



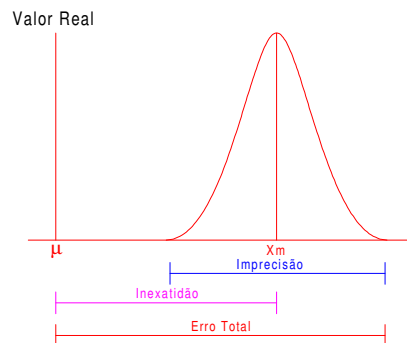
Bases estatísticas e o entendimento de exames

O objetivo do laboratório clínico é realizar testes com desempenho aceitável para a decisão clínica. O significado de um resultado é sempre clínico e não um significado estatístico. No entanto, a estatística permite definir requisitos para a qualidade que podem ser mensurados. Ao percorrer esta trilha o laboratório se depara com a necessidade também de avaliar outros requisitos, tais como os estatutários ou normativos, definidos por órgãos regulamentadores da atividade, e dos fabricantes, através de seus dados de validação dos métodos. Nem sempre há concordância entre estes.

Embora estes parâmetros numéricos aceitáveis possam ser questionados quanto a serem os ideais, são características que obrigatoriamente devem ser definidas para cada exame que o laboratório realiza.

Para atingir este propósito, cabe ao responsável pelo laboratório, determinar um conjunto de metas quantitativas a fim de avaliar o desempenho dos resultados obtidos. É preciso que os métodos atendam às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade.

Conhecendo como se apresenta a variabilidade analítica, ou seja, através da observação da distribuição dos valores mensurados para um determinado teste, introduzimos o primeiro conceito estatístico básico: a estatística gaussiana, a representação da distribuição de frequência como se segue abaixo (curva de Gauss).



Consideramos que não existe um valor único verdadeiro para uma determinada medida, mas sim uma distribuição de valores verdadeiros. Como não é possível eliminar, totalmente, a variabilidade, o laboratório implementa um controle da qualidade com a finalidade de medi-la e mantê-la sob limites aceitáveis, que não comprometam a utilidade clínica do exame.

Com a simples inspeção da distribuição gaussiana verificamos que o valor localizado no centro do gráfico é aquele que ocorre mais frequentemente, portanto é a MÉDIA. Em torno da média estão distribuídos outros valores. A dispersão dos valores em torno da média pode ser expressa pelo DESVIO PADRÃO, que de fato representa a imprecisão da medida.

O desvio-padrão em termos percentuais é chamado coeficiente de variação. A diferença entre o valor verdadeiro e a média corresponde à inexatidão ou bias.

Através do conhecimento de algumas ferramentas estatísticas e ensaio de materiais de controle podem ser definidos os parâmetros de imprecisão e inexatidão.

Os dados obtidos de diversos autores, de 1951-1996 e atualizados por J.W. Ross e C.G. Fraser adicionam um novo elemento que é a variação biológica existente na medida de um analito entre indivíduos e no próprio indivíduo.

No indivíduo esta variação se deve à imprecisão do procedimento analítico, à variabilidade metrológica, às flutuações aleatórias e também circadianas ao redor de um valor ou ponto de medida para um determinado estado de homeostase.

Veja dois exemplos abaixo:

Analito	Faixa de idade	Cv intra	CV inter
Bilirrubina	24 h - 1 ano	22,0	42,6
Creatinina	6 h a 1 ano	4,3	10,4

Esta informação, fundamental na interpretação de resultados, é publicada periodicamente, pois não pode ser produzida por cada laboratório.

Assim, temos os elementos-chave para um melhor entendimento das fontes intrínsecas da variabilidade de um resultado, que culminam em uma meta mensurável que é o erro total máximo permitido desta variabilidade.

Volte ao gráfico que mostra a curva de Gauss e observe a indicação do erro total.

Este erro representa o limite máximo para a imprecisão e a inexatidão (somadas) que podem ser tolerados em um resultado de teste de forma a prevenir impactos negativos na interpretação clínica.

Isto é fundamental, pois nenhum sistema de qualidade implementado em qualquer laboratório poderá ser adequado se não se sabe a qualidade necessária para o teste em questão. São as ferramentas estatísticas que estimam o tamanho do erro analítico que ocorre quando comparamos métodos diferentes. Um método é aceitável quando o erro observado é menor do que o permitido.

Abaixo as fórmulas que permitem o cálculo do erro total levando em conta o bias e, por conseguinte, o coeficiente de variação (CV) inter e intra-indivíduos.

Variação Biológica (Fraser)

- **Bias Máximo Permitido**
 $[Bias_P] \leq 0,25 \times (CV_{inter}^2 + CV_{intra}^2)^{1/2}$

- **Erro Total Permitido**
 $[ET_{PB}] = [Bias_P] + 1,65 \times CV_p$

Uma vez conhecendo estas importantes variáveis, quais sejam a imprecisão, inexatidão, variação biológica, resta-nos conhecer os estudos ou fontes de informação existentes para consulta das metas aceitáveis.

Estas orientações podem ser obtidas, por exemplo, nas seguintes fontes:



Especificação da imprecisão a ser tolerada

- Informações do fabricante
- Diretrizes (Guidelines)
 - NCEP – Colesterol/HDL
 - NACB
 - Hemoglobina Glicada
 - Hormônios tireoidianos
- Variação biológica:

Especificação da Inexatidão e do Erro Total

- www.westgard.com/guest7.htm
- CLIA (cerca de 80 analitos)
<http://www.westgard.com/cli.htm>
- Intervalo de decisão clínica (Dint)
www.westgard.com/decision.htm
- Erro biológico total (mais de 300 analitos)
<http://www.westgard.com/intra-inter.htm>

Outro aspecto estatístico relevante diz respeito aos **valores de referência** de um exame. Cada laboratório, utilizando os dados obtidos através da análise de uma população e dos métodos empregados pode estabelecer os seus próprios valores de referência. Estes valores vão representar a faixa que compreende cerca de 95% dos resultados obtidos na população estudada. Isto representa a média e aproximadamente dois desvios padrões. Novamente a curva de Gauss, veja abaixo.

INSERIR GRÁFICO COM DISTRIBUIÇÃO DOS DP's.

Torna-se imediatamente compreensível que o valor de referência é de fato um valor cuja referência pode levar em conta uma série de parâmetros, tais como a faixa etária, sexo, sistema analítico, situação da homeostase, incluindo uso de medicamentos, hora do dia, posição de coleta entre outros.

Também podemos observar que quanto maior o número de determinações que fizermos em um mesmo indivíduo, maior a probabilidade de encontrarmos resultados fora do “valor de referência”, sem significado clínico, porém, com fundamento estatístico. Se 12 testes são realizados a probabilidade de pelo menos um teste ser alterado é 46% e se vinte testes são realizados pelo menos um será alterado em 65% dos indivíduos sadios. A interpretação de um resultado alterado em um indivíduo sadio deve levar em conta não apenas a sensibilidade e especificidade de um teste, mas também o valor preditivo, que depende da prevalência da doença na população. Sendo assim, um valor alterado em um paciente assintomático, estatisticamente é mais provável de ser um falso-positivo do que em um paciente sintomático.

Ao apresentar resultados e seus respectivos valores de referência, o laboratório pode também optar por adotar os valores referenciados pelos “guidelines”, pois representam o estado da arte para determinada dosagem e traz subsídios mais adequados ao diagnóstico, tratamento e/ou monitoramento de doenças.

Fontes de consulta:

- Eddy DM. In: DM Eddy, ed. Common Screening Tests. Philadelphia: American College of Physicians, 1991:1-21.
- www.westgard.com/guest7.htm
- <http://www.westgard.com/clia.htm>
- www.westgard.com/decision.htm
- <http://www.westgard.com/intra-inter.htm>