é útil quando o tempo do resultado do exame oferece um impacto clínico positivo e nas coletas pediátricas. Em validações com testes convencionais, há variabilidade dos resultados, o que demonstra a necessidade de uma rigorosa padronização interna, de acordo com as necessidades da instituição.

O Conselho Internacional de Normalização em Hematologia (ISCH) recomenda não confiar nos resultados de TP e TTPA para detectar a presença de concentrações *on therapy* de todos os anticoagulantes orais de ação direta (DOAC, do inglês *direct oral anticoagulant*). A entidade também alerta que TP e APTT não respondem aos níveis de *apixabana on-therapy* e que TP ou TTPA prolongados devem ser considerados secundários ao efeito do medicamento em pacientes com exposição conhecida ao DOAC. Em situações nas quais há risco de vida, testes para quantificar o DOAC devem ser disponibilizados para ajudar no manejo do paciente. Com esse consenso, foi mostrado que TP e TTPA POCT mostram fraca sensibilidade e fraca correlação entre os níveis normais e sob terapêutica quando usados para avaliar os anticoagulantes orais de ação direta.

Os controles de qualidade para esses equipamentos devem seguir as normas do Colégio Americano de Patologia (CAP), que preconizam a realização de dois níveis de controle no início da rotina diária.

A verificação dos parâmetros de desempenho analítico, a documentação da competência do pessoal e os resultados de testes e dos controles de qualidade também são de responsabilidade do laboratório central da instituição.

Hoje, na prática clínica, o RNI POCT, resultado rápido do RNI, influencia a tomada de decisão no monitoramento de pacientes em uso de medicações anti-

coagulantes orais, antivitamina K, no tratamento do tromboembolismo venoso e na prevenção do acidente vascular encefálico (AVE), em pacientes com doenças cardíacas que possam predispor à formação de trombos.

AVALIAÇÃO GLOBAL DA COAGULAÇÃO – TROMBOELASTOMETRIA

O tromboelastograma tem sido considerado uma ferramenta útil para o diagnóstico dos distúrbios da coagulação. Por meio das propriedades viscoelásticas do sangue, a iniciação, formação, qualidade, estabilidade e dissolução do coágulo, exibido de forma gráfica. O teste é utilizado na detecção precoce das coagulopatias, nas complicações hemorrágicas e na orientação da terapia hemostática mais apropriada nos pacientes durante perioperatório e gravemente doentes, incluindo casos de coagulação intravascular disseminada (CIVD).

A tromboelastometria rotacional fornece resultados rápidos, refletindo a hemostasia *in vivo* à beira do leito, utilizando sangue total, demonstrando as interações entre as diferentes células do sangue e suas características bioquímicas. O teste pode ser realizado na temperatura real do paciente.

Na tromboelastometria, temos os parâmetros numéricos da curva:

- *Clotting time* (CT): início da ativação da tromboplastina, com a formação das primeiras fibrinas até a polimerização do coágulo, em que são avaliados os fatores de coagulação e o efeito da heparina;
- *Clot formation time* (CFT): representa a cinética da formação de trombina, polimerização da fibrina e estabilização do coágulo por meio do envolvimento das plaquetas, fibrinogênio e fator XIII;
- Ângulo alfa: angulação descrita pelo estado de coagulabilidade do paciente. Quanto mais agudo, mais hipocoagulável; quanto mais obtuso, maior a tendência à hipercoagulabilidade;
- *Maximum clot firmness* (MCF): consiste na amplitude máxima do gráfico. Maior estabilização do coágulo pela polimerização da fibrina. Envolve a interação entre as plaquetas, o fibrinogênio e o fator XIII e indica a consistência ou a qualidade do coágulo, caracterizando o estado de coagulabilidade do paciente;
- A5 a A30: firmeza do coágulo, pela amplitude entre os tempos 5 e 30 minutos;
- *Maximum lysis* (ML): redução da firmeza do coágulo após o MCF. O coágulo é estável se a ML for menor que 15% ou hiperfibrinólise quando maior que 15%.

Na tromboelastometria, vários ativadores ou inibidores são adicionados à amostra, a fim de representar diferentes processos de hemostasia, sendo usado sangue citratado.

No reagente EXTEM, a coagulação é ativada pela tromboplastina (fator tecidual). Isso normalmente leva ao início do coágulo formação dentro de 70 segundos. Assim, a formação de coágulos pode ser avaliada dentro de 10 minutos.

No INTEM, a coagulação é ativada pela fase de contato (como no aPTT e ACT). O INTEM é, portanto, sensível a deficiências de fator do sistema intrínseco (p. ex., FVIII) e para a presença de heparina na amostra.

No FIBTEM, a coagulação é ativada como no EXTEM e, pela adição de citocalasina D, os trombócitos são bloqueados. O coágulo resultante apenas depende da formação de fibrina e de sua polimerização.

No APTEM, a coagulação também é ativada como no EXTEM e, pela adição de aptotina no reagente, os processos fibrinolíticos são inibidos *in vitro*. A comparação de EXTEM e APTEM permite uma detecção rápida de fibrinólise. Além disso, o APTEM permite estimar se uma terapia antifibrinolítica sozinha normaliza a coagulação ou se medidas adicionais tiverem de ser tomadas (p. ex., administração de fibrinogênio).

No HEPTEM, a coagulação é ativada como no INTEM. A adição de heparinase no reagente degrada a heparina presente na amostra e, portanto, permite a análise em amostras heparinizadas.

A análise da tromboelastometria cobre todo o processo de hemostasia, desde a formação dos primeiros filamentos de fibrina até a formação do coágulo e sua lise, informando a presença e gravidade da fibrinólise, e também a hipo ou hipercoagulabilidade.

Uma alteração na coagulação é indicada por um tempo prolongado de coagulação, podendo ser uma deficiência de fator ou efeito de heparina; comparando-se INTEM e HEPTEM, permite-se uma detecção específica de um efeito de heparina.

Uma formação anormal de coágulos é indicada por uma formação prolongada de tempo de formação do coágulo (CFT) e/ou uma firmeza do coágulo (MCF) reduzida. O CFT é influenciado mais forte por um distúrbio de polimerização do coágulo que o MCF.

A fibrinólise é detectada pela lise do coágulo (ML > 15%) ou pelo achado de uma melhor formação de coágulo (menor CFT, maior MCF) em APTEM.

O tromboelastograma possui limitações. O teste não é sensível aos defeitos qualitativos das plaquetas, somente aos quantitativos, mesmo em pacientes em uso de medicações antiagregantes plaquetárias, como ácido acetilsalicílico (AAS) e clopidogrel. Portanto, em pacientes com sangramentos ativos e exame de tromboelastometria normal, é fundamental a realização de um teste de função plaquetária para o correto diagnóstico e avaliação da necessidade de transfusão de plaquetas. Existe nova versão em desenvolvimento que integrará as informações.

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PLAQUETÁRIA

O módulo de plaquetas ROTEM® Platelet mede a agregação plaquetária via impedância elétrica em sangue total citratado. Fornece informações quantitativas e qualitativas por meio da avaliação das alterações da impedância após a ativação plaquetária com diferentes reagentes e destina-se a ser utilizado em doentes tratados com medicamentos antiplaquetários ou outros medicamentos que possam ter impacto na função plaquetária, bem como em pacientes com suspeita de disfunção em decorrência de circulação extracorpórea, trauma, sepses ou outras razões.

O sangue total é pipetado para uma cubeta contendo uma barra de agitação e eletrodos especiais, energizados com uma certa voltagem. Antes de induzir agregação plaquetária, é determinada uma linha de base de impedância. Depois de adicionar agentes agregantes, as plaquetas são ativadas e começam a se agregar.

O aumento da impedância elétrica é medido ao longo do tempo de agregação e é diretamente proporcional à agregação das plaquetas envolvido no revestimento dos eletrodos por agregação. Os resultados de medição são processados com um *software* específico.

Os parâmetros da análise de plaquetas ROTEM® são:

- AUC (área sob a curva): representa a área sob a curva de agregação do início da medição até 6 minutos de duração. Reflete a agregação total de plaquetas;
- MS (inclinação máxima): inclinação máxima para o gráfico de agregação. É uma medida para a taxa de agregação;
- A6 (amplitude em 6 minutos): reflete a impedância medida 6 minutos depois de começado o teste. É uma medida para a extensão da agregação plaquetária.

No ARATEM, as plaquetas são ativadas com ácido araquidônico e a função é avaliada em pacientes tratados com inibidores da ciclo-oxigenase como AAS.

No ADPTEM, as plaquetas são ativadas com difosfato de adenosina e avaliadas em pacientes tratados com antagonistas do receptor do difosfato de adenosina (ADP), como clopidogrel.

A disfunção plaquetária induzida ou não induzida por drogas é detectada quando ocorre diminuição nos resultados dos testes de AUC, A6 e MS.

Quando ocorre diminuição os resultados dos testes de AUC, A6 e MS.

Em doentes tratados com inibidores da ciclo-oxigenase (p. ex., AAS), a agregação plaquetária pode ser prejudicada. Isso será detectado no teste ARATEM.

Em doentes tratados com antagonistas do receptor de ADP (p. ex., clopidogrel), a agregação plaquetária pode ser prejudicada. Isso será detectado no teste ADPTEM.

Em doentes tratados com terapêutica antiplaquetária dupla (p. ex., AAS e clopidogrel), a agregação plaquetária pode ser prejudicada e isso será detectado em ADPTEM e ARATEM.

O Multiplate é um analisador de funções plaquetárias utilizando sangue total, que é o ambiente fisiológico onde a função plaquetária ocorre *in vivo*. O uso de sangue total elimina a necessidade de passos de centrifugação demorados. Vários reagentes estão disponíveis para permitir detectar alteração na função plaquetária ou efeitos de drogas, como AAS e clopidogrel e antagonistas GpIIb/IIIa.

O princípio da análise Multiplate se baseia no fato de que as plaquetas ficam pegajosas após a ativação e, portanto, tendem a aderir e agregar em fios de sensores de metal na célula de teste. Os fios do sensor são feitos de cobre condutivo, revestido de prata. Quando as plaquetas ativadas aderem ao sensor, a resistência elétrica entre os fios é continuamente registrada.

A agregometria de impedância baseia-se no princípio de que plaquetas expõem receptores em sua superfície quando são ativadas, o que permite que elas se conectem em lesões e superfícies artificiais. Quando as plaquetas grudam nos fios do sensor Multiplate, elas aumentam a resistência elétrica entre eles, o que é gravado. A mudança de impedância é expressa em unidades de agregação (UA) arbitrárias.

No ASPItest, ocorre ativação por ácido araquidônico, o substrato da ciclo-oxigenase (COX). Já no ADPtest, o ADP estimula a ativação plaquetária pelos receptores de ADP. O mais importante receptor de ADP (P2Y₁₂) é bloqueado por clopidogrel, prasugrel e ticlopidina.

O ASPItest é altamente sensível ao AAS, mas não a um bloqueio do receptor de ADP pelo clopidogrel.

Outro sistema é o PFA-100, um analisador da função plaquetária no qual o sangue total citratado é aspirado através de cartuchos descartáveis contendo uma abertura dentro de uma membrana revestida com colágeno e epinefrina (CEPI) ou colágeno e ADP (CADP). Esses agonistas induzem adesão, ativação e agregação de plaquetas, causando a rápida oclusão da abertura e cessação do fluxo sanguíneo, denominado tempo de fechamento (CT).

Apenas pequenos volumes de sangue venoso citrado são necessários e, portanto, o teste é útil para investigar a função plaquetária em crianças. Pode ser usado por pessoal não qualificado, é rápido e automatizado e foi projetado para detectar problemas com hemostasia primária e em parte para substituir o tempo de sangramento e, nesse aspecto, é mais bem padronizado. É insensível às deficiências do fator de coagulação e tem valor preditivo negativo alto, ou seja, se o PFA-100 dá um resultado normal, com algumas exceções, a hemostasia primária está intacta.

O PFA-100 é frequentemente usado para estabelecer a presença ou ausência de resistência ao AAS. A frequência de resistência ao AAS é desconhecida, mas as

estimativas variam de 5 a 60%. O mecanismo de resistência ao AAS é desconhecido, mas os mecanismos propostos incluem baixa adesão do paciente, baixa absorção de AAS, aumento da hipersensibilidade plaquetária aos agonistas, aumento da atividade da COX e polimorfismos no receptor da Gp IIIa e na enzima COX. A resistência ao AAS parece estar relacionada à dose em alguns pacientes e pode ser superada com doses mais altas.

O alto valor preditivo negativo pode ajudar na identificação de pacientes que provavelmente não precisam de transfusões de plaquetas para reduzir o sangramento. O valor preditivo positivo é baixo e, portanto, não é muito útil em algoritmos de transfusão para direcionar terapia de transfusão.

INOVAÇÃO NO LABORATÓRIO DE HEMOSTASIA, INTEGRANDO AS FERRAMENTAS DE DIAGNÓSTICO COM FOCO NA SEGURANÇA DO PACIENTE – APLICATIVO CÓDIGO H

As doenças hemorrágicas graves abrangem diversas condições clínicas, figurando entre principais causas de mortes em hospitais em todo o mundo. Os principais problemas identificados para a falha no manejo desses pacientes são: falta de qualificação e treinamento das equipes médicas e multiprofissional, falta de ferramentas de diagnóstico inseridas na prática clínica e definição de protocolos específicos para cada serviço.

Entre 2013 e 2015, aproximadamente 32% dos eventos catastróficos na Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein (SBIBAE) foram relacionados ao manejo inadequado de eventos hemorrágicos graves. Com base nestes números, a SBIBAE criou um protocolo (Código H) com o objetivo de melhorar a segurança do paciente, promovendo a identificação precoce dos pacientes com risco de sangramento, permitindo monitoramento e intervenção terapêutica rápida.

Além disso, a identificação imediata dos pacientes com sangramento ativo é seguida do acionamento de um código urgência/emergência (Tecla H), ramal que alerta várias áreas do Hospital, que permite a priorização do atendimento necessário, favorecendo melhores desfechos clínicos no manejo de hemorragia aguda e choque hemorrágico. Depois da implantação do Código H, não houve mortes relacionadas a falha no manejo do paciente com hemorragia grave na Instituição. A novidade possibilitou orientação e treinamento das equipes médicas e assistenciais (enfermagem e farmácia), com as áreas de apoio (Banco de Sangue, Laboratório Clínico, Centro Cirúrgico, Departamento de Pacientes Graves e Medicina Diagnóstica Ambulatorial), para que trabalhem juntos, em sinergia, para melhor atendimento destas ocorrências.

A função do laboratório neste protocolo é a coleta e liberação rápida de um perfil de exames preestabelecidos. Coagulação (contagem de plaquetas, INR + (INR – POCT),

TTPa, fibrinogênio, tromboelastograma e plaquetas), e metabólicas (gasometria venosa e cálcio), além dos exames hematológicos (Hb, Ht).

Com a evolução do protocolo, notamos que o objetivo do treinamento e organização dos processos havia sido atingido pelas equipes. O paciente estava sendo atendido de maneira rápida e eficiente, mas a grande dificuldade estava no diagnóstico das coagulopatias, principalmente na interpretação do tromboelastograma e do teste de função plaquetária.

Para facilitar o acesso aos resultados do teste viscoelástico (tromboelastometria), ferramenta fundamental para o diagnóstico preciso dos eventos hemorrágicos graves, a SBIBAE idealizou o aplicativo Código H, para dispositivos móveis Android e IOS, que provê uma solução completa de análise, diagnóstico e orientação terapêutica para pacientes com doenças hemorrágicas graves. Por intermédio de um grande banco de dados e inteligência artificial, o resultado do paciente é comparado com a série histórica do serviço. Dentre as funcionalidades, apresenta a possibilidade de consultar uma opinião de especialista, em tempo real.

Para esse projeto, a Instituição conta com o apoio de várias áreas internas (Laboratório Clínico, Centro de Inovação Tecnológica, Telemedicina e médicos especialistas).

Nosso grande objetivo e desafio é replicar esse modelo para outros serviços hospitalares com o auxílio do aplicativo (APP Código H), proporcionando diagnóstico rápido e preciso para qualquer lugar do país e outros continentes.

Fluxo APP Código H

O laboratório processa os exames e, imediatamente após a conclusão, o equipamento envia as informações para o *software* do aplicativo e este disponibiliza e armazena na nuvem (Figura 1).



FIGURA 1 Processo de informações dos exames.

Fonte: autorizada pelo serviço de telemedicina do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE).

Ao acessar os resultados dos exames pelo celular, o médico já recebe uma sugestão de conduta para apoiar sua decisão (Figura 2).

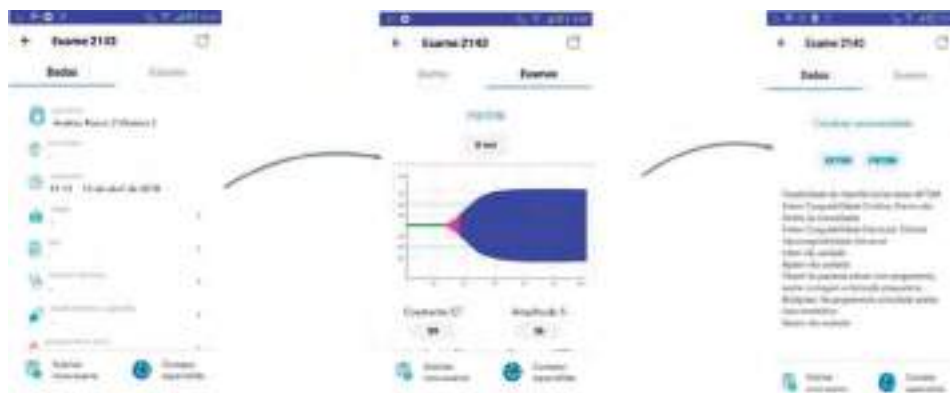


FIGURA 2 Diagnóstico e sugestão de conduta.

Fonte: autorizada pelo serviço de telemedicina do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE).

O aplicativo permite que o laboratório compartilhe informações importantes do exame durante o processamento.

Em tempo real, o laboratório e o médico solicitante recebem os resultados dos exames. O médico pode solicitar a inclusão de novos testes para conclusão diagnóstica (Figura 3).



FIGURA 3 Interface com o Laboratório – Inclusão de novos testes.

Fonte: autorizada pelo serviço de telemedicina do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE).

O aplicativo permite consulta *on-line* com especialistas para auxílio no diagnóstico e conduta clínica em casos complexos (Figura 4).



FIGURA 4 Consulta *on-line* com especialistas.

Fonte: autorizada pelo serviço de telemedicina do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE).

O painel de controle do laboratório permite acesso à lista de exames solicitados, registro de resultados e aviso automático para problemas de operação, conseguindo monitorar e rastrear todas as informações (Figura 5).



FIGURA 5 Painel de controle do laboratório.

Fonte: autorizada pelo serviço de telemedicina do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE).

Inúmeras vantagens podem ser listadas com uso do aplicativo Código H:

- Segurança do paciente interno e/ou externo;
- Agilidade na liberação do resultado e conduta médica, proporcionando melhores desfechos clínicos;
- Otimização da mão de obra técnica e médica;
- Maior disponibilidade de acesso ao exame;
- Disponibilidade de médicos especialistas utilizando o conceito de telemedicina;
- Promove a formação de novos especialistas e melhora da prática médica;
- Melhor custo-benefício;
- Rastreabilidade;
- Banco de dados de fácil acesso.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA E RECOMENDADA

CROCHEMORE T, NUNES DIAS CAMPOS F, MENEZES SOUZA PESSOA C, LIMA ROCHA L, ZANELLA DO AMARAL CAMPOS PP, CORRÊA TD. Thromboelastometry-guided blood transfusion in septic shock complicated with disseminated intravascular coagulation: a case report. *Clin Case Rep*. 2017;31:701-6.

CROCHEMORE T, PIZA FMT, RODRIGUES RR, GUERRA JCC, FERRAZ LJR, CORRÊA TD. A nova era da tromboelastometria. *Einstein (São Paulo)*. 2017;15:380-5.

DONALDSON M, SULLIVAN J, NORBECK A. Comparison of international normalized ratios provided by two point-of-care devices and laboratory-based venipuncture in a pharmacist-managed anticoagulation clinic. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67:1616-22.

DUSSE LM, OLIVEIRA NC, RIOS DR, MARCOLINO MS. Point-of-care test (POCT) INR: hope or illusion? *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012;27:296-301.

EBNER M, BIRSCHMANN I, PETER A, SPENCER C, HÄRTIG F, KUHN J ET AL. Point-of-care testing for emergency assessment of coagulation in patients treated with direct oral anticoagulants. *Crit Care*. 2017;21-32.

EBNER M, PETER A, SPENCER C, HÄRTIG F, BIRSCHMANN I, KUHN J ET AL. Point-of-care testing of coagulation in patients treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Stroke*. 2015;46:2741-7.

ENRIQUEZ LJ, SHORE-LESSERSON L. Point-of-care coagulation testing and transfusion algorithms. *Br J Anaesth*. 2009;103(Suppl 1):14-22.

GANTER MT, HOFER CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg*. 2008;106:1366-75.

GOSSELIN RC, ADCOCK DM, BATES SM, DOUXFILS J, FAVALORO EJ, GOUIN-THIBAUT I ET AL. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of direct oral anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2018;118:437-50.

HUNT BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med*. 2014;370:847-59.

LEE KR, VERHEYDEN VJ, MUMFORD AD. Evaluation of multiple electrode aggregometry in whole blood using Multiplate Mini Test cells. *Thromb Res*. 2012;129:59-64.

MALLET SV, ARMSTRONG M. Point-of-care monitoring of haemostasis. *Anaesthesia*. 2015;70 (Suppl 1):73-7.

MOIZ B, RASHID A, HASAN M, JAFRI L, RAHEEM A. Prospective comparison of point-of-care device and standard analyzer for monitoring of international normalized ratio in outpatient oral anticoagulant clinic. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24:1153-8.

NOGAMI K. The utility of thromboelastography in inherited and acquired bleeding disorders. *Br J Haematol*. 2016;174:503-14.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL (SBPC/ML). Diretriz para a Gestão e Garantia da Qualidade de Testes Laboratoriais Remotos (TLR) da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Barueri: Manole; 2013.

15 Inovação em Teste Laboratorial Remoto

15.6 Gasometria

Nairo Massakazu Sumita, Maria Elizabete Mendes

INTRODUÇÃO

O teste laboratorial remoto (TLR), também conhecido como POCT (*point-of-care testing*, na língua inglesa), tem um papel importante no processo de assistência ao paciente crítico.

Dentre as oportunidades potenciais para utilização do TLR, citamos:

- Uso domiciliar: controle de doenças crônicas (diabetes, insuficiência cardíaca, monitoração da anticoagulação oral com cumarínicos);
- Farmácias: avaliação das condições de saúde e controle de doenças crônicas;
- Clínicas e casas de repouso: avaliação das condições de saúde e controle de doenças crônicas;
- Unidades de terapia intensiva móveis: testes pré-hospitalares (marcadores cardíacos, análise de gases sanguíneos);
- Prontos-socorros: testes de triagem rápida;
- Unidades de terapia intensiva: monitoração de parâmetros vitais;
- Centros cirúrgicos: monitoração dos procedimentos cirúrgicos e anestésicos.

TLR NA ANÁLISE DE GASES SANGUÍNEOS E ELETRÓLITOS

Os parâmetros laboratoriais para tomada de decisão clínica incluem a análise dos gases sanguíneos, eletrólitos e metabólitos, como o lactato. Os pacientes atendidos em unidades de urgência e emergência apresentam elevados riscos, particularmente no que tange à perda dos mecanismos de homeostase, os quais são essenciais para a manutenção da função celular. A necessidade de um suprimento adequado de oxigênio é condição essencial para a manutenção da viabilidade das células. A interrupção do suprimento de oxigênio causa dano cerebral em um intervalo de 2 a 3 minutos e morte em 10 minutos. O exame é útil no diagnóstico e monitoração de doenças respiratórias, fornecendo informações acerca do grau de oxigenação e ventilação, além de avaliar o estado do equilíbrio acidobásico e hidroeletrólítico.

Por meio da amostra de sangue arterial, pode-se determinar uma série de parâmetros medidos, como: pH, pressão parcial de oxigênio (PO_2), pressão parcial de CO_2 (PCO_2) e outros calculados, como: saturação de oxigênio (SO_2), fração de oxihemoglobina (FO_2Hb), conteúdo total de oxigênio (ctO_2) e tensão do oxigênio em saturação de 50% do sangue (P_{50}). A análise conjunta dos eletrólitos inclui os seguintes parâmetros: sódio, potássio, cloro, cálcio ionizado. O lactato é outro importante item a ser avaliado, visando a avaliar o grau de oxigenação em nível tecidual.

VANTAGENS E DESVANTAGENS DA IMPLANTAÇÃO DO TLR PARA ANÁLISE DE GASES SANGUÍNEOS E ELETRÓLITOS

Vantagens:

- Os resultados podem ser obtidos em um intervalo de 2 a 4 minutos, permitindo uma rápida tomada de decisão clínica;
- Minimiza-se o risco de erros na comunicação de resultados;
- Parâmetros caracterizados como instáveis, como pH e lactato, podem ser imediatamente avaliados com resultados mais fidedignos em relação às amostras transportadas até o laboratório;
- Menor risco de acidentes ou infecção decorrentes da quebra dos recipientes ou vazamentos de amostras, pois o material não sai da unidade de terapia intensiva;
- Os resultados podem ser imediatamente confrontados com os dados de monitoramento do paciente, terapia medicamentosa e resultados laboratoriais, fornecendo uma visão global das condições do paciente.

Desvantagens:

- Possibilidade de duplicação de equipamentos;
- Ocupa o tempo da equipe da unidade de terapia intensiva que poderia estar sendo dedicado ao paciente;
- A equipe do laboratório é deslocada para manutenção preventiva e corretiva do equipamento;
- Risco de falha no equipamento por uso incorreto;
- Risco de propagação de infecção por limpeza inadequada do equipamento;
- Necessidade de treinamento prévio da equipe da unidade de terapia intensiva para manuseio do equipamento;
- Risco de se realizar exames além das necessidades, em razão da disponibilidade do equipamento ao lado do paciente. É necessário estabelecer um protocolo para utilização do equipamento.

EQUIPAMENTOS PARA ANÁLISE DE GASES SANGUÍNEOS E ELETRÓLITOS APLICÁVEIS AO CONCEITO TLR

Analísadores convencionais de bancada

A evolução dos equipamentos convencionais de bancada foi extremamente rápida nas últimas décadas. Neste contexto, inúmeros parâmetros foram adicionados ao menu de teste, além da análise dos gases sanguíneos, como eletrólitos (sódio, potássio, cálcio, cloro e magnésio), metabólitos (glicose, lactato, ureia e creatinina), CO-oximetria, bilirrubinas e parâmetros hematológicos (hematócrito e hemoglobina). No entanto, esses equipamentos exigem a utilização e o manuseio por parte do operador de diferentes soluções, calibradores e materiais de controle, bem como detectores, biossensores, válvulas, bombas e *software*. A praticidade em obter maior número de parâmetros resultou na elevação da complexidade na operação dos equipamentos, particularmente nos processos de calibração, controle da qualidade e manutenção preventiva. Contudo, alguns pontos críticos foram solucionados com o desenvolvimento dos equipamentos, como a aspiração automatizada da amostra, dispensando a necessidade da injeção manual, eletrodos de baixa manutenção, detecção de coágulos, calibração e controle da qualidade automática, programas de controle da qualidade, incluindo interpretação dos resultados, conexão dos analisadores com controle à distância pelo laboratório central, aula de treinamento em vídeo incorporado ao próprio equipamento e volumes cada vez menores de amostra sanguínea para a realização de múltiplos parâmetros.

Os equipamentos convencionais de bancada, para análise dos gases sanguíneos, são uma excelente opção para as unidades de urgência e emergência em razão da relação custo-eficiência satisfatória e por permitirem a medida de múltiplos parâmetros vitais para a tomada de conduta em pacientes críticos.

Analísadores portáteis

O desenvolvimento de analisadores portáteis, de manuseio simples e de baixa manutenção, possibilitou a realização dos exames pelos próprios profissionais atuantes nos setores de emergência ao lado do leito do paciente. Esses equipamentos utilizam cartuchos descartáveis livres de manutenções, que dispensam o uso de eletrodos ou membranas. Esses equipamentos, em razão de sua alta versatilidade, permitem a realização de exames em múltiplos ambientes, desde unidades de emergência ou durante o transporte de pacientes graves.

ACORDO DE NÍVEL DE SERVIÇO EM TLR

A definição de um Acordo de Nível de Serviço (ANS) ou *Service Level Agreement* (SLA) na língua inglesa, é fundamental para o sucesso de um projeto de implantação de TLR. Trata-se de um compromisso assumido entre o laboratório clínico e a instituição. Neste documento de compromisso, descreve-se o serviço a ser pres-

tado, o nível da qualidade e as responsabilidades das partes envolvidas. O estabelecimento do ANS garante um vínculo transparente e produtivo para as partes. O documento deve ser revisado periodicamente para garantir o atendimento das necessidades do corpo clínico.

Alguns itens relevantes a serem incorporados no documento do ANS para TLR são:

- Propriedade do equipamento: há necessidade de se estabelecer se o equipamento é de propriedade da área clínica onde está instalado ou do laboratório central, visando definir o responsável pelo orçamento;
- Devem ser definidos os responsáveis pelos seguintes tópicos:
 - » Elaboração do laudo a ser incorporado no prontuário do paciente e resultados críticos;
 - » Segurança do operador, descarte dos materiais perfurocortantes e resíduos gerados, manutenção e descontaminação dos equipamentos;
 - » Atendimento aos requisitos e normas legais;
- Interface com o sistema de informação laboratorial e hospitalar;
- Definição da equipe de manutenção;
- Custos;
- Gestão de materiais de consumo;
- Controle interno da qualidade e ensaios de proficiência;
- Treinamento, desenvolvimento e definição de competências;
- Procedimento operacional;
- Registros da qualidade;
- Lista de verificação da auditoria interna.

COORDENADOR DE TESTE LABORATORIAL REMOTO

O processo de implantação do teste laboratorial remoto em uma instituição de saúde, é em parte dependente da criação de um grupo multidisciplinar visando à definição de uma política institucional para o uso dessa tecnologia. Assim, o uso de qualquer dispositivo TLR em um serviço de saúde deve ser entendido como uma atividade que envolve diversas partes interessadas ou *stakeholders* na instituição.

Os membros do comitê do TLR devem incluir médicos, enfermeiros, representantes do corpo clínico, do laboratório clínico, do grupo de controle da infecção hospitalar, do grupo de tecnologia da informação, do grupo de compra e gestão de materiais e da administração. O comitê será o responsável por todos os aspectos relacionados à gestão da qualidade do TLR dentro da instituição, incluindo o estabelecimento de políticas, a monitoração e a aderência à política e à segurança do paciente.

O comitê nomeará um coordenador de TLR que será o responsável pela implantação, bem como garantir a execução dos exames seguindo os princípios das boas

práticas no laboratório clínico e a definição do ANS ou SLA. O ANS corresponde a um contrato entre o provedor de serviços e o usuário que especifica, em termos mensuráveis, o tipo de serviço que o prestador deve oferecer.

O coordenador de TLR será o responsável pela supervisão do projeto e pela tomada de decisões, além de funcionar como um facilitador na comunicação entre os vários departamentos da instituição e atuando como um consultor técnico junto aos que realizam o teste. Além disso, terá a responsabilidade de elaborar os procedimentos operacionais, avaliar o desempenho do controle da qualidade e dos ensaios de proficiência, elaborar planos de melhoria da qualidade e implantar programas de treinamento. A seguir, são descritas as principais atividades do coordenador do TLR.

Atividades relacionadas à gestão:

- Redigir, atualizar e revisar os procedimentos operacionais padrão (POPs);
- Elaborar e distribuir os protocolos para TLR;
- Supervisionar, coordenar e monitorar o desempenho da equipe que realiza o TLR;
- Implantar e monitorar a execução da política para as boas práticas de laboratório clínico;
- Garantir que a utilização de técnicas laboratoriais ocorra conforme recomendações dos fabricantes, com base científica comprovada;
- Desenvolvimento, manutenção e revisão de políticas para TLR em conjunto com o comitê de TLR;
- Elaborar relatórios para a instituição e para o comitê visando monitorar o uso e o controle de qualidade dos sistemas de TLR;
- Atuar como profissional responsável nas auditorias interna e externa pelos procedimentos de TLR dentro da instituição;
- Garantia de conformidade com as diretrizes de TLR na instituição;
- Garantia de manutenção de registros para todos os dispositivos de TLR;
- Elaboração de especificações técnicas, teste, avaliação e compra dos equipamentos de TLR;
- Assistência no processamento de dados de estatística e laboratoriais para uso dentro do departamento;
- Atualização do registro de todos os equipamentos de TLR;
- Análises de custo-benefício;
- Facilitar a expansão do TLR dentro da instituição;
- Contribuir para o programa de uso racional dos exames, gerenciando a utilização dos testes laboratoriais em sua área;
- Prover recursos junto à direção para o bom desempenho das atividades planejadas;
- Autorizar a introdução de novos analitos no perfil de exames em TLR;

- Orientar o processo de implementação de novos dispositivos de TLR;
- Gerenciar a instalação de novos dispositivos na instituição;
- Coordenar as atividades dos colaboradores visando à minimização dos impactos e riscos ao meio ambiente.

Controle da qualidade:

- Garantir um desempenho adequado no controle da qualidade dos equipamentos de TLR monitorando continuamente as atividades relacionadas à qualidade, de acordo com a política de TLR da instituição;
- Responsabilidade de monitoramento e manutenção do controle de qualidade interno e procedimentos de avaliação da qualidade externa para TLR.

Programa de treinamento e desenvolvimento dos colaboradores:

- Coordenar o programa de treinamento contínuo de toda a equipe envolvida nos procedimentos de TLR na instituição;
- Desenvolver um programa de formação a todos os grupos da equipe clínica e de suporte, incluindo médicos, enfermeiros, analistas de laboratório e outros profissionais capacitados e habilitados a realizar exames utilizando TLR;
- Manter a competência da equipe habilitando e renovando anualmente a habilitação de todos os profissionais envolvidos na execução do TLR na instituição;
- Estimular a equipe técnica a se relacionar adequadamente com o corpo clínico, pesquisadores, administradores, clientes internos, clientes externos e fornecedores.

Atividades administrativas:

- Atuar em conjunto com o grupo de tecnologia da informação da instituição para garantir a integridade da transmissão dos dados para o laboratório central;
- Apresentar as necessidades de tecnologia da informação;
- Atuar como profissional responsável e de apoio nos assuntos relacionados ao TLR dentro da instituição;
- Gerenciamento das não conformidades e erros cometidos pelos usuários do TLR;
- Atuar junto ao grupo responsável pelo gerenciamento de risco para garantir a conformidade com as diretrizes e políticas de TLR institucional;
- Discutir questões sobre TLR em reuniões com a diretoria;
- Dar suporte ao comitê de TLR conferindo relatórios e documentos para reuniões, como eventos adversos e relatórios de auditoria;
- Gerenciar a manutenção, a integridade dos dispositivos de TLR e dos reagentes, além do controle de estoques e peças de reposição.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA E RECOMENDADA

- ANDRIOLO A, CARRAZA FR. Diagnóstico laboratorial em pediatria. 2. ed. São Paulo: Sarvier; 2007.
- ASTRUP PB, SEVERINGHAUS JW. Blood gas transport and analysis. In: West JB, editor. Respiratory physiology: people and ideas. New York: Oxford University Press; 2000.
- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). Blood gas and pH analysis and related measurements; approved guideline, second edition. CLSI document C46-A2, vol. 29, n. 8 (Replaces C46-A, vol. 21, n. 14). Wayne, Pennsylvania: CLSI; 2009.
- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). Ionized calcium determinations: pre-collection variables, specimen choice, collection, and handling; approved guideline, second edition. CLSI document H31-A2, vol. 21, n. 10 (replaces C31-A, vol. 15, n. 20). Wayne, Pennsylvania: CLSI; 2001.
- KROGH A. On mechanism of the gas-exchange in the lungs. Scand Arch Physiol. 1910;23:248-78.
- PRICE CP, ST JOHN A, CRICKA LL. Point-of-care testing. Needs, opportunity and innovation. 3. ed. Washington: AACC Press; 2010.
- PRICE CP, ST JOHN A. Point-of-care testing for managers and policymakers from rapid testing to better outcomes. Washington: AACC Press; 2006.
- ROCHE. Descrição do cargo – Coordenador de point-of-care (POCC). Versão 1.0/Set 2012.
- ROUGHTON FJW, SEVERINGHAUS JW. Accurate determination of O₂ dissociation curve of human blood above 98,7% saturation with data on O₂ solubility in unmodified human blood from 0° to 37°C. J Appl Physiol. 1973;35:861-9.
- SCHINDLER EI, BROWN SM, SCOTT MG. Electrolytes and blood gases. In: Rifai N, Horvath AR, Wittwer CT. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 6. ed. St. Louis: Elsevier; 2018. p.604-25.
- SEVERINGHAUS JW, ASTRUP PB, MURRAY JF. Blood gas analysis and critical care medicine. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:S114-22.
- SEVERINGHAUS JW, ASTRUP PB. History of blood gases acids and bases. Copenhagen: Munksgaard; 1987.
- SEVERINGHAUS JW. Simple, accurate equations for human blood O₂ dissociation computations. J Appl Physiol. 1979;46:599-602.
- SEVERINGHAUS JW. The invention and development of blood gas analysis apparatus. Anesthesiology. 2002;97:253-6.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL (SBPC/ML). Diretriz para a Gestão e Garantia da Qualidade de Testes Laboratoriais Remotos (TLR) da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). 2. ed. Barueri: Manole; 2016. Disponível em: <<http://www.bibliotecasbpc.org.br/index.php?P=4&C=0.2>>. Acesso em: 01 mai. 2019.
- TOFFALETTI JG. Blood gases and electrolytes. 2. ed. Washington: AACC Press; 2009.

15 Inovação em Teste Laboratorial Remoto

15.7 Toxicologia clínica

Alvaro Pulchinelli Jr.

INTRODUÇÃO

As intoxicações por substâncias químicas apresentam sinais e sintomas comuns, o que permite que sejam agrupadas didaticamente em “síndromes”, grupos de sinais e sintomas, caracterizados como síndromes tóxicas que estão listadas a seguir:

- Síndrome anticolinérgica: compreende sinais como midríase, visão turva, febre, pele seca, diminuição do peristaltismo intestinal (íleo), retenção urinária, taquicardia, hipertensão, agitação psicomotora, psicose, coma, convulsões e mioclonias;
- Síndrome colinérgica: o paciente pode apresentar sialorreia, lacrimejamento, incontinência urinária, diarreia, cólicas, vômitos, fraqueza muscular, aumento da secreção brônquica, bradicardia e miose;
- Síndrome beta-adrenérgica: caracteriza-se pela presença de taquicardia, hipertensão e tremores;
- Síndrome alfa-adrenérgica: o paciente pode apresentar sinais como hipertensão, bradicardia e midríase;
- Síndrome beta e alfa-adrenérgica: algumas substâncias podem atuar nos dois receptores, produzindo uma miscelânea dos sinais descritos nas síndromes beta e alfa-adrenérgica, como hipertensão, taquicardia, midríase e ressecamento de mucosas;
- Síndrome sedativo-hipnótica: inclui sinais como sonolência variável e coma, confusão mental, fala “pastosa” e distúrbios respiratórios com apneia;
- Síndrome alucinógena: apresenta alucinações, psicoses, pânico, febre, midríase, hipertermia e sinestésias;
- Síndrome extrapiramidal: paciente apresentando rigidez generalizada e tremores, opistótono, trismo, hiper-reflexia e coreoatetose;
- Síndrome narcótica: inclui alteração mental, respiração lenta, miose, bradicardia, hipotensão, hipotermia e diminuição do peristaltismo intestinal;
- Síndrome da serotoninérgica: caracterizada por irritabilidade, hiper-reflexia, diarreia, sudorese, hiperemia, febre, trismo, tremores e mioclonias;

- Síndrome epileptogênica: o paciente pode apresentar hipertermia, hiper-reflexia, tremores e convulsões;
- Síndrome por solventes: caracteriza-se por letargia, confusão, cefaleia, inquietação, incoordenação e despersonalização;
- Síndrome da desacoplação da fosforilação oxidativa: apresenta sinais como hipertermia, taquicardia e acidose metabólica.

TESTES LABORATORIAIS REMOTOS EM TOXICOLOGIA

O “diagnóstico” toxicológico é uma preocupação atual e o uso de testes laboratoriais remotos passa a ser interessante. Dispositivos portáteis, que dispensam grandes estruturas, podem ser uma alternativa viável.

Indicações de uso

O uso abusivo de substâncias é responsável por até 50% das entradas nos serviços de emergência nos Estados Unidos. Testes de rápida execução auxiliam os médicos com resultados precisos para avaliar e gerir estes pacientes. Testes de drogas de abuso podem ser utilizados em clínicas especializadas em tratamento da dor para avaliar a evolução da terapêutica e detectar uso inadequado ou abusivo. Clínicas de desintoxicação, especializadas em acompanhamentos de usuários crônicos, também podem se beneficiar desses dispositivos.

Tipos de amostras

A urina é a amostra de escolha para a maioria dos dispositivos. A janela de detecção geralmente é de 2 a 3 dias. O volume necessário pode variar de algumas gotas a 30 mL, dependendo do dispositivo.

Para os testes de drogas de abuso, a urina tornou-se o material preferido, pois as drogas mais comuns podem ser detectadas por períodos mais longos do que no sangue. Além disso, a coleta de urina não exige flebotomia e é uma amostra estável. Isso facilita a triagem para drogas de abuso realizada no local de trabalho para avaliar potenciais empregados e funcionários que executam trabalhos perigosos ou atividades que podem afetar a segurança pública.

Uma consideração para o teste de urina é que, quando esta se encontra visualmente turva ou contendo sedimento, pode exigir pré-centrifugação para evitar resultados falsos negativos. Além disso, os médicos devem estar cientes das técnicas de adulteração e possíveis variações pré-analíticas, como aquelas envolvendo variações de pH, da gravidade específica, do aroma e da aparência. Tais achados são indícios que podem sugerir tentativa de adulteração da urina.

Uma limitação séria do *screening* de drogas na urina, usando-se o teste laboratorial remoto (TLR), é que o menu de testes é limitado a algumas poucas drogas de abuso.

Fluido oral (saliva) é fácil de coletar, não invasivo, e é improvável que seja adulterado. O teste de saliva ainda evita o constrangimento de observar os pacientes que fornecem uma amostra de urina. Isso é particularmente importante se um observador do gênero adequado não está disponível para testemunhar a coleta.

As drogas-mãe, e não seus metabólitos, estão presentes na saliva e a janela de detecção é diferente daquela para a urina. Por essa razão, as drogas podem ser detectadas mais cedo na saliva do que na urina. Assim, os resultados obtidos a partir de saliva podem refletir melhor o comprometimento atual do paciente.

Vários dispositivos de coleta de saliva estão disponíveis no mercado e, *a priori*, não há diferença entre eles quanto ao desempenho.

Porém, testes com base em saliva têm várias desvantagens. O rastreamento de drogas na saliva pode ser analiticamente difícil porque os analitos estão presentes em concentrações mais baixas e os volumes de amostra são menores. Por exemplo, o fluido oral é um espécime pobre para a detecção de canabinoides. Há também os efeitos da contaminação oral e do pH que poderiam influenciar os resultados do teste na saliva, portanto as variáveis pré-analíticas devem ser cuidadosamente consideradas. Em alguns casos, pacientes que abusam de estimulantes como anfetaminas ou *ecstasy*, podem não serem capazes de fornecer uma amostra adequada. Finalmente, há pouca informação sobre interferências vistas em testes com base em saliva. A Tabela 1 compara estas amostras, resumindo suas diferenças.

TABELA 1 Comparação entre amostras de saliva e urina

Parâmetro	Saliva	Urina
Coleta	Não invasiva	Fere privacidade
Analito principal	Droga-mãe	Metabólito
Concentração do analito	Baixa	Moderada a alta
Problemas potenciais	Contaminação oral	Tentativa de adulteração
Influência do pH	Sim	Sim

Desempenho analítico

Cada classe de droga tem suas particularidades. Quando pensamos em pesquisar uma classe de droga única, como cocaína ou maconha, o teste deve ser dimensionado para a pesquisa da droga-mãe e alguns poucos metabólitos mais representativos. Ficando no exemplo da cocaína, além de esta (cocaína) ser passível de detecção pelo teste, o dispositivo também pode detectar ecgonina e benzilecgonina. Para facilitar a organização destas limitações, resumimos as orientações para cocaína, maconha, opiáceos/opioides e anfetaminas (Quadros 1 a 4).

QUADRO 1 Testes para cocaína: especificidade alta

Testes de cocaína reagem principalmente com a cocaína e seu principal metabólito, a benzoilecgonina

Estes testes têm baixa reatividade cruzada com outras substâncias

Muito específicos na predição do uso de cocaína

A urina do paciente pode acusar positivo por até 2 a 3 dias

Não há semelhança estrutural da benzoilecgonina e cocaína com outras “caínas”

Reações cruzadas são pouco prováveis

Um resultado positivo, na ausência de uma explicação médica, deve ser interpretado como uso deliberado

Armadilhas nas dosagens de cocaína

Não têm sido raros, mas são documentados casos de testes positivos por ingestão de chá feito das folhas de coca

Os pacientes devem ser aconselhados a não usar o chá de coca

Os produtos contendo cocaína e/ou relacionados com metabólitos são ilegais de acordo com a Drug Enforcement Administration e a Food and Drug Administration dos Estados Unidos

QUADRO 2 Testes para THC (maconha): especificidade moderada

Confiabilidade razoável

Resultado positivo: Marinol® para o controle de náuseas, vômitos e estimulante de apetite

Resultado falso-positivo: pantoprazol

Cuidado com pacientes que usam produtos à base de cânhamo: óleo, sementes, fibras

Armadilhas nas dosagens de maconha

Inalação passiva:

- Condições extremas (p. ex., é possível bafejar na face de um indivíduo e levá-lo a tornar-se positivo para maconha). No entanto, não ocorre sem o conhecimento do paciente
- Maconha medicinal

QUADRO 3 Armadilhas nas dosagens de drogas opioides: cuidados necessários

Testes de opiáceos são muito responsivos para morfina e codeína e não distinguem a substância que está presente

Mostram baixa sensibilidade para os opioides semissintéticos/sintéticos, como oxicodona

Uma resposta negativa não exclui o uso de oxicodona ou metadona

Reação cruzada com compostos estruturalmente não relacionados com o composto de padronização:

- Antibióticos: quinolonas (p. ex., levofloxacino, ofloxacino) podem causar resultados falso-positivos para opiáceos por imunoenaios comuns, apesar da não similaridade óbvia estrutural com morfina
-

A detecção de uma droga particular, por um imunoensaio de classe de droga, depende de:

- Semelhança estrutural do fármaco ou de seus metabólitos com o composto utilizado para a normalização
 - Concentração da droga/metabólito, em comparação com o composto de padronização
 - A capacidade de imunoenaios para a detecção de opioides sintéticos ou semissintéticos, como metadona ou oxicodona, varia entre os ensaios em decorrência de diferentes padrões de reatividade cruzada
-

Metadona, embora um opioide, não desencadeia um resultado positivo de imunoensaio para opioides, a menos que em teste específico para metadona

No caso de oxicodona, mesmo grandes concentrações na urina podem não ser detectadas

QUADRO 4 Armadilhas nas dosagens de anfetaminas de baixa especificidade

- Testes de anfetamina/metanfetamina têm alta incidência de reação cruzada
 - Detectam outras aminas simpaticomiméticas, como efedrina e pseudoefedrina
 - Os testes não são preditivos para anfetamina/metanfetamina
 - Podem ser necessários mais testes
-

Resultados positivos podem ser um desafio em razão das semelhanças estruturais:

- Muitas prescrições e produtos de venda livre, incluindo componentes da dieta, descongestionantes e certas drogas utilizadas no tratamento da doença de Parkinson
 - Conhecimento de fontes potenciais de anfetaminas e metanfetaminas pode evitar má interpretação dos resultados
-

Interpretação e registro dos resultados

A interpretação dos resultados e sua documentação são importantes. Ao contrário das plataformas automatizadas, neste tipo de teste, a maioria dos passos é operador-dependente, incluindo a aplicação de amostra, o tempo de reação e a interpretação visual de um ponto final.

A leitura dos resultados é visual, o que dificulta avaliações e comparações, sendo prejudicada a análise da variabilidade tanto inter como intraobservador. A maior parte dos dispositivos é multianalito, e a leitura atenta dos resultados evita erros de laudo e de transcrição.

São dispositivos não interfaceáveis que levam a problemas com o gerenciamento de dados. Dependendo do desenho do processo de coleta, leitura e análise, o tempo economizado pode ser perdido na transcrição, registro e disponibilização dos resultados.

Os resultados de relatórios devem trazer maior quantidade de informações. A precisão e a confiabilidade dos testes remotos para drogas de abuso podem ser melhoradas por meio do fornecimento de comentários interpretativos para ilustrar diferenças na sensibilidade e especificidade do teste e facilitar sua interpretação. Captura da imagem do resultado mostrado pelo dispositivo e sua liberação no laudo pode ser uma alternativa a mais na facilitação de sua compreensão.

Aspectos éticos e legais

Em processos de coleta de exame, por exigência de norma legal, muitas vezes é exigida a coleta sob procedimentos de cadeia de custódia. A cadeia de custódia é constituída de um conjunto de procedimentos que visam manter a integridade e a inviolabilidade da amostra durante todo seu processo de análise. Começa na coleta e termina na liberação dos laudos e armazenamento de dados. Os dispositivos de testes remotos podem ser usados dentro de um procedimento sob cadeia de custódia.

Uma questão importante é que esteja bem claro o objetivo do exame: avaliação com finalidade pericial ou clínica. Se nosso objetivo é somente clínico no acompanhamento de pacientes, os procedimentos de cadeia de custódia podem ser dispensados.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA E RECOMENDADA

- DART RC, GOLDFRANK LR, CHYKA PA. Combined evidence-based literature analysis and consensus guidelines for stocking of emergency antidote in the united states. *Ann Emerg Med.* 2000;36(2):126-32.
- DE LA TORRE R, DOMINGO-SALVANY A, BADIA R, GONZÁLEZ G, MCFARLANE D, SAN L ET AL. Clinical evaluation of the Triage analytic device for drugs-of-abuse testing. *Clin Chem.* 1996;42(9):1433-8.
- GEORGE S, BRAITHWAITE RA. Use of on-site testing for drugs of abuse. *Clin Chem.* 2002;48(10):1639-46.
- GOLDFRANK LR. Goldfrank's toxicologic emergencies. 8. ed. Nova York: McGraw-Hill; 2006.

- GRAFF S. Intoxicações exógenas. In: Sociedade Brasileira de Clínica Médica, org. Programa de Atualização em Medicina de Urgência (PROURGEN). Sistema de Educação Médica Continuada à Distância. Porto Alegre: Artmed/Panamericana; 2008. p.89-135.
- GRAFF S. Noções de toxicologia clínica. In: Prado C, Ramos J, Valle R, eds. Atualização terapêutica. São Paulo: Artes Médicas; 2007.
- HALLER CA, STONE J, BURKE V, BRANCH J, CHEN K, GROSS S. Comparison of an automated and point-of-care immunoassay to GC-MS for urine oxycodone testing in the clinical laboratory. *J Anal Toxicol.* 2006;30(2):106-11.
- HEIT HA, GOURLAY DL. Urine drug testing in pain medicine. *J Pain Symptom Manage.* 2004;27(3):260-7.
- HICKS JM, HAECKEL R, PRICE CP, LEWANDROWSKI K, WU AH. Recommendations and opinions for the use of point-of-care testing for hospitals and primary care: summary of a 1999 symposium. *Clin Chim Acta.* 2001;303(1-2):1-17.
- HICKS JM. Point-of-care testing: Is it a must in pediatrics? *Clin Biochem.* 2011;44(7):516-7.
- HOLM-HANSEN C, TONG G, DAVIS C, ABRAMS WR, MALAMUD D. Comparison of oral fluid collectors for use in a rapid point-of-care diagnostic device. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2004 Sep;11(5):909-12.
- LEINO A, LOO BM. Comparison of three commercial tests for buprenorphine screening in urine. *Ann Clin Biochem.* 2007;44(Pt 6):563-5.
- LEINO A, SAARIMIES J, GRONHOLM M, LILLSUNDE P. Comparison of eight commercial on-site screening devices for drugs-of-abuse testing. *Scand J Clin Lab Invest.* 2001;61(4):325-31.
- LEWANDROWSKI K, FLOOD J, FINN C, TANNOUS B, FARRIS AB, BENZER TI ET AL. Implementation of point-of-care rapid urine testing for drugs of abuse in the emergency department of an academic medical center: impact on test utilization and ED length of stay. *Am J Clin Pathol.* 2008;129(5):796-801.
- LOPES AC, GRAFF S. Fundamentos da toxicologia clínica. São Paulo: Atheneu; 2006.
- MANCHIKANTI L, ATLURI S, TRESKOT AM, GIORDANO J. Monitoring opioid adherence in chronic pain patients: Tools, techniques and utility. *Pain Physician.* 2008 Mar;11(2 Suppl):S155-80.
- MANCHIKANTI L, MALLA Y, WARGO BW, CASH KA, PAMPATI V, DAMRON KS ET AL. Protocol for accuracy of point of care (POC) or in-office urine drug testing (immunoassay) in chronic pain patients: a prospective analysis of immunoassay and liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS). *Pain Physician.* 2010 Jan-Feb;13(1):E1-E22.
- MASTROVITCH TA, BITHONEY WG, DEBARI VA, NINA AG. Point-of-care testing for drugs of abuse in an urban emergency department. *Ann Clin Lab Sci.* 2002;32(4):383-6.
- MELANSON SEF. Drug-of-abuse testing at the point of care. *Clin Lab Med.* 2009;29:503-9.
- MOKLESHI B, LEIKEN JB, MURRAY P. Adult toxicology in critical care – Part I: General approach to the intoxicated patient. *Chest.* 2003;23:577-92.
- MOKLESHI B, LEIKEN JB, MURRAY P. Adult toxicology in critical care – Part II: Specific poisonings. *Chest.* 2003;123:897-922.
- MOODY DE, FANG WB, ANDRENYAK DM, MONTI KM, JONES C. A comparative evaluation of the instant-view 5-panel test card with OnTrak TesTcup Pro 5: comparison with gas chromatography-mass spectrometry. *J Anal Toxicol.* 2006;30(1):50-6.

- PHILLIPS JE, BOGEMA S, FU P, FU P, FURMAGA W, WU AH, ZIC V ET AL. Signify ER Drug Screen Test evaluation: comparison to Triage Drug of Abuse Panel plus tricyclic antidepressants. *Clin Chem Acta*. 2003;328(1-2):31-8.
- PIL K, VERSTRAETE A. Current developments in drug testing in oral fluid. *Ther Drug Monit*. 2008;30(2):196-202.
- POKLIS A, POKLIS JL, TARNAI LD, BACKER RC. Evaluation of the Triage PPY on-site testing device for the detection of dextropropoxyphene in urine. *J Anal Toxicol*. 2004;28(6):485-8.
- SCHWARTZ JG, HURD IL, CARNAHAN JJ. Determination of tricyclic antidepressants for ED analysis. *Am J Emerg Med*. 1994;12(5):513-6.
- SILVA OA, YONAMINE M. Drug abuse among workers in Brazilian regions. *Rev Saúde Pública*. 2004;38(4).
- TAYLOR EH, OERTLI EH, WOLFGANG JW, MUELLER E. Accuracy of five on-site immunoassay drugs-of-abuse testing devices. *J Anal Toxicol*. 1999;23(2):119-24.
- TAYLOR EH, PIZZO P. Evaluation of the Drug Check 9 on-site immunoassay test cup according to a standard method validation protocol. *J Anal Toxicol*. 2004;28(3):190-7.
- TOMASZEWSKI C, RUNGE J, GIBBS M, COLUCCIELLO S, PRICE M. Evaluation of a rapid bedside toxicology screen in patients suspected of drug toxicity. *J Emerg Med*. 2005;28(4):389-94.
- TRESCOT AM, BOSWELL MV, ATLURI SL, HANSEN HC, DEER TR, ABDI S ET AL. Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain. *Pain Physician*. 2006;9(1):1-39.
- VALENTINE JL, KOMOROSKI EM. Use of a visual panel detection method for drugs of abuse: clinical and laboratory experience with children and adolescents. *J Pediatr*. 1995;126:135-40.
- WATSON I, BERTHOLF R, HAMMETT-STABLER C. *Drugs and ethanol*. Washington (DC): National Academy of Clinical Biochemistry; 2006.
- WATSON I. *Clinical drug testing at the point of care*. 2. ed. Washington (DC): AACCC Press; 2004.
- WATSON W, LITOVITZ T, KLEIN-SCHWARTZ W, RODGERS G, YOUNISS J, REID N ET AL. 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med*. 2004;22(5):335-404.
- WU AH, MCKAY C, BROUSSARD LA, HOFFMAN RS, KWONG TC, MOYER TP ET AL. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: recommendations for the use of laboratory tests to support poisoned patients who present to the emergency department. *Clin Chem*. 2003;49(3):357-79.
- WU AH, WONG SS, JOHNSON KG, CALLIES J, SHU DX, DUNN WE ET AL. Evaluation of the triage system for emergency drugs-of-abuse testing in urine. *J Anal Toxicol*. 1993;17(4):241-5.
- YANG JM, LEWANDROWSKI KB. Urine drugs of abuse testing at the point-of-care: clinical interpretation and programmatic considerations with specific reference to the Syva Rapid Test (SRT). *Clin Chim Acta*. 2001;307(1-2):27-32.
- ZHANG Y, KWONG TC. Utilization management in toxicology. *Clin Chim Acta*. 2014 Jan 1;427:158-66.

16 Aplicação da espectrometria de massas no laboratório clínico

16.1 Monitoração terapêutica de drogas imunossupressoras por espectrometria de massas

Paschoalina Romano, Pêrsio de Almeida Rezende Ebner,
Nilo José Coelho Duarte

INTRODUÇÃO

A cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas sequencial (LC-MS/MS) é o método padrão-ouro para a dosagem de fármacos. Tem especial importância quando a análise de drogas por outros métodos diagnósticos não está disponível. A análise quantitativa de drogas imunossupressoras é um exemplo de drogas que podem ser analisadas para acompanhamento terapêutico de pacientes transplantados ou com doenças autoimunes.

As drogas imunossupressoras mais utilizadas atualmente são: tacrolimo, ciclosporina, sirolimo, everolimo, ácido micofenólico (princípio ativo do micofenolato mofetil e micofenolato sódico com revestimento gastrorresistente), metotrexato e azatioprina.

As vantagens da LC-MS/MS como técnica analítica incluem altas sensibilidade e especificidade, possibilidade de medir simultaneamente múltiplos analitos e a capacidade de avaliar a especificidade da análise em cada amostra. Esses métodos analíticos devem ser extensivamente validados para utilização na prática diagnóstica de rotina e aplicação em estudos clínicos e epidemiológicos, já que em sua grande maioria são considerados métodos desenvolvidos no próprio laboratório (*in house*).

A química clínica tornou-se um campo da ciência no final do século XVIII. Muitas descobertas e desenvolvimentos fundamentais foram feitos durante os últimos dois séculos, o que permitiu o uso da química analítica para detectar doenças, e como resultado os laboratórios clínicos tornaram-se uma parte essencial da prática da medicina. Estima-se que o teste de laboratório médico desempenhe um papel significativo em 60 a 70% de todas as decisões relacionadas ao estabelecimento de diagnósticos de pacientes e na seleção e monitoramento de tratamentos. Em parte, isso está relacionado ao fato de que muitas doenças têm uma apresentação clínica semelhante, e os testes geralmente ajudam a diferenciar entre as doenças e levam a tratamentos mais eficientes e melhores resultados. Outro ponto relevante,

principalmente quando se fala de drogas imunossupressoras, é a garantia de adesão do paciente ao tratamento.

Laboratórios clínicos modernos usam diversas técnicas e instrumentações que variam em confiabilidade e especificidade. A introdução da espectrometria de massas sequencial em laboratórios clínicos provou ser uma das técnicas analíticas mais específicas disponíveis para diagnósticos clínicos.

Aplicações clínicas de espectrometria de massas sequencial podem ser subdivididas em dois grupos: triagem e análise de concentrações-alvo (quantitativas). Os métodos de triagem qualitativos podem detectar múltiplos marcadores de doenças, fármacos ou toxinas (para doenças metabólicas ou análises toxicológicas). Nas análises quantitativas, o foco é a quantificação precisa e exata, com a garantia da identidade correta da molécula.

Em todas as aplicações analíticas, a precisão da medição é importante. Os erros encontrados nos diagnósticos clínicos são especialmente caros em comparação com outros campos, porque podem levar a um diagnóstico incorreto, lesões ao paciente e até mesmo à perda da vida. Portanto, métodos altamente específicos são necessários para testes de diagnóstico clínico, e diretrizes rigorosas devem ser seguidas com relação ao controle de qualidade (CQ) e ao gerenciamento de variáveis pré-analíticas, analíticas e pós-analíticas.

Os desafios dos testes de diagnóstico clínico estão relacionados à complexidade das amostras biológicas, à grande diversidade de classes de moléculas presentes nas amostras, à variabilidade das matrizes de amostras entre os indivíduos e às concentrações do analito na amostra. As concentrações baixas de algumas drogas levam à necessidade de equipamentos sensíveis e específicos.

MÉTODOS DE LC-MS/MS

A principal característica do detector de massas é a capacidade de reconhecer íons pela razão massa (m)/carga (z). Moléculas devem ser ionizáveis por aquisição ou perda de prótons, o que ocorre em diferentes tipos de fontes de ionização.

Um dos métodos para ionizar as moléculas é a ionização por elétrons (EI, do inglês *electron ionization*), em que um feixe de elétrons de alta energia é emitido a partir de um filamento aquecido e colide com as moléculas do analito. Na colisão, um ou mais elétrons são retirados das moléculas criando cátions. A energia transmitida para a amostra durante o processo é alta e pode levar a uma grande quantidade de fragmentações do íon molecular. A principal desvantagem da EI é que as amostras devem ser relativamente voláteis, impedindo assim a análise de compostos de alto peso molecular.

O trabalho publicado por John Fenn et al. em 1989¹ revolucionou o campo de estudo da espectrometria de massas ao relatar uma nova técnica de ionização que

opera à pressão atmosférica, a fonte de ionização *electrospray* (ESI, do inglês *electrospray ionization*), na qual os íons são formados fora do espectrômetro de massas. A amostra é diluída em um solvente volátil, em meio ácido ou básico, e as moléculas do analito são protonadas (modo positivo) ou desprotonadas (modo negativo). Os íons também podem ser observados na forma de adutos, por exemplo, com adição de acetato ou formiato de amônia, presentes nas fases móveis, formando cátions ou ânions. O processo de ionização por *electrospray* ocorre basicamente em três etapas: a nebulização da solução contendo a amostra em gotículas carregadas produzidas diretamente pela aplicação de voltagem no capilar; a liberação de íons a partir das gotículas; e o transporte dos íons da região de pressão atmosférica da fonte de ionização para a região de alto vácuo do analisador.

Os íons na fase líquida passam para a fase gasosa no tubo capilar, formando gotículas carregadas, e um spray que é direcionado para dentro da câmara de ionização. Um gás de secagem que pode ser o nitrogênio evapora as moléculas de solvente, as gotículas então se dividem, repetindo-se o processo até que os íons da amostra fiquem livres de todo o solvente. Os íons passarão por uma estrutura dentro do espectrômetro de massas chamada quadrupolo, que permitirá apenas a passagem do íon que possuir a relação m/z de interesse. Um segundo gás, denominado gás de colisão, fragmenta esses íons, permitindo a formação de um ou mais íons produtos. Esses íons produtos passarão por um novo quadrupolo que permitirá a passagem apenas dos produtos desejados. A detecção se dá pela relação m/z dos íons precursores e produtos, o que aumenta a especificidade do método.

A ESI permitiu o uso de moléculas não voláteis e de grande massa molecular. Como a amostra a ser analisada deve ser introduzida em uma solução, é possível o acoplamento da ESI e MS com técnicas de separação como na cromatografia líquida. A ESI é uma técnica de ionização branda, permitindo a análise da molécula intacta (sem ou com pouca fragmentação).

Outros métodos também foram descritos, como a ionização química (CI, do inglês *chemical ionization*), em que as moléculas da amostra colidem com as moléculas de um gás reagente pré-ionizado (metano, isobutano ou amônia). Com a colisão, algumas moléculas da amostra são ionizadas, como transferência de prótons ou elétrons e formação de adutos, sendo utilizada para amostras voláteis e de baixo peso molecular.

Também há técnicas de dessorção (DI, do inglês *desorption ionization*), espectrometria de massas de íon secundário (SIMS, do inglês *secondary ion mass spectrometry*), bombardeamento de átomos rápidos (FAB, do inglês *fast atom bombardment*) e ionização por dessorção a laser assistido por matriz (MALDI, do inglês *matrix-assisted laser desorption/ionization*). Na ionização por dessorção, a amostra analisada é dissolvida ou dispersa em uma matriz; em seguida, é emitido sobre

essa mistura um feixe de íons de alta energia (SIMS), um feixe de átomos neutros (FAB) ou feixe de fótons de alta intensidade. Na colisão com esses íons, átomos e fótons, algumas moléculas da amostra são ionizadas e expelidas da superfície, sendo aceleradas na direção do analisador.

Em todas essas tecnologias, o analisador de massas e o detector são mantidos sob alto vácuo, enquanto a fonte, em muitas técnicas de ionização, opera à pressão atmosférica (API, do inglês *atmospheric pressure ionization*).

Esses métodos de ionização são aplicáveis a todo tipo de molécula. Nas análises por espectrometria de massas, após a ionização da amostra, os íons são acelerados, por ação de um campo elétrico, em direção ao analisador de massas, onde são separados de acordo com as suas razões m/z . Os analisadores de massas se diferenciam por fornecerem altas exatidão e resolução.

O analisador de massas mais comum atualmente é o quadrupolo, sendo mais utilizado o triplo-quadrupolo. Esse analisador é composto por barras sólidas paralelas na direção do feixe de íons, uma voltagem de corrente contínua e uma radiofrequência (RF) são aplicadas às barras, gerando um campo oscilante entre as barras. A RF é então modificada para selecionar os íons de razão m/z desejada, para que esses íons passem livremente pelos quadrupolos em direção ao detector. Os demais íons de diferentes razões m/z sem interesse passam por uma oscilação instável, sendo atraídos para as barras e direcionados para descarte.

O analisador por “aprisionamento de íons” (IT, do inglês *ion trap*) possui dois eletrodos hiperbólicos terminais e um eletrodo em forma de anel. Uma corrente alternada e um potencial (RF) são aplicados entre esses dois eletrodos. Íons de razão m/z ficam aprisionados em uma mesma região, oscilando em trajetórias concêntricas; em seguida é feita uma varredura no potencial de RF, e os íons com valores de m/z crescentes que adquirem uma trajetória instável são ejetados rumo ao detector. Um analisador do tipo IT apresenta maior sensibilidade em relação ao quadrupolo linear, mas sua capacidade de resolução é também baixa.

O TOF (*time-of-flight*) é um analisador de massas por tempo de voo que possui resolução de massas na casa dos milhares e é muito utilizado no sequenciamento de peptídeos em análises de proteínas. Os analisadores Fourier-Transform Ion Cyclotron Resonance (FT-ICR) e Orbitrap são equipamentos considerados de altíssima resolução e exatidão. O mecanismo do FT-ICR tem base na trajetória circular de partículas carregadas sob a ação de um forte campo magnético, sendo muito utilizado na caracterização química de petróleo e seus derivados. O Orbitrap pode ser aplicado em diversas áreas, desde controle de drogas, análise de resíduos de água e seus contaminantes, alimentos, toxicologia, proteômica, lipidômica, metabolômica, genômica, transcriptômica e outras “ômicas”.

Em meados de 2004, surgiram as técnicas de ionização ambiente (AMS, do inglês *ambient mass spectrometry*), que possuem como principal característica a capacidade de formar íons em um ambiente externo ao espectrômetro de massas, utilizando amostras em seu estado natural, com pouco ou nenhum pré-tratamento. A principal vantagem da ionização ambiente é a possibilidade de realizar análises no local, com espectrômetros de massas portáteis, não sendo necessário o preparo de amostras.

Recentemente foi desenvolvida a ionização por *paper spray* (PS-MS), que possui características similares ao ESI. Essa técnica tem a capacidade de analisar amostras complexas, de baixas concentrações com poucas intervenções no preparo de amostras. Na PS-MS, um papel cromatográfico é cortado em formato triangular, sendo utilizado como substrato para a amostra. Após a adição da amostra, aplica-se uma diferença de potencial entre o papel e a entrada do equipamento formando um *spray* de gotículas do solvente contendo as moléculas ionizadas com acúmulo de cargas positivas ou negativas, na ponta do papel. A geração de íons na ionização por *paper spray* se dá pelo mesmo mecanismo do ESI. Pode ser usada para detectar amostras em matrizes complexas (desde pequenas moléculas orgânicas até grandes proteínas e polímeros).

Como descrito anteriormente, a maioria dos métodos de LC-MS para análise quantitativa utiliza a espectrometria de massas do tipo triplo quadrupolo (MS/MS). Os dados coletados durante a análise LC-MS/MS contêm três dimensões: tempo de retenção, m/z do íon precursor e m/z dos íons do produto. As massas do precursor e os íons do produto representam propriedades fundamentais das moléculas: seu peso molecular e estrutura. A confiança nessas propriedades fundamentais é a base para o alto grau de especificidade analítica da LC-MS/MS.

A análise quantitativa com detecção é tipicamente realizada no modo de monitoramento de reação múltipla (MRM), com ambos os analisadores de massa fixados na transmissão do precursor específico do composto e íons do produto. O modo de operação MRM é altamente seletivo e sensível porque os analisadores de massas transmitem apenas íons, característicos do analito em análise, e removem a maior parte do ruído químico (contaminação). A combinação de LC com MS/MS no modo MRM representa uma técnica que proporciona altas especificidade, seletividade e sensibilidade analítica, disponíveis nos laboratórios de diagnóstico clínico.

A sensibilidade e a rapidez das várias técnicas cromatográficas em bioanálises, segundo John Ayrton, aumentaram nos últimos anos com a evolução das técnicas analíticas. Em 1970, com a introdução do HPLC-UV, a capacidade de detecção era de 10 mcg/mL em corridas de 40 minutos. Em 1980, as técnicas de HPLC evoluíram com capacidade de detecção de até 500 ng/mL em corridas de 25 minutos e em 2007, com

a introdução de técnicas de LC-MS/MS, ocorreu o aumento da sensibilidade, com capacidade de detecção de até 100 ng/mL em corridas de até 5 minutos até chegar em técnicas de UPLC-MS/MS que têm capacidade de detecção de pg/mL em corridas de 1 minuto. Podemos observar a evolução quanto à sensibilidade e rapidez dos métodos, com melhora significativa a partir de 2007, com métodos mais rápidos e sensíveis para detectar compostos com concentrações muito baixas e utilizando alta pressão e baixo fluxo de solventes (UPLC-MS/MS), diminuindo o tempo das corridas analíticas.

PREPARAÇÃO DE AMOSTRA

A análise de amostras biológicas está relacionada à complexidade das matrizes. A preparação da amostra é importante para os métodos destinados ao uso para monitoração de drogas imunossupressoras e para melhorar a robustez e a especificidade dos métodos. A preparação de amostras geralmente se torna mais crítica quando são necessários limites de detecção baixos, ou quando substâncias potencialmente interferentes estão presentes nas amostras.

Na maioria dos métodos empregados, a limpeza da amostra é realizada por métodos que precipitam proteínas e fosfolipídios que podem causar supressão ou aumento da ionização da molécula, o que acarretaria quantificação inadequada da molécula de interesse (exemplos de precipitantes: sulfato de zinco, acetonitrila, metanol).

As análises por espectrometria de massas, como ESI, APCI (*atmospheric pressure chemical ionization*) e APPI (*atmospheric pressure photon ionization*), apresentam algumas limitações, como a aplicação de amostras em solução, o que demanda algumas etapas de preparo, como extração, preparo de soluções em solventes ultrapurios, ajuste do pH e uso de técnicas de separação.

Os métodos analíticos descritos utilizam preparação de amostras *on-line*, métodos automatizados (com menor risco de erros humanos), *off-line*, métodos manuais (com maior possibilidade de erros) e, em alguns casos, derivação analítica para melhorar a sensibilidade da extração, a especificidade e a utilidade clínica.

VALIDAÇÃO DE MÉTODOS (COM BASE EM ESPECTROMETRIA DE MASSAS)

A avaliação do desempenho aceitável dos métodos analíticos é necessária antes de sua utilização na prática clínica. As metas para as características de desempenho do método devem ser estabelecidas antes do desenvolvimento de um novo método. O desenvolvimento de métodos geralmente inclui uma otimização de todas as etapas individuais envolvidas na preparação da amostra, separação cromatográfica, ionização e detecção espectrométrica de massas, seguido de otimização de todo o

processo da análise, com a seleção do equipamento, reagentes, padrões e materiais de referência. A validação para testes diagnósticos, com base em espectrometria de massa, comumente inclui avaliação da precisão, sensibilidade, linearidade e especificidade analítica. O desenvolvimento e a validação permitem identificar fontes adicionais de imprecisão de LC-MS/MS, incluindo transformações de compostos que podem ocorrer dentro da fonte de íons em virtude da desintegração molecular, mesmo com ionização relativamente fraca. Isso é particularmente problemático para a análise de fármacos em que os conjugados de fase II, como os glucuronídeos e sulfatos, podem ser convertidos no composto original caso ocorra uma separação inadequada na cromatografia líquida, provocando a coeluição na fonte de íons. Isômeros e compostos isobáricos (isto é, compostos que têm a mesma massa, mas não estão estruturalmente relacionados) podem também contribuir para erros mesmo com a alta especificidade.

A reação cruzada entre os pares de íons produto-precursor SRM (do inglês *selected reaction monitoring*) selecionados, particularmente se as transições de massas compartilham uma massa iônica de produto comum, também deve ser reconhecida como uma fonte potencial de erro.

VANTAGENS E DESVANTAGENS DA ESPECTROMETRIA DE MASSAS NA MONITORAÇÃO TERAPÊUTICA DE IMUNOSSUPRESSORES

Uma das principais vantagens é a possibilidade de analisar várias drogas na mesma corrida analítica, utilizando as mesmas condições cromatográficas e solventes (aqui chamados de fases móveis) e diferenciar a droga de interesse dos seus metabólitos (que apresentam reação cruzada quando se utilizam métodos imunoenzimáticos), por se ligarem ao mesmo anticorpo monoclonal presente nesses métodos.

Outra vantagem é que a LC-MS/MS não sofre as interferências relatadas de biotina para os imunoenaios. As concentrações de biotina em amostras de sangue são muito baixas para causar interferência no teste. Contudo, o consumo de biotina como suplemento vitamínico ou como terapia utilizando altas doses pode causar interferência em imunoenaios. Foi relatado que 10 mg de suplemento de biotina é 333 vezes maior do que a dose diária recomendada de 0,03 mg, já sendo capaz de interferir em métodos de imunoenaiço, principalmente em hormônios e enzimas cardíacas.

Um dos maiores desafios da LC-MS/MS continua sendo a falta de padronização. Um estudo recente de Levine et al.² avaliou múltiplos centros que utilizam LC-MS/MS comparando-os com imunoenaios. Foi demonstrado que a precisão interlaboratorial para a análise de tacrolimo foi muito menor para os métodos de LC-MS/MS, com maior coeficiente de variação (CV de 11,4 a 18,7%) na comparação com

a quimioluminescência (CV de 3,9 a 9,5%). Esses resultados eram esperados, pois cada sistema de LC-MS/MS é diferente mesmo quando se utilizam conjuntos reagentes comerciais ou reagentes preparados *in house*, o que indica que os métodos de LC-MS/MS não são necessariamente superiores aos imunoenaios na ausência de padronização.

A implantação e o desenvolvimento de LC-MS/MS permitem o desenvolvimento de ensaios flexíveis para análise de drogas imunossupressoras, mas seu uso na maioria dos laboratórios clínicos é limitado, sendo necessária experiência técnica para operar esses sistemas complexos. Os técnicos devem ter treinamento extensivo que se estende por meses a anos para obter a competência apropriada para operar e manter esses instrumentos delicados.

Além disso, os sistemas de LC-MS/MS possuem requisitos de espaço significativos que podem aumentar o custo. A operação exige bombas de vácuo adicionais e um suprimento de gás nitrogênio limpo, muitas vezes fornecido por tanques pressurizados ou por um gerador de nitrogênio. Estes geram calor abundante e o uso de geradores de nitrogênio com um compressor de ar associado pode contribuir para uma poluição sonora substancial. A ventilação e a refrigeração do ambiente também devem ser adequadas. Solventes altamente tóxicos devem ter sistemas de expurgo adequados, para evitar a contaminação de usuários e do meio ambiente.

LC-MS/MS é a metodologia de escolha para a análise de novos fármacos, novos biomarcadores, proteômica e metabolômica, assim como a quantificação de imunossupressores intracelulares em linfócitos T e B, o que permite uma avaliação da farmacodinâmica desses fármacos, ou seja, sua ação nos sítios de ligação. Tudo isso pode trazer melhor monitoração do paciente, indo além da farmacocinética, que é a abordagem atual focada na absorção, metabolismo, distribuição e eliminação desses fármacos. Esses processos estão sujeitos a muitas variáveis, que podem ou não ocasionar erros na correlação entre a dose administrada e a concentração encontrada em plasma, soro ou sangue total.

A análise de pequenas moléculas com baixo peso molecular já vem sendo desenvolvida para fins de pesquisa de pacientes com doença de Alzheimer, para diagnóstico de demência neuroquímica em materiais nobres como o liquor. Estudos neurológicos são um campo promissor para a aplicação da LC-MS/MS, bem como o estudo de drogas neurolépticas e anticonvulsivantes.

Uma caneta conectada a um espectrômetro de massas e capaz de detectar um tecido canceroso em apenas dez segundos foi desenvolvida por pesquisadores da Universidade do Texas, que acreditam que a ferramenta poderá ser usada em cirurgias para remover o tumor de modo rápida, segura e precisa. A precisão para identificar os limites do câncer no tecido, aliás, é uma das principais vantagens do dispositivo. Outro avanço dessa tecnologia está ligado ao fato de que a caneta tem

resultados reprodutíveis e amostras com resultados promissores. Está sendo testada em diversos tipos de câncer no intraoperatório para remover com segurança apenas os tecidos comprometidos pelo câncer. O dispositivo já foi testado para câncer de cérebro, ovário, tireoide, mama e pulmão, e está começando a ser usado também nas pesquisas de tumor de pele.

A metodologia LC-MS/MS deve ser a escolha dos laboratórios clínicos em um futuro bastante próximo, com sua incorporação às linhas de automação preexistentes nos laboratórios, utilizando conjuntos reagentes, colunas cromatográficas, controles, padrões internos e calibradores comerciais dentro de um mesmo conjunto para reações específicas, que trarão maior eficiência, rapidez e padronização dos métodos.

REFERÊNCIAS

1. FENN JB, MANN M, MENG CK, WONG SF, WHITEHOUSE CM. Electrospray ionization for mass-spectrometry of large biomolecules. *Science*. 1989;246:64-71.
2. LEVINE DM, MAINE GT, ARMBRUSTER DA, MUSSELL C, BUCHHOLZ C, O'CONNOR G ET AL. The need for standardization of tacrolimus assays. *Clin Chem*. 2011;57:1739-47.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). Liquid chromatography-mass spectrometry methods; approved guideline. CLSI document C-62A. 2014;34(16).

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). Liquid chromatography-mass spectrometry in clinical laboratory: general principles and guidance; approved guideline, CLSI document C-50A. 2007;27(24).

DAVID-NETO E, AGENA F, RAMOS F, TRIBONI AHK, ROMANO P, DE ALMEIDA REZENDE EBNER P ET AL. Longitudinal pharmacokinetics of everolimus when combined with low-level of tacrolimus in elderly renal transplant recipients. *Transplantation*. 2017;101(9):2133-8.

DAVID-NETO E, ROMANO P, KAMADA TRIBONI AH, RAMOS F, AGENA F, ALMEIDA REZENDE EBNER P ET AL. Longitudinal pharmacokinetics of tacrolimus in elderly compared with younger recipients in the first 6 months after renal transplantation. *Transplantation*. 2017;101(6):1365-72.

DHARAN M. Total quality control in the clinical laboratory. St. Louis: Mosby; 1977.

ESPY RD, MULIADI AR, OUYANG Z, COOKS RG. Spray mechanism in paper spray ionization. *Int J Mass Spectrom*. 2012;167:325-7.

GROSS JH. Mass spectrometry: a textbook. New York: Springer; 2004. p.1-6.

HARRIS GA, GALHENA AS, FERNANDEZ FM. Ambient sampling/ionization mass spectrometry: applications and current trends. *Anal Chem*. 2011;83:4508-38.

HOFFMAN E, STROOBANT V. Mass spectrometry: principles and applications. 3. ed. Chichester: Wiley; 2007.

JOHN A. Quantitative drug analysis and pharmacokinetics make a synergistic partnership in a guide to effective method development in bioanalysis. Milford: Waters Corporation; 2008. p.3-8.

KEBARLE P, YEUNGHOW H. Electrospray ionization mass spectrometry in electrospray ionization mass spectrometry: fundamentals, instrumentation and applications. New York: John Wiley & Sons; 1997. p.12.

LIPPI G, GUIDI GC, MATTIUZZI C, PLEBANI M. Preanalytical variability: the dark side of the moon in laboratory testing. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(4):358-65.

LIU J, WANG H, MANICKE NE, LIN JM, COOKS RG, OUYANG Z. Development, characterization, and application of paper spray ionization. *Anal Chem.* 2010;82:2463-71.

MENDES ME, ROMANO P. Validação de sistemas analíticos. In: Oliveira CA, Mendes ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. vol.1. Rio de Janeiro: Control-Lab; 2010. p.39-63.

PAVIA DL. Introdução à espectroscopia. 4. ed. São Paulo: Cengage Learning; 2010. Cap. 4. Espectrometria de massa. Parte 2: Fragmentação e análise estrutural.

PLEBANI M, CARRARO P. Mistakes in a stat laboratory: types and frequency. *Clin Chem.* 1997;43(8):1348-51.

PRAMANIK BN, GANGULY AK, GROSS ML. Practical spectroscopy series. v.32, Applied electrospray mass spectrometry. New York: CRC Press; 2002.

ROMANO P, AGENA F, DE ALMEIDA REZENDE EBNER P, MASSAKAZU SUMITA N, KAMADA TRIBONI AH, RAMOS F ET AL. Longitudinal pharmacokinetics of mycophenolic acid in elderly renal transplant recipients compared to a younger control group: data from the nEverOld Trial. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2019;44(2):189-99.

ROMANO P, DA LUZ FERNANDES M, DE ALMEIDA REZENDE EBNER P, DUARTE DE OLIVEIRA N, MITSUE OKUDA L, AGENA F ET AL. UPLC-MS/MS assay validation for tacrolimus quantitative determination in peripheral blood T CD4+ and B CD19+ lymphocytes. *J Pharm Biomed Anal.* 2018;152:306-14.

ROMANO P, EBNER PAR. Monitoramento terapêutico de medicamentos. In: Andriolo A, Sumita NM. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML): fatores pré-analíticos e interferentes em ensaios laboratoriais. Barueri: Manole; 2018. p.386-407.

SHULTZ EK, ALIFERIS C, ARONSKY D. Clinical evaluation of methods. In: Ashwood ER, Burtis CA, Brun DE. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4.ed. New York: Saunders; 2005. p.409-24.

WESTON DJ. Ambient ionization mass spectrometry: current understanding of mechanistic theory; analytical performance and application areas. *Analyst.* 2010;135:661-8.

WITTE DL, VANNESS SA, ANGSTADT DS, PENNELL BJ. Errors, mistakes, blunders, outliers, or unacceptable results: how many? *Clin Chem.* 1997;43(8):1352-6.

ZHANG J, RECTOR J, LIN JQ, YOUNG JH, SANS M, KATTA N ET AL. Nondestructive tissue analysis for ex vivo and in vivo cancer diagnosis using a handheld mass spectrometry system. *Science Translational Medicine.* 2017;9:406-17.

16 Aplicação da espectrometria de massas no laboratório clínico

16.2 Aplicação da espectrometria de massas em toxicologia

Alvaro Pulchinelli Jr.

A TOXICOLOGIA TEM como objetivo estudar os efeitos adversos de substâncias químicas (xenobióticos) em organismos vivos. A toxicidade de um dado composto refere-se à sua capacidade de interromper algumas funções biológicas a um certo nível de organização biológica (isto é, célula, tecido ou órgão). Está relacionado com a amplitude e a duração da exposição e também com o grau de absorção da substância pelo organismo, sua distribuição, biotransformação e eliminação ou acumulação. Entender o mecanismo de um evento tóxico é uma tarefa desafiadora, especialmente no campo da pesquisa e desenvolvimento de medicamentos. De fato, a toxicidade de órgãos-alvo permanece uma questão de difícil manejo e a toxicidade idiossincrática por muitas vezes não é detectada antes de o medicamento estar no mercado.

Muitos modelos *in vitro*, de células e animais, são projetados para tratar desses problemas, mas podem não ser facilmente extrapolados para humanos. Os biomarcadores são úteis para prever um evento tóxico antes da ocorrência de eventos clínicos (biomarcadores de efeito precoce), para avaliar a gravidade do envenenamento (biomarcadores de efeito), e também para monitorar pacientes expostos (biomarcadores de exposição). Esse é outro desafio, porque a ocorrência de efeitos adversos tem múltiplas origens, incluindo interações do ambiente hospedeiro que são difíceis de serem capturadas usando abordagens convencionais para a descoberta de biomarcadores, as quais são focadas em aspectos bioquímicos e metabólicos limitados. Ao alcançar uma detecção global de eventos moleculares nos diferentes níveis da organização biológica, as abordagens ômicas podem fornecer respostas a essas questões, conforme enfatizado pelos estudos iniciais de prova de conceito em toxicogenômica, transcriptômica e proteômica.

A metabolômica, que permite rastrear interrupções homeostáticas e interações do ambiente de *host*, é de particular interesse nesse contexto.

Porém, muitos estudos são realizados utilizando diferentes plataformas analíticas, como cromatografia gasosa com espectrômetro de massa (GC/MS) e cromatografia líquida com espectrômetro de massa (LC/MS), a fim de maximizar

a cobertura de detecção de metabólitos. A maioria dos estudos tenta abordar a questão da toxicidade de órgãos e tem como objetivo encontrar alterações na concentração de metabólitos relacionados ao agente tóxico, ocorrendo antes das detecções clínicas ou histopatológicas e sendo mais específicos que os biomarcadores convencionais, como as enzimas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). ou bilirrubina para hepatotoxicidade, ou ureia e creatinina para nefrotoxicidade.

Uma das vantagens da metabolômica baseada em LC/MS é a possibilidade de detectar muitos metabólitos relacionados com xenobióticos, graças à sua alta sensibilidade.

Embora a urina seja o biofluido de escolha para a metabolômica (fácil de amostrar, simples de analisar e fornecer aos pesquisadores informações sobre metabólitos polares, incluindo metabólitos energéticos e xenometabólitos), informações complementares podem ser obtidas de outras amostras, como plasma, saliva ou cabelo.

O metaboloma, por sua vez, é caracterizado por uma grande diversidade de estruturas químicas, exigindo diversas plataformas analíticas para atingir sua ampla cobertura. O uso de LC-MS progrediu e é muito popular por ser versátil, sensível e trazer informações complementares sobre biomoléculas, como peptídeos e lipídios. Além disso, melhorias recentes na espectrometria de massa melhoraram a eficácia das abordagens globais, facilitando a identificação de metabólitos de interesse graças a medições de massa de alta resolução e precisão.

De um ponto de vista técnico, a metabolômica é a combinação de química analítica, estatística e ferramentas de bioinformática, usadas separadamente ou em conjunto para realizar: preparação de amostra; aquisição de impressões digitais metabólicas; detecção automática de íons; análises estatísticas; e identificação. No entanto, apesar das recentes melhorias tecnológicas e conceituais, a metabolômica ainda parece estar em sua infância e cada passo mencionado anteriormente é um gargalo em si. Como acelerar os estudos metabolômicos é, portanto, uma questão estimulante. Três grandes armadilhas devem ser destacadas: 1) questões analíticas, como a dificuldade de comparar experimentos um com o outro (desenvolvidos na aquisição de impressões digitais metabólicas usando sistemas LC/ESI-MS); 2) a quantidade de informações geradas por metabolômica; 3) a falta de biblioteca de espectros de massa projetados para estudos metabolômicos (isto é, uma fonte aberta central de espectros de massa adquiridos com vários instrumentos em diferentes laboratórios) que serão úteis na identificação de sinais discriminantes.

16 Aplicação da espectrometria de massas no laboratório clínico

16.3 Dosagens hormonais por espectrometria de massas

William Pedrosa de Lima

NAS ÚLTIMAS DUAS décadas, tem-se observado um crescente interesse da endocrinologia pelos testes realizados pela espectrometria de massas, particularmente, a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-MS/MS, do inglês *liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry*).

Tradicionalmente quantificados por imunoenaios, os hormônios esteroides têm sido cada vez mais dosados pela espectrometria de massas. Esse fato é tão relevante que um importante periódico na área da endocrinologia (*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*) chegou a publicar uma recomendação em 2013 estabelecendo que toda publicação cujo tema envolvesse a quantificação de esteroides, submetida ao jornal a partir de 2015, seria considerada tão somente se tal dosagem fosse realizada por métodos relacionados à espectrometria de massas. Contudo, um ano depois, essa posição foi reconsiderada.

A grande importância dada à espectrometria de massas é muito influenciada por sua percepção como ensaio altamente específico quando comparado aos imunoenaios, bem como ao perfil de combinar múltiplos mensurados em uma única corrida analítica. Circunstancialmente, diante da interrupção do fornecimento de algum *kit* de imunoensaio, o desenvolvimento da dosagem desse analito pela espectrometria de massas tornou-se atraente, fazendo com que essa técnica ganhasse ainda mais popularidade. Por fim, ensaios de espectrometria de massas permitem maior controle da variabilidade do teste ao longo do tempo, ao passo que os imunoenaios comerciais têm esse controle com base no fabricante (variação lote a lote).

Os imunoenaios foram criados no fim dos anos 1950. O uso de anticorpos para a mensuração de proteínas e pequenas moléculas em amostras clínicas mudou de forma dramática a propedêutica médica. Além disso, a grande evolução desses ensaios por meio da criação de *kits* comerciais, permitindo fabricação e comercialização em larga escala, bem como a geração de equipamentos cada vez mais rápidos, inclusive com a possibilidade de automação, tornaram esses métodos aplicáveis a um número crescente de laboratórios, reduzindo o custo de realização e melhorando a acessibilidade aos resultados. É indiscutível a contribuição dos

imunoensaios na endocrinologia. As dosagens quantitativas de hormônios, inicialmente realizadas por radioimunoensaio, rapidamente ganharam versões em ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISA) e, algum tempo depois, ensaios imunométricos com a utilização de partículas paramagnéticas, automação e detecção quimioluminescente (e suas versões).

Entretanto, as limitações dos diversos imunoensaios também são bem conhecidas e seu conhecimento abriu perspectivas reais para a exploração de vários testes a partir da espectrometria de massas:

- O surgimento de vários fabricantes e inúmeras plataformas de execução para cada mensurado criaram grande dificuldade de concordância entre os resultados;
- Interferências por autoanticorpos, como o anticorpo antitireoglobulina na dosagem da tireoglobulina, a interferência do complexo prolactina-imunoglobina (macroprolactina), entre outros;
- Interferências por anticorpos antirreagentes, como anticorpos heterófilos, anticorpos antirrutênio, anticorpos antiestreptavidina etc.;
- Interferências por agentes externos como a biotina nos ensaios que utilizam o sistema biotina-estreptavidina;
- Efeito gancho, menos observado nos ensaios mais atuais. Entretanto, permanece como possibilidade de interferência e alvo comum de questionamento de resultados.

O espectrômetro de massas possui uma fonte de ionização que provoca a conversão de componentes de uma amostra em íons. Em uma célula de colisão, os íons são fragmentados após colidirem com um gás em condições controladas. Os íons e fragmentos gerados são separados de acordo com sua relação massa/carga (m/z) para, em seguida, serem encaminhados para um detector em que há conversão da corrente de íons em sinais elétricos (Figura 1). Todos os componentes do espectrômetro de massas são operados sob condições de alto vácuo.

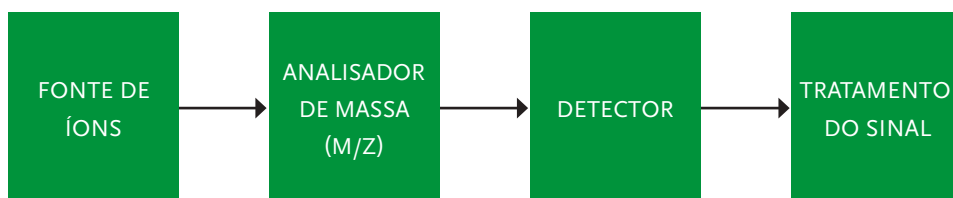


FIGURA 1 Estrutura básica de um espectrômetro de massas.

Para LC-MS/MS, temos a infusão da amostra no sistema formador de íons por meio de um sistema de HPLC (do inglês, *high-pressure liquid chromatography*). Uma fonte de ionização utilizada com frequência é o *eletrospray*. O analisador de massas pode ser utilizado em sequência, com separação dos íons, célula de colisão e separação dos fragmentos. Na detecção, há o tratamento específico do sinal com a conversão da corrente em sinal elétrico.

A LC-MS/MS poderia ser empregada com grande vantagem analítica quando comparada aos imunoensaios. A esperada especificidade desse ensaio é alcançada em três etapas. Inicialmente, com a utilização da cromatografia líquida, ocorre a separação dos componentes da amostra entre a fase sólida da coluna e a fase líquida. O segundo passo da separação utiliza o espectrômetro de massas para diferenciar as moléculas baseadas em suas relações de m/z . Quando posicionados em um campo elétrico, íons são direcionados por uma força constante e a aceleração de cada íon é inversamente proporcional a sua m/z . Os analisadores de massas conseguem selecionar apenas as partículas m/z de interesse. Outros componentes selecionados com m/z idênticos ao da molécula de interesse são submetidos a colisão com um gás para a geração de fragmentos ainda mais específicos que atingirão o detector, registrando um sinal. Quando um precursor específico (m/z) é selecionado no primeiro quadrupolo (analisador de massa) e um fragmento específico m/z é selecionado no terceiro quadrupolo, a combinação é chamada de transição. Quando múltiplas transições são simultaneamente analisadas durante uma eluição do HPLC, temos o monitoramento de reações múltiplas (MRM). Esse fato permite a mensuração simultânea de vários analitos. A inclusão de um isótopo estável marcado como padrão interno permite compensar possíveis erros durante todo o processo de análise. Isótopos estáveis estão disponíveis para vários hormônios.

A LC-MS/MS desempenha papel dos mais relevantes na dosagem de esteroides na endocrinologia. A similaridade estrutural entre os vários hormônios esteroides é conhecida há muito tempo como causa dos problemas de reação cruzada nos imunoensaios. Um exemplo clássico é a interferência do sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA) com o ensaio da testosterona. Ainda que imunoensaios apresentem resultados consistentes para alguns esteroides, a LC-MS/MS apresenta melhor desempenho em concentrações mais baixas, por exemplo para a dosagem da testosterona total. De uma maneira geral, a maior especificidade da LC-MS/MS é amplamente conhecida pelos endocrinologistas.

No entanto, algumas limitações ainda persistem para a análise dos esteroides mesmo na LC-MS/MS. Alguns esteroides têm a mesma massa e fragmento, proporcionando o mesmo produto iônico e causando interferência isobárica. Exemplos dessa interferência são observados entre cortisona e prednisolona, testosterona e epitestosterona, 17-hidroxiprogesterona e 11-desoxicorticosterona, 11-desoxicor-

tisol e 21-desoxicortisol e corticosterona. Nesses casos, atenção maior à cromatografia pode garantir maior resolução cromatográfica desses componentes. Entretanto, a diferenciação entre isômeros traz dificuldade maior para a discriminação por espectrometria de massas.

Outro importante aspecto a ser abordado ao analisar a aplicação da LC-MS/MS é a harmonização dos ensaios. Ainda que universalmente reconhecidos por sua alta especificidade, a diferença entre os ensaios, fruto de diferenças no preparo da amostra ou da utilização de analisadores diferentes, ainda acarreta, para alguns mensurados, maior variabilidade entre laboratórios. Uma iniciativa de sucesso, entretanto, deve ser ressaltada, qual seja, o recente esforço para harmonização do ensaio de vitamina D por meio da aplicação de material de referência em soro disponível pela US National Institute of Standards and Technology (SRM 972).

A dosagem das catecolaminas e seus derivados é outro campo de grande aplicação da LC-MS/MS. Ganhos com o uso desse método, quando comparado ao HPLC por detector eletroquímico, são percebidos nos tempos reduzidos de aquisição com melhora da sensibilidade, simplificação da preparação da amostra e possibilidade da mensuração do metabólito 3-metoxitiramina.

A mensuração de hormônios tireoidianos por meio da espectrometria de massas ainda é complexa pela baixa concentração desse hormônio (concentrações em faixa picomolar). Analisadores mais recentes têm possibilitado sensibilidade adequada para essa determinação. No entanto, seu uso ainda não é rotineiro. A utilização de métodos para a separação da fração do hormônio não ligada às proteínas da fração ligada inclui a diálise de equilíbrio e a ultrafiltração.

A dosagem da tireoglobulina seria outra área de grande aplicação para a espectrometria de massas. A exemplo dos hormônios tireoidianos, sua inclusão rotineira depende essencialmente do alcance de maior sensibilidade do método, bem como da instituição de estudos clínicos com a utilização dessa técnica. Em alguma extensão, a dosagem de tireoglobulina ilustra a dificuldade da LC-MS/MS na quantificação clínica das proteínas: complexidade do proteoma plasmático com a presença de outras proteínas em concentrações muito mais elevadas, polimorfismos com discretas diferenças na constituição das proteínas, modificações pós-translacionais modificando a estrutura proteica e a presença de múltiplas isoformas de várias proteínas.

Dentre as limitações da espectrometria de massas, há que se listar o elevado custo do equipamento e a necessidade de pessoal qualificado. Esses fatos limitam a inserção desse método em laboratórios de pequeno e médio porte. A falta de padronização entre os ensaios de espectrometria de massas implica maior variabilidade entre os diversos laboratórios, criando a necessidade de intervalos de referência próprios de cada centro. Em virtude da necessidade do procedimento de extração

para os esteroides, maior volume de amostra é requerido quando comparado aos imunoensaios sem extração.

Nas últimas décadas, observa-se que os imunoensaios podem ser utilizados para ajudar no diagnóstico, prognóstico e tratamento de diversas doenças. Foi possível, também nesse período, entender as diversas limitações desse método. A espectrometria de massas, apesar de já conhecida há longa data, surge principalmente nas últimas duas décadas como uma importante ferramenta para auxílio das dosagens hormonais, com maior especificidade e acessibilidade, ainda que restrita, cada vez maior. Entender seus princípios, vantagens e limitações se torna imperativo.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA E RECOMENDADA

ADADWAY JE, KEEVIL BG, OWEN LJ. Liquid chromatography tandem mass spectrometry in the clinical laboratory. *Ann Clin Biochem.* 2015;52:18-38.

CARVALHO VM. The coming of age of liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry in the endocrinology laboratory. *J Chromatogr B.* 2012;883-4:50-8.

HOOFNAGLE AN, WENER MH. The fundamental flaws of immunoassays and potential solutions using tandem mass spectrometry. *J Immunol Methods.* 2009;347:3-11.

ZENDJABIL M, CHELOUAI Z, ABBOU O. Role of mass spectrometry in steroid assays. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77:43-8.

17 Automação no exame de urina

Célia Regina Garlipp, Paula Virginia Bottini

INTRODUÇÃO

Urinálise é a terceira análise mais solicitada em laboratórios clínicos e consiste em análises físico-química e dos elementos figurados presentes na amostra. Ao longo dos anos, novas tecnologias automatizadas e recursos avançados de informática propiciaram evolução significativa nas técnicas relacionadas à urinálise, melhorando seu desempenho diagnóstico.

EXAME FÍSICO-QUÍMICO

O exame físico-químico é realizado através de tiras reagentes para análise de urina. Uma vez que a leitura visual das tiras reagentes pode ser dificultada pela interpretação subjetiva de cores, atualmente a leitura é realizada por analisadores automatizados.^{1,2} Embora a tecnologia de química seca para tiras de teste urinário não tenha tido grandes inovações nestes últimos anos, alguns avanços na detecção eletrônica das alterações de cor melhoraram consideravelmente a sensibilidade analítica dos leitores de tira reagente.³

A introdução da tecnologia de semicondutores de óxido de metal complementar (CMOS) na leitura de tiras reagentes permitiu um grande aumento da sensibilidade em várias áreas reagentes.⁴ A miniaturização dos *chips* tornou os sensores CMOS uma importante ferramenta presente em diversos dispositivos eletrônicos, por permitir rápida detecção e processamento de imagens. Cada sensor CMOS contém fotodiodo para absorver os fótons e acumulá-los como energia elétrica. Esta é convertida em imagens ou números digitais com o auxílio de um conversor analógico-digital.⁵

Com a disponibilidade dessa tecnologia, foram desenvolvidos equipamentos para leitura automatizada de tiras reagentes associando a tradicional fotometria de reflectância com os sensores CMOS. Nesses novos analisadores, cada tira reagente é digitalizada com um sensor CMOS colorido e a fotometria é executada. Uma câmera digital mede as mudanças de cor em todo o espectro de cores e aplica correção para maior precisão.

Teoricamente as atividades da esterase leucocitária (área reagente de leucócitos) e da peroxidase de hemoglobina (área reagente de hemácias e/ou sangue) seriam proporcionais às contagens de leucócitos e hemácias presentes na amostra.^{2,3} Na prática diária, observamos que tal correlação nem sempre corresponde ao esperado.^{2,6} Estudos recentes mostraram uma maior correlação entre os resultados obtidos nessas duas áreas reagentes e as contagens de leucócitos e hemácias. Esses resultados foram obtidos com leitoras de tiras reagentes dotadas de sensores CMOS. Como a composição das áreas reagentes não sofreu alteração, essa maior correlação não pode ser atribuída a uma eventual melhora dos reagentes, mas sim à leitura eletrônica do sinal obtido por meio da tecnologia CMOS.⁷

Da mesma maneira, a introdução da tecnologia CMOS permitiu o surgimento de tiras reagentes com áreas mais sensíveis para a detecção de proteína e áreas adicionais para albumina e creatinina.⁸

A excreção urinária de albumina (EUA) é considerada um marcador precoce para o aparecimento e/ou progressão de lesão renal,^{9,10} além de ser um importante fator prognóstico para eventos cardiovasculares.¹¹ Atualmente, a relação albumina/creatinina em amostras isoladas de urina é utilizada tanto para diagnóstico precoce quanto para prognóstico da doença renal crônica. Considera-se normal a excreção inferior a 30 mg de albumina por grama de creatinina (30 mg/g), ao passo que uma relação entre 30 e 300 mg/g é definida como microalbuminúria. Excreções de albumina superiores a 300 mg/g são classificadas como albuminúria.¹²

A leitura da área reagente para albumina por meio da tecnologia CMOS permite a detecção de albumina no intervalo correspondente à microalbuminúria.¹³ A área para creatinina permite a correção da diluição urinária e da variação intraindividual, possibilitando a expressão dos resultados em termos de relação albumina/creatinina.¹⁴ Vários estudos demonstraram que as tiras reagentes para determinação da relação albumina/creatinina apresentam altas sensibilidade e especificidade e valor preditivo negativo, sugerindo que essa metodologia pode ser usada como teste de triagem para microalbuminúria,¹⁵⁻¹⁹ excluindo com segurança a excreção urinária de albumina em níveis patológicos.

ANÁLISE DOS ELEMENTOS FIGURADOS

Nas duas últimas décadas, os avanços tecnológicos permitiram o surgimento de equipamentos automatizados para análise dos elementos figurados presentes na urina. Até então, essa avaliação exigia a realização do exame microscópico, que, apesar de ser considerado padrão-ouro, é um processo trabalhoso, demorado e com grande variabilidade interobservadores.

A análise dos elementos figurados da urina por métodos automatizados levou a um aumento significativo da produtividade, da precisão e da reprodutibilidade.

de dessa análise, com significativa redução na variabilidade interobservadores.²⁰ Atualmente, existem vários equipamentos automatizados de diversos fabricantes para a análise desses elementos. Esses analisadores utilizam tecnologias baseadas em fluxo laminar com análise digital de imagens, microscopia automatizada com imagem digitalizada ou citometria de fluxo para classificar e quantificar os diversos elementos presentes no sedimento urinário (hemácias, leucócitos, cilindros, cristais, muco, células epiteliais, leveduras e bactérias). Independentemente da metodologia empregada, os estudos demonstram que os resultados da análise automatizada são precisos, com carregamento desprezível e boa correlação com os métodos manuais.²¹

Enquanto os analisadores com base em fluxo laminar com análise digital de imagens exibem as partículas identificadas em diferentes categorias,²² os equipamentos que realizam as análises por microscopia automatizada com imagem digitalizada mostram as partículas dentro de campos de visão inteiros, similares aos campos microscópicos vistos na microscopia manual.^{23,24}

Recentemente, foi desenvolvida uma nova geração de equipamentos com base em microscopia automatizada com imagem digitalizada que fornece simultaneamente imagens tanto em campo claro quanto em contraste de fase.²⁵ Esse recurso pode melhorar a identificação de hemácias dismórficas e a diferenciação entre hematórias glomerulares e não glomerulares, que já era possível na geração anterior desses equipamentos.²⁶

Um dos primeiros analisadores disponíveis no mercado baseava-se em citometria de fluxo com laser de argônio para identificar hemácias, leucócitos, células epiteliais escamosas, células epiteliais e tubulares renais de transição, bactérias, cilindros, leveduras, cristais e espermatozoides.²⁷ Nas gerações seguintes desses analisadores, os lasers clássicos de argônio foram substituídos por lasers semicondutores que operam em outro comprimento de onda (azul). Consequentemente, o sistema foi totalmente redesenhado e novos corantes foram desenvolvidos e/ou adaptados para reconhecer, contar e classificar células por meio de luz dispersa frontal, luz dispersa lateral, luz fluorescente lateral e luz despolarizada lateral.²⁸ Mais recentemente, esses equipamentos foram acoplados a analisadores de fluxo laminar com imagem digital a fim de reduzir a revisão microscópica.²⁹

Entretanto, apesar do bom desempenho, esses equipamentos não estão completamente livres de erros e possuem limitações na identificação e classificação de alguns elementos presentes em amostras de urina altamente patológicas. Assim, a análise microscópica dessas amostras ainda pode ser ocasionalmente necessária para assegurar a correta identificação das partículas identificadas automaticamente.³⁰ Para simplificar o fluxo de trabalho do laboratório, os leitores de tiras reagentes automatizados e os analisadores de partículas foram mecanicamente integrados com sucesso.

TRIAGEM DE INFECÇÃO URINÁRIA

A infecção do trato urinário (ITU) constitui uma das mais frequentes infecções bacterianas no ser humano, sendo uma das principais causas de consulta na prática médica. Apesar de a urocultura ser considerada como padrão-ouro no diagnóstico de ITU, fornecendo informações importantes para guiar a terapia antimicrobiana, é um procedimento trabalhoso e caro. Um teste de triagem eficaz para o diagnóstico presuntivo de ITU poderia fornecer resultados imediatos ao clínico e eliminar a maioria das culturas negativas desnecessárias, associando-se a uma melhor abordagem na detecção de piúria e bacteriúria significativa.

Ao longo do tempo, diversos métodos de triagem para amostras negativas para urocultura foram avaliados, incluindo alguns parâmetros da tira reagente para urinálise (principalmente nitrito e esterase leucocitária) e exame do sedimento urinário de forma tanto manual quanto automatizada, levando em consideração as contagens de leucócitos, bactérias e fungos com resultados bastante variáveis.³¹ Entretanto, a aplicação desses testes depende do estabelecimento de valores de corte, das características da população atendida e principalmente de um amplo trabalho de esclarecimento junto aos médicos requisitantes e às fontes pagadoras.

A espectrometria de massa MALDI-TOF foi recentemente introduzida na rotina de laboratórios de microbiologia clínica, sendo essa técnica sugerida como um método adequado para identificação bacteriana, reduzindo significativamente o tempo necessário para a identificação de diversos microrganismos.⁴ Estudos têm demonstrado que essa metodologia é uma técnica rápida e confiável para a identificação de bactérias em amostras de urina com suspeita de infecção urinária, permitindo melhor avaliação e seleção mais precisa do antibiótico a ser utilizado no tratamento do paciente.

É importante lembrar que os melhores resultados são obtidos quando existe uma alta contagem bacteriana na amostra e o microrganismo envolvido é um Gram-negativo. A contagem bacteriana parece ser uma questão crítica na obtenção de bons resultados com MALDI-TOF diretamente de amostras clínicas.³²

SMARTPHONES E APLICATIVOS EM URINÁLISE

Atualmente, o uso de telefones celulares com câmeras de alta resolução é amplamente difundido no mundo todo. Uma das principais aplicações destes *smartphones* na rotina de urinálise é a captura de imagens diretamente do microscópio. Assim, quando colocado próximo a uma das oculares, de forma manual ou conectado ao microscópio por meio de um adaptador, permite a obtenção da imagem desejada. A imagem obtida na maioria das vezes tem qualidade de razoável a boa, podendo ser armazenada para fins didáticos ou de treinamento ou ser enviada para uma segunda opinião por parte de um especialista na área.

O rápido avanço tecnológico dos smartphones tem levado ao desenvolvimento de *softwares* que ninguém previa, como aplicativos para leitura e interpretação dos resultados de tiras reagentes para urinálise.^{4,33} É precoce afirmar se tais tecnologias serão ou não utilizadas na rotina laboratorial ou em situações de urgência, mas vale destacar que essas novas aplicações só poderão ser empregadas como ferramenta diagnóstica após regulamentação e validação criteriosa pelos órgãos competentes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Indubitavelmente o exame de urina automatizado vem passando por grandes avanços tecnológicos. A análise automatizada dos elementos presentes na urina fornece resultados precisos, reprodutíveis e confiáveis e podem ser integrados à leitura automatizada de tiras reagentes, reduzindo ainda mais o tempo para liberação dos exames e aumentando a produtividade.

A tendência de consolidação das áreas técnicas dos laboratórios, aumentando a distância entre o local de coleta e do processamento das amostras, torna a padronização da fase pré-analítica ainda mais desafiadora. Deve-se ter em mente que de nada adianta todo esse avanço tecnológico se a amostra não for adequadamente coletada, preservada e transportada para a área técnica.

REFERÊNCIAS

1. ROWELL DM. Evaluation of a urine chemistry analyser. *Prof Nurse*. 1998;13(8):533-4.
2. PENDERS J, FIERS T, DELANGHE J. Quantitative evaluation of urinalysis test strips. *Clin Chem*. 2002;48(12):2236-41.
3. LANGLOIS M, DELANGHE J, STEYAERT S, EVERAERT K, DE BUYZERE M. Automated flow cytometry compared with an automated dipstick reader for urinalysis. *Clin Chem*. 1999;45(1):118-22.
4. OYAERT M, DELANGHE J. Progress in automated urinalysis. *Ann Lab Med*. 2019;39(1):15-22.
5. DEVADHASAN J, YOO I, KIM S. Overview of CMOS image sensor use in molecular diagnostics. *Curr Appl Phys*. 2015;15(3):402-11.
6. MAMBATTA AK, JAYARAJAN J, RASHME VL, HARINI S, MENON S, KUPPUSA MYJ. Reliability of dipstick assay in predicting urinary tract infection. *J Family Med Prim Care*. 2015;4(2):265-8.
7. OYAERT M, HIMPE J, SPEECKAERT M, STOVE V, DELANGHE J. Quantitative urine test strip reading for leukocyte esterase and hemoglobin peroxidase. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(7):1126-32.
8. OYAERT M, DELANGHE JR. Semiquantitative, fully automated urine test strip analysis. *J Clin Lab Anal*. 2019;0(0):e22870.
9. PERKINS BA, FICOCIELLO LH, ROSHAN B, WARRAM JH, KROLEWSKI AS. In patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced chronic kidney disease may not require progression to proteinuria. *Kidney Int*. 2010;77(1):57-64.
10. WIWANITKIT V. Analysis on weight-turnaround time properties for point-of-care testing tool for microalbumin determination: implication for using in distanced site. *Ren Fail*. 2010;32(4):533-4.

11. YOKOYAMA H, ARAKI S, HANEDA M, MATSUSHIMA M, KAWAI K, HIRAO K ET AL. Chronic kidney disease categories and renal-cardiovascular outcomes in type 2 diabetes without prevalent cardiovascular disease: a prospective cohort study (JDDM25). *Diabetologia*. 2012;55(7):1911-8.
12. KDOQI. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):19-72.
13. DELANGHE J, HIMPE J, DE COCK N, DELANGHE S, DE HERDE K, STOVE V ET AL. Sensitive albuminuria analysis using dye-binding based test strips. *Clin Chim Acta*. 2017;471:107-12.
14. GUY M, NEWALL R, BORZOMATO J, KALRA PA, PRICE C. Diagnostic accuracy of the urinary albumin: creatinine ratio determined by the CLINITEK Microalbumin and DCA 2000+ for the rule-out of albuminuria in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2009;399(1-2):54-8.
15. DECAVELE A, FIERS T, PENDERS J, DELANGHE J. A sensitive quantitative test strip based point-of-care albuminuria screening assay. *Clin. Chem Lab Med*. 2012;50(4):673-8.
16. MCTAGGART MP, PRICE CP, PINNOCK RG, STEVENS PE, NEWALL RG, LAMB EJ. The diagnostic accuracy of a urine albumin-creatinine ratio point-of-care test for detection of albuminuria in primary care. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(5):787-94.
17. OMORUYI FO, MUSTAFA GM, OKORODUDU AO, PETERSEN JR. Evaluation of the performance of urine albumin, creatinine and albumin-creatinine ratio assay on two POCT analyzers relative to a central laboratory method. *Clin Chim Acta*. 2012;413(5-6):625-9.
18. NAH E-H, CHO S, KIM S, CHO H-I. Comparison of urine albumin-to-creatinine ratio (ACR) between ACR strip test and quantitative test in prediabetes and diabetes. *Ann Lab Med*. 2017;37(1):28-33.
19. HERMIDA FJ, SOTO S, BENITEZ AJ. Evaluation of the urine protein/creatinine ratio measured with the dipsticks Clinitek Atlas PRO 12. *Clin Lab*. 2016;62(4):735-8.
20. BLOCK DR, LIESKE JC. Automated urinalysis in the clinical lab. *MLO Med Lab Obs*. 2012;44(10): 8-10, 12; quiz 14.
21. BOTTINI P, GARLIPP C. O exame de urina automatizado: vantagens e limitações. In: *Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML): Realização de exames em urina*. Barueri: Manole; 2017. p.125-9.
22. DEWULF G, HARROIS D, MAZARS E, CATTOEN C, CANIS F. Evaluation of the performances of the iQ((R))200 ELITE automated urine microscopy analyser and comparison with manual microscopy method. *Pathol Biol (Paris)*. 2011;59(5):264-8.
23. ZAMAN Z, FOGAZZI GB, GARIGALI G, CROCI MD, BAYER G, KRANICZ T. Urine sediment analysis: analytical and diagnostic performance of sediMAX – a new automated microscopy image-based urine sediment analyser. *Clin Chim Acta*. 2010;411(3-4):147-54.
24. AKIN OK, SERDAR MA, CIZMECI Z, GENÇ O, AYDIN S. Comparison of LabUMat-with-UriSed and iQ200 fully automatic urine sediment analysers with manual urine analysis. *Biotechnol Appl Biochem*. 2009;53(Pt 2):139-44.
25. FALBO R, SALA MR, BUSSETTI M, CAPPELLINI F, GIACOBONE C, FANIA C ET AL. Performance evaluation of a new and improved cuvette-based automated urinalysis analyzer with phase contrast microscopy. *Clin Chim Acta*. 2019;491:126-31.

26. BOTTINI PV, ANDREGUETTO BD, KREMPSEK K, LAUAND JR, GARLIPP CR. UriSed as an alternative to phase-contrast microscopy in the differentiation between glomerular and non-glomerular hematuria. *Clin Lab*. 2015;61(5-6):643-6.
27. DELANGHE JR, KOURI TT, HUBER AR, HANNEMANN-POHL K, GUDER WG, LUN A ET AL. The role of automated urine particle flow cytometry in clinical practice. *Clin Chim Acta*. 2000;301(1-2):1-18.
28. PREVITALI G, RAVASIO R, SEGHEZZI M, BUORO S, ALESSIO MG. Performance evaluation of the new fully automated urine particle analyser UF-5000 compared to the reference method of the Fuchs-Rosenthal chamber. *Clin Chim Acta*. 2017;472:123-30.
29. BAKAN E, BAYRAKTUTAN Z, BAYGUTALP NK, GUL MA, UMUDUM FZ, BAKAN N. Evaluation of the analytical performances of Cobas 6500 and Sysmex UN series automated urinalysis systems with manual microscopic particle counting. *Biochem Med (Zagreb)*. 2018;28(2):020712.
30. BAKAN E, OZTURK N, BAYGUTALP NK, POLAT E, AKPINAR K, DORMAN E ET AL. Comparison of Cobas 6500 and Iris IQ200 fully-automated urine analyzers to manual urine microscopy. *Biochem Med (Zagreb)*. 2016;26(3):365-75.
31. MARTINEZ MH, BOTTINI PV, LEVY CE, GARLIPP CR. UriSed as a screening tool for presumptive diagnosis of urinary tract infection. *Clin Chim Acta*. 2013;425:77-9.
32. FERREIRA L, SANCHEZ-JUANES F, GONZALEZ-AVILA M, CEMBRERO-FUCINOS D, HERRERO-HERNANDEZ A, GONZALEZ-BUITRAGO JM ET AL. Direct identification of urinary tract pathogens from urine samples by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol*. 2010;48(6):2110-5.
33. SMITH G, DWORK N, KHAN S, MILLET M, MAGAR K, JAVANMARD M ET AL. Robust dipstick urinalysis using a low-cost, micro-volume slipping manifold and mobile phone platform. *Lab Chip*. 2016;16(11):2069-78.

18 Inovação em citometria de fluxo

Felipe Magalhães Furtado

INTRODUÇÃO

O processo analítico de exames de imunofenotipagem por citometria de fluxo envolve a marcação da amostra, o processamento, a aquisição e a análise. O fluxo de trabalho em laboratórios de citometria de fluxo está em constante mudança e deve ser frequentemente revisado, com a finalidade de otimizar tempo, recursos humanos e financeiros e aumentar a segurança e precisão dos resultados.

Nos últimos anos, o laboratório clínico de citometria de fluxo vivenciou a introdução de instrumentos altamente sofisticados que permitem a detecção de 10 ou mais fluorocromos. O aumento da complexidade levou a análises mais rápidas e algumas vezes mais precisas das amostras dos pacientes. Isso trouxe novos desafios que devem ser enfrentados por laboratórios com grande volume de exames.

MARCAÇÃO

Laboratórios clínicos de citometria de fluxo enfrentam dificuldades por erros de pipetagem, validade curta de reagentes, preparação de coquetéis de anticorpos, variação entre lotes e falta de padronização.¹

A maior parte dos laboratórios define sua própria combinação de anticorpos e fluorocromos, desenvolve e valida os seus painéis definidos *in-house*.

O sistema BD OneFlow padroniza as especificações e protocolos do EuroFlow pelo fornecimento de tubos com combinações de anticorpos secos. A adoção desse tipo de sistema melhora a eficiência do processamento das amostras no laboratório, particularmente em termos de horas de trabalho, e reduz a ocorrência de erros de pipetagem e de identificação das amostras.²

Nessa mesma linha, a Beckman Coulter também desenvolveu tubos com anticorpos secos. Estes reagentes demonstraram equivalência a anticorpos líquidos para a identificação de doenças linfoproliferativas crônicas³⁻⁵ e síndrome mielodisplásica⁵. Além disso, alcançaram resultados qualitativa e quantitativamente comparáveis aos obtidos com anticorpos líquidos para a pesquisa de doença residual mínima em leucemia linfoblástica B¹ e leucemia linfocítica crônica (dados ainda

não publicados do Laboratório de Citometria de Fluxo do Hospital Israelita Albert Einstein). Os resultados também foram reproduzidos em amostras com baixa celularidade, como liquor e punção aspirativa por agulha fina.⁴

O uso de tubos com anticorpos secos reduz o risco de perda de anticorpos, a ocorrência de desabastecimento de estoque e a necessidade de espaço refrigerado para armazenamento, já que podem ser armazenados e transportados à temperatura ambiente.² Esses tubos também reduzem a necessidade de titulação, criação de coquetéis e a documentação necessária para controle de qualidade.³ A redução dessas tarefas possibilita grande economia de tempo, elimina múltiplas fontes de erro e promove padronização interlaboratorial.^{1,3}

Estudo realizado em laboratório inglês demonstrou que o uso desses tubos pode reduzir a necessidade de mão de obra em até 30 horas/mês, em um laboratório com processamento médio de 100 amostras mensais.² Já laboratório clínico brasileiro mensurou que o uso de reagentes ressecados reduziu o tempo de processamento das amostras em 15,8% e custos em 12,3%.⁴

LISE E LAVAGEM

O processo de hemólise das hemácias e lavagem das amostras é classicamente realizado de forma manual, com demanda de tempo, mão de obra especializada e sujeito a erros. As grandes empresas do mercado de citometria de fluxo desenvolveram equipamentos capazes de realizar as etapas de lise e lavagem ou lise e marcação, estas últimas atualmente viáveis apenas para rotinas de quantificação de subpopulações linfocitárias, já que não são adequadas para marcação de grandes painéis, como os equipamentos utilizados em diagnóstico hematológico ou para investigações mais complexas em imunologia.

Em 2018, foi apresentado no congresso da ESCCA (European Society for Clinical Cell Analysis) uma plataforma de automação pré-analítica que promete automatizar todo o processo pré-analítico em citometria de fluxo, inclusive para testes com painéis complexos. Segundo dados apresentados, ainda não publicados, o uso dessa plataforma pré-analítica em laboratório dedicado à imunologia reduziu em 66% o tempo de dedicação de pessoas ao processamento das amostras, em 71% o número de atividades com necessidade de pessoas, em 99% o número de erros e houve eliminação de erros críticos. Ainda, segundo avaliação realizada nesse laboratório, o uso dessa plataforma em instituições com processamento de 50 amostras de TBNK por dia gera economia de 25 dias de serviço de pessoas em um ano.

Em laboratório dedicado ao diagnóstico de doenças hematológicas, essa plataforma reduziu em 75% o tempo dedicação de pessoas ao processamento das amostras, em 53% o tempo total de processamento das amostras, em 67% o número de atividades com necessidade de pessoas e eliminou os erros de processamento.

AQUISIÇÃO

Outra inovação em citometria de fluxo foi o surgimento de instrumentos multiparamétricos com base em LED, com a capacidade de aquisição de grandes painéis, muito além das usuais 8 a 10 cores.⁶ Esses instrumentos de nova geração não necessitam dos trabalhosos processos de compensação e provavelmente necessitarão da utilização de volumes menores de amostra e de anticorpos.⁶

A citometria de massa foi descrita pela primeira vez em 2009,⁷ aumentando significativamente o número de marcadores analisáveis em uma única célula e revolucionando o campo da citometria de fluxo com possibilidade de análise de 100 parâmetros por célula. Essa é uma tecnologia bem estabelecida em grandes centros de pesquisa, entretanto seu uso clínico ainda está em processo de maturação. Existe expectativa de que, em um futuro próximo, a citometria de massa seja utilizada em estudos clínicos e longitudinais que demandem protocolos mais padronizados, métodos que facilitem a análise longitudinal e que demandem menos tempo para a aquisição das amostras.⁸

ANÁLISE

Com o desenvolvimento da citometria de massa e o uso de citômetros que permitem a aquisição de painéis com 10 ou mais cores, notou-se que a análise bidimensional dessa quantidade de dados pode ser imprecisa. O número de gráficos 2D aumenta exponencialmente com o número de parâmetros medidos; para um experimento com 18 parâmetros, seriam necessários 153 gráficos 2D para a análise combinada de todos os marcadores.⁹ Essa demanda levou ao surgimento de *softwares* que permitem a avaliação automatizada da hematopoese.¹⁰

Representações clássicas do processo de maturação em histogramas biparamétricos permitem a avaliação da maturação como um processo contínuo. Entretanto, uma delimitação mais precisa das subpopulações presentes no processo de maturação não pode ser realizada com essa estratégia de análise com pontos de corte arbitrários e que não consideram simultaneamente todo o conjunto de parâmetros adquiridos.¹⁰ A separação de populações patológicas nas doenças também é baseada nessas avaliações subjetivas, apesar dos esforços de alguns grupos para harmonização.¹⁰

A análise de componente principal (PCA), metodologia de análise mais independente, consegue individualizar populações de células mais maduras e mais imaturas.¹⁰ A PCA tem sido utilizada para classificação da linhagem de células neoplásicas ou de doenças linfoproliferativas.¹⁰ Essa metodologia agrupa todos os parâmetros selecionados dos dados multidimensionais e calcula um número menor de variáveis paramétricas (“componentes principais”) que melhor preservam as variabilidades dos dados originais e podem ter representação gráfica mais fácil.⁹

O desenvolvimento de *softwares* com capacidade para análises multiparamétricas, com protocolos de redução de dimensão e capacidade de análise não supervisionada, seguida pela avaliação do examinador das características celulares, faz com que a delimitação das populações celulares seja mais direta.¹⁰ Com isso, esperam-se, para um futuro próximo, resultados mais precisos, com a definição não supervisionada de subpopulações celulares.¹⁰

Uma das primeiras ferramentas para análise computadorizada e visualização de dados de alta dimensão utiliza a análise de progressão tipo árvore de abrangência (*spanning-tree*) de eventos normalizados pela densidade (SPADE, do inglês *spanning-tree progression analysis of density-normalized events*). Como os dados de alta dimensão são visualizados como nódulos que passaram por processo de agrupamento e, no entanto, representam múltiplas células, a resolução de células únicas dos dados é perdida nesse ponto e cada cor aplicada representa as características das populações.⁹ Como o SPADE inclui passos que envolvem decisões aleatórias, tem característica não determinística. Consequentemente, múltiplas corridas de SPADE resultarão em árvores com diferentes organizações. Apesar de a organização das árvores parecer diferente, as populações identificadas são comparáveis.⁹

Outra ferramenta poderosa para a visualização multiparamétrica de dados de citometria é a redução não linear de dimensão por incorporação de vizinhança t-estocástico (t-SNE). O t-SNE visualiza similaridades multidimensionais das células em um gráfico 2D ou 3D.⁹ A proximidade das células em um mapa t-SNE reflete sua distância no espaço multidimensional; portanto, células com fenótipos similares estarão próximas.⁹ O t-SNE foi capaz de identificar populações de doença residual de leucemia mieloide aguda com uma sensibilidade de 0,01%.¹¹

Outras metodologias em desenvolvimento para análise multidimensional de dados incluem a Wanderlust, a Citrus e a PhenoGraph.⁹ O primeiro aspecto prático para análise automatizada multidimensional de dados de citometria é a realização de controle de qualidade adequado. O controle de qualidade tanto do instrumento quanto dos dados processados deve sempre ser parte de qualquer análise por citometria de fluxo, entretanto, ele se torna ainda mais importante com o aumento da complexidade dos experimentos.⁹ Dados multidimensionais de citometria de fluxo podem ser analisados de mais maneira rápida, automatizada e precisa que com a análise bidimensional.

REFERÊNCIAS

1. BOURICHE L, BERNOT D, NIVAGGIONI V, ARNOUX I, LOOSVELD M. Detection of minimal residual disease in B Cell acute lymphoblastic leukemia using an eight-color tube with dried antibody reagents. *Cytometry B Clin Cytom.* Mar 2019;96(2):158-63. doi: 10.1002/cyto.b.21766.

2. MOLONEY E, WATSON H, BARGE D, ALLEN J, CAREY, HISLOP J ET AL. Efficiency and health economic evaluations of BD OneFlow flow cytometry reagents for diagnosing chronic lymphoid leukemia. *Cytometry B Clin Cytom.* Apr 2 2019. doi: 10.1002/cyto.b.21779.
3. HEDLEY BD, KEENEY M, POPMA J, CHIN-YEE I. Novel lymphocyte screening tube using dried monoclonal antibody reagents. *Cytometry B Clin Cytom.* Nov-Dec 2015;88(6):361-70. doi: 10.1002/cyto.b.21251.
4. CORREIA RP, RAJAB A, BENTO LC, ALEXANDRE AM, VAZ AC, SCHIMIDELL D ET AL. A ten-color tube with dried antibody reagents for the screening of hematological malignancies. *Int J Lab Hematol.* Apr 2018;40(2):136-43. doi: 10.1111/ijlh.12753.
5. RAJAB A, PORWIT A. Screening bone marrow samples for abnormal lymphoid populations and myelodysplasia-related features with one 10-color 14-antibody screening tube. *Cytometry B Clin Cytom.* Jul-Aug 2015;88(4):253-60. doi: 10.1002/cyto.b.21233.
6. BÉNE MC, ZINI G. Innovation in hematology: morphology and flow cytometry at the crossroads. *Haematologica.* 2016;101(4):394-5.
7. BANDURA DR, BARANOV VI, ORNATSKY OI, ANTONOV A, KINACH R, LOU X ET AL. Mass cytometry: technique for real time single cell multitarget immunoassay based on inductively coupled plasma time-of-flight mass spectrometry. *Anal Chem.* 2009;81(16):6813-22. doi: 10.1021/ac901049w.
8. COSMA A, NOLAN G, GAUDILLIERE B. Mass cytometry: the time to settle down. *Cytometry A.* Jan 2017;91(1):12-3. doi: 10.1002/cyto.a.23032.
9. MAIR F, HARTMANN FJ, MRDJEN D, TOSEVSKI V, KRIEG C, BECHER B. The end of gating? An introduction to automated analysis of high dimensional cytometry data. *Eur J Immunol.* 2016;46(1):34-43. doi: 10.1002/eji.201545774.
10. LACOMBE F, DUPONT B, LECHEVALIER N, VIAL JP, BÉNE MC. Innovation in flow cytometry analysis: a new paradigm delineating normal or diseased bone marrow subsets through machine learning. *HemaSphere.* 2019;3e173.
11. COUSTAN-SMITH E, SONG G, SHURTLEFF S, YEOH AE, CHNG WJ, CHEN SP ET AL. Universal monitoring of minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *JCI Insight.* 2018;3(9):pii: 98561. doi: 10.1172/jci.insight.98561.

19 Novos testes para o estudo das paraproteinemias

Gustavo Loureiro

INTRODUÇÃO

As paraproteinemias, também chamadas de gamopatias monoclonais, decorrem de condições diversas nas quais são produzidas quantidades anormais de proteínas (imunoglobulinas) por uma proliferação clonal de células B, podendo ou não estar associadas à malignidade.

A proteína M (paraproteína, proteína monoclonal ou componente M) corresponde a essa imunoglobulina monoclonal secretada pela população clonal celular e que pode ser detectada no soro e/ou urina e, mais raramente, em outros fluidos corpóreos.

Classicamente, o estudo da proteína M deu-se por meio das técnicas de eletroforese de proteínas (em gel de agarose, acetato de celulose ou eletroforese por capilaridade) e imunofixação ou imunosubtração, além da quantificação das imunoglobulinas por imunonefelometria. No entanto, nos últimos anos, foi totalmente incorporada à prática clínica a dosagem de cadeias leves livres por método de imunensaio. Também foram desenvolvidos novos testes para dosagem específica de cadeias pesadas completas, sendo possível a distinção entre kappa (κ) e lambda (λ), e que possuem grande utilidade em alguns casos. Mais recentemente, com o aprimoramento de técnicas de espectrometria de massas, é possível a completa identificação da proteína M por meio dessa técnica, reduzindo sobremaneira a possibilidade de interferentes, principalmente os relacionados a novas terapias.

DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA DE CADEIAS LEVES LIVRES

As cadeias leves livres (CLL) de imunoglobulinas são um importante marcador diagnóstico para gamopatias monoclonais. Por mais de 150 anos, a presença da proteína de Bence Jones na urina foi o principal indicador da produção de CLL monoclonais. No entanto, houve uma mudança recente desse paradigma com a disponibilidade de imunensaios automatizados que medem independentemente as CLL kappa e lambda no soro.

Fisiologicamente, além da produção de imunoglobulinas completas, ou seja, imunoglobulinas compostas por cadeias pesadas (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) e ca-

deias leves (kappa ou lambda), existe também uma produção de CLL isoladas, ou seja, não ligadas a cadeias pesadas. Essas CLL “em excesso” possibilitam, entre outros fatores, uma adequada composição das imunoglobulinas completas. As cadeias leves kappa, produzidas em maior quantidade que as lambda, são monoméricas, enquanto as cadeias lambda tendem a ser diméricas, ligadas por pontes de dissulfeto. Embora a produção de cadeias kappa seja até duas vezes maior que a de cadeias lambda, pela depuração renal mais rápida das cadeias livres kappa, o resultado é que encontramos no soro uma concentração maior de cadeias livres lambda.

Assim, as concentrações séricas de CLL dependem do equilíbrio entre sua produção e depuração renal. As CLL no soro (CLLs) são rapidamente depuradas através dos glomérulos renais, com meias-vidas entre 2 e 6 horas, antes de serem metabolizadas nos túbulos proximais dos néfrons. Em circunstâncias normais, pouca proteína escapa para a urina, de forma que as concentrações de CLLs são uma representação mais precisa dos seus níveis de produção.

Quando há um aumento na produção de imunoglobulinas policlonais e/ou insuficiência renal, as concentrações de CLLs kappa e lambda podem aumentar de 30 a 40 vezes. No entanto, a concentração relativa de kappa para lambda (ou seja, a relação κ/λ) permanece inalterada, ou apenas aumenta ligeiramente. Em contraste, a produção de um excesso monoclonal de um tipo de CLL em pacientes com discrasia de células plasmocitárias corrompe a relação κ/λ sérica normal, fornecendo um indicador numérico de clonalidade. A importância clínica da dosagem de CLLs para gamopatias monoclonais já está bem estabelecida, e sua utilidade para diagnóstico, prognóstico e acompanhamento desses pacientes é reconhecida em diretrizes internacionais.

Métodos laboratoriais

Os métodos laboratoriais para detecção das gamopatias monoclonais historicamente compreendem a eletroforese de proteínas séricas (EPS) e a eletroforese de proteínas urinárias (EPU). Proteínas monoclonais (proteínas M) migram como bandas restritas no gel de eletroforese, aparecendo como um pico no traçado densitométrico, o que fornece um valor semiquantitativo para sua concentração. Após a identificação de uma proteína M por EPS, a imuno-eletroforese (ou imunofixação) do soro (IEF) é necessária para confirmação de clonalidade e subsequente identificação da imunoglobulina envolvida. Com uma sensibilidade analítica entre 500 e 2.000 mg/L, uma das principais limitações da EPS é a incapacidade para detectar proteínas monoclonais presentes em baixa concentração, particularmente as CLL. A IEF é aproximadamente 10 vezes mais sensível e pode captar proteínas monoclonais que não são detectadas pela EPS. No entanto, o soro de pacientes com doenças oligossecretoras, como mieloma múltiplo de cadeias leves,

amiloidose AL ou doença de depósito de cadeias leves, muitas vezes não contém CLL monoclonais em um nível suficiente para ser detectado por EPS ou por IEF.

Considerando os ensaios tradicionais, a presença de CLL monoclonais na urina (proteinúria de Bence Jones) tem sido um marcador diagnóstico importante para o mieloma múltiplo há muitas décadas. A eletroforese e a imunofixação de proteínas urinárias são mais sensíveis que técnicas de eletroforese de soro para detecção das CLL monoclonais, podendo ser detectadas na urina em concentração inferior a 20 mg/L, embora a maioria laboratórios reporte um limite de detecção entre 40 e 50 mg/L.

Apesar da sensibilidade adicional oferecida pela eletroforese e imunofixação de proteínas urinárias para identificação das CLL, essas técnicas também têm suas limitações. Primeiro, os níveis de CLLs devem aumentar significativamente antes de os mecanismos tubulares de reabsorção ficarem sobrecarregados e as CLLs aparecem na urina. A mediana das concentrações kappa e lambda monoclonais requeridas no soro antes do aparecimento da proteinúria de Bence Jones é de cerca de 110 e 280 mg/L, respectivamente. Portanto, CLL monoclonais em baixas concentrações no soro podem não ser detectadas na urina, e os testes de proteinúria de Bence Jones não são um reflexo direto da taxa de produção monoclonal de CLL. A segunda consideração importante na rotina da prática clínica é o atraso associado à demora na obtenção de um resultado proteinúria de Bence Jones. A detecção precoce de CLL monoclonal facilita o diagnóstico imediato e início oportuno do tratamento; entretanto, atrasos podem ocorrer pela necessidade de coleta de urina de 24 horas e processamento das amostras de urina pelo laboratório. A terceira limitação potencial envolve a interpretação subjetiva dos resultados da eletroforese e imunofixação, e a detecção de CLL monoclonais em pequenas concentrações é particularmente problemática. “Bandeamento em escada” em amostras concentradas de urina pode dar a falsa impressão de monoclonalidade e proteinúria acentuada contendo CLL policlonais pode ocasionar coloração de fundo intensificada, o que dificulta a interpretação.

A disponibilidade relativamente recente de imunoenaios automatizados permitiu a quantificação laboratorial de rotina das CLLs. Esses testes imunológicos (imunonefelométricos, imunoturbidimétricos, ELISA) são capazes de identificar epítomos que estão expostos apenas nas CLL. Sendo assim, eles permitem uma medição acurada e independente das cadeias kappa e lambda livres, e o cálculo da relação κ/λ fornece um indicador numérico sensível de clonalidade. Em pacientes com discrasias plasmocitárias, o excesso de produção clonal de um tipo de CLL (kappa ou lambda) conduz frequentemente a relações κ/λ altamente anormais. Esses imunoenaios permitem a medição de concentrações de CLL em níveis tão

baixos quanto 1,5 mg/L e 3 mg/L para kappa e lambda, respectivamente, muito abaixo das concentrações séricas normais.

Os ensaios de CLL não devem ser confundidos com os ensaios kappa e lambda de cadeias leves totais (CLT), que detectam formas de cadeias leves kappa ou lambda também ligadas a imunoglobulinas intactas. Os testes de CLT não são sensíveis para a detecção de CLLs e não são recomendados por diretrizes internacionais.

Interpretação clínica

Para análise das CLLs, tanto as cadeias kappa quanto as cadeias lambda devem ser medidas e a relação κ/λ , calculada. Os resultados são considerados anormais quando estão fora dos intervalos de referência (κ : 3,3-19,4 mg/L; λ : 5,7 a 26,3 mg/L; relação κ/λ : 0,26-1,65). Caso as concentrações de cadeias kappa e lambda, bem como a relação entre elas, estejam dentro dos intervalos normais, e acompanhadas de imunoeletroforese normal, é altamente improvável que o paciente apresente uma gamopatia monoclonal. Por outro lado, relações κ/λ anormais, com um aumento isolado em kappa ou lambda, apoiam o diagnóstico de uma gamopatia monoclonal e requerem investigação adicional. Atualmente, a presença de relação κ/λ alterada (relação ≥ 100 quando a cadeia envolvida é kappa, ou $\leq 0,01$ quando a cadeia envolvida é lambda) é considerada um dos eventos definidores de mieloma múltiplo. A presença de resultados limítrofes, por sua vez, requer interpretação cuidadosa. Alterações discretas na razão κ/λ podem ocasionalmente ser vistas em pacientes com aumentos policlonais das concentrações de CLL como as que ocorrem em pacientes que apresentam hipergamaglobulinemia policlonal decorrente de, por exemplo, infecção ou distúrbios inflamatórios. Além disso, pacientes com insuficiência renal crônica também podem apresentar as mesmas alterações, visto que o clareamento das CLL se dá por via renal. Tal fato destaca a importância de se considerar também parâmetros clínicos, além dos laboratoriais, ao interpretar os resultados.

A determinação das concentrações de CLL também fornece informações valiosas sobre prognóstico; a utilidade das concentrações e proporções de CLLs na apresentação da doença e após o tratamento foi demonstrada por diversos grupos de pesquisa. As diretrizes internacionais recomendam que os ensaios de CLLs sejam realizados no diagnóstico, como marcador prognóstico para todos os pacientes com mieloma múltiplo (MM), bem como para pacientes com gamopatia monoclonal de significado indeterminado, mieloma múltiplo *smoldering*, plasmacitoma solitário e amiloidose AL.

Por fim, a incorporação dos ensaios de cadeias leves livres em algoritmos de diagnóstico para discrasias plasmáticas ocasionou uma mudança de paradigma na

compreensão dessas doenças. Houve um foco maior na utilização dessas análises para amiloidose AL, mieloma múltiplo de cadeias leves e mieloma múltiplo não secretor e, recentemente, para a identificação rápida do rim de mieloma como causa de insuficiência renal aguda inexplicada. Como se torna cada vez mais entendido que o MM é uma doença multiclonal, é provável que testes com base em soro para a medição CLL também se tornem um complemento importante na identificação de todos os clones presentes e também na monitoração da evolução clonal dessa doença.

PARES DE CADEIAS PESADAS E LEVES (HEVYLITE™)

A eletroforese é um método que permite a separação proteica baseada na carga e no tamanho das proteínas em uma solução, pela aplicação de um campo elétrico. A eletroforese de proteínas séricas fornece a separação das proteínas do soro em cinco regiões clássicas: albumina, alfa-1 globulinas, alfa-2 globulinas, betaglobulinas (divididas em beta-1 e beta-2) e gamaglobulinas. Esse método permite a semi-quantificação dessas regiões, o que pode ser expresso por meio das concentrações obtidas pela análise do traçado densitométrico. Seguindo essa lógica, a presença de um eventual componente M identificado na EPS também pode ter sua concentração estimada pela análise do traçado.

No entanto, em certos casos, essa análise pode não ser possível. Quando a presença do componente M se dá na região de imunoglobulinas e ocorre em alta concentração, sua quantificação pela análise do traçado é mais fácil. Porém, existem situações em que a quantificação do pico monoclonal é mais difícil, como nos casos em que o componente M migra com outras proteínas abundantemente expressas (p. ex., na região beta), quando sua concentração é baixa, ou quando está associado a um grande fundo policlonal. Nesses casos, a variação na quantificação do pico monoclonal pode ser significativa. Para esses pacientes recomenda-se a avaliação adicional por imunoeletroforese, além da quantificação das imunoglobulinas totais.

Mais recentemente, foi desenvolvida uma metodologia alternativa para quantificação da proteína monoclonal, por imunoensaio (imunonefelometria ou imunoturbidimetria). Com o desenvolvimento de anticorpos específicos para regiões das imunoglobulinas que são comuns às cadeias pesadas e leves (CPL), é possível distinguir os pares de imunoglobulinas, ou seja, quantificar as cadeias pesadas ligadas a kappa ou lambda.

Comercialmente, está disponível o ensaio Hevylite™, que permite a medida independente das concentrações de imunoglobulinas completas, kappa e lambda (IgGκ, IgGλ, IgAκ, IgAλ, IgMκ e IgMλ). Assim como ocorre com as CLL, a clonalidade pode ser avaliada pelo cálculo da proporção de imunoglobulina envolvida

em relação àquela não envolvida (p. ex., relação IgA κ /IgA λ em um paciente IgA κ). Assim, o ensaio de cadeias de pares de CPL também pode ser utilizado como informação adicional para avaliação e monitoramento dos pacientes com mieloma múltiplo e outras gamopatias monoclonais. Como esse ensaio também permite a avaliação das concentrações de cadeias de imunoglobulinas não comprometidas, é possível a verificação do *status* de supressão de sua produção. A avaliação da supressão de produção de cadeias normais é importante no acompanhamento, trazendo informações prognósticas.

No geral, o ensaio de CPL é um teste bastante preciso para quantificação das proteínas M e apresenta coeficiente de variação menor se comparado com a estimativa de concentração pela eletroforese de proteínas convencional. Sua maior utilidade se dá nos casos em que a imunoglobulina completa monoclonal possui migração eletroforética não localizada na região de gamaglobulinas, situação muito frequente nos casos em que a imunoglobulina comprometida é a IgA.

ESPECTROMETRIA DE MASSAS (MALDI-TOF)

O advento de novas terapias para o tratamento das discrasias plasmocitárias representa um desafio para o laboratório clínico.

Como já colocado, os métodos tradicionais de detecção da proteína M (eletroforese de proteínas em gel, eletroforese capilar, imunofixação) possuem algumas limitações. O advento de testes imunológicos mais precisos, como a determinação das concentrações de CLL, veio auxiliar a contornar algumas dessas limitações, além de fornecer dados importantes referentes a diagnóstico, prognóstico e acompanhamento dos casos de pacientes com gamopatias monoclonais.

No entanto, a introdução relativamente recente de terapias com anticorpos monoclonais para tratamento dessas doenças resultou também na possibilidade de presença de interferentes nos testes tradicionais. Como os anticorpos monoclonais mais utilizados para tratamento (daratumumab, isatuximab, elotuzumab) são imunoglobulinas IgG kappa, eles podem produzir concentrações séricas suficientes para que sejam detectados pelas técnicas convencionais.

Isso pode representar um problema, pois o aparecimento de um novo pico monoclonal na eletroforese de proteínas desses pacientes poderia, em tese, representar recaída da doença, a presença de uma nova população clonal ou ser decorrente do uso do medicamento. Além disso, quando a imunoglobulina clonal migra na mesma posição eletroforética do medicamento, a concentração da imunoglobulina comprometida fica superestimada.

Alguns ensaios imunoquímicos foram desenvolvidos para mitigar essa possibilidade de interferência, mais notadamente o ensaio reflexo daratumumab-específico (DIRA, do inglês *daratumumab immunofixation reflex assay*). Nesse ensaio, é

realizada imunoeletroforese do material com um anticorpo específico antidaratumumab, que se liga à droga e a desloca de sua migração eletroforética, permitindo melhor visualização da presença de algum clone patológico. Porém, como o próprio nome do teste indica, esse ensaio permite a avaliação da possibilidade de interferente de apenas uma droga, o daratumumab, e mantém as limitações dos ensaios imunoeletroforéticos.

Recentemente, abordagens de espectrometria de massa (EM) com medições de massa molecular de alta resolução foram desenvolvidas para identificar proteínas M e permitem alcançar uma sensibilidade superior aos métodos tradicionais. Vários estudos demonstraram que a EM pode fornecer uma solução eficaz para a possibilidade de interferências das novas terapêuticas nos testes tradicionais.

A principal metodologia em uso atualmente é a ionização por dessorção a laser assistida por matriz seguida pela detecção em um analisador do tipo tempo de voo (MALDI-TOF, do inglês *matrix-assisted laser desorption/ionization*). Nesse método, são examinadas as distribuições massa-carga das imunoglobulinas, de forma que é possível a diferenciação entre as imunoglobulinas endógenas e as exógenas, decorrentes da terapia. Esse método possui a grande vantagem de permitir a diferenciação da imunoglobulina exógena independentemente da droga utilizada.

No entanto, o método ainda possui algumas limitações. Embora o tempo de análise seja bastante curto, o tempo de preparação das amostras pode ser longo, o que pode não ser custo competitivo quando comparado à eletroforese por capilaridade de acesso randômico, que pode ser altamente automatizada e requer muito pouca intervenção do usuário.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA E RECOMENDADA

HEANEY JLJ, CAMPBELL JP, GRIFFIN AE, BIRTWISTLE J, SHEMAR M, CHILD JA ET AL. Diagnosis and monitoring for light chain only and oligosecretory myeloma using serum free light chain tests. *Br J Haematol*. 2017 Jul;178(2):220-30.

JACOBS JFM, HAAGEN IA, LODDER A, VAN DER KROFT C, DE KAT ANGELINO CM, CROOCKEWIT S ET AL. Analytical validation of the Hevylite assays for M-protein quantification. *Clin Chem Lab Med*. 2018 Jun 27;56(7):1169-75.

KUMAR S, PAIVA B, ANDERSON KC, DURIE B, LANDGREN O, MOREAU P ET AL. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):e328-e346.

MILLS JR, KOHLHAGEN MC, DASARI S, VANDERBOOM PM, KYLE RA, KATZMANN JA ET AL. Comprehensive assessment of M-proteins using nanobody enrichment coupled to MALDI-TOF mass spectrometry. *Clin Chem*. 2016 Oct;62(10):1334-44.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. Multiple Myeloma (Version 2.2019). Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf>. Acesso em: 30 abr. 2019.

20 Avaliação laboratorial das dislipidemias: presente e futuro

Marileia Scartezini

INTRODUÇÃO

As alterações do metabolismo dos lipídios e das lipoproteínas resultam nas doenças chamadas dislipidemias. Na ausência de um esquema perfeito ou ideal para classificar as dislipidemias, aceita-se a identificação de acordo com sua etiologia em dois tipos: as primárias ou genéticas e as secundárias.

DISLIPIDEMIAS PRIMÁRIAS

Nas dislipidemias primárias ocorrem alterações, ou mutações, nos genes que codificam a sequência de uma apolipoproteína, um receptor ou uma enzima que participam no metabolismo das lipoproteínas.

O aumento de lipoproteínas ricas em colesterol, como a lipoproteína de baixa densidade (LDL, do inglês *low density lipoprotein*), no sangue circulante, resulta em hipercolesterolemia familiar (HF), doença monogênica, e no ser humano até hoje estão descritos os defeitos em um dos três genes: receptor de LDL (LDLR), apolipoproteína B (ApoB) e pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9).

A proteína PCSK9 é uma protease que se expressa no fígado, intestino e rins. A PCSK9 está envolvida na regulação da degradação do receptor LDL, no lisossomo das células, após a internalização do complexo PCSK9/receptor LDL do plasma, impedindo que este recicle para a superfície celular, resultando em um menor número de receptores de LDL nas células e um aumento de LDL no plasma.

O padrão de referência para diagnóstico de HF é a análise molecular dos genes de LDLR, APOB e PCSK9. O diagnóstico definitivo (certeza) ou provável de HF tem o objetivo de viabilizar rastreamento familiar em cascata de maneira mais custo-efetiva.

O rastreamento em cascata deve ser realizado em todos os familiares em primeiro, segundo e terceiro grau de paciente com diagnóstico de HF. No entanto, o rastreamento clínico/bioquímico deve ser realizado mesmo quando não é possível realizar teste genético.

Mais de 1.800 mutações do gene *LDLR* já foram descritas como causadoras de HF, algumas com a redução de sua expressão na membrana e outras causando

deformações em sua estrutura e função, representando cerca de 85 a 90% dos casos de HF.

O diagnóstico molecular da HF pode ser realizado por metodologias mais avançadas atualmente. Um método chamado *high resolution melting* (HRM) pode ser usado para a triagem da HF pelo “*melting*” de fragmentos de DNA, do LDLR, com alta resolução para a detecção de mutações. A triagem inicial é para verificar as possíveis mutações e o diagnóstico definitivo da HF é feito pelo sequenciamento daquele fragmento do gene. Esse protocolo com 25 fragmentos do gene do LDLR foi implantado na rotina do centro de doenças genéticas cardiovasculares, na University College London (Reino Unido), e pode-se fazer a triagem para oito pacientes suspeitos de HF, em pelo menos 8 horas de trabalho.

As mutações no gene que codifica a ApoB causam a HF como consequência da deficiência na ligação da lipoproteína LDL ao receptor de LDL na membrana celular. A maior frequência na população é a hipercolesterolemia poligênica resultante de mutações em múltiplos genes envolvidos no metabolismo lipídico. Nesses casos, o fenótipo do perfil lipídico é o resultado da interação entre fatores genéticos e ambientais.

Foram descritas mutações no gene da PCSK9 associadas com o ganho de função, em que ocorre um aumento na degradação do receptor, promovendo a elevação acentuada da colesterolemia. Esse tipo de mutação está presente em menos de 2% dos pacientes com diagnóstico clínico para HF no Reino Unido.

Mutações que promovem a perda de função no gene da PCSK9 diminuem a degradação do receptor, permitindo maior captação da LDL e diminuindo o colesterol lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) no plasma. A variante R46L do gene PCSK9 codifica a substituição da arginina pela leucina na posição 46 e está associada com os níveis reduzidos de colesterol no plasma e o perfil lipídico de baixo risco para doença arterial coronariana (DAC) em homens saudáveis do Reino Unido.

A quantificação da PCSK9 no plasma pode ser uma estratégia simples na indicação dos indivíduos portadores de mutação nesse gene. O ensaio, no entanto, está disponível apenas para pesquisa no presente.

Embora as estatinas aumentem o número de receptores de LDL na célula, simultaneamente elevam a concentração da PCSK9 e isso justifica o porquê da ação limitada dessa droga ao dobrar a dose no paciente, um adicional de 6% a mais na redução de níveis de LDL-C. Portanto, o efeito redutor da estatina fica prejudicado e poderia ser maior se a PCSK9 não degradasse o receptor. Esse fato permitiu que a indústria farmacêutica procurasse uma intervenção farmacológica para inibir a PCSK9, na forma de anticorpos monoclonais, RNA antissentido e peptídeos miméticos, para aumentar a eficácia da estatina na terapêutica da hipercolesterolemia.

Várias companhias farmacêuticas desenvolveram os anticorpos anti-PCSK9 e, até agora, três já foram aprovados e liberados: evolocumabe (Amgen), alirocumabe (Sanofi/Regeneron) e bococizumabe (Pfizer). Todos são administrados por via

subcutânea, uma ou duas vezes por mês, dependendo da concentração com que se apresenta o anticorpo. Os estudos clínicos demonstraram que são bem tolerados e produziram acentuada redução do LDL-C, cerca de 60 a 70%, quando combinados com a estatina. No Brasil, já foi liberado e está sendo comercializado o anticorpo anti-PCSK9, indicado para o tratamento da hipercolesterolemia grave ou no alto risco de doença cardiovascular.

A hipertrigliceridemia decorre do aumento de triglicérides no plasma e pode ser decorrente da produção elevada de lipoproteínas contendo grande quantidade de triglicérides, como o quilomícron (Q), a VLDL e seus remanescentes (Qr e IDL) no compartimento plasmático.

A hipertrigliceridemia de causa genética (HTG) pode decorrer da diminuição da hidrólise dos TG dessas lipoproteínas pela enzima lipase lipoproteica, ou do aumento da síntese de VLDL. Variantes genéticas das enzimas ou apolipoproteínas relacionadas a essas lipoproteínas podem causar ambas alterações metabólicas, aumento de síntese ou redução da hidrólise.

DISLIPIDEMIAS SECUNDÁRIAS

As dislipidemias secundárias são desencadeadas por outras doenças, medicamentos ou estilo de vida inadequado. São analisadas clinicamente de acordo com as alterações dos lipídios séricos, conforme a Tabela 1.

TABELA 1 Principais causas de dislipidemias secundárias de acordo com a alteração do lipídio sérico

Aumento de LDL-C	Aumento de TG	Diminuição do HDL-C
Hipotireoidismo	Síndrome metabólica	Síndrome metabólica
Síndrome nefrótica	Excesso de álcool	Sedentarismo
Hepatopatia	Obesidade	Tabagismo
Colestase	Gravidez	<i>Diabetes mellitus</i>
Anorexia nervosa	Hipotireoidismo	Obesidade
Deficiência de GH	Insuficiência renal	Hipertrigliceridemia
Porfiria aguda	Diuréticos	
	Betabloqueadores	
	Estrógenos	
	Anticoncepcionais orais	
	Síndrome de Cushing	
	<i>Diabetes mellitus</i>	
	Aids	

GH: hormônio do crescimento, do inglês *growth hormone*; HDL-C: colesterol lipoproteína de alta densidade; LDL-C: colesterol lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicérides.

Fonte: adaptada de Quintão, Nakandakare e Passarelli, 2011.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL DAS DISLIPIDEMIAS

Os laboratórios clínicos no Brasil, no início de 2017, incluíram a flexibilização do tempo de jejum para o perfil lipídico, adequando seus procedimentos e informando no laudo as diferentes situações de jejum, respeitando a orientação do médico solicitante.

O principal objetivo da flexibilização do jejum implementado pelas cinco sociedades brasileiras (Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial, Sociedade Brasileira de Diabetes, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia e Sociedade Brasileira de Análises Clínicas) foi tornar a coleta de sangue mais segura em diversas situações, prevenindo casos de hipoglicemia por uso de insulina em pacientes com *diabetes mellitus*, ou por jejum prolongado no caso de gestantes, crianças e idosos, minimizando intercorrências e aumentando a adesão para a realização de exames e maior acesso à avaliação do risco cardiovascular.

Os valores referenciais desejáveis de colesterol total (CT), HDL-C e triglicérides (TG) em adultos acima de 20 anos não se alteram no estado pós-prandial, exceto para os triglicérides. Essa confirmação pode ser observada Tabela 2, que mostra os valores referenciais com e sem jejum.

TABELA 2 Valores referenciais desejáveis do perfil lipídico para adultos > 20 anos

Lípides	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)
CT	< 190	< 190
HDL-C	> 40	> 40
TG	< 150	< 175

CT: colesterol total; HDL-C: colesterol lipoproteína de alta densidade; TG: triglicérides.

Fonte: Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2017.

Na coleta de amostra sem jejum, os triglicérides sofrem pequenas alterações em indivíduos normais, considerando uma refeição usual sem sobrecarga em gordura, e o valor desejável é inferior a 175 mg/dL. Teremos grandes alterações quando existe comprometimento de alguns órgãos ou alterações genéticas no metabolismo dos triglicérides.

Vários estudos mostraram que pacientes em que há retardo no metabolismo das lipoproteínas ricas em triglicérides, chamadas remanescentes, estas ficam por mais tempo em circulação e são mais aterogênicas, as quais podem ser percebidas a partir dos resultados de TG elevados, representando mais eficazmente seu po-

tencial impacto no risco cardiovascular. Com isso, para o paciente que apresentar TG entre 175 e 440 mg/dL, sem jejum, o clínico deverá analisar se existe algum distúrbio metabólico inicial ou se a alteração é decorrente do estilo de vida.

Situações em que o paciente coletar a amostra sem jejum e estiver com os níveis de triglicérides > 440 mg/dL ou em recuperação de hipertrigliceridemia severa, é recomendado ao médico solicitante a prescrição de uma nova avaliação de TG com jejum de 12 horas.

Os valores de meta terapêutica para o LDL-C e não-HDL-C, em adultos acima de 20 anos, apresentados na Tabela 3, devem ser interpretados pelo médico que solicitou o exame. Ele estratifica o risco cardiovascular do paciente com base em critérios clínicos (idade, diabetes, hipertensão, tabagismo, insuficiência coronariana, CT, HDL-C, entre outros) e define qual o valor ideal do LDL-C e não HDL-C a ser alcançado, específico para cada paciente. A estratificação pode ser feita por meio da calculadora de risco cardiovascular disponibilizada no site da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

TABELA 3 Valores de meta terapêutica conforme a avaliação de risco cardiovascular estimado pelo médico solicitante do perfil lipídico para adultos > 20 anos

	Risco cardiovascular estimado pelo médico	Meta terapêutica (mg/dL)
Lípides	Categoria de risco	Com ou sem jejum
LDL-C	Baixo	< 130
	Intermediário	< 100
	Alto	< 70
	Muito alto	< 50
Não HDL-C	Baixo	< 160
	Intermediário	< 130
	Alto	< 100
	Muito alto	< 80

HDL-C: colesterol lipoproteína de alta densidade; LDL-C: colesterol lipoproteína de baixa densidade.

Fonte: Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2017.

Os valores referenciais desejáveis do perfil lipídico para crianças e adolescentes são indicados na Tabela 4. Não são indicados valores de meta terapêutica de acordo com risco cardiovascular para esse grupo de pacientes.

TABELA 4 Valores referenciais desejáveis do perfil lipídico para crianças e adolescentes

Lípides	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)
CT	< 170	< 170
HDL-C	> 45	> 45
TG (0-9a)	< 75	< 85
TG (10-19a)	< 90	< 100
LDL-C	< 110	< 110

HDL-C: colesterol lipoproteína de alta densidade; LDL-C: colesterol lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicérides.

Fonte: Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2017.

FASE ANALÍTICA

Perfil lipídico

A metodologia mais utilizada para a determinação de CT, HDL-C e TG é a enzimática colorimétrica. Os diversos *kits* comerciais disponíveis para a análise de CT e TG apresentam boa correlação e um baixo coeficiente de variação entre eles, permitindo a comparação dos resultados de diferentes laboratórios em uma mesma amostra. Na dosagem do HDL-C, podem-se encontrar variações de até 15% entre os métodos disponíveis. Esses métodos representam a melhor opção por apresentarem muito boas sensibilidade e especificidade, simplicidade operacional, baixo custo e possibilidade de automação em laboratórios clínicos.

A avaliação do LDL-C pode ser realizada por método direto ou estimada por fórmulas. A metodologia de dosagem direta do LDL-C por ensaios colorimétricos ainda apresenta grande variação entre os métodos disponíveis no mercado. Esta variação pode chegar a 30% e não é muito bem entendida na literatura, mas provavelmente se deve às diferentes especificidades de cada ensaio, podendo ser fator limitante para a utilização ampla da dosagem direta na prática clínica.

O cálculo do LDL-C pela fórmula de Friedewald é subestimado quando o TG está elevado, e deixa-se de tratar o paciente pela interferência do TG. Na fórmula original se utiliza o fator 5 para dividir o TG que corresponde ao VLDL-C. Na lipoproteína VLDL, à medida que aumenta a concentração de TG, reduz-se o percentual de colesterol, induzindo o erro no cálculo do VLDL-C.

A fórmula de Martin traz um benefício importante nas situações em que as limitações da fórmula de Friedewald estão presentes, como a falta de jejum, e com valores de TG > 400 mg/dL para estimar o LDL-C, na ausência de reagentes para a dosagem direta.

O colesterol não HDL (não HDL-C) representa a fração do colesterol nas lipoproteínas plasmáticas, exceto a HDL, e é estimado subtraindo-se o valor do HDL-C do CT, portanto, colesterol não HDL-C = CT - HDL-C. Sua utilização tem a finalidade de estimar a quantidade de lipoproteínas aterogênicas circulantes no plasma, especialmente em indivíduos com triglicérides elevados.

A inclusão do cálculo do não HDL-C junto aos demais resultados do perfil lipídico para adultos, mesmo sem jejum, é importante pois os níveis de triglicérides não interferem nesse cálculo e permitem a estimação do LDL-C com a fórmula de Martin.

É importante observar que em algumas hipertrigliceridemias severas, quando a concentração das lipoproteínas ricas em triglicérides predomina no sangue, e as concentrações de LDL-C e HDL-C estão baixas, a tendência é o cálculo do LDL-C pela fórmula de Martin estar muito baixo ou com valor negativo. Nessa situação, incompatível com a vida, recomendamos o laboratório clínico liberar o resultado de LDL-C como inferior a 10 mg/dL, que normalmente é o limite inferior da sensibilidade dos métodos quantificáveis.

O paciente apresenta, fisiologicamente, no mesmo volume de amostra muitas partículas grandes de VLDL e poucas de LDL, subestimando a quantidade de LDL circulante. Nesse caso, mesmo dosando por método direto, os valores sempre se apresentam inferiores à sensibilidade analítica do método. O médico pode repetir o exame com jejum de 12 horas, conforme recomendado pela diretriz, ou também iniciar as terapias específicas para redução dos triglicérides e posteriormente avaliar a necessidade da repetição do exame para acompanhamento clínico do paciente.

Apolipoproteínas B e A-I

A análise laboratorial das apolipoproteínas ApoB e ApoA-I pode ser realizada por métodos imunoquímicos, em plataformas automatizadas com perfil de imunoturbidimetria ou nefelometria, sem jejum prévio, e não sofrem a influência dos níveis de TG moderadamente elevados.

A ApoB é proteína das lipoproteínas VLDL, IDL, LDL e Lp(a), que são aterogênicas, originadas do fígado e nos remanescentes da via exógena do metabolismo, na proporção de uma partícula de ApoB para cada partícula de lipoproteína. A dosagem da ApoB equivale a uma medida indireta de todas as partículas aterogênicas presentes na corrente sanguínea, e corresponde à fração do não HDL-C.

A lipoproteína HDL contém um alto teor de proteínas e a ApoA-I é a principal traduzindo a equivalência da concentração de HDL-C no plasma. Concentrações plasmáticas de ApoA-I < 120 mg/dL para homens e < 140 mg/dL para mulheres correspondem aproximadamente às que são consideradas baixas concentrações de HDL-C.

Lipoproteína (a)

A lipoproteína (a) ou Lp(a) é composta de uma partícula de LDL com a Apo(a) adicional, ligada à ApoB. As concentrações plasmáticas de Lp(a) são, em grande parte, determinadas geneticamente. Existe uma associação independente entre elevações de Lp(a) e o risco cardiovascular, na população em geral, e não apenas pelo conteúdo lipídico da Lp(a), mas também por suas propriedades pró-trombóticas e pró-inflamatórias.

A quantificação de suas concentrações plasmáticas é pela dosagem de Apo(a) massa por turbidimetria, nefelometria ou quimioluminescência. Utilizam-se ensaios isoforma-insensitivos, que são pouco afetados pela heterogeneidade nas isoformas da Apo(a), dispensam o jejum e fornecem dados acurados. Quando o resultado da Lp(a) for em nmol/L, deve-se multiplicar o resultado por 2,5, sendo considerados elevados valores de Lp(a) superiores a 125 nmol/L.

Proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-us)

A associação entre a inflamação e a doença cardiovascular (DCV) está muito bem estabelecida e a proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-us) parece contribuir para a identificação de indivíduos sob risco de desenvolvimento de DCV.

A PCR-us pode ser dosada por reação imunoquímica, é estável e apresenta coeficientes de variação aceitáveis (< 10%). Na atualização das diretrizes de 2017, a presença de PCR-us > 2 mg/L sugere a necessidade de intensificar o tratamento hipolipemiante. A interpretação dos valores de PCR-us, quando excluídas causas inflamatórias, infecciosas ou imunes, com o risco de DCV estão na Tabela 5.

TABELA 5 Valores de PCR-us e risco de DCV

PCR-us	Risco de DCV
< 1 mg/L	Baixo risco
1 a 2 mg/L	Médio risco
> 2 mg/L	Alto risco
≥ 10 mg/L	Muito alto risco

AValiação Laboratorial das Dislipidemias: Futuro

Na perspectiva futura da avaliação laboratorial das dislipidemias está a lipidômica para diminuir o risco cardiovascular e prevenir suas consequências.

Está sendo disponibilizada a avaliação plasmática das ceramidas para indicar índices de risco cardiovascular e a metodologia utilizada é a cromatografia líquida-espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS).

As ceramidas são complexos lipídicos que desempenham função na integridade da membrana celular e podem se acumular nas dislipidemias. A ação biológica das ceramidas está associada com processos aterogênicos, como agregação e retenção de lipoproteínas com acúmulo de colesterol no interior dos macrófagos, regulação da síntese de óxido nítrico, produção de ânions superóxido e expressão de citocinas. Os três tipos de ceramidas ligadas ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares são: Cer(16:0), Cer(18:0) e Cer(24:1).

As concentrações plasmáticas de ceramidas são provenientes de placas ateroscleróticas instáveis e constituem aumento do risco cardiovascular, independentemente de outros biomarcadores tradicionais (idade, sexo, tabagismo e histórico de DAC).

Os níveis plasmáticos elevados de ceramidas estão associados com aumento de risco para infarto do miocárdio, síndrome coronariana aguda e mortalidade dentro de 1 a 5 anos. Os valores referenciais estão Tabela 6 e o escore de risco de ceramidas, na Tabela 7.

TABELA 6 Valores referenciais de ceramidas plasmáticas (> 18 anos)

Ceramidas	Valores
Cer (16:0)	0,19-0,36 mcmol/L
Cer (18:0)	0,05-0,14 mcmol/L
Cer (24:1)	0,65-1,65 mcmol/L
Cer (16:0)/(24:0)	< 0,11
Cer (18:0)/(24:0)	< 0,05
Cer (24:1)/(24:0)	< 0,45

TABELA 7 Escore de risco ceramida

Escore ceramida	Categoria de risco
0-2	Baixo risco
3-6	Risco moderado
7-9	Risco elevado
10-12	Risco muito elevado

Independentemente do tempo, também se deve avaliar a consistência entre as metodologias utilizadas e a existência de certificação do laboratório de análises clínicas que realizou a dosagem.

Garantindo-se esses cuidados, se ainda assim persistir a variação além da esperada, o paciente com diagnóstico presuntivo de dislipidemia deverá ser encaminhado a um serviço especializado para investigação complementar, confirmação diagnóstica, intervenção terapêutica específica e ação de atenção multiprofissional.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA E RECOMENDADA

BANSAL S, BURING JE, RIFAI N, MORA S, SACKS FM, RIDKER PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007;298:309-16.

BERBERICH AJ, HEGELE RA. The role of genetic testing in dyslipidaemia. *Pathology*. 2019;51(2):18492.

DE CARVALHO LP, TAN SH, OW GS, TANG Z, CHING J, KOVALIK JP ET AL. Plasma in ceramides as prognostic biomarkers and their arterial and myocardial tissue correlates acute myocardial infarction. *JACC: Basic Transl Sci*. 2018;3(2):163-75.

DRIVER SL, MARTIN SS, GLUCKMAN TJ, CLARY JM, BLUMENTHAL RS, STONE NJ. et al. Fasting or nonfasting lipid measurements. it depends on the question. *JACC*. 2016;67(10):1227-34.

FALUDI AA, IZAR MCO, SARAIVA JFK, CHACRA APM, BIANCO HT, AFIUNE NETO A ET AL. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2Supl.1):1-76.

FERREIRA CE, SCARTEZINI M. Flexibilização do jejum para avaliação do perfil lipídico. In: *Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML): Fatores pré-analíticos e interferentes em ensaios laboratoriais*. v. 4. Barueri: Manole; 2018. p.49-57.

HUMPHRIES SE, NEELY RD, WHITTALL RA, TROUTT JS, KONRAD RJ, SCARTEZINI M ET AL. Healthy individuals carrying the PCSK9 p.R46L variant and Familial Hypercholesterolaemia patients carrying PCSK9 p.D374Y exhibit lower plasma concentrations of PCSK9. *Clin Chem*. 2009;55(12):2153-61.

LANGSTED A, FREIBERG JJ, NORDESTGAARD BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2008;118:2047-56.

NORDESTGAARD BG, LANGSTED A, MORA S, KOLOVOU G, BAUM H, BRUCKERT E ET AL. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J*. 2016;37(25):1944-58.

NORDESTGAARD BG, VARBO A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014;384:626-35.

PAN W, YU J, SHI R, YAN L, YANG T, LI Y ET AL. Elevation of ceramide and activation of secretory acid sphingomyelinase in patients with acute coronary syndromes. *Coron Artery Dis*. 2014;25:230-5.

QUINTÃO E, NAKANDAKARE ER, PASSARELLI M. *Lípidios: do metabolismo à aterosclerose*. São Paulo: Sarvier; 2011.

REMALEY AT, RIFAI N, WARNICK GR. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. In: Tietz textbook of clinical chemistry. 5. ed. Philadelphia: Saunders; 2012. p.731-805.

SCARTEZINI M, FERREIRA C, IZAR MCO, BERTOLUCI M, VENCIO S ET AL. Posicionamento sobre a flexibilização do jejum sobre o perfil lipídico. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108:195-7.

SCARTEZINI M, HUBBART C, WHITTALL RA, COOPER JA, NEIL AH, HUMPHRIES SE. The PCSK9 gene R46L variant is associated with lower plasma lipid levels and cardiovascular risk in UK healthy men and FH patients. *Clin Sci.* 2007;113:435-41.

SCARTEZINI M. Dislipidemias. In: *Tratado de análises clínicas.* v.6. Rio de Janeiro: Atheneu; 2018. p.69-80.

WHITTALL RA, SCARTEZINI M, LI K, HUBBART C, REINER Z, ABRAHA A ET AL. Development of a high-resolution melting method for mutation detection in familial hypercholesterolaemia patients. *Ann Clin Biochem.* 2010;47:44-55.

ZHAO W, WANG X, DEIK AA, HANNA DB, WANG T, HABERLEN SA ET AL. Elevated plasma ceramides are associated with antiretroviral therapy use and progression of carotid artery atherosclerosis in HIV infection. *Circulation.* 2019 Feb 14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037487. [Epub ahead of print]

21 **Novos conceitos na avaliação da síndrome coronariana aguda através da troponina de alta sensibilidade**

Carlos Eduardo dos Santos Ferreira

TROPONINAS DE ALTA SENSIBILIDADE

A indústria da medicina diagnóstica trabalhou bastante na última década para fornecer um implemento na sensibilidade analítica e funcional dos ensaios de troponinas, trazendo uma inovação importante para seu uso clínico. Anteriormente, com os ensaios convencionais, não se conseguia uma mensuração das troponinas nos infartos de pequena monta – sendo classificados apenas com a identificação clínica de uma angina instável. Nos dias de hoje, esse grupo de pacientes passa a ser identificado, quantificando-se concentrações menores de troponina. Outro diferencial desse ganho de sensibilidade é a capacidade da utilização da troponina como importante biomarcador prognóstico (mortalidade cardiovascular), podendo identificar os pacientes com maior risco de morte em diferentes doenças. Como a chegada desses ensaios também fica possível a mensuração das troponinas na população saudável e, como consequência, em um futuro próximo poderemos definir intervalos de referência por sexo e idade. O indivíduo que apresentar um valor de troponina acima da referência para seu sexo e sua faixa etária apresenta maior mortalidade cardiovascular.

Um ponto de atenção com a chegada desses ensaios é capacitação médica (treinamento) para interpretação correta do exame. Por se tratar de um biomarcador cardioespecífico, diferentes doenças que cursam com dano miocárdico cursam com elevação das troponinas. A especificidade para o diagnóstico do infarto do miocárdio vem com a indicação pré-teste e a estruturação do protocolo de dor torácica com base em critérios clínicos e laboratoriais – com a solicitação de ao menos duas dosagens em intervalos de 1 a 3 horas, de acordo com a definição do protocolo.

No Brasil e na Europa, os ensaios de alta sensibilidade começaram a ser utilizados desde 2009. A aprovação desses ensaios pela FDA (Food and Drug Administration) nos Estados Unidos da América começaram no início de 2017 e ainda estão em curso.

Conceitos

Infarto agudo do miocárdio (IAM), conhecido popularmente como ataque cardíaco, ocorre quando as artérias que realizam a oxigenação do tecido cardíaco não realizam esse aporte de forma eficaz e com isso ocorre necrose dos cardiomiócitos, em geral

por uma obstrução com a formação de um trombo em uma das artérias do sítio coronariano. Na grande maioria das vezes esse trombo é decorrente da progressão da aterosclerose, com a ruptura da placa de ateroma e consequente formação do trombo. Porém, existem outras causas que podem provocar isquemia miocárdica, entre elas vasoespasm coronariano, compressão externa e baixo fluxo sanguíneo.

A síndrome coronariana aguda (SCA) é um conjunto de sinais e sintomas relacionados à obstrução de uma artéria coronária, causando infarto. É sempre uma emergência médica. A presença dessa síndrome não é exclusiva do infarto de miocárdio e, portanto, não é patognomônica.

Biologia das troponinas

O complexo troponina é composto por unidades (troponinas cTnI – Inibidora, cTnT – ligadora da Tropomiosina e cTnC – ligadora de Cálcio) e, com a tropomiosina, está localizado no filamento de actina e é essencial para a regulação de cálcio voltada para a contração do músculo esquelético e cardíaco. Essas isoformas de troponina são tecido-específicas (cTnI, cTnT e cTnC). A isoforma cardíaca da troponina C é utilizada na contração lenta dos músculos esqueléticos e, por desempenhar tal função, não tem especificidade cardíaca, portanto, não é utilizada na prática clínica para diagnóstico da SCA; e como consequência a indústria não investiu seus esforços no desenvolvimento de kits diagnósticos. Na Figura 1, estão apresentados o complexo das troponinas e as diferentes concentrações na corrente sanguínea dependentes do processo fisiopatológico.

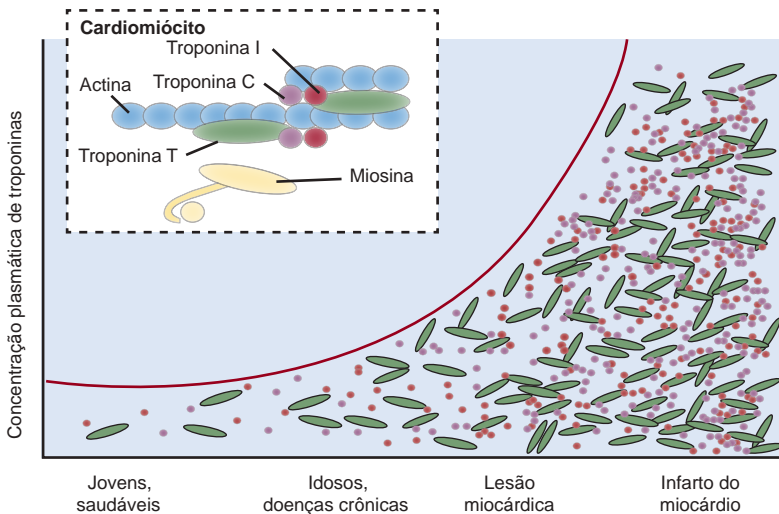


FIGURA 1 Complexo das troponinas (TnI, TnT e TnC) e as diferentes concentrações na corrente sanguínea desde o paciente saudável até o que apresentou infarto do miocárdio.

Fonte: adaptada de Westermann, 2017.¹

Já as outras duas isoformas (cTnI e a cTnT) foram, estão sendo e serão muito utilizadas na prática clínica e no desenvolvimento de projetos de pesquisa. A meia-vida da troponina gira em torno de 12 horas; porém, a concentração plasmática varia de acordo com a concentração de troponina que continua sendo liberada pelos cardiomiócitos. Essa liberação depende do processo fisiopatológico de destruição das células cardíacas. Segue a ilustração das diferentes concentrações de troponina na corrente sanguínea. As pequenas concentrações são dosadas apenas com os ensaios de alta sensibilidade. A partir do aumento do dano ao tecido cardíaco aumenta gradativamente a concentração de troponina liberada.

Outro fator que contribui no processo de metabolização do complexo da troponina é a capacidade de filtração glomerular de cada indivíduo. As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em pacientes com perda de função renal e a mensuração da troponina serve como fator prognóstico importante para esse grupo de pacientes, sendo importante a avaliação cautelosa e seriada dos valores de troponina para os pacientes portadores de déficit renal que apresentam suspeita clínica de SCA.

Características dos ensaios disponíveis comercialmente e futuros ensaios

Para uma correta interpretação do exame, é importante o conhecimento de alguns conceitos. A seguir, são dadas as definições de sensibilidade analítica e funcional:

- Sensibilidade analítica (limite de detecção): limite teórico de detecção de um ensaio. É definida como a menor quantidade do analito que pode ser diferenciada da ausência do analito. É determinada pela variação estatística do ponto zero da curva. Não apresenta nenhum significado clínico;
 - Sensibilidade funcional (limite de quantificação): limite de detecção de um analito que considera o perfil de precisão dos ensaios. É definida como a menor concentração medida para um coeficiente de variação (CV) intraensaios de 20%. Apresenta significado clínico, pois considera as variações observadas na rotina dos ensaios;
- Obs.: a menor sensibilidade analítica do ensaio permite que este consiga, na grande maioria das vezes, apresentar uma menor sensibilidade funcional.

Outra característica importante na definição dos valores de referência para os ensaios de troponina, na SCA, é que na avaliação estatística da amostragem para definição dos valores a literatura ainda preconiza a utilização do percentil 99. Para a grande maioria dos analitos a definição dos intervalos de referência utiliza para análise estatística o percentil 97,5. Como já descrito anteriormente, em breve a troponina também poderá receber um ponto de corte para a população geral.

Na Tabela 1, estão listados os principais ensaios de troponina disponíveis para a prática clínica, com as seguintes informações: limite inferior de detecção (LoD), percentual mensurável em população geral, percentil 99, CV no percentil 99 e registros para uso clínico no Brasil, na Europa e nos Estados Unidos.

TABELA 1 Diferentes ensaios disponíveis de troponina (automação e TLR) no mercado mundial. Com as seguintes informações: limite inferior de detecção (LoD), percentual mensurável em população geral, percentil 99, coeficiente de variação (CV) no percentil 99 e registros para uso clínico no Brasil, Europa e Estados Unidos

Empresa e plataforma ou kit diagnóstico	LoD (pg/mL)	Mensurável na população geral (%)	Percentil 99 (pg/mL)	CV no 99 (%)	Disponível para a prática clínica – Brasil e Europa	Aprovado pela FDA (Food and Drug Administration)
Singulex Erenna MTP	0,09	100	9-40	< 5	Não	Não
Siemens VISTA hs-TnI	0,8	86	33-55	< 5	Sim	Não
Ortho Clinical Diagnostics hs-cTnI	1,0	75	16-23	10	Não	Não
Abbott Architect STAT hs-TnI	1,1-1,9	57-83	16-34	< 6	Sim	Não
Beckman Coulter Access 2 hs-TnI	2,5	80	8,6	10	Sim	Não
Roche Diagnostics TnT (quinta geração)	5	25-100	14-22	< 8	Sim	Sim
Siemens ADVIA Centaur TnI-Ultra	6	6	40	8,8	Sim	Sim
Abbott Architect i2000 STAT c TnI	9	2	28	14	Sim	Sim
Roche Diagnostics TnT (quarta geração)	10	–	10	30	Não – apenas Estados Unidos	Sim
Ortho Clinical Diagnostics Vitros Troponin I ES	12	2	34	10	Sim	Sim
Abbott AxSYM ADV	20	3	34	10	Sim	Sim
Siemens Dimension RLX TnI	40	2	70	20	Sim	Sim
Tosho ST AIA TnI (segunda geração) 60	60	–	60	8,5	Sim	Sim
Siemens IMMULITE 2500 Xpi (TnI)	100	5	200	–	Sim	Sim

(continua)

TABELA 1 Diferentes ensaios disponíveis de troponina (automação e TLR) no mercado mundial. Com as seguintes informações: limite inferior de detecção (LoD), percentual mensurável em população geral, percentil 99, coeficiente de variação (CV) no percentil 99 e registros para uso clínico no Brasil, Europa e Estados Unidos (*continuação*)

Remoto (TLR)	Point-of-care testing (POCT) – Teste Laboratorial	LoD (pg/mL)	Mensurável na população geral (%)	Percentil 99 (pg/mL)	CV no 99 (%)	Disponível para a prática clínica – Brasil e Europa	Aprovado pela FDA (Food and Drug Administration)
LSI PATHFAST – Tnl		1-8	2-66	20	5-28	Sim	Sim
Radiometer AQT 90 (Tnl)		10	–	17	12,5-20	Sim	Não
BioMérieux Vidas Tnl		10	1	10	27,7	Sim	Sim
Alere Triage Cardio 3 (Tnl)		10	1	12	–	Sim	Não
Abbott i-STAT		20	6	39	16,5	Sim	Sim
Siemens Stratus CS (Tnl)		30	2	70	10	Sim	Sim

Fonte: adaptada de Westermann, 2017.¹

REFERÊNCIA

1. WESTERMANN D, NEUMANN JT, SORENSEN NA, BLANKENBERG S. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:472-83.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

EGGERS KM, JAFFE AS, LIND L, VENGE P, LINDAHL B. Value of cardiac troponin I cutoff concentrations below the 99th percentile for clinical decision-making. *Clin Chem.* 2009;55:85-92.

FERREIRA CES. High-sensitivity troponins: a major breakthrough. *J Bras Patol Med Lab.* 2017;53(5):292.

JANUZZI JL, MAHLER SA, CHRISTENSON RH, RYMER J, NEWBY LK, BODY R ET AL. Recommendations for institutions transitioning to high-sensitivity troponin testing. JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(9):1059-77.

KELLER T, ZELLER T, PEETZ D, TZIKAS S, ROTH A, CZYZ E ET AL. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009;361(9):868-77.

MORROW DA, ANTMAN EM. Evolution of high-sensitivity assays for cardiac troponin. *Clin Chem.* 2009;55:5-8.

MOŽINA H, VUKAN V, LENART K, SKITEK M, OSREDKAR J. Quantitative point-of-care troponin I in emergency department in comparison with troponin I in central laboratory. *Point Care J Near Patient Test Technol.* 2010;9(1):9-11.

THYGESEN K, ALPERT JJ, WHITE HD; JOINT ESC/ACCF/AHA/WHF TASK FORCE FOR THE REDEFINITION OF MYOCARDIAL INFARCTION. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33:2551-67.

WU AHB, LU QA, TODD J, MOECKS J, WIANS F. Short- and long-term biological variation in cardiac troponin I measured with a high-sensitivity assay: implications for clinical practice. *Clin Chem.* 2009;55(1):52-9.

22 Aplicação da inteligência artificial no laboratório clínico do futuro

Micha Nussbaum

INTRODUÇÃO

O termo “inteligência artificial” (IA) foi criado em 1955 durante um seminário na universidade de Dartmouth;¹ porém, tornou-se conhecido para uma grande parte da população apenas há alguns anos. A empresa de consultoria Gartner publica anualmente o *Gartner Hype Cycle*, uma lista de conceitos inovadores em destaque na mídia e opinião pública, na qual o termo inteligência artificial apareceu pela primeira vez em 2017,² apesar de termos relacionados, como *machine learning* (“aprendizado de máquina”), terem aparecido previamente.³ O *Gartner Hype Cycle* postula que inovações tecnológicas passam por fases de maturação na percepção pública, sendo inicialmente conhecidas por poucos interessados, ganhando rapidamente a atenção na população geral e finalmente resultando em expectativas exageradas que logo depois mudam para desilusão quando a realidade não acompanha as expectativas. Apenas depois, e mais lentamente, a inovação começa a recuperar a confiança, quando passa a entregar mais benefícios, até estabelecer-se em um patamar final e contínuo. Segundo a última edição do *Gartner Hype Cycle*, a inteligência artificial ainda se encontra no início dessa curva⁴ (Figura 1).

Conforme a lógica desse conceito, podemos esperar para os próximos anos notícias exuberantes sobre inteligência artificial, seguidas por uma decepção profunda, antes que tenhamos algum importante e sustentado impacto causado pela utilização de inteligência artificial em nossas vidas. Talvez tal decepção possa ser evitada se formos capazes de alinhar nossas expectativas às evidências científicas existentes. Isso nos permitirá aplicar a inteligência artificial na nossa prática profissional de forma adequada e usufruir de seus benefícios.

Nos próximos parágrafos, discutiremos os principais conceitos relacionados à inteligência artificial, seu potencial na medicina e no laboratório clínico.

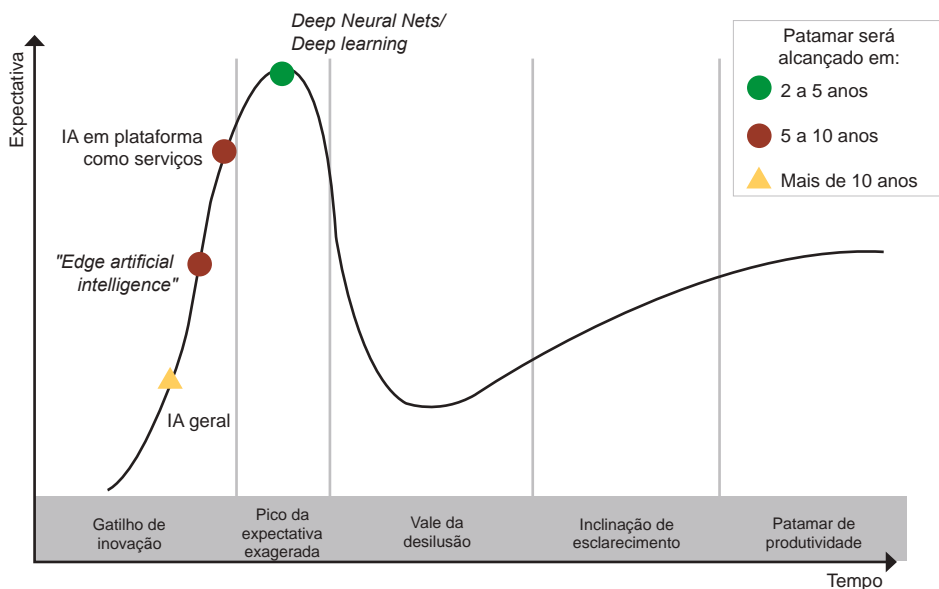


FIGURA 1 Gartner Hype Cycle 2018.

IA: inteligência artificial.

Fonte: adaptada de Panetta, 2017.⁴

CONCEITOS DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E DE TERMOS RELACIONADOS

Antes de discutir os conceitos de inteligência artificial, é importante destacar que não existe um consenso sobre o que ela é de fato. Alguns autores consideram *expert systems* como uma forma de inteligência artificial precoce, enquanto outros os excluem dessa definição. *Expert systems* são sistemas que seguem regras previamente programadas que capacitam o sistema a tomar decisões que requerem um certo nível de expertise humana. Exemplos são o algoritmo Deep Blue (IBM), que foi o primeiro sistema artificial a ganhar um torneio de xadrez contra o campeão mundial Garry Kasparov em 1997, ou o corretor ortográfico que está verificando este texto.^{5,6}

Muitos autores diferenciam três níveis de inteligência artificial: inteligência artificial estreita (*artificial narrow intelligence*), que representa a primeira geração de inteligência artificial e se aplica a tarefas bem definidas, sendo bastante utilizada hoje em dia, permitindo que o Facebook reconheça imagens, capacitando a assistente virtual Siri a reconhecer uma voz e entender comandos, ou atuando até mesmo em carros de condução automática. Outro nível é a inteligência artificial geral (*artificial general intelligence*), que denomina sistemas que podem evoluir autonomicamente e resolver novos problemas que não foram desenvolvidos como parte do desenho inicial. Isso permitiria, por exemplo, que um sistema treinado

para reconhecer as preferências de um determinado consumidor de programas de TV de *streaming* aprendesse autonomamente a reconhecer as preferências dos consumidores de um supermercado e fizesse recomendações de compra. A inteligência artificial geral ainda não existe na prática, apesar de haver autores que já anunciam seu lançamento. Mais além no futuro e mais hipotética é a superinteligência artificial (*artificial superintelligence*), sistemas que deverão ter criatividade e competências sociais.^{5,7,8}

Outra forma de classificar inteligência artificial é por meio das competências que um sistema domina. Inteligência artificial analítica é a forma mais comum hoje, e inclui a inteligência cognitiva que analisa dados representando o passado para tomar decisões futuras. Sistemas para detectar fraude ou reconhecimento de imagens são exemplos desse tipo de inteligência artificial. A inteligência artificial inspirada em humanos (*human-inspired artificial intelligence*) acrescenta elementos de inteligência emocional à inteligência cognitiva, o que faz com que esses sistemas consigam reconhecer emoções humanas com potencial para, por exemplo, a utilização na avaliação da satisfação de clientes. Diferente dessa é a inteligência artificial humanizada, que ainda não existe e que teria também inteligência social e autoconsciência.⁵

O termo “aprendizagem de máquina” (*machine learning*) é muitas vezes usado como sinônimo para inteligência artificial; porém, na realidade, é um método utilizado na criação de inteligência artificial. Ela é o estudo de algoritmos que capacitam programas computacionais na melhora autônoma de seus próprios sistemas a partir de experiências acumuladas.^{9,10} Isso demonstra uma diferença importante em relação aos *expert systems* mencionados anteriormente: os algoritmos de *machine learning* alteram a si mesmos quando acumulam dados e geram experiência. Com o aumento da capacidade de processamento de dados nos últimos anos, começou a ser possível analisar grandes quantias de dados (*big data*) e a aprendizagem de máquina ganhou muita força para encarar problemas cada vez mais complexos. Em geral, aprendizagem de máquina utiliza ferramentas estatísticas como reconhecimento de padrões, análise de regressão e agrupamento de dados (*clustering*).¹¹ Esse processo de aprendizagem pode ser supervisionado ou, em sistemas mais avançados, acontecer sem supervisão (Figura 2).

Um terceiro modo de aprendizagem chama-se aprendizagem por reforço (*reinforcement learning*). Aqui, o sistema maximiza uma variável ajustando uma série de decisões que podem impactar essa variável. Um exemplo são portais de notícias, que utilizam aprendizagem por reforço para escolher as notícias que geram mais interesse.⁵

Finalmente, a inteligência artificial pode ser categorizada segundo sua localização. O fato de a inteligência artificial requerer processamento de uma grande quan-

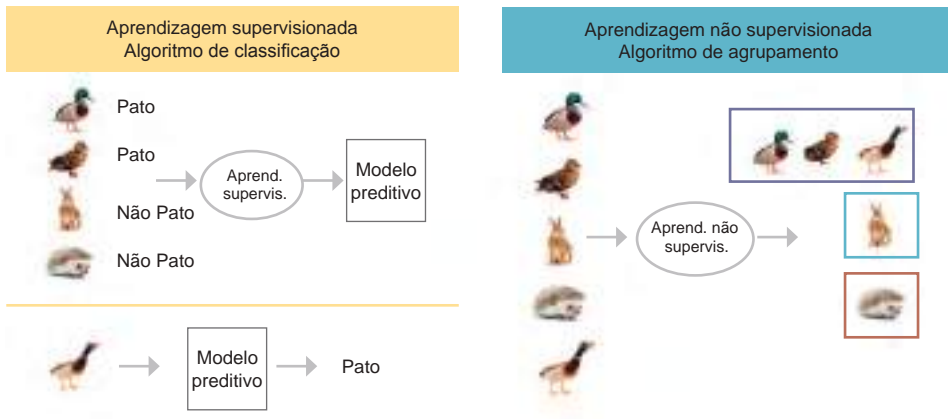


FIGURA 2 Aprendizagem supervisionada e não supervisionada, Western Digital.

Fonte: adaptada de Ben-David et al., 2019.¹²

tidade de dados favorece modelos em que haja uma plataforma central, recebendo dados de equipamentos periféricos e enviando os resultados de volta, como ocorre no aplicativo de navegação de trânsito Waze. Contrastando com isso, com a nascente tecnologia de *edge artificial intelligence*, esse processamento acontecerá predominantemente no equipamento, por exemplo, no próprio *smartphone* ou carro.¹³

INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA MEDICINA

O potencial para inteligência artificial na medicina é grande, pois o benefício de processar conjuntos de dados complexos que fazem parte de um sistema complexo será imenso. Não há dúvida que os desfechos de saúde poderiam ser melhorados, e muito, se o médico tivesse em mãos, nos momentos de decisão: (i) todas as informações relevantes sobre cada paciente; e (ii) toda a evidência relevante proveniente de ensaios clínicos, como evidências coletadas na prática clínica em todo o mundo.^{14,15} Hoje, não temos nem a informação completa do paciente, nem fácil acesso a toda evidência relevante publicada disponível, sem sequer considerarmos todos os dados acumulados na prática clínica.

A falta de informação tem um enorme impacto na qualidade do cuidado. Estima-se que todo ano ocorrem mais de 200 mil mortes evitáveis em hospitais americanos, com uma variação importante entre diferentes hospitais: hospitais avaliados como de baixa qualidade mostram uma taxa de mortes evitáveis por número de pacientes hospitalizados quase 50% mais alta comparada com os hospitais de melhor qualidade. É importante destacar que essas mortes são provenientes de erros na prescrição ou aplicação de terapias, ou eventos adversos que poderiam ser preveni-

dos com o atual conhecimento médico.¹⁶ Um estudo que avaliou a adesão das condutas médicas a indicadores de qualidade, ou seja, à evidência médica, em hospitais americanos reportou que 41 a 48% das condutas não aderiram tanto nos procedimentos terapêuticos como nos diagnósticos.¹⁷ Um estudo que analisou 583 casos de erros diagnósticos em hospitais americanos revelou que mais de um quarto é erro grave. Na grande maioria, houve erro na solicitação médica ou na interpretação dos resultados laboratoriais (44%) ou erros na avaliação clínica (32%).¹⁸

Obviamente, há muitos fatores contribuindo para esse problema, incluindo qualidade do treinamento dos profissionais de saúde, o nível de colaboração entre os profissionais e elementos culturais e organizacionais das instituições.¹⁹ Com certeza novas tecnologias podem ajudar a melhorar e potencialmente evitar esses erros, aumentando muito a qualidade dos serviços prestados, como já ocorreu, por exemplo, na aviação. Na área de saúde, em comparação, poucos processos da conduta médica são apoiados por sistemas de tecnologia de informação.²⁰ Obviamente, o alto nível de automação nos laboratórios clínicos não seria possível sem sistemas de tecnologia de informação avançados, o diagnóstico por imagem hoje não funcionaria sem tecnologia de informação, e existem prontuários eletrônicos em muitos lugares. Porém, ainda há pouco uso de sistemas que apoiem decisões relacionadas à conduta médica ao longo da jornada do paciente, integrando informações de todas essas “ilhas de tecnologia”. Parece que a relação do médico com a tecnologia não foi de amor incondicional. O respeitado Institute of Medicine dos Estados Unidos constatou no seu livro “Melhorando a qualidade do diagnóstico na saúde” (*Improving Diagnosis in Health Care*), que “tecnologia de informação na sua forma atual é mais um obstáculo do que uma ajuda para o médico”.²¹

Considerando esse cenário, como poderíamos pensar sobre inteligência artificial no laboratório clínico do futuro?

Primeiro, é importante pensar no laboratório clínico como parte integral e crítica do sistema de saúde e, portanto, como uma nova tecnologia deve ser desenhada para ter impacto sobre todo o sistema. Segundo, temos de pensar na inteligência artificial, e de toda a tecnologia de informação, como uma tecnologia em evolução. Como podemos usar a tecnologia de forma que ela traga o melhor resultado hoje e maximize seu potencial no futuro?

Cada paciente costuma consultar vários médicos e serviços de saúde diferentes. Como consequência, nenhum dos profissionais de saúde que estão tratando ele tem a visão completa do paciente. Doenças podem envolver diferentes órgãos, requerendo cuidado de diferentes especialidades: diabetes, por exemplo, aumenta o risco cardiovascular, pode causar doenças renais, oftalmológicas, neurológicas etc. Outro exemplo é o diagnóstico de uma doença oncológica, que pode envolver exames laboratoriais e de tecido, de imagem simples e complexos, e um pacien-

te pode utilizar serviços diferentes para cada um deles, muitas vezes direcionado pelo plano de saúde, que pode credenciar fornecedores diferentes para cada tipo de procedimento. Assim, falta uma visão completa do paciente e sua doença. Essa fragmentação é uma das principais causas de problemas de qualidade e custos elevados no sistema de saúde.²²⁻²⁴

As discussões sobre reformas de sistemas de saúde focam no fato de que é preciso maior atenção ao *valor* criado para os pacientes e a sociedade, criando transparência e baseando o reembolso no valor do serviço prestado.²⁵ No Brasil, essa discussão está sendo promovida pelo Ministério da Saúde, pela Agência Nacional de Saúde Suplementar e por institutos de pesquisa e associações de operadoras de saúde.²⁶⁻²⁸ A Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial contribui com a discussão de qualidade de forma proativa, por exemplo, com a campanha *Choosing Wisely*.²⁹ A qualidade do processo diagnóstico tem um imenso impacto, pois ele acontece no início da jornada do paciente e determina a conduta médica que segue. Apesar de o diagnóstico laboratorial compor apenas uma pequena parte do custo da saúde, ele tem grande influência nas decisões médicas, tanto no desfecho como no custo, partindo dos procedimentos terapêuticos.^{30,31}

Entretanto, ainda há pouca atenção à importância do processo diagnóstico, e infelizmente muitas das reformas do sistema de saúde tendem a aumentar o risco de um diagnóstico inadequado.^{21,32} Essa falta de atenção se reflete no valor que está sendo atribuído ao diagnóstico laboratorial dentro da cadeia de valor de saúde.

INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E O LABORATÓRIO CLÍNICO – UMA OPORTUNIDADE DE REPOSICIONAR O LABORATÓRIO CLÍNICO DENTRO DA CADEIA DE VALOR

As mudanças que estão por vir com a revolução digital e a inteligência artificial oferecem uma oportunidade interessante para reposicionar o laboratório clínico dentro da cadeia de valor de saúde. Como discutimos, o desenvolvimento da inteligência artificial depende de um grande volume de dados de alta qualidade, que podem ser relacionados entre si de forma a permitir a geração de informação relevante.

O laboratório clínico pode assumir um papel estratégico nesse cenário, pois está mais avançado que outras partes do sistema de saúde em relação ao trabalho com automação e dados estruturados. Além disso, quase todas as doenças requerem algum tipo de diagnóstico *in vitro* e, assim, o laboratório poderá ter uma visão do paciente de forma transversal (todas as doenças) e temporal (evolutiva). Isso coloca o laboratório clínico na posição de assumir uma liderança programática para fazer uma gestão mais eficiente ao longo da jornada do paciente, por exemplo, encurtando o tempo até o diagnóstico, direcionando para o tratamento adequado e identificando precocemente pacientes em risco de exacerbações, consequentemente permitindo uma redução importante do custo total associado à doença.³³

Mas como devemos abordar o tema de inteligência artificial para atingir esse novo patamar produtivo?

Lembramos que a criação de inteligência artificial é dependente da existência de dados de alta qualidade. Caso os dados sejam duvidosos, o raciocínio artificial também será. Como no teste diagnóstico próprio, na inteligência artificial existe uma fase pré-analítica que pode inviabilizar todo o resultado se não tiver um controle de qualidade rigoroso.

É importante que o profissional de saúde mantenha o controle sobre o sistema, o que significa nada mais do que conhecer as potenciais falhas e avaliar os resultados de forma crítica, pois, ao final, será ele o responsável legal e aquele que vai liberar o resultado, assinar um laudo ou prescrever uma terapia. O raciocínio humano precisa evoluir junto com a inteligência artificial.

Como demais avanços técnicos, a inteligência artificial requer um investimento de recursos e de tempo. É provável que tenhamos um retorno mais imediato e mais sustentável se focarmos primeiro em ferramentas que geram maior transparência, estruturando e reportando dados de forma que o profissional (médico, biomédico ou gestor) possa enxergar e utilizar a informação relevante e tirar conclusões, muito mais do que no investimento inicial em sistemas que prometem respostas perfeitas e prontas para perguntas complexas. Por exemplo, pode ser útil analisar os pedidos de testes por médico, identificando tendências relacionadas às requisições por tipo de diagnóstico, pedido de testes obsoletos ou testes que não deveriam ser feitos juntos, e assim apoiar o conceito do *Choosing Wisely*, além de análises operacionais como volume por teste para decisões de terceirização *versus* internalização.

A complexidade na medicina está aumentando de forma acelerada. Já chegamos a um patamar em que o conhecimento médico quase duplica a cada ano.³⁴ Com o crescimento exponencial na quantidade de evidência disponível é difícil, se não impossível, manter-se 100% atualizado. A tendência em uma medicina cada vez mais precisa e até personalizada é o aumento de testes com maior complexidade, o que atualmente pode ser observado na área da oncologia. Cada vez mais procura-se não apenas um marcador, mas vários, para poder desenhar uma conduta que possa combinar terapias-alvo com terapias imunológicas (*checkpoint inhibitors*).³⁵ A interpretação na doença por tecido fica mais complexa, com análises multiplex, e sistemas de escores variando entre doenças. Programas que podem apoiar o patologista ganharão importância.

Com a complexidade aumenta também a necessidade de colaboração multidisciplinar. Na oncologia já se estabeleceu a prática de *tumor boards*, que nada mais é do que uma reunião multidisciplinar para discutir a conduta de pacientes individuais. Sistemas que apoiam essa colaboração, inicialmente organizando a informa-

ção relevante e simplificando a preparação, podem ajudar a propagar essa prática e construir um banco de evidência com base na experiência da própria instituição.³⁶

Tendo os dados disponíveis desse modo, eles se tornam informação que será utilizada na prática diária. O uso frequente tende a melhorar a qualidade dos dados, pois as eventuais imprecisões passam a serem percebidas. Relacionar esses dados de fontes diversas (laboratórios, hospitais, clínicas) permite o desenvolvimento de algoritmos que terão utilidade para o profissional na ponta, que precisa acompanhar essa evolução. Os algoritmos poderão apoiá-lo com *check-list*, referência a diretrizes relevantes para uma situação específica, ou experiências com pacientes em situações comparáveis. No futuro, ainda poderão sugerir condutas, e então será importante que o médico tenha a condição de analisar e entender quando o sistema for sugerir uma conduta que não é óbvia, se esta representa uma melhoria, ou é resultado de um erro. Ele precisará ter ferramentas para interrogar o algoritmo e como este chegou a tal conclusão.

Os desafios na saúde são grandes e tendem a aumentar com o envelhecimento da população, o aumento da complexidade diagnóstica e terapêutica e com os recursos, que sempre serão limitados. Temos de enxergar a inteligência artificial como uma oportunidade de melhorar o funcionamento do sistema de saúde para enfrentar tais desafios, de forma prática e passo a passo. Assim, esperamos chegar no patamar produtivo sem passar pelo vale de desilusão para que possamos ter a oportunidade de posicionar o laboratório clínico no sistema de saúde de forma que ele receba toda a recompensa pelo enorme valor que gera.

REFERÊNCIAS

1. MCCARTHY J, MINSKY ML, ROCHESTER N, SHANNON CE. A proposal for the Dartmouth summer research project on artificial intelligence – August 31 1955. *AI Magazine*. 2006;27(4):12-4.
2. PANETTA K. Smarter with Gartner. Gartner. 15 de agosto de 2017. Disponível em: <<https://www.gartner.com/smarterwithgartner/top-trends-in-the-gartner-hype-cycle-for-emerging-technologies-2017/>>. Acesso em: 10 abr. 2019.
3. THOMPSON C. Business Insider. 18 de agosto de 2015. Disponível em: <<https://www.businessinsider.com/the-2015-gartner-hype-cycle-chart-2015-8>>. Acesso em: 10 abr. 2019.
4. PANETTA K. Smarter with Gartner. Gartner. 16 de agosto de 2018. Disponível em: <<https://www.gartner.com/smarterwithgartner/5-trends-emerge-in-gartner-hype-cycle-for-emerging-technologies-2018/>>. Acesso em: 10 abr. 2019.
5. KAPLAN A, HAENLEIN M. Siri, Siri, in my hand: Who's the fairest in the land? On the interpretations, illustrations, and implications of artificial intelligence. *Business Horizons*. 2019;62(1):15-25.
6. SHUKLA S, JAISWAL V. Applicability of artificial intelligence in different fields of life. *Int J Sci Eng Res*. 2013;1(1):28-35.
7. FORD M. *Architects of intelligence: the truth about AI from the people building it*. s.l.: Packt Publishing; 2018.

8. KRUMINS A. Artificial general intelligence is here, and impala is its name. Extreme Tech. 21 de agosto de 2018. Disponível em: <<https://www.extremetech.com/extreme/275768-artificial-general-intelligence-is-here-and-impala-is-its-name>>. Acesso em: 12 abr. 2019.
9. MITCHELL T. Machine learning. New York: McGraw Hill; 1997.
10. ARTIFICIAL INTELLIGENCE (AI) vs. Machine Learning vs. Deep Learning. Skymind.AI. Disponível em: <<https://skymind.ai/wiki/ai-vs-machine-learning-vs-deep-learning>>. Acesso em: 12 abr. 2019.
11. BEN-DAVID S, HRUBEŠ P, MORAN S, SHPILKA A, YEHUDAYOFF A. Learnability can be undecidable. Nature Mach Intell. 2019;1:44-8.
12. ZHOU L. Simplify machine learning pipeline analysis with object storage. Western Digital Blog. 03 de maio de 2018. Disponível em: <<https://blog.westerndigital.com/machine-learning-pipeline-object-storage/>>. Acesso em: 12 abr. 2019.
13. QUALCOMM. We are making on-device AI ubiquitous. OnQ Blog. 16 de agosto de 2017. Disponível em: <https://www.qualcomm.com/news/onq/2017/08/16/we-are-making-device-ai-ubiquitous?cmpid=oofyus181544_2/9>. Acesso em: 11 abr. 2019.
14. RAJKOMAR A, DEAN J, KOHANE I. Machine learning in medicine. N Engl J Med. 2019;380(14):1347-58.
15. BINI SA. Artificial intelligence, machine learning, deep learning, and cognitive computing: what do these terms mean and how will they im-pact health care? Arthroplasty. 2018;33(8):2358-61.
16. AUSTIN M, DERK J. Lives lost, lives saved: a comparative analysis of avoidable deaths at hospitals graded by the Leapfrog Group. Wa-shington: Armstrong Institute for Patient Safety and Quality, Johns Hopkins Medicine; 2016.
17. MCGLYNN EA, ASCH SM, ADAMS J, KEESEY J, HICKS J, DECRISTOFARO A, KERR EA. The quality of health care delivered to adults in the United States. N Engl J Med. 2003;348(26):2635-45.
18. SCHIFF GD, HASAN O, KIM S, ABRAMS R, COSBY K, LAMBERT BL ET AL. Diagnostic error in medicine: analysis of 583 physician-reported errors. Arch Intern Med. 2009;169(20):1881-7.
19. INSTITUTE OF MEDICINE (US) COMMITTEE ON QUALITY OF HEALTH CARE IN AMERICA. To err is human: building a safer health system. Washington DC: National Academies Press; 2000.
20. KAPUR N, PARAND A, SOUKUP T, READER T, SEVDALIS N. Aviation and healthcare: a comparative review with implications for pa-tient safety. JRSM Open. 2015;7(1).
21. BALOGH EP, MILLER BT, BALL JR, EDITORES. Improving diagnosis in health care. Washington DC: National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; 2015.
22. STANGE KC. The problem of fragmentation and the need for integrative solutions. Ann Fam Med. 2009;7:100-3.
23. GARBER AJ, ABRAHAMSON MJ, BARZILAY JI, BLONDE L, BLOOMGARDEN ZT, BUSH MA ET AL. Consensus statement by the Amer-ican Association of Clinical Endocrinologists and American Col-lege of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm. Endocr Pract. 2018 Jan;24(1):91-120.
24. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology: Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network. National Comprehensive Cancer Network; 2019.

25. PORTER ME, LEE TH. The strategy that will fix health care. *Harvard Business Review*. 2013;10.
26. DIRETORIA DE DESENVOLVIMENTO SETORIAL (DIDES). Guia para Implementação de Modelos de Remuneração baseados em valor. Rio de Janeiro: Agência Nacional de Saúde Suplementar; 2019.
27. INSTITUTO DE ESTUDOS DE SAÚDE SUPLEMENTAR – BLOG. O pagamento baseado em valor e a indústria farmacêutica. 21 de setembro de 2017. Disponível em: <<https://www.iess.org.br/?p=blog&&id=511>>. Acesso em: 16 abr. 2019.
28. INSTITUTO BRASILEIRO DE VALOR EM SAÚDE (IBRAVS). CLAVS-IBRAVS. 1º Congresso Latino-Americano de Valor em Saúde. 03 de março de 2019. Disponível em: <<https://clavs.ibravs.org/#programacao>>. Acesso em: 16 abr. 2019.
29. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL (SBPC/ML). Notícias. SBPC/ML. 11 de abril de 2018. Disponível em: <<http://www.sbpc.org.br/noticias-e-comunicacao/sbpcml-participa-do-choosing-wisely-brasil/>>. Acesso em: 16 abr. 2019.
30. ROHR U, BINDER C, DIETERLE T, GIUSTI F, MESSINA CG, TOERIE E ET AL. The value of in vitro diagnostic testing in medical practice: a status report. *PLoS One*. 2016;11(3):e0149856.
31. FORSMAN RW. The value of the laboratory professional in the continuum of care. *Clin Leadersh Manag Rev*. 2002;16(6):370-3.
32. BERENSON R, SINGH H. Payment innovations to improve diagnostic accuracy and reduce diagnostic error. *Health Aff*. 2018;37(11):1828-35.
33. CRAWFORD JM, SHOTORBANI K, SHARMA G, CROSSEY M, KOTHARI T, LOREY TS. Improving American healthcare through “Clinical Lab 2.0”: A Project Santa Fe Report. *Acad Pathol*. 2017(4).
34. DENSEN P. Challenges and opportunities facing medical education. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2011;122:48-58.
35. CHEN DS, MELLMAN I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. 2017;541(7637):321-30.
36. KRUPINSKI EA, COMAS M, GALLEGU LG; GISMAR GROUP. A new software platform to improve multidisciplinary tumor board work-flows and user satisfaction: a pilot study. *J Pathol Inform*. 2018;9:26.

23 Ponto de vista

23.1 Visão do laboratório do futuro

Alberto José da Silva Duarte

MUITO DO QUE chamamos hoje de laboratório do futuro com certeza já se encontra disponível, à espera de que possamos melhorar a integração de técnicas, plataformas e processos com inteligência artificial e, assim, tornar nossos meios diagnósticos mais eficientes. Na prática, o laboratório do futuro está associado ao desejo de qualquer indivíduo, médico ou paciente, de obter um diagnóstico laboratorial mais racional, preciso, rápido e menos invasivo. Nesse contexto, se imaginarmos que podemos medir muitos analitos pela dosagem na urina ou, na pior das hipóteses, a partir de uma gota de sangue obtida da ponta do dedo, este futuro já está presente. Há necessidade, no entanto, de aprimorar estes meios, tornando os processos mais rápidos e constituídos de um portfólio que atenda à maioria das necessidades diagnósticas.

Algumas ações já estão em curso. Hoje existem plataformas que permitem ao paciente solicitar testes de acordo com sua necessidade (p. ex., a EverlyWell, <https://www.everlywell.com>). Essas plataformas informam que são capazes de realizar até 30 testes com uma seleção de *kits* padronizados. São anunciados testes para análise de sensibilidade a alimentos, como o glúten, para avaliação do metabolismo e da função tiroidiana, além da dosagem de vitamina D. Os pacientes recebem o *kit* em casa e realizam seus próprios testes. Problemas devem surgir certamente, em um primeiro momento de mudança, mas, com o aprimoramento da orientação dispensada ao paciente, deveremos atingir a acurácia e eficiência necessárias. Nossa capacidade de manuseio de equipamentos e tecnologias em constante evolução e mudança, como telefones moveis, computadores e outros dispositivos eletrônicos, permite pensar que a manipulação desses *kits* não será um problema. É preciso, entretanto, certificar-se quanto às condições dos controles e à qualidade do material empregado por essas empresas.

As buscas por empresas que ofereçam *kits* confiáveis sem que seja preciso utilizar sangue também têm sido motivo de muita pesquisa e investimento. De fato, crescem as possibilidades de diagnóstico na urina, como é o caso de diagnóstico de infecções por vírus da dengue ou Chikungunya, utilizando métodos molecula-

res como reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (qRT-PCR, do inglês *quantitative real-time polymerase chain reaction*). Outros exames de urina podem diagnosticar câncer de bexiga e no futuro se espera que também possam diagnosticar, entre outros, câncer de próstata. Essas facilidades certamente poderão salvar muitas vidas, pois facilitam o diagnóstico preciso, introduzindo rapidez ao processo. Entretanto, hoje, o tempo gasto para o diagnóstico ainda não atende à condição de laboratório do futuro.

A empresa Healthy.io (<https://healthy.io/product/>) talvez seja um exemplo de quem utiliza um perfil de testes urinários realizados de maneira muito simples. Nesse caso, o paciente recebe os *kits* em casa, ele próprio realiza o teste e seu médico recebe o resultado instantaneamente. As vantagens desses testes são a privacidade e a praticidade, pois podem evitar visitas a ambulatórios ou hospitais e permitem um tratamento imediato.

Com isso em foco, salientamos que os testes laboratoriais remotos (TLR) devem continuar prevalecendo no laboratório do futuro. O portfólio desses TLR vem aumentando e deverá facilitar o manuseio pelo próprio paciente. Embora alguns desses equipamentos já sejam utilizados regularmente e viáveis economicamente, ainda são, na sua maioria, muito dispendiosos e por isso tendem a ter seu uso rotineiro restrito.

Nesse mesmo contexto, com foco no uso de apenas gotas de sangue, visando ao conforto para o paciente, recentemente algumas tentativas foram apresentadas sem sucesso, não sendo validadas, como o caso da Theranos. Essa *startup* atingiu a arrecadação de 900 milhões de dólares e chegou a valer 9 bilhões de dólares, pois prometia ser capaz de fazer mais de 200 exames com poucas gotas de sangue. Entretanto, até hoje a tecnologia “sensacional”, que seria chamada “Edison”, não se consolidou e seus criadores foram processados por fraude.

Vale ressaltar que um dos desafios do futuro é evitar o deslocamento dos pacientes para clínicas de diagnóstico e hospitais, possibilitando a realização de diagnósticos, inclusive por meio de telefones celulares. Com essa visão, foram criados aplicativos que vão desde avaliar o estado emocional dos pacientes, propor estímulos e atividades para aliviar os sintomas da depressão (Conemo), até receber orientação sobre diabetes, a partir de resultados obtidos por glicosímetros, e criação de histórico clínico do paciente (BIO SF). Além disso, já se realiza eletrocardiograma utilizando telefones celulares (AliveCor), e podemos prever que em breve será possível analisar a íris do paciente e quantificar parâmetros como níveis de hemoglobina, proteínas e mais tantos outros itens. Oportunamente, acaba de ser divulgada na imprensa internacional a premiação de um garoto de 18 anos, Bryan Chiang, que desenvolveu uma tecnologia (EasyGlucose) capaz de monitorar níveis de glicose de pacientes com diabetes a partir de uma única imagem dos olhos, sem a necessidade de contato com sangue.^{1,2}

Em uma visão mais “customizada” de laboratório, testes voltados à análise genômica também têm sido utilizados com mais facilidade, uma vez que em muitos casos a coleta pode ser feita pelo próprio paciente. Há, entretanto, necessidade de uma “viralização” de seu uso, trazendo seus valores a patamares que possam ser utilizados rotineiramente na prática médica. Isso pressupõe admitir que tanto equipamentos como técnicas eficientes possam ser desenvolvidos de modo a garantir maior economia. Faz parte, portanto, do laboratório do futuro, o uso de tecnologias que permitam o rápido diagnóstico e o tratamento individualizado, com o melhor prognóstico, configurando a chamada medicina personalizada. Com isso, espera-se que o mercado global da medicina personalizada aumente 5,6% ao ano no período de 2015 a 2024.³

A análise genômica permite identificar mais de 3 mil doenças e diagnosticar a capacidade de ação de cerca de 100 medicamentos. Os geneticistas admitem que em cada indivíduo haja um conjunto de genes atuando com defeito que poderia ser identificado. A partir de informações individualizadas, a conduta médica pode ser personalizada com maior precisão, evitando tratamentos desnecessários. No caso do uso de medicamento, podemos identificar quais drogas são indicadas, muitas vezes pelo reconhecimento de um metabolismo lento ou rápido demais.

Vários são os exemplos já existentes na área de oncologia e que começam a aparecer em outras áreas, como no manejo de antidepressivos. Diante desses achados, a conduta preventiva pode mudar radicalmente. Por exemplo, diz o geneticista Wilson Araújo, professor do Departamento de Genética da Faculdade de Medicina da USP/Ribeirão Preto, “tanto o câncer hereditário quanto o esporádico têm os mesmos genes alterados. A diferença é que no câncer hereditário a mutação é herdada dos pais e está presente em todas as células do corpo; no esporádico ela é adquirida ao longo da vida e não passa para aos descendentes”. Isso significa que não haverá necessidade de monitorações preventivas para avaliar os familiares e isso resultará em grande economia.

Por outro lado, é importante admitir que a análise de dados hoje existentes possa facilitar a recomendação de algoritmos diagnósticos, evitando perdas com repetições ou mesmo realização de novos exames desnecessários. Estudos do Grupo de Uso Racional do Laboratório da Divisão de Laboratório Central do HCFMUSP vêm desenvolvendo fluxogramas capazes de tornar mais eficiente o uso de exames laboratoriais, resultando em economia para o laboratório e, conseqüentemente, para o hospital. Acreditamos que o uso de *softwares* para dar apoio a essas análises, já em negociação pela Divisão, será de grande ajuda para gerar novas economias.

Nesse contexto, estudos realizados utilizando *softwares* para avaliação de resultados em laboratórios vêm revelando grandes benefícios à prática médica. Esse reconhecimento exige que os laboratórios se movam na direção da utilização dos

dados na gestão da saúde individual e populacional, das análises preditivas e melhoria na solicitação dos exames. Os dados que o laboratório detém podem ser estruturados e oferecer ao mercado uma gama de informações valiosas tanto para a saúde do paciente como para a gestão financeira e o gerenciamento de riscos por parte dos laboratórios e das fontes pagadoras. Um exemplo da utilização desses *softwares* (AlinIQ CDS) ocorreu por meio de protocolo desenhado entre um laboratório e uma clínica na Colômbia. Foram mapeados pacientes considerados pré-diabéticos e foi medido o gasto do sistema de saúde. Um grupo de pacientes aderiu ao protocolo que estabelecia a realização de quatro medições de hemoglobinas glicadas por ano e um outro grupo não aceitou participar. O grupo que aderiu ao protocolo economizou 35% dos recursos dispendidos pelo sistema de saúde, indicando que as economias com essa técnica podem ser significativas.

Outros modelos de assistência vêm sendo desenvolvidos e merecem nossa avaliação crítica. Recentemente, a clínica chinesa Ping An Good Doctor, que possui um banco de dados de mais de 2 mil doenças e acervo com centenas de medicações, se propôs a fazer diagnóstico e medicação em um minuto. Para tanto, toda a operação é feita por meio de inteligência artificial e sem funcionários. Essa empresa atende a 192 milhões de usuários e realiza cerca de 370 mil consultas diárias, com 97% de satisfação de seus clientes. A tecnologia dessa clínica é hoje utilizada por mais de 100 hospitais, gerando eficiência. Nossas pesquisas não encontraram informações sobre a utilização de exames laboratoriais para avaliação dos pacientes.

Portanto, não é desconhecido que um número crescente de serviços de saúde vem sendo estabelecido de maneira mais eficiente, seja apoiando o diagnóstico em casa, seja em instalações ambulatoriais. Os pacientes com necessidades hospitalares complexas e agudas serão orientados a procurar hospitais inteligentes habilitados digitalmente para serem tratados.

O hospital digital utiliza tecnologias que otimizam a assistência médica, o uso eficiente de pessoal e a gestão de serviços administrativos, resultando em economia e resultados eficientes.

O resultado mais importante destas ações é a possibilidade de o paciente ter controle dos seus próprios dados, uma prescrição eletrônica ou acessar sistemas capazes de utilizar os dados de maneira eficiente. Hoje no Brasil, por exemplo, pacientes dependentes do SUS têm seus dados em instituições, que em geral os utilizam para diagnóstico e acompanhamento do paciente, estudos e avaliações internas; ou seja, para o paciente só há benefício se os dados forem usados na mesma instituição. A grande questão é como esses dados podem estar disponíveis para que o paciente possa utilizá-los em qualquer local de atendimento e, assim, tornar as informações relevantes para si próprio. A partir de um prontuário do paciente estabelecido em um cartão munido de *chips* cujas informações são alimentadas

a cada intervenção médica, laboratorial ou hospitalar, os dados pertencerão ao paciente. Esse processo, que já existe em alguns países desenvolvidos, trará grande economia, pois evitará repetição de exames, facilitando o diagnóstico e a monitoração do paciente, além de garantir uma assistência mais eficiente. Embora saibamos que isso já acontece em alguns países, não conhecemos análises críticas da economia incorporada a essa política.

Nesse contexto, nossa experiência no Hospital da Universidade de Tóquio, no Japão, permitiu observar a eficiência do serviço prestado. O paciente chega ao laboratório com seu cartão e o introduz em uma máquina como se estivesse em uma caixa eletrônico. Imediatamente sua senha para coleta é liberada, e um *container* para coletar urina é fornecido, se essa requisição de exame estiver prescrita no cartão. O paciente vai ao banheiro fazer a coleta, deposita o *container* na janela do banheiro, que dá para o ambiente de coleta, e se dirige ao balcão onde é atendido. Do outro lado do balcão, a atendente recebe em uma caixa os tubos que devem ser usados na coleta, já selecionados e rotulados por um robô, após a leitura inicial do cartão. Após a coleta, a coletora coloca os tubos em uma esteira que os leva imediatamente para as áreas de trabalho. A seguir, o paciente se dirige a uma máquina onde introduz seu cartão e toma conhecimento de sua dívida, uma vez que deve contribuir com 20% do valor dos exames (política do governo japonês para a saúde), e em seguida se dirige ao setor de consultas. Quando o paciente está em consulta médica, seus exames ficam prontos em uma hora em média.

Outro conceito a ser abordado é a chamada indústria 4.0, na qual sistemas digitais estão integrados a sistemas físicos e biológicos. Segundo o blog da empresa STEQ, “No laboratório do futuro, sistemas e tecnologia se comunicarão de forma autônoma e os fluxos serão automatizados. Os armários de segurança, por exemplo, detectarão transbordamentos e se comunicarão com dispositivos de alarme. Câmaras serão capazes de controlar o equipamento do laboratório e as sequências dos processos. Módulos inteligentes ligarão e desligarão equipamento”⁴

Com isso em mente, a smartLAB, uma rede alemã de inovação, pretende tornar realidade a visão de laboratório integrado em rede 4.0. Juntos, governo alemão e aproximadamente mais 20 empresas alemãs de grande importância uniram forças nesta rede. “O smartLAB nos dá a oportunidade de trabalhar com os outros para tornar realidade a visão do laboratório do futuro. O compartilhamento de informações entre as empresas e os clientes no site gera um estímulo valioso para projetos futuros”, disse a Dra. Tanja Musiol, Gerente de Projetos de *Marketing* de Gerenciamento de Portfolio da Eppendorf AG. “O objetivo da rede é impulsionar o desenvolvimento e a padronização de tecnologia inovadora, juntamente com as aplicações e soluções associadas. O resultado pretendido é um fluxo de processos simplificado, melhor qualidade, maior confiabilidade e eficiência do processo.

Certamente, os sistemas robóticos realizarão muitas das tarefas manuais. Acreditamos que o laboratório do futuro consiste na combinação interativa de redes dinâmicas, digitais, automáticas, robóticas, superfícies inteligentes e projetos e estratégias de última geração” afirmou o Dr. Simon Bungers, CEO da Labfolder e porta-voz do grupo smartLAB.

Por outro lado, várias serão as consequências do progresso esperado. Por exemplo, quanto mais eficiente forem o diagnóstico clínico e a terapêutica empregada, maior a sobrevivência do indivíduo. O resultado implicará maior longevidade e, conseqüentemente, maiores problemas sociais e de saúde pública. Entretanto, há otimismo quanto a esse progresso, porque se esperam retornos financeiros importantes advindos de toda a inovação alcançada. O resultado será grande economia e vantagens no que diz respeito às decisões médicas.

De fato, a expectativa de vida no Brasil já alcançou 76 anos em 2017 segundo o IBGE, um acréscimo de 2,1 anos com relação à observada em 2010.⁵ Considerando também a queda na mortalidade infantil, teremos um ganho no número de habitantes que exigirá um grande esforço para atender à necessidade da população no que diz respeito a saúde. Assim, certamente o laboratório do futuro abastecerá a medicina de soluções que se adequem a essas necessidades. Com o envelhecimento da população e toda a inovação em curso, há de se ter medidas mais eficientes, pois será muito difícil, nas condições atuais, gerar diagnóstico ou prevenção que garanta uma vida saudável para esses idosos.

Embora pareça uma contradição, as despesas na área de diagnóstico laboratorial geram um montante de dinheiro do qual parte se transforma em investimentos, permitindo o desenvolvimento de novos equipamentos ou métodos diagnósticos mais eficientes e mais racionais, integrando-os ao ecossistema que vai se consolidando como um laboratório do futuro. De fato, nos últimos 20 anos, as despesas mundiais com saúde cresceram o triplo do crescimento do PIB no período. O Brasil gasta no setor público por pessoa R\$ 1.271,65 ao ano, ou aproximadamente US\$ 320,00. Isso representa, segundo o Conselho Federal de Medicina, 3,8% do PIB contra 6,5% do PIB em países desenvolvidos (portal.cfm.org.br; globo.com/economia 2018).^{6,7} Por outro lado, do total de 8,2% do PIB gastos em saúde no Brasil, 4,4% estão relacionados ao setor privado, evidenciando que a maior contribuição para o aumento da longevidade tende a vir desse setor (paho.org/br – OPAS-Brasil).⁸

Há uma grande expectativa de que já em 2024 o mercado de diagnóstico *in vitro* seja o maior segmento de tecnologia médica, com venda anual de US\$ 79,6 bilhões. Esse valor, por si só, pode indicar a transformação desse segmento. Instrumentos mais inteligentes, com automação, integração total do laboratório com processos automatizados ou mínimo de restrição na comunicação de sistemas informatizados,

além da digitalização de processos laboratoriais, permitirão melhores decisões de rotas e otimização das amostras. Acreditamos que todos estes parâmetros estarão definidos e envolvidos na consolidação do mercado diagnóstico no futuro próximo.

Em conclusão, segundo sugestões de técnicos da Deloitte, várias são as ações para que as lideranças possam acelerar o movimento de suas empresas em direção ao laboratório do futuro: “necessidade de ter foco nos pacientes e órgãos reguladores construindo parcerias que sejam estratégicas, foco na inovação externa e expansão de um ecossistema ricamente conectado, foco na mobilização de dados e na colaboração com parceiros não tradicionais como *startups* e grandes empresas de tecnologia e foco na terceirização para tecnologias avançadas e capacidade de fabricação e na escolha de fornecedores que compartilham valores e perfis de risco”. Assim, eles sugerem alinhar a empresa para proporcionar uma experiência excepcional ao paciente, usando inteligência de dados para criar valor e evoluir com uma cultura digital e novos estilos de liderança.⁹ Embora esse estilo possa ser desafiador, é provável que seja essencial para acelerar as mudanças que deverão vir com o laboratório do futuro.

REFERÊNCIAS

1. MICROSOFT. EasyGlucose. Disponível em: <<https://imaginecup.microsoft.com/pt-br/Team/6fce1dd9-20fd-4e4a-aaf4-a581ceffde01>>. Acesso em: 11 jul. 2019.
2. JULIO RA. Garoto de 18 anos vence “Copa do Mundo” de startups com solução para pacientes diabéticos. Época Negócios, 07 de maio de 2019. Disponível em: <<https://epocanegocios.globo.com/Tecnologia/noticia/2019/05/garoto-de-18-anos-vence-copa-do-mundo-de-startups-com-solucao-para-pacientes-diabeticos.html>>. Acesso em: 11 jul. 2019.
3. GNTECH. O mercado de Farmacogenética atingirá US\$ 11.938 milhões até 2024. 14 de julho de 2017. Disponível em: <<http://blog.gntech.med.br/o-mercado-de-farmacogenetica>>. Acesso em: 11 jul. 2019.
4. BLOG STEQ. Laboratório 4.0 – Integrado e inteligente: este é o laboratório do futuro. 19 de janeiro de 2018. Disponível em: <<http://www.steq.com.br/blog/laboratorio-4-0-integrado-e-inteligente-este-e-o-laboratorio-do-futuro/>>. Acesso em: 11 jul. 2019.
5. G1. Expectativa de vida do brasileiro ao nascer foi de 76 anos em 2017, diz IBGE. 29 de novembro de 2018. Disponível em: <<https://g1.globo.com/bemestar/noticia/2018/11/29/expectativa-de-vida-do-brasileiro-ao-nascer-foi-de-76-anos-em-2017-diz-ibge.ghtml>>. Acesso em: 11 jul. 2019.
6. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Brasil gasta R\$ 3,48 ao dia com a saúde de cada habitante. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=27961:2018-11-12-17-57-13&catid=3>. Acesso em: 11 jul. 2019.
7. VENTURA M. Brasil gasta com saúde mais que América Latina, mas menos que países desenvolvidos. Disponível em: <<https://oglobo.globo.com/economia/brasil-gasta-com-saude-mais-que-america-latina-mas-menos-que-paises-desenvolvidos-23204973>>. Acesso em: 11 jul. 2019.

8. OPAS BRASIL. Países estão gastando mais em saúde, mas pessoas ainda pagam muitos serviços com dinheiro do próprio bolso. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5874:países-estao-gastando-mais-em-saude-mas-pessoas-ainda-pagam-muitos-servicos-com-dinheiro-do-proprio-bolso&Itemid=843>. Acesso em: 11 jul. 2019.
9. DELOITTE. 2019 Global life sciences outlook. Focus and Transform. Accelerating change in life sciences. Disponível em: <<https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/global/Documents/Life-Sciences-Health-Care/gx-lshc-ls-outlook-2019.pdf>>. Acesso em: 11 jul. 2019.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- BLOG MV. Materiais educativos. Disponível em: <<http://www.mv.com.br/pt/blog/materiais-educativos>>. Acesso em: 11 jul. 2019.
- PERASSO V. O que é a 4ª revolução industrial – e como ela deve afetar nossas vidas. Disponível em: <<https://www.bbc.com/portuguese/geral-37658309>>. Acesso em: 11 jul. 2019.
- P.L. Albuquerque, setor de Biologia Molecular do Lacen RJ/ Departamento de Virologia do Instituto de Microbiologia Paulo de Góes da UFRJ. IBMR – Laureate International Universities.
- GIANNINI D. Como a medicina personalizada nos ajudará a viver mais (e melhor). 07 de dezembro de 2017. Disponível em: <<https://vivabem.uol.com.br/noticias/redacao/2017/12/07/como-a-medicina-personalizada-nos-ajudara-a-viver-mais-e-melhor>>. Acesso em: 11 jul. 2019.
- UNILAB. Saúde 4.0: saiba o que é e como preparar seu laboratório. 19 de abril de 2019. Disponível em: <<https://www.unilab.com.br/materiais-educativos/artigos/tecnologia/saude-4-0-saiba-o-que-e-e-como-preparar-seu-laboratorio/>>. Acesso em: 11 jul. 2019.

23 Ponto de vista

23.2 Visão do laboratório do futuro

Adagmar Andriolo

A PRÁTICA DA medicina, assim como tem ocorrido com um grande número de outras atividades profissionais, tem se modificado significativamente nas últimas décadas em decorrência da aplicação de recursos tecnológicos cada vez mais avançados. A adoção de sistemas que possuem inteligência artificial, os quais manipulam números astronômicos de informações em reduzido intervalo de tempo, faz com que os bancos de dados médicos passem a ser entendidos como fontes seguras de informação e conhecimento. Adicionalmente, o uso das chamadas *learning machines*, ou seja, máquinas que aprendem, está amplificando os horizontes de entendimento de eventos complexos e interdependentes.

Estas modificações estão possibilitando novas modalidades de abordagens clínicas e ampliando as possibilidades de uso dos recursos diagnósticos e terapêuticos para um grande número de doenças. Na prática, é observada uma atenção maior para um atendimento médico cada vez mais personalizado, buscando identificar as características individuais, especialmente no que se refere aos riscos de doenças e às probabilidades de resposta terapêutica.

O laboratório clínico não poderia permanecer à margem destas modernidades, pelo contrário: foi o campo e cenário em que muitas destas mudanças se fizeram sentir com maior intensidade. A área diagnóstica assumiu uma importância fundamental para a prática médica, tornando-se recurso indispensável para a tomada de decisões clínicas em todas as fases do atendimento à saúde.

A realização de exames laboratoriais, muito mais do que apenas auxiliar no diagnóstico (ou na exclusão diagnóstica), contribui para atestar o estado de saúde do indivíduo, avaliar a intensidade do risco a que a pessoa está sujeita a desenvolver uma doença específica, determinar o grau de comprometimento à saúde de um paciente já diagnosticado, prever eventual resposta à uma abordagem terapêutica, monitorar a progressão (ou regressão) da doença e caracterizar o estado de cura.^{1,2}

Apesar destas múltiplas funções, sempre é referido que os custos da medicina laboratorial são muito elevados, sem que seja considerado o quanto ela contribui para a eficiência e a qualidade global do atendimento aos serviços de saúde. Não

parece óbvio que essa percepção venha a ser alterada nos próximos anos, havendo, inclusive, forte pressão para que os serviços diagnósticos tenham seus custos incrementados pela adoção de metodologias, equipamentos e sistemas cada vez mais complexos e custosos.

Outro conceito (ou preconceito) vigente é que os laboratórios e, conseqüentemente, os resultados dos exames laboratoriais, possuem todos a mesma qualidade e podem ser feitos “de qualquer forma, por qualquer um”, sendo considerados, portanto, *commodities*.³ Esse (pre)conceito gera uma forte pressão no sentido de que se busque redução de custos diretos e indiretos. A tendência de barateamento resulta, muitas vezes, em uso de reagentes de qualidade inferior ao desejável, de equipamentos fora das especificações ideais e de pessoal insuficientemente habilitado e capacitado. O aumento da complexidade e as mudanças no próprio perfil de atividades a serem desenvolvidas nos próximos anos pelos serviços diagnósticos farão com que ocorra uma “seleção natural”, permanecendo no mercado apenas as instituições que demonstrarem competências e eficiências técnica e financeira.

Em geral, pouco é feito para controlar e reduzir o custo da realização de um exame desnecessário ou de má qualidade, assim como pouco é investido para melhoria da interpretação de um resultado laboratorial.⁴ Haverá menor margem operacional para a realização de exames desnecessários ou insuficientes e a interpretação dos resultados, com base em sistemas eletrônicos de informação, deverá ser mais acurada.

Contraopondo-se às pressões para redução de custos dos exames laboratoriais, existe a tendência de incorporar tecnologias novas e mais onerosas, fazendo que a inflação na área da saúde em geral e em especial na diagnóstica, seja mais elevada que a inflação global. O racional dessa “necessidade” de incorporação de novas tecnologias se baseia na ideia de que serão obtidos resultados mais precisos, mais exatos e, portanto, mais úteis ao atendimento à saúde. Nem sempre essa expectativa é atingida. Como exemplo, pode ser referido o esforço realizado pela International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) para o desenvolvimento de um padrão de referência para a medida da HbA1c com base na análise por espectrometria de massas.⁵ A utilização dessa metodologia e do novo padrão tornou a medida de HbA1c mais exata, além de promover a harmonização interlaboratorial do teste. Do ponto de vista laboratorial, tudo está certo, mas a comunidade médica envolvida com o diagnóstico e a monitoração de pacientes com diabetes expressou preocupação, considerando que os novos valores se mostraram marcadamente mais baixos que os obtidos pelas metodologias anteriormente utilizadas. Home et al.,⁶ por exemplo, expressaram receio de que esse avanço científico contribuísse para maior dificuldade no controle glicêmico dos pacientes, uma vez que os resultados poderiam ser entendidos como adequada-

mente baixos não só pelos médicos, mas também pelos pacientes e seus familiares, dificultando a aderência ao tratamento prescrito.

Para que o laboratório clínico mantenha a posição de relevância que se observa, será necessário incorporar inovações metodológicas que ultrapassem, em muito, os procedimentos clássicos com base em reações químicas relativamente específicas, simples e pouco custosas atualmente realizadas. Nesta linha, a espectrometria de massas, por exemplo, figura como um novo recurso a ser utilizado mais amplamente. Todos concordam que não seria razoável descartar o uso da tecnologia recomendada pela IFCC para a medida da HbA1c, mas para que se obtivesse sucesso e não houvesse comprometimento na qualidade do atendimento aos pacientes diabéticos, foi necessário o desenvolvimento de um intenso programa de conscientização e educação dos profissionais para que eles se capacitassem a realizar a correta interpretação dos novos resultados.

Esse exemplo traz à luz a função didática do laboratório clínico diante dos demais profissionais da saúde e da comunidade em geral. Essa função deverá ser hipertrofiada nos próximos anos.

Da mesma maneira que a espectrometria de massas, diversas metodologias nas áreas de genética e de biologia molecular, como genômica, epigenômica, transcriptômica, proteômica, lipidômica, metabolômica e uma série de outras “ômicas”, se somam e se somarão com velocidade crescente à prática laboratorial, potencializando suas competências quanto à possibilidade de serem obtidas informações extremamente úteis para o cumprimento das finalidades anteriormente referidas, com elevado grau de sensibilidade, especificidade e precocidade.⁷ Em decorrência da implantação dessas metodologias, caberá ao laboratório clínico exercer uma função didática na comunidade médica em geral, especialmente no que se refere à solicitação dos exames e à interpretação dos resultados.

A metodologias que serão disponibilizadas aos laboratórios clínicos no futuro provavelmente tenderão a ser cada vez mais complexas e de custo mais elevado, criando a necessidade de se formarem grandes centros realizadores de exames em amostras coletadas nos mais longínquos locais. Um grande número de exames recentemente incorporados à prática médica e, com certeza, a maioria dos novos testes a serem tornados “necessários” para um atendimento cada vez mais personalizado, exigirão equipamentos e reagentes específicos e de elevado custo, além de pessoal altamente qualificado. Teremos a globalização dos atualmente chamados laboratórios de apoio. Será inevitável a consolidação de áreas analíticas não só para a realização de exames exotéricos, mas também para exames de elevada complexidade técnica e dependentes de equipamentos de alto custo.

Escaparão à consolidação os exames necessários ao atendimento de urgência e emergência, os quais, em sua grande maioria, serão do tipo laboratorial remoto,

nas suas mais variadas modalidades, tendo em vista a necessidade de resultados no menor tempo possível.⁸ Essa modalidade de suporte laboratorial também deverá ser aprimorada, com maior amplitude e metodologias mais confiáveis.

As questões pré-analíticas, incluindo o preparo do paciente, a coleta, o transporte e o armazenamento da amostra biológica, serão resolvidas pelas padronizações e certificações, obtidas graças à facilidade de comunicação e garantidas por auditorias e rígidos controles de desempenho.

Considerando as dificuldades de deslocamento, os pacientes demandarão, sempre que possível, serem atendidos em domicílio, nos seus locais de trabalho ou em unidades de atendimento próximos às suas residências. Por essa razão, serão desenvolvidos esforços para otimizar o transporte de material biológico, garantindo rapidez na entrega por drones e veículos autônomos, entre outros meios.⁹ Deverão ser desenvolvidos sistemas de monitoramento contínuo da qualidade da amostra por meio de registradores de dados como os de geolocalização e de temperatura.¹⁰

A fase analítica contará com a utilização de equipamentos cada vez mais sofisticados interfaceados a sistemas informatizados e conectados a servidores “inteligentes”, possibilitando a análise simultânea de múltiplos parâmetros; porém, o rol de exames a serem realizados deverá sofrer modificações significativas.

A medicina diagnóstica não mais será dependente de medidas de indicadores indiretos de doença, como atualmente, mas estará focada na identificação e quantificação de genes, conjunto de genes, receptores, complexos moleculares que expressarão melhor o estado de saúde, o risco de desenvolvimento de doenças e a resposta aos eventuais esquemas terapêuticos instituídos.

Da mesma maneira, a monitoração de pacientes com doenças já diagnosticadas deverá ser realizada pela medida direta de substâncias altamente específicas do processo lesivo. Cada vez mais, o laboratório será solicitado a identificar, para um paciente em especial, qual esquema terapêutico oferecerá maior relação custo benefício. É a medicina personalizada.

Como consequência, serão criados enormes bancos de dados a partir de resultados de numerosos laboratórios, ampliando o conceito do que hoje entendemos por *big data*. Idealmente, esses dados serão disponibilizados à pesquisa para entidades públicas e privadas, que os utilizarão nas mais diferentes áreas, suportados por sistemas de inteligência artificial.

O retorno dos resultados individuais será rápido, *on-line*, por sistemas eletrônicos cada vez mais seguros e eficientes.

Paralelamente à crescente importância do laboratório clínico na prática médica, será fundamental reverter o aumento da sua utilização de maneira inadequada, permeando tanto a fase pré-analítica quanto a fase pós-analítica. São exemplos dessa inadequação atualmente existente a solicitação excessiva de exames e a inter-

pretação incorreta dos resultados dos exames, com consequente conduta médica em desacordo com a necessidade dos pacientes.

Lembro que há cerca de 20 anos, ao ser convidado a participar de um evento no qual se discutiria o laboratório do futuro, utilizei uma figura na qual o laboratório era representado por um grande galpão, repleto de máquinas autônomas, um guarda e um cão. A função das máquinas é óbvia: realizar milhares de análises rápida e eficientemente. Ao guarda estaria destinada a obrigação de manter o cão alimentado e, ao cão, impedir que qualquer pessoa mexesse em alguma coisa. Essa previsão não só não se concretizou, mas também se mostrou totalmente equivocada.

Um aspecto que me parece fundamental para a definição do laboratório do futuro diz respeito à nossa postura como profissionais envolvidos nas atividades diagnósticas. Podemos focar nossos esforços na realização de exames cada vez efetivos, com elevada qualidade analítica, esperando que eles sejam adequadamente solicitados e que seus resultados sejam corretamente interpretados. Desse modo, assumimos que os laboratórios clínicos serão apenas serviços geradores de dados potencialmente úteis na prática médica, mas não estaremos envolvidos na avaliação de sua eficácia e seu impacto na clínica. Alternativamente, podemos assumir o compartilhamento, com as demais especialidades médicas, da responsabilidade pela utilização apropriada dos resultados laboratoriais, contribuindo para a melhoria global do atendimento à saúde.

O sistema de saúde pode ser definido como um conjunto de partes ou de agentes interligados e/ou interdependentes, vinculados por um propósito comum. Os laboratórios clínicos não podem se colocar como apenas uma das partes, cuja função seja gerar dados, mas sim desempenhar um papel ativo, ser um serviço gerador de conhecimento e de educação médica continuada.^{11,12} Caberá aos próprios profissionais e às respectivas sociedades científicas apoiar esta postura e construir este futuro.

REFERÊNCIAS

1. PLEBANI M. Appropriateness in programs for continuous quality improvement in clinical laboratories. *Clin Chim Acta*. 2003;333:131-9.
2. LIPPI G, PLEBANI M. Laboratory medicine does matter in science (and medicine)... yet many seem to ignore it. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53:1655-6.
3. MOYER TP. Competitive bidding and clinical laboratory services. Why it doesn't make sense. *Clin Lab News*. 2004;30:4.
4. PLEBANI M. The changing face of clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med*. 1999;37:711-7.
5. HOEZEL W, WEYKAMP C, JEPSSON JO, MIEDEMA K, BARR JR, GOODALL I ET AL. IFCC Working Group on HbA1c Standardization. IFCC reference system for measurement of haemoglobin A1c in

human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem*. 2004;50:166-74.

6. HOME P, MBANYA JC, HORTON E. Standardisation of glycated haemoglobin. *Br Med J*. 2004;329:1196-7.
7. DIAMANDIS EP, LI M. The side effects of translational omics: over testing, over diagnosis, over treatment. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54:389-96.
8. LIPPI G, PLEBANI M, FAVALORO EJ. The changing face of hemostasis testing in modern laboratories: consolidation, automation, and beyond. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41:294-9.
9. LIPPI G, MATTIUZZI C. Biological samples transportation by drones: ready for prime time? *Ann Transl Med*. 2016;4:92.
10. ZANINOTTO M, TASINATO A, PADOAN A, VECCHIATO G, PINATO A, SCIACOVELLI L, PLEBANI M. Effects of sample transportation on commonly requested laboratory tests. *Clin Chem Lab Med*. 2015;50:1755-60.
11. PLEBANI M. The future of clinical laboratories: more testing or knowledge services? *Clin Chem Lab Med*. 2015;43(9):893-6. doi: 10.1515/CCLM.2005.152 2005/283
12. MUIR GJA. Knowledge management: an essential focus for the effective clinical laboratory. *Clin Chim Acta*. 2005;355:S19.

23 Ponto de vista

23.3 Visão do laboratório do futuro

Cristóvão Luis Pitangueira Mangueira

NESTE TEXTO, DISCORREREMOS sobre as grandes tendências de futuro que dominam o ambiente da medicina laboratorial, com opiniões pessoais sobre cada uma delas. No decorrer do capítulo, o leitor poderá identificar opiniões com as quais não concorda ou mesmo a descrição de tendências antagônicas, que pressionam o futuro do laboratório para direções opostas. Este texto não tem a pretensão de consolidar conceitos, nem de ser um texto de referência científica, mas sim de estimular a dúvida e o debate sobre o futuro, tal como ocorre no mundo real. De modo geral, identificamos cinco grandes forças atuando sobre o futuro do laboratório clínico:

1. Pressão por mais eficiência operacional e custos menores;
2. Medicina de precisão/personalizada;
3. Descentralização (*point-of-care testing* – POCT, “vestíveis”, venda direta ao consumidor – DtC, do inglês *direct to consumer*);
4. Centralização em grandes áreas técnicas (“fábricas”);
5. Aumento da demanda por consultoria especializada.

INTRODUÇÃO

A história do que conhecemos hoje como medicina laboratorial, ou patologia clínica, tem se confundido com a própria história da medicina, se pensarmos nas primeiras observações de médicos da antiguidade, descrevendo características físicas de fluidos biológicos, como a urina, e as associando a certas condições de doença e de saúde. Por exemplo, ainda no antigo Egito, uma mulher potencialmente grávida era orientada a urinar por alguns dias seguidos sobre sementes de trigo e de cevada; caso as sementes brotassem, a gravidez estaria confirmada. Estudos nos anos de 1960 demonstraram uma precisão desse método de cerca de 70%.

Como parte indissociável da cultura e do conhecimento médico, pouco se questiona sobre o real valor dos exames laboratoriais para o exercício da boa medicina; frequentemente, trata-se o laboratório como um acessório da prática médica, atribuindo-lhe menor valor que a medicina clínica ou cirúrgica e mesmo que outros

métodos diagnósticos mais “sofisticados”, como os de imagem. Entretanto, uma simples reflexão sobre os mecanismos do raciocínio médico atual nos faz concluir que, na maioria das situações clínicas, não é possível chegar a diagnósticos corretos sem a utilização de recursos laboratoriais. E é exatamente o reconhecimento deste valor que poderá nos dar uma pista sobre o papel da medicina laboratorial na medicina do futuro.

Mas então, qual o real valor do laboratório clínico? Alguns números podem nos ajudar a responder a essa pergunta: resultados de exames laboratoriais influenciam cerca de 70% das decisões médicas; solicitar exames é o ato médico mais comum nos Estados Unidos da América e provavelmente no mundo (4 a 5 bilhões de exames/ano nos EUA e 10 a 15 bilhões de exames/ano no mundo); o valor global do mercado de diagnóstico *in vitro* foi estimado em cerca de 60 bilhões de dólares em 2016.

Mas se não bastam os dados econômicos, observamos uma crescente utilização de resultados de laboratório na medicina, não apenas para o tradicional uso diagnóstico. Exames laboratoriais são utilizados, com frequência crescente, para propósitos diversos, como:

- Predizer risco de desenvolvimento futuro de determinadas doenças e condições de saúde em indivíduos;
- Rastrear condições clínicas ocultas em populações;
- Diagnosticar doenças em indivíduos, a utilização mais óbvia;
- Estratificar risco de complicações ou subgrupos prognósticos em grupos de indivíduos com alguma condição clínica; prognosticar;
- Definir o melhor tratamento para um indivíduo com uma condição clínica pré-definida;
- Monitorar a evolução da doença, para a cura, piora do estado clínico ou resposta ao tratamento.

Os “novos usos” do laboratório clínico ganharam impulso recente, principalmente com o advento da medicina de precisão ou personalizada, com a cada vez maior popularização da genômica e, principalmente, com o crescente aumento da expectativa de vida das populações.

De maneira acelerada, principalmente a partir do início do século XXI, observamos um assombroso desenvolvimento tecnológico da medicina laboratorial, em áreas como bioinformática, biotecnologias, novos biomarcadores e automação (consolidação de plataformas analíticas e robotização), além da popularização da espectrometria de massas, popularização de métodos moleculares, advento de nanotecnologias, surgimento do sequenciamento de nova geração (NGS, do inglês *new generation sequencing*), *softwares* de análise de imagens, inteligência artificial e outros.

Todo esse progresso tecnológico, associado ao aumento da expectativa de vida global, trouxe um grande desafio para o financiamento não apenas dos laboratórios, mas também de todo o sistema de saúde. É cada vez maior o “fosso” entre o que é possível tecnologicamente e o que está ao alcance da maioria da população do mundo.

Essas observações nos levam à primeira grande pressão sobre o futuro da medicina laboratorial: “ser mais eficiente a um custo cada vez menor”.

PRIMEIRA GRANDE TENDÊNCIA: GANHO DE EFICIÊNCIA E FINANCIAMENTO REDUZIDO

Pressões econômicas por custos cada vez menores, não apenas no laboratório, mas na medicina como um todo, associadas paradoxalmente a necessidades de mais investimento em novas tecnologias e requisitos de qualidade para diferenciação, têm tornado difícil a equação de sustentabilidade para a maioria dos laboratórios clínicos do mundo. A consequência dessas pressões é a redução do número de laboratórios, um fenômeno que ocorre em todo o mundo.

Para superar estes desafios, os laboratórios clínicos têm sido obrigados a se reinventar, redefinindo seu papel e de seus profissionais (patologistas clínicos, biomédicos, bioquímicos, biólogos e outros) na cadeia de saúde. Ao lidar com essas mudanças, os laboratórios clínicos deverão:

- Rever o próprio conceito de “exame laboratorial”, que deixa de ser um produto industrial, de “fábrica”, um número extraído de uma máquina, para ser uma fonte de informações clínicas, com valor agregado para o diagnóstico;
- Rever a organização dos laboratórios clínicos e reavaliar a importância de controlar a atividade laboratorial dentro de hospitais, por exemplo, em contraposição a grandes estruturas laboratoriais descentralizadas, que têm vantagens econômicas, mas despessoalizam os resultados;
- Rever a formação de seus profissionais, preparando-os para atuar mais como consultores, com papel mais relevante no cuidado direto ao paciente;
- Rever a maneira como os médicos solicitam exames e treiná-los especificamente para essa atividade;
- Centralizar ou terceirizar para laboratórios de referência a produção de exames de alta complexidade e alto custo (ver adiante a quarta grande tendência).

SEGUNDA GRANDE TENDÊNCIA: MEDICINA DE PRECISÃO OU PERSONALIZADA

Muito tem se falado sobre o advento da “nova” medicina personalizada ou medicina de precisão; entretanto, poucos se deram conta que a maior parte das ferramen-

tas atualmente em utilização nessa nova visão da medicina é, na verdade, composta por exames laboratoriais com novos usos, como predição de risco e definição de subgrupos de pacientes que respondem melhor ou pior a formas de tratamento previamente estabelecidas. A “nova ordem” da medicina personalizada quebrou o velho modelo de tratamento clínico com base em “tentativa e erro”, evoluindo para um cenário em que um exame de laboratório é capaz de antecipar a resposta a determinado tratamento e até sugerir um tratamento de segunda linha como a primeira escolha.

A maior parte destes novos exames vem da área da Genômica; isso só se tornou possível graças à popularização de técnicas mais custo-efetivas de sequenciamento genético, particularmente o que se conhece hoje por NGS, ou sequenciamento massivo paralelo e graças ao desenvolvimento da bioinformática e ao crescimento da capacidade de armazenamento de dados.

O futuro da medicina laboratorial e da própria medicina parece estar hoje irreversivelmente ligado a estratégias de diagnóstico, tratamento e predição de risco “personalizadas”, em um movimento que, hoje, já está totalmente incorporado à oncologia, por exemplo.

Em um futuro um pouco mais tardio, estratégias de *big data* combinadas com ferramentas de inteligência artificial poderão alçar o processamento de dados genômicos a um outro patamar, automatizando decisões clínicas com muito mais precisão do que acontece na atualidade.

TERCEIRA GRANDE TENDÊNCIA: DESCENTRALIZAÇÃO E AUTONOMIA DO PACIENTE

Há uma grande demanda global por descentralização de exames laboratoriais por meio da popularização de equipamentos de POCT. Essa tendência pressupõe que um laboratório mais próximo do paciente é capaz de liberar resultados mais úteis em curto espaço de tempo, acelerando o atendimento e “resolvendo” o problema médico sem a necessidade de retorno posterior para acesso a resultados laboratoriais e tomadas de conduta. Trata-se de um retorno às origens da medicina laboratorial, inserindo-a na cadeia de cuidado em tempo real e promovendo ganho real de qualidade no atendimento médico, bem como melhores resultados financeiros para o sistema de saúde como um todo.

Em outra nuance dessa tendência, está o desejo de maior autonomia do consumidor, permitindo-o realizar exames de maneira mais rápida, simples e direta, sem a necessidade de pedidos médicos. Essa grande demanda da sociedade chegou ao auge com o caso da empresa norte-americana Theranos, largamente noticiado no mundo, que expôs a fragilidade das novas *startups* de tecnologia da área de saúde e suscitou uma grande discussão sobre conceitos até então cristalizados nesta indús-

tria. Essa empresa do Vale do Silício, fundada e liderada pela jovem e carismática executiva Elizabeth Holmes, cresceu vertiginosamente e alcançou o estratosférico valor de mercado de mais de 9 bilhões de dólares, prometendo realizar centenas de exames laboratoriais com apenas uma gota de sangue, sem punções venosas e sem a necessidade de pedidos médicos, com testes vendidos em farmácias. Nenhuma validação acadêmica ou publicação de metodologias em revistas científicas tradicionais estava disponível. Rapidamente, após os primeiros resultados, a empresa caiu em descrédito e a suposta “tecnologia disruptiva” revelou-se inexistente.

A Theranos provou-se uma fraude; mas a ideia por trás dela e sua grande e imediata aceitação denunciaram uma crescente insatisfação dos usuários de laboratórios clínicos com a dependência do médico para realizar seus exames e com os prazos muito longos para retorno dos resultados.

Em uma linha ainda mais radical dessa tendência, instrumentos “vestíveis”, como pulseiras, relógios e até roupas capazes de acessar continuamente dados bioquímicos do sangue, antes considerados conceitos de filmes e livros de ficção científica, parecem cada vez mais próximos da realidade de uma parcela da população do mundo.

Os laboratórios clínicos terão de enfrentar essa realidade, mais cedo ou mais tarde, e provavelmente verão uma parte de sua atividade ser convertida nesse tipo de abordagem, completamente fora de seu controle.

QUARTA GRANDE TENDÊNCIA: CENTRALIZAÇÃO

A tendência à centralização da execução de exames laboratoriais em grandes “fábricas” de laboratório, afastadas das áreas de cuidado com o paciente, como uma maneira de reduzir mão de obra, cortar custos e tornar os laboratórios mais eficientes economicamente, vem evoluindo lenta e gradualmente desde o fim dos anos 1990 e tomou impulso após a fusão de vários laboratórios em grandes conglomerados, no Brasil e no mundo.

Entretanto, hoje, no ocaso da segunda década do século XXI, parece ter perdido fôlego e espaço para tecnologias de POCT cada vez mais baratas e populares, capazes de aproximar a execução do exame do local de cuidado. Por outro lado, ainda há uma grande pressão econômica e da indústria de equipamentos pela centralização de exames em grandes estruturas, como um modo de perseguir a sustentabilidade econômica.

Esse modelo de negócios embasado nas grandes centrais de laboratórios parece ainda ter espaço no futuro próximo, ainda que em uma fase de transição temporária entre o modelo atual e a futura descentralização total. Também continua a fazer sentido para exames de alta tecnologia, testes raros realizados em laboratórios especializados de referência, capazes de ganhar escala reunindo amostras de

outros serviços e as processando em uma estrutura centralizada, racionalizando o investimento em tecnologias de alto custo.

QUINTA GRANDE TENDÊNCIA: RETENÇÃO DE TECNOLOGIA E EXPERTISE LABORATORIAL

Alguns grupos de saúde estão começando a descobrir o real valor do domínio de tecnologias laboratoriais como parte indissociável de seus negócios e serviços médicos. Principalmente grandes hospitais e redes de serviços de saúde têm se inclinado, nos últimos anos, a rever decisões de terceirização de serviços para grandes laboratórios, optando por investir e dominar tecnologias que anteriormente não consideravam como parte de seu *core business*.

Esse movimento pressupõe o investimento em “inteligência” médica e multiprofissional na área laboratorial. Profissionais de laboratório atualizados e capazes de interferir positivamente na cadeia de cuidado têm sido cada vez mais valorizados. Mais uma vez, o patologista clínico tem se inserido no cuidado direto ao paciente, resgatando as origens da especialidade e agregando valor a toda a cadeia de saúde.

O papel de “consultor clínico” do profissional de laboratório deverá ser central na formação das novas gerações de profissionais de laboratório.

CONCLUSÕES

Em resumo, na opinião do autor, cinco grandes forças direcionam o futuro da medicina laboratorial atualmente no mundo.

Todos os laboratórios clínicos, empresas de saúde e a indústria de diagnóstico *in vitro* devem se antecipar e se preparar para esse conjunto de mudanças e tendências, já em franca atuação no mundo da medicina laboratorial.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA E RECOMENDADA

CARREYROU J. Bad blood – secrets and lies in a Silicon Valley startup. Nova York: Alfred A. Knopf; 2018.

HALLWORTH MJ, EPNER PL, EBERT C, FANTZ CR, FAYE SA, HIGGINS TN ET AL. Current evidence and future perspectives on the effective patient-centered laboratory medicine. Clin Chem. 2015;61:4.

JK DEPARTMENT OF HEALTH PATHOLOGY MODERNISATION TEAM. Modernising Pathology Services, 2004. Disponível em: <www.dh.gov.uk>.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. All of Us Research Program. Disponível em: <allofus.nih.gov>. Acesso em: 11 jul. 2019.

TUCKER T, MARRA M, FRIEDMAN JM. Massively parallel sequencing: the next big thing in genetic medicine. Am J Hum Genet. 2009;85(2):142-54.

U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. Genetics Home Reference. What is the precision medicine initiative? Disponível em: <<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/precisionmedicine/initiative>>. Acesso em: 11 jul. 2019.

23 Ponto de vista

23.4 Visão do laboratório do futuro

Rafael Henriques Jácomo

INTRODUÇÃO

Os laboratórios de análises clínicas passam atualmente por um momento de grande pressão. Os pacientes, que se comportam cada vez mais como clientes, exigem soluções diferenciadas e um posicionamento mais abrangente com relação à atenção de sua saúde. As fontes pagadoras acordaram em busca de um cuidado que seja focado na gestão da saúde e tentam se posicionar não mais como meros intermediários da etapa de pagamento. A necessidade por eficiência cresce e esbarra em plataformas que ainda dependem grandemente de atenção humana. E, como um diretor geral, o mercado de saúde busca um reposicionamento de suas partes. Esse contexto pode ser assustador para os envolvidos nas decisões críticas de uma empresa de diagnóstico e nos últimos anos não faltaram arautos que previram o rápido fim do modelo atual de atenção laboratorial. Certamente vivenciaremos intensas mudanças, mas o princípio que norteia a posição e a importância do laboratório clínico na assistência médica não deve mudar: continuaremos a fornecer importantes informações ao cuidado da saúde do indivíduo. Mas precisaremos nos adaptar. Rápido.

A primeira adaptação na programação para o futuro próximo é não confundir a finalidade com a ferramenta. *Blockchain, startups, hackathons, hubs*, aceleradoras e, claro, inteligência artificial, são importantes no processo. Mas precisamos ter claros quais são os problemas a serem resolvidos para aplicá-las. Como ferramentas que são, não serão exploradas aqui.

COMO OS NÚCLEOS TÉCNICOS CENTRAIS DEVEM EVOLUIR?

Apesar das inúmeras implementações de automação que observamos nas últimas duas décadas, seja em equipamentos automatizados, seja em plataformas que interligam os equipamentos, ainda existe a necessidade de ampliar a capacidade de processamento para vários tipos de exames. Sequenciamento massivo, espectrometria de massas, microbiologia e citogenética ainda sofrem com etapas manuais e que levam a demora no processamento, baixa eficiência e risco de falha humana.

Se para laboratórios pequenos e médios a falta de integração de equipamentos que processam exames de alta demanda (hematologia, bioquímica, imunologia e outros) gera impactos e pontos de melhora, da mesma maneira, os exames especializados geram um gargalo para os grandes laboratórios centrais. Novos equipamentos que transformem aquelas especialidades em sistemas fechados são uma necessidade em curto prazo.

O laboratório do futuro terá de lidar, ainda, com um novo paradoxo: a necessidade de laboratórios centrais de grande demanda e especializados convivendo com a aplicação cada vez mais difundida de testes remotos. Não há dúvidas sobre a eficácia, aplicabilidade, simplicidade e custo (em alguns casos). E, nesse quesito, os laboratórios têm de assumir protagonismo. De nada nos adiantará tentar argumentar sobre as dificuldades implícitas à pulverização da rede processamento de resultados. Trata-se de uma necessidade do cliente/paciente e de serviços especializados, como clínicas de oncologia e uma tendência que o laboratório deverá abraçar como uma extensão de sua atuação.

Temos, atualmente, uma necessidade premente de melhor análise dos resultados liberados. O laboratório do futuro precisa entender que a informação gerada dentro e fora do núcleo técnico precisa ser processada de modo mais eficiente. É necessário que se evolua a sistemas que evitem desperdícios, como refazer exames imutáveis, por exemplo. Além disso, os sistemas de informação laboratorial do futuro precisam correlacionar as informações para gerar relevância ao laboratório e ao paciente. E não apenas para tornar o processo de liberação automática mais eficiente, mas também para filtrar os resultados, permitindo, por exemplo, acompanhar automaticamente um resultado de fator antinúcleo (FAN) com um de anti-DNA, ou um estudo de citogenética com o resultado de imunofenotipagem de células hematopoéticas.

E, obviamente, no laboratório do futuro lidaremos com novas complexidades e metodologias. Há tempos esperamos aplicações clínicas dos estudos proteômicos, embora ainda seja um contexto muito especulativo. Por outro lado, já podemos considerar a genômica como presente e necessária dentro dos laboratórios.

O que esperar do processo de coleta? Uma ruptura da atual análise do espécime sangue ainda parece distante. Apesar do uso da saliva em algumas aplicações (isoladas) e do *swab* oral para testes genéticos, a maior parte das informações que conseguimos obter depende do sangue e não há perspectivas sequer especulatórias em contrário (salvo se considerarmos ficção científica). Entretanto, vale lembrar que já estão disponíveis dispositivos de “micro” coleta que podem ser inclusive manuseados pelo próprio indivíduo. Desse modo, uma perspectiva que se delineia é a autocoleta, mudando drasticamente o modo como o laboratório interage com o paciente. Nesse mesmo sentido, o desenvolvimento de equipamentos que trabalhem com microfluidos permitirá que sejamos menos invasivos.

QUAIS AS MUDANÇAS A QUE PRECISAMOS NOS ADAPTAR?

O mercado de saúde em transformação exige maior eficiência. E, por mais que entendamos que não somos os maiores responsáveis pelos altos custos da assistência médico-hospitalar, já sofremos pressões e temos que, com o desafio, aprimorar o processo produtivo continuamente. Novas formas de remuneração, pressão pela diminuição da solicitação de exames e a própria necessidade de racionalizar a assistência à saúde exigem que o laboratório mude sua posição. Desse modo, deve-se deixar a passividade que se assume no ciclo de atendimento atual para se assumir o protagonismo na gestão de custos e da própria saúde dos seus pacientes.

Um dos grandes desafios nesse processo é como gerar valor ao paciente se, nesse momento, o laboratório entra em contato com o indivíduo apenas pontualmente. Essa é a primeira barreira que deve ser derrubada. O laboratório deverá interagir mais com os pacientes, gerando dados que sejam relevantes não apenas à gestão da saúde do indivíduo, mas também à saúde populacional como um todo.

E como podemos ser mais ativos nesse quesito? Uma perspectiva plausível é que o laboratório assuma monitoramentos simples, como de glicemia, interagindo com o médico e o paciente em eventuais ajustes. Da mesma maneira, acompanhamento de perfil lipídico e controle de anticoagulação (este progressivamente menos necessário) podem ser incorporados pelos laboratórios como serviço.

Nesse processo, será fundamental que os diferentes entes que compõem a cadeia de atendimento da saúde passem também a se comunicar de maneira mais efetiva. Prontuários, sistemas laboratoriais e sistemas de imagem precisarão evoluir rapidamente para interconexões que permitam a gestão ampla das informações. Precisaremos investir em análises preditivas, trazendo novas habilidades e incorporando novos conhecimentos à equipe laboratorial. Essa nova perspectiva, do laboratório como um centro de processamento de informações e não mais apenas um detentor e apresentador dos dados, será essencial para o tipo de atuação que objetivamos no futuro.

COMO AS PESSOAS ATUARÃO NO LABORATÓRIO DO FUTURO?

Ao depararmos com novas tecnologias que envolvem automação e decisão autônoma, pode surgir em nossa mente um ambiente exclusivamente dominado por equipamentos, processadores e conexões de rede. É certo que o processo de substituição da força humana pela robótica é progressivo e tendemos a ver menos gente lidando diretamente com o fluxo de tubos dentro do laboratório, por exemplo. Por outro lado, há análises demasiadamente complexas para a mente humana, necessitando de capacidade de processamento focada. Nesse sentido, a ampliação da automação associada à adoção de sistemas de decisão por inteligência artificial permitirá redirecionar esforços e habilidades. E, principalmente, há características humanas que são insubstituíveis.

Humanos atendem humanos melhor que máquinas, por mais que seja interessante interagir com uma inteligência artificial. No momento em que a necessidade esbarra em uma exceção, o que fará a diferença na interação não pode ser “programado”: empatia. Por melhor que a informação esteja apurada, por mais natural que seja a linguagem, há momentos em que precisamos ser emocionalmente entendidos.

De maneira semelhante, não há tecnologia complexa independente e, obviamente, a operação, supervisão e curadoria de um humano sempre será necessária. Nos momentos de exceção do algoritmo há a necessidade de intervenção por uma inteligência que não seja meramente racional. Nós, humanos, temos um modo de raciocínio que não é linear, permitindo que exceções surjam antes do mais comum, dependendo do contexto. E é nisso que se baseia o pensamento com foco em diagnóstico. A aplicação de algoritmos automatizados ou de inteligência artificial propriamente dita não tem um fim em si. Não é seu objetivo nos substituir, mas sim ser uma ferramenta para ajudar os humanos.

PRECISAMOS NOS PREOCUPAR COM O FUTURO DOS LABORATÓRIOS?

Depende. E depende exclusivamente do modo como vemos nossa atuação dentro do atendimento à saúde e de qual a expectativa que temos para o laboratório. Se nosso objetivo é ter uma fábrica de alta eficiência, com remunerações cada vez menores por teste, pressões no processo de qualidade e custos, então: não, não precisamos. Esse será o caminho natural. Os equipamentos mudarão, as tecnologias serão substituídas, os exames serão *commodities*, igualmente valorizados independentemente da “fábrica” em que serão produzidos. E, com certeza, haverá quem cuidará de todo o restante da cadeia.

Por outro lado, se entendemos que a nossa função é de protagonismo, que devemos atuar além da execução e liberação de resultados, devemos, sim, nos preocupar. O mercado de saúde está passando por uma importante transformação que deve ditar como será o relacionamento entre seus entes no futuro. Em todas as etapas da cadeia de cuidado há grupos se movimentando em busca de alternativas que tornem todo o processo mais racional, minimizando custos. Apesar do impacto que isso gera no paciente em curto prazo, a médio prazo devemos evoluir para um sistema que permita melhor cuidado da saúde da população envolvida e de cada indivíduo. Na construção desse modelo, o posicionamento e as inovações que os laboratórios trouxerem servirão para ditar sua importância nos anos seguintes.

23 Ponto de vista

23.5 Visão do laboratório do futuro

Guilherme Birchal Collares

INTRODUÇÃO

Atualmente, temos vivenciado uma velocidade nunca vista de desenvolvimento de novas tecnologias que afetam e transformam profundamente o modo como vivemos, nos relacionamos e consumimos produtos ou serviços diversos. Na medicina laboratorial isso não é diferente. O laboratório clínico como conhecemos hoje tem passado por inúmeras transformações, incorporando novas tecnologias, em um caminho sem volta em busca de eficiência, traduzida na realização de exames com maior segurança, qualidade e com a liberação de resultados em prazos cada vez mais curtos.

MUDANÇAS DO MUNDO QUE AFETAM A MEDICINA LABORATORIAL

Estamos vivendo em um mundo de transformações rápidas, profundas e de impacto global em um conjunto de mudanças que tem sido denominado Quarta Revolução Industrial, caracterizada pela confluência de diversas tecnologias, como inteligência artificial, computação em nuvem, robótica, internet das coisas, veículos autodirigidos, impressão em 3D, nanotecnologia, dentre outros, com uma internet cada vez mais onipresente e móvel. A Indústria 4.0, termo utilizado para denominar as “fábricas inteligentes” decorrentes da Quarta Revolução Industrial, desponta como caminho natural para a evolução dos processos produtivos de diversos segmentos, e não seria diferente nos laboratórios clínicos. A incorporação das inovações tecnológicas do mundo atual à rotina laboratorial promove benefícios em todas as etapas de produção, seja na fase pré-analítica, seja nas fases analítica ou pós-analítica, transformando intensamente a produção laboratorial, gerando um novo laboratório, que denomino Laboratório 4.0 em alusão ao termo utilizado para caracterizar a nova indústria dos tempos atuais.

FASE PRÉ-ANALÍTICA

A fase pré-analítica vem sendo profundamente afetada pelas mudanças do Laboratório 4.0. A começar pela maneira como os médicos solicitam os exames laboratoriais. O acesso à informação médica de modo imediato e em qualquer lugar

pela internet, associado à possibilidade de desenvolvimento de algoritmos de decisão clínica por sistemas de inteligência artificial, auxiliará o médico na decisão de quais exames solicitar para cada paciente específico, aumentando a eficiência clínica dos resultados dos exames e otimizando os custos com exames complementares. As operadoras de saúde já vêm incentivando a prescrição eletrônica dos pedidos de exames como maneira de auxiliar a conduta médica evitando gastos desnecessários, como a repetição de exames já realizados por solicitação de outro médico para o mesmo paciente em um curto espaço de tempo. Além disso, as autorizações de exames de forma eletrônica e automática, facilitadas pela tecnologia de *blockchain* (tecnologia que aumenta a segurança das informações transacionais), podem reduzir ou até eliminar as glosas, reduzindo também os tempos de atendimento. Novas tecnologias de identificação dos pacientes por biometria ou reconhecimento facial também aumentam a segurança dos processos e a velocidade de atendimento. O Grupo Pardini, em Belo Horizonte (MG), já possui, em diversas de suas unidades, totens de autoatendimento em que o cliente de operadoras de saúde cujos sistemas são conectados aos do laboratório faz seu cadastro apenas com a leitura de sua digital em dispositivos de biometria, indo diretamente para a coleta. Isso é possível porque os pedidos de exames são realizados em plataforma digital integrada ao sistema do laboratório e a autorização dos exames ocorre de forma automática, o que reduz as glosas a praticamente zero.

A integração de sistemas vem sendo aprimorada com o advento da internet das coisas, caracterizado pela intercomunicação digital e desenvolvimento de processos decisórios automáticos entre sistemas diretamente, sem a interferência humana. A integração entre sistemas de diferentes laboratórios vem sendo aprimorada nos processos de terceirização de exames para laboratórios de apoio (*lab-to-lab*) de modo que, atualmente, o cadastro das informações de pacientes e exames é realizado de forma automática a partir do cadastro do laboratório de origem, e não é preciso enviar nenhum formulário ou registro impresso junto com as amostras. Da mesma maneira, os resultados voltam integrados para o sistema do laboratório solicitante após a liberação. Um ponto de atenção ainda para intercomunicação entre laboratórios é a necessidade de padronização das nomenclaturas, códigos e do formato de envio de informações entre diferentes sistemas de informação laboratorial (LIS, do inglês *laboratory information system*), o que trará maior facilidade para os processos de integração de sistemas.

Os próprios clientes dos laboratórios têm sido influenciados positivamente pela incorporação de novas tecnologias na fase pré-analítica. O acesso digital a informações sobre preparo de exames, incluindo vídeos informativos, tem sido cada vez mais utilizado. A autorização de exames, seu agendamento, a obtenção de informações relacionadas à sua utilidade e aos prazos de entrega, dentre outros, podem ser feitas rápida e facilmente em aplicativos dos laboratórios diretamente

no celular. O agendamento de coleta no domicílio também vem sendo facilitado com o uso de aplicativos e a gestão das rotas dos colhedores pode ser aprimorada pela utilização de sistemas de roteirização com acompanhamento em tempo real do trânsito e da localização dos colhedores. É possível que em um futuro próximo novas plataformas digitais venham a conectar médicos, pacientes, colhedores domiciliares, laboratórios e operadoras de saúde, viabilizando interações que criem valor para cada um dos participantes, em uma rede de vantagens para todos.

Outra tecnologia que beneficia os pacientes é o uso de realidade virtual durante os procedimentos de coleta de sangue e aplicação de vacinas. Com o uso dos óculos 3D os pacientes ficam imersos no mundo virtual e relatam sentir menos dor, incômodo ou desconforto durante os procedimentos. No Brasil, o Grupo Pardini foi o pioneiro em utilizar a tecnologia com sucesso na aplicação de vacinas em crianças e nos procedimentos em adultos com fobia de agulhas.

Ainda com relação ao procedimento da coleta de sangue, atualmente existem vários sistemas automatizados que auxiliam na separação e etiquetagem de tubos para coleta. A partir dos cadastros dos exames, sistemas como o BC-Robo, desenvolvido pela japonesa TechnoMedica e distribuído no Brasil pela Greiner Bio-One, já separam o número correto de tubos, imprimem as etiquetas e os disponibilizam para coleta, eliminando erros de identificação e de coleta em tubo inadequado. Os novos modelos já possuem impressoras para etiquetas de RFID (*radio-frequency identification*).

Até mesmo a automação da coleta com a punção venosa realizada por robôs já foi realizada. Uma *startup* fundada em 2010 pelo americano Richard Harris, na Flórida, Estados Unidos, denominada Veebot Systems Inc., desenvolveu um protótipo de robô para coleta automatizada de sangue com uma combinação de tecnologias de imagens médicas (ultrassom e infravermelho), robótica e inteligência artificial. A empresa afirma que o robô já realizou mais de 25 coletas de sangue bem-sucedidas em diferentes pacientes em sua prova de conceito.

O transporte das amostras e sua rastreabilidade também vêm sendo forte e positivamente modificados pelas inovações do Laboratório 4.0. A utilização de etiquetas de RFID poderá substituir as tradicionais etiquetas de código de barras, gerando maior rapidez no recebimento das amostras e maior rastreabilidade de sua localização. Atualmente o custo destas etiquetas, que vem baixando com tempo, ainda é impeditivo para sua utilização. A qualidade do controle das temperaturas da cadeia de frios também vem aumentando significativamente com a adoção de dispositivos de monitoração contínua de temperaturas nas caixas de transporte. A adoção dessa tecnologia tem grande impacto nas operações de *lab-to-lab* em que grandes distâncias são percorridas pelas amostras, atualmente com controle em tempo real das temperaturas durante o trajeto.

Outra tecnologia bastante inovadora recentemente desenvolvida é o transporte de amostras em tubos pneumáticos sem a necessidade de cápsula protetora. As

amostras de sangue, soro ou plasma podem ser diretamente inseridas nos tubos pneumáticos, sendo transportadas, uma a uma, por grandes distâncias sem impacto na qualidade dos resultados. A empresa dinamarquesa Timedico A/S, fundada por Daniel Blak, já tem seu sistema Tempus600 instalado em diversos hospitais na Europa e Ásia, incluindo uma linha subterrânea de 1,6 km de comprimento ligando dois hospitais de Aalborg, na Dinamarca, em que as amostras são transportadas em menos de 4 minutos. O sistema de tubos pneumáticos pode ser diretamente conectado a esteiras de produção através de *bulk loaders* automatizando todo o processo produtivo, como já ocorre no Nordsjællands Hospital em Hillerød, também na Dinamarca. Esse hospital público recebe amostras de várias unidades de coleta da região e, a partir do momento em que os motoristas dos carros colocam as caixas padronizadas contendo as amostras em elevadores situados na entrada do laboratório, o processo passa a ser todo automatizado, com robôs abrindo as caixas e inserindo as amostras nos tubos pneumáticos conectados à produção. Assim, não há nenhuma intervenção humana desde a abertura das caixas que contêm as amostras até a liberação dos resultados, com um ganho muito significativo de tempo, segurança e rastreabilidade dos processos.

O transporte de amostras por drones também já é uma realidade. O serviço postal suíço Swiss Post já realiza o transporte de amostras biológicas por drones autodirigidos nas cidades de Lugano, Berna e Zurique desde meados de 2018. Mais de 3 mil voos já foram realizados com sucesso, com apenas um incidente adverso: uma queda controlada no Lago de Zurique, decorrente de um curto-circuito. No Brasil, a utilização de drones em áreas urbanas ainda não está regulamentada, não sendo possível empregar esse tipo de transporte.

Outra tecnologia já empregada com frequência na fase pré-analítica é a análise de imagens. Sistemas de distribuição de amostras, como o Cobas p 512 e p 612 da Roche Diagnóstica, conseguem separar amostras de baixo volume, além de aferir a qualidade das amostras separando aquelas com hemólise, lipemia ou icterícia, por meio da análise automática de fotos de cada tubo que passa pelo sistema.

Várias outras atividades desenvolvidas da fase pré-analítica também têm sido automatizadas aproveitando os avanços tecnológicos da robótica. Sistemas de automação laboratorial total (TLA, do inglês *total lab automation*), como os desenvolvidos pela italiana Inpeco e disponibilizados no Brasil em parceria com a Siemens Healthineers e a Abbott Diagnostics, possuem esteiras para transporte de amostras com vários módulos conectados que desenvolvem diferentes atividades, como destampar tubos, centrifugar, fazer alíquotas de amostras e homogeneizar amostras, além de priorizar urgências e separar amostras inadequadas para o processamento. A velocidade e capacidade de processamento das esteiras de automação vem aumentando de modo rápido e constante. Velocidades acima de 6.500 tubos por hora já são uma realidade. No Brasil, o Grupo Pardini, em seu projeto Enterprise, está instalando o

maior sistema de automação laboratorial total do mundo, segundo os próprios fornecedores do segmento. Com extensão de mais de 330 metros, o sistema contempla duas esteiras de alta velocidade, as primeiras desse tipo na América Latina, conectadas entre si. O sistema terá a capacidade de processar mais de 13 mil tubos por hora, com volume de testes acima de 15 milhões por mês. Assim, a partir da abertura dos sacos plásticos que contêm as amostras, todos os processos de centrifugação, aliquotagem, homogeneização, inspeção de qualidade das amostras, retirada das tampas, transporte e distribuição para os analisadores serão realizados sem a intervenção humana e de modo rápido, seguro e eficiente.

FASE ANALÍTICA

A automação dos processos de realização de exames na fase analítica é uma realidade nos laboratórios clínicos desde a década de 1980. A evolução tecnológica vem tornando estes equipamentos cada vez mais precisos, rápidos, fáceis de manusear e eficientes, reduzindo o tempo de processamento e o consumo de reagentes e de amostras biológicas. Recentemente os principais fornecedores de analisadores e reagentes para a realização de exames lançaram novas linhas de equipamentos de maior capacidade produtiva, alta velocidade e com melhorias significativas no manuseio dos analisadores. São as linhas Atellica da Siemens Healthineers, Alinity da Abbott Diagnostics e Cobas da Roche Diagnóstica. Todas trazem alto *throughput* (velocidade dos analisadores traduzida pelo número de testes realizados por hora), segurança na troca de reagentes sem a necessidade de parada dos equipamentos e alta precisão dos testes, dentre outras melhorias.

Mais recentemente, a robótica chegou em outros setores do laboratório, historicamente de processos mais manuais, como a microbiologia. Sistemas automatizados como o WASPLab, da americana Copan Diagnostics, distribuída no Brasil pela BioMeriëux, e o Kiestra, da multinacional Becton Dickinson (BD), automatizaram a microbiologia desde a semeadura das amostras nos meios de cultura até a detecção do crescimento, identificação dos microrganismos e realização de antibiograma. Sistemas de automação também já chegaram na genética molecular com plataformas que automatizam a extração do material genético, sua amplificação e detecção. Já é possível conectar equipamentos totalmente automatizados de genética molecular às esteiras de automação laboratorial total, de modo que exames, como para diagnóstico genético de doenças infecciosas como infecção pelo HIV e hepatites virais, sejam realizados em sistemas analíticos conectados na mesma plataforma que faz os testes sorológicos para essas doenças.

Outra tecnologia cada vez mais utilizada na fase analítica do Laboratório 4.0 é o reconhecimento de imagens, o que vem revolucionando a microscopia. Sistemas como o CellaVision, que fazem o escaneamento das lâminas e identificam

as diferentes células sanguíneas no hemograma, auxiliando o trabalho do microscopista, aumentando sua produtividade e assertividade, já são muito utilizados nos laboratórios mais modernos. Na imunofluorescência, o reconhecimento de imagens é a principal ferramenta de sistemas como o EuroPattern, da Euroimmun, recentemente incorporada à Perkin Elmer, que ajuda a separar exames positivos e negativos, auxilia na definição dos padrões de fluorescência do FAN e ainda indica, pela intensidade da fluorescência, qual a diluição mais indicada para iniciar a titulação de um resultado positivo. Os resultados são maior padronização das análises, velocidade e eficiência no processo. Até em análises mais complexas, como na avaliação de cariótipos, os sistemas de reconhecimento de imagens, como GenASIs, da Applied Spectral Imaging, já são utilizados. A tendência é que a microscopia convencional seja completamente substituída pela digitalização das imagens por *scanners* de lâminas e a análise das imagens seja cada vez mais facilitada com o uso de ferramentas de inteligência artificial e análise de imagens. Os microscópios convencionais em um futuro não tão distante serão peças de museu.

FASE PÓS-ANALÍTICA

A fase pós-analítica também está sendo profundamente modificada com as inovações da Quarta Revolução Industrial, desde a automação de fluxos de confirmação, repetição e armazenamento de amostras processadas, até o formato de liberação das informações nos laudos e o acesso aos resultados pelos médicos e pacientes. Sistemas como a automação laboratorial do projeto Enterprise do Grupo Pardini, mencionado anteriormente, automatizam os processos pós-analíticos como fechamento e armazenamento das amostras. Mais do que isso, o sistema apresenta um algoritmo de decisões inteligente que direciona as próximas etapas de um processo produtivo a partir do resultado. Assim, até mesmo fluxos de diluições, repetições e confirmações de resultados por outra metodologia serão direcionados automaticamente. Caso haja a inclusão de um novo teste no sistema de informação laboratorial (SIL), esse novo exame também poderá ser realizado de forma automática. Esse nível de automação aumenta a velocidade e a segurança dos processos, além de padronizar diversos fluxos decisórios.

A maneira como disponibilizamos os laudos também tem mudado rapidamente. Seja para o paciente, seja para o médico assistente, cada vez mais os laudos estão sendo disponibilizados em plataforma de aplicativos de celulares ou portais médicos com a disponibilidade de gráficos com resultados de exames anteriores, *links* para obter mais informações sobre o exame, informações complementares e canais de atendimento para assessoria médica. Outros canais de acesso, como resultados de exame via WhatsApp, também já são uma realidade, como recentemente implantado de modo pioneiro pelo Grupo Pardini.

Além dos aspectos processuais anteriormente citados, os desenvolvimentos mais recentes em *big data* e inteligência artificial possibilitam chegarmos a um novo patamar na liberação dos resultados e entrega de informações relevantes para os médicos assistentes. É possível cruzar informações de exames atuais e progressos, com dados clínicos do paciente gerando laudos mais integrados, conclusivos e personalizados. Com isso, os laboratórios passam a apresentar maior eficiência clínica de seus laudos, gerando maior valor na cadeia da saúde, contribuindo para a utilização mais racional de exames complementares e interferindo positivamente no desfecho clínico das doenças. Estamos diante de uma grande oportunidade para os laboratórios assumirem um papel mais central na cadeia de valor da saúde, deixando de ser simples operadores de equipamentos e realizadores de testes laboratoriais para se tornarem hubs estruturados de informações clínicas estratégicas. Essa deverá ser a essência do laboratório do futuro ou Laboratório 4.0.

MUDANÇAS DA MEDICINA LABORATORIAL QUE AFETAM O MUNDO

Da mesma maneira que os processos produtivos dentro do laboratório vêm se beneficiando das inovações tecnológicas de outras áreas, como robótica, informática e transportes, dentre outros, o desenvolvimento da medicina laboratorial afeta positivamente a cadeia da saúde, com maior repercussão na prevenção, no diagnóstico precoce e na terapêutica direcionada com maior efetividade.

Os avanços da genômica e proteômica advindos de novas tecnologias como sequenciamento de DNA de última geração (NGS, do inglês *next generation sequencing*) e avanços em espectrometria de massas, em associação com ferramentas de *big data* e inteligência artificial, proporcionaram o surgimento de diversos novos biomarcadores e painéis genéticos para diagnóstico e prognóstico de diversas doenças como o câncer e as doenças neurodegenerativas, dentre diversas outras. Na oncologia, além dos novos painéis de câncer, o advento da biópsia líquida, com detecção de genes tumorais no sangue periférico, tem grande potencial para mudança do modo como diagnosticamos e acompanhamos o tratamento das neoplasias. O sequenciamento de todo o exoma, de modo cada vez mais rápido e acessível, será muito mais utilizado na medida em que tenhamos ferramentas mais acuradas para análise das variações e seu significado clínico. Vários bancos de dados com alterações genéticas e seus significados prováveis ou definitivos estão sendo formados em todo mundo, de modo que, com o tempo, teremos cada vez mais informações precisas a respeito das diversas alterações encontradas. Na microbiologia, os avanços tecnológicos passam pela identificação de microrganismos por espectrometria de massas e detecção de genes de resistência, até a epidemiologia molecular, em que testes genéticos para detecção das cepas associadas a determinado surto de infecção são utilizados em hospitais.

Outra tendência da medicina laboratorial é a miniaturização, decorrente da evolução da nanotecnologia e microfluídica associada às melhorias da telecomunicação. Os testes laboratoriais remotos (POCT, do inglês *point-of-care testing*) estão cada vez mais abrangentes com relação ao seu menu, e cada vez mais utilizados. Já há muito tempo estes testes são usados no acompanhamento de doenças crônicas, como o diabetes, ou no acompanhamento de tratamentos em pacientes anticoagulados, além de serem muito úteis em situações de urgência e emergência em hospitais (pela velocidade dos resultados). Representam também uma alternativa para realização de determinados testes em áreas com difícil acesso à tecnologia convencional para a realização de exames laboratoriais.

A possibilidade de transmissão dos dados para outras plataformas como aplicativos de celular e a possível associação com dados de dispositivos denominados *wearables* obtidos por *smartphones*, relógios de pulso e até mesmo dispositivos de implantação intradérmica, aumentam ainda mais a utilidade dos testes laboratoriais remotos. É notável a tendência de as pessoas procurarem cada vez mais a automonitoração da saúde, utilizando diversos aplicativos que cruzam dados obtidos de vários dispositivos, gerando informações de simples entendimento.

A medicina personalizada, em que os diagnósticos e tratamentos são direcionados de modo específico para cada paciente, na dependência de informações individuais sobre alterações genéticas, ambientais, demográficas, dentre outras, é uma consequência direta da associação de diversas inovações tecnológicas em diversas áreas descritas até aqui. Na patologia clínica, ela se caracteriza, de maneira simples, pela realização do exame certo, para o paciente certo no momento certo, causando a interpretação correta dos resultados e uma maior eficiência clínica da utilização de exames. É muito importante que os exames sejam utilizados com indicações clínicas mais precisas, evitando excesso de diagnósticos inadequados e intervenções desnecessárias, como tem acontecido atualmente. Por outro lado, muitos pacientes perdem a oportunidade de prevenir doenças ou detectá-las precocemente, melhorando o prognóstico, por não terem acesso a exames laboratoriais bem indicados. Talvez, a maior contribuição do Laboratório 4.0 seja possibilitar uma mudança no modo como os exames são utilizados, auxiliando o médico a solicitar os testes mais bem indicados e provendo informações mais relevantes, de maneira personalizada e de fácil entendimento para os médicos, de modo que possa não apenas melhorar a eficiência clínica da utilização dos exames, mas também racionalizar os custos relacionados ao diagnóstico.

CONCLUSÕES

Todas as inovações citadas anteriormente neste capítulo proporcionam a possibilidade de melhorarmos profundamente a maneira como praticamos a medicina laboratorial. A eficiência clínica dos exames laboratoriais, pautada na melhor utilização e interpretação dos testes de maneira a contribuir de modo mais definitivo

para o desfecho clínico dos pacientes, parece ser o ponto-chave a ser atingido. Para tanto, os profissionais da área, sejam eles médicos, sejam biomédicos, farmacêuticos-bioquímicos, biólogos, dentre outros, precisarão mudar seu modo de atuação, buscar novas áreas de conhecimento e desenvolver novas habilidades. Mais do que conhecer os exames, suas indicações, preparos e interferentes, o profissional do laboratório clínico precisará acompanhar as inovações tecnológicas que afetam o setor e escolher as ferramentas mais adequadas para o sucesso de seu processo produtivo. Mais do que um executor dos exames solicitados, ele passa a ser um definidor dos melhores processos para a execução de um determinado volume de exames em um determinado tempo, a depender das especificidades dos clientes atendidos pelo seu laboratório. A formação desses profissionais nas universidades deverá ser reestruturada visando melhor adequação ao mercado de trabalho. São muitas as escolhas possíveis para um modelo produtivo e as definições devem se adequar às necessidades dos clientes, sejam eles pacientes, sejam médicos, operadoras de saúde ou laboratórios atendidos em empresas de *lab-to-lab*. A corrida para proporcionar uma melhor experiência ao cliente tem levado as empresas a melhorarem seus processos de atendimento e suas interfaces com os diversos clientes, buscando sempre as melhores alternativas tecnológicas neste mundo em rápida evolução.

E todos ganham com isso. Operadoras de saúde poderão ver os custos com exames complementares serem realizados de modo mais racional, a eficiência clínica aumentada dos exames resultará em menores sinistralidades e seus clientes serão mais bem atendidos dentro de sua conveniência. Os laboratórios apoiados do *lab-to-lab* terão uma interface mais simples e amigável, maior velocidade no transporte de amostras e execução de exames, maior menu de testes e laudos integrados, além de maior rastreabilidade de todas as etapas do processo de terceirização desde o recolhimento das amostras até a liberação dos resultados. Os médicos terão maior acesso às informações sobre os exames, auxílio na definição de quais exames devem ser solicitados, maior rapidez de resultados, laudos integrados e mais conclusivos e acesso a portais com todo o histórico dos pacientes, além de facilidades na utilização dos serviços de assessoria médica. E toda a população, como potenciais pacientes, terá mais comodidade na marcação de seus exames, maior acesso a informações sobre os testes, maior segurança na realização de seus exames e laudos com maior qualidade em um prazo mais curto. Assim, o laboratório do futuro ou Laboratório 4.0 se consolidará como um dos importantes pilares da evolução de todo o setor da saúde, assumindo um papel mais central como gerador de informações relevantes para o auxílio diagnóstico, prevenção de doenças e bem-estar de toda a população.

23 Ponto de vista

23.6 Visão do laboratório do futuro

Edgar Gil Rizzatti

ESTAMOS NA ERA da medicina de precisão: genômica, transcriptômica, proteômica, metabolômica, dentre outras “ômicas”, vêm nos permitindo realizar diagnósticos cada vez mais acurados, que em muitos casos orientam tratamentos personalizados para cada paciente. Novas fronteiras se abrem com os conhecimentos trazidos pela revolução em curso na biotecnologia e na área digital, tornando cada vez mais relevante a captura e o uso intensivo de dados, assim como o domínio e as aplicações de novos métodos de *machine learning* e inteligência artificial. Estamos também imersos em uma calorosa discussão sobre os modelos de operação na cadeia de valor da saúde, rediscutindo o papel de cada ente da cadeia, e como as relações entre esses entes poderá ser reconfigurada em um futuro próximo. Nesse contexto verdadeiramente transformador, faz-se necessário também um novo olhar para o laboratório clínico, com foco no que deve mudar para estarmos mais bem preparados para enfrentar esses desafios, incorporando as novas tecnologias e contribuindo para a sustentabilidade do sistema de saúde.

A despeito desse novo contexto, o foco do laboratório clínico continua se beneficiando de uma visão tradicional, baseada na divisão em processos pré-analíticos, analíticos e pós-analíticos. Para algumas situações, no entanto, requer a complementação por um olhar mais abrangente, que pode transcender essas divisões no todo ou em parte, para contemplar a integração de requisitos ou informações de diferentes origens, como veremos mais adiante na abordagem de ferramentas de inteligência artificial e de apoio à decisão clínica.

Na fase pré-analítica, devemos continuar a observar um processo de melhoria nas agulhas, nos tubos e no material utilizado para coleta de sangue, com o objetivo de reduzir interferentes para os equipamentos analíticos, diminuir a necessidade de recoletas e proporcionar maior conforto, especialmente para os pacientes pediátricos ou com necessidades especiais. Também devem passar a fazer parte do nosso arsenal novos dispositivos de microcoleta, que poderão ser manipulados pelo próprio paciente e capazes de coletar algumas centenas de microlitros de sangue de maneira praticamente indolor. Dispositivos desse tipo, embora mais

onerosos, são interessantes porque ampliam e flexibilizam as possibilidades para os pacientes e familiares, permitindo a coleta domiciliar em lugares distantes ou com poucos recursos. Quando adicionamos a esse cenário algumas possibilidades mais esotéricas de transporte de amostras, como é o caso do uso de drones para essa finalidade (algo que já vem acontecendo nos Estados Unidos para situações de exceção), fica evidente que em breve teremos novas possibilidades que nem sequer podemos imaginar atualmente. De qualquer maneira, uma tendência que certamente emanará desses avanços em processos pré-analíticos será um número crescente de amostras de pequeno volume sendo processado pelos equipamentos pré-analíticos e analíticos nos laboratórios.

Nesse contexto, é relevante notar que, em comparação à popularidade que já teve no passado, mais recentemente parece haver diminuído o interesse no conceito de *lab on a chip*, segundo o qual microcircuitos potencializados por nanotecnologia integrariam funções de vários equipamentos laboratoriais de grande porte em um único equipamento miniaturizado, de alta eficiência, e com necessidade de amostras de baixíssimo volume. Talvez o desfecho catastrófico e amplamente divulgado de um dos principais proponentes desse conceito, a empresa Theranos, tenha contribuído para esse fenômeno. Mas outros fatores também desfavorecem uma adoção mais ampla desses métodos, como o custo mais elevado e a dificuldade de integração desses equipamentos miniaturizados, com bases em microfluídica, com os processos e com a automação de um laboratório clínico convencional.

A evolução dos equipamentos de *point-of-care testing* (POCT) ou testes laboratoriais remotos tem seguido um paradigma de melhorias incrementais contínuas nos últimos anos. Se no passado havia grande preocupação com a reprodutibilidade e a acurácia desses equipamentos e seus consumíveis em comparação aos equipamentos de grande porte presentes no laboratório central, mais recentemente o desempenho em termos de qualidade passou a ser aceitável e até comparável, para a grande maioria dos métodos, em decorrência da evolução tecnológica dos equipamentos. Também foram bastante melhoradas as possibilidades de integração e transferência dos resultados de exames ao sistema de informação do laboratório e ao prontuário do paciente nos hospitais. No entanto, ainda encontramos grandes desafios em termos de custos, que são invariavelmente mais elevados nos testes de POCT, e em termos de eficiência operacional, dado que a maioria dos equipamentos opera com menu de testes restrito, baixo *throughput*, e estão habilitados a fazer apenas um ou alguns poucos testes por corrida. Atualmente, em razão dessas limitações, temos de ser bastante racionais para identificar os nichos, as situações clínicas e os fluxos de atendimento em que os pacientes realmente se beneficiem do uso de testes laboratoriais remotos, tendo sempre como foco o potencial desfecho clínico para esses pacientes. Todos esses desdobramentos relacionados ao POCT devem se ampliar e melhorar consideravelmente nos próximos anos.

Há também uma perspectiva de continuidade nos processos de melhoria incremental contínua dos equipamentos do laboratório central, tradicionalmente composto pelas áreas passíveis de automação laboratorial: bioquímica clínica, imunológica, hematologia e hemostasia. Além de melhorias progressivas em parâmetros de qualidade e de eficiência operacional, como a significativa ampliação no *throughput* de alguns desses equipamentos, há possibilidades mais amplas de integração parcial ou total entre essas plataformas, em conjunto com módulos de processamento pré-analítico das amostras, por meio de automação laboratorial, que, por sua vez, também vem se sofisticando e se tornando mais adaptável nos últimos anos. A digitalização do processo de automação, desde a entrada da amostra no pré-analítico, passando por todas as etapas analíticas até o armazenamento da amostra, permite que a recuperação de uma amostra e a adição ou repetição de testes sejam realizadas de maneira totalmente automatizada. Aqui talvez seja uma das áreas em que a inteligência artificial poderá trazer grandes benefícios ao laboratório clínico, aumentando a flexibilidade dos processos automatizados, por meio de algoritmos adaptativos capazes de prever testes reflexos, complementações ou requisitos especiais, e customizar o processo para cada amostra de acordo com as condições existentes no momento do processamento, otimizando o uso de recursos e melhorando não apenas a eficiência do processo, mas também a eficácia clínica da abordagem laboratorial como um todo, com benefícios tangíveis para o paciente.

A espectrometria de massas é outra importante plataforma metodológica no laboratório clínico. Hormônios e vários outros tipos de analitos presentes em baixa concentração em matrizes biológicas encontram na espectrometria de massas o método de eleição para sua dosagem. Trata-se de uma plataforma que requer instrumentação onerosa e dedicada, com ampla necessidade de espaço, de recursos auxiliares, e de conhecimento e competências específicas por parte da equipe, uma vez que todos os testes têm de ser desenvolvidos e validados pelo próprio laboratório. Além disso, para muitos testes há necessidade de pré-processamento das amostras, que às vezes é bastante laborioso, tornando-os passíveis de automação apenas parcialmente. Apesar dessas dificuldades, com o uso crescente dos métodos de genômica, proteômica e metabolômica, também cresce rapidamente o portfólio de biomarcadores e analitos clinicamente relevantes que não possuem métodos alternativos à espectrometria de massas para sua dosagem. Há promessas por parte dos grandes fabricantes da indústria de diagnóstico *in vitro* (IVD) de padronizar vários testes de espectrometria de massas e formatá-los para serem realizados em equipamentos passíveis de automação e de integração aos demais equipamentos do laboratório central. Ainda não está claro, no entanto, com que rapidez isso acontecerá, a que custo, e qual o modelo de negócios a ser adotado,

uma vez que a abordagem utilizada pela espectrometria de massas, cujos equipamentos utilizam primariamente reagentes químicos, dificulta o empacotamento dos testes em formato de *kits* diagnósticos, como acontece nas demais plataformas. De qualquer modo, há grande interesse nessa área, e se especula que esses novos equipamentos devam se tornar disponíveis para uso clínico nos próximos anos.

A microbiologia, outra área de fundamental importância no laboratório clínico, passou recentemente por uma verdadeira revolução na identificação de patógenos em razão de uma aplicação específica da espectrometria de massas, o MALDI-TOF (*matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight*). Por meio de um algoritmo de comparação do espectro da relação massa/carga das partículas obtidas pela vaporização do patógeno, esse método reduz de várias horas para apenas alguns minutos o processo de identificação de bactérias, fungos, micobactérias e outros patógenos, com acurácia comparável ou superior à dos métodos fenotípicos convencionais, permitindo o rápido direcionamento do tratamento antimicrobiano, com claros benefícios para o desfecho clínico dos pacientes. Mais recentemente, esse método também vem sendo empregado na identificação rápida de perfis de resistência a antimicrobianos. O uso dessa tecnologia deve se ampliar e se sofisticar bastante nos próximos anos.

Mas talvez nenhuma outra área do laboratório clínico tenha sido tão modificada nos últimos anos como a biologia molecular, especialmente depois que os equipamentos de sequenciamento de DNA de próxima geração passaram a ocupar papel de destaque, ampliando enormemente a capacidade de geração de dados de sequenciamento e dando origem à nova disciplina de genômica. Demorou alguns anos para que essa área passasse pelo *fuzzy front end* na organização e na padronização dos métodos de análise do sequenciamento em larga escala do DNA. Para isso, tivemos de formar uma equipe composta por profissionais de uma nova disciplina, a bioinformática, que reúne conhecimentos de biologia, estatística e ciências da computação. Com as novas possibilidades trazidas pela genômica, foram desenvolvidos inúmeros testes em forma de painéis, em que sequenciamos diferentes combinações de centenas de genes relevantes para o diagnóstico de doenças genéticas hereditárias. Também se tornou possível o sequenciamento de todas as regiões codificantes (éxons) do genoma humano, dando origem ao teste exoma clínico, que auxilia no diagnóstico de várias doenças genéticas hereditárias. Mais recentemente, também passou a ser possível o diagnóstico de doenças genéticas somáticas ou adquiridas, como acontece no sequenciamento de DNA de amostras de câncer, para auxiliar no diagnóstico e na identificação de perfis de sensibilidade ou resistência a drogas com alvo molecular específico utilizadas no tratamento de diferentes tipos de câncer. Esses testes requerem a aplicação intensiva de algoritmos de inteligência artificial internamente desenvolvidos pela equipe de

bioinformatas, assim como o uso de bancos de dados sofisticados e de ferramentas específicas para a “anotação” das informações clínicas e das alterações genéticas encontradas. Particularmente nos casos de câncer, temos utilizado computação cognitiva, com a plataforma Watson for Genomics da IBM, para auxiliar no processo de anotação clínica e, com base nas informações clínicas e nas alterações genéticas do tumor, identificar drogas e estudos clínicos com maior potencial de benefício para cada paciente. De posse de todos esses dados, levamos o caso para discussão por um *tumor board* composto por médicos e pesquisadores, que fará então a curadoria de todas as informações que forem relevantes para cada paciente em face de nossa realidade no Brasil, priorizando as drogas aprovadas pela Anvisa e os estudos clínicos que estão disponíveis em nosso meio, para então elaborar o laudo final, que será enviado ao médico oncologista. Consideramos esse teste um exemplo de aplicação do conceito de medicina de precisão na prática clínica.

Alguns métodos diagnósticos com o emprego intensivo de imagens, particularmente imagens digitalizáveis, como acontece na anatomia patológica e na radiologia, saíram na frente na investigação do uso de inteligência artificial. Há estudos demonstrando a eficácia de algoritmos de identificação de lesões de pele suspeitas para câncer com elevada acurácia, e inúmeros estudos demonstrando o benefício de algoritmos de triagem de situações específicas no diagnóstico por imagem. Recentemente, implementamos um algoritmo para identificação de casos suspeitos de tromboembolismo pulmonar que tem atingido grande sucesso na identificação precoce desse subgrupo de pacientes em hospitais. Em medicina laboratorial, no entanto, ainda são poucos os estudos que trazem uma aplicação mais ambiciosa de métodos de inteligência artificial, ainda que alguns desses estudos tenham chegado a resultados promissores, particularmente em modelos prognósticos em diferentes condições, tendo como base um conjunto de dados clínicos e resultados de exames laboratoriais.

O conhecimento em medicina diagnóstica tem evoluído muito rapidamente e se tornado cada vez mais complexo. Algumas situações clínicas requerem conhecimentos de métodos diagnóstico de tal forma específicos, que uma das abordagens atualmente propostas na literatura para lidar com esses casos é a formação de equipes multidisciplinares especializadas em diagnóstico (*diagnostic management teams*), compostas por médicos de diferentes especialidades, cientistas e outros especialistas da área biomédica. Tais equipes podem ter um papel não apenas no diagnóstico de casos complexos, mas também na elaboração de protocolos diagnósticos para condições clínicas recorrentes, de modo a reduzir a heterogeneidade e ampliar e eficácia clínica no diagnóstico desses casos, promovendo a integração dos resultados e a elaboração de relatórios diagnósticos integrados. Além de melhorar a acurácia do diagnóstico, essa abordagem também proporciona significa-

tiva economia de recursos para o sistema de saúde, pois geralmente nesses casos o diagnóstico definitivo é obtido de modo mais rápido, com uso de menos recursos e de exames redundantes ou desnecessários. Recentemente, publicamos nossa experiência na realização de relatórios diagnósticos integrados com uma abordagem multidisciplinar em diferentes especialidades médicas. Atualmente, estamos desenvolvendo, em parceria com a GE Healthcare, uma ferramenta que usa inteligência artificial para auxiliar na identificação de situações clínicas recorrentes em cardiologia. Se bem-sucedida, essa experiência rapidamente se expandirá para outras doenças e especialidades médicas.

Um dos pilares da medicina de precisão é a estratificação personalizada dos pacientes com o objetivo de chegar a um diagnóstico inequívoco e orientar o tratamento. Com o aumento exponencial no uso de dados clínicos facilmente obtidos pelo prontuário eletrônico, heterogêneos em sua natureza, e do número de estudos disponíveis na literatura médico-científica, será necessário criarmos mecanismos mais eficazes para lidar com tamanha complexidade, especialmente por meio de estratégias de classificação que permitam a identificação dos mecanismos moleculares das doenças ou subgrupos de pacientes para direcioná-los a intervenções específicas. Essas estratégias de classificação provavelmente terão de envolver a criação de ontologias, as quais são representações sistemáticas de conhecimento que podem ser usadas para integrar e analisar grandes quantidades de dados heterogêneos, permitindo a classificação do paciente e de suas condições clínicas. As ontologias serão importantes porque são identificadores lógicos que habilitam a exploração computacional de relações entre diferentes condições, causas e consequências com que um caso clínico pode se relacionar. As ontologias também habilitam a conexão entre diferentes disciplinas e áreas do conhecimento, que serão importantes para uma utilização mais ampla de ferramentas de inteligência artificial nos processos diagnósticos.

Por fim, a digitalização dos dados e o uso mais amplo de sistemas de prontuário eletrônico acoplados a sistemas de inteligência artificial deverão ampliar enormemente as possibilidades para o uso de sistemas de apoio à decisão clínica, multiplicando sobremaneira as oportunidades de contribuição ao alcance do laboratório clínico. Esses sistemas, se bem desenhados e implementados, podem orientar o médico na solicitação dos exames corretos para uma dada condição clínica, apoiar a equipe do laboratório na identificação de resultados relevantes em face de outros resultados de exames alterados ou mesmo da condição clínica do paciente, identificar precocemente a evolução para condições clínicas desfavoráveis (sepse), auxiliar na gestão de utilização dos exames laboratoriais, sugerindo o cancelamento ou a não solicitação de exames irrelevantes, e sugerir os próximos passos da investigação com base em resultados preliminares, dentre outras possibilidades. Tudo isso enfatiza a

necessidade de uma grande interação entre os médicos especialistas em diagnóstico com os médicos assistentes nas diferentes especialidades para garantir uma boa experiência e um bom desfecho aos pacientes. As novas ferramentas de inteligência artificial e de apoio à decisão clínica, se implementadas corretamente e bem utilizadas, poderão ser bons complementos à atuação médica nesse novo cenário.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA E RECOMENDADA

GENZEN JR, BURNHAM CD, FELDER RA, HAWKER CD, LIPPI G, PECK PALMER OM. Challenges and opportunities in implementing total laboratory automation. *Clin Chem*. 2018;64(2):259-64. doi: 10.1373/clinchem.2017.274068.

HAENDEL MA, CHUTE CG, ROBINSON PN. Classification, ontology, and precision medicine. *N Engl J Med*. 2018;379(15):1452-62. doi: 10.1056/NEJMra1615014.

NAUGLER C, CHURCH DL. Automation and artificial intelligence in the clinical laboratory. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2019;56(2):98-110. doi: 10.1080/10408363.2018.1561640.

SEEGMILLER AC, KIM AS, MOSSE CA, LEVY MA, THOMPSON MA, KRESSIN MK ET AL. Optimizing personalized bone marrow testing using an evidence-based, interdisciplinary team approach. *Am J Clin Pathol*. 2013;140(5):643-50. doi: 10.1309/AJCP8CKE9NEINQFL.

TSUTSUI JM, JUNG G, BAHIA KERBAUY DM, RIZZATTI EG. Integrated diagnostic report: a Brazilian experience to improve the diagnostic process and foster professional learning. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(11):1603-8. doi: 10.1016/j.jacr.2017.11.033.

Leonardo de Souza Vasconcellos,
Eduardo Jorge Emery Carvalho Pinto,
Silvana Maria Elói Santos

INTRODUÇÃO

A patologia clínica/medicina laboratorial (PC/ML) é a especialidade médica que lida com exames laboratoriais, os quais são biomarcadores que podem ser pesquisados e quantificados por diferentes métodos manuais ou automatizados (cujas técnicas envolvem princípios químicos, físicos, biológicos e morfológicos) em fluidos biológicos como sangue, urina, fezes, líquido cefalorraquidiano (liquor), derrames cavitários (pleural, ascítico, pericárdico, sinovial etc.), secreções, saliva, suor e lágrima.

Além de serem úteis para confirmar ou afastar uma hipótese diagnóstica, os exames laboratoriais também permitem estagiar a fase evolutiva da doença, evidenciar o prognóstico clínico, monitorar a terapêutica e verificar a presença de fatores de risco.

A PC/ML é complexa e abrange diferentes áreas temáticas: bioquímica, hematologia, imunologia, urinálise, parasitologia, microbiologia, biologia molecular, citogenética, citometria de fluxo, erros inatos do metabolismo, toxicologia, infertilidade, dentre outros. Também fazem parte do laboratório clínico as áreas de coleta, gestão, controle da qualidade, biossegurança e gerenciamento de resíduos.

Pela estreita relação com a tecnologia, a patologia clínica é uma das especialidades médicas que mais evoluíram nas últimas décadas. Os avanços tecnológicos vêm possibilitando um aprimoramento contínuo dos métodos laboratoriais, além da descoberta de biomarcadores de maior acurácia diagnóstica. Portanto, cabe aos docentes, discentes e aos diferentes profissionais da saúde, principalmente os médicos em geral, se manterem familiarizados e atualizados com os exames complementares de diagnóstico.

POR QUE ENSINAR PATOLOGIA CLÍNICA NA GRADUAÇÃO?

A PC/ML deve ser ensinada em todas as escolas médicas por se tratar de um conhecimento “estratégico”, pois se relaciona com todas as demais especialidades médicas e a solicitação de exames laboratoriais é uma prática comum na rotina as-

sistencial. Dados da literatura apontam que 70% das decisões médicas se baseiam em exames complementares de diagnóstico e, dentre eles, os exames laboratoriais.

O acesso da população à medicina diagnóstica está cada vez mais comum, o que contribui para a elevação do número de solicitações de exames laboratoriais por parte dos profissionais da saúde. Parte desse aumento também pode ser explicada pelo uso inadequado e abusivo de exames laboratoriais, que, dentre as diferentes causas, se relaciona ao perfil do profissional e à qualidade do ensino durante sua graduação.

Os exames laboratoriais, quando bem indicados (para o paciente certo, no momento certo e na indicação certa), propiciam manejo clínico mais assertivo e reduzem riscos aos pacientes. Por outro lado, quando solicitados de maneira indiscriminada e sem critérios clínicos, podem confundir o raciocínio clínico e pôr em risco a vida do paciente.

São cada vez mais comuns campanhas educativas relacionadas à medicina baseada em evidências e utilização racional de exames complementares diagnósticos. Tais iniciativas reforçam a importância de ensinar adequadamente fundamentos e bastidores da PC/ML aos alunos da graduação médica.

O ENSINO DA PATOLOGIA CLÍNICA NAS ESCOLAS MÉDICAS

As competências em PC/ML, diferentemente de outras especialidades médicas, não são consideradas como nucleares no ensino da maioria das escolas médicas, e muitas escolas nem sequer requerem qualquer experiência clínica em PC/ML para seus graduandos. Esse dado está bem definido internacionalmente. A literatura mostra evidências de que seu ensino formal é limitado na maioria dos currículos, a despeito do aumento marcante da complexidade e importância da PC/ML nas decisões médicas nos últimos 50 anos.

O próprio Centers for Disease Control and Prevention (CDC), em seu capítulo intitulado “*Patient-centered care and laboratory medicine*”, do documento *Laboratory medicine: a National Status Report, 2008-2009 Update (May 2009)*, traz em seu texto a seguinte preocupação:

O ensino médico dedicado aos testes de laboratório é inadequado. Apesar do papel integral do laboratório na prática da medicina, o ensino formal de medicina laboratorial é um componente negligenciado nos currículos das escolas de medicina... Sem conhecimento suficiente a respeito dos testes laboratoriais, os prestadores de cuidados de saúde são mais propensos a pedidos inadequados e erros na interpretação dos resultados, o que pode levar a manejo inadequado do caso, aumento de custos por paciente e resultados adversos. (*tradução livre*)

No Brasil, as Diretrizes Curriculares Nacionais (DCN) dos cursos de graduação em Medicina de 2014, apresenta em seu art. 12, inciso IV, intitulado Promoção de Investigação Diagnóstica, a seguinte habilidade a ser alcançada por todos os graduandos: “solicitação de exames complementares, com base nas melhores evidências científicas, conforme as necessidades da pessoa sob seus cuidados, avaliando sua possibilidade de acesso aos testes necessários”.

As mesmas diretrizes ainda recomendam a utilização de estratégias de ensino e aprendizagem centradas no estudante. São metodologias ativas e colaborativas que valorizam o reconhecimento e a resolução de problemas relevantes e relacionados à prática profissional. Nelas, o estudante é o centro do processo, assumindo sua responsabilidade pela aprendizagem, como proposto pelos princípios da andragogia, que observa o processo de aprendizagem do adulto a partir de seus conhecimentos e suas experiências prévios, de maneira ativa e motivadora.

Atualmente, observa-se aumento do número de escolas médicas que utilizam estrita ou parcialmente metodologias centradas no aluno. Muitas outras estão passando por revisão curricular para então se tornarem centradas no aluno, conforme as DCNs em vigor.

Tais mudanças na educação médica estão acontecendo paralelamente ao enorme avanço na complexidade da PC/ML, e os estudantes são pouco instruídos a manejar testes novos e/ou complexos. Desse modo, uma nova organização curricular se faz necessária, e não deve se restringir apenas ao novo conhecimento a ser adquirido, mas também às novas competências de habilidades e atitudes ambicionadas. Deve-se sempre levar em conta os elementos orientadores de qualquer implementação curricular: 1) estabelecimento de objetivos de aprendizagem específicos e mensuráveis; 2) escolha de metodologia de ensino adequada; e 3) avaliação discente objetiva de modo a garantir a aquisição dos objetivos de aprendizagem.

Nesse novo contexto, a possibilidade de empregar especialistas para o ensino em PC/ML tem se mostrado pouco realista. Segundo o documento Demografia Médica no Brasil, de 2018, o Brasil contava, em janeiro de 2018, com 452.801 médicos. No período entre 2000 e 2016, foram registrados 220.993 novos médicos nos Conselhos Regionais de Medicina, formados a partir da ampliação de ofertas de cursos e/ou vagas, podendo-se concluir que quase 50% dos médicos no país foram formados há menos de 17 anos. Em 2013 e 2014, houve nova ampliação de cursos e vagas, de maneira que atualmente, no Brasil, há 336 escolas médicas, das quais 58% são privadas, com oferta de quase 35 mil vagas anuais.

Nos currículos tradicionais, ensinou-se, e ainda se ensina, o conteúdo de patologia médica em disciplinas de anatomia patológica com menor ênfase na PC/ML. Nos currículos mais modernos, com integração de conteúdos, a situação persiste e pode estar agravada, uma vez que médicos de diferentes especialidades são os

responsáveis pelo ensino da PC/ML durante os atendimentos clínicos junto aos alunos. E o fazem transmitindo aos estudantes suas próprias competências, sem o treinamento adequado para entender os novos conhecimentos nas indicações, limitações e possibilidades dos exames laboratoriais, pois muitos se formaram em escolas também com pouca ênfase em PC/ML, fazendo com que o processo se repita e permaneça acontecendo.

Assim, a participação dos especialistas em PC/ML é pequena, talvez pela pouca disponibilidade de tais profissionais ou, principalmente, pela pouca importância dada pelas instituições de ensino e pelos órgãos reguladores da educação médica ao conhecimento dessa área de conhecimento.

Considerando que o número de patologistas clínicos atualmente associados à Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) seja menor que 500, compreende-se a escassez de especialistas que possam estar envolvidos no ensino.

De modo a contornar essa realidade, algumas possibilidades podem ser propostas. Estudos apontaram os pontos que mais contribuíram para o sucesso global do ensino de PC/ML: 1) grupo central de docentes entusiastas e com experiência em PC/ML; 2) discussão em pequenos grupos resultando em relacionamento próximo entre alunos e instrutor; 3) discussões de casos focadas em correlações clínicas e resolução prática de problemas e não em considerações técnicas, consideradas mais adequadas ao treinamento de especialistas.

A literatura apresenta diferentes abordagens já testadas ou apenas utilizadas em diferentes instituições, nacionais ou internacionais. Algumas escolas oferecem cursos específicos em seus currículos, com carga horária variável. No Brasil, por exemplo, a Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais oferta, desde agosto de 1989, as disciplinas de Patologia Clínica I e II (45 horas cada), no terceiro ano do curso, e outras quatro disciplinas de Propedêutica Contextualizada (45 horas cada), ofertadas em conjunto com Anatomia Patológica e Imaginologia, durante os internatos no 9º e 10º períodos. Há ainda as disciplinas optativas Patologia Clínica III (60 horas), que promove discussões de casos clínicos; e Tópicos em Propedêutica Complementar: Coleta de Sangue Venoso Periférico (30 horas), ofertada na coleta ambulatorial, onde os estudantes aprendem os fundamentos da coleta sanguínea e vivenciam os bastidores e a complexidade da fase pré-analítica.

Internacionalmente, algumas iniciativas têm se mostrado interessantes. A University of New Mexico, em Albuquerque (EUA), centra o currículo de PC/ML em um painel de 20 a 30 resultados de testes realizados nos próprios estudantes, com participação voluntária e aprovação institucional. Dessa maneira, os próprios alunos tornam-se os casos discutidos. Em estudo controlado randomizado, a retenção de conhecimento de curto prazo foi maior nos alunos que

receberam seus próprios dados de laboratório do que naqueles que receberam apenas valores relatados.

Mas inúmeras outras estratégias são encontradas na literatura, incluindo treinamento intensivo durante os internatos, quando os alunos observam diretamente nos laboratórios como os testes são realizados; oferta de disciplinas optativas estruturadas; *e-learning* com estudo interativo de casos; utilização de sistema de informação hospitalar para criar *guidelines* de requisição e interpretação; e consultorias em PC/ML. Nas instituições que utilizam estratégias PBL (*problem-based learning*), CBL (*case-based learning*) e TBL (*team-based learning*), os problemas e/ou casos a serem usados devem ser revisados também por *experts* em PC/ML, para otimização do ensino, de modo a proporcionar o ensino de laboratório clínico no máximo de situações possíveis.

Outra recomendação encontrada na literatura é a participação regular dos docentes de PC/ML nas corridas de leitos, assim como a realização de conferências em outros departamentos em tópicos fortemente relacionados com o laboratório clínico.

Considerando o conteúdo em PC/ML a ser ensinado no curso de graduação, a literatura, apesar de escassa quando comparada à de outras especialidades, mostra diferentes propostas de acordo com a metodologia de ensino. Uma das mais importantes contribuições foi elaborada por um comitê da Academy of Clinical Laboratory Physicians and Scientists e publicada em 2010, a partir dos conteúdos curriculares de 12 escolas médicas americanas. O documento apresenta 61 objetivos de aprendizagem, distribuídos em seis seções: Fundamentos de PC/ML (15 objetivos); Química e Imunologia Clínica (12); Diagnóstico Molecular (7); Microbiologia (8); Hematologia (7); e Medicina Transfusional (12).

De modo diferente, o Canadian Association of Pathologists Education Group, em 2015, estabeleceu as competências básicas em PC/ML e Anatomia Patológica, assumindo então a proposta de um currículo com base em competências. Definiram oito grupos de competências a serem alcançadas ao fim do curso de graduação:

1. Competências fundamentais;
2. Competências na prática relacionada a pacientes realizando biópsias ou investigação citológica;
3. Competências na prática hematológica;
4. Competências na prática da medicina transfusional;
5. Competências na prática em microbiologia/doenças infecciosas;
6. Competências na prática relacionada à testagem bioquímica dos pacientes;
7. Competências na prática relacionada à testagem genética;
8. Competências na prática com o paciente *post-mortem*.

Além disso, outro comitê nacional americano, formado por especialistas em PC/ML, anatomia patológica e educação médica, apresentou, em 2015, 71 competências consideradas essenciais para o graduando, distribuídas em nove domínios, sendo um geral, dois da anatomia patológica, um de medicina transfusional e os outros cinco em PC/ML.

Em maio de 2018, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou o documento *World Health Organization Model List of Essential In Vitro Diagnostics First edition (2018)*, que reconhece a importância dos exames laboratoriais *in vitro* para a assistência integral à saúde, no contexto das prioridades do *WHO Thirteenth General Programme of Work (2019-2023)* (GPW). Caberia às instituições de ensino avaliar quais desses testes são disponibilizados para solicitação médica em seus ambientes assistenciais e sua relação com a epidemiologia das doenças atendidas em suas populações.

No Brasil, ainda não foi relatada qualquer experiência nacional para definição do conhecimento de PC/ML a ser considerada essencial para o graduando. Talvez seja o momento.

Ensino da PC/ML extraclasse

Ligas acadêmicas, estágios extracurriculares, projetos de iniciação científica e de extensão, programas de monitoria da graduação e eventos científicos (cursos, jornadas, encontros, simpósios, congressos etc.) são atividades comuns exercidas pelos estudantes de medicina. Acredita-se que boa parte dessas atividades extraclasse envolve temas relacionados à medicina diagnóstica e, dentre eles, a própria PC/ML.

As ligas acadêmicas, por exemplo, são entidades constituídas fundamentalmente por estudantes e devidamente registradas pelos docentes/departamentos, com o objetivo de aprofundar temas em uma determinada área da medicina. As atividades das ligas acadêmicas se orientam segundo os princípios do tripé universitário de ensino, pesquisa e extensão. No Brasil, não há dados consistentes de quantas ligas acadêmicas de PC/ML existem. Em consulta à Associação Brasileira de Ligas Acadêmicas de Medicina (ABLAM), estão oficialmente registradas apenas 5 (cinco) ligas, número inferior ao observado na prática, haja vista que nem todas as ligas de PC/ML são filiadas a essa associação.

A busca por estágios extracurriculares é uma demanda crescente. Ao vivenciar a rotina assistencial em clínicas, ambulatórios e hospitais, por exemplo, o aluno acaba lidando com os exames laboratoriais, o que também contribuiu não apenas para o aprendizado da PC/ML, mas também para divulgar a especialidade e atrair futuros associados.

Um exemplo que promete ser exitoso é o curso de férias de Patologia Clínica para alunos do 4º ano, a ser ofertado pela Divisão de Laboratório Central do

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Com 50 vagas e duração de uma semana, será baseado em estudos de casos clínicos e discussão de exames laboratoriais envolvidos no diagnóstico e/ou acompanhamento, além de visitas aos laboratórios públicos e privados da cidade de São Paulo.

A SBPC/ML NA PROMOÇÃO DO CONHECIMENTO CIENTÍFICO

A SBPC/ML, entidade científica sem fins lucrativos, filiada à Associação Médica Brasileira (AMB), possui, entre outras, uma grande responsabilidade na difusão do ensino da especialidade na graduação, pós-graduação e residência médica.

Ao longo de sua história, a SBPC/ML sempre promoveu o conhecimento em PC/ML em diferentes atividades:

- Eventos científicos: congressos, jornadas, simpósios, encontros, cursos, *workshops* e outros;
- Ensino a distância (EAD): gravação e disponibilização de videoaulas para acesso remoto;
- Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial (JBPML): periódico científico de livre acesso em plataforma digital, no endereço www.jbpml.org.br;
- Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos (Palc): desde 1988 vem conferindo selo de qualidade aos laboratórios nacionais;
- Livros Recomendações da SBPC/ML sobre diferentes áreas da medicina laboratorial;
- Programa de Indicadores Laboratoriais;
- Título de Especialista em Patologia Clínica (Tepac);
- Portal da SBPC/ML: disponível no site www.sbpc.org.br;
- Biblioteca digital: disponível no site www.bibliotecasbpc.org.br;
- Atividade de atualização, tradução e divulgação do site sobre características dos exames laboratoriais, em convênio com a American Association for Clinical Chemistry (AACC): www.labtestsonline.org.br;
- Revista Notícias Medicina Laboratorial, disponível no portal da SBPC/ML;
- Campanha nacional para promover o uso consciente dos exames laboratoriais;
- Cartilhas para os estudantes de medicina sobre o que é a especialidade e quais são as atribuições do médico patologista clínico;
- Concurso de aulas para acadêmicos de medicina (desde 2017): promovido anualmente, visa selecionar alunos da graduação para palestrar oficialmente na grade científica do Congresso Brasileiro de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial;

- Participação nos Congressos Brasileiros de Educação Médica (Cobem): promoção de oficinas pré-congresso sobre o tema Medicina Diagnóstica, desde 2018.

Como entidade científica, a SBPC/ML também apresenta inúmeras parcerias, dentre elas:

- Entidades nacionais vinculadas à área da educação: Associação Brasileira de Educação Médica (Abem) e Comissão Nacional de Residência Médica (CNRM);
- Outras sociedades de especialidades médicas: destaque para a promoção de eventos científicos intitulados Encontro de Especialidades Médicas;
- Entidades internacionais: Associação Latino-americana de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (Alapac/ML), AACC, World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine (WASPaLM), dentre outros;
- Órgãos governamentais: Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Ministério da Saúde e Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, por exemplo.

Ao longo de sua história, a SBPC/ML teve mudanças estatutárias importantes. No que se refere ao ensino, o Comitê de Educação em Patologia Clínica foi criado em 2015, na gestão da Dra. Paula Fernandes Távora (presidente no biênio 2014-2015), constituído principalmente pelos coordenadores dos programas de residência médica em PC/ML. Na gestão seguinte, do Dr. Alex Galoro (presidente no biênio 2016-2017), tomou posse o primeiro Diretor de Ensino: Dr. Carlos Eduardo dos Santos Ferreira. Concomitantemente, no Comitê Científico de Educação, tomaram posse o Dr. Leonardo de Souza Vasconcellos e a Dra. Silvana Maria Elói Santos, nos cargos de coordenador e subcoordenadora. Na gestão do Dr. Wilson Shcolnik (presidente no biênio 2018-2019), optou-se pela recondução dos respectivos cargos para continuidade dos trabalhos com base no planejamento estratégico da Sociedade.

A Diretoria de Ensino é responsável por todas as atividades relacionadas com a educação médica, nos níveis de graduação, pós-graduação e residência médica. Cabe ao Comitê de Educação se relacionar com todos os demais comitês científicos e pôr em prática as ações definidas pela diretoria. Portanto, ambos trabalham em sinergia no desenvolvimento e organização de todas as ações relacionadas com a educação em PC/ML. Qualquer associado à SBPC/ML pode se filiar ao Comitê de Educação, que é constituído principalmente por professores titulados (de titulares à auxiliares de ensino) de faculdades de medicina públicas e privadas de todo o território nacional.

Em 2017, a SBPC/ML promoveu o fórum O Futuro da Patologia Clínica. Dentre os diferentes assuntos abordados, foi discutido o tema “A Patologia Clínica na Graduação em Medicina”, que delineou o seguinte cenário “preliminar”:

- A patologia clínica é uma especialidade pouco conhecida pelos alunos;
- Poucas escolas médicas têm médicos patologistas clínicos no corpo docente;
- Poucas escolas médicas oferecem disciplinas ou conteúdos modulares específicos de patologia clínica;
- A patologia clínica é ensinada em conteúdos distintos, nos quais se discute basicamente “indicação” e “interpretação” dos exames;
- Nas escolas que adotam o modelo tradicional, o ensino é “diluído” em disciplinas correlatas (p. ex., semiologia, clínica médica e pediatria);
- Nas escolas que adotam metodologias ativas, o ensino ocorre via discussões de casos clínicos/situações-problema e laboratórios de habilidades.

Ao final do fórum, ficou evidente a necessidade de se aprofundar na análise e na discussão da qualidade do ensino da patologia clínica nas escolas médicas do Brasil, tarefas estas repassadas à Diretoria de Ensino e ao Comitê de Educação.

AÇÕES NA SBPC/ML NAS ESCOLAS MÉDICAS

Especificamente quanto ao ensino da PC/ML ao estudante de medicina, os objetivos educacionais da SBPC/ML permeiam desde um maior conhecimento teórico-prático da PC/ML na formação curricular do estudante até sua correta utilização durante a vida profissional, seja pela bagagem educacional obtida durante sua graduação, seja por inúmeras atividades de ensino desenvolvidas pela entidade para os profissionais médicos, respeitando os preceitos éticos e morais da relação médico-paciente.

A SBPC/ML tem desenvolvido várias ações voltadas para dois grandes focos: transmitir conhecimento ao estudante sobre a importância da especialidade para sua vida profissional, utilizando-a de modo inteligente e racional; realizar atividades educativas objetivando estimular e atrair os estudantes para a escolha da patologia clínica como sua especialidade médica de preferência.

Para as disciplinas de patologia clínica e clínico-cirúrgicas, várias são as atividades oferecidas às faculdades pela SBPC/ML: participação na grade curricular, aulas avulsas, simpósios, encontros, jornadas, suportes técnico-científicos no site da sociedade e em redes sociais, publicações científicas etc.

Um dos grandes atrativos para que as faculdades venham a se interessar pelas atividades de ensino relacionadas à PC/ML é o fato de a SBPC/ML se responsabilizar por todo custeio, como transporte, hotel e alimentação dos professores. Desse

modo, facilita-se sobremaneira a participação da sociedade junto à todas entidades de ensino médico.

Considerando-se que dentre os associados da SBPC/ML verifica-se que, além dos membros do Comitê de Ensino, numerosos outros médicos patologistas clínicos também são professores em inúmeras faculdades de medicina espalhadas pelo Brasil, temos como consequência que os primeiros passos no processo de aproximação da sociedade são dados por estes profissionais, os quais passam a ser nossos contatos e suporte junto às suas respectivas instituições. Ressalta-se que qualquer profissional, médico ou não, ligado ao ensino médico, terá sempre total apoio da sociedade em desenvolver projetos de ensino da PC/ML em suas faculdades de medicina.

Demonstrado interesse pelo professor/faculdade de medicina, passa-se para a segunda etapa, que consiste em detectar as necessidades de cada instituição e o tipo de atividade desejada, objetivando-se otimizar todas as ações subseqüentes por parte da SBPC/ML. Nesse momento, embora não obrigatória, a possível participação de atores importantes como o diretor da faculdade, coordenador do curso de medicina, chefia de departamento relacionado com PC/ML, chefes de disciplinas relacionadas, entre outros, terão relevância significativa como facilitadores na realização das ações propostas entre instituição/SBPC/ML.

Definidas estas ações, a SBPC oferece à instituição todo o suporte quanto aos professores e ao material de ensino, contando apenas com a logística local (sala de aula, multimídia e divulgação).

A existência nas faculdades de medicina de Ligas Acadêmicas de Patologia Clínica é um importante fator facilitador e tem tido todo o apoio institucional da SBPC/ML, como realização de eventos, fornecimento de material didático, acesso gratuito ao site da instituição, facilidades na participação em congressos e outros eventos da sociedade, divulgação das atividades das Ligas, entre outros.

É importante ressaltar que, desde a criação desse projeto educacional, a SBPC/ML já participou e vem atuando em inúmeros eventos, dos mais variados desenhos, em universidades e faculdades de medicina em todo o Brasil.

Os diferentes resultados obtidos têm sido extremamente gratificantes e estimulantes para a SBPC/ML, demonstrando que essas ações da sociedade estão corretas e que devem seguir nesse rumo, com o firme objetivo de divulgar a importância da PC/ML na formação e em ações médicas, bem como na divulgação da especialidade.

Todas as faculdades de medicina que desejarem participar do Projeto Educacional da SBPC/ML, poderão fazê-lo a qualquer tempo, mantendo contatos com a sociedade pelas mais variadas formas disponibilizadas em nosso site (www.sbpc.org.br).

PARA REFLEXÃO

Será que os alunos da graduação das diferentes escolas médicas do Brasil...

- Compreendem os bastidores da medicina laboratorial?
- Conhecem os possíveis interferentes pré-analíticos, analíticos e pós-analíticos dos exames?
- Conhecem as vantagens e desvantagens dos diferentes métodos laboratoriais?
- Compreendem os coeficientes de variação biológica e analítica dos exames solicitados?
- Consideram o tempo de meia-vida dos biomarcadores ao solicitar suas dosagens seriadas?
- Consideram a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivo e negativo durante a interpretação dos exames laboratoriais?
- Consideram os erros aleatórios ou sistemáticos e possíveis reações cruzadas durante a interpretação dos resultados dos exames?
- Preocupam-se com a existência dos controles de qualidade interno e externo, dos ensaios de proficiência e das creditações do laboratório que liberou os exames?
- Orientam adequadamente o paciente com relação ao jejum, uso de medicamentos, ingesta hídrica, atividade física e horário da coleta?
- Orientam adequadamente as coletas domiciliares feitas pelos próprios pacientes, com relação ao tipo de frasco, volume, transporte e armazenamento ideal de cada amostra biológica?
- Compreendem que os intervalos de referência podem variar entre os laboratórios?
- Compreendem que os intervalos de referência não são decisivos para diagnosticar ou afastar doenças?
- Entendem que exames realizados em laboratórios diferentes muito provavelmente apresentarão resultados quantitativos diferentes?
- Conhecem quais são os exames obsoletos que deveriam ser “aposentados”?
- Consideram a relação custo-efetividade durante as solicitações dos exames laboratoriais, principalmente para os biomarcadores recentemente descobertos?
- Compreendem que deixar de solicitar exames adequados ou solicitar exames desnecessários pode ocasionar risco à saúde do paciente?

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA E RECOMENDADA

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LIGAS ACADÊMICAS DE MEDICINA. Disponível em: <<http://ablam.org.br>>. Acesso em: abr. 2019.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. CDC. Laboratory Medicine: A National Status Report. Disponível em: <https://www.cdc.gov/labbestpractices/pdfs/2007-status-report-laboratory_medicine_a_national_status_report_from_the_lewin_group_updated_2008-9.pdf>. Acesso em: mai. 2019.

DIRETRIZES CURRICULARES NACIONAIS DO CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA. Disponível em: <http://portal.mec.gov.br/index.php?option=com_docman&view=download&alias=15874-rc-es003-14&category_slug=junho-2014-pdf&Itemid=30192>. Acesso em: mai. 2019.

ESCOLAS MÉDICAS DO BRASIL. Todas as escolas médicas. Disponível em: <<http://www.escolasmedicas.com.br/escolas-medicas-todas.php>>. Acesso em: abr. 2019.

FORD J, PAMBRUN C. Exit competencies in pathology and laboratory medicine for graduating medical students: the Canadian approach. *Hum Pathol*. 2015 May;46(5):637-42.

LAPOSATA M, COHEN MB. It's our turn: implications for pathology from the Institute of Medicine's Report on Diagnostic Error. *Arch Pathol Lab Med*. 2016 Jun;140(6):505-7.

LAPOSATA M. Insufficient teaching of laboratory medicine in US medical schools. *Acad Pathol*. 2016 Mar: 3 2374289516634108.

MAGID MS, SHAH DT, CAMBOR CL, CONRAN RM, LIN AY, PEERSCHKE EIB ET AL. Consensus guidelines for practical competencies in anatomic pathology and laboratory medicine for the undifferentiated graduating medical student. *Acad Pathol*. 2015 Oct 5;2(4):237.

MOLINARO RJ, WINKLER AM, KRAFT CS, FANTZ CR, STOWELL SR, RITCHIE JC ET AL. Teaching laboratory medicine to medical students: implementation and evaluation. *Arch Pathol Lab Med*. 2012 November;136(11):1423-9.

PORTAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL. Disponível em: <www.sbp.org.br>. Acesso em: mai. 2019.

SADOFSKY M, KNOLLMANN-RITSCHEL B, CONRAN RM, PRYSTOWSKY MB. National standards in pathology education: developing competencies for integrated medical school curricula. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(3):328-32.

SCHEFFER M ET AL. Demografia Médica no Brasil 2018. São Paulo: FMUSP, CFM, Cremesp; 2018. 286p.

SMITH B, AGUERO-ROSENFELD M, ANASTASI J, BARON B, BERG A, BOCK JL, ET AL.; Academy of Clinical Laboratory Physicians and Scientists. Educating medical students in laboratory medicine: a proposed curriculum. *Am J Clin Pathol*. 2010;133(4):533-42.

SMITH B, KAMOUN M, HICKNER J. Laboratory Medicine Education at U.S. Medical Schools: A 2014 Status Report. *Acad Med*. 2016 Jan;91(1):107-12.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL (SBPC/ML). O futuro da patologia clínica em debate. Notícias – Medicina Laboratorial. Agosto de 2017. Disponível em: <<http://www.sbp.org.br/produto-e-servico/revista-noticias-medicina-laboratorial>>. Acesso em: abr. 2019.

WILSON ML. Educating medical students in laboratory medicine. *Am J Clin Pathol*. 2010;133(4):525-8. [comment in *Am J Clin Pathol*. 2010;134(5):849]. [PubMed: 20231603].

WORLD HEALTH ORGANIZATION MODEL LIST OF ESSENTIAL IN VITRO DIAGNOSTICS. First edition (2018). Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23462en/s23462en.pdf>>. Acesso em: abr. 2019.

25 Residência Médica em Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial

Leonardo de Souza Vasconcellos, Adagmar Andriolo,
Carlos Eduardo dos Santos Ferreira, Leila Antonangelo,
Luisane Maria Falci Vieira, Salim Kanaan

INTRODUÇÃO

A Patologia Clínica, também conhecida como Medicina Laboratorial, é a especialidade médica que “executa e interpreta provas propedêuticas, aplicando técnicas químicas, físicas, biológicas e morfológicas, em pacientes ou, principalmente, em materiais biológicos, tendo como objetivo, isolado ou múltiplo, diagnosticar ou afastar doença, estagiar sua fase evolutiva, evidenciar prognóstico, monitorar terapêutica e verificar presença de fatores de risco”.

Em 31 de maio de 1944, sob o comando do médico Dr. Erasmo José da Cunha Lima e outros colaboradores, foi normatizada a especialidade Patologia Clínica e, no Rio de Janeiro, foi então estabelecida a sede de Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML).

A SBPC/ML é uma entidade científica, sem fins lucrativos, filiada à Associação Médica Brasileira (AMB). Apresenta a missão de “congregar profissionais da área de saúde no desenvolvimento e disseminação do conhecimento clínico-laboratorial para contribuição científica, tecnológica e regulatória, visando a melhoria contínua da assistência à saúde” e a visão de “ampliar a valorização da Patologia Clínica/Medicina Laboratorial disseminando conhecimento e fortalecendo sua relevância na assistência à saúde”.

O Patologista Clínico é o médico especialista em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (PC/ML). Segundo a pesquisa Demografia Médica do Brasil 2018, promovida por pesquisadores da Universidade de São Paulo (USP), Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ) e Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), em parceria com o Conselho Federal de Medicina (CFM), existem 414.831 médicos no território nacional e, destes, 1.450 são patologistas clínicos, sendo 52,4% mulheres e 47,6% homens. Dentre as 54 especialidades médicas no país, a PC/ML ocupa o 43º lugar em relação ao número de associados e o 3º lugar em relação à faixa etária (média de 58,8 anos), em comparação com a idade média geral (45,4 anos).

Para ser especialista em PC/ML, o candidato tem de ter graduação em medicina e seguir um de dois caminhos possíveis: concluir o programa de residência médica credenciado ou fazer especialização em laboratório de patologia clínica.

Aqueles que optam pela especialização devem obrigatoriamente se submeter ao título de especialista em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (TEPAC), que se compõe de prova, entrevista e análise de currículo aplicados por comissão avaliadora nomeada pela SBPC/ML. Para se inscrever no Tepak, o candidato deverá comprovar uma série de exigências, com base nos editais divulgados anualmente no site da SBPC/ML.

Para os que optam pela residência médica credenciada, o título é emitido automaticamente ao término do programa. Nesse caso, a submissão ao Tepak também é recomendada, embora opcional, por seu reconhecimento no mercado de trabalho. Atualmente, a residência médica é a referência na capacitação e no aperfeiçoamento teórico, técnico, científico e ético para o exercício da profissão.

RESIDÊNCIA MÉDICA

A criação da residência médica, nos moldes que a reconhecemos hoje, é creditada ao cirurgião americano William Halsted, em 1889. Na sequência, programa semelhante foi implantado pelo clínico canadense William Osler, em 1890, para a clínica médica. Em 1917, a Associação Médica Americana reconheceu a importância desse modo de complementação da formação médica, mas apenas em 1927 iniciou o credenciamento dos programas de residência médica. Esse movimento se consolidou em 1933, quando a residência passou a ser pré-requisito para o exercício da medicina nos Estados Unidos. Já no Brasil, os programas de residência médica surgiram no final da década de 1940. Somente em 1960 e no início da década de 1970 se difundiu por todo o país.

A regulamentação da residência médica, com normas uniformes para todo o território nacional, passou a ser desenvolvida pela Comissão Nacional de Residência Médica (CNRM), criada em 1977, órgão ligado ao Ministério da Educação (MEC). Essa comissão é responsável pela elaboração das normas e credenciamento dos programas de residência médica de todo o país. Por ser considerado um treinamento em serviço, os métodos de ensino são prioritariamente práticos, sendo reservados 10 a 20% para atividades teóricas. A carga horária exigida é de 60 horas semanais, incluindo plantões. O médico residente recebe remuneração em forma de bolsa e um mês a cada ano é reservado às férias.

RESIDÊNCIA MÉDICA EM PATOLOGIA CLÍNICA/ MEDICINA LABORATORIAL

A residência médica em PC/ML prevê acesso direto, ou seja, sem necessidade de pré-requisito, e com duração de três anos. Atualmente, existem menos de dez programas de residência médica ativos no país, conforme dados da CNRM. Os programas estão concentrados nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Minas

Gerais e Rio Grande do Sul. Segundo dados da CNRM, as instituições que mais formaram médicos patologistas clínicos no país foram o Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e o da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). As instituições e os números de vagas ofertadas podem ser consultados no site da SBPC/ML.

Os conteúdos curriculares essenciais foram definidos pela CNRM em conjunto com a SBPC/ML e contemplam conhecimentos em clínica médica (e outras especialidades clínicas) e em medicina laboratorial.

A residência médica em PC/ML apresenta a seguinte distribuição de atividades:

- Primeiro ano (R1): as atividades são desenvolvidas nas principais áreas de atuação clínica: clínica médica, cardiologia, hematologia, infectologia, endocrinologia, unidades de pronto atendimento/pronto-socorro e unidade de terapia intensiva. Outras especialidades clínicas podem fazer parte do conteúdo curricular, entretanto, sem obrigatoriedade, como: gastroenterologia, hematologia, nefrologia, reumatologia, neurologia, oncologia, pediatria, pneumologia, urologia e ginecologia/obstetrícia;
- Segundo e terceiro anos (R2 e R3): as atividades são desenvolvidas nos diferentes ambientes laboratoriais:
 - » Coleta;
 - » Bioquímica;
 - » Toxicologia;
 - » Hematologia;
 - » Coagulação;
 - » Microbiologia;
 - » Parasitologia;
 - » Exame de urina de rotina;
 - » Líquor e líquidos cavitários;
 - » Imunologia;
 - » Genômica;
 - » Tecnologia da informação;
 - » Gestão.

Na coleta, considerada a porta de entrada do laboratório e o momento de maior contato com o paciente, são repassados conhecimentos sobre indicação e requisição de exames, orientações quanto ao preparo prévio, procedimentos de coleta, transporte e armazenamento dos materiais biológicos, interferentes pré-analíticos, normas e legislações nacionais e internacionais, biossegurança e bioética.

Na química clínica, os conhecimentos abrangem função renal, hepática, cardíaca, pancreática, gástrica, óssea, metabolismo da água e eletrólitos e equilíbrio ácido-base, além dos metabolismos de carboidratos, lipídios, proteínas, variações hormonais, de vitaminas e oligoelementos. Conhecimentos de clínica médica e de farmacologia, além de interferentes na análise e na medição de medicamentos terapêuticos e drogas de abuso, são importantes na área da toxicologia clínica.

Nos estudos hematológicos, o conhecimento abrange a formação de células sanguíneas na medula óssea e no sangue periférico (hematopoiese), estudos fisiopatológicos dos eritrócitos, leucócitos e plaquetas, imuno-hematologia e neoplasias relacionadas às células hematopoiéticas. Também são repassadas noções em medicina transfusional e hemaférese, para atuação em bancos de sangue, de tecidos e de células progenitoras.

Com relação à hemostasia e à formação do trombo, estudam-se os efeitos da coagulação e fibrinólise, avaliação das plaquetas e os distúrbios patológicos, bem como as terapias antitrombóticas e os riscos trombóticos na abordagem laboratorial.

Nas áreas de microbiologia bacteriológica, micológica e virológica médica, os estudos vão desde a coleta e a manipulação de amostras (pré-analítico), identificação e técnicas de coloração das amostras biológicas, isolamento e identificação de microrganismos e as suscetibilidades antimicrobianas. Há também abordagem dos estudos epidemiológicos moleculares, fundamentais para as comissões de controle de infecções hospitalares. Mais recentemente, há avanços nos estudos da microbiologia em bioterrorismo.

No ramo da parasitologia médica, treina-se a identificação de protozoários sanguíneos e teciduais intestinais, urogenitais, helmintos intestinais e o estudo dos artrópodes e infecções parasitárias, em diferentes materiais de origem, como amostras de fezes, sangue e outros líquidos, utilizando técnicas de cultura de parasitos, imunodiagnósticos e diagnósticos moleculares. Há conhecimento dos ciclos evolutivos e da epidemiologia dos parasitos.

No exame de urina de rotina, estudam-se a formação da urina, os componentes físico-químicos e os sedimentos urinários (EAS). Também são estudados testes e técnicas de monitoramento das litíases urinárias que possam auxiliar na investigação e identificação dos agentes formadores dos cálculos. Além disso, os testes de triagem urinária na abordagem de doenças metabólicas hereditárias são frequentemente utilizados nos laboratórios especializados.

Outros líquidos biológicos, como líquido cefalorraquidiano, sinovial, pleural, pericárdico, peritoneal e sêmen, são estudados nos âmbitos celular, imunológico, bioquímico, microbiológico, molecular e genético, com suas respectivas apresentações e correlações clínicas.

Na imunologia clínica, estuda-se o sistema imune e seus ramos de estudo, com treinamento nos métodos de imunoenaios e imunoquímicos, na avaliação laboratorial de imunidade humoral e marcadores de inflamação, como os complementos, moléculas de adesão e citocinas. Há abordagem do complexo principal de histocompatibilidade (antígeno leucocitário humano) e suas doenças. Ainda dentro da formação em imunologia, estudos avançam nas doenças autoimunes e tecidos específicos, doenças alérgicas, vasculites, doenças reumáticas sistêmicas e distúrbios de imunodeficiência primária ou secundária.

Na genômica, área de intenso desenvolvimento nas últimas décadas, há aprendizado dos princípios e técnicas de biologia molecular, citogenética e sequenciamento gênico para classificação e diagnóstico molecular de neoplasias hematopoiéticas e tumores sólidos, para terapias-alvo específicas em oncologia, em testes de paternidade e em medicina forense.

Na área de tecnologia da informação (TI) são repassados conhecimentos de bioinformática, *big data*, banco de dados, estatística laboratorial, interfaceamento, liberação automática, assinatura e segurança digitais e, mais recentemente, rede neural e inteligência artificial.

O residente de Patologia Clínica também recebe formação sobre gestão e qualidade laboratorial, conceitos de biossegurança, gerenciamento de resíduos, legislação e acreditação laboratorial.

A ordem em que os conhecimentos clínicos e laboratoriais são apresentados varia de acordo com a estruturação dos rodízios de cada programa de residência médica. O programa de residência médica também prevê realização de estágio opcional em outras disciplinas da própria instituição, em instituições nacionais que ofereçam programas reconhecidos, ou em instituições internacionais, conveniadas com o programa.

Além dos três anos obrigatórios, o residente também pode prestar concurso para R4, visando aprimorar conhecimento em áreas específicas do laboratório. O programa do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, por exemplo, tem credenciamento para o quarto ano, que é um ano de especialização em uma grande área de conhecimento da PC/ML (onco-hematologia, gestão da qualidade e microbiologia especial/biologia molecular).

COMPETÊNCIAS E HABILIDADES ESPERADAS DO MÉDICO PATOLOGISTA CLÍNICO

Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a maioria dos laboratórios de análises clínicas espalhados nas cinco regiões do Brasil não possui médico Patologista Clínico, ficando as atividades laboratoriais a cargo de outros profissionais: farmacêuticos-bioquímicos, biomédicos, biólogos e técnicos

de laboratório, principalmente. Já que esses profissionais têm competência técnica para executar e liberar exames laboratoriais, e cabe ao profissional solicitante a função de interpretar os resultados, qual seria então o verdadeiro papel do Patologista Clínico?

Em 2017, no fórum "O Futuro da Patologia Clínica", promovido pela SBPC/ML em São Paulo, foram realizados diferentes debates sobre a especialidade em geral, o mercado de trabalho, as áreas de atuação e a importância do ensino da medicina laboratorial aos alunos da graduação. Quanto à residência médica, houve uma profunda discussão sobre os diferenciais do Patologista Clínico e a redefinição de seu papel na assistência à saúde, a necessidade de capacitação dos profissionais quanto às novas tecnologias (genômica, testes rápidos, espectrometria de massa, toxicologia etc.) e a qualidade da formação dos médicos residentes de acordo com as necessidades do mercado. Tais reflexões foram importantes a ponto de serem incluídas no planejamento estratégico da SBPC/ML.

Em 2019, a pedido da CNRM, a Diretoria de Ensino e o Comitê Científico de Educação da SBPC/ML vêm trabalhando para atualizar as matrizes de competências para a formação dos médicos residentes em PC/ML.

Além dos conhecimentos teóricos e práticos relacionados aos respectivos setores laboratoriais, são competências gerais que se esperam de um médico Patologista Clínico, ao final de sua formação:

- Comunicar-se como consultor médico para outros médicos, pacientes e sociedade;
- Ser capaz de gerenciar um laboratório clínico de pequeno ou médio porte;
- Indicar e interpretar os resultados de diferentes testes disponibilizados pelo laboratório;
- Indicar testes com base nas relações de custo-efetividade, custo-benefício e custo-QALY (do inglês *quality-adjusted life-years*, ou anos de vida ajustados pela qualidade);
- Compreender e implantar procedimentos de controle e garantia da qualidade;
- Empregar conhecimentos estatísticos de validação e interpretação de testes laboratoriais;
- Demonstrar conscientização e compreensão dos padrões gerais e específicos de teste para desenvolvimento e avaliação de métodos, como os definidos pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) e organizações semelhantes;
- Demonstrar conhecimento dos programas de acreditação em laboratório clínico, como Programa de Acreditação de Laboratório Clínico (Palc) da SBPC/ML e College American of Pathologists (CAP);

- Ser capaz de projetar estudos de validação de metodologias e parâmetros de utilidade clínica para implantação e uso contínuo de novos biomarcadores com base em evidências científicas;
- Ser capaz de fornecer avaliação articulada e abrangente; porém, concisa. Fazer relatórios de forma clara e informativa. Incluir um diagnóstico preciso sempre que possível, diagnóstico(s) diferencial(ais) quando necessário(s) e acompanhamento do caso quando recomendado;
- Fornecer comunicação direta ao médico ou ao grupo clínico de referência de resultados laboratoriais urgentes, críticos ou inesperados, além de documentar essa comunicação de maneira apropriada;
- Promover métodos e mecanismos de comunicação efetivos, conforme a demanda;
- Demonstrar habilidades na obtenção de consentimento informado, explicando procedimentos, abordagens alternativas e possíveis complicações de atividades diagnósticas e terapêuticas aos pacientes no laboratório;
- Interagir com outros profissionais da área da saúde sem discriminações com base em diferenças religiosas, étnicas, sexuais ou educacionais;
- Ter hábitos de trabalho positivos, incluindo pontualidade, confiabilidade e aparência profissional;
- Demonstrar princípios de confidencialidade nas informações transmitidas;
- Demonstrar compromisso com excelência e desenvolvimento profissional contínuo;
- Demonstrar habilidades interpessoais no funcionamento como membro de equipe multidisciplinar da saúde;
- Compreender do papel do laboratório clínico no sistema de saúde;
- Demonstrar capacidade de projetar planos de diagnóstico eficazes em recursos com base no conhecimento das melhores práticas e protocolos clínicos, em colaboração com outras especialidades;
- Demonstrar conhecimento do ambiente regulatório do laboratório clínico, incluindo resoluções da diretoria colegiada (RDCs), leis federais, estaduais e municipais da saúde pública;
- Compreender e implantar políticas e práticas para melhorar continuamente a segurança do paciente;
- Respeitar os preceitos ético-legais exigidos pela profissão.

Em resumo, o Patologista Clínico deve dispor de conhecimento técnico-científico na área da medicina laboratorial, ter habilidade em consultoria (agregar valor ao diagnóstico clínico) e ser proativo (trabalhar em equipe multiprofissional). Deve ser disponível e comunicativo (interagir com médicos, pacientes, familiares, fornecedores, profissionais das fontes pagadoras e dos órgãos governamentais),

compreensivo, resiliente (escutar e absorver críticas), criativo (avaliar os diferentes processos dentro do laboratório clínico), didático (disseminar conhecimento técnico-científico), coerente e ético.

ÁREAS DE ATUAÇÃO DO MÉDICO PATOLOGISTA CLÍNICO

A PC/ML é uma área da medicina bastante singular e, ao mesmo tempo, estratégica. É a especialidade médica que mais interage com todas as demais especialidades, haja vista que cerca de 70% das decisões clínicas são baseadas em exames complementares, dentre eles a medicina laboratorial.

Por sua formação clínico-laboratorial, os conhecimentos adquiridos ao longo da residência médica capacitam o Patologista Clínico a atuar em diferentes áreas da saúde:

- Laboratórios clínicos: ambulatorial e hospitalar;
- Laboratórios de apoio;
- Instituições de ensino: graduação e pós-graduação;
- Instituições de pesquisa: área básica e pesquisa clínica;
- Agências transfusionais;
- Comissão de Controle de Infecção Hospitalar;
- Outros serviços de diagnóstico: clínicas de infertilidade, centros de triagem neonatal, centros toxicológicos etc.;
- Gestão: laboratórios, ambulatórios e hospitais;
- Órgãos governamentais: saúde pública;
- Indústria diagnóstica;
- Atividades em auditoria e acreditação;
- Serviços de consultoria;
- Outras especialidades médicas.

A Patologia Clínica e a Genômica

Cabe ao médico Patologista Clínico do futuro conhecer e transitar com desenvoltura no que tange aos aspectos moleculares, genéticos e genômicos pertinentes aos testes laboratoriais, sob pena de se ver alijado de todos os processos diagnósticos que vêm ganhando maior impulso desde o projeto Genoma Humano, finalizado em 2001.

Os conhecimentos básicos em genética e genômica devem passar a fazer parte do conteúdo da graduação em medicina, e os aspectos mais especificamente relacionados à medicina diagnóstica devem encontrar abrigo nos programas de residência médica em PC/ML. Mesmo assim, por ser uma área “nova e promissora”, caberá ao profissional a necessidade de treinamentos adicionais (R4 na residência

médica) ou em serviços especializados. Outras possibilidades seriam as instituições de ensino e pesquisa, bem como programas de pós-graduação.

As principais competências na área envolvem conhecimentos básicos e aplicados em patogênese, diagnóstico, prognóstico e tratamento, com ênfase na atuação em laboratório clínico: tecnologias laboratoriais em diagnóstico molecular, plataformas de sequenciamento (MPS/NGS) e princípios de bioinformática, testes de identificação e de vínculo genético (paternidade), condições hereditárias, farmacogenômica, tipagem HLA e histocompatibilidade para transplantes, citogenética, oncogenética, hematopatologia molecular, doenças infecciosas, aconselhamento e consultoria em testes genéticos, garantia da qualidade, validação de métodos, acreditação, conformidade legal e gestão do laboratório de diagnóstico molecular.

A ascensão da “medicina personalizada” traz em discussão os sofisticados painéis genéticos capazes de estimar o risco de doenças futuras, bem como aconselhamentos e tratamentos personalizados. Atualmente, o mercado de trabalho é carente de profissionais que detêm *expertise* para indicar e interpretar os testes genéticos e genômicos de maneira adequada. Nesse sentido, as competências do Patologista Clínico, adicionadas aos conhecimentos em genômica, certamente o credenciarão para o preenchimento dessa lacuna.

DESAFIOS E REFLEXÕES

A complexidade do laboratório clínico, as exigências e o dinamismo do mercado de trabalho e a contínua evolução tecnológica da área diagnóstica reforçam as necessidades de revisão e renovação constantes dos conteúdos oferecidos pelos programas de residência médica em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial.

Aprender toda a complexidade da medicina laboratorial durante apenas três ou quatro anos de residência médica é improvável. Como qualquer outra especialidade médica, a maturidade e a *expertise* do profissional são adquiridas ao longo de sua carreira. Portanto, cabe ao profissional a busca contínua pelo conhecimento, atualização e aprofundamento dos diferentes temas relacionados à medicina laboratorial. A participação em eventos da área e a leitura de artigos científicos devem fazer parte do dia a dia do Patologista Clínico. Nesse quesito, vale mencionar o site www.labtestsonline.org.br, desenvolvido pela SBPC/ML em parceria com a American Association for Clinical Chemistry (AACC) e o AACC Learning Lab, que utiliza a plataforma da dinamarquesa Area 9 Lyceum, parceria educacional entre a AACC e o grupo New England Journal of Medicine.

Os principais desafios para se formar um médico Patologista Clínico são:

- Não há uma uniformidade de conteúdos entre os programas, pois variam conforme particularidade e complexidade de cada instituição;

- Disposição de recursos técnicos e humanos adequados;
- Atualização contínua dos conteúdos teóricos e práticos, com ênfase no uso racional de exames, custo-efetividade e medicina baseada em evidências;
- Incorporação de novas metodologias, como sequenciadores de última geração, espectrometria de massas, cromatografia líquida de alta performance/cromatografia gasosa, citometria de fluxo e automação total (fases pré-analítica, analítica e pós-analítica);
- Interação com políticas de saúde pública, legislação e remuneração;
- Investimento e incentivo em atividades de pesquisa;
- Incentivo à capacitação acadêmica: pós-graduação (mestrado e doutorado);
- Incentivo à capacitação em gestão – MBA (*master of business administration*);
- Incentivo ao aprendizado de outros idiomas;
- Incentivo ao aprendizado em informática;
- Associação com outras especialidades médicas e de outras áreas da saúde;
- Parcerias e intercâmbios entre os programas de residência médica em PC/ML;
- Parcerias com instituições de ensino (universidades nacionais e internacionais) e empresas do mercado de trabalho (laboratórios, hospitais e indústria diagnóstica);
- Mudança de mentalidade do profissional: de postura introvertida e “escondida” atrás da bancada para postura proativa e, principalmente, “visível”.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA E RECOMENDADA

AACC. Learning Lab. Disponível em: <<https://www.aacc.org/education-and-career/learning-lab>>. Acesso em: mar. 2019.

ANDRIOLO A, EDITOR MANUAL DA RESIDÊNCIA DE MEDICINA LABORATORIAL. Barueri: Manole; 2019.

AREA9 LYCEUM. Disponível em: <<https://area9lyceum.com>>. Acesso em: mar. 2019.

BARBOSA H. A Residência Médica no Brasil. *Residência Médica*. 1984;6(1/2):02-12.

BRASIL. Decreto 80.281, 05 de setembro de 1977. Regulamenta a Residência Médica, cria a Comissão nacional de Residência Médica e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*, 06/09/1977.

BRASIL. Ministério da Educação. Diretrizes da Comissão Nacional de Residência Médica. Disponível em: <<http://portal.mec.gov.br/residencias-em-saude/residencia-medica>>. Acesso em: abr. 2019.

ESCOLAS MÉDICAS DO BRASIL. Todas as escolas. Disponível em: <<http://www.escolasmedicas.com.br/escolas-medicas-todas.php>>. Acesso em: abr. 2019.

FURTADO T. Residência médica e mestrado na área profissional do médico. *Rev Bras Ed Med*. 1995;9:5-6.

GOODENBERGER ML, THOMAS BC, KRUISSELBRINK T. *Practical genetic counseling for the laboratory*. Nova York: Oxford University Press; 2017.

GREAVES R, SMITH JM. The IFCC Curriculum. Disponível em: <www.ifcc.org/media/477173/2017-ifcc-curriculum.pdf>. Acesso em: mar. 2019.

LAB TESTS ONLINE. Disponível em: <www.labtestsonline.org.br>. Acesso em: abr. 2019.

LOPES AD, LICHTENSTEIN A. William Osler. Medicina e cultura. Rev Med (São Paulo). 2007;86(3):185-8.

MCCLOSKEY CB, DOMEN RE, CONRAN RM, HOFFMAN RD, POST MD, BRISSETTE MD ET AL. Entrustable professional activities for pathology: recommendations from the College of American Pathologists Graduate Medical Education Committee. Acad Pathol. 2017;4:1-9.

MCPHERSON RA, PINCUS MR. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 23. ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2017.

PRAK ETL, PARK J, YU G, NACHAMKIN I. Point: developing a curriculum in clinical pathology. Clin Chem. 2006;52(6):969-72.

RIFAI N, ROSE T, MCMAHON GT, SAXBERG B, CHRISTENSEN UJ. Learning in the 21st century: concepts and tools. Clin Chem. 2018;64(10):1423-9.

SCHEFFER M ET AL. Demografia médica no Brasil 2018. Disponível em: <<https://amb.org.br/wp-content/uploads/2018/03/DEMOGRAFIA-MÉDICA.pdf>>. Acesso em: abr. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL. Especialização e residência. Disponível em: <<http://www.sbpc.org.br/especializacao-e-residencia>>. Acesso em: abr. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL. Biblioteca digital. Disponível em: <www.bibliotecasbpc.org.br>. Acesso em: abr. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL. O futuro da patologia clínica em debate. Notícias – Medicina Laboratorial. Agosto de 2017. Disponível em: <<http://www.sbpc.org.br/produto-e-servico/revista-noticias-medicina-laboratorial>>. Acesso em: abr. 2019.

VASCONCELLOS LS. Qual é o verdadeiro papel do patologista clínico no laboratório? Notícias - Medicina Laboratorial. Janeiro de 2017. Disponível em: <<http://www.sbpc.org.br/produto-e-servico/revista-noticias-medicina-laboratorial>>. Acesso em: abr. 2019.

OS CONTEÚDOS DESCRITOS NOS MATERIAIS INFORMATIVOS A SEGUIR SÃO DE RESPONSABILIDADE DAS EMPRESAS QUE OS PRODUZIRAM E NÃO REPRESENTAM NECESSARIAMENTE A OPINIÃO OU UMA RECOMENDAÇÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL (SBPC/ML).

Tecnologia: uma oportunidade para melhorar o desempenho da saúde de forma mensurável

Cuidados médicos baseados em valor

Globalmente, as organizações de saúde enfrentam desafios por pressões de financiamento, aumento de custos e mudanças nas demandas dos pacientes em razão do aumento de doenças crônicas, envelhecimento da população e maior expectativa de vida dos pacientes. A fim de tentar equilibrar os custos e os resultados de saúde, muitos pagadores estão investigando modelos de pagamento por valor versus modelos tradicionais de pagamento por serviços prestados. O uso de reembolso baseado em valor está aumentando; por exemplo, uma pesquisa recente nos EUA informou que os modelos de reembolso baseados em valor serão responsáveis por 2/3 do mercado dos EUA em 2020, dos quais os programas de pagamento por desempenho responderão por 65%.¹

O PAPEL DOS TESTES LABORATORIAIS

Os exames laboratoriais clínicos são um componente essencial do diagnóstico preciso e do tratamento do paciente, mas os médicos enfrentam desafios significativos de ordenação e interpretação causados pelo número de testes disponíveis - atualmente 3.500 e, crescendo². Como a interpretação dos resultados dos testes pode afetar significativamente as decisões de tratamento, a crescente complexidade dos testes de laboratório clínico tem o potencial de causar erro médico; Em casos de erro médico em serviços de atenção primária, medicina interna e departamento de emergência, a interpretação incorreta dos testes clínicos foi responsável por 37%, 38% e 37% do tempo, respectivamente.^{3,4,5} A seleção de testes é igualmente desafiadora, e uma importante parcela do erro médico está relacionada aos médicos que solicitam os testes errados⁶. Um estudo recente identificou ainda os 5 fatores mais comuns relacionados a erros de diagnóstico: 1) falha ou atraso na solicitação de um teste diagnóstico; 2) foco estreito de diagnóstico; 3) incapacidade de apreciar e conciliar sintomas relevantes, sinais ou resultados de testes; 4) falha ou demora em fazer uma consulta ou encaminhamento, e 5) má interpretação dos estudos diagnósticos⁷.

Não é incomum que os médicos tomem decisões com base em diagnósticos - testes radiológicos, por exemplo, são comumente usados para orientar o tratamento. A principal diferença entre os testes laboratoriais clínicos e outras formas de testes é a formação de médicos em medicina laboratorial⁸. Em uma reunião de 2015, o Comitê de Erro Diagnóstico em Saúde declarou que o teste de diagnóstico não é um componente proeminente do treinamento médico⁹. No entanto, espera-se que os médicos façam julgamentos críticos com base em testes laboratoriais clínicos que, ao contrário dos testes radiológicos, são fornecidos sem a interpretação de especialistas¹⁰. Os médicos tendem a treinar medicina laboratorial em situações de prática clínica, trabalho real, e isso, juntamente com a falta de interpretação, levou alguns pesquisadores médicos a sugerirem uma melhor educação dos profissionais como uma forma de reduzir o erro de diagnóstico. Outros, como a Associação Americana de Química

Clínica, recomendam o aumento da comunicação entre médicos e profissionais de laboratório, por meio de canais dedicados. Felizmente, existe uma riqueza inexplorada de conhecimento nos testes clínicos e que pode ser usada para melhorar a solicitação dos testes, fornecer interpretação mais fidedigna e completa, além de mitigar os erros médicos. Os laboratórios clínicos são compostos por especialistas em testes laboratoriais, mas esses especialistas geralmente não são incluídos nos procedimentos padrão de pedido e interpretação de exames. Os sistemas de apoio à decisão clínica, que facilitam a comunicação de mais conhecimento aos médicos, têm grande potencial para reduzir os erros, melhorar o tratamento dos pacientes e diminuir os custos inerentes a ele.

SISTEMAS DE APOIO À DECISÃO CLÍNICA

Os sistemas de apoio à decisão clínica (CDSSs) são uma solução tecnológica para os problemas de solicitação e interpretação errônea de testes. Alguns destes sistemas já foram implementados em vários ramos da medicina, um bom exemplo é a cardiologia¹¹. Com base no conhecimento de especialistas, um CDSS fornece aos médicos informações mais completas sobre testes laboratoriais, além de coletar dados dos pacientes, permitindo que os hospitais realizem análises de tendências e orientem melhor as decisões de tratamento.

Um CDSS eficaz tem o potencial de melhorar os processos de diagnóstico e tratamento em escala. Pesquisas sobre o impacto de CDSSs têm sido promissoras; uma meta-análise encontrou fortes evidências de que CDSSs “são eficazes para aprimorar medidas dos processos de cuidados de saúde em diversos contextos, utilizando sistemas comercial e localmente desenvolvidos”. Como os CDSSs podem abordar, especificamente, os problemas relacionados à ordem e interpretação dos testes, eles podem ser usados para orientar os profissionais em situações com potencial risco de erro médico.

É claro que o principal desafio de uma solução tecnológica para auxiliar diagnóstico e tratamento está em sua execução. Como a tecnologia pode navegar na complexidade da doença? Como ela pode identificar qual combinação de sintomas indica uma condição específica ou diferenciar entre duas condições que apresentam sintomas semelhantes? Um CDSS só pode ser eficaz se incorporar conhecimento de especialistas, e a profundidade dessa incorporação determina sua eficácia, apresentando dados ou protocolos de relevância e evidência clínica, em tempo real, ao médico responsável pelo atendimento.

DADOS LABORATORIAIS, DE ESTRUTURADOS PARA PADRONIZADOS PARA VALOR

Existem diferentes termos usados atualmente, quando se trata de dados na área da saúde, como dados estruturados e não estruturados, de *big data* ou padrões de dados. No entanto, ainda é necessário entender como cada byte de dados, que armazena, por exemplo, um resultado de glicose em um Sistema de Informações de Laboratório, pode ser usado e transformado para gerar valor para todos os executivos da área da saúde, de pacientes, médicos, hospitais e laboratórios, até seguradoras e governos. Na esfera da ciência da informação, o termo *big data* não é recomendado. Permite suposições incorretas. Inicialmente, *big data* significava um problema caracterizado por 3 V's (alto volume que cresce a uma velocidade alta, onde os dados são coletados com graus variados de estrutura). Definir *big data* dessa maneira leva à crença incorreta de que um grande volume de dados significa bons dados, bem como bons insights (o que tende a não ser o caso).

Adicionalmente, estrutura e padronização de dados são outras características frequentemente utilizadas. Em geral, para os algoritmos poderem usar dados, os dados precisam ser organizados de maneira que sejam fáceis de entender e o significado de cada ponto do dado deve ser claro. O objetivo final é distinguir o que precisa ser distinguido e agregar conceitos que precisam ser agregados. Estrutura refere-se à estrutura usada para armazenar os dados. Existem dados muito não estruturados, por exemplo: música, vídeo, texto livre, e dados muito estruturados, por exemplo, relatórios de exames laboratoriais. Embora sistemas diferentes possam armazenar dados de uma maneira muito estruturada, para que os algoritmos possam agregar isso e, para que as instituições possam compartilhar facilmente esses dados, os padrões precisam ser seguidos.

O padrão mais comum em testes laboratoriais é chamado de LOINC (Logical Observation Identifiers Names e Codes), enquanto o mais comum para representar conceitos e descobertas médicas é chamado Snomed -CT, e CID-10 é um sistema de codificação usado para representar diagnósticos e conceitos relacionados a eles. Na verdade, todos os sistemas de codificação são dados estruturados e padronizados. Por outro lado, a maneira mais fácil de entender dados não estruturados é dar uma olhada em uma nota de um prontuário eletrônico. Há algum padrão lá, como uma revisão do paciente pelos sistemas, mas os padrões mudam, de acordo com a evolução da prática clínica, o objetivo da anotação, a universidade que o médico frequentou e o status do paciente. Evidentemente, a coleta de dados úteis é muito mais fácil quando armazenada de maneira estruturada e padronizada.

O MERCADO BRASILEIRO E A OPORTUNIDADE PARA A TECNOLOGIA

Nos últimos anos o Mercado da saúde no Brasil passou por algumas transformações importantes¹⁴. A restrição econômica apoiou a premissa de que toda dificuldade cria oportunidades e as empresas enxergaram essa mudança de cenário rapidamente. Startups começaram a disputar lugar com grandes corporações no sentido de fornecer tecnologias interativas, simples, de fácil instalação e integração com outros softwares mais baratos e menos burocráticos.

Houve uma avalanche de HACKATONS promovidos pelos diversos setores de saúde, desde universidades e agências de inovação, até associações de indústrias. Oficinas de aproximação entre startups e potenciais investidores e/ou compradores, foram realizadas nas principais capitais, muitas delas, promovidas por Consulados de países interessados em investir no Brasil.

O fato é que o cenário mudou. A Atenção Primária, prerrogativa do SUS¹⁷, caracterizada pelos programas de saúde da família, passou a ser um dos principais focos de indução do agente regulador para o Mercado Suplementar. A ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar – Regulador das Operadoras de Saúde) criou uma parceria com a Organização Panamericana de Saúde, a qual se traduziu na criação do Laboratório de Inovações em Atenção Primária. Isto mostrou, claramente, que o mercado privado começou a trabalhar mais efetivamente a ideia de redes de atenção e coordenação de cuidado reconhecendo a atenção primária como a grande porta de entrada do sistema. O fortalecimento deste movimento tem sido observado pela quantidade de eventos veiculando as apresentações das experiências exitosas dos atores envolvidos. Os eventos de divulgação têm sido promovidos pelo próprio Laboratório de Inovações, ANS, Universidades, Associação de Hospitais Privados e de Planos de Saúde (Operadoras, Seguradoras e Cooperativas) e até pela indústria. O compartilhamento das melhores práticas tem auxiliado na expansão desta política. A adoção da Atenção Primária¹⁸ estabelece um formato excelente para o país melhorar a gestão populacional.

Mas para gerenciar a saúde populacional de maneira eficaz, é necessário trabalhar os bancos de dados disponíveis para conhecer o perfil populacional, sua demografia, distribuição no território nacional, para a efetiva estruturação de políticas que melhorem os desfechos de saúde. Dos vários sistemas e/ou bancos de dados utilizados pelos diversos atores, o Prontuário Eletrônico do Paciente e o Sistema de Informática dos Laboratórios tem importância definitiva. O banco de dados de exames laboratoriais é considerado, hoje, o registro mais objetivo e definitivo tanto para o conhecimento do perfil saúde/doença de determinado grupo de indivíduos, como, também, um painel de cenários de evolução deste perfil de saúde. Aos poucos, o mercado está se apropriando desta informação preciosa, que pode auxiliar governos na predição de surtos de doenças (como dengue e zica) até o próprio cidadão na prevenção de um câncer ou agravamento de uma doença crônica como o diabetes.

Neste sentido, o Mercado Diagnóstico tem investido de maneira definitiva na criação de soluções e não somente no aprimoramento de equipamentos e reagentes. Esta é, sem dúvida, uma grande oportunidade para a indústria, mas principalmente, para os Laboratórios Clínicos aumentarem sua área de atuação, passando de fornecedores de laudos em escala, a participantes ativos na evolução e desfecho de saúde das vidas que atendem. É um momento excelente para o estabelecimento de corresponsabilidade entre todos os participantes da cadeia, especialmente o paciente, dono original de suas informações de saúde.

Para isto, as novas soluções da indústria diagnóstica têm contemplado desde sistemas de BI e *middleware* para trabalhar os dados de exames e garantir a gestão de qualidade, até softwares de suporte à decisão que, por meio de associações lógicas, inteligência artificial¹⁶ e machine learning, conseguem auxiliar toda a equipe clínica a levar o paciente para um estado de equilíbrio e bem estar que não era possível antes deste advento. O próprio paciente passou a ser envolvido diretamente por esses sistemas de árvores de decisão, podendo receber lembretes em tempo real, auxiliando no seu tratamento e recuperação. Entretanto, estes sistemas necessitam ser melhor explorados. Os participantes da cadeia ainda não têm o domínio da amplitude destas ferramentas.

Já que os movimentos do mercado brasileiro apontam no sentido da medicina baseada em valor e do empoderamento do paciente, que é o receptor do cuidado, por que não trabalhar a educação sanitária, de forma direta e efetiva usando este arsenal de tecnologia?

À medida em que Hospitais ampliam sua área de atuação, criando redes de atenção e as Operadoras de Saúde tendem à verticalização, os laboratórios clínicos, originalmente prestadores de serviço destas instituições, assumem outros papéis na tentativa de se posicionar neste novo arranjo.

As fusões e aquisições criam grandes centros de produção de exames, fornecedores primários de hospitais, clínicas e planos de saúde ou apoio a outros laboratórios. O fato é que a massa de dados cresce e precisa de interoperabilidade para ser gerida. Mas como juntar tudo isto para auxiliar na aplicação das políticas de saúde, senão com softwares multifacetados, de fácil integração e customizáveis? Sim, aqueles sistemas que permitirem a modelagem de dados, adquirindo DNA da instituição prestadora de serviço tendem a ser os escolhidos. O momento atual também remete a consistentes mudanças na legislação que envolve os bancos de dados de saúde.

A Lei Geral da Proteção de Dados (LGPD¹⁹), que entrará em vigor em 2020, é o principal instrumento e os dados de saúde, considerados “sensíveis”, deverão atender às suas especificações. Neste mesmo contexto e com a finalidade de modernizar e auxiliar a regulamentação, o CFM (Conselho Federal de Medicina)¹⁵ revoga a Resolução nº 2.227, abrindo novamente as discussões sobre o tema, ampliando a oportunidade de manejar e apoiar indivíduos à distância, tanto pacientes como profissionais de saúde.

Iniciativas mundiais estimulando o uso da tecnologia para atingir uma melhor performance na saúde, incentivando integração entre os atores e indicadores baseados nos dados existentes

O UNIVANTS for healthcare award é uma dessas iniciativas exitosas que oferece ao mercado mundial a oportunidade de celebrar as melhores práticas e disseminá-las sem fronteiras, já que leva o apoio de instituições reconhecidas internacionalmente como o HIMSS, IFCC, AACC, Modern Healthcare, EHMA e, aqui no Brasil, SBPC. Confira o resumo dos resultados de um dos trabalhos vencedores do Univants realizado pela Universidade de Tübingen, da Alemanha²⁰.

O Hospital Universitário de Tubigen criou uma equipe integrada de atendimento clínico, para elevar a conscientização sobre o diabetes em ambientes hospitalares, incluindo o reconhecimento da prevalência real para casos conhecidos e desconhecidos, a distribuição entre os departamentos médicos, bem como a otimização das vias de tratamento para maximizar a qualidade do cuidado. Eles elegeram a HbA1c como um marcador de triagem para todos os pacientes internados no hospital e isso melhorou a identificação de 3,7% de todos os pacientes como diabéticos e que não haviam sido diagnosticados anteriormente. Isso permitiu a implementação de terapias direcionadas e consultas com especialistas para pacientes em risco.

O resultado deste protocolo foi uma melhoria significativa nos resultados clínicos, bem como uma redução no tempo de permanência.

DESTAQUE PARA O SUCESSO DO STAKEHOLDER

 PACIENTE	MAIOR BEM ESTAR DO PACIENTE	<p>7% dos pacientes que chegam ao departamento de emergência (DE) com diabetes anteriormente não reconhecido podem ser identificados, diagnosticados e inscritos em programas de tratamento</p> <p>"A detecção precoce de pacientes com diabetes não só melhora os desfechos para o paciente, mas com controle contínuo rigoroso pode também prevenir complicações em longo prazo e melhorar a qualidade de vida."</p> <p>–Andreas Fritsche, MD, Diabetologia, Professor de Medicina Interna, Hospital Universitário Tübingen</p>
 MÉDICO	MELHOR CONFIANÇA DO MÉDICO	<p>Achados da pesquisa* após implementação de programa de cuidados no Hospital Universitário em Tübingen sustentam os dados a seguir:</p> <ul style="list-style-type: none">• 100% dos médicos indicaram que o conhecimento do status glicêmico do paciente é importante• 87% dos médicos ouvidos sentem que conhecer o valor de HbA1c aumentou a confiança em suas decisões• 94% dos médicos ouvidos sentem que conhecer o valor de HbA1c teve um impacto positivo direto no tratamento ou triagem de pacientes e os outros 6% declararam que não houve impacto. Não houve nenhuma resposta indicando que HbA1c teve impacto negativo.
	MAIOR SATISFAÇÃO DO MÉDICO	<p>"O apoio contínuo para estudos de detecção e manejo do diabetes, incluindo a continuação de financiamento para o centro especializado no Hospital Universitário em Tübingen reflete o nosso comprometimento e a importância dessa doença. Me sinto feliz por fazer parte de uma instituição líder nessa área e implementar diagnósticos laboratoriais para aprimorar o atendimento aos pacientes."</p> <p>–Andreas Peter, MD, Professor de Química Clínica e Medicina Laboratorial, Chefe do Laboratório Central, Hospital Universitário Tübingen</p>
 ADMINISTRAÇÃO DO HOSPITAL	FORTE REPUTAÇÃO DO HOSPITAL	<p>"A implementação exitosa desse projeto de atendimento clínico no Hospital Universitário em Tübingen inspirou outros centros a implementar programas de triagem semelhantes."</p> <p>–Professor Hans-Ulrich Häring, MD, Diretor do IDM, Membro do Conselho do Centro Alemão para Pesquisa de Diabetes</p> <p>Dois centros alemães já iniciaram programas de triagem com HbA1c seguindo as melhores práticas do Hospital Universitário em Tübingen</p>
 PAGADOR	REDUÇÃO DE CUSTOS	<p>"As complicações do diabetes no longo prazo envolvem custos significativos. Nossa iniciativa de cuidados com o diabetes otimiza o tratamento dos pacientes com diabetes e pré diabetes imediatamente após chegarem ao Departamento de emergência. Enquanto continuamos coletando dados de acompanhamento de pacientes, estamos confiantes de que esse programa está associado a redução de custos, redução de complicações e menor tempo de permanência."</p> <p>–Andreas Fritsche, MD, Diabetologia, Professor de Medicina Interna, Hospital Universitário Tübingen</p>

*50% dos médicos no Hospital Universitário Tübingen, incluindo 82% medicina interna, 4% pediátricos, 10% UTI/DE e 4% medicina laboratorial. Taxa de feedback foi 66%.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Com base no que vimos, parece que nos próximos anos outras iniciativas como as que acabamos de discutir, bem como novas oportunidades de desenvolvimento, devem ser criadas, estabelecendo definitivamente um círculo virtuoso, envolvendo ensino, pesquisa e cuidado e medicina baseada no valor, colocando o indivíduo como participante central e ativo de seu próprio cuidado. Devemos estar comprometidos com isso para que realmente aconteça. A indústria de tecnologia terá, sem dúvida, um papel fundamental nesse mundo novo e conectado.

REFERÊNCIAS:

1. Pizzi R. Value-based reimbursement, but not without challenges. Available at: <http://www.healthcarepayernews.com/content/value-based-reimbursement-coming-not-without-challenges>
2. American Association for Clinical Chemistry. AACC Lays Out Path to Better Healthcare through Collaboration. AACC. N.p., 30 May 2017.
3. Hickner, J., D. G. Graham, N. C. Ekder, E. Brandt, C. B. Emsermann, S. Dovey, and R. Phillips. "Testing process errors and their harms and consequences reported from family medicine practices: a study of the American Academy of Family Physicians National Research Network." *Quality and Safety in Health Care* 17.3 (2008): 194-200.
4. Kachalia, A., T. K. Gandhi, A. L. Puopolo, E. J. Thomas, R. Griffey, T. A. Brennan, and D. M. Studdert. "Missed and Delayed Diagnoses in the Emergency Department: A Study of Closed Malpractice Claims From 4 Liability Insurers." *Annals of Emergency Medicine* 49.2 (2007): 196-205.
5. Graber, M. L., N. Franklin, and R. Gordon. "Diagnostic Error in Internal Medicine." *Archives of Internal Medicine* 165.13 (2005): 1493-499.
6. Laposata, M., and Anand Dighe. "'Pre-pre' and 'post-post' analytical error: high-incidence patient safety hazards involving the clinical laboratory." *Clinical Chemical Laboratory Medicine* 45.6 (2007): 712-19.
7. Newman-Toker DE, et al. Serious misdiagnosis-related harms in malpractice claims: the "big three" – vascular events, infections and cancers. *Diagnosis* 2019
8. Balogh, E., B. T. Miller, and John Ball. *Improving diagnosis in health care*. Washington, DC: The National Academies Press, 2015.
9. Trowbridge, R. L., G. Dhaliwal, and K. S. Cosby. "Educational agenda for diagnostic error reduction." *BMJ Quality & Safety* 22.Suppl 2 (2013): i128-i32.
10. "Advancing Value-Based Healthcare: Laboratory Medicine's Essential Role." AACC. N.p., 30 May 2017.
11. Nijje, G. J., K. K. Proja, A. B. Thota, R. K.C. Finnie, D. P. Hopkins, S. M. Banks, D. B. Callahan, N. P. Pronk, K. J. Rask, D. T. Lackland, and Thomas E. Kottke. "Clinical Decision Support Systems and Prevention." 49.5 (2015): 784-95. PMC.
12. Lobach, D., G. Sanders, T. J. Bright, A. Wong, R. Dhurjati, E. Bristow, L. Bastian, R. Coeytaux, G. Samsa, V. Hasselblad, J. W. Williams, L. Wing, M. Musty, and Amy S. Kendrick. *Enabling health care decisionmaking through clinical decision support and knowledge management*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, U.S. Department of Health and Human Services, 2012.
13. 1datascience@berkeley Staff. (2019). Big Data Isn't a Concept — It's a Problem to Solve - Blog. Retrieved June 17, 2019, from <https://datascience.berkeley.edu/blog/what-is-big-data/>
14. Healthcare in Brazil - Meeting Future Challenges By: Daniel Greca & Dr. Edward Fitzgerald <https://home.kpmg/xx/en/home/insights/2019/04/meeting-healthcare-challenges-in-brazil.html> ;
15. RESOLUÇÃO Nº 2.228, DE 26 DE FEVEREIRO DE 2019 http://www.in.gov.br/material/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/65864894;
16. Inteligência artificial <https://jornal.usp.br/tag/inteligencia-artificial/> ;
17. 1Atenção Primária em Saúde https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5858:folha-informativa-atencao-primaria-de-saude&Itemid=843
18. 10090/2019 - Laboratórios de Inovação em Saúde: Por uma Atenção Primária à Saúde Forte. <http://www.cienciasaudecoletiva.com.br/artigos/laboratorios-de-inovacao-em-saude-por-uma-atencao-primaria-a-saude-forte-no-distrto-federal/17164?id=17164>
19. Lei Geral da Proteção de Dados <http://agenciabrasil.ebc.com.br/politica/noticia/2019-06/autoridades-e-pesquisadores-debatem-adocao-da-lei-de-protecao-de-dados>
20. Improved Clinical Pathway for Recognizing and Testing Diabetes in Hospitalized Patients - University of Tübingen , Germany. <https://www.diagnostics.abbott/sal/document/ADD-00063954A-University-Hospital-Tubingen.pdf>

Collaboratory.abbott/ALINIQ



AlinIQ



TRANSFORME O SEU LABORATÓRIO EM UM CENTRO DE SUPORTE À DECISÃO

O SEU LABORATÓRIO ESTÁ PREPARADO PARA O FUTURO?

AlinIQ Impulsiona você a transformar o seu laboratório em um centro de suporte à decisão e a atingir, de forma mensurável, uma melhor performance na área da saúde.

Acesse AbbottDiagnostics.com/AlinIQ

CHOOSE TRANSFORMATION™

MP12JUL2018D - Exp. Date: 11 de Julho de 2020



SIMPLICIDADE INTEGRADA SIMPLIFICADO PARA O SEU LABORATÓRIO.

DESCUBRA O NOVO Alinity h-series

Alinity h-series incorpora seu fluxo de trabalho de hematologia, desde alta produtividade para hemograma completo até preparação e coloração de lâminas automatizadas. Com uma esteira interna bidirecional e produtividade de 125 amostras por m², apresenta alto desempenho com um dos menores tamanhos disponíveis.



CHOOSE TRANSFORMATION™

Atinja, de forma mensurável, uma melhor performance na área da saúde.

Alinity e Choose Transformation são marcas comerciais da Abbott Laboratories em várias jurisdições.
© 2017 Abbott Laboratories. ADD-00062522.
MP12JUL2018B - Exp. Date: 11 de Julho de 2020 / Registro MS: 80146502148

Alinity h-series



Alinity

ci-series



Alinity ci-series

Uma nova maneira de entregar valor ao sistema de saúde



UNIFORMIDADE por todo o laboratório



FLEXIBILIDADE para se adaptar às mudanças do cenário



PRODUTIVIDADE OPERACIONAL para melhorar desempenho e fluxo de trabalho



CONFIANÇA nos sistemas e desempenho

CHOOSE TRANSFORMATION™

Alinity e Choose Transformation são marcas comerciais da Abbott Laboratories em várias jurisdições.
© 2017 Abbott Laboratories. ADD-00062522.
MPI2JUL2018C - Exp. Date: 11 de Julho de 2020 / Registro MS: 80146502000 / 80146502005 / 80146502006



Abbott



Abbott

ID NOW™ MOLECULAR EM MINUTOS.

O ID NOW™ foi desenvolvido como um verdadeiro dispositivo para rápida e assertiva entrega de resultados, melhorando os processos de tomada de decisão no cuidado com o paciente em qualquer ambiente de saúde.

- Auxilia no uso racional de antimicrobianos
- Os primeiros testes moleculares aprovados pela lei CLIA*
- Resultados em 15 minutos ou menos
- Pequeno e portátil. Maximiza o espaço ocupado na bancada e pode ser utilizado junto do paciente sendo gerenciado a distância
- Interface de tela sensível ao toque com instruções passo a passo
- Os resultados automáticos na tela eliminam todos os erros de interpretação e a subjetividade
- Conectividade pronta para utilizar com as principais soluções de conectividade disponíveis no mercado

**RESULTADO MOLECULAR RÁPIDO PARA
INFLUENZA, RSV E STREP A. FAÇA A
DIFERENÇA NO CUIDADO DO PACIENTE!**

CONTATO.BR@ABBOTT.COM
ABBOTT.COM/POCT

*CLIA - Clinical Laboratory Improvement Amendments © 2019 Abbott. Todos os direitos reservados. Todas as marcas comerciais referidas são marcas comerciais do grupo de empresas Abbott ou dos seus respectivos proprietários. Quaisquer fotografias as apresentadas servem apenas para fins ilustrativos. Os equipamentos e reagentes comercializados no Brasil estão devidamente registrados. Para obter a relação completa, contate-nos: sac.brasil@alere.com 120005477-01 07/19



ID NOW™
INFLUENZA A & B 2 | RSV | STREP A 2



Abbott

DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO DO HIV

FRANQUIA HIV

3ª GERAÇÃO

IMUNOCROMATOGRAFICO

- Determine™ HIV 1/2
- HIV 1/2/O Tri-line



4ª GERAÇÃO

IMUNOCROMATOGRAFICO

- Alere™ HIV Combo

HIV/SÍFILIS DUO

IMUNOCROMATOGRAFICO

- HIV/Syphilis DUO

CD4 RÁPIDO

CITOMETRIA

- PIMA™ CD4



DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO

MOLECULAR

- m-PIMA™ HIV-1/2 Detect
- m-PIMA™ Viral Load*

CONTATO.BR@ABBOTT.COM
ABBOTT.COM/POCT



Inovações BD

Durante as últimas décadas a fase pré-analítica do processo laboratorial tem sofrido um grande impacto com as inovações de mercado. A BD sem dúvida é a maior responsável por todas as inovações na fase pré-analítica do processo laboratorial.

Há exatos *70 anos* com a criação do sistema vacutainer auxiliando a obtenção de amostras com o volume correto, sem hemólise e principalmente tornando as ações mais seguras tanto para o paciente quanto para o funcionário do laboratório.

Nos anos 70, a separação do soro através do *tubo com gel*, possibilitando o uso do tubo primário no processo laboratorial, diminuindo os riscos com a separação de alíquotas.

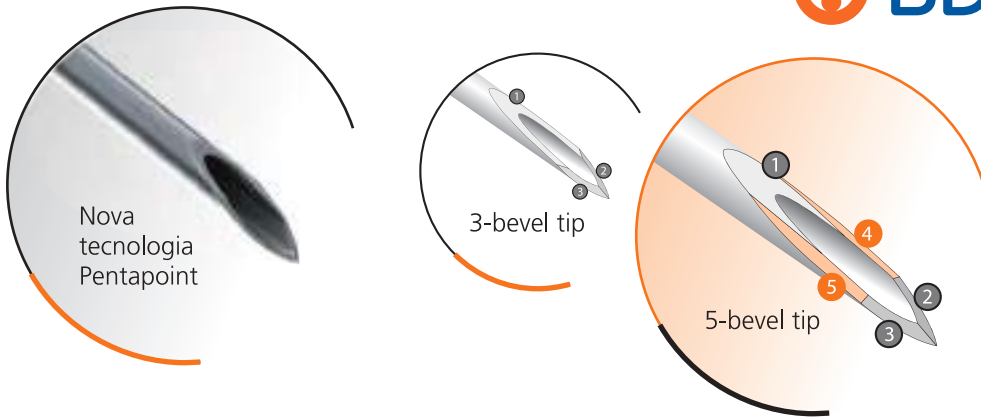
A coleta pediátrica promovendo menores volumes de amostras em sistema fechado - *microtainer*.

Agulhas com as melhores tecnologias não só para melhorar a experiência do paciente mas também com dispositivos de segurança eliminando riscos ao trabalhador quanto aos acidentes com material biológico.

Em 2018 a BD lançou no Brasil BD Vacutainer® Ultra Touch™ Push Button, inovação para tornar eficiente a coleta no acesso venoso difícil. Agulhas com as melhores tecnologias não só para melhorar a experiência do paciente mas também com dispositivos de segurança eliminando riscos ao trabalhador quanto aos acidentes com material biológico.

Este novo insumo combina a tecnologia de conforto do bisel *BD Pentapoint™* com a parede Ultra Delgada (*Ultra Thin Wall*) *BD RightGauge™*.

Favorecendo a experiência do paciente: a tecnologia *BD Pentapoint™* reduz em 32% a força de penetração da agulha¹.

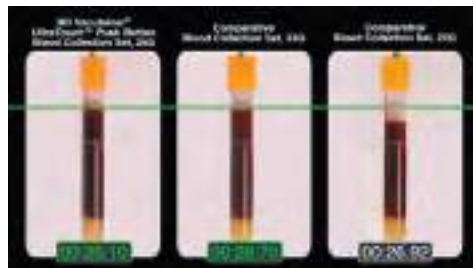
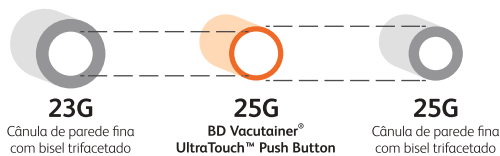


Desta forma a sensação de dor é extremamente atenuada durante a punção. Por isso entendemos que este insumo é muito útil para pacientes com acesso venoso difícil ou mesmo com coletas recorrentes (como é o caso de longas internações - oncologia e transplantes). Os benefícios para coleta infantil são inúmeros.

Falando sobre a parede ultrafina *BD RightGauge*:

Tecnologia RightRauge™

Parede ultra fina que permite o uso de calibres menores para facilitar o acesso venoso difícil, sem comprometer a qualidade da amostra.



Dessa forma é possível utilizar calibre 25G sem causar hemólise, como frequentemente acontece.

Além de tudo o UltraTouch possui como dispositivo de segurança o *push button*, provendo proteção ao trabalhador de saúde. Reduz as lesões por punções em até 88%². O dispositivo pode ser acionado com apenas uma mão

retraindo a agulha ainda na veia imediatamente após a coleta do volume necessário de amostra.



BD Vacutainer® UltraTouch™ Push Button



Melhor experiência do paciente, promovendo de melhor forma o acesso venoso difícil



Assegurando maior qualidade da amostra



Garantindo a segurança do paciente e do trabalhador da saúde

Referências:

1. Comparison of Penetration Force for the BD Vacutainer® UltraTouch™ Push Button Blood Collection Set with PentaPoint™ Comfort Bevel and RightGauge™ Cannula to the Current BD Vacutainer® Push Button Blood Collection Set with Thin Wall 3-Bevel Cannula Becton, Dickinson and Company ©2015 BD VS9248-WP

2. Mouser A, Uettwiller-Geiger D, Plokhoy E, Berube J, Ahuja AJ, Stankovic AK. Evaluation of pain and specimen quality by use of a novel 25-gauge blood collection set with ultra-thin wall cannula and 5-bevel tip design. *J Appl Lab Med.* 2017;2(2):201-210

BD Vacutainer® Barricor™ Plasma Blood Collection Tube

BD Barricor é um novo tubo para coleta à vácuo para obter plasma com estabilidade diferenciada, usando como separador mecânico, um polímero em forma de anel com diferentes densidades para promover a separação entre plasma e células. Durante a centrifugação as células passam a ocupar o espaço abaixo do separador e o plasma permanece acima. Após a centrifugação o polímero retorna a seu formato original fechando qualquer espaço entre as células abaixo e o sobrenadante resultando em um plasma mais puro sem células residuais o que assegura maior tempo de estabilidade.

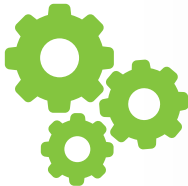


- *Tubo plástico para coleta a vácuo com um separador mecânico*
- *Usado para coletar, separar, transportar e processar amostras de sangue venoso*
- *Provê uma amostra de plasma para análises clínicas e monitoração de drogas para diagnóstico in vitro*

Quais as vantagens em usar este tubo no lugar de tubos tradicionais?



A separação do plasma se dá em apenas 3 minutos quando centrifugado a 4000g, reduzindo o TAT, permitindo rápidas decisões diagnósticas



Não há formação de fibrina nem há artefatos de gel. Promove maior eficiência no processo laboratorial com economia no custo final



Plasma com reduzida contaminação celular promovendo maior estabilidade, comparável à estabilidade do soro. A qualidade do plasma é visível

Por que o soro sempre foi o tipo de amostra escolhida para análises clínicas?

Suas principais qualidades são sem dúvida a estabilidade estendida que ocorre uma vez que o sobrenadante do soro após a separação celular possui menos células do que o sobrenadante do plasma obtido com gel separador. Mas existe aí um importante obstáculo nos atendimentos de urgência: TAT estendido. É preciso no mínimo 30 minutos para retração do coágulo antes da centrifugação. Se a centrifugação for realizada antes disso há formação de fibrina.

A fibrina é outro importante causador de retrabalhos e erros aleatórios. Uma amostra com fibrina pode obstruir completamente a probe ou quando o faz de maneira incompleta, leva a resultados inexatos nem sempre possíveis de serem detectados.

Pacientes em anticoagulação também constituem um problema para dosagens laboratoriais uma vez que a obtenção de soro nestes casos é muito difícil.

Falando ainda em problemas que hoje os laboratórios clínicos enfrentam usando soro como seu principal material para análises, não se pode deixar de lado a pseudohiperpotassemia, que ocorre nas amostras de pacientes com maior número de plaquetas (plaquetose). Nestes casos, durante o processo de coagulação e centrifugação, a lise das plaquetas libera concentrações de K para o extracelular causando aumentos em sua concentração de até 0.4 mmol/L. O plasma é a amostra de escolha para dosagem do K.

Por que o plasma não se tornou a amostra indicada para análise clínica até hoje?

Com todos estes senões, o plasma heparinizado obtido até hoje (tubos com separador de gel) não substituiu o soro porque também tem suas desvantagens:

- Após a centrifugação e separação com o gel, há maior presença de células remanescentes no sobrenadante, responsáveis pela redução da estabilidade desta amostra principalmente em relação aos analitos que estão mais presentes no interior das células. Isto torna a estabilidade curta em relação ao soro.
- Devido a baixa estabilidade há a formação de fibrina tardiamente.

Apesar de permitir a diminuição do TAT, não era uma amostra indicada para uso ampliado, o que não ajuda na eficiência do processo laboratorial.

Por que o plasma obtido através do BD Vacutainer® Barricor™ é diferente?

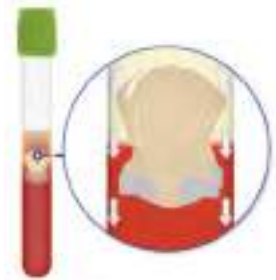
Porque o separador mecânico provê uma amostra de plasma de alta qualidade.

Como?



O separador fica na parte de cima do tubo permitindo a passagem livre do sangue durante a coleta

Durante a centrifugação, o separador de elastômetro se alonga, permanecendo dentro da coluna de sangue, permitindo a passagem lateral de todas as células sanguíneas



Quando a centrifugação cessa, o elastômetro retorna para sua forma original, formando um selo entre o plasma acima e as células sanguíneas abaixo criando assim uma robusta e estável barreira

Com estas inovações, a **BD** promove as melhores condições para que o processo laboratorial seja o mais eficiente, com a melhor experiência para o paciente, sem retrabalhos para obter a melhor amostra para análise da maioria dos analitos laboratoriais, sempre com o foco no paciente através de seus clientes.

Surpreenda seu paciente com um

Escalpe BD Vacutainer® UltraTouch™ Push Button



Qualidade superior da amostra



Reduz a dor

Minimiza risco de acidentes perfurocortantes



Sucesso na primeira punção



Rapidez na coleta



bd.com

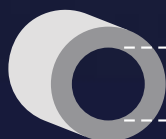
©2019 BD. BD, BD Logo e todas as outras marcas registradas são propriedade da Becton, Dickinson and Company.
Reg. ANVISA: BD Vacutainer UltraTouch Push Button Blood Collection Set - 10033430523.

cuidado especial na coleta de sangue.

Tecnologia Push Button
Dispositivo de segurança com retração automática da agulha direto da veia do paciente.

Tecnologia PentaPoint™
Agulha com bisel pentafacetado, diminui a sensação de dor.

Tecnologia RightRauge™
Parede ultra fina que permite o uso de calibres menores para facilitar o acesso venoso difícil, sem comprometer a qualidade da amostra.



23G Cânula de parede fina com bisel trifacetado



25G BD Vacutainer® UltraTouch™ Push Button



25G Cânula de parede fina com bisel trifacetado



BD Vacutainer® Barricor™

Tubo para separação de Plasma

[bd.com](https://www.bd.com)

© 2019 BD. BD, BD Logo e todas as outras marcas registradas são propriedade da Becton, Dickinson and Company.
Registro ANVISA 10033430763. NCM 90183999. Tubo BD Vacutainer® Barricor™

A solução é clara



Resultados rápidos



Melhor qualidade da amostra e com plasma mais limpo



Melhora do processo

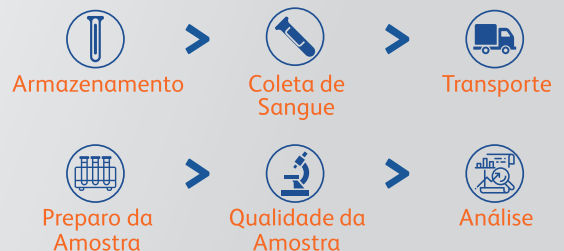


A qualidade da fase pré-analítica impacta no diagnóstico clínico.

O BD Pre Analytical Quality Check possibilita identificar e monitorar as possíveis causas dos erros pre-analíticos, proporcionando informações fundamentais para o dia a dia do laboratório.

- Índices de rejeição / recoletas
- Segurança do profissional da saúde
- Erros de identificação do paciente
- Técnica de punção
- Fluxo laboratorial e tempo de resultado
- Controle de infecção
- Requerimentos para acreditação.

Acompanhamento da fase pré-analítica



Freelite®

Ensaio de Cadeias Leves Livres

Utilize Freelite para
Monitorar os Pacientes com
Gamopatias Monoclonais

Assegura precisão de resposta à terapia

A Empresa Especializada em Proteínas

Binding
Site 

Porque Monitorar com Freelite?

Resposta ao tratamento é observada mais rapidamente

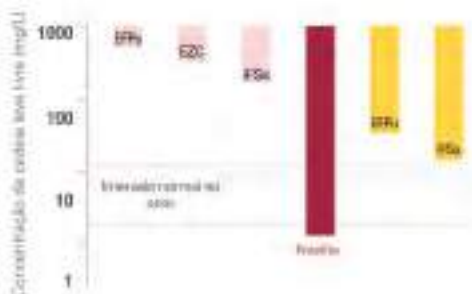
Cadeias leves livres no soro (CLLs) em indivíduos normais são rapidamente eliminadas e metabolizadas pelos rins devido ao seu pequeno tamanho. A meia vida das cadeias leves livres é de horas quando comparada com dias ou semanas para as imunoglobulinas intactas.

Meia vida em soro das Cadeias Leves Livres e Imunoglobulinas Intactas



Mudanças nas cadeias leves livres de imunoglobulinas no soro (CLLs) é indicador mais rápido de resposta ao tratamento do que as imunoglobulinas intactas devido à meia vida curta das mesmas.¹

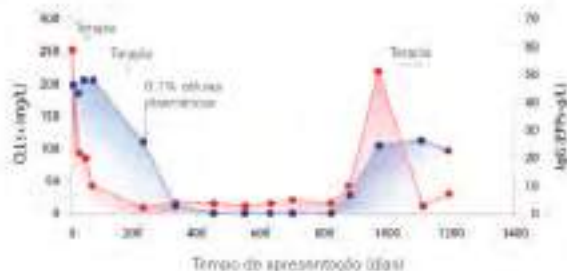
Freelite é ~10 vezes mais sensível do que a IFS na urina



Limite inferior de detecção dos testes que quantificam as CLLs

A sensibilidade analítica do Freelite é superior a dos outros testes tradicionais, e podem detectar CLLs dentro do intervalo normal no soro.

Alterações nas CLLs monoclonais demonstram resposta à terapia antes do que a EFPS

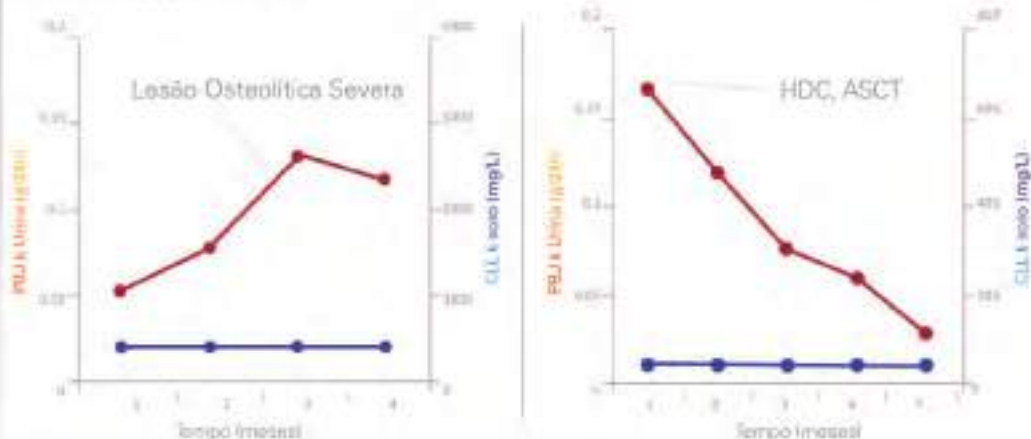


• CLL κ • IgG Monoclonal



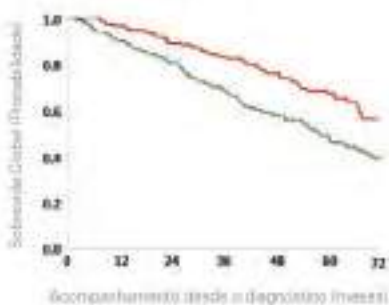
Freelite é Mais Sensível do que a Proteína Urinária de Bence Jones

A seguir temos 2 exemplos de pacientes com Mieloma Múltiplo de Cadeia Leve do tipo k sendo monitorados durante o curso da doença. A concentração da PBJ foi muito baixa para a quantificação confiável, enquanto que com o Freelite a quantificação pode ser realizada em todos os tempos avaliados.²



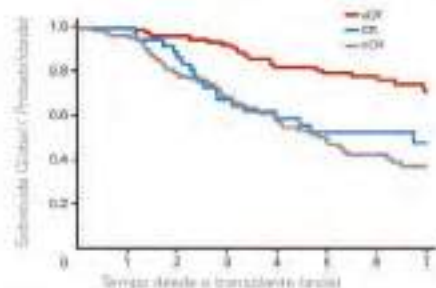
Normalização da Razão de CLLs Melhora Sobrevida

Os resultados a seguir suportam a utilização das CLLs como método de avaliação em todos os momentos de resposta, e está incluído na diretriz atual do Grupo Internacional de Trabalho do Mieloma (IMWG).³



— Razão «À CLLs normal
— Razão «À CLLs anormal

Pacientes cuja razão de CLLs era normal ao mesmo tempo que a primeira melhor resposta, tiveram sobrevida significativamente maior do que aqueles com a razão de CLLs anormal.³



CR | • Soro negativo/IFS urina
• Células Plasmáticas Medula Óssea <5%

sCR | • Soro negativo/IFS urina
• Ausência de células clonais na Medula Óssea
• Razão CLLs normal

Pacientes que alcançaram a sCR tiveram sobrevida mais longa do que aqueles que tiveram CR.⁴

Diretrizes IMWG

O ensaio de CLL permite o monitoramento quantitativo dos pacientes com Gamopatias Monoclonais, incluindo Amiloidose Primária, Mieloma Oligosecretor e aproximadamente 2/3 dos pacientes que foram considerados com Mieloma Não Secretor^{1,2}.

Detecção de Alteração Clonal

Para alguns pacientes com MMII, a reativação da doença é acompanhada por um aumento certo de CLLs monoclonais sem aumento das concentrações de imunoglobulinas intactas associadas.

Este fenômeno é conhecido como escape de cadeias leves ou escape de Bence Jones.



Identificação do Escape de Cadeia Leve

10% dos pacientes com MMII (20% IgA) tem reativação somente com CLLs. O monitoramento utilizando as CLLs para análise irá garantir que a reativação com as CLLs seja diagnosticado.³

Monitore precisamente utilizando Freelite

1. Razão κ/λ | Utilizada no diagnóstico para acesso à clonalidade e para auxiliar na identificação da resposta completa estridente (SCR)
2. CLL envolvida (CLL_v) | indica produção de CLL Monoclonal
3. CLL não envolvida (CLL_u) | indica produção de CLL policlonal
4. Diferença CLLs- CLL_v (CLL_i- CLL_v) | Indica resposta à terapia.

Intervalos de Referência no Soro para Freelite

| κ: 3.3–19.4 mg/L |

| λ: 5.7–26.3 mg/L |

| Razão κ/λ: 0.26–1.65 |

Referências

1. Prati G, et al. *Leuk Lymphoma* 2008; 47:21-29
2. Kapoor J. *Clin Oncol* 2013; 31:4529-35
3. Alyanakian MA, et al. *Am J Hematol* 2004; 75:246-8

4. Dipertitei A, et al. *Leukemia* 2009; 23:215-224
5. Briel A, et al. *Blood* 2014; 23:344-3419



O FUTURO DAS ANÁLISES DE PROTEÍNAS ESPECIAIS

O Optilite® é a mais moderna plataforma para quantificação de proteínas especiais. De tamanho compacto, software intuitivo, a plataforma foi desenvolvida para trazer simplicidade a processos analíticos complexos.

Melhora a eficiência ▼ Otimiza o fluxo de trabalho ▼ Segurança nos resultados

Menu de testes

Gamopatias Monoclonais

Freelite® (quantificação de cadeias leves e livres) e Hevylite® (quantificação de cadeias leves/pesadas das imunoglobulinas)

Sistema Imune

IgA, IgM, IgG, IgD e IgE, Suclases de IgG e IgA, Sistema Complemento (CH50, C1 inativador, C1q, C2, C3c e C4)

Sistema nervoso central

Albumina, Freelite, Cistatina e Imunoglobulinas no líquor.

Nefrologia

Cistatina, Microalbumina e Beta-2-Microglobulina, Transferrina

Proteínas Específicas

PCR, ASQ, fator Reumatóide, Ferritina, Transferrina, Pré-Albumina, Ceruloplasmina, Haptoglobina, Alfa-1-Antitripsina, Alfa-2-Glicoproteína Ácida, Lipoproteína(a), entre outras.

Freelite® é marca registrada da empresa The Binding Site Group, Birmingham, Reino Unido

Filial no Brasil

DIAMEDICA - Uma empresa do

grupo

The Binding Site

Rua: Gastão Vieira, n. 451

Pq: Santa Felícia

CEP: 13.562 - 410

São Carlos - SP, Brasil

Tel: +55 16 3415-2629

info@bindingsite.com.br

www.freelite.com.br

Binding
Site





Binding Site



“Especializada na quantificação de proteínas plasmáticas e oferta de soluções diagnósticas inteligentes”


Fundada por pesquisadores da Universidade de Birmingham, há mais de 30 anos a Binding Site aplica sua vocação científica no desenvolvimento de novos produtos e serviços tudo feito com base nas necessidades dos médicos e pacientes.

Oferece produtos especializados para diagnóstico in vitro aos hospitais e laboratórios clínicos do mundo todo. Sempre comprometida em trabalhar colaborando com seus parceiros e clientes, a empresa busca ser líder em diagnósticos médicos especializados.

Sua equipe dedica-se ao aprimoramento do diagnóstico clínico, proporcionando condutas

médicas inovadoras que melhoram a vida dos pacientes, especialmente aqueles que sofrem de alguma enfermidade relacionada à Gamopatia Monoclonal ou possuem Imunodeficiências.

Essa história de sucesso tem na capacitação de sua equipe um pilar fundamental. Investe-se continuamente em capital humano para que as competências necessárias ao negócio da empresa sejam desenvolvidas e alinhadas à Missão, Visão e Valores da empresa.



Compromissada com a inovação a Binding Site aposta na pesquisa e desenvolvimento de novas tecnologias e plataformas de automação para quantificação de proteínas plasmáticas especiais.

A Binding Site é sinônimo de inovação no que se refere ao diagnóstico, prognóstico e monitoramento de Gamopatas Monoclonais. O produto **Freelite** é o único kit comercial recomendado pelas Diretrizes Internacionais e Brasileiras para a dosagem de Cadeias Livres (CLLs) Kappa (κ) e Lambda (λ) em soro. O teste, considerado biomarcador para diagnóstico e monitoramento desses pacientes, foi incorporado ao **ROL de procedimentos e eventos em saúde da Agência Nacional de Saúde (ANS)**, que entrou em vigor em janeiro de 2018. Desde então, os planos de saúde são obrigados a cobrir os custos laboratoriais envolvidos na realização desse exame (**código CBHPM 4.03.24.26-5**).

Mais especificamente, os **anticorpos policlonais** do teste, reagem apenas com as **formas livres** das cadeias leves proporcionando uma medição quantitativa de κ e λ livres no soro (Figura 1), cujo resultado pode ser utilizado para diagnóstico, monitoramento e prognóstico de pacientes com Mieloma Múltiplo (MM) e outras Gamopatas Monoclonais.

A quantificação das CLLs em soro é **recomendada pelas diretrizes** do Grupo Internacional de Trabalho sobre Mieloma (International Myeloma Working Group - IMWG) para o diagnóstico de MM. As recomendações atualizadas definem que a relação entre a cadeia envolvida e não envolvida deve ser ≥ 100 , e que a mesma é um biomarcador para mieloma. Isto significa que se um paciente apresenta células clonais na medula óssea $\geq 10\%$, a cadeia leve livre produzida pelo tumor é ≥ 100 mg/L e a relação entre kappa/lambda é ≥ 100 , trata-se de um caso de mieloma múltiplo. Além das diretrizes internacionais, a quantificação das cadeias kappa/lambda leves livres pelo ensaio de anticorpos policlonais também está incluída nas nacionais (Hungria et al 2013) e na Portaria número 708 para Diagnóstico de Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde, publicada em 06 de agosto de 2015.

A alta concentração de CLL monoclonal no soro está associada à proliferação maligna de células plasmáticas na maioria dos

casos de gamopatas monoclonais. A **proporção de CLL no soro (κ/λ)** é um indicador sólido de **monoclonalidade**. A associação do teste de cadeia kappa/lambda leve livre no soro (CLL, Freelite[®]) aos testes laboratoriais tradicionais como a eletroforese de proteínas (EFPs) e a imunofixação no soro (IFs), resulta na diminuição do número de resultados falso-negativos, conferindo maior segurança para os pacientes.

Para complementar esse quadro de ensaios inovadores, também já está disponível comercialmente o kit **Hevylite[®]** para dosagem de imunoglobulinas intactas IgA Kappa, IgA Lambda, IgG Kappa, IgG Lambda, IgM Kappa e IgM Lambda (Figura 2). Todos esses produtos são usados em associação e apresentam evidências científicas comprovadas pelas mais de 3 mil publicações relacionadas (Figura 3). O teste tem como alvo um epítipo único presente na região constante das imunoglobulinas entre as cadeias pesadas e leves que compõem uma imunoglobulina. A especificidade do antisoro do Hevylite, permite que IgAk possa ser quantificada independentemente de IgA λ , IgG κ de IgG λ etc.

As vantagens da utilização de Hevylite se sobressaem sobre os métodos tradicionais como a eletroforese de proteínas do soro (EPs), imunofixação sérica (IFs) e a eletroforese capilar (EzC) quando utilizados para avaliação dos pacientes com Mieloma. A associação do Hevylite com o Freelite no monitoramento dos pacientes com MM garante a maior precisão e fornecem informações relevantes para a conduta médica.

Figura 1. Ensaio Freelite para quantificação das formas livres das cadeias leves kappa e lambda através do reconhecimento dos epítomos pelos anticorpos policlonais.

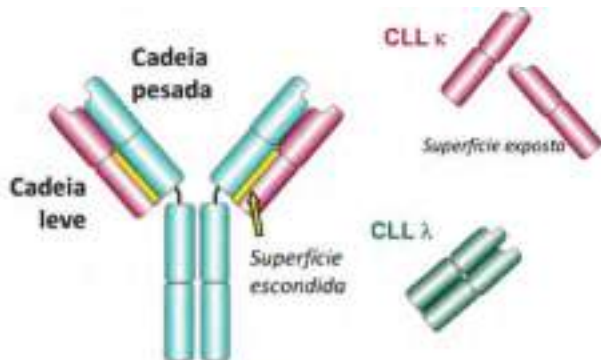


Figura 2. O ensaio de Hevlyte permite a quantificação dos diferentes tipos de cadeias pesadas/leves separadamente: IgA Kappa, IgA Lambda, IgG Kappa, IgG Lambda, IgM Kappa e IgM Lambda.

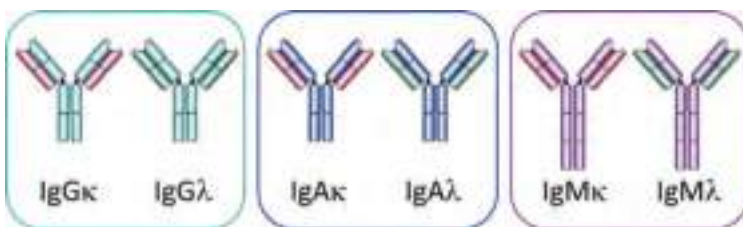
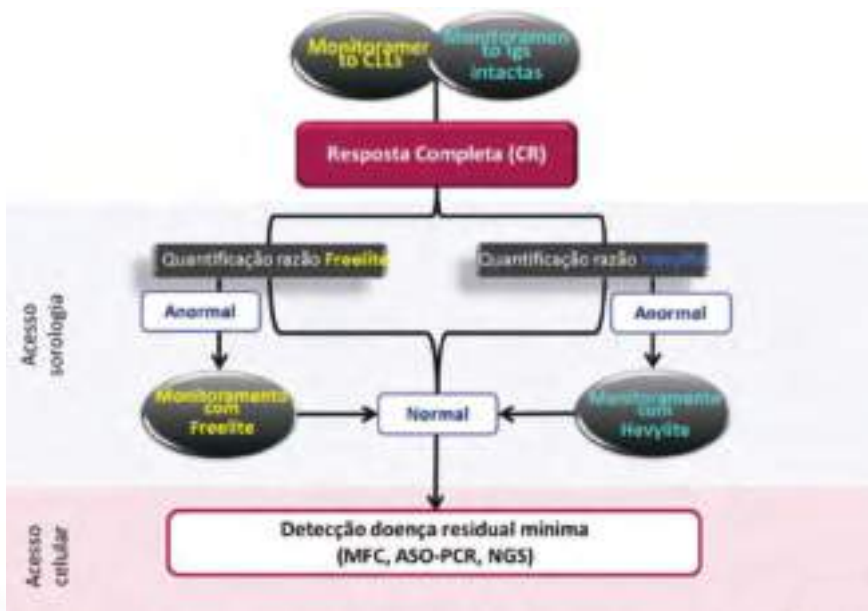


Figura 3. Freelite ou Hevlyte com resultados anormais, indicam doença residual e o paciente continuará sendo monitorado. O médico pode considerar os métodos de avaliação celular quando os resultados de ambos Freelite e Hevlyte estiverem normalizados. A detecção da doença residual mínima (DRM) pode ser antecipada através dessas dosagens em soro, além de eliminar a necessidade de biópsias.





“A incorporação do Hevylite nas diretrizes internacionais nos deixa muito motivados para continuarmos difundindo nosso conhecimento aplicado ao diagnóstico médico especializado. Em conjunto com o Freelite® (dosagem de cadeias kappa/lambda leves livres), o Hevylite mantém a Binding Site na vanguarda tecnológica e abre novas perspectivas no campo da medicina personalizada. Seguramente o maior beneficiado será o paciente”, segundo Dra. Elyara Maria Soares, Diretora Científica da The Binding Site Brazil.

Além do Freelite e do Hevylite para área de Onco-Hematologia, a Binding Site possui um amplo menu de ensaios pelos métodos de turbidimetria, ELISA e Imunodifusão Radial que a colocam na vanguarda do diagnóstico médico relacionado a:

▼ Sistema Imune:

- Imunodeficiências: Imunoglobulinas (IgA, IgM, IgG, IgD e IgE), Suclases IgG e IgA, Sistema Complemento (CH50, C1 inativador, C1q, C2, C3c, C4 etc.)
- Respostas a Vacinas (Influenza, Polissacarídeo Capsular Pneumocócico, Toxóide tetânico, Toxóide diftérico)

▼ Sistema nervoso central: Albumina, Freelite e Imunoglobulinas no Líquor

- Nefrologia: Cistatina, Freelite, Microalbumina, Beta-2 Microglobulina etc.
- Proteínas Específicas: Proteína-C-Reativa, Anti-Estreptolisina-O, Fator Reumatóide, Ferritina, Transferrina, Prealbumina, Ceruloplasmina, Cistatina, Haptoglobina, Alfa-1-Antitripsina, Alfa-2-Glicoproteína Ácida, Lipoproteína(a), Apo-A1, Apo-B etc.



Nova plataforma automatizada

A The Binding Site lançou nova **plataforma automatizada para quantificação de proteínas especiais, o Optilite®**, que é a mais moderna plataforma de quantificações de proteínas do mercado. Lançada em 2015 na Europa e Estados Unidos e já com cerca de 600 unidades instaladas em todo mundo, o Optilite teve seu pré-lançamento no Brasil em Setembro de 2017 no 51º Congresso Brasileiro de Patologia Clínica. Trata-se de um analisador de bancada, com produtividade de 120 testes por hora com carregamento contínuo de amostras e reagentes, além de outras características que permitem uma ótima flexibilidade na execução da rotina. As cubetas de reação são descartáveis e assim diminuem o risco de contaminação. Seus três métodos de verificação de excesso de antígeno minimizam a ocorrência de resultados falsos-negativos e, consequentemente, conferem maior segurança aos resultados. Possui sistema automático para diluição das amostras com alta concentração, o que elimina em 100% a necessidade de diluições manuais, frequentemente necessárias em outras plataformas que dosam proteínas plasmáticas, como os nefelômetros.

A interface bidirecional, a utilização de tubos com códigos de barras e o correto carregamento automático dos valores de calibradores e controles através de código de barras automatizam completamente o fluxo operacional.

“Com o Optilite já disponível no Brasil, nossos clientes são beneficiados de diversas maneiras, como por exemplo na economia de reagentes, no aumento da produtividade e na segurança dos resultados. Além disso, podem consolidar todos os ensaios de proteínas plasmáticas em uma única plataforma totalmente automatizada”, comenta Marlos Fonseca, Especialista de Produtos da Binding Site Brazil.

“O Optilite chegou para mudar o paradigma que ainda existe com relação à necessidade de se ter um nefelômetro para as dosagens de proteínas plasmáticas. Nossos clientes brasileiros tem

demonstrado alta satisfação com a nossa nova plataforma. É uma evolução tecnológica natural”, ressalta Fúlvio Facco, Diretor Geral da Binding Site – América Latina. Os principais grupos de medicina diagnóstica no Brasil, como Grupo Fleury, DASA, DB e Hosp. Albert Einstein já estão com o Optilite em pleno funcionamento em suas rotinas. Devemos chegar a 20 unidades instaladas já em 2020.

A plataforma anterior da empresa se chama SPAPlus®. Trata-se também de um robusto analisador de bancada, tendo seu lançamento mundial sido feito em 2007. Atualmente são mais de 500 plataformas instaladas ao redor de mundo, sendo aproximadamente 80 delas na América Latina.



Vanguarda tecnológica – Espectrometria de Massa

Trabalhando sempre com tecnologias de ponta, a Binding Site iniciou uma nova parceria com a Mayo Clinic dos EUA, buscando o desenvolvimento de uma tecnologia que irá revolucionar a quantificação de proteínas especiais para grandes rotinas.

Por mais de duas décadas, a Binding Site e a Mayo Clinic estão envolvidas em atividades colaborativas. São expertise complementares com foco no lançamento de produtos que tragam impactos positivos à conduta médica e à qualidade de vida dos pacientes, em particular àqueles que sofrem de alguma gamopatia monoclonal, como o mieloma múltiplo.

A nova tecnologia, que é baseada em interações antígeno-anticorpo, a espectrometria de massa, pela primeira vez, será capaz de identificar e quantificar simultaneamente todas as proteínas de interesse clínico presente em pacientes com mieloma múltiplo. Ela eliminará a interpretação subjetiva inerente aos métodos atualmente disponíveis (imunofixação), melhorando a segurança dos resultados, além de otimizar o fluxo de trabalho do laboratório.

“As raízes da Binding Site estão fundamentadas numa ciência clinicamente relevante e uma de nossas principais competências é a capacidade de desenvolver e produzir soluções de diagnóstico

in vitro aplicáveis à doenças de difícil identificação e monitoramento”, diz Charles de Rohan, CEO da Binding Site Group. “Este acordo demonstra ainda mais o nosso compromisso de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, fornecendo técnicas novas aos laboratórios em todo o mundo.”

“Por muitos anos, a Binding Site e a Mayo Clinic têm colaborado na busca de melhores técnicas de diagnóstico, especialmente nas áreas de proteínas monoclonais e componentes de imunoglobulina”, diz William Morice, II, MD, Ph.D., Presidente do Departamento de Proteínas da Clínica Mayo. “No final do dia, nossos esforços colaborativos estão sempre focados no laboratório clínico para a implementação de técnicas que beneficiem nossos pacientes e suas famílias.”

Essa parceria mostra mais uma vez que a Binding Site está na vanguarda tecnológica colaborando na luta contra o mieloma múltiplo e outras doenças relacionadas.

CONTROLE DO PROCESSO ANALÍTICO



Inscreva-se no **CI ONLINE**, programa de Controle Interno que promove mais eficiência e precisão ao processo analítico.

EXCELÊNCIA ANALÍTICA

Participe do Ensaio de Proficiência contínuo, com metas analíticas e certificação dos exames excelentes para os processos de acreditações laboratoriais e órgãos regulamentadores.



PLANEJAMENTO E MONITORAMENTO DA PERFORMANCE ANALÍTICA



Adquira a solução para planejamento e monitoramento da performance analítica do exame, com informações gerenciais dinâmicas e resumidas para uma análise ágil e objetiva.

APERFEIÇOAMENTO DAS ESTRATÉGIAS DO NEGÓCIO

Planeje a gestão estratégica com informações objetivas do Benchmarking de Indicadores, que promovem as melhorias dos processos e a sustentabilidade do laboratório.



CONFIABILIDADE NAS MEDIÇÕES

Realize a Calibração de Instrumentos para reduzir custos e retrabalhos, aumentar a produtividade e evitar erros nos processos analíticos.



SUSTENTABILIDADE E QUALIDADE NOS PROCESSOS MICROBIOLÓGICOS



Inscreva-se no Programa Cepas Controle e realize o controle de qualidade microbiológico com cepas e repiques certificados de 1ª a 3ª geração, que otimiza os recursos da rotina e permite mais tempo para análise dos exames.

Ampla escopo de ensaios, indicadores e serviços de calibração.
Participe!

ENSAIO DE PROFICIÊNCIA (CONTROLE EXTERNO DA QUALIDADE)

Promove a excelência nas análises dos exames

O Programa de Ensaio de Proficiência da Controllab é contínuo, com rodadas em intervalos regulares, metas anuais e múltiplos itens em concentrações variadas para análise. Nele, as informações são dinâmicas para **simplificar os processos de auditorias e aprimorar o conhecimento das análises.**



Resumo gerencial que simplifica o acompanhamento e a consulta das informações dos exames.



Central de controle para análise objetiva dos exames que precisam de ação imediata.



Gráficos na avaliação do período e ao longo do tempo para análise de tendências e auxílio na prevenção e na identificação das causas dos resultados não conformes.



Histórico e rastreamento das atuações sobre os resultados que evidenciam o tratamento dos resultados para auditorias e promovem a evolução da gestão.

CONTROLE DO PROCESSO ANALÍTICO (CI ONLINE)

Previne falhas nos resultados dos exames

Participe do **CI ONLINE**, programa de Controle Interno que promove mais **eficiência e precisão** ao processo analítico.

No **CI ONLINE**, o laboratório pode utilizar as amostras da Controllab (valoradas por interlaboratorial), os materiais de controle interno de outros fornecedores disponíveis no mercado e os desenvolvidos pelos próprios laboratórios com visualização do comportamento dos resultados em única Central de Controle. Essa **flexibilidade** gera mais praticidade e produtividade nos processos de análise e monitoramento da rotina.



Possui **comparação em tempo real**.

No **CI ONLINE**, seu laboratório:



Mantém o **histórico e rastreamento** das atuações sobre os resultados.



Realiza a **integração com o sistema de informática laboratorial (LIS)** e automatiza por completo a rotina dos controles internos.

PROGRAMA CEPAS CONTROLE

CONTROLE INTERNO PARA BACTERIOLOGIA

Mais sustentabilidade e qualidade aos processos microbiológicos

O Programa Cepas Controle tem o compromisso de entregar aos laboratórios a maioria das **cepas de 1ª ou até a 3ª geração**. Esse compromisso auxilia as organizações a atenderem de forma eficiente às diversas normativas (CLSI, BrCAST - EUCAST, AFNOR, FDA, ISOs, Farmacopeias, entre outras) da área microbiológica para os processos de creditações laboratoriais e órgãos reguladores.

O Programa utiliza cepas licenciadas da PHE - *Public Health England*. Cepas de referência autenticadas são de suma importância para o controle de exames de diagnóstico clínico. Ao aderir ao Programa Cepas Controle, o laboratório tem acesso a um serviço com **padrões de qualidade reconhecidos internacionalmente**.



Os Controles Internos para Bacteriologia possuem entrega imediata e com logística de manutenção que otimiza os recursos do laboratório e atende a diversas periodicidades da rotina (semanal, quinzenal, mensal, etc.)

Cepas de origem NCTC liofilizadas. Acompanhadas de certificado de análise contendo as características do microrganismo.

com identificação exclusiva para o seu laboratório

O laboratório inscrito no Programa Cepas Controle deixa de realizar a manutenção (repiques) na rotina. Essa **manutenção é fornecida pela Controllab com inóculos de mesma geração e certificado da cepa selecionada**.

Essa praticidade permite ao laboratório **simplificar a rotina, ganhar mais agilidade e reduzir custos e tempo** envolvidos nos testes e registros para garantir a qualidade dos repiques no processo e evidenciar em auditorias. Essa sustentabilidade e qualidade também estão disponíveis nos controles de Gram e BAAR, que ajudam os laboratórios a avaliar novos lotes de corantes/reagentes.



GESTÃO DA QUALIDADE ANALÍTICA



Planejamento e monitoramento da performance analítica

Na Gestão da Qualidade Analítica (GQA), as informações do desempenho do exame no Ensaio de Proficiência e no Controle Interno são unificadas para definição da estratégia da Especificação da Qualidade Analítica, **ampliando a análise da performance analítica do exame e aprimorando a agilidade na tomada de decisões.**

MAIS CONFIANÇA NOS RESULTADOS DOS EXAMES

Ao avaliar os dados cruzados entre as principais soluções de controle do exame, o laboratório entrega **resultados mais ágeis, precisos e seguros ao paciente.**



COMPROVA A COMPETÊNCIA TÉCNICA

Mantém a imprecisão e inexactidão das análises sob controle.



FAVORECE A OBTENÇÃO DE CERTIFICAÇÕES E ACREDITAÇÕES

A GQA mantém históricos e rastreamento das atuações sobre os resultados.



REDUZ CUSTOS ANALÍTICOS E AUMENTA A PRODUTIVIDADE

Diminui o uso de reagentes associados às análises ocasionadas por falsas-rejeições.



DESCOMPLICA A ESPECIFICAÇÃO DA QUALIDADE

Compacta de forma didática as principais referências da Variação Biológica e Estado da Arte para definição da estratégia de especificação.

PROGRAMA DE BENCHMARKING

DE INDICADORES LABORATORIAIS

Aperfeiçoamento das estratégias do laboratório

O programa, desenvolvido em parceria com a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML), permite **medir os resultados, perceber oportunidades e propor melhorias nos processos do laboratório**. Mensalmente, o laboratório visualiza em tempo real a comparação mercadológica dos seus resultados para definição das ações prioritárias às estratégias da organização.



O Benchmarking de Indicadores promove as melhorias dos processos e a **sustentabilidade do laboratório**.

O programa oferece um abrangente menu de **indicadores com padrões internacionais** que atende aos múltiplos processos laboratoriais, às demandas da qualidade e à gestão da organização.

Para reduzir a complexidade do levantamento de dados e melhorar o acesso às informações, o Programa de Benchmarking dos Indicadores dispõe de uma parceria com empresas desenvolvedoras de LIS (Sistemas de Informação Laboratorial) para auxiliar os laboratórios a medirem seus processos com o Benchmarking.



A Controllab é a maior empresa de controle de qualidade laboratorial do país, com soluções completas e integradas no mais amplo portfólio do mercado – são mais de 2.500 ensaios. Cuidar da vida é o seu compromisso. É uma empresa *full solution* em diversos segmentos: clínico, banco de sangue, veterinária, microbiologia, ensaios físico-químicos e outros. Com foco no desenvolvimento da melhor experiência para os usuários, ajuda os clientes a prover **serviços precisos, incontestáveis e que se destaquem nos mercados nacional e internacional**. Dispõe de *know-how* único em soluções de controle de qualidade, tem o apoio exclusivo da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e o reconhecimento das principais normas relacionadas à sua atuação: ISO 9001, 17025, 17034 e 17043.

Por que ser parceiro Controllab?

A Controllab acompanha as necessidades laboratoriais e tem soluções completas e integradas para que o controle de qualidade atenda às exigências das rotinas e proporcione **confiabilidade nos resultados dos exames**.

As Soluções Controllab ajudam o seu laboratório a obter o **reconhecimento de médicos e pacientes**, quanto à qualidade dos laudos emitidos. Ademais, facilita a rotina para os processos de creditações laboratoriais e órgãos regulamentadores.



O mundo globalizado e tecnológico em que vivemos pede cada vez mais informações ágeis e precisas. Adicionalmente, a qualidade da informação é fator crucial para decisões estratégicas do dia a dia. Quando falamos em resultados de exames laboratoriais, a qualidade da informação é traduzida em confiança.

Nesse contexto, a Controllab vem transformando suas soluções para que os usuários dediquem seu tempo às informações que precisam de mais atenção. Múltiplos alertas e verificadores vêm sendo introduzidos nas ferramentas de qualidade para auxiliar na agilidade das decisões da rotina laboratorial.

No **Ensaio de Proficiência**, o laboratório tem acesso a um abrangente escopo de ensaios que atende à crescente renovação tecnológica do segmento. Para atender a essa abrangência, o programa possui um inovador sistema de gerenciamento de informação que possibilita mais agilidade e eficiência nas análises do desempenho. Com informações dinâmicas que **simplificam os processos de auditorias e aprimoram o conhecimento das análises**.

Praticidades que simplificam a participação no programa:

- ✔ **Central de controle** para análise objetiva dos exames que precisam de ação imediata.
- ✔ **Resumo gerencial** que simplifica o acompanhamento e a consulta das informações dos exames.
- ✔ **Gráficos na avaliação do período e ao longo do tempo** para análise de tendências, frente ao critério do provedor e a realidade do grupo de avaliação, e auxílio na prevenção e na identificação das causas dos resultados não conformes.

- ✓ **Histórico e rastreamento** das atuações sobre os resultados que evidenciam o tratamento dos resultados para auditorias e promovem a evolução da gestão.

Para o **Controle Interno**, que é uma gerência interna dos processos de qualidade do laboratório, identificaram-se múltiplas rotinas de análises originadas dos controles de terceira parte (como por exemplo, a Controllab), do controle de fabricantes de sistemas analíticos e, em alguns casos, de controles desenvolvidos na própria rotina laboratorial. Esses últimos, muitas vezes, gerenciados em diversas planilhas dos setores de análises técnicas.

Essa multiplicidade de controles necessários ao monitoramento dos exames gerou a carência por um sistema flexível, que permitisse a introdução de todas essas informações em único *dashboard*, para otimizar as análises de desempenho.

Atenta às necessidades dos usuários, de forma inovadora a Controllab lançou o **CI ONLINE**, o programa de Controle Interno que promove mais **eficiência e precisão ao processo analítico**.

No **CI ONLINE** o laboratório pode utilizar as amostras da Controllab (valoradas por interlaboratorial), os materiais de controle interno de outros fornecedores disponíveis no mercado e os desenvolvidos pelos próprios laboratórios com visualização do comportamento dos resultados em única Central de Controle. Essa flexibilidade inovadora gera mais praticidade e produtividade nos processos de análise e monitoramento da rotina.

No **CI ONLINE**, o laboratório:

- ✓ Acessa a **comparação interlaboratorial em tempo real**.

- ✓ Mantém o **histórico e o rastreamento** das atuações sobre os resultados.
- ✓ Realiza a **integração com o sistema de informática laboratorial (LIS)** e automatiza por completo a rotina dos controles internos.
- ✓ Aplica regras múltiplas condizentes com a realidade do laboratório.
- ✓ Analisa o comportamento do desempenho entre lotes reagentes.
- ✓ Acompanha o processo com gráficos ao longo do tempo.
- ✓ É alertado quando o resultado ultrapassa a meta especificada.

Nessa rotina de gerência interna, a Controllab identificou oportunidade para contribuir ainda mais com os processos de **controle interno** do laboratório na área **microbiológica** e lançou o Programa Cepas Controle.

Esse programa tem o compromisso de entregar aos laboratórios a maioria das cepas de 1^a. geração, ou até a 3^a. geração. Esse compromisso auxilia as organizações a atenderem de forma eficiente às diversas normativas (CLSI, BrCAST - EUCAST, AFNOR, FDA, ISOs, Farmacopeias, entre outras) da área microbiológica para os processos de creditações laboratoriais e órgãos regulamentadores.

O laboratório inscrito no Programa Cepas Controle tem acesso a uma iniciativa inovadora que otimiza seus recursos. Ao inscrever-se, o laboratório deixa de realizar a manutenção (repiques) na rotina. Essa manutenção é fornecida pela Controllab com inóculos de mesma geração e certificado da cepa selecionada.

Com o repique fornecido pela Controllab, o laboratório ganha:

- ✓ tempo para dedicar-se à análise dos resultados.
- ✓ processos mais ágeis.
- ✓ maximização de recursos de infraestrutura.
- ✓ otimização de custos.

Em seguida às melhorias introduzidas no Ensaio de Proficiência e Controle Interno, a Controllab identificou a necessidade de unir os dados gerados por essas ferramentas, visto que cada uma delas tem informações que, quando unificadas, proporcionam uma análise mais abrangente da performance do exame.

Adicionalmente, quando inseridas informações da **Especificação da Qualidade**, o laboratório tem acesso à qualidade da performance do exame e consegue tomar decisões mais precisas sobre as ações necessárias na rotina do ensaio.

Dessa necessidade de unir as informações estratégicas da qualidade e performance do ensaio, nasceu a GQA - Gestão da Qualidade Analítica. Trata-se de uma solução inovadora da Controllab que une as informações do desempenho do exame no Ensaio de Proficiência, no Controle Interno e na Especificação da Qualidade Analítica. Assim, é possível definir a melhor estratégia de controle a ser implementada para cada ensaio, com base na sua performance analítica do exame e aprimorar a agilidade na tomada de decisões.

Praticidades que a GQA introduz na rotina:

- ✔ **Mais confiança nos resultados dos exames.** Ao avaliar os dados cruzados entre as principais soluções de controle do exame, o laboratório entrega resultados mais ágeis, precisos e seguros ao paciente.
- ✔ **Comprova a competência técnica.** Mantém a imprecisão e inexatidão das análises sob controle.
- ✔ **Reduz custos analíticos e aumenta a produtividade.** Diminui o uso de reagentes associados às análises ocasionadas por falsas-rejeições.
- ✔ **Favorece a obtenção de certificações e acreditações.** A GQA mantém históricos e rastreamento das atuações sobre os resultados

- ✔ **Descomplica a especificação da qualidade.** Compacta de forma didática as principais referências da Variação Biológica e Estado da Arte para definição da estratégia de especificação.

A solução GQA dispõe de **indicadores analíticos**, que são comparados com dados dos usuários do Programa de Benchmarking e Indicadores Laboratoriais. O programa, desenvolvido em parceria com a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML), permite medir os resultados, perceber oportunidades e propor melhorias nos processos do laboratório. Mensalmente o laboratório visualiza em tempo real a comparação mercadológica dos seus resultados para definição das ações prioritárias às estratégias da organização.

Para reduzir a complexidade do levantamento de dados e melhorar o acesso às informações, o Programa de Benchmarking dos Indicadores dispõe de uma parceria com empresas desenvolvedoras de LIS (Sistemas de Informação Laboratorial) para auxiliar os laboratórios nesse processo.

A parceria com as empresas de LIS integra o Programa de Qualidade e Sustentabilidade Laboratorial -PQSL e permite ao desenvolvedor implantar e disponibilizar os indicadores no LIS, para que os laboratórios possam dedicar-se exclusivamente à análise do seu desempenho frente ao mercado. Os dados informados são analisados com técnicas estatísticas na Controllab, que atua como uma empresa de terceira parte e segue um rigoroso código de conduta ética & *compliance* integrado às leis nacionais e internacionais para a proteção geral dos dados.

As soluções apresentadas são aprimoradas e atualizadas constantemente para suprir as mais recentes necessidades laboratoriais. **É a Controllab lado a lado com o laboratório.**

HemoCue[®] Hb 201⁺

Portabilidade e Precisão
TLR Padrão para Hb total

Ideal para os setores que necessitam de verificação imediata e quantitativa da hemoglobina total.



Portabilidade para o diagnóstico de anemia em várias aplicações



Método
Laboratorial Vanzetti
Azidametahemoglobina

Dispensa manutenção
preventiva

Não necessita de
calibrações adicionais

Calibrado de fábrica

Apenas 10 µl
de amostra

Exatidão comprovada com
método de referência internacional ICSH

Resultados em até
60 segundos

HemoCue[®] Glucose 201 RT

Precisão laboratorial
Portabilidade garantida

Total confiabilidade com resultados quantitativos de precisão laboratorial. TLR com valor para diagnóstico, ideal para uso ambulatorial e emergências glicêmicas.



Glucose quantitativa para diagnóstico e controle



Método
Glicose desidrogenase
alterada

Não necessita de
calibrações adicionais

Resultados em até
60 segundos

Dispensa manutenção
preventiva

Calibrado de fábrica

Apenas 4 µl de amostra

HemoCue[®] WBC DIFF

Praticidade e Precisão
Portabilidade nas emergências

Leucograma com diferenciais em 5 classes celulares: Neutrófilos, Linfócitos, Monócitos, Eosinófilos e Basófilos. Dentre as diversas indicações, destaca-se a diferenciação entre infecções virais e bacterianas.



Decisão rápida e fluxo de trabalho simplificado na classificação de risco.



Método
Hemolização, coloração
e contagem de células
com divisão em 5 classes

Dispensa manutenção
preventiva

Não necessita de
calibrações adicionais

Calibrado de fábrica

Resultados em até
5 minutos

Apenas 10 µl de amostra

HemoCue[®] Albumin 201

Precisão e Versatilidade Avaliação da Microalbuminúria

Detecção imediata com apenas uma gota de urina aleatória. Precisão laboratorial para identificação precoce de doenças renais e cardiovasculares.



Resultado de Microalbuminúria no ato da consulta.



Método
Aglutinação por
anticorpo Policlonal

Não necessita de
calibrações adicionais

Resultados em até
90 segundos

Dispensa manutenção
preventiva

Calibrado de fábrica

Apenas 18 µl de urina
de qualquer hora do dia

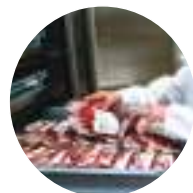
HemoCue[®] Plasma/Low Hb

Praticidade e Exatidão
Controle de Qualidade eficaz

Precisão e rapidez nos resultados de Hemoglobina Livre de forma automática, otimizando o tempo na determinação do Grau de Hemólise. Indicado para avaliação dos concentrados de hemácias e controle de qualidade dos produtos do sangue.



Hemoglobina Livre imediata e precisa, sem necessidade de cálculos.



Método
Laboratorial Vanzetti
Azidametahemoglobina

Dispensa manutenção
preventiva

Não necessita de
calibrações adicionais

Calibrado de fábrica

Resultados em até
60 segundos

Apenas 20 µl de plasma, soro e
soluções aquosas ou suspensões
de eritrócitos armazenados.

HemoCue[®] Hb 301

Precisão e Rapidez
Segurança e tradição

Hemoglobina total rápida e precisa com a tradição HemoCue, na triagem de doadores no banco de sangue. Resistente a altas temperaturas, total portabilidade para uso em coletas externas e locais remotos.



Precisão e praticidade na triagem da anemia.



Método
Absorbância no
Ponto Isobéstico

Dispensa manutenção
preventiva

Não necessita de
calibrações adicionais

Calibrado de fábrica

Resultados em até
3 segundos
Apenas 10 µl
de amostra

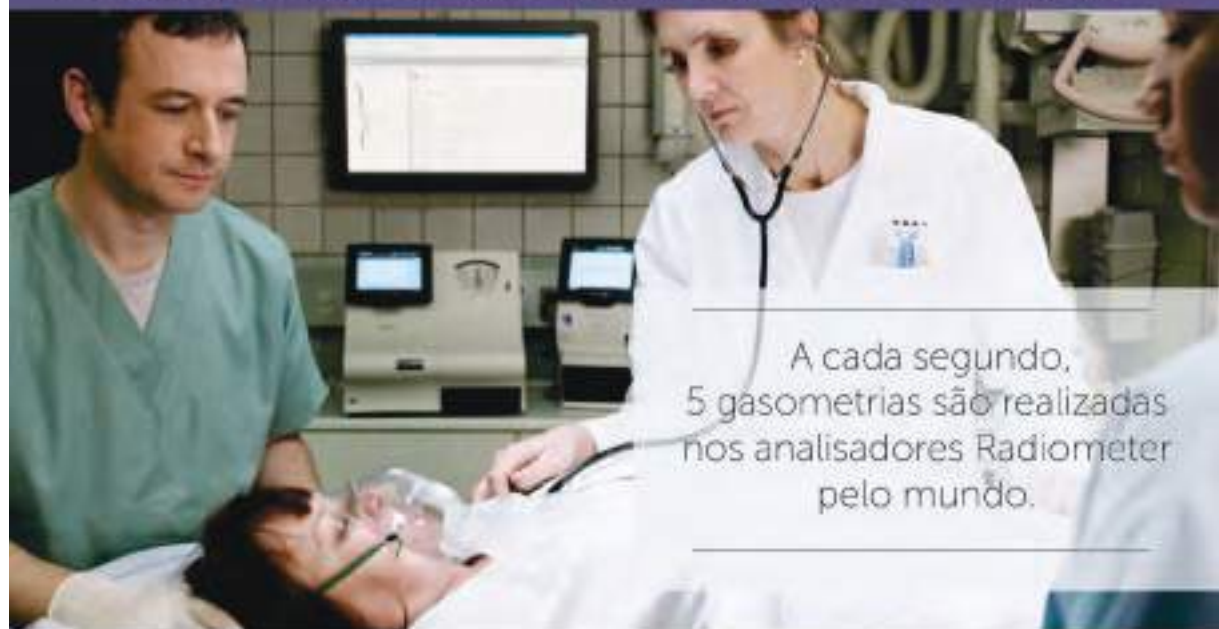
Funciona sob temperaturas
de até 40° C.

RADIOMETER

**Pioneiro mundial na fabricação e comercialização
de analisadores de gasometria**



Desde 1952, prezando pela segurança do paciente, entregando resultados imediatos com precisão laboratorial e conectividade.



A cada segundo,
5 gasometrias são realizadas
nos analisadores Radiometer
pelo mundo.

BIODINA
BRASIL

Tel. (21) 2435-9800/(11) 3318-2800 - sac@biodina.com.br / [vendas@biodina.com.br](mailto: vendas@biodina.com.br)
[facebook.com/biodinabrasil](https://www.facebook.com/biodinabrasil) - www.biodina.com.br - www.radiometer.com

Gasometria

ABL90 FLEX

Emergências e UTIs
Rapidez e Portabilidade

Analisador de gasometria, eletrólitos,
oximetria e metabólitos.
Destaque para FHbF em UTI Neo.



pH - pCO₂ - pO₂ - sO₂ - cK⁺ - cNa⁺ - cCa²⁺ - cCl⁻ - ctHb
FO₂Hb - FCOHb - FMetHb - FHHb - FHbF - cGlu - cLac - ctBil



Eficácia na
Biossegurança



Otimiza os fluxos de trabalho
nos setores críticos



17 parâmetros em
apenas 35 segundos

Apenas 65 µl de amostra

Exatidão e redução dos
erros pré-analíticos

Gasometria

ABL800 Séries

Eficácia no fluxo de trabalho
Exatidão desempenho

Utilizado como referência para médio e alto volumes de testes, o analisador de gasometria pode trabalhar juntamente com o módulo Flex Q, que permite identificar, homogeneizar e medir automaticamente até 3 amostras ao mesmo tempo.



pH - pCO₂ - pO₂ - sO₂ - cK⁺ - cNa⁺ - cCa²⁺ - cCl⁻ - ctHb - FO₂Hb
FCOHb - FMetHb - FHHb - FHbF - cGlu - cLac - cCrea - ctBil



Ideal para áreas com alto a médio volume de testes

Mede até 18 parâmetros na mesma amostra



Resultados em até 100 segundos

Qualidade laboratorial de Crea e do pH no fluido pleural

BIODINA
BRASIL

Gasometria

ABL80 Séries

A solução no laboratório
ou TLR

Portabilidade e Leveza

Menu de testes personalizável.
Ideal para atender locais com baixo
a médio volume de testes.
Rápida troca de consumíveis.



pH - pCO₂ - pO₂ - cK⁺ - cNa⁺ - cCa²⁺ - cCl⁻ - cGlu ou cLac



Baixo volume de
amostra, 70 ul

Funciona com energia
elétrica ou bateria



Controle de qualidade
automático, portátil

Pode ser compartilhado
em vários setores.



Resultados em até
100 segundos.

BIODINA
BRASIL

Imunofluorescência

AQT90 FLEX

Emergências cardíacas
e SEPSE

Rapidez e Segurança
nas decisões críticas

Marcadores cardíacos, de coagulação,
gravidez, infecção e SEPSE.

Método de Imunofluorescência com
marcador Európio e resolução em tempo.
Amostras sem necessidade de preparo.



Tn I - Tn T - Myo - CKMB - NT-proBNP - D-Dímero - β hCG - PCR - PCT



Total biossegurança no
manuseio do teste e descarte

Sangue total heparinizado
ou EDTA.

Até 5 parâmetros em
uma única amostra

Resultados a partir
de 10 min

BIODINA
BRASIL

Sistema de Gestão

AQURE

OPEN. SMART. INTEGRATED POC MANAGEMENT

Relatórios e estatísticas
Gestão de dados no Laboratório e TLR

Tecnologia Microsoft
Conectividade em várias plataformas
Software integrado com HIS/LIS



Coletores

Segurança
Redução de erros pré analíticos



Capilares plásticos pré-heparinizados,
com sistema próprio de homogeneização

Heparina sólida balanceada
para eletrólitos

BIODINA
BRASIL



Reunião multidisciplinar de oncologia: Práticas atuais e potencial para melhora por meio de tecnologias avançadas

As reuniões multidisciplinares de oncologia proporcionam uma abordagem multidisciplinar colaborativa para o tratamento do câncer, reunindo especialistas em oncologia, radiologia e patologia para ajudar na tomada de decisões e melhorar a coordenação dos cuidados. No princípio, elas eram relativamente limitadas a grandes sistemas de saúde que dispunham dos recursos necessários para facilitar e acomodar a participação de múltiplos sub-especialistas. Atualmente, as reuniões multidisciplinares de oncologia são comuns até mesmo em cenários de menores proporções e ambientes virtuais.

Podem trazer numerosos benefícios na prevenção e no diagnóstico do câncer, no planejamento do tratamento e na avaliação das decisões. Pesquisas mostram que os médicos frequentemente modificam suas decisões de tratamento com base em informações discutidas com outros especialistas em câncer nas reuniões multidisciplinares. As reuniões também têm valor educativo, proporcionando conhecimento aos participantes e expondo os profissionais em treinamento a casos de câncer reais.

Geralmente seguem um formato estruturado, em que cada membro contribui com sua própria experiência especializada para a discussão. Por exemplo, um oncologista e/ou cirurgião apresenta o histórico relevante de um paciente e faz um resumo dos pontos principais do caso, seguido pela apresentação de exames por imagem e diagnósticos de um radiologista. Um patologista então apresenta lâminas ou imagens digitais da patologia do tumor e analisa o laudo histopatológico, para que essas evidências sejam bem entendidas por todos os profissionais presentes. Outros especialistas participantes (se for o caso) apresentam suas evidências antes que a equipe toda discuta os dados e determine o plano de tratamento individualizado do paciente.

No entanto, muitas reuniões multidisciplinares de oncologia também apresentam em comum uma série de ineficiências relacionadas a desafios do fluxo de trabalho, e muitos profissionais estão investigando o papel e a eficácia desse tipo de reunião nos sistemas médicos¹. Além da ineficiência geral, os desafios do fluxo de trabalho podem ocasionar inconsistências e prejudicar a capacidade de proporcionar os maiores benefícios da colaboração multidisciplinar. Por exemplo, a coleta e organização das informações dos pacientes é uma tarefa que consome o tempo de todos os participantes, e que muitas vezes não é padronizada entre os especialistas e entre diferentes equipes multidisciplinares dentro da mesma instituição, resultando na ineficiência e/ou inconsistência na etapa da preparação.

Processos manuais para planejar e gerenciar as reuniões multidisciplinares podem afetar negativamente o compartilhamento de informações durante as reuniões e levar a decisões de tratamento baseadas em informações incompletas e/ou que não são totalmente documentadas. A comunicação posterior do grupo e as próximas etapas após a reunião podem carecer de clareza em que esses desafios comuns do fluxo de trabalho estão presentes, aumentando o risco de que as decisões de tratamento possam não ser totalmente implementadas na prática. Por essas razões, um processo padronizado e bem definido para a preparação, apresentação e documentação é necessário para que as reuniões multidisciplinares de oncologia atinjam todo o seu potencial com relação à tomada de decisões, aos cuidados dos pacientes e resultados.

A tecnologia da informação em saúde na forma de suporte computadorizado para a tomada de decisões clínicas está criando novas oportunidades para o uso de contribuições multidisciplinares e maximizar o valor das reuniões multidisciplinares de oncologia como um importante componente dos cuidados dos pacientes². Os sistemas de CDS são plataformas de software sofisticadas em que características individuais de pacientes são comparadas às diretrizes formalizadas para gerar recomendações personalizadas ao paciente.² Eles incluem instrumentos desenvolvidos para melhorar as decisões no fluxo de trabalho clínico, o que pode ajudar as equipes multidisciplinares a superarem desafios comuns³.

Em muitos casos, os processos de preparar apresentações, conduzir reuniões multidisciplinares de oncologia e documentar as decisões de tratamento não são

ideias nem padronizados entre os especialistas¹. O sistema de suporte a decisões clínicas (CDS) têm o potencial de auxiliar as equipes multidisciplinares em todas as etapas do processo do fluxo de trabalho, desde a coleta e apresentação otimizadas dos dados até uma melhor documentação que registre não apenas as decisões tomadas, mas também as evidências e justificativas que as embasam. Eles também podem ajudar os médicos a garantirem que as decisões tomadas na reunião são baseadas em evidências e seguem as diretrizes nacionais para tratamento do cancer.

Os médicos e outros membros das equipes de cuidados oncológicos, já pressionados pelo tempo com suas responsabilidades clínicas, geralmente têm pouco tempo para se prepararem totalmente para as reuniões multidisciplinares. Em uma pesquisa com cirurgias oncológicas britânicas envolvidos em reuniões multidisciplinares sobre câncer de mama no Reino Unido, quase um terço (29%) dos que responderam à pesquisa indicaram que “o tempo de preparação para as reuniões” era uma área a ser melhorada⁴. Com informações armazenadas em várias fontes – slides de apresentações, anotações escritas à mão, um sistema de arquivamento e comunicação de imagens (PACS) do hospital, entre outros – a coleta e inserção dos dados em um local central é uma tarefa trabalhosa, e muitas vezes um desafio significativo, especialmente quando os processos são manuais e sujeitos à variação de um especialista para o outro. Além disso, a inserção manual de diferentes informações provenientes de numerosas fontes pode aumentar o risco de erros.

As ineficiências do fluxo de trabalho nos estágios de preparação e apresentação de uma reunião multidisciplinar de oncologia podem prejudicar o trabalho do grupo muito após a reunião, enquanto a documentação insuficiente dificulta o acompanhamento das decisões de tratamento e a troca de feedback pelos participantes. Embora atualmente não haja um uso amplo de tecnologias avançadas para facilitar e documentar as discussões das reuniões multidisciplinares de oncologia, há um conjunto de evidências crescente indicando que seu uso proporcionaria economia de tempo aos especialistas participantes e respaldo baseado em evidências para as decisões de tratamento.

Quando desafios comuns nas reuniões multidisciplinares de oncologia fazem com que a eficiência não seja ideal, é possível que tais ineficiências tenham efeitos indesejados nos resultados dos pacientes. Os dados clínicos complexos e dispersos dificultam a coleta de todas as informações relevantes e o oferecimento de uma visão aprofundada do paciente

para apresentação na reunião. Durante a reunião, a apresentação ineficiente tem impacto no gerenciamento do tempo, o que pode atrasar ou afetar negativamente as decisões de tratamento. Erros ou omissões acidentais na documentação da discussão e das decisões podem criar confusão e, em alguns casos, impedir a equipe de realizar o acompanhamento das decisões no local de tratamento. A utilização de instrumentos que otimizem e padronizem todo o processo do fluxo de trabalho, desde a preparação até a apresentação e documentação, pode ajudar as equipes multidisciplinares a superarem esses desafios e atingirem o objetivo principal de escolher e implementar as melhores opções terapêuticas para melhorar os resultados dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. El Saghir, Nagi S., et al. "Tumor Boards: Optimizing the Structure and Improving Efficiency of Multidisciplinary Management of Patients with Cancer Worldwide." *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 34 (2014): e461-6.
2. Patkar, Vivek, et al. "Cancer Multidisciplinary Team Meetings: Evidence, Challenges, and the Role of Clinical Decision Support Technology." *International Journal of Breast Cancer* 2011 (2011).
3. U.S. Department of Health and Human Services. Office of the National Coordinator for Health Information Technology. Clinical Decision Support (CDS). <https://www.healthit.gov/policy-researchers-implementers/clinical-decision-support-cds>. Accessed October 2017
4. Macaskill, E. J., et al. "Surgeons' views on multi-disciplinary breast meetings." *European Journal of Cancer* 42.7 (2006): 905-908.



A era dos softwares, algoritmos e inteligência artificial

INTRODUÇÃO

Softwares de inteligência artificial capazes de analisar uma infinidade de dados são a grande aposta para elevar a qualidade de vida, ampliar a sobrevida do paciente e até mesmo descobrir a cura para doenças graves

TECNOLOGIA A FAVOR DA VIDA

Cinquenta anos. Esse era o tempo levado pela ciência para que toda a base do conhecimento médico sobre uma determinada doença fosse duplicada em 1950. Três décadas depois, esse tempo já tinha caído para sete anos; passou para três anos e meio em 2010 e a estimativa é que ele não ultrapasse 73 dias em 2020¹. O dado que demonstra o quanto a medicina evoluiu em menos de um século com o advento da “era da informação” evidencia também a impossibilidade de o cérebro humano acompanhar e processar sozinho o macro volume de informações disponíveis. Em meio a esse cenário, há apenas uma resposta para garantir que toda a evolução sobre uma patologia esteja acessível à equipe clínica e, conseqüentemente, ao paciente: a digitalização da saúde.

Diante da constatação de que é impossível fazer medicina de ponta sem o amplo aparato tecnológico para suportar a decisão médica, o grande desafio da indústria hoje é acompanhar essa evolução sem elevar o custo com a saúde, que já possui cifras consideráveis.

O Brasil gasta hoje 3,8% do Produto Interno Bruto (PIB) com saúde pública², e ainda assim está atrás de países desenvolvidos, que gastam em média 6,5% do PIB com saúde. A única maneira de garantir que o avanço tecnológico contribua com a elevação da qualidade de vida do paciente e, ainda assim, não onere o orçamento com a saúde, é optar por soluções resolutivas, com resultados comprovados e que, de fato, contribuam para garantir assertividade no diagnóstico e tratamento clínico.

A inclusão de big data na prática diária dos diferentes públicos engajados em oferecer ao paciente mais qualidade de vida, mais sobrevida e, não raras as vezes, a almejada cura, faz parte dessa evolução, mas consiste na segunda etapa da jornada, porque, apesar de demonstrar claramente uma mudança de paradigmas, é uma tecnologia que ainda está em testes e precisa ter estudos mais avançados para ganhar o mercado em escala. A digitalização objetiva ter uma visão completa do paciente, e não apenas focada no diagnóstico e resultado de exames.

Escrito por Lucilene Oliveira

REFERÊNCIAS

1. Densen P. Challenges and Opportunities Facing Medical Education. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2011; 122: 48–58.
2. <http://agenciabrasil.ebc.com.br/economia/noticia/2018-11/brasil-gasta-38-do-pib-em-saude-publica>



Analizador cobas c 513

Buscando novas maneiras de fazer grandes contribuições

Atendendo as demandas crescentes de HbA1c a Roche estabelece um novo precedente em eficiência laboratorial com uma solução inovadora, reafirmando a sua liderança no mercado IVD. Com resultados de alta qualidade, o sistema **cobas c 513** realiza de forma dedicada, o teste Roche Tina-quant® HbA1c A1cDx Gen.3 ¹, padronizado em conformidade com o IFCC e certificado pela NGSP e rastreável pelo DCCT, entregando resultados padronizados de alta qualidade em uma produtividade de 400 resultados por hora com otimização da ocupação do espaço da sua área técnica laboratorial.

Referência:

1 Bula do produto Tina-quant Hemoglobin A1cDx Gen.3

Roche Diagnóstica Brasil Ltda - © 2017- Junho/2017 - Cód. ERL935
Av. Engenheiro Billings, 1729 - Jaguaré - SP - 05321-010
Nº de Registro ANVISA: 10287411192; 10287410899.
0800 77 20295 - www.roche.com.br

cobas®

Série de analisadores modulares cobas® 8000

Reescrevendo uma história de sucesso!



Em 2018 comemoramos 5000 instalações do **cobas® 8000**, e também o lançamento do **cobas e 801**, o mais novo membro da série de analisadores modulares **cobas® 8000**, que veio para revolucionar a eficiência dos laboratórios. Utilizando a consolidada tecnologia de Eletroquimioluminescência (ECL), o novo módulo é capaz de praticamente duplicar a capacidade de testes de imunologia atualmente disponível **sem aumentar a necessidade de espaço físico**. O conceito de modularidade permite mais de 450 configurações para a área de sala com até quatro módulos **cobas e 801** configurados em série, oferecendo até 1.200 testes/hora e até 192 posições de reagente, além de diversas inovações para trazer **maior produtividade** ao laboratório e **crescimento sustentável**.



- + *Ampla portfolho*
- + *Baixo volume de amostra*
- + *Proteção descartável*
- + *Abastecimento contínuo*
- + *Último osímetro*
- + *Sem risco de contaminação cruzada*
- + *Conceito "ready"*



Sistema cobas® Liat®

O sistema **cobas® Liat®** é uma plataforma compacta e inovadora que realiza testes point of care (POC) por meio de PCR em tempo real em até 20 minutos, emitindo resultados de qualidade laboratorial.

O sistema **cobas® Liat®** pode ser alocado em salas de emergência de hospitais, laboratórios e clínicas para apoiar diagnósticos sensíveis ao tempo e as decisões de tratamento.

- Resultados entre 15 -20 minutos dependendo do ensaio
- Processo completo em apenas 3 etapas simples, incluindo interpretação automatizada dos resultados
- Design pequeno e compacto
- Não requer treinamento complexo, pode ser utilizado por qualquer profissional de saúde

Portfólio de testes

cobas® Influenza A/B & RSV (P/N: 8160104190/7402686190)

Número de registro: 10287411353

cobas® Influenza A/B (P/N: 7341890190/7402660190)

Número de registro: 10287411335

cobas® Strep A (P/N: 7341911190/7402678190)

Número de registro: 10287411345



Roche Diagnóstica Brasil Ltda. Atendimento ao Cliente: 0800 77 20 295 www.roche.com.br
Av. Engenheiro Billings, 1729, prédio 38 São Paulo – Brasil © 2019 Roche
Cód. MC-BR-00310 Abril/2019 cobas® Influenza A/B & RSV cobas® Influenza A/B Registro ANVISA n° 10287411353
cobas® Influenza A/B Registro ANVISA n° 10287411335
cobas® Strep A Registro ANVISA n° 10287411345





Sistemas de coagulação cobas t 511 e cobas t 711

Redefinindo a coagulação laboratorial

Os novos **cobas t 511** e **cobas t 711** completam o portfólio dedicado à parâmetros básicos e especializados de Coagulação Laboratorial da Roche Diagnóstica.

Indicados para laboratórios e hospitais de médio e alto volume, os equipamentos trazem o inovador conceito W.A.R.M. (Walk-Away Reagent Management), com reagentes em cassetes que são reconstituídos de maneira totalmente automatizada e pré-programada, de acordo com o tamanho da sua rotina.

Total conveniência para um fluxo de trabalho mais eficiente, com processos otimizados e seguros que possibilitam resultados mais rápidos para os pacientes.

Roche Diagnóstica Brasil Ltda.
Av. Engenheiro Billings, 1729, prédio 38 - São Paulo - Brasil © 2019
cobas t 511 - Reg. ANVISA 10287411338
cobas t 711 - Reg. ANVISA 10287411338
Abril/2019 - Cód. MC-BR-00306
0800 77 20 295 - www.roche.roche.com.br

cobas



Roche Soluções Moleculares

Portfólio completo para atender as necessidades do seu laboratório

A **Roche Soluções Moleculares** traz em seu portfólio Sistemas e Reagentes para:

- **Diagnóstico Molecular** (Virologia, Microbiologia, Saúde da Mulher, Oncologia, Testes Desenvolvidos pelos Laboratórios, Banco de Sangue)
- **Diagnóstico em Tecidos** (Coloração H&E, Imunohistoquímica, Imunofluorescência e Patologia Digital)
- **Sequenciamento** (Painéis para Oncologia, Doenças Hereditárias, Cardiologia, Soluções para Biópsia Líquida, Teste Pré-Natal Não-Invasivo - NIPT)

Nossos produtos trazem inovação científica em aplicações práticas, personalizadas e integradas.



*Revolucionando a ciência.
Transformando vidas.*

O que as instituições de saúde esperam com investimentos em tecnologia

Nós, da Shift, temos o objetivo de promover a melhoria dos serviços de saúde e bem-estar das pessoas. Para isso, identificamos no mercado quatro grandes pilares para gerar valor por meio de nossos produtos, que impulsionam resultados ao setor de medicina diagnóstica no Brasil e na América Latina. São eles: Gestão (tomada de decisão assertiva), Qualidade, Eficiência Operacional e Experiência do Paciente. Esses pilares são a base para direcionarmos as nossas ações e entregas ao mercado, apoiando decisões estratégicas para o negócio.

Para desenvolvermos esses atribu

tos de valor, baseamo-nos em um conjunto de ações que trazem um melhor resultado financeiro à gestão laboratorial, redução de desperdícios e aumento na produtividade.

A ideia é ajudarmos o laboratório a utilizar da melhor forma os recursos da empresa, tornando processos, fluxos e demais atividades cada vez mais eficientes e capazes de gerar o desempenho desejado. Quanto maior a eficiência operacional, maior o retorno financeiro para a organização, a sustentabilidade de resultados a longo prazo e, principalmente, a melhor experiência do paciente.

A experiência do paciente

Para proporcionarmos uma melhor experiência ao paciente durante toda a sua jornada no laboratório, desenvolvemos o Onlife. Esta plataforma o conecta em tempo real com o laboratório, desde o pré-agendamento de exames até a consulta de resultados. Além dessas ações, disponibilizamos o acesso a todo o seu histórico de atendimento no laboratório, visualização de resultados, entre outras ações.

Conectado aos pilares da Shift e com o objetivo de impulsionar os resultados dos laboratórios, o aplicativo é totalmente integrado ao Shift LIS



Desse modo, todas as informações sobre o paciente e os exames que ele realizou são sincronizadas. Isso faz com que a equipe do laboratório ganhe tempo, uma vez que não é preciso redigitá-las.

A integração também acontece no envio de comunicados ao paciente – as notificações através do Onlife são automáticas após o lançamento das informações no Shift LIS, o que potencializa e agiliza a comunicação com os pacientes.

Outra forma de integração envolve

o pré-agendamento. Todas as informações já são disponibilizadas de forma estruturada dentro do Shift LIS e, à medida que vão sendo confirmadas, e os agendamentos realizados, o paciente recebe notificações no aplicativo.

O Onlife também fornece feedbacks dos pacientes, por meio de uma pesquisa de satisfação. Através da plataforma, os pacientes avaliam toda a sua experiência com o serviço prestado. Essa é uma importante ferramenta para o laboratório, pois apoia em sua gestão e engaja o paciente a colaborar para um melhor atendimento.

Inovação em ferramentas de gestão

A gestão de dados é um de nossos pilares fundamentais para entregarmos valor ao mercado de medicina diagnóstica. Trata-se de todo o procedimento de coleta, validação, armazenamento e garantia da segurança dos dados com o intuito de que eles sejam processados e transformados em informações para a tomada de decisão.

Em um laboratório de análises clínicas, esse procedimento envolve diversas etapas e é essencial para garantir a rastreabilidade de todos os processos – do cadastro inicial do paciente, passando pelos estágios de identificação, classificação, conferência da qualidade, armazenamento, controle de acesso e análise, até chegar ao resultado final e à governança desses dados e transformação em indicadores.

Para ajudarmos nessa questão, o Business Intelligence (BI) auxilia na transformação de dados brutos em informações válidas para o negócio. Tais informações podem ser traduzidas na forma de indicadores, que são capazes de medir a eficiência de processos internos das empresas e identificar se eles estão ou não registrando o desempenho desejado pela organização. Dessa forma, a solução faz com que os laboratórios possam melhorar a eficiência operacional e as atividades burocráticas, no que se refere à montagem de indicadores. Assim, o trabalho do gestor deixa de ser operacional e se torna mais estratégico, gerando um ciclo de melhoria contínua para o negócio.

Nosso BI é capaz de gerar mais de 40 indicadores alinhados com o mercado e harmonizados com os principais programas de controle de indicadores, como Controllab e IFCC 2016. Cada indicador com múltiplas formas de visualização e diversos filtros gera mais de 900 combinações.

Entre seus principais benefícios estão a facilidade na elaboração e interpretação de gráficos, na análise de metas, otimizando a tomada de



decisões, maior confiabilidade dos dados, com integração ao LIS, além de poder ser acessado em diversos dispositivos.

No caso da gestão de laboratórios, para utilizar o Shift BI de maneira estratégica, o primeiro passo é criar uma cultura para a utilização dos indicadores por todos os setores.

Hoje, a comunidade de clientes Shift conta com um serviço de consultoria que apoia e acompanha o laboratório desde o processo de definição de indicadores e estratégia de acompanhamento mensal até à análise desses dados e implementação de projetos para melhoria contínua. Ao longo do processo são também estudadas as melhores formas de compartilhamento e divulgação desses indicadores, promovendo um alinhamento das equipes com metas e estratégia do laboratório e também maior engajamento com resultados e performance da organização.

A tecnologia a favor dos negócios e da vida

A tecnologia cada vez mais permeia na estratégia das empresas, avança resultados e apoia na tomada de decisões baseadas na maior confiabilidade das informações. Utilizada a favor do negócio, traz inovação e valor percebido pelo cliente e pelo paciente.

Sabemos que a transformação digital é um caminho sem volta e para que possamos acompanhar essa jornada é preciso estarmos prepara-

dos com um novo “mindset”, compreendendo que é impossível separar estratégia dos negócios da inovação e a tecnologia da centralidade humana. A tecnologia deve ser usada para alavancar o potencial das organizações, trazendo velocidade, capilaridade, empoderamento e autonomia, mas sempre dentro do propósito de servir o ser humano.

A tecnologia tornou o paciente mais empoderado e conectado, buscando mais praticidade, autonomia e agilidade em todos os serviços. E por meio de suas preferências e sua experiência no laboratório conseguimos oferecer serviços de qualidade para colocá-lo sempre no centro desse cuidado.

Nós, da Shift, nascemos para ajudar o mercado de medicina diagnóstica a acompanhar esse processo de inovação, que vai além da tecnologia, trabalhando para, em conjunto com clientes, parceiros, governos e entidades, agregar mais valor a toda a cadeia da saúde.



+55 17 2136 1555
www.shift.com.br
comercial@shift.com.br

Shift

Tecnologia que pulsa

mais de
25 anos
de história

Fundada em **1992** e especializada em soluções em **tecnologia da informação para medicina diagnóstica**, a Shift é responsável por uma fatia considerável dos exames realizados no Brasil – **15%** de todas as análises clínicas feitas no País são processadas pelas soluções desenvolvidas pela **Shift**.

A Shift processa **por ano** através de suas soluções mais de

250 milhões de exames

de um **total** de mais de

35 milhões de atendimento

espalhados por

22 estados brasileiros

A esses números **incluem-se** as operações na **Argentina** e no **Uruguai** – nos **países vizinhos**, mais de

4,5 milhões de análises clínicas

são processadas **por ano**.



A Academia Shift se destaca como uma **frente estratégica de gestão do conhecimento** e contribui para o melhor desempenho de clientes e colaboradores. **Acelera o processo de implantação** das soluções, melhora a usabilidade do sistema e a qualidade do suporte aos clientes por meio de treinamentos, documentação técnica, manuais e vídeos tutoriais. Para **apoiar a utilização das soluções Shift** no dia a dia, existe ainda o **Help Online**, uma ferramenta que permite fácil acesso a informações detalhadas sobre como navegar pelos **produtos, módulos e funcionalidades**.

Disseminar conhecimento faz parte do Jeito Shift de Ser!

Shift
Tecnologia que pulsa

+55 17 2136 1555
www.shift.com.br
comercial@shift.com.br

Gestão, Qualidade, Eficiência Operacional e Experiência do Paciente são **pilares que direcionam as ações e entregas da Shift** ao mercado da medicina diagnóstica, visando **apoiar decisões estratégicas** para o negócio. Quanto maior a eficiência operacional, mais **assertivas** são as tomadas de decisão, maior o **retorno financeiro** para a organização, a sustentabilidade de resultados a longo prazo e, principalmente, a **melhor experiência do paciente**.

São cerca de **160 colaboradores**, de analistas de negócios a desenvolvedores, biomédicos e consultores. Juntos, formam a **equipe multidisciplinar da Shift** responsável por criar e administrar os sistemas de informação que **melhoram a inteligência** dos processos dos laboratórios, ajudando a tornar os fluxos e atividades cada vez mais eficientes e capazes de gerar o **desempenho desejado**. Atendemos a uma expressiva cartela de clientes, dos quais **80% possuem ao menos uma certificação de qualidade**, reflexo do perfil de exigência do grupo de laboratórios que contam com nossas soluções.

”

“Desenvolvemos nossas soluções pensando em como a tecnologia pode alavancar a saúde empresarial dos nossos clientes e a assistência ao bem-estar e saúde das pessoas. Esse é um exercício diário, onde investimos continuamente na qualidade do nosso trabalho.”

Marcelo Lorencin
CEO e fundador da Shift



Shift

Mercado de Análises Clínicas, Imagem, Anatomia Patológica e Imunização

Fruto de mais de **25 anos de experiência**, o Shift LIS é um sistema de informação que possibilita a **gestão completa e inteligente** de laboratórios clínicos, com **segurança e rastreabilidade** de processos, do pré ao pós analítico, e gestão do fluxo de faturamento.

Aumente a **produtividade, qualidade e eficiência de processos** com a Shift

● **Eficiência Operacional**

Tenha um sistema de gestão integrado e garanta ao laboratório as melhores práticas de mercado, inteligência de processos e rastreabilidade. Aumente a sua produtividade, qualidade e conformidade para a conquista das principais creditações do setor da medicina diagnóstica.

● **Gestão de Atendimento**

Agilidade no atendimento de pacientes que otimiza a logística de chamada, possibilitando saber a eficiência e indicadores de cada etapa do atendimento.

● **Inteligência de Negócios**

Transformação de dados em informações estratégicas com clareza e praticidade, sob a forma de indicadores e estatísticas, fundamentais para decisões estratégicas.

● **Gestão Financeira**

Gerenciamento completo da rotina administrativa do laboratório, desde o setor de compras e estoque à gestão de custos e movimentações financeiras.

● **Automação**

Interfaceamento do Shift LIS com os equipamentos do laboratório, garantindo rapidez e segurança nas análises e resultados de exames.

● **Integração**

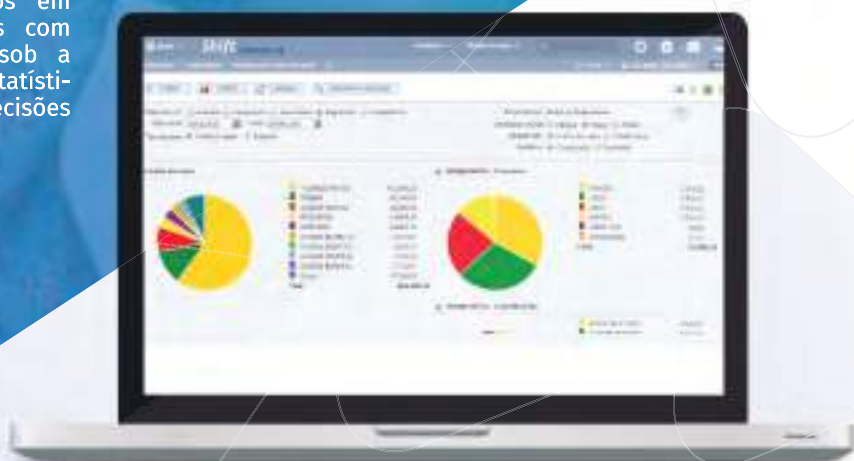
Troca de informações seguras entre o Shift LIS e sistemas de laboratórios de apoio, hospitais, operadoras, NFe, entre outros.

● **Radiologia**

Gestão completa de processos de agendamento e realização de exames, até à entrega de resultados, com segurança e rastreabilidade do pré ao pós-analítico.

● **Aplicativo Onlife**

Disponível para download para IOS e Android, o Onlife foi desenvolvido para trazer ainda mais conexão entre laboratórios e seus pacientes.





Shift LIS

Tecnologia
a favor
da gestão

Eficiência na
operação
fornecendo o
melhor
atendimento aos
pacientes, com
alta performance
na produção.

Aumenta a produtividade e
orienta o fluxo de trabalho

Agilidade no atendimento aos
pacientes

Rastreabilidade completa de
todos os processos

Reduz o tempo de entrega de
resultados e fideliza médicos
e pacientes

Escalabilidade do negócio em
diferentes cenários através de
uma plataforma única

Paperless: automatiza
processos manuais e
diminui o consumo de papel

Integração entre sistemas e
interface de equipamentos

Dados em **cloud** e
plataforma totalmente web,
intuitiva e amigável

Gestão por indicadores
integração com Shift B.I.
para análise de informações
que suportam a tomada de
decisão

 **Shift**
Tecnologia que pulsa

+55 17 2136 1555
www.shift.com.br
comercial@shift.com.br

Shift B.I.

Inovação e agilidade no controle de indicadores de negócio



Uma ferramenta fundamental para decisões estratégicas.



Harmonização com os programas de indicadores da Controllab e da IFCC 2016.



Fidedignidade dos dados, com integração ao LIS que anula intervenção manual e input de dados.



Unificação e acompanhamento periódico de indicadores que facilita e agiliza a análise de metas e otimiza a tomada de decisões.



Melhor experiência do usuário com uma plataforma mais intuitiva e processamento de dados mais rápido.



Os indicadores são exibidos em diferentes gráficos com possibilidade de visualização em diversos parâmetros



Dashboards para resumo e análise de indicadores pré-definidos ou personalizados

 **Shift**
Tecnologia que pulsa

+55 17 2136 1555
www.shift.com.br
comercial@shift.com.br

Saúde na palma da sua mão.

Mais comodidade e agilidade para a realização dos seus exames e consulta de resultados.

Baixe grátis nosso aplicativo.



powered by

 **Shift**

+55 17 2136 1555
www.shift.com.br
comercial@shift.com.br

MENOS MICROSCÓPIO,

UN-3000™

Sistema de automatização da urinálise

Automação na rotina de urinálise para um novo nível de padronização e eficiência do fluxo de trabalho.



Nos dias de hoje, mesmo os laboratórios de urinálise mais avançados não tem um processo otimizado e automatizado. Os resultados de análises realizadas somente por imagem requerem revisão e interpretação em todas as amostras testadas. A citometria de fluxo fluorescente, disponível nos analisadores UF-5000, é uma ferramenta de triagem altamente eficaz e permite que somente sejam revisadas as amostras realmente alteradas, liberando as normais automaticamente através dos critérios do laboratório. Ao combinar citometria de fluxo com análise digital de imagens e a análise química da urina, a Sysmex oferece um processo altamente otimizado, padronizado, confiável e preciso para a análise dos sedimentos urinários. Configurações flexíveis de regras definidas pelo usuário, gerenciamento da rotina e tecnologias inovadoras fazem com que o seu laboratório atinja novos níveis de controle, garantia de qualidade e eficiência além da redução dos procedimentos manuais.

Saiba mais em www.sysmex-unseries.com

MAIS QUALIDADE.

- **UF-5000 - Analisador de partículas de urina totalmente automatizado.**
Diminui as revisões manuais através da triagem de amostras.
- **UD-10 - Dispositivo de imagem digital das partículas de urina.**
Câmera digital de alta qualidade que fornece imagens detalhadas de partículas de urina.

- **UC-3500 - Analisador de química de urina totalmente automatizado.**

Triagem, além dos parâmetros habituais, em distúrbios renais que possibilita a análise direta da creatinina e albumina e a relação proteína/ creatinina e albumina/ creatinina.



Inovações em Urinálise

Novas possibilidades proporcionadas pelos analisadores de partículas de urina

Pontos-chave na utilização de Analisadores de elementos figurados na urina

Cada laboratório clínico segue sua própria lógica ao decidir como implementar analisadores automatizados para análise de urina, acredito. Por exemplo, todas as amostras para as quais a microscopia de sedimento de urina é solicitada podem ser testadas primeiro usando um analisador aonde somente amostras positivas em exames de tiras serão submetidas a testes por esse analisador, ou todas as amostras provenientes de departamentos de urologia examinadas por microscopia manual já que os analisadores podem não notar cânceres. Neste contexto, a falta de sinais clinicamente importantes iria tornar-se menos frequente à medida que estabelecemos condições mais rigorosas para a implementação de analisadores. No entanto, isso reduziria a economia de mão de obra resultante do uso de analisadores automatizados. Aqui, a adequação da lógica usada para implementar analisadores se torna uma consideração importante.

O Kyorin University Hospital estabeleceu algumas condições para revisão manual, como a verificação de valores de testes anteriores (21 condições), resultados anormais de tiras de teste (7 condições) e dados de UF (30 condições). Neste sentido, há um relato de que amostras de urina de mulheres necessitam de revisão com mais frequência do que as de homens em verificações de dados do UF sobre erro do instrumento, eritrócitos, leucócitos, células redondas pequenas (SRC) e células epiteliais (EC) (Masayoshi Yoneyama: Rinsho Byori Review, Special Issue (Tokushu) No. 140: 150-155). A contaminação da vagina é considerada uma das razões para essa diferença de gênero nos resultados obtidos pelos analisadores. É possível que os resultados da medição fossem diferentes se as amostras fossem de jato de urina para ambos os sexos. Até para o mesmo paciente, os resultados da medição diferem entre o primeiro fluxo e o jato de urina. O primeiro fluxo de urina

tem mais elementos figurados do que o jato de urina. Isso coloca uma carga maior sobre os tecnólogos que fazem a microscopia manual, o que, por sua vez, aumenta a chance de erros como o de supervisão. Tais diferenças que surgem do sexo do paciente ou ainda se a amostra é coletada do primeiro fluxo ou do jato médio de urina podem ser vistas até mesmo nos resultados de analisadores automatizados.

Quando comparamos, em nosso laboratório, os resultados da análise da urina do primeiro fluxo, do jato médio de urina e da amostra de urina após o uso de assepsia com água morna, constatamos que a taxa de revisão após a análise pelo analisador foi menor no jato médio de urina e nas amostras coletadas após a lavagem com água morna. Portanto, acredito que a precisão dos testes pelos analisadores melhoraria se os pacientes fossem devidamente instruídos por meio de cartazes com a mensagem “Por favor, leve apenas jato médio de urina para urinálise” exibida em hospitais, além de aplicar a lógica apropriada para implementar analisadores.

Capacidade do UF-5000 de detectar células atípicas

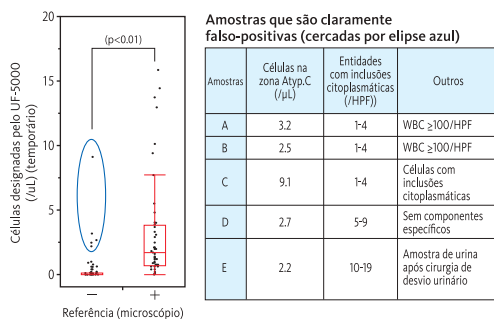
Durante o período de junho de 2008 a maio de 2011, analisamos em nosso laboratório a urina de 44 pacientes diagnosticados pelo Departamento de Urologia do hospital com probabilidade de terem tumores do trato urinário. Destes, células atípicas foram detectadas e tumores do trato urinário diagnosticados clinicamente em 41 casos. Os 3 casos restantes foram inconclusivos. Dos 44 pacientes, 33 (75%) foram considerados portadores de hematúria e os 11 restantes (25%) foram negativos para hematúria. Com base nesses resultados, levantamos a questão da “inadequação da triagem de hematúria isolada para detecção precoce de tumores do trato urinário”.

O Analisador de Partículas de Urina Totalmente Automatizado UF-5000, lançado em 2015, é capaz de classificar células epiteliais com maiores detalhes devido ao uso da tecnologia de detecção de conteúdo de ácidos nucleicos. Células atípicas, principalmente aquelas com conteúdo

anormalmente alto de ácido nucleico para o tamanho de suas células, são contadas como Atp.C (um parâmetro de pesquisa) pelo UF-5000. Portanto, nosso laboratório avaliou a capacidade de detecção de células atípicas do UF-5000 em um projeto de pesquisa financiado pela Sysmex durante março de 2015 a março de 2016. A Fig 1 apresenta os resultados das medições feitas por esse analisador em amostras que incluíram 63 com células atípicas avaliadas por microscopia de sedimento urinário. As contagens de Atp.C obtidas pelo UF-5000 mostraram diferença significativa entre os grupos de amostras negativas e positivas para as células atípicas, conforme determinado por microscopia de sedimento. As representações gráficas dentro da elipse azul no gráfico representam amostras falso-positivas. Uma característica comum dessas amostras foi que a microscopia de sedimento detectou algumas células com inclusões citoplasmáticas, que poderia ser responsável pelo resultado falso-positivo. Acredita-se também que células infectadas com vírus que ocorrem após o transplante renal sejam contadas como Atp.C. Para o nosso propósito, é suficiente que o analisador possa identificar amostras em que a presença de células cancerígenas esteja indicada, mesmo que o tipo de células cancerígenas não seja especificamente identificado. Os resultados da análise do UF-5000 contribuíram para tornar o fluxo de trabalho da urinalise mais eficiente, uma vez que pode nos indicar casos que exijam testes mais detalhados. Na etapa seguinte, realizamos a análise ROC para examinar o desempenho de detecção de Atp.C do analisador, designando amostras com <1 células atípicas/WF em microscopia de sedimento urinário como “positivas” (n = 63) e aquelas com <1/WF como “negativas” (n = 150).

Fig 1

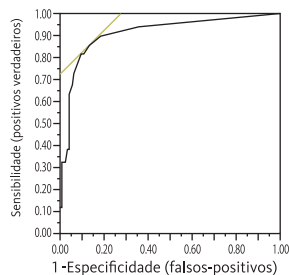
Distribuição de amostras de acordo com a contagem na zona Atp.C e avaliação da presença de células atípicas



A área sob a curva (AUC) foi de 0,89, o que sugere que o UF-5000 apresentou uma alta capacidade de prever os resultados da análise microscópica de células atípicas. Além disso, quando o valor de corte foi estabelecido em 0,5/µL para a contagem medida por UF-5000, a sensibilidade foi de 81,0% e a especificidade foi de 88,0% (Fig 2).

Fig 2

Desempenho de detecção Atp.C: Análise de ROC



	Negativo por microscopia de sedimento de urina	Positivo por microscopia de sedimento de urina
Negativo por UF-5000	132	12
Positivo por UF-5000	18	51

Sensibilidade 81,0%
Especificidade 88,0%

Novas possibilidades em urinalise oferecidas por dados de múltiplas fontes .

Geralmente se diz que “a análise de sedimento urinário é essencial”. O Dispositivo de Imagem de Partículas de Urina Totalmente Automatizado UD-10 para elementos formados na urina surgiu no mercado em 2016. O UD-10 é capaz de capturar e exibir automaticamente imagens de amostras marcadas para análise microscópica de acordo com as regras de revisão, com base nos resultados da tira de teste de urina e análise do UF-5000. Agora, tornou-se possível realizar uma implementação muito eficiente de analisadores, em que as imagens do UD-10 são examinadas juntamente com os dados de análise e gráficos de dispersão do UF-5000 e, finalmente, o exame de sedimentos de urina é utilizado apenas para as amostras que realmente o requerem e para elementos que precisam de exame detalhado. É essencial ter o Sistema de Gerenciamento de Informações da Área de Trabalho de Urinalise U-WAM para visualizar as imagens do UD-10 junto com os dados do UF-5000. O U-WAM é um sistema que pode gerenciar centralmente os resultados de medições feitas com tiras de teste de urina, UF-5000 e UD-10. Com esse sistema, é possível definir as regras de revisão e outros parâmetros de acordo com a forma como o analisador deve ser usado em seu laboratório. Com essa configuração, é possível verificar, em curto espaço de tempo, a prevalência junto com os

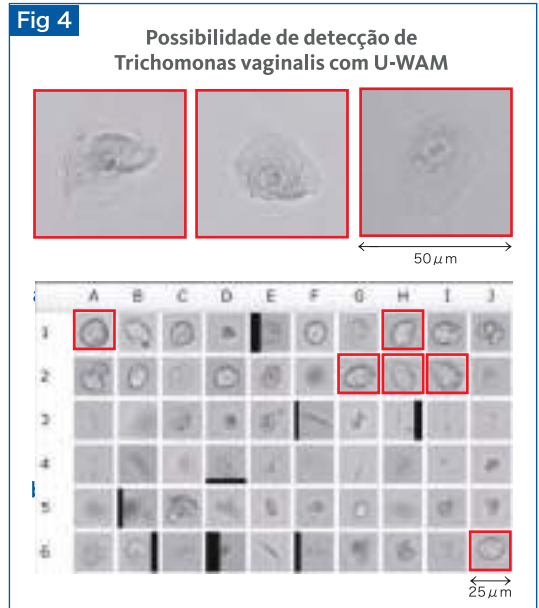
tamanhos das células em questão em todo o quadro (Fig 3).



Essa funcionalidade contribuiria significativamente para melhorar a precisão do exame de urina e a eficiência de seu fluxo de trabalho. Eu sinto que os usuários do UF-1000i não têm utilizado, de forma significativa, as contagens de EC e SRC obtidas pelo analisador. Os valores de medição próxima de EC e SRC sugerem que a amostra requer microscopia de sedimento de urina. O UF-5000, por outro lado, pode classificar essas pequenas células epiteliais em maior detalhe. Portanto, uma maneira adequada de implementar o analisador seria cruzar as imagens do UD-10 com os resultados da análise do UF-5000 e ir para a microscopia de sedimento, se necessário.

Até agora, acreditava-se que era impossível detectar *Trichomonas vaginalis*, o parasita causador da doença sexualmente transmissível tricomoníase vaginal, usando um analisador automatizado. No entanto, pode ser possível detectar o parasita com um sistema de detecção que compreenda UF-5000, UD-10 e U-WAM. Com o sistema U-WAM, podemos ver imagens de células epiteliais com uma área clara em torno do núcleo (halo nuclear) (Fig 4a). Se prestarmos atenção a uma categoria celular ligeiramente menor, podemos notar certas células ovais com um apêndice semelhante a uma cauda (Fig 4b). São, de fato, os *Trichomonas vaginalis*. Desta maneira, provavelmente podemos detectar esse parasita combinando os dados do UF-5000 com as imagens do UD-10 por meio do sistema U-WAM, assim como pode ser feito por microscopia de sedimento urinário. Em breve, estaremos entrando em uma era em que contamos com analisadores automatizados para analisar todos os elementos, exceto alguns que exigem exame microscópico do sedimento urinário. Essa tendência de automação certamente continua, acredito. É muito importante

usar analisadores para o exame de urina de tal maneira que a microscopia de sedimento e a análise automatizada de partículas por analisadores se complementem.



Créditos:



Kenichi Shukuya

Tecnólogo Médico Assistente, Unidade I, Departamento de Laboratório Clínico, Hospital da Universidade de Tóquio

Inovações em Hematologia

Parâmetro Indicador de Sepsis fornecido pelos analisadores hematológicos automatizados da Sysmex: agilizando o diagnóstico e a terapêutica para pacientes em estado crítico

A sepsis é uma síndrome caracterizada por anormalidade fisiológicas, patológicas e bioquímicas induzidas pela infecção. É definida como uma disfunção dos órgãos causada por uma resposta descontrolada do hospedeiro à infecção e que coloca em risco a vida do paciente.

É a principal causa de morte e estima-se que em todo o mundo 30 milhões de pessoas são afetadas pela sepsis por ano. São achados clínicos gerais: febre, hipotensão, taquicardia, aumento do tempo de enchimento capilar, taquipneia, dispneia, agitação, confusão mental, oligúria, desconforto abdominal, icterícia e outros. Os principais focos de infecção são os tratos respiratório e urinário e acometimentos abdominais.

O choque séptico é um subtipo de sepsis em que as anormalidade circulatórias e celulares/metabólicas são suficientemente relevantes para aumentar substancialmente a mortalidade. Tem como característica a presença de uma hipotensão persistente que requer o uso de vasopressores para manter a pressão arterial média ≥ 65 mmHg, além de nível de lactato sérico > 2 mmol/L. A mortalidade nesses casos é superior a 40%.

A SIRS (Síndrome da resposta sistêmica aguda), tem sido utilizada para identificar a sepsis. As alterações nas contagens de leucócitos, temperatura e ritmo cardíaco sinalizam para a inflamação, a resposta do hospedeiro a um perigo, como uma infecção ou outros ataques.

SIRS

2 ou mais desses critérios devem estar presentes:

Temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$

Batimentos cardíacos $> 90/\text{min}$

Ritmo respiratório $> 20/\text{min}$ ou $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg.

Leucócitos $> 12000/\text{mm}^3$ ou $< 4000/\text{mm}^3$ ou formas imaturas $> 10\%$

Entretanto, de acordo com a recente revisão sobre Sepsis, os critérios da SIRS não indicam necessariamente um resposta descontrolada, ou de ameaça à vida. Podem estar presentes em muitos pacientes hospitalizados incluindo aqueles que não vão desenvolver infecção.

Apesar de se tratar de um quadro clínico bastante grave, não existe um teste diagnóstico padrão para a sepsis. Sinais clínicos e testes laboratoriais são usados para identificar o patógeno e as repercussões orgânicas da sepsis. Alguns testes levam horas ou mesmo dias para fornecerem os resultados, num quadro em que o tempo para a definição de um tratamento adequado é fundamental. Sabe-se que a detecção precoce dessa condição é determinante na evolução e prognóstico do paciente.

Assim, vários biomarcadores são continuamente propostos como indicadores de um quadro de sepsis, de preferência que tenham boas sensibilidade e especificidade, e que possam fornecer resultados em um curto espaço de tempo.

Marcadores inflamatórios comumente utilizados:

1. Proteína C-reativa (PC-R): reagente de fase aguda que aumenta rapidamente durante a infecção, inflamação e trauma. É secretada pelo fígado em resposta a uma infecção bacteriana. É sintetizada dentro de 4 a 6 horas após o dano tecidual ou inflamação e dobra a cada 8 horas, com pico após 36 horas. Está elevada em condições não-infecciosas como grandes cirurgias, choque cardiogênico e grandes traumas.

2. IL-6: citocina pro-inflamatória detectável nas fases precoces da infecção, produzida por células da resposta imune inata. Estimula a produção de PC-R e fibrinogênio pelo fígado, particularmente durante a infecção bacteriana. Seus níveis podem ser mais elevados do que a PC-R nos estágios iniciais da doença. Na sepsis é também produzida por células do endotélio e participa do recrutamento dos leucócitos para os órgãos.

3. WBC total e diferencial: na maior parte dos casos ocorre uma leucocitose, com neutrofilia e aumento de formas imaturas, embora leucopenia não descarte a possibilidade de sepsis.

4. LBP: proteína ligada ao polissacáride. É produzida pela estimulação da IL-6. É um componente importante da resposta inflamatória à infecções bacterianas, formando complexos com os lipopolissacárides (LPS) de bactérias Gram-. Então monócitos e macrófagos são ativados, resultando na produção de citocinas pro-inflamatórias. Altas concentrações de LBP estão relacionadas com a gravidade da infecção, mas não diferenciam SIRS de sepsis

5. Procalcitonina: tem alto valor preditivo negativo (99%), e é mais usada para afastar a possibilidade de sepsis. É um precursor da calcitonina e é liberada por todos os tecidos em resposta a uma infecção bacteriana. Secretada após 4hs do estímulo, tem seu pico em 8 horas. Pode aumentar 1000 vezes após a infecção bacteriana invasiva.

Participação dos neutrófilos no processo inflamatório/infecioso e sepsis

Os neutrófilos são as células de primeira linha de defesa na resposta imune inata, assim como os monócitos, macrófagos e os linfócitos “natural Killer”. Os neutrófilos tem a capacidade de capturar e destruir os microrganismos invasores pela fagocitose. No espaço intracelular, degradam o invasor ao liberarem o conteúdo de seus grânulos. Adicionalmente formam redes de material nuclear no espaço extracelular (NETs) após imobilizarem os patógenos. Além disso são mediadores do processo de inflamação, produzem diversas citocinas e outros fatores inflamatórios que regulam as respostas inflamatória e imune. São produzidas cerca de 10^{11} células / dia pela medula óssea, que após alcançarem a circulação migram para os tecidos, exercem sua função e finalmente são eliminadas pelos macrófagos, em poucos dias. A vida média do neutrófilo na circulação é de 6 a 12 horas.

Neutrófilos ativados apresentam alterações morfológicas como: 1. as granações tóxicas, representadas por uma alta densidade na coloração e numerosos grânulos grosseiros no citoplasma; 2. vacúolos citoplasmáticos indicativos da atividade fagocítica; 3. corpúsculos de Döhle, que são estruturas azuladas e pálidas constituídas de ribossomas e retículo

endoplasmático. Essas alterações devem ser relatadas no hemograma porque são indicativas de ativação do neutrófilo. Eventualmente podem ser observados os microrganismos invasores no interior das células (**Figura 1**)

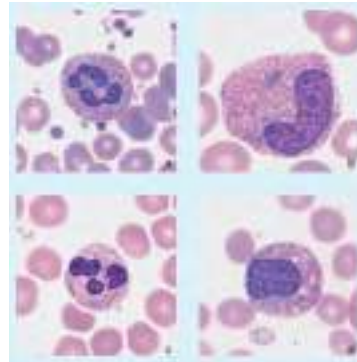


Figura 1: alterações morfológicas dos neutrófilos ativados.
a) granações tóxicas;
b) corpúsculos de Döhle;
c) bastonetes Gram - intracelulares;
d) vacuolização citoplasmática.

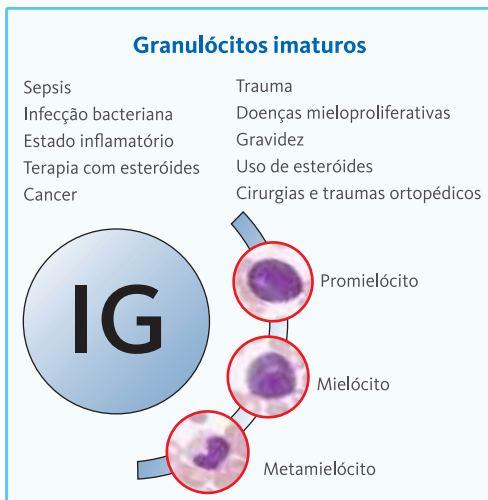
O neutrófilo na sepsis:

Durante o processo da sepsis, os neutrófilos tem sua sobrevivência aumentada, devido aos maiores níveis de proteínas antiapoptóticas. A migração dos neutrófilos ao local infectado acontece em 4 fases: a primeira é a mobilização e liberação das células da medula; a segunda compreende a marginalização e rolamento das células no endotélio dos vasos; a seguir ocorre a aderência das células e finalmente a transmigração, que seria a passagem das células pelos microporos do endotélio, o que permite que os neutrófilos alcancem o local da infecção. Na sepsis, o processo de migração está prejudicado, impedindo que os neutrófilos alcancem o local infectado adequadamente. As células ficam mais rígidas e com menor deformabilidade devido à ação de produtos bacterianos e citocinas proinflamatórias, levando a uma maior marginalização, menores deformabilidade e rolamento, com conseqüente sequestro das células no compartimento vascular. Com isso, ocorrem a neutrofilia e a possibilidade de oclusão vascular no leito capilar, resultando em isquemia dos tecidos e disfunção dos órgãos, em especial os pulmões e fígado. Por outro lado, a liberação de citocinas proinflamatórias como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-17, além de produtos bacterianos, aumentam os níveis de G-CSF, o que promove a geração e liberação de neutrófilos maduros e imaturos pela medula óssea, contribuindo para a neutrofilia e aumento de granulócitos imaturos na circulação. Funcionalmente, os neutrófilos também sofrem alterações, com menor atividade antimicrobiana, menor reconhecimento do patógeno invasor e componentes microbianos, prejudicando a

sinalização para liberação de citocinas inflamatórias e quimiocinas, a geração de radicais de oxigênio e a formação das NETs.

A ativa participação dos neutrófilos no início do processo infeccioso, fundamenta a utilização dos parâmetros relacionados com os leucócitos, em especial os neutrófilos circulantes, como potenciais indicadores do acometimento da sepsis, com a vantagem de serem obtidos facilmente ao se realizar um hemograma de rotina. A relação entre a infecção aguda, contagem de leucócitos, neutrófilos e aumento de granulócitos imaturos é reconhecida há muito tempo. A determinação da contagem de bastonetes foi muito utilizada como indicativa do processo agudo e até hoje muitos clínicos confiam nessa medida para tomada de decisões frente ao quadro clínico do paciente. Entretanto, já foi demonstrado por inúmeros estudos, que a contagem de bastonetes é bastante imprecisa, devido a limitações técnicas como alto coeficiente de variação nas contagens intra e inter observadores, falta de consenso na identificação da célula e nos valores de referência. Mais relevantes são as controvérsias clínicas quanto à eficiência da contagem de bastonetes como indicativa ou preditiva de infecção.

As células da série granulocítica anteriores aos bastonetes (metamielócitos, mielócitos, promielócitos e mieloblastos) são células exclusivas da medula óssea. Portanto, o aparecimento de qualquer uma delas, independente do número, representa o chamado “desvio à esquerda”, mais comumente relacionado a condições reacionais como infecções, inflamações, danos teciduais, neoplasias, mas também presente em condições fisiológicas, como na gravidez.



Os analisadores hematológicos Sysmex® Série-XN contam com uma tecnologia que possibilita a detecção e contagem bastante precisa dos granulócitos imaturos (IG). Esses analisadores utilizam citometria de fluxo fluorescente e um algoritmo próprio no seu software que gera uma contagem de IG acurada e reproduzível, que inclui metamielócitos, mielócitos e promielócitos. A separação desses três tipos celulares da população de neutrófilos maduros baseia-se na maior emissão de fluorescência devido à maior quantidade de DNA e RNA nas células mais imaturas. A mensuração é rápida e precisa e é reportada em porcentagem e em números absolutos, como parte do resultado da contagem diferencial automática.

A superioridade da contagem de IG na indicação de quadros infecciosos em relação aos bastonetes tem sido demonstrada há muito tempo, tanto em pacientes adultos como em crianças. De especial importância é a detecção dos IGs nos casos suspeitos ou comprovados de sepsis. Como já comentado, o diagnóstico precoce da sepsis é fundamental e pode determinar a possibilidade ou não de resolução do quadro. Estudos tem demonstrado a eficiência da contagem de IG na discriminação entre SIRS e sepsis, com melhor desempenho do que marcadores convencionais de sepsis, como PC-R, LBP e IL-6. Nierhaus et al. (2013) acompanharam por 21 dias 70 pacientes na UTI e avaliaram o desempenho do IG e de outros marcadores de sepsis, na identificação dos pacientes com infecção e como preditores de infecção. Os autores observaram que a contagem de IG discriminou pacientes com e sem infecção ($p < 0,0001$), com uma sensibilidade de 89,2% e especificidade de 74,5%, particularmente nas primeiras 48 horas após a SIRS, sendo um melhor marcador de infecção do que a PC-R, LBP e IL-6. Além disso o IG mostrou ter melhor valor preditivo positivo do que os outros marcadores nos primeiros 5 dias de internação.

Igualmente relevante foi o desempenho do IG em pacientes com sepsis e insuficiência hepática. Nesses pacientes o curso da sepsis é diferente e é marcado por uma resposta desordenada das citocinas, em que a resposta para fisiológica que normalmente seria benéfica no combate à infecção, pode se tornar um quadro inflamatório desproporcional e deletério. Além disso, marcadores mais convencionais como a PC-R tem seus valores reduzidos no paciente com insuficiência hepática, não acompanhando o score SOFA de gravidade da doença. Um estudo de Buoro et al (2015), mostrou a superioridade de parâmetros

hematológicos obtidos no analisador Sysmex XN-9000 referentes à contagem de leucócitos, neutrófilos e granulócitos imaturos, que foram significativamente superiores nos indivíduos com sepsis e choque séptico quando comparados com os não sépticos.

Mais recentemente foi avaliado o desempenho da contagem de IG na discriminação da SIRS e sepsis em pacientes no período pós-operatório de cirurgia cardíaca. É relativamente comum pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com *bypass* cardiopulmonar desenvolverem a SIRS. É importante distinguir a SIRS da sepsis nesses indivíduos, e os biomarcadores de rotina tem limitações no diagnóstico diferencial em pacientes cirúrgicos. Foram analisados 122 pacientes, sendo 44 com sepsis e 80 com SIRS. A % de IG foi significativamente superior ($p < 0,001$) nos pacientes com sepsis (mediana 2,1% interquartil 1,3-4,6) quando comparados com os com SIRS (mediana 1,3% interquartil 0,75-2). A % IG e a Procalcitonina tiveram desempenho semelhante na diferenciação entre os dois grupos. No entanto a combinação das duas medidas (%IG + Procalcitonina) mostrou melhor valor preditivo do que quando as medidas foram usadas isoladamente.

Devido ao bom desempenho do IG na detecção da sepsis, esse parâmetro foi incluído como um dos critérios diagnósticos da sepsis, segundo o “Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012”:

1. Leucocitose (leucócitos $> 12 \times 10^3/\mu\text{L}$)
2. Leucopenia (leucócitos $< 4,0 \times 10^3/\mu\text{L}$)
3. Contagem normal de leucócitos e granulócitos imaturos $> 10\%$.

Além da morfologia e da contagem das células: aspectos funcionais ou estruturais celulares podem ser medidos pelos analisadores Sysmex XN.

Os parâmetros descritos a seguir embora sejam “parâmetros de pesquisa” (não reportados nos resultados do hemograma), fornecem informações interessantes quanto ao grau de atividade das células e tem resultados promissores na detecção da sepsis, já descritos na literatura.

1) IMS: Infection Manager System

Mais uma inovação da automação em hematologia é a obtenção de dados referentes à funcionalidade

das células. Os analisadores hematológicos da Sysmex fornecem um novo algoritmo diagnóstico – IMS, que quantifica a ativação celular e a composição da membrana celular. A obtenção desse parâmetros baseia-se no fato que as células, quando ativadas, apresentam uma composição lipídica diferente em sua membrana e níveis aumentados de DNA/RNA intracelulares, que podem ser quantificados usando reagentes específicos e padrões distintos de fluorescência. Nos neutrófilos os parâmetros funcionais são:

NEUT-RI: neutrófilos na infecção mostram grande atividade citoplasmática e produzem citocinas ativamente $\rightarrow \uparrow$ intensidade de fluorescência $\rightarrow \uparrow$ Neut-RI (unidade FI-fluorescence intensity)

NEUT-GI: neutrófilos ativados apresentam maior granulosidade, mais densidade, mais complexidade $\rightarrow \uparrow$ Neut-GI (unidade SI- scatter intensity)

Durante a infecção bacteriana aguda: os primeiros parâmetros que indicam a ativação do neutrófilo na resposta imune inata são os NEUT-GI e NEUT-RI. Isso em geral é seguido por um aumento no número de neutrófilos circulantes. Primeiro são mobilizados os neutrófilos do pool marginal, depois do pool de reserva da medula e quando a infecção é grave mais células são necessárias, primeiro os bastonetes e depois os granulócitos imaturos (IG).

Park SH et al (2015) avaliaram os dois itens como biomarcadores de sepsis em 130 pacientes. O NE-SFL (ou NEUT-RI) e o NE-WY (largura de distribuição da fluorescência dos neutrófilos) mostraram um bom desempenho na detecção da sepsis, indicando a imaturidade ou ativação dos neutrófilos.

2) ICIS: Intensive Care Infection Score

Tratando-se de uma condição clínica tão complexa, com uma fisiopatogenia englobando tantas reações e sistemas, fica claro que um só parâmetro não é suficiente para a detecção da sepsis.

O ICIS é um índice que tem sido investigado nos analisadores da Sysmex e que combina 5 parâmetros que caracterizam a resposta imune inata:

1. NEUT-RI: intensidade média de fluorescência dos neutrófilos maduros. Reflete a atividade da célula

2. Delta He: é a diferença entre o conteúdo de Hemoglobina dos reticulócitos (Ret-He) e a das hemácias maduras (RBC-He). Baseia-se no fato

que monócitos e macrófagos ativados durante a infecção retem o ferro, diminuindo a sua disponibilidade para a síntese de hemoglobina nos eritrócitos mais jovens. A diferença [Ret-He – RBC-He] pode ser usada como indicador da ativação dos monócitos/macrófagos.

3. Contagem absoluta de neutrófilos circulantes

4. **AS-Lymph**: linfócitos que secretam anticorpos e que não são detectados normalmente na circulação; aparecem na fase aguda da resposta à infecção.

5. IG: granulócitos imaturos (**Figura 2**)

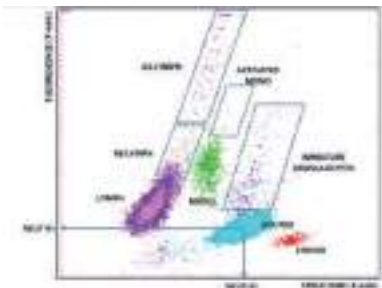


Figura 2: Parâmetros usados no ICIS, Sysmex XN-10 (Henriot et al, 2016)

De acordo com os valores obtidos em todos esses parâmetros é calculado um score que seria indicativo de infecção ($ICIS \geq 6$) ou não ($ICIS < 5$), com altos valores preditivos positivo (80%) e negativo (75%) nas primeiras 48 horas do quadro infeccioso, segundo Nierhaus A et al (2012), com melhor desempenho do que os marcadores convencionais de sepsis. O valor preditivo do score ICIs foi também avaliado por van der Geest PJ et al (2016), onde foi confirmado que o ICIS é um marcador útil para prever uma infecção provável ou confirmada, além da gravidade da infecção, com desempenho não inferior à PC-R e PCT.

Referências Bibliográficas

1. Buoro S et al. Extended leukocyte differential count and C-reactive protein in septic patients with liver impairment: diagnostic approach to evaluate sepsis in intensive care unit. *Ann Transl Med* 2015;3(17): 244
2. Gyawali B et al. Sepsis: the evolution in definition, pathology, and management. *SAGE Open Medicine* 2019, 7:1-13.
3. Henriot I et al. New parameters on the hematology analyzer XN-10 (Sysmes™) allow to distinguish childhood bacterial and viral infections. *Int J Lab Hematol* 2016;39:14-20.
4. Honda T et al. Neutrophil left shift and white blood cell count as markers of bacterial infection. *Clin Chim Acta* 2016, 457:46-53.

Conclusões:

Os analisadores hematológicos de última geração deixaram de ser “contadores de células” e hoje fornecem informações importantes sobre a cinética celular, a funcionalidade e a resposta das diversas linhagens celulares frente à várias condições patológicas.

Os analisadores da série XN da Sysmex, além de sua robustez, precisão e acurácia nos resultados emitidos, são representantes das mais importantes inovações da Hematologia Laboratorial.

O parâmetro IG é um indicador precoce e sensível da sepsis. Tem a grande vantagem de ser fornecido pelos analisadores hematológicos da Sysmex como parte integrante do resultado do hemograma, sem custo adicional e em curto espaço de tempo.

5. Nierhaus A et al. Use of a Weighted, Automated Analysis of the Differential Blood Count to Differentiate Sepsis from Non-Infectious Systemic Inflammation: The Intensive Care Infection Score (ICIS). *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2012, 11, 109-115
6. Nierhaus et al. Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis - a prospective, observational study. *BMC Immunol* 2013;14:8.
7. Park SH et al. Sepsis affects most routine and cell population data (CPD) obtained using the Sysmex XN-2000 blood cell analyzer: neutrophil-related CPD NE-SFL and NE-WY provide useful information for detecting sepsis. *Int. J. Lab. Hematol.* 2015, 37, 190–198.
8. Porizka M et al. Immature granulocytes as a sepsis predictor in patients undergoing cardiac surgery†. *Interac Cardiovasc Thorac Surg* (2019) 1–7
9. Shen XF et al. Neutrophil dysregulation during sepsis: an overview and update. *J Cell Mol Med* 2017;21(9):1687-1697.
10. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Critical Care Medicine* 2013;41(2):580-637.
11. Van der Geest PJ et al. The intensive care infection score – a novel marker for the prediction of infection and its severity. *Critical Care* 2016; 20:180.

GRANDE NO DESEMPENHO,

XN-350™
ANÁLISE DE AMOSTRAS EM
TUBOS ABERTOS



Série XN-L™ Analisadores hematológicos automatizados

- **Perfeito para as necessidades do seu laboratório:**
O lançamento dos analisadores de hematologia da Série-XN levou a Sysmex a se tornar líder de mercado na análise dos hemogramas realizados por laboratórios de grande e médio volume. Agora, o XL-L traz os mesmos valores clínicos e operacionais para laboratórios de todos os tamanhos.
- **A verdadeira diferencial de 6 partes:**
Análise dos granulócitos imaturos (IG) em todas as diferenciais leucocitárias auxilia os médicos na detecção precoce e no monitoramento de infecções e inflamações.

COMPACTO NO TAMANHO.

XN-450™
ANÁLISE DE AMOSTRAS EM
TUBOS FECHADOS



XN-550™
CARREGAMENTO CONTÍNUO
COM 2 RACKS INDEPENDENTES

- **Análise de amostras leucopênicas no modo low WBC:**

As amostras leucopênicas, com contagens abaixo de $500/\text{mm}^3$, são analisadas com precisão pela quantificação do dobro da quantidade de células. Os resultados são mais confiáveis e auxiliam no monitoramento da quimioterapia.

Gerenciamento Laboratorial
a qualquer hora, em qualquer lugar!

Nosso compromisso é atender com esmero!

A todos os nossos parceiros,
reafirmamos nosso compromisso! A todos os pacientes que
passaram pelos nossos produtos, acreditamos que o nosso
produto final tem o objetivo de atendê-los com zelo.

A todos que nós lêem, conheçam a TM Informática e
nossos produtos! Contate-nos e poderemos ser a sua
melhor escolha em Gestão e Business Intelligence.

LISNET



TMInformática

Você acredita que é plausível ter um sistema de Informática acessível, móvel, maleável e sensacional?

Você acredita que um sistema laboratorial pode facilitar a vida dos seus usuários e gestores?

Você acredita que é possível gerenciar um laboratório mesmo não estando dentro dele?

Seria o laboratório um ambiente que possa ser gerenciado com ciência e consciência do trabalho em saúde?

Você acredita que um sistema pode ter a segurança da Informação como uma de suas premissas?

A verdade é que, como profissionais da saúde, estamos acostumados com as dificuldades que a nova era trouxe, nos desafiando a ficar cada dia mais tecnológicos.

Independente das suas respostas sobre os questionamentos acima, te convido a conhecer a TMInformática/Geslab



TMInformática

LISNET

A TM Informática criou o **LISNET** sistema de informação de gestão e serviços ao diagnóstico.

Um poderoso LIS (Laboratory Information System), desenvolvido para atender todas as necessidades dos laboratórios de Análises nos mais variados perfis e abrangência.



A riqueza de funcionalidades e a solidez de seus conceitos foram características fundamentais para o sucesso da informatização de diversos serviços públicos e privados, hospitalares e ambulatoriais,

assim como laboratórios de apoio, redes de laboratórios, e bancos de sangue.

A característica principal do **LISNET** é a mobilidade, com seu funcionamento em nuvens (**Cloud-Computing**), o acesso ao sistema é através da internet, instalando o aplicativo em seu computador, sendo portátil ou um desktop em sua casa ou na clínica terá acesso ao sistema com todas as suas funcionalidades 24 horas por dia mesmo fora do laboratório, bastando ter conexão com a internet, sendo ela 3G, Wi-Fi ou banda larga, isso é a TM trabalhando em prol do seu sucesso!



Monitoramento em Real Time

Em qualquer lugar, estando ou não no laboratório é possível acessar o andamento dos processo sendo possível gerenciar; pacientes cadastrados, exames executados no local e urgentes, exames triados por hora, TAT, status dos exames dentre inumeras outras possibilidades.



Gráficos, estatísticas, relatórios, informações do sistema ao seu dispor.
Maiores detalhes entre em contato conosco, teremos o maior prazer em lhe atender.

Gerenciamento de Amostras e Controle de Qualidade

Prático, rápido e fácil



Através da tela de gerenciamento de amostras do LISNET é possível criar inúmeras ferramentas de filtros que permitem ao usuário criar um fluxo de trabalho efetivo e rápido!

Diante dos filtros aplicados, é possível selecionar, ingressar, liberar, laudar, tudo isso sem ser necessário trocar de tela, tornando o processo extremamente ágil e eficaz.

A qualidade ao alcance dos seus olhos!

Conheça o TM Quality!

É a ferramenta de manutenção e gerenciamento dos controles de qualidade internos do laboratório. Com ele é possível cadastrar os controles de cada analito dos equipamentos e conseguir avaliar tendências, processos, garantir a efetiva

liberação dos analitos com ciência e consciência da efetividade do controle de qualidade Interno (CQI)

Ainda com essa ferramenta é possível bloquear os analitos de acordo com os controles, obrigando o usuário a realizar os processos corretivos antes de seguir com a rotina.



INTERDISCIPLINARIDADE

INTEROPERATIVIDADE

IMPLANTAÇÃO

Interdisciplinaridade: Se partimos da premissa de que diferentes áreas de trabalho aproximam pessoas semelhantes, a existência de diferentes áreas de trabalho em um mesmo time nos traz diferentes pontos de visão de um mesmo ponto e, consequentemente, um maior número de possibilidades de soluções, idéias e criações.

Interoperatividade: Atualmente, trabalhamos com uma ampla possibilidade de interações entre sistemas! O TM Interface, pode ser um LIS e um HIS, se tornando autônomo e efetivo, em contrapartida, o LISNET tem uma grande capacidade de integração com diversos HIS, o que permite gerenciar o Laboratório de Análises Clínicas com as melhores ferramentas e com as informações oriundas do HIS já estabelecido. Ainda em tempo, vale ressaltar a interação entre os nossos sistemas com laboratórios de apoio! Atualmente, temos um processo muito rápido, prático e fácil de integrar laboratórios; em sua grande maioria, basta cadastrar e triar no LIS e enviar com a etiqueta primária para o apoio e aguardar o retorno dos resultados.

Implantação: Nossa experiente equipe de implantação tem origem nas bancadas de Laboratórios Clínicos! Isso nos traz intimidade com o ambiente e fluxos! A implantação é um momento de novidade, de novos processos e nós, da TM Informática temos orgulho de fazê-las da melhor maneira possível e com o menor impacto possível.

PARA A TM, SEGURANÇA É COISA SÉRIA!

A Segurança é uma das premissas da TM Informática por esse motivo cliente da TM usa Banco de dados Oracle, aquele desejo de ter o melhor agora é possível, tudo incluso no nosso pacote de serviços, caro não, seguro e possível ter sim, fale conosco, teremos o maior prazer em atendê-lo.



- Segurança do banco de dados;
- Backup de link para acesso remoto;
- Sem limite de banda para conexões;
- Atualização Live-Update;
- Backup Automático das informações;
- Banco de dados Cliente-Servidor Oracle;
- Manutenção de banco de dados on-line (não é preciso parar o sistema).

Índice remissivo

A

algoritmos de decisão 20
amostras biológicas 79
 transporte 79
 acidentes 87
 acondicionamento 84
 gestão de riscos 87
 inovações 85
 drones 86
 tubos pneumáticos 85
 logística 81

B

benchmarking 49, 50, 51, 52, 54
BrCAST 114
 Comitê Gestor do BrCAST 115
 EUCAST 114
 Portaria n. 64 116

C

Choosing Wisely 6, 11
 uso racional dos exames laboratoriais 7
 overuse 7
 underuse 7
citometria de fluxo 215
 imunofenotipagem 215
 inovação 215
 automação pré-analítica 216
clientes 91
 atendimento 91
 experiência 92
 fidelização 93
 marketing 92
 qualidade 91

- inovação 91
- satisfação do cliente 92
- controle interno da qualidade 24
 - analítica 35
 - gestão da 35
 - especificação de qualidade 25
 - gestão da qualidade 25
 - indicadores 25, 31
 - performance* analítica 25
 - planejamento 25

D

- desempenho analítico 57
 - CLIA 88 62
 - modelos 57
 - variação biológica 57
 - RiliBÄK 62
 - variação analítica 59
- dislipidemias 227
 - apolipoproteínas 229
 - ceramidas 234
 - hipercolesterolemia familiar 227
 - perfil lipídico 228, 232
 - Lp(a) 233
 - PCR-us 234

E

- ensaios de proficiência 24
 - indicadores 34
- ensino 294
 - Patologia Clínica 294
 - escolas médicas 295
 - CBL (*case-based learning*) 298
 - e-learning* 298
 - PBL (*problem-based learning*) 298
 - TBL (*team-based learning*) 298
 - especialidade médica 294
- espectrometria de massas no laboratório clínico 191, 201, 203
 - dosagens hormonais 203
 - cromatografia líquida 205
 - endocrinologia 204
 - especificidade 205
 - imunoensaios 204
 - interferências 204
- monitoração terapêutica de drogas 191
 - cromatografia 191

- drogas imunossupressoras 191
- imunoensaios 197
- LC-MS/MS 191
- métodos 192
 - cromatografia 193
 - validação 196
- toxicologia 201
 - biomarcadores 201
 - exposição 201
 - efeitos 201
 - metaboloma 202
- exame de urina 208
 - albumina 209
 - análise de componente principal (PCA) 217
 - automação 208
 - SPADE 218
 - spanning-tree* 218
 - t-SNE 218
 - citometria de massa 217
 - creatinina 209
 - infecção do trato urinário (ITU) 211
 - semicondutores de óxido de metal complementar (CMOS) 208
 - triagem 211
 - urinálise 208

F

- fase pós-analítica 106
 - sistema de gestão da informação laboratorial 106
 - Big Data* 109
 - Data Mining* 109
 - delta checks* 107
 - laudos integrados 109
 - Machine Learning* 109
 - valores críticos 108
- fase pré-analítica 97
 - boas práticas laboratoriais 98
 - indicador 104
 - ISO 15189 101
 - plasma 99
 - turnaround time* (TAT) 99
 - segurança 104
 - flebotomista 104
 - sistema de informação 101
 - algoritmo de decisões 104

G

genes 132

I

indicadores laboratoriais 49
 desempenho 51
 especificações de desempenho 50
 indicadores de qualidade 50
 segurança do paciente 49
Inovação tecnológica 2
 inteligência artificial 3
 Lei de 2
 startups 2
 Fapesp 3
 Pipe 3
 telemedicina 3

L

laboratório clínico 244
 inteligência artificial 244
 estreita 245
 expert systems 245
 geral 245
 machine learning 246
laboratório do futuro 254, 268, 274, 278, 287
 digitalização 289
 espectrometria de massas 289
 etiquetas de RFID 280
 expertise laboratorial 273
 fase analítica 282
 fase pós-analítica 283
 fase pré-analítica 278
 fontes pagadoras 274
 Genômica 271
 hospital digital 257
 indústria 4.0 258
 Indústria 4.0 278
 inteligência artificial 262, 287
 big data 265
 commodities 263, 277
 genômica 269
 geolocalização 265
 learning machines 262
 medicina personalizada 265
 Laboratório 4.0 278

- laboratórios de apoio 279
- laboratory information system* 279
- medicina de precisão 287
 - genômica 287
- medicina personalizada 270, 285, 314
- new generation sequencing* 269
- point-of-care testing* – POCT, 268, 285
- relatórios diagnósticos integrados 291
- sistemas de informação laboratorial 275
- testes laboratoriais remotos (TLRs) 255
- total lab automation* 281
- uso racional do laboratório 256

M

- MALDI-TOF 1
- marketing* laboratorial 65
 - comunicação 65, 66
 - experiências 65
 - mídia 65
 - ações estratégicas 73
 - ferramentas 65
 - alfabetização na saúde 67
 - monitoramento 75
- medicina de precisão 1
- métodos moleculares 120
 - automação 122
 - mutações 127
 - oncologia 128
 - câncer 129
 - FiSH 129
 - painéis 132
- NGS 120, 129, 132, 133
- PCR 120
 - automação 124
 - bactérias 124
 - vírus 124
 - digital 126
 - em tempo real 123
- sequenciamento 133
 - nova geração 133

P

- paraproteinemias 220
 - cadeias leves livres (CLL) 220
 - métodos laboratoriais 221

- proteinúria de Bence Jones 222
- espectrometria de massas 225
 - imunofixação 225
- Hevylite 224
- Patologia Clínica 306
 - Residência Médica 306
 - Cunha Lima 306
 - Halsted 307
 - Osler 307
- pós-analítica 106
- Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos (PALC-SBPC/ML) 39
 - acreditação de laboratórios clínicos 40
 - Colégio Americano de Patologistas (CAP) 41
 - International Organization for Standardization (ISO) 39

S

- síndrome coronariana aguda 238
- troponina de alta sensibilidade 238
 - complexo troponina 239
 - infarto agudo do miocárdio (IAM) 238
 - sensibilidade analítica (limite de detecção) 240
 - sensibilidade funcional (limite de quantificação) 240

T

- teste laboratorial remoto (TLR) 138, 143, 152, 158, 163, 176, 183
 - bilirrubinemia transcutânea 149
 - cardiologia 138
 - conectividade 145
 - creatinina 154
 - diagnóstico por imagem 154
 - farmácias 157
 - POCT 158
 - TLR 159
 - gases sanguíneos 145
 - gasometria 176
 - comitê do TLR 179
 - coordenador de TLR 179
 - nível de serviço 178
 - POCT 176
 - stakeholders* 179
 - glicemia capilar 144
 - laboratório 163
 - coagulação 163

- função plaquetária 167
- hemorragia 163
- tromboelastometria 166
- inovação 171
 - APP Código H 171
 - POCT 163
- monitoração da glicemia 154
 - glicosímetros 154
- POCT (*point-of-care testing*) 138
- pronto atendimento 140
- rapidez 138
- telemedicina 140, 141
- toxicologia 183
 - anfetaminas 185
 - cadeia de custódia 188
 - cocaína 185
 - maconha 185
 - opioides 185
 - síndromes 183
- tromboelastografia 147
- troponinas cardíacas 146
- testes de sensibilidade aos antimicrobianos 114
 - antibióticos 114
 - critérios interpretativos 115
 - padronização 115

U

- uso racional dos exames laboratoriais 17
 - algoritmos de decisão 20
 - checklist* 21
 - fluxogramas 19



SBPC ML

Sociedade Brasileira
de Patologia Clínica
Medicina Laboratorial

Conheça as vantagens de se associar

Congresso Brasileiro de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial

Inscrição gratuita no maior evento de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial da América Latina, com palestrantes brasileiros e estrangeiros e Exposição Técnico-científica, com produtos, equipamentos e serviços para laboratórios clínicos.

Eventos da SBPC/ML ou em parceria

Desconto na inscrição de Eventos científicos regionais realizados pela SBPC/ML ou em conjunto com outras instituições científicas.

Cursos presenciais PALC

Desconto na inscrição em cursos exclusivos para formação de auditores, internos e externos, do Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos (PALC) da SBPC/ML.

Outros produtos

Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos - PALC

Programa de Indicadores Laboratoriais

Ensaio de Proficiência

Portal SBPC/ML

sbpc.org.br

Informativo SBPC/ML

Boletim eletrônico com notícias e informações de interesse para os profissionais de laboratórios e estudantes.

Publicações Técnicas impressas

Receba as edições impressas anualmente sobre temas de interesse para profissionais de laboratórios clínicos e estudantes.

Ensino à Distância

ead.sbpc.org.br

Inscrição gratuita nos cursos à distância.

Biblioteca Digital SBPC/ML

bibliotecasbpc.org.br

Acesso a conteúdo exclusivo, como apresentações de congressos, aulas de EAD, vídeos etc.

Revista Notícias Medicina Laboratorial

Receba o periódico da SBPC/ML com reportagens, artigos e entrevistas que interessam aos profissionais de laboratórios clínicos.

Labtests Online BR

labtestsonline.org.br

Mantido e atualizado pela SBPC/ML, sob licença da American Association for Clinical Chemistry (AACC).

Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial

TEPAC Tradicional e Especial

Título de Especialista em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial.

O site Lab Tests Online BR auxilia a população leiga e os profissionais de saúde a conhecerem melhor os exames laboratoriais.

Há informações sobre os exames, sua finalidade, preparativos, tipo de amostra coletada e forma de coleta, além de estados clínicos e doenças relacionadas.

Lab Tests Online BR é desenvolvido e atualizado por médicos Patologistas Clínicos.

Lab Tests Online BR é mantido pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML), sob licença da American Association for Clinical Chemistry (AACC).

Lab Tests Online[®] BR

Cuidando da sua saúde, entendendo seus exames.

Uma fonte pública e gratuita sobre exames laboratoriais preparada por profissionais especialistas em medicina laboratorial

www.labtestsonline.org.br

Realizado por



Coloque o link para **Lab Tests OnlineSM** no site do seu laboratório.

É gratuito e você oferece um serviço a mais aos seus clientes.

Fale com a SBPC/ML:
imprensa@sbpc.org.br

JORNAL BRASILEIRO DE PATOLOGIA E MEDICINA LABORATORIAL

BRAZILIAN JOURNAL OF PATHOLOGY AND LABORATORY MEDICINE

Uma publicação conjunta das sociedades SBPC/M, Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, SBP Sociedade Brasileira de Patologia e SBC (Sociedade Brasileira de Citopatologia)

Edição eletrônica em um *site* exclusivo:

www.jbpml.org.br



O JBPML é uma publicação oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, da Sociedade Brasileira de Patologia e da Sociedade Brasileira de Citopatologia, sendo veículo de publicação de manuscritos relacionados com a medicina laboratorial. Possui indexação no LILACS, Periódica e no Chemical Abstracts e é integrante da base de dados SciELO.

Promovendo e divulgando trabalhos científicos da área de Medicina Laboratorial (Patologia Clínica, Patologia e Citopatologia) com qualidade técnica aprovada por pares competentes.

Mais informações: jbpml@sbpc.org.br
ou (21) 3077-1400 com Lidia Côrtes

Uma publicação conjunta das sociedades:



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE CITOPATOLOGIA



Indexado por:  



Ministério
da Educação

Ministério da
Ciência e Tecnologia





EAD

educação continuada
sbpc.org.br

Ferramenta de Ensino à Distância da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial



Qualidade reconhecida

Os palestrantes são especialistas de renome em sua área de atuação.



Escolha o melhor horário

O vídeo com a aula gravada pode ser assistido ao longo do dia da transmissão, quantas vezes você quiser.



Uma palestra de Congresso

Cada curso tem de 45 a 75 minutos de duração, a mesma de uma atividade dos Congressos da SBPC/ML.

Leve e compatível com todos os navegadores e dispositivos como desktop, notebook, smartphone e tablet

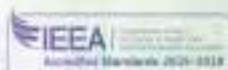
Associado SBPC/ML pode se inscrever gratuitamente



+ Suporte para suas
decisões médicas

+ Segurança para
seus pacientes

+ Confiança, respeito e
qualidade durante todo
o processo laboratorial



Laboratórios com selo de Acreditação PALC atendem a padrões técnicos reconhecidos por instituições internacionais.

A Norma PALC é certificada pela The International Society for Quality in Health Care (ISQua), a principal organização mundial que promove a melhoria da qualidade e a segurança na prestação de serviços de saúde.

A SBPC/ML é Entidade Acreditoradora reconhecida pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).



BIBLIOTECA

DIGITAL



bibliotecasbpc.org.br

Entre, consulte e fique à vontade

Aqui você encontra publicações da SBPC/ML, aulas de congressos e eventos científicos, vídeos de cursos à distância, legislação e normas que interessam aos profissionais de laboratórios clínicos e muito mais.

Associados
SBPC/ML

têm acesso
à conteúdo
exclusivo
do acervo

Realização:



A prática da medicina tem se modificado significativamente nas últimas décadas em decorrência da aplicação de recursos tecnológicos cada vez mais potentes. O laboratório clínico não poderia permanecer à margem dessas modernidades; pelo contrário, foi o campo e o cenário onde muitas dessas mudanças foram constatadas com maior intensidade. Assim, o tema “inovação no laboratório clínico” é muito oportuno. Trata-se de um movimento permanente que já está mudando a vida das pessoas, revolucionando a maneira como se lida com a saúde e até modificando a prática médica.

Nestas *Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML)*, são apresentadas as novas tendências e as inovações que impactam diretamente na gestão e nos processos laboratoriais.

Trata-se de um livro indispensável aos gestores e profissionais que atuam no laboratório clínico.

O arquivo completo está disponível para livre *download* na Biblioteca Digital da SBPC/ML: www.bibliotecasbpc.org.br.

Apoios:



ISBN 978-85-7868-386-3



9 788578 683863