



Aplicação do Seis Sigma na avaliação da inexatidão (*Bias*) dos resultados laboratoriais do parâmetro cortisol sérico, 2012-2014

Ana Gaspar¹, Ana Faria², José Requeijo¹, Helena Correia², Ana Cardoso², Cristina Brito², Deolinda Madureira³

ana.gaspar@insa.min-saude.pt

(1) Departamento de Engenharia Mecânica e Gestão Industrial. Faculdade de Ciências e Tecnologias, Universidade Nova de Lisboa.

(2) Programa Nacional de Avaliação Externa da Qualidade. Unidade de Avaliação Externa da Qualidade. Departamento de Epidemiologia, INSA

(3) Grupo de Estudos de Laboratório de Endocrinologia, Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.

Introdução e objetivo

Na prática laboratorial, é crescente a preocupação com a obtenção de resultados fidedignos, que possam apoiar corretamente os profissionais de saúde no diagnóstico, tratamento e controlo de patologias nos utentes (1,2).

Outra questão que requer especial controlo, é a variabilidade dos resultados analíticos entre diferentes laboratórios, para um determinado parâmetro de medição (3). A trabalhar neste sentido, o Programa Nacional de Avaliação Externa da Qualidade (PNAEQ) do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) tem como missão a promoção, organização e coordenação de programas de Avaliação Externa da Qualidade (AEQ), e o objetivo de avaliar o desempenho interlaboratorial dos laboratórios participantes.

É objeto de estudo, os resultados dos laboratórios participantes obtidos pelo PNAEQ, no programa de Endocrinologia, para o parâmetro Cortisol Sérico, entre os anos de 2012 e 2014, de forma a detetar problemas e causas para a variabilidade entre laboratórios na medição do mesmo lote de amostra.

O Cortisol Sérico, é a hormona esteroide mais abundante na circulação sanguínea, e é importante no controlo de diversas patologias, como o síndrome de *Cushing* (sobreprodução), a doença de *Addison* (subprodução), hipopituitarismo (diminuição da secreção de hormonas pela hipófise), a hiperplasia (aumento de volume de um órgão pela multiplicação celular) e o carcinoma supra-renal. Por isso, é importante assegurar a determinação de concentrações exatas.

Material e métodos

No tratamento dos dados, utilizou-se o algoritmo A referenciado na norma ISO 13528, que é um método robusto, pois corrige valores absurdos (*outliers*), em vez de os eliminar do tratamento estatístico.

Visto que se está a tratar de variabilidade interlaboratorial, ou seja, inexatidão, os resultados laboratoriais foram transformados em percentagem do *bias*, dado pela seguinte fórmula:

$$\text{Bias} = \frac{|\text{valor do laboratório} - \text{valor alvo}|}{\text{valor alvo}}$$

Foi necessário verificar, quanto à diferença dos métodos utilizados na determinação do Cortisol pelos laboratórios, e das concentrações das amostras de controlo em cada ensaio realizado, no período determinado. Para tal construiu-se uma tabela ANOVA. Teve de ser garantida a normalidade dos dados, utilizando o teste de *Kolmogorov-smirnov* para a sua verificação, e a transformação de *Box-Cox*, nos casos em que os valores não seguem uma distribuição normal. Este processo poderia ter sido evitado, caso o número de resultados fosse igual ou superior a 30 por cada ensaio.

Recorreu-se ao Seis Sigma enquanto metodologia e métrica, suportadas pela aplicação do ciclo DMAIC (*Define, Measure, Analyze, Improve, Control*).

Resultados e discussão

Depois de tratados os dados pelo algoritmo A, de transformados em percentagem do *bias*, e de ser garantida a sua normalidade, construiu-se a tabela ANOVA (4), representada pela **tabela 1**. Tendo em conta as estatísticas de teste e os resultados da tabela ANOVA (Análise de Variância), verifica-se, estatisticamente, que os métodos analisados não são significativamente diferentes, ao passo que as concentrações são significativamente diferentes, como era já esperado. A interação métodos-concentração não influencia os resultados da medição. Assim, a avaliação do desempenho laboratorial, é realizada por concentração/ensaio de avaliação externa da qualidade, evitando-se a estratificação por métodos. Desta maneira, será obtido um conjunto de 12 valores, ordenados cronologicamente (resultados de 4 ensaios por ano, durante 3 anos), para a avaliação global de desempenho laboratorial, que neste caso é o nível sigma.

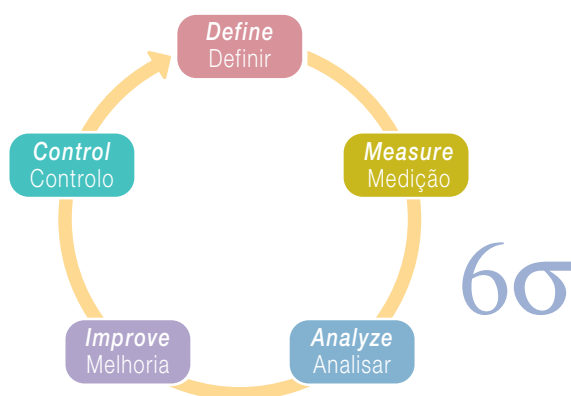
Tabela 1: Tabela ANOVA.

FV	SS	U	MS	F ₀	F _{crítico}
A	1,77	11	0,16	3,05	1,83
M	0,11	2	0,05	1,04	3,03
AM	1,00	22	0,05	0,88	1,59
Erro	12,20	231	0,05		
Total	15,10	266			

FV – Fatores de Variação; A – Concentração para cada ensaio;
M – Métodos utilizados nas medições; AM – Interação Concentração - Método;
SS – Variação dos fatores; U - Graus de liberdade; MS = SS/U;
F₀ = MS/M_{Erro}; F_{crítico} – Tabelado (distribuição Fisher);
Se F₀ > F_{crítico} o fator é significativamente diferente e influencia a medição.

Focando a atenção na fase *Measure* (medição) do ciclo DMAIC, representado pela **figura 1** (5), em que foi efetuado a análise estatística de resultados, chegou-se a um nível sigma médio de 2,82, variando entre 2,09 e 3,91, como se pode verificar pelo gráfico da **figura 2**. A especificação da qualidade utilizada neste cálculo, foi a referida no CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*) para o parâmetro cortisol (25%- valor máximo admissível para o valor do *bias*).

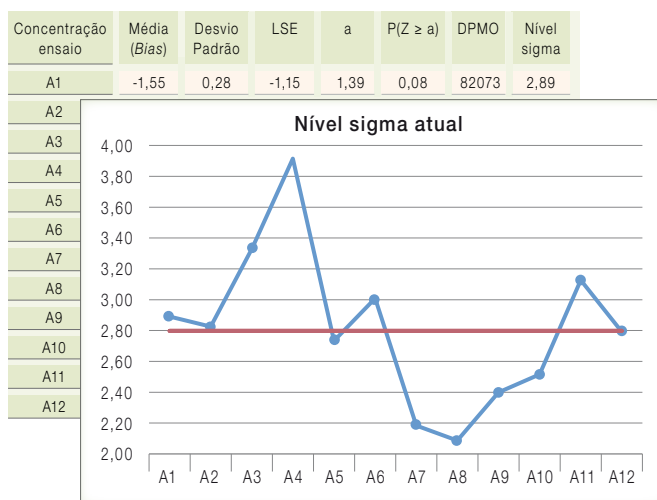
Figura 1: Fases do ciclo DMAIC.



Conclusões

Pelo resultado obtido para o nível de desempenho laboratorial, e sabendo que o nível sigma ideal seria de 6 Sigma, existe claramente uma oportunidade de melhoria da qualidade. Elevar o nível sigma, significa reduzir a variabilidade das medições entre laboratórios.

Figura 2: Nível da qualidade sigma para cada ensaio, com amostras de controlo de diferentes concentrações.



LSE – Limite Superior de Especificação; a = (LSE – Média (Bias))/Desvio padrão (Bias); P (Z ≥ a) – Tabela Distribuição Normal Reduzida; DPMO = P (Z ≥ a) * 10⁶; Nível sigma – Tabelado em função do DPMO.

Para isso, é necessário identificar as causas da variabilidade (problema), determinar soluções e estabelecer uma meta real a atingir.

Sendo possível implementar ações de melhoria, o objetivo final é a verificação do efeito das mesmas, através do cálculo do novo nível sigma, após esta etapa. Assim, espera-se um nível sigma superior ao calculado anteriormente, com a consequente diminuição da variabilidade laboratorial e eliminação de erros, aumentando o desempenho das metodologias utilizadas na determinação do cortisol, com benefício direto para o utente, no diagnóstico de patologias.

O descrito anteriormente, será um tema para abordar posteriormente, juntamente com o aprofundamento das outras fases do ciclo DMAIC.

Referências bibliográficas:

- (1) Jansen RT P. The quest for comparability: Calibration 2000. *Accred Qual Assur.* 2000;5:363-66.
- (2) Panteghini M, Forest JC. Standardization in laboratory medicine: new challenges. *Clin Chim Acta.* 2005;355(1-2):1-12.
- (3) Plebani M. The clinical importance of laboratory reasoning. *Clin Chim Acta.* 1999;280(1-2):35-45.
- (4) Pereira ZL, Requeijo J G. Qualidade: Planeamento e Controlo Estatístico de Processos. 2ª ed. Lisboa: FCT-UNL/Prefácio, 2012.
- (5) Werkema C. Criando a cultura Seis Sigma. 3ª ed. Belo Horizonte: Editora Werkema, 2004. (Seis Sigma; vol.1).