

Objetivos

Existe um consenso global de que a derivação das especificações da qualidade analítica (EQAs) para os mensurandos deve ser realizada usando os modelos estabelecidos em 2014 pela Conferência Estratégica da Federação Europeia de Química Clínica e Medicina Laboratorial (EFLM), realizada em Milão, Itália. Modelo 1: baseado no efeito do desempenho analítico no resultado clínico e aplica-se a mensurandos que têm um papel central no diagnóstico e monitoramento de uma doença específica. Modelo 2: baseado nos componentes de variação biológica. Modelo 3: baseado no “estado da arte” da medição, que deve ser usado para mensurandos que não podem ser incluídos nos dois primeiros modelos [1,2] e é empregado pela maioria dos programas de Ensaio de Proficiência (EP) para definir o Erro Total Máximo (ETM). Os critérios CLIA, dos Estados Unidos e os critérios alemães RiliBAEK são legalmente prescritos. O ETM para o programa RCPA (*Royal College of Pathologists of Australasia*), é baseado em critérios clínicos, variação biológica e limites alcançáveis para 80% dos laboratórios participantes. O provedor Controlab, do Brasil, utiliza uma combinação de diferentes critérios [3-5]. A métrica Sigma é um indicador utilizado para validar, verificar e monitorar o desempenho dos sistemas analíticos e para definir estratégias de controle com base na magnitude da métrica Sigma. Até 2019, utilizávamos a métrica Sigma apenas para avaliar o desempenho no momento da validação e verificação do ensaio. A partir de 2019, passamos a utilizá-la para monitorar mensalmente o desempenho analítico e definir estratégias da rotina. Dessa forma a métrica Sigma passou a ser calculada a partir da estimação do Coeficiente de Variação (CV) mensal e da média de todos os níveis de controle e do Erro Sistemático analítico (ESa) de cada rodada do EP.

Para utilizarmos a métrica Sigma, precisamos definir previamente o ETM e estimar o ESa e imprecisão analítica para os mensurandos que não possuem ETM pelos modelos 1 e 2. Os testes sorológicos, que possuem um *cutoff* e, eventualmente uma zona cinza, cujo equipamento libera resultados quantitativos com interpretação qualitativa se enquadram no Modelo 3.

Casística e métodos

As EQAs para ETM baseado no “estado da arte” foram estimadas com base na análise de 2015 a 2018. O CV_{mediano} foi de 15,23%. O ETM estimado foi de 30,45% (2 x 15,23). O ESM adotado inicialmente foi de 15,22% (50% de 30,45). A CVM adotada inicialmente foi de 7,61% (25% de 30,45). Com o ETM de 30,45%, a métrica Sigma do ano 2018 apresentou uma média robusta de 4,75 (este valor representa a média dos piores cenários do Sigmas mensais) e indica um desempenho muito bom, com alguns meses o desempenho analítico alcançando valores acima de 5. Ao longo do período de 2015 a 2021, substituímos as versões do sistema analítico Cobas como pode ser observado na Figura 8. O CV_{mediano} do grupo de pares das rodadas do EP reduziu significativamente. Portanto, isso indicava uma maior harmonização dos resultados entre diferentes laboratórios para o sistema analítico em questão.

Para redefinição das EQAs após a implantação da ferramenta de monitoramento mensal pela métrica Sigma no ano 2019, monitoramos o desempenho analítico nos anos de 2019, 2020 e 2021, identificamos e atuamos nas principais causas de problemas no processo associados a erros sistemáticos e aleatórios, analisamos comparativamente os resultados de imprecisão analítica e ESa mensal nos 2 níveis de controle, em todas as células de todos os equipamentos nos anos 2018 e 2021 (Figuras 1). O ESa foi reduzido significativamente tanto para o nível 1 quanto para o nível 2 do CI quando comparamos o desempenho analítico do ano 2018 com 2021. O erro aleatório também reduziu, mas a redução do ES impactou mais positivamente no aumento do Sigma. O principal fator associado a essa melhoria foi a calibração de testes quando identificado uma infração de regras múltiplas de controle personalizadas com base no Sigma. Mitigando o ESa, houve uma redução do valor do CV analítico uma vez que o ES, quando presente, aumenta o valor do CV. Portanto, a mitigação do ES tem impacto positivo potencializado no aumento da magnitude da métrica Sigma. Com esse novo cenário do ano 2021, a média Sigma anual aumentou de 4,75 (ano 2018) para 6,63 (ano 2021) quando consideramos o ETM de 30,35% utilizado inicialmente (Figura 2A). Considerando a magnitude do Sigma do ano 2021, identificamos a necessidade de redefinirmos o ETM, ESM e CVM como forma de adequar a meta ao desempenho analítico visto que houve uma melhoria nos processos e poderíamos ser mais exigentes nos critérios máximos aceitáveis de desempenho. Nesse cenário, redefinimos o ETM para ± 15% para valores maiores do que 1,00 e para ± 0,15 COI para valores ≤ 1,00. Utilizamos esse novo ETM para trabalhar a partir de 2021, pois 2 vezes o CV_{mediano} (5,95%) das rodadas que compõe os anos 2019, 2020 e 2021 apresentaram um valor de 11,90% e o ETM de 15% permite que os piores cenários de Sigma variem entre 3 e 4 com uma tendência a apresentar valores acima de 3,5, isto é, o ETM de 15% não é muito restritivo e é próximo do valor de 2 x CV_{mediano} do grupo de pares do EP dos anos 2019, 2020 e 2021 (Figura 2B). O novo ESM é de 2% e CVM é 3,3%. Tanto ESM quanto o CVM foram definidos com base na análise do Box-Plot apresentado na Figura 10 cujos valores de EQA se encontra entre a faixa do Percentil 75 e 50.

Resultados e conclusões

As EQAs para ETM baseado no “estado da arte” foram estimadas com base na análise histórica de 2015 a 2018. O CV_{mediano} foi de 15,23%. O ETM estimado foi de 30,45% (2 x 15,23). O ESM adotado inicialmente foi de 15,22% (50% de 30,45). A CVM adotada inicialmente foi de 7,61% (25% de 30,45). Com o ETM de 30,45%, a métrica Sigma do ano 2018 apresentou uma média robusta de 4,75. Esse valor representa a média dos piores cenários do Sigmas mensais. Esse valor indica um desempenho muito bom, com alguns meses o desempenho analítico alcançando valores acima de 5 Sigmas. Ao longo do período de 2015 a 2021, substituímos as versões do sistema analítico Cobas como pode ser observado na Figura 8. O CV_{mediano} do grupo de pares das rodadas do ensaio de proficiência reduziu significativamente. Portanto, isso indicava uma maior harmonização dos resultados entre diferentes laboratórios para o sistema analítico em questão.

Para redefinição das EQAs após a implantação da ferramenta de monitoramento mensal pela métrica Sigma no ano 2019, monitoramos o desempenho analítico nos anos de 2019 a 2021, identificamos e atuamos nas principais causas de problemas no processo associados a erros sistemáticos e aleatórios, analisamos comparativamente os resultados de imprecisão analítica e ESa mensal nos 2 níveis de controle, em todas as células de todos os equipamentos nos anos 2018 e 2021 (Figuras 1).

O ESa foi reduzido significativamente tanto para o nível 1 quanto para o nível 2 do controle interno quando comparamos o desempenho analítico do ano 2018 com 2021. O erro aleatório também reduziu, mas a redução do ES impactou mais positivamente no aumento do Sigma. O principal fator associado a essa melhoria foi a calibração de testes quando identificado uma infração de regras múltiplas de controle personalizadas com base no Sigma. Mitigando o ESa, houve uma redução do valor do CV analítico uma vez que o ES, quando presente, aumenta o valor do CV. Portanto, a mitigação do ES tem impacto positivo potencializado no aumento da magnitude da métrica Sigma. Com esse novo cenário do ano 2021, a média Sigma anual aumentou de 4,75 (ano 2018) para 6,63 (ano 2021) quando consideramos o ETM de 30,35% utilizado inicialmente (Figura 2A). Considerando a magnitude do Sigma do ano 2021, identificamos a necessidade de redefinirmos o ETM, ESM e CVM como forma de adequar a meta ao desempenho analítico visto que houve uma melhoria nos processos e poderíamos ser mais exigentes nos critérios máximos aceitáveis de desempenho. Nesse cenário, redefinimos o ETM para ± 15% para valores maiores do que 1,00 e para ± 0,15 COI para valores ≤ 1,00. Utilizamos esse novo ETM para trabalhar a partir de 2021, pois 2 vezes o CV_{mediano} (5,95%) das rodadas que compõe os anos 2019, 2020 e 2021 apresentaram um valor de 11,90% e o ETM de 15% permite que os piores cenários de Sigma variem entre 3 e 4 com uma tendência a apresentar valores acima de 3,5, isto é, o ETM de 15% não é muito restritivo e é próximo do valor de 2 x CV_{mediano} do grupo de pares do EP dos anos 2019, 2020 e 2021 (Figura 2B). O novo ESM é de 2% e CVM é 3,3%. Tanto ESM quanto o CVM foram definidos com base na análise do Box-Plot apresentado na Figura 10 cujos valores de EQA se encontra entre a faixa do Percentil 75 e 50.

Os valores de ETM, ESM e CVM forma redefinidos de 30,35%, 15,17% e 7,58%, respectivamente, para 15%, 2% e 3,3%, respectivamente. O ETM para valores ≤ 1,00 será de 0,15 COI. A redução do ESa foi o principal fator que permitiu melhorar o desempenho analítico e a utilização da métrica Sigma permitiu personalizar a estratégia de controle de qualidade e monitorar melhor o desempenho mensal.

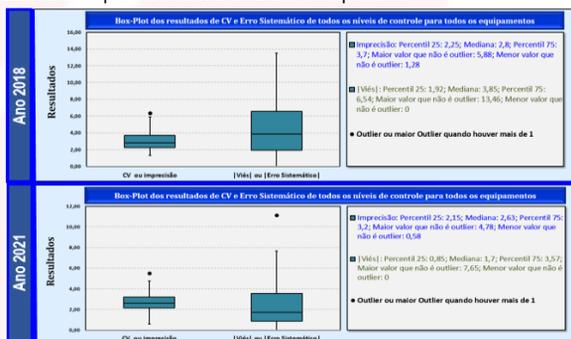


Figura 1. Box-Plot com a distribuição dos valores de Erros Sistemático e CV analítico.

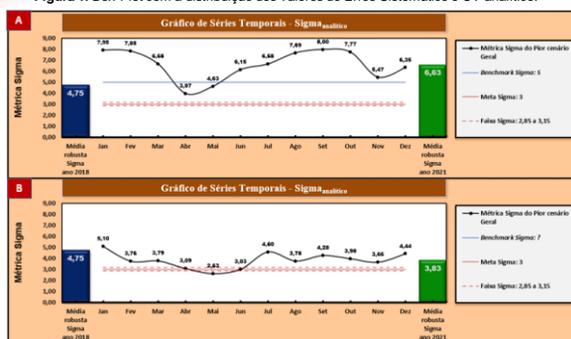


Figura 2. Métrica sigma mensal antes (A) e após (B) do ajuste do ETM.

Referências bibliográficas

- 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;53:833-5. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0067>.
- Westgard JO. Useful measures and models for analytical quality management in medical laboratories. Clin Chem Lab Med 2016;54:223-33. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0710>.
- Jones GRD. Analytical performance specifications for EQA schemes – need for harmonisation. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM) 2015;53:919-24. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-1268>.
- Orth M. Are regulation-driven performance criteria still acceptable? – The German point of view. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM) 2015;53:893-8. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-1144>.