



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM**

**ENGENHARIA DE PRODUÇÃO**

**DESEMPENHO E CUSTO DE CONJUNTOS PARA  
DIAGNÓSTICO DE MARCAS DIFERENTES,  
PARA DOSAGEM DE COLESTEROL, PRESENTES  
NO MERCADO NACIONAL**

**ELIZABETH MARTINS HERMES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em  
Engenharia de Produção da Universidade Federal de Santa  
Catarina para a obtenção do grau de Mestre.

**Florianópolis  
2001**

**ELIZABETH MARTINS HERMES**

**DESEMPENHO E CUSTO DE CONJUNTOS PARA DIAGNÓSTICO  
DE MARCAS DIFERENTES,  
PARA DOSAGEM DE COLESTEROL, PRESENTES NO  
MERCADO NACIONAL**

Esta dissertação foi julgada e aprovada para a obtenção do título de **Mestre em Engenharia de Produção no Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção** da Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 22 de junho de 2001.

---

Prof. Ricardo Miranda Barcia, Ph.D.

Coordenador do Curso de Pós-Graduação  
em Engenharia de Produção

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Robert Wayne Samohyl, Ph.D.

Orientador

---

Prof. Marcos José Machado, Dr.

---

Prof. Pedro Alberto Barbeta, Dr.

*A meus filhos, Júlia e Marcos.*

*A meu irmão, Eimar.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Robert Wayne Samohyl, pelo apoio e confiança na orientação deste trabalho.

Ao Professor Pedro Alberto Barbeta, por sua gentil disposição e pelas sugestões que tanto ajudaram no aperfeiçoamento desta dissertação.

Ao Professor Marcos José Machado pelo carinho e profissionalismo com os quais analisou este trabalho.

Ao Professor Lúcio Botelho, pelo apoio depositado .

Ao Professor Luiz Alberto P. Ferreira, chefe do serviço de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, pelo apoio quando da minha decisão em realizar o mestrado.

Ao diretor geral do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, Dr. Fernando Machado, pela liberação de recursos para realização da pesquisa; ao Diretor de Apoio Assistencial, Professor José Tadeu Pinheiro, pela amizade e confiança.

A todos os funcionários do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, pelo incentivo e, em especial, aos colegas do setor de Bioquímica: Genoveva Vasconcelos, Hérico Pinheiro, Joelson

Porto Fernandes, Jorge Antônio Amaral, Laura Maria d'Ávila da Silva, Marlene Medeiros da Luz, Orion S. M. Borba e Saulo Martins, por terem colaborado quando tive de me ausentar para realização deste trabalho.

Aos Professores e colegas da Pós-Graduação em Engenharia de Produção da Universidade Federal de Santa Catarina, que muito contribuíram para o meu crescimento.

À minha mãe (*in memoriam*) e meu pai, pela vida.

À minha família por compreender minhas ausências.

Aos meus queridos filhos, pela compreensão e amor nesse período em que estive muito ocupada.

À amiga de caminhada nesses dois anos, Rosemeri Amaral de Oliveira, pelo incentivo, carinho e disposição em sempre ajudar.

À amiga Suely Terezinha Steinwandter, por estar sempre por perto nos momentos difíceis.

À amiga Maria de Lourdes Fontanive Capannema, pela ajuda inestimável.

À amiga e conselheira Raquel Coelho, pela ajuda numa caminhada mais longa.

À amiga Denise E. Moritz, pelo apoio logístico na apresentação desta dissertação.

Ao Sr. João Sepetiba, pela revisão do texto original.

Aos senhores Parísio P. Andrade, Paulo Eduardo Gullo e Gilson Crippa pelas doações realizadas.

A todas as pessoas que, direta ou indiretamente, estiveram presentes em minha vida nesse período.

E, a Deus, um Amigo que aprendi a conhecer.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	ix
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	xi
<b>LISTA DE SIGLAS</b> .....	xiii
<b>RESUMO</b> .....	xv
<b>ABSTRACT</b> .....	xvi
<b>CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1 Contextualização do problema.....	1
1.1.1 Descrição do problema de pesquisa.....	4
1.2 Objetivo.....	5
1.2.1 Objetivo Geral.....	5
1.2.2 Objetivos Específicos.....	5
1.3 Hipóteses .....	6
1.4 Justificativas e relevância do trabalho .....	7
1.5. Limitações do trabalho .....	7
1.6. Estrutura do texto.....	8
<b>CAPÍTULO 2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	10
2.1 Evolução do Laboratório de Análises Clínicas.....	10

2.1.1 Caracterização do Laboratório de Análises Clínicas .....	12
2.2 Qualidade no Laboratório de Análises Clínicas.....	13
2.3 Qualidade e Custo dos conjuntos para diagnóstico no Laboratório de Análises Clínicas.....	17
2.4 Relevância da dosagem do Colesterol total .....	19
2.4.1 Avanço na metodologia do Colesterol.....	23
2.4.2 Metodologia usada para dosagem do Colesterol-Método Enzimático Colorimétrico .....	24
<b>CAPÍTULO 3 – METODOLOGIA.....</b>	<b>26</b>
3.1 Casuística .....	26
3.2 Material.....	27
3.2.1 Conjuntos para diagnóstico <i>in vitro</i> utilizados.....	27
3.2.2 Identificação dos Conjuntos para diagnóstico <i>in vitro</i> .....	28
3.2.3 Equipamentos utilizados .....	29
3.2.4 Termos e variáveis .....	30
3.3.Métodos.....	33
3.3.1 Amostra.....	33
3.3.2 Conservação da amostra.....	33
3.3.3 Calibração dos Conjuntos para diagnóstico <i>in vitro</i> .....	34
3.3.4 Procedimentos metodológicos .....	34
3.3.5 Aleatorização das amostras.....	35
3.4 Análise Estatística.....	35
3.4.1 Teste F para Análise de Variância – ANOVA.....	36
3.4.2 Teste de Duncan.....	37

3.5	Análise da metas de desempenho preconizada pelo NCEP .....	39
3.6	Organização dos dados.....	40
	<b>CAPÍTULO 4 - RESULTADOS .....</b>	<b>41</b>
4.1	Resultados do teste ANOVA e do teste de Duncan para o Soro Controle	
	Qualitrol HS N 451 .....	42
4.1.1	Análise descritiva para o Soro Controle HS N 451 .....	45
4.1.2	Classificação das marcas estudadas, conforme seu grupo, realizado pelo	
	teste de Duncan e o custo por teste para o Soro Controle HS N 451.....	47
4.2	Resultados do teste ANOVA e do teste de Duncan para o Soro Controle	
	Qualitrol HS P 452.....	48
4.2.1	Análise descritiva para o Soro Controle HS P 452.....	51
4.2.2	Classificação das marcas estudadas, conforme seu grupo, realizada pelo	
	teste de Duncan e o custo por teste para o Soro Controle HS N 451.....	52
4.3	Análise do desempenho das marcas estudadas para os Soros	
	Controles Qualitrol HS N 451 e HS P 452 .....	54
4.4	Análise das metas de desempenho conforme o NCEP .....	63
	<b>CAPÍTULO 5 - CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>65</b>
5.1	Conclusões Gerais.....	65
5.2	Sugestões para trabalhos futuros.....	66
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>68</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>75</b>

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Análise gráfica das médias do desvio do ideal para cada marca com o Soro Controle HS N 451 .....	43
Figura 2: Medidas de tendência central e variabilidade para média e desvio-padrão das diferenças para as 17 marcas com o Soro Controle HS N 451 .....	45
Figura 3: Medidas de tendência central e variabilidade para média e desvio-padrão do valor de Colesterol observado para as 17 marcas com o Soro Controle HS N 451.....	46
Figura 4: Análise gráfica das médias do desvio do ideal para cada marca com o Soro Controle HS P452.....	50
Figura 5: Medidas de tendência central e variabilidade para média e desvio-padrão das diferenças para as 17 marcas com o Soro Controle HS P 452.....	51
Figura 6: Medidas de tendência central e variabilidade para média e desvio-padrão do valor de Colesterol observado para as 17 marcas com o Soro Controle HS P 452 .....	52
Figura 7: Distribuição das 17 marcas, segundo as médias do desvio do ideal para o Soro Controle HS N 451 .....	56

Figura 8: Distribuição das 17 marcas, segundo as médias do desvio do ideal para o Soro Controle HS P 452 .....	56
Figura 9: Comparação entre as médias do desvio do ideal e o custo por teste, para as marcas estudadas, com o Soro Controle HS P 452.....	60
Figura 10: Relação Custo por teste pela média do desvio do ideal para o Soro Controle HS P 452.....	61
Figura 11: Custo por teste para os Soros Controles HS N 451 e HS P 452 das 17 marcas estudadas .....	62

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Concentração de Colesterol, segundo NCEP, para adultos, crianças e adolescentes .....	21
Tabela 2: Metas de desempenho para colesterol total segundo NCEP .....	22
Tabela 3: Custo das marcas.....	28
Tabela 4: Análise de variância para um experimento de bloco ao acaso.....	37
Tabela 5: Análise de variância para o Soro Controle HS N 451 para variável desvio do ideal.....	42
Tabela 6: Teste de Duncan, para a variável desvio do ideal, entre o valor observado e o valor teórico, para o Soro Controle HS N 451 .....	43
Tabela 7: Agrupamentos das marcas e seu custo por teste em função das médias do desvio do ideal, para cada marca, com o Soro Controle HS N 451 .....	47
Tabela 8: Análise de variância para o Soro Controle HS P 452 para variável desvio do ideal.....	48
Tabela 9: Teste de Duncan, para a variável desvio do ideal, entre o valor observado e o valor teórico, para o Soro Controle HS P 452 .....	49

Tabela 10: Agrupamentos das marcas e seu custo por teste em função das médias do desvio do ideal, para cada marca, com o Soro Controle HS P 452.....	53
Tabela 11: Custo, volume e número de testes para cada marca.....	57
Tabela 12: Coeficiente de variação, viés, e erro total para as 17 marcas estudadas, para o Soro Controle HS N 451 .....	63
Tabela 13: Coeficiente de variação, viés, e erro total para as 17 marcas estudadas, para o Soro Controle HS P 452.....	64

## LISTA DE SIGLAS

<b>a</b>	Número de tratamentos
<b>ANOVA</b>	Analysis of variancie. (Análise de Variância)
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional De Vigilância Sanitária
<b>b</b>	Número de blocos
<b>BPLC</b>	Boas Práticas de Laboratório Clínico
<b>CAPS</b>	College American of Pathologists. (Colégio Americano de Patologistas)
<b>CDC</b>	Center for Disease Control (Centro para Controle de Doenças)
<b>EMID</b>	Espectrometria de massa de Isótopos Diluídos
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration.(Administração de Drogas e Alimentos)
<b>INCQS</b>	Instituto Nacional de Controle de Qualidade
<b>INMETRO</b>	Instituto Nacional de Metrologia,Normalização e Qualidade
<b>IDMS</b>	Isotope Dilution Mass Spectroscopy
<b>IFCC</b>	International Federation of Clinical Chemistry
<b>ISO</b>	International Organization for Standardization. (Organização Internacional para Padronização)
<b>HDL</b>	High Density Lipoprotein

<b>HIV</b>	Human Immunodeficiency virus (Vírus da Imuno-deficiência Humana)
<b>HU</b>	Hospital Universitário
<b>LDL</b>	Low Density Lipoprotein
<b>NBR</b>	Norma Brasileira
<b>NCCLS</b>	National Committee for Clinical Standards.(Comitê Nacional para Padronização em Laboratórios Clínicos)
<b>NCEP</b>	National Cholesterol Education Program.(Programa de Educação Nacional de Colesterol)
<b>NIST</b>	National Institute of Standard and Technology
<b>POCT</b>	Point-of-care testing.
<b>QM</b>	Quadrado médio
<b>SBAC</b>	Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
<b>SBPC</b>	Sociedade Brasileira de Patologia Clínica
<b>SMT</b>	System Multi-Test. (Sistema Multi teste)
<b>SQ</b>	Soma de Quadrados
<b>UFSC</b>	Universidade Federal de Santa Catarina

## RESUMO

O objetivo da presente dissertação é avaliar o desempenho das dezessete marcas dos conjuntos para diagnóstico *in vitro* de Colesterol Total presentes no mercado brasileiro. Foram utilizados como amostra dois soros controles de valores diferentes Qualitrol®HS N 451 e HS P 452. Os resultados foram submetidos a uma ANOVA para verificar se havia diferenças significativas entre as marcas analisadas. O teste de Duncan foi utilizado para agrupá-las, conforme suas diferenças. Aos resultados dos dois soros controles, foram aplicadas as recomendações do Programa de Educação Nacional de Colesterol (National Cholesterol Education Program - NCEP), em relação às metas de desempenho. Os resultados obtidos pela ANOVA demonstraram existir diferenças significativas ao nível de 5%. As marcas de conjuntos para diagnóstico, analisadas com os dois Soros Controles, formaram agrupamentos que são significativamente diferentes entre si, ao nível de 5%. O comportamento das marcas difere conforme o valor de Colesterol analisado. Não foi observada relação positiva entre o custo e o desempenho das marcas de conjunto para diagnóstico *in vitro*. Foram observadas diferenças entre as marcas em relação às recomendações do NCEP.

Palavras-chave : Desempenho – Custo – Colesterol - Conjunto para diagnóstico

*in vitro*.

## **ABSTRACT**

The objective of the present dissertation is to evaluate the performance of 17 trademarks for diagnosis *in vitro* of Total Cholesterol present in the Brazilian market. Two serum controls of different values were used, Qualitrol<sup>®</sup> HS N 451 and HS P 452. The results were submitted to an ANOVA test to verify the significance at a level of 5% of the averages of the absolute difference of the analyzed trademarks. The Duncan test was used to group them, according to their differences. To the results were applied the recommendations of National Cholesterol Education Program – NCEP to verify the performance goal. The results obtained from the ANOVA showed that there are significant differences at a level of 5%. The trademarks formed groupings that are significantly different, at a level of 5%, when they analyzed with the two serum controls. The behavior of the trademarks differs according to the analyzed Cholesterol value. No relation between the cost and the performance of the set trademarks for the diagnosis *in vitro* was observed. Differences between the trademarks in relation to the NCEP recommendations was observed.

Key words: Performance – Cost – Cholesterol - Set for diagnosis *in vitro*.

# **CAPÍTULO 1**

## **INTRODUÇÃO**

**Neste capítulo, estão descritas a contextualização e a descrição do problema, os objetivos gerais e específicos, as hipóteses, a relevância e justificativas do trabalho, e suas limitações.**

### **1.1 Contextualização do problema**

Durante os últimos anos, os métodos analíticos quantitativos utilizados em Laboratórios Clínicos têm se tornados mais confiáveis e mais padronizados. Com isso, se torna necessária a evolução dos procedimentos de avaliação destes mesmos métodos e correlatos usados para a sua fabricação. Tem-se reconhecido que o rendimento de um método pode ser considerado objetivamente como aceitável somente se seus erros são suficientemente pequenos para uso clínico. Protocolos desenvolvidos por Westgard,

pela Administração de Drogas e Alimentos dos Estados Unidos (Food and Drug Administration - FDA) e pelo Comitê Nacional para Padrões em Laboratório Clínico (National Committee for Clinical Standards - NCCLS) medem os erros em termos de unidades de concentração da variável analítica e compara-os com os erros clinicamente admissíveis.(Westgard, 2000) (Tietz,1 999) (NCCLS, 1998)

Quando um fabricante desenvolve um novo método e o prepara para lançar no mercado, a FDA requer que ele indique o rendimento analítico do método, especificamente quanto à precisão e à exatidão deve ser apoiado pela avaliação experimental do método. É essencial que os dados sejam realistas e claros. O nível de rendimento dos métodos nos laboratórios que os utilizam deve ser, pelo menos, tão bom quanto o indicado pelo fabricante.

O Ministério da Saúde, através da Secretaria da Vigilância Sanitária (SVS), vem aprimorando sua atuação na área de controle de reagentes definidos na Legislação atual como correlatos.

No Brasil, o órgão responsável pelo controle da fabricação, importação e da qualidade dos conjuntos para diagnóstico *in vitro*, é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) vinculada ao Ministério da Saúde. As Boas Práticas de Fabricação e Controle, constituem os requisitos que devem ser adotados pelas empresas fabricantes e importadoras de produtos correlatos, visando a garantir a qualidade do sistema de produção e fornecimento de seus produtos e a garantia da qualidade é realizada pelos inspetores da vigilância sanitária. A portaria SVS nº 686 de 27/08/98 internaliza a resolução Mercosul GMC nº 65/96, que estabelece os requisitos para as Boas Práticas de Fabricação e Controle em estabelecimentos de produtos para diagnóstico de uso *in vitro*.

O controle de qualidade dos conjuntos para diagnóstico *in vitro*, ou Kits, como comumente são chamados nos meios laboratoriais, na área de imunologia, é de responsabilidade do Instituto Nacional de Controle de Qualidade (INCQS) da Fundação Osvaldo Cruz (FioCruz).

No Brasil, através da Portaria 488/98 do Ministério da Saúde, por meio de consulta pública, definiu-se o fluxograma para diagnóstico da infecção por HIV, também os critérios de sensibilidade e especificidade dos conjuntos diagnósticos, em maiores de dois anos.

Os compradores dos conjuntos para diagnóstico *in vitro*, no caso os laboratórios, que utilizam diversos métodos ao selecioná-los, comparam as indicações de diferentes fabricantes de maneira que estas devam ser competitivas quanto ao custo e à qualidade. O NCCLS (1986, 1995, 1996, 1998, 1999) desenvolveu protocolos para que sejam utilizados pelos fabricantes nas provas experimentais dos métodos e no tratamento estatístico dos dados.

Outras organizações estudam métodos para verificar as indicações do fabricante acerca do rendimento analítico de um método. A FDA publicou protocolo com a intenção de provar se o rendimento de qualquer método comercial (dispositivo ou conjunto de diagnóstico *in vitro*- kits) coincide com as indicações do fabricante (Koch and Peters, 1999).

O usuário dos métodos deve avaliar, o mais eficientemente possível, se o rendimento é aceitável, e descartá-lo com um mínimo de trabalho experimental. Por isso, existe a necessidade do desenvolvimento de metodologias práticas que possam informar o desempenho de um método e possam ser executadas por todos os laboratórios, não importando se os mesmos são de porte pequeno, médio, ou grande.

A importação dos conjuntos para diagnóstico laboratorial de várias marcas de diversos países que estão no mercado chega ao usuário competindo em preço, resta aos profissionais levarem em conta a relação custo e qualidade de tais produtos. Os conjuntos para diagnóstico laboratorial, que chegam ao mercado de diversas procedências com a mesma metodologia, variam na quantidade de insumos presentes (substratos, enzimas, coenzimas, cofatores) muitas vezes com resultados variáveis em faixas que excedem os valores de referência. O cliente, que utiliza o produto na maioria das vezes, não consegue avaliar do ponto de vista custo/qualidade, optando então pelo menor preço.

A partir de 1999, o Governo Federal, através do Ministério da Saúde, estabeleceu como meta o controle de qualidade de todo o sangue coletado no país, através do projeto: implantação da qualidade total na Hemorrede (Programa de Qualidade do Sangue do Ministério da Saúde, 1999). Para atingir esta, meta vários comitês técnicos foram criados para implantar, entre outras atividades, o controle de qualidade dos reagentes e insumos, e, também, um programa de avaliação externa da qualidade de todas as Unidades Hemoterápicas do país.

Tais fatos demonstram, claramente, a intenção do Ministério da Saúde em investir cada vez mais na área de Controle de Qualidade de reagentes utilizados no diagnóstico laboratorial, visando, inclusive, ao aperfeiçoamento do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, preparando-se para a efetiva atuação do Mercosul.

#### 1.1.1 Descrição do problema de pesquisa

Os laboratórios de Análises Clínicas se deparam muitas vezes com a necessidade de avaliar o melhor kit para a dosagem de um analito, quando precisa introduzir uma nova metodologia, ou quando é necessária a troca do conjunto para o diagnóstico *in vitro* (kit), usando a mesma metodologia. A avaliação é feita com base nas informações dos fabricantes disponíveis nas bulas dos respectivos kits, em conjunto com o custo que o referido produto apresenta. Segundo as BPLC ou Boas Práticas de Laboratório Clínico, os laboratórios devem testar cada novo kit ou metodologia antes de introduzi-la na rotina.(Mendonça, 1998)

O problema de pesquisa é:

- Os conjuntos para diagnóstico *in vitro* de marcas diferentes, que usam metodologia similar, para dosagem do colesterol, possuem o mesmo desempenho quando utilizados nas condições do usuário?

## **1.2 Objetivo**

### 1.2.1 Objetivo Geral

Avaliar o desempenho de 17 marcas dos conjuntos para o diagnóstico *in vitro* para dosagem de Colesterol.

### 1.2.2 Objetivos Específicos

- Verificar se os desempenhos das 17 marcas estudadas de conjuntos para dosagem de Colesterol são iguais, quando dosadas por dois Soros Controles de valores diferentes, usando mesmo material de referência como calibrador .
- Formar agrupamentos de marcas cujos desempenhos puderem ser considerados iguais.
- Comparar o desempenho das referidas marcas com o seu custo no mercado.

- Verificar as metas de desempenho preconizadas pelo National Cholesterol Education Program (NCEP), quanto a erro total, para as 17 marcas estudadas.

### **1.3 Hipóteses**

As hipóteses para realização do trabalho são:

- Em primeiro lugar que o desempenho das marcas de conjuntos para diagnóstico *in vitro* para dosagem do Colesterol são iguais.
- Se for rejeitada a primeira hipótese será testada a hipótese de que existe relação positiva entre preço e qualidade, isto é, quanto maior o preço melhor a qualidade dos conjuntos para diagnóstico *in vitro* (kits), para dosagem do Colesterol.

### **1.4 Justificativas e relevância do trabalho**

Este trabalho tem como objetivo traçar um perfil de 17 marcas estudadas de conjuntos para o diagnóstico *in vitro* (Kits) para a dosagem de Colesterol existente no mercado nacional, destinados aos Laboratórios de Análises Clínicas. A escolha do analito Colesterol deve-se ao fato de ser um exame muito importante para a detecção do risco para doenças coronarianas. As doenças do coração se configuram na maior causa de morte no mundo e no Brasil. O exame para Colesterol é solicitado para a prevenção, detecção ou triagem, e as diferenças nas dosagens existentes entre laboratórios ou marcas podem acarretar decisões equivocadas por parte dos clínicos.

O custo não deve ser prioritário em função da qualidade, mesmo porque um produto de baixa qualidade pode mostrar-se com imprecisão e com desempenho pobre em termos de exatidão, gerando um grande número de resultados não conformes, que reduzem a utilidade médica dos resultados e aumentam a repetição dos ensaios. Isto pode gerar uma elevação dos custos para níveis muito maiores

que os necessários para adquirir reagentes de custo mais elevado. No entanto, muitas vezes essa confirmação só se estabelece após a aquisição dos produtos. De fato, uma avaliação do custo-benefício é fundamental, durante o processo de escolha da marca do reagente a ser utilizada.

### **1.5 Limitações do trabalho**

As principais dificuldades foram:

- 1) A dependência de recursos do Hospital Universitário limitou o número de conjuntos testados.
- 2) A localização de alguns representantes de conjuntos para diagnóstico importados que estão registrados no Ministério da saúde, mas cujos conjuntos para diagnóstico não estão disponíveis no mercado brasileiro.
- 3) A falta no mercado de conjuntos para diagnóstico no momento da realização do experimento, limitou o número dos mesmos.
- 4) A demora na compra e na entrega dos produtos importados provocou atrasos na realização do experimento.

### **1.6 Estrutura do texto**

O presente estudo está organizado da seguinte maneira:

**Capítulo 1 - Introdução: neste capítulo estão descritas a contextualização e a descrição do problema, os objetivos gerais e específicos, as hipóteses, a**

# **relevância, e justificativas do trabalho e suas limitações.**

Capítulo 2 - Revisão Bibliográfica: esta revisão visa a contextualizar teoricamente o problema de pesquisa e apresentar as principais características e evolução do laboratório de Análises Clínicas. Discorre-se ,ainda, sobre a questão da qualidade e da relação qualidade e custo ou custo - benefício para o laboratório, em relação à aquisição de conjuntos para diagnóstico para as dosagens. Aborda, também, a relevância das dosagens de Colesterol, e descreve os avanços e a metodologia necessária para o desenvolvimento desse estudo.

Capítulo 3 - Metodologia: neste capítulo caracteriza-se o estudo experimental com a abordagem quantitativa. Estão descritos os conjuntos para o diagnóstico *in vitro* utilizados para o estudo, sua disposição no experimento, e os equipamentos usados. Realiza-se a descrição da amostra, sua conservação e aleatorização. Está descrita a análise estatística empregada, formada pela: análise de variância ANOVA, o teste de Duncan e o método para a análise do erro total para cada conjunto de diagnóstico *in vitro*.

Capítulo 4 – Resultados: neste capítulo, são apresentados e analisados os resultados das dosagens de Colesterol dos dois Soros Controles usados como amostra, para as desvio do ideal , 17 marcas estudadas de origem nacional e importada.

Capítulo 5 - Considerações Finais: este capítulo descreve as principais conclusões , destacando a relevância do tema . Em seguida, expõem-se alguns tópicos que podem ser explorados para trabalhos futuros.

## **CAPÍTULO 2**

### **REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Esta revisão tem como objetivo principal contextualizar teoricamente o problema de pesquisa e apresentar as principais características e evolução do laboratório de Análises Clínicas. Discorre-se, ainda, sobre a questão da relação qualidade e custo para o laboratório em relação à aquisição de conjuntos para diagnóstico para as dosagens. Aborda a relevância das dosagens de Colesterol e descreve os avanços e a metodologia para o desenvolvimento desse estudo.

#### **2.1 Evolução do Laboratório de Análises Clínicas**

A evolução do laboratório Clínico se confunde com a história da química e da medicina. Johnn Baptista Van Helmont (1579-1644) torna-se um químico medicinal, ardente seguidor de Paracelsus (1493-1541), onde o lado químico da medicina sobrepuja o lado médico e ele devota muito tempo da sua

vida a experimentos químicos. Ao lado de Paracelsus, são considerados os últimos alquimistas e os primeiros químicos que dão essência à química moderna (Ualberta, 2001).

Como não existe uma história fundamentada, pode-se tentar formar uma cronologia de eventos.(Melo, 1998)

- 1590 - Hans e Zacharias Jansen constroem o primeiro microscópio trabalhável.
- 1665 - Robert Hooke, usando microscópio, descreve a célula.
- 1674 - Thomas Wills identifica que o açúcar na urina de pacientes diabéticos poderia ser detectado ao prová-la, considerado o primeiro método propedêutico.
- 1886 - Médico polonês, Walery Jaworski, introduz a análise qualitativa do suco gástrico.
- 1928 - Selmar Aschheim & Bernhard Zondek, desenvolvem um sistema de bioensaio para avaliar a gonadotrofina coriônica.

A introdução da quantificação nas determinações dos laboratórios clínicos aumentou significativamente na Costa Leste americana, na virada do século. Em Boston, New York e Connecticut,, alguns bioquímicos começaram a trabalhar em hospitais, nos quais fizeram determinações manométricas de gases sanguíneos e determinações colorimétricas de açúcares e para compostos contendo nitrogênio (Tietz, 1987). Até 1930, quando então foram introduzidos o medidor de pH Beckman , o colorímetro de filtro de gelatina *Evelyn* e o fotômetro de emissão de chamas, muitos instrumentos eram feitos à mão, conforme a necessidade (Henry, 1995).

No Brasil, em 1858, Gustav Schaumann inaugura a Botica Veado D'Ouro, existente até hoje, que executava exames químicos e análises (Melo, 1998).

**O Laboratório de Análises Clínicas do Hospital  
Universitário, onde o estudo foi realizado, é uma unidade  
pertencente à Universidade Federal de Santa Catarina  
(UFSC), que presta serviço de atendimento aos pacientes  
do Hospital Universitário (HU) e à comunidade em geral.**

**Suas atividades iniciaram-se em 1980, com a abertura das instalações do HU. Funcionou provisoriamente em uma área do ambulatório até 1989, quando passou a ocupar as atuais instalações. O laboratório compõe-se de unidades laboratoriais, com atividades específicas nomeadas conforme as funções exercidas: Biologia molecular, Bioquímica, Hematologia, Imunologia, Micologia, Microbiologia, Parasitologia, Urinálise. No laboratório de Bioquímica são processadas as análises químicas de sangue, urina e outros líquidos biológicos.**

### **2.1.1 Caracterização do Laboratório de Análises Clínicas.**

Segundo Giansi (1996) o Laboratório de Análises Clínicas caracteriza-se como prestador de serviços e necessita da presença do cliente ou bem de sua propriedade, neste caso, material biológico para a realização das análises. Apresenta como característica um alto grau de intangibilidade, pois o que fornece é uma informação, ou seja, seu produto é o resultado de uma análise, fornecida ao médico, que não pode ser estocada para consumo futuro.

As razões para utilização do laboratório clínico podem ser resumidas assim:

- para confirmar um sintoma clínico ou estabelecer um diagnóstico;
- para descartar um diagnóstico;
- para monitorar a terapia;
- para estabelecer prognósticos;
- para triar ou detectar doenças.

O desempenho laboratorial para satisfazer as necessidades dos clientes é medido em termos de garantia da qualidade. A exatidão e precisão são pré-requisitos do bom desempenho laboratorial, assim como a rapidez na informação dos resultados. Para geração de resultados confiáveis, há necessidade de um conjunto de princípios laboratoriais básicos que assegure coleta apropriada, manuseio e processamento das amostras antes da análise, ótima manipulação dos equipamentos, uso de reagentes de pureza especificada e condições controladas. No Brasil, as Boas Práticas de Laboratório Clínico (BPLC), coordenado pelo Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO), e a NBR 14500 Gestão da qualidade no laboratório clínico (2.000), são as normas que definem a padronização dos processos no laboratório clínico fundamentadas nas normas da International Organization for Standardization ISO 9000.(Maranhão, 1997)

## **2.2 Qualidade no Laboratório de Análises Clínicas**

Sabe-se da relevância que o conceito e a aplicação dos conceitos da qualidade vem adquirindo em âmbito mundial. Uma das repercussões é a da conformidade com as necessidades dos usuários ou clientes. Mais especificamente, como a satisfação e o atendimento das necessidades e expectativas dos usuários ou

clientes. No caso dos laboratórios Clínicos, a missão é fornecer ao cliente informações clinicamente efetivas de maneira eficaz, sob o ponto de vista custo/benefício. O propósito dessas informações é reduzir a incerteza das decisões relacionadas à doença (diagnóstico, prognóstico e monitoramento) ou à saúde.

O laboratório clínico deve satisfazer às necessidades e expectativas de: seus proprietários, seus clientes e seu pessoal. Assim, os usuários ou clientes externos podem ser os clientes/pacientes que vão ao laboratório para a realização dos exames, ou os próprios solicitantes, tais como: médicos, dentistas ou em casos específicos, enfermeiros. Os clientes internos são formados pelo pessoal para os quais a administração deve ressaltar o custo/benefício da utilização dos recursos e efetiva cooperação com outras partes, como o hospital e os compradores de serviços.

Segundo Deming (*apud* Statland and Westgard, 1995) “a qualidade aperfeiçoada conduz a produtividade aperfeiçoada por eliminar a duplicidade de trabalho”. Por outro lado, o aperfeiçoamento da qualidade conduz a custos baixos, por economizar tempo e materiais. A filosofia de Deming é que a qualidade e a produtividade aumentam à medida que a variabilidade do processo diminui (Slack et al, 1997), e a melhoria na qualidade auxilia na redução de custos (Westgard, 1999).

**Portanto, a avaliação dos resultados emitidos em cada laboratório é inteiramente dependente da qualidade das medidas adotadas, antes, durante e depois de cada ensaio (Otani, 1996). A afirmação anterior é reforçada, quando a autora acima mencionada relaciona itens**

**importantes que devem ser determinados pela política do Laboratório, dentre os quais: procedimentos de Controle de Qualidade, quais os testes a serem realizados, kits e lotes de reagentes, escolha da metodologia.**

**A verdadeira função da qualidade é analisar, pesquisar e prevenir a ocorrência de defeitos (Paladini, 2000). Assim, a prevenção dentro do controle da qualidade passa a atuar com a visão de futuro, concentrando-se os esforços nos processos, como mostra Feigebaum (*apud* Paladini, 2000). Quando o laboratório define dentro do sistema de qualidade os requisitos básicos para a aceitação dos conjuntos para diagnóstico, está atuando na prevenção da ocorrência de erro ou retrabalho.**

Os testes de diagnóstico *in vitro* portáteis, ou point-of-care testing (POCT), utilizados por usuários ou consultórios médicos, são destinados a prover resultados que sejam clinicamente significativos, no entanto, eles não têm sido objeto de rigorosos estudos de avaliação científica. Atualmente, os mais conhecidos são os que realizam dosagens de glicose e colesterol. Nos Estados

Unidos da América (EUA) a legislação é inadequada para assegurar que somente produtos clinicamente proveitosos alcancem e permaneçam no mercado (Levine et al.,1998). No trabalho realizado por Plessis et al.(2000), verificam-se diferenças de viés entre aparelhos e entre laboratório e usuários, demonstrando que os cuidados com o controle de qualidade, calibração, são fundamentais para o resultado final. Apesar de não ser o foco do estudo atual, convém ressaltar as possíveis diferenças que podem ser encontradas nessas modalidades de testes e os cuidados que devem ser seguidos para seu uso adequado.

Com o intuito de padronizar e orientar a qualidade no campo da medicina laboratorial e sistemas de diagnóstico *in vitro*, foi proposto em 1995 através da Organização Internacional para Normalização Técnica (International Organization for Standardization - ISO), a criação de um comitê técnico denominado ISO/ TC-212,que contempla a qualidade, a administração, procedimentos pré e pós-analíticos, desempenho analítico, segurança laboratorial, sistemas de referência (NCCLS, 2000). Com a introdução no Brasil dos Programas de Acreditação é possível perceber mudanças na cultura, no que diz respeito à qualidade dos serviços de saúde . Os programas de acreditação são realizados, no Brasil, pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica (SBPC), pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC) e também por um órgão internacional, o College American of Pathologists (CAPS).

A Associação Mundial de Sociedades de Patologia e Medicina Laboratorial (World Association of Pathology and Laboratory Medicine) e a Federação Internacional de Química Clínica (International Federation of Clinical Chemistry - IFCC), em dezembro de 1999, divulgaram documento sobre os Princípios de Acreditação para Laboratórios Clínicos, onde consta que “...é de interesse dos pacientes, da sociedade e do governo que os laboratórios clínicos operem dentro de altos padrões de competência profissional e técnica”. As razões para isto são:

- as decisões quanto ao diagnóstico, prognóstico e terapêutica são, freqüentemente, baseados nos resultados ou na interpretação de exames laboratoriais, e portanto, danos, irreversíveis podem ser causados por resultados errôneos;
- os usuários de serviços de laboratório, tanto pacientes quanto médicos, podem não possuir conhecimentos técnicos suficientes para avaliar se um laboratório clínico está operando em um nível satisfatório de qualidade;
- os pacientes e, em menor grau, os médicos, podem não ter opção quanto a que laboratório utilizar;

- os exames de laboratório podem ser dispendiosos e os pacientes, as seguradoras ,ou o governo, que pagam os exames, têm o direito de esperar que o laboratório forneça informações válidas;
- é do interesse dos laboratórios que sua competência seja testada por processo de auditoria, por comparação com padrões apropriados e que isto se torne público.

Em países como Estados Unidos da América e Canadá existem publicações que informam o desempenho de hospitais, profissionais da saúde e organizações que prestam serviços de assistência médica que são de difícil compreensão, ou não confiáveis (Shcolnik, 2000). Na prática, servem no incremento da Melhoria Contínua da Qualidade nas organizações. Porém, a divulgação de informações, de forma séria e científica, pode auxiliar usuários na melhor escolha dos produtos, ou serviços laboratoriais.

A preocupação com a Qualidade dos conjuntos de diagnóstico se verifica em alguns setores de laboratório como na Imunologia, com os trabalhos publicados por Rajner et al.(1999). A comparação de desempenho em diferentes metodologias para testes sorológicos, para sífilis, demonstrou diferenças evidentes (Bazzo, 1999).

Alguns trabalhos referem-se à análise do custo-benefício de testes laboratoriais (Mayer et al., 1998). Trabalhos de comparação da qualidade de fitas reagentes para exame químico em urinálise demonstram diferenças entre marcas (Treitinger, 1999). Com a Bioquímica Clínica são verificados trabalhos que comparam metodologias diferentes (Keijzer et al.,1999) ou sistemas (Johnson et al, 1999).

### **2.3 Qualidade e Custo Dos conjuntos para diagnóstico no Laboratório de Análises Clínicas.**

Segundo Juran (1993), existe um consenso de que o preço do produto possui alguma relação racional com a qualidade, porém pesquisas feitas sobre o assunto mostram relações confusas.

Ainda para o mesmo autor “ como não têm informações objetivas sobre a qualidade, os clientes dão importância à imagem projetada pelo fabricante e pelos comerciantes, através de sua publicidade e promoções” com os laboratórios, o mesmo fato acontece baseado na confiança que pode não refletir a realidade. O preço em si pode ser considerado por muitos como um índice de qualidade e as empresas podem utilizar essa crença como parte de suas estratégias de marketing. É importante salientar que alguns produtos são similares em termos de metodologia, mas é possível que tenham desempenhos diferenciados. Apesar das empresas utilizarem a crença da relação positiva entre preço e qualidade, na prática pode não ser verdade. No entanto, os responsáveis pela aquisição nem sempre possuem informações sobre todos os materiais.

Segundo Juran (1993), a qualidade “...é interpretada como a inclusão de fatores que vão além das características funcionais inerentes ao produto.” Sendo que preço é “ interpretado como sendo relacionado ao valor e é pago por aqueles fatores adicionais juntamente com as características funcionais inerentes. Alguns produtos são aparentemente similares, mas têm desempenhos diferentes. É possível, através da coleta apropriada de dados, traduzir a diferença tecnológica para a linguagem monetária, ou para outras formas significativas.”

Para os órgãos públicos, segundo a legislação em vigor, Lei 8.666 de 21 de junho de 1993 que rege as Licitações e Contratos Administrativos, no seu artigo 3 cita: “a licitação destina-se a garantir a observância do princípio constitucional da isonomia e selecionar a proposta mais vantajosa para a Administração e era processada e julgada em estrita conformidade com os princípios básicos da legalidade, da impessoalidade, da moralidade, da igualdade, da publicidade, da probidade administrativa, da vinculação ao instrumento convocatório, do julgamento objetivo e dos que lhes são correlatos”. O artigo 45 refere-se às quatro modalidades de licitação : menor preço, melhor técnica, técnica e preço, e maior lance ou oferta. Sendo que a primeira é a que abrange as compras realizadas em laboratório de Análises Clínicas de empresa pública. Considera-se licitação de menor preço: “quando o critério de seleção da proposta mais vantajosa para a Administração determinar que será vencedor o licitante que apresentar a proposta de acordo com as especificações do edital, ou convite, e ofertar o menor preço”.

Quando se almeja a melhoria da qualidade de um processo avaliar o custo/benefício de reagentes e kits tornar-se uma tarefa difícil nas organizações

públicas, se a avaliação for feita apenas pela questão do menor preço. Como foi citado anteriormente por Juran (1993) fatores podem estar inseridos, como por exemplo o marketing, e obscurecerem a avaliação final para a escolha do melhor produto. Nesse sentido, a ocorrência de retrabalho ou resultados que não auxiliem apropriadamente a decisão médica, resultam em um aumento do custo final em qualquer tipo de organização.

#### **2.4 Relevância da dosagem do Colesterol.**

O Colesterol é um composto extraordinário para o bom funcionamento do organismo. É um componente estrutural importante das membranas celulares e um precursor para biossíntese de hormônios esteróides, vitamina D e ácido da bile (Bachorick et al, 1995) (Rifai et.al., 1999).

Muita atenção tem sido dada ao controle do nível de Colesterol, por estar o seu aumento fortemente associado com o risco de doenças coronarianas. O aumento do nível de Colesterol é considerado um fator causador na etiologia da Doença Arterial Coronariana (DAC), e, sua associação com outros fatores de risco é sinérgica e avaliada em progressão geométrica (Vale et al., 1996). Além da dosagem do colesterol total fazem parte do perfil lipídico as dosagens de triglicérides, as frações HDL-colesterol (high density lipoprotein) e LDL-colesterol (low density liprotein) (NCEP, 1993) (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 1996). No presente trabalho, sempre que houver referência ao termo colesterol estar-se-á discorrendo do Colesterol total.

A diminuição no nível de 1% do colesterol plasmático pode acarretar redução ao redor de 2% na incidência de doenças coronarianas (Rifai et al., 1999). Em estudos de prevenção primária publicados no final da década de 70 e início dos anos 80, foi evidenciado menor número de eventos coronários, independentemente do método pelo qual se consegue a redução do colesterol (Coelho et al., 1999).

Devido à importância e facilidade da dosagem, os laboratórios e fabricantes devem se aprimorar para diminuir o máximo possível as fontes de variações. Estas podem ser divididas em fisiológicas e analíticas.

A variação fisiológica normal para o Colesterol é de 6,5% (Rifai et al., 1999). Esta variação independe do erro analítico e reflete mudanças na concentração que ocorrem no curso da vida. Algumas variações ocorrem devido à postura, deitado ou sentado, no momento da coleta (Miller, 1992). Mudanças na concentração também são observadas nas mudanças de estado como gravidez, estresse e doenças agudas. Devido a essas considerações, é difícil para o clínico avaliar o paciente apenas por uma dosagem de Colesterol realizada principalmente em uma primeira abordagem. A recomendação do Programa de Educação Nacional de Colesterol (National Cholesterol Education Program - NCEP, 1993) para a dosagem do Colesterol é de que a média de duas medidas obtidas em uma semana seja usada. Os valores de referência, baseados no segundo consenso do Programa de Educação Nacional de Colesterol dos Estados Unidos (NCEP, 1993) e recomendados pelo segundo consenso Brasileiro sobre Dislipidemias (1996), promovido pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, estão expostos na tabela 1 abaixo:

**TABELA 1 : Concentração de colesterol, segundo o NCEP, para adultos, crianças e adolescentes.**

<b>CATEGORIAS</b>	<b>ADULTOS</b>	<b>CRIANÇAS E ADOLESCENTES</b>
Desejável	< 200mg/dl	< 170 mg/dl
Limítrofe	200-239 mg/dl	170-199 mg/dl
Alto	≥ 240 mg/dl	≥ 200 mg/dl

Fonte: Modificado de Rifai et al. 1999

Recentemente foi editado o terceiro consenso do Programa Nacional de Colesterol dos Estados Unidos (NCEP, 2001) no qual são mantidos os mesmos valores para Colesterol.

As variações analíticas são inerentes das próprias medidas e são devidas às amostras, ao volume, ao funcionamento dos instrumentos e equipamentos de medida, às incertezas dos valores dos materiais de calibração, materiais de controle, e ao próprio método. Essas fontes podem ser melhor observadas em processos de teste laboratorial e seus erros potenciais em Tietz Text book of Clinical Chemistry (Westgard and Klee, 1999) e são de caráter aleatório ou sistemático.

As metas de desempenho, segundo NCEP são estabelecidas em termos de erro total, que devem ser compatíveis com o viés (bias) e a imprecisão, CV, padronizados (Rifai et al., 1999), como pode ser visto na tabela 2. Já o critério de padronização do Centro para Controle de Doenças (Center for Disease Control - CDC) considera separadamente o viés e a imprecisão (CV) mas com a mesma padronização do NCEP de 1998 (Rifai et al., 1999).

**TABELA 2 : Metas de desempenho para colesterol total segundo NCEP.**

<b>ERRO TOTAL</b>	<b>VIÉS</b>	<b>CV</b>
≤ 8,9%	≤ ± 3%	≤ 3%

Fonte: Adaptado de Rifai et al, 1999.

O laboratório pode estimar se as recomendações para o erro total estão conforme a equação:

$$\text{Erro total} = \% \text{ viés} + 1,96 * Cva \quad (2.1)$$

Onde: % viés é média da diferença entre as medidas encontradas e o valor da média da medida de referência, e Cva é o coeficiente de variação das medidas.

Dados de 5500 laboratórios participantes de estudos de proficiência do Colégio Americano de Patologistas (College of American Pathologists - CAPS) demonstram que diferenças existem entre laboratórios que utilizam kits diversos (Rifai et al, 1999).Essas diferenças diferem das metas que o NCEP preconiza.

#### 2.4.1 Avanço na metodologia do Colesterol

No princípio, o colesterol foi determinado colorimetricamente usando um dos três conjuntos de reagentes: anidrido acético, ácido acético, ácido sulfúrico conhecido pelo nome de reagente de Libermann-Buchard; sal de ferro-ácido sulfúrico; ou p-tolueno-ácido sulfônico (Henry, 1995). As leituras eram feitas em 650 nm em espectrofotômetro.

Nos anos 70, foram desenvolvidos os métodos enzimáticos, para análise do colesterol, e substituíram os métodos químicos para fins clínicos e de pesquisa. Nestes métodos (Allain et al., 1974), o colesterol total é determinado diretamente no plasma ou soro numa série de reações nas quais os ésteres

de colesterol são hidrolisados; o grupo 3-OH de colesterol é oxidado; e o peróxido de hidrogênio, que é um dos produtos da reação, reage por meio da enzima com formação de um produto corado que é medido fotometricamente em 500 nm.

Porém, o CDC mantém métodos de referência para Colesterol e outros lipídios e tem operado programas de padronização (Myers et al., 1989). Os métodos de referência têm sido usados para estabelecer a exatidão das medidas dos lipídios.

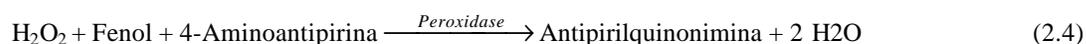
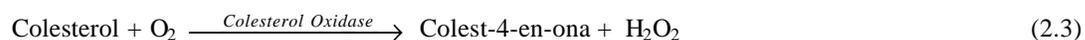
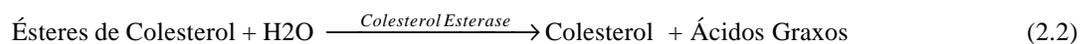
O método de referência para colesterol é baseado no método químico de Abell et al. (1952) modificado pelo CDC. (Ellerb et al., 1990). No entanto, esses métodos envolvem muitas fases para as medidas, são parcialmente manuais com etapas de extração, e envolvem alto nível de perícia para operação. Por esta razão métodos mais simplificados, métodos enzimáticos-colorimétricos, foram desenvolvidos e são usados atualmente na rotina clínica dos laboratórios de Análises Clínicas.

As técnicas definitivas medem a concentração de uma substância em uma amostra biológica e dão o resultado como o mais próximo do valor real do analito. Tem-se recomendado que a espectrometria de massa com diluição isotópica como método definitivo para a determinação do colesterol, com um coeficiente de variação não maior que 0,5% e uma indeterminação total não maior que 1% (Naito, 1986). Porém, Naito (1996) vislumbra a possibilidade de no futuro os métodos enzimáticos se tornarem referência pela facilidade de automatização, e o aprimoramento dos materiais calibradores que deverão estar certificados pelo Instituto Nacional de Padrões e Tecnologia (National Institute of Standards and Technology - NIST)

## **2.4.2 Metodologia usada para dosagem do Colesterol – Método Enzimático-Colorimétrico**

Nestes métodos, o colesterol total é determinado diretamente no plasma ou soro numa série de reações nas quais os ésteres de colesterol são hidrolisados a colesterol livre e ácidos graxos, como pode ser visto a seguir na equação (2.2), pela enzima colesterol esterase. O colesterol livre, o grupo

3-OH de colesterol, é oxidado pela enzima colesterol oxidase a colest-4-en-ona e peróxido de hidrogênio, equação (2.3). Na presença da enzima peroxidase, o produto da reação, peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), juntamente com fenol e 4 aminoantipirina é oxidado formando a antipirilquinonimina, equação (2.4), que possui absorvidade ao redor de 500 nm. A intensidade da cor formada na reação final é diretamente proporcional à concentração do colesterol na amostra.



Os métodos enzimáticos são considerados exatos e precisos, e fáceis de usar (Rifai et al., desvio do ideal, desvio do ideal, 1999), apesar de na presença de altas concentrações de bilirrubina, ácido ascórbico e hemoglobina sofrerem interferências. Utilizam pequenos volumes de amostra e são adaptáveis a instrumentos automatizados. Os reagentes comerciais combinam em geral as enzimas e outros componentes em um só reagente.

## **CAPÍTULO 3**

### **METODOLOGIA**

Neste capítulo, caracteriza-se o estudo experimental com abordagem quantitativa. Estão descritos os conjuntos para diagnóstico *in vitro* utilizados para o estudo, sua disposição no experimento e os equipamentos usados. Realiza-se a descrição da amostra, sua conservação e aleatorização. Está descrita a análise estatística empregada, a análise de variância ANOVA e o teste de Duncan como também o método para análise do erro total para cada conjunto de diagnóstico *in vitro*.

#### **3.1 Casuística**

O procedimento experimental foi processado no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina no setor de Bioquímica, nos meses de fevereiro e março de 2001. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Universidade Federal de Santa Catarina, para atender à resolução nº196, de 10 de outubro de 1996.

## 3.2 Material

### 3.2.1 Conjuntos para diagnóstico *in vitro* utilizados

Foram utilizados 17 conjuntos de diagnóstico *in vitro* (Kits) de marcas diferentes.

A seleção dos conjuntos foi feita após consulta à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), órgão do Ministério da Saúde responsável pelo registro e controle de todos os produtos para diagnóstico *in vitro* do país. Após a consulta, foram selecionados os conjuntos para diagnóstico *in vitro* para dosagem do Colesterol que utilizavam a metodologia enzimática colorimétrica. Dos 50 conjuntos para diagnóstico que foram relacionados, procedeu-se à verificação de quantos estavam disponíveis no mercado, pois alguns constam da relação, mas já não são mais produzidos ou importados. Foram adquiridos 17 conjuntos para diagnóstico *in vitro* dos 35 disponíveis no período da compra e que estavam dentro do orçamento de R\$ 2.106,52, fornecidos pelo Hospital Universitário para o estudo.

Os preços foram solicitados, por consulta via fax, a cada firma e posteriormente adquiridos através de compra direta. Os preços de cada conjunto para diagnóstico *in vitro* estão relacionados na tabela 3. Dois dentre os conjuntos para diagnóstico *in vitro* foram doados.

**TABELA 3 : Custo das marcas**

<b>Marca</b>	<b>Custo Total</b>
1	R\$ 36,00
2	R\$ 101,00
3	R\$ 282,43
4	R\$ 59,22
5	R\$ 294,34
6	R\$ 40,00
7	R\$ 30,79
8	R\$ 143,00
9	R\$ 21,00
10	R\$ 36,50
11	R\$ 592,00
12	R\$ 80,00
13	R\$ 192,00
14	R\$ 64,80
15	R\$ 105,32
16	R\$ 43,69
17	R\$ 264,00

Os números de 1 a 17, correspondentes às marcas, foram identificados conforme item 3.2.2, a seguir .

### 3.2.2 Identificação dos Conjuntos para diagnóstico *in vitro*

Como forma de identificá-los, usou-se o critério da seleção em que foram colocados no aparelho de automação Cobas Mira® para realização das dosagens. A ordem de colocação foi realizada de forma aleatória por sorteio com as letras de A a Z, que constam no teclado no referido aparelho. As marcas dos conjuntos são dispostas em ordem alfabética e procede-se ao sorteio. Este se inicia com a retirada de uma letra para a primeira marca. As letras utilizadas para colocação das programações e realização das dosagens, foram: A, B, C,

E, G, J, H, M, N, P, Q, R, S, T, W, Z e são referidas com os números de 1 a 16, conforme quadro 1. Cada número corresponde a uma marca de conjunto específica. O conjunto número 17 é empregado no laboratório para dosagem de Colesterol como rotina, e que é realizado no aparelho de automação Dade Dimension®.

**QUADRO 1 : Relação número e letra dos conjuntos para diagnóstico *in vitro***

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
A	B	C	E	G	J	H	M	N	P	Q	R	S	T	W	Z

### 3.2.3 Equipamentos utilizados

As dosagens dos conjuntos para diagnóstico *in vitro*, cujas marcas correspondem aos números 1 a 16, foram realizadas no equipamento de automação Cobas Mira®, que pertence à empresa Roche. As dosagens do conjunto para diagnóstico *in vitro* número 17 foram realizadas no equipamento Dade Dimension® da empresa Dade International Chemistry System. Foi realizado teste de precisão para o equipamento Cobas Mira®, conforme instrução do fabricante para verificar o perfeito funcionamento do mesmo.

### 3.2.4 Termos e Variáveis

**Calibração:** conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, a relação entre os valores indicados por um instrumento ou sistema de medição e os valores correspondentes das grandezas estabelecidas por padrões (INMETRO, 2000)

**Calibrador:** um material ou aparelho de características quantitativas e ou qualitativas (em geral concentração, atividade, intensidade, reatividade) conhecida, usada para calibrar, graduar ou ajustar um procedimento de medida ou comparar a resposta obtida com a resposta do teste da amostra (NCCLS, 1996)

**Coefficiente de Variação:** é o parâmetro que mede a imprecisão expressa em percentagem do valor da média. É um desvio-padrão relativo, no qual o desvio-padrão é dividido pela média e multiplicado por 100 (Kahn and Jandreski, 1996).

**Conjunto para diagnóstico *in vitro* ou Kit:** são reagentes em conjunto, que, com as instruções, contribuem para efetuar uma determinação qualitativa, quantitativa ou semi-quantitativa em uma amostra biológica e que estejam destinados a cumprir função anatômica física ou terapêutica alguma; que não sejam ingeridos, injetados ou inoculados em seres humanos, e que são utilizados exclusivamente para prover informações sobre amostras coletadas do organismo humano (Portaria nº 2043 do Ministério da Saúde, 1994).

**Correlato:** é toda substância, produto, aparelho ou acessório, cujo uso ou aplicação esteja ligado à defesa e proteção da saúde individual ou coletiva, à higiene pessoal ou de ambientes, ou a fins diagnósticos e analíticos, os cosméticos e perfumes, e, ainda, os produtos dietéticos, óticos, de acústica médica, odontológicos e veterinários (Decreto nº 79.094, de 05/01/97).

**Desvio- Padrão:** é o parâmetro que mede a imprecisão expressa na unidade de expressão dos resultados. É a raiz quadrada da variância (Kahn and Jandreski, 1996).

**Ensaio, corrida ou run:** é uma seqüência de amostras analisadas consecutivamente sem interrupção, a menos que a operação recomendada requeira alguma interrupção (NCCLS, 1998).

**Erro aleatório:** é um erro analítico que afeta a reprodutibilidade. Sua magnitude não pode ser prevista com segurança. É medido pelo desvio-padrão de um conjunto de medições (Kahn and Jandreski, 1996).

**Erro Sistemático ou Erro de Viés:** caracteriza-se por uma diferença constante positiva ou negativa entre o valor encontrado e o valor verdadeiro, ou real, da concentração do analito (Henry, 1995).

**Erro total:** representa a soma dos erros aleatórios e sistemáticos em um resultado (Henry, 1995).

**Exatidão:** coincidência entre a média estimada de uma quantidade e seu verdadeiro valor. Não tem valor numérico (Westgard and Klee, 1999).

**Imprecisão:** é desvio padrão ou coeficiente de variação dos resultados de um conjunto de medidas. É o parâmetro medido que corresponde à característica de desempenho precisão. É a dimensão do erro aleatório (Garber and Carey, 1996).

**Inexatidão:** é o parâmetro medido que corresponde à característica de desempenho exatidão. É a dimensão do erro analítico sistemático (Garber and Carey, 1996).

**Métodos definitivos:** são usados para ensaiar materiais e prover a mais próxima aproximação do valor verdadeiro do analito. São relatadas algumas quantidades físicas absolutas, tal como massa (Passey, 1996).

**Nível de decisão médica:** para um analito são uma ou mais concentrações selecionadas nas quais os resultados dos testes são mais criticamente interpretados pelos clínicos para o diagnóstico, monitoramento ou decisões terapêuticas (Koch et al., 1999).

**Precisão:** é a melhor concordância entre medidas independentes e não tem um valor numérico porque é uma qualidade (NCCLS, 1998).

**Produtos para diagnóstico *in vitro*:** são reagentes, instrumentos e sistemas que, em conjunto com as instruções contribuem para efetuar uma determinação qualitativa, quantitativa ou semi-quantitativa em uma amostra biológica e que estejam destinados a cumprir função anatômica, física ou terapêutica alguma; que não sejam ingeridos, injetados ou inoculados em seres humanos e que são utilizados exclusivamente para prover informações sobre amostras coletadas do organismo humano (Portaria nº 2043 do Ministério da Saúde, 1994).

**Soro Controle:** ou material de controle amostra ou solução que é analisada com finalidade de controle de qualidade, não sendo aplicável em calibração. Disponível em forma líquida ou liofilizada, preparada a partir de amostras humanas ou de animais, e embalado em pequenos volumes, que podem ser preparados e usados individualmente (Westgard and Klee, 1999).

**Soro Sanguíneo:** porção líquida que se separa após coagulação do sangue, destinada à finalidade terapêutica, profilática ou de pesquisa (Código Sanitário do Estado de Santa Catarina, 1996).

### **3.3 Método**

#### **3.3.1 Amostra**

Consta de dois Soros Controles da marca Qualitrol®HS N lote nº 451 e Qualitrol®HS P lote nº 452 do laboratório Merck. Os dois soros possuem valores definidos pela metodologia definitiva de Espectrometria de Massa de Isótopos Diluídos (EMID) para o analito Colesterol, conforme ANEXOS 1 e 2. As amostras são um pool de plasma humano liofilizado.

### 3.3.2 Conservação da Amostra

As amostras podem ser conservadas para o analito Colesterol, quando estocadas a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , em congelador, por até 5 anos, sem perder a estabilidade (Henry et al., 1974), ou alguns meses, segundo Naito (1996). As amostras foram diluídas conforme recomendação do fabricante e separadas em alíquotas em copos tipo ependorf. Em seguida, foram congeladas a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , em congelador, conforme recomendação do fabricante. As amostras foram conservadas de maneira que no momento da análise sejam descongeladas apenas as amostras de uso.

### 3.3.3 Calibração dos conjuntos para diagnóstico *in vitro*

A calibração dos conjuntos para diagnóstico *in vitro* de números 1 a 16, foi realizada pelo calibrador System Muti-Test (SMT) da Merck Diagnóstica lote nº 26039 com vencimento 28.02. 2003, (ANEXO 3).

A calibração do conjunto para diagnóstico *in vitro* número 17 foi realizada pelo calibrador Chol Calibrator Dade.

#### 3.3.4 Procedimentos metodológicos

Inicialmente, foram inseridas as programações de cada conjunto para diagnóstico *in vitro* no equipamento Cobas Mira®. As programações foram fornecidas pelas próprias empresas, através dos departamentos de assessoria técnica.

Após as programações instaladas, procederam-se às calibrações de todos os conjuntos para diagnóstico *in vitro*. Após as calibrações terem sido aceitas, realizaram-se, nos meses de Fevereiro e Março de 2001, as dosagens diárias das amostras Soro Controle Qualitrol HP N 451 e HS P 452.

#### 3.3.5 Aleatorização das amostras

Cada amostra de cada Soro controle é retirada de forma aleatória do congelador e dosada diariamente nos equipamentos. A colocação no aparelho segue ordem diferente de dia para dia.

### **3.4 Análise Estatística**

Para verificação da hipótese nula, de que todas as marcas possuem desempenho semelhante, foi empregado o teste F da análise de variância, ANOVA, com um fator (marca)

considerando as amostras dos soros controles como blocos. Utilizou-se o programa computacional SAS System ® para os dois Soros Controles empregados como amostra.

A variável resposta utilizada foi a média da diferença absoluta entre o valor observado e o valor teórico ideal de cada Soro Controle., para cada marca. Essa média, da diferença absoluta entre o valor observado e o valor teórico ideal, será designada, a partir deste ponto, como desvio do ideal.

Quando detectada a significância, ao nível de 5%, pelo teste F da ANOVA, realizou-se o teste de Duncan para comparar as marcas duas a duas (Montgomery,1997).

Realizaram-se, ainda, análises exploratórias gráficas tipo diagrama de caixas para a visualização da distribuição das medidas com o programa estatístico Statistic 6.0 ®.

#### 3.4.1 Teste F da Análise de Variância – ANOVA

O conceito de pareado, como usado no teste *t*, pode facilmente ser aplicado na comparação de mais do que dois tratamentos, no qual o termo *bloco* é geralmente aplicado. Um bloco é uma porção do experimento que se espera ser mais homogênea do que todas as porções juntas.. Por exemplo, dois ou mais tratamentos podem ser comparados na mesma amostra, durante a mesma corrida ou no mesmo dia, para obter comparações mais sensíveis (Kringle and Bogovich,1999). A análise estatística dos experimentos com blocos é realizada pela ANOVA. Blocos e aleatorização fornecem mais robustez e sensibilidade no trabalho analítico. Os blocos aproveitam a variabilidade conhecida ou esperada dentro do material experimental para obter maior sensibilidade na comparação dos tratamentos. A aleatorização

garante a validade da significância estatística do teste, por forçar que origens desconhecidas de variabilidade contribuam igualmente para os tratamentos.

O propósito da análise da variância, ANOVA, é testar se as diferenças nas médias dos grupos podem ser consideradas significantes. Isto se completa por partição da variância total dentro do componente que é devido ao erro aleatório verdadeiro e dos componentes que são devidos à diferença das médias. Esses últimos componentes da variância são então testados para significância estatística (Statsoft,2001). Se for significativa, rejeita-se a hipótese nula de que não há diferenças entre as médias.

Os procedimentos de uma ANOVA com blocos podem ser sumarizados na tabela 4.

**TABELA 4 : Análise de variância para um experimento de bloco ao acaso**

ORIGEM DA VARIACÃO	SOMA DOS QUADRADOS	GRAUS DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F
Tratamentos	$SQ_{tratamentos}$	$a - 1$	$\frac{SQ_{tratamentos}}{a - 1}$	$\frac{QM_{Tratamentos}}{QM_{Erro}}$
Blocos	$SQ_{Blocos}$	$b - 1$	$\frac{SQ_{Blocos}}{b - 1}$	$\frac{QM_{Blocos}}{QM_{Erro}}$
Erro	$SQ_{Erro}$	$(a-1)(b-1)$	$\frac{SQ_{Erro}}{(a - 1)(b - 1)}$	
Total	$SQ_{total}$	$(a b) - 1$		

Fonte: Adaptado de Montgomery,1997

Onde:

a = número de tratamentos

b = número de blocos

SQ = soma dos quadrados

QM = quadrado médio

As razões F, última coluna da tabela 4, são comparadas com valores teóricos da distribuição F, construída sob a hipótese nula,  $H_0$ . Esta comparação permite verificar há diferenças entre tratamentos e entre blocos.

Os cálculos manuais para ANOVA podem ser vistos em Vieira (1989) e Montgomery (1997).

### 3.4.2 Teste de Duncan

O teste de Duncan é um teste que determina as diferenças significantes entre grupos de médias, na aplicação de uma análise de variância. Este procedimento é usado para comparar todos os pares de média e, portanto, é um teste de comparação múltipla. Foi desenvolvido por Duncan em 1955 (Montgomery,1997). Para a aplicação deste teste para amostras de mesmo tamanho, inicialmente as médias são arranjadas em ordem ascendente e o desvio-padrão para cada média é determinado pela fórmula:

$$S_{\bar{y}_i} = \sqrt{\frac{QM_E}{n}} \quad (3.1)$$

onde:

$QM_E$  - Quadrado médio do erro,

$n$  - Número de repetições.

O quadrado médio do erro é obtido na análise de variância ANOVA.

No conjunto ordenado das médias, a comparação entre a maior e a menor média corresponde a um intervalo que abrange todas as  $a$  médias (Vieira, 1989). Da tabela de faixas significantes (Montgomery, 1997) ou tabela  $z$  (Vieira, 1989), obtém-se o valor de:

$$r_{\mathbf{a}}(p, f) \quad \text{para } p = 2, 3, \dots, a,$$

onde  $\alpha$  é o nível de significância,

$f$  é o número de graus de liberdade do erro,

$p$  é o número de médias abrangidas pelo intervalo delimitado pelas média em comparação

Converter essas faixas ou diferenças dentro do conjunto de  $a - 1$  diferença mínima significantes ( $R_p$ ) para  $p=2,3,\dots,a$  pela fórmula:

$$R_p = r_{\mathbf{a}}(p, f) S_{y_i} \quad \text{para } p = 2, 3, \dots, a \quad (3.2)$$

As diferenças então são testadas. Inicia-se com a diferença entre maior e a menor valor, que será comparada com a diferença mínima significantes  $R_a$ . A seguir, a diferença da maior com a segunda menor é computada e comparada com a mínima diferença significantes  $R_{a-1}$ . As comparações continuam até todas as médias serem comparadas com a maior média. Finalmente, a diferença da segunda maior média e da menor média é computada e comparada através da diferença mínima significantes  $R_{a-1}$ . Esse processo continua até todas as diferenças possíveis,  $a(a-1)/2$  pares de médias, terem sido consideradas. Se uma diferença observada é maior do que a diferença mínima significantes correspondente, então se conclui que o par de médias em questão é significativamente diferente.

O conjunto de médias que não são estatisticamente diferentes ao nível de 5%, recebe a mesma letra após a realização da análise pelo pacote estatístico SAS System®.

### **3.5 Análise das metas de desempenho preconizadas pelo NCEP**

Para realizar a análise são necessários os cálculos de média, desvio-padrão e coeficiente de variação das marcas, para os dois soros controles. Após realizar a comparação com as metas de desempenho definidas pelo NCEP, em termos de erro total, como especificados no item 2.4.2 do capítulo 2.

### **3.6 Organização dos dados**

Os dados foram organizados em formato de arquivo Excel 4.0 para posterior inserção nos programas SAS® System e Statistica 6.0®.

## **CAPÍTULO 4**

### **RESULTADOS**

Neste capítulo, serão apresentados e analisados os resultados das dosagens de Colesterol para 17 marcas estudadas de origem nacional ou importada.

Os resultados dos dois Soros Controles foram utilizados para aceitar o ensaio realizado diariamente. Em todos os trinta dias dos ensaios realizados, os resultados obtidos estiveram dentro dos limites preconizados pelo método de referência de espectrometria de massa de isótopos diluídos (EMID), ou isotope dilution mass spectroscopy (IDMS), cujos valores para o Colesterol, conforme ANEXOS 1 e 2, são:

- HP N 451 **84,2 mg/dl** (68,9 mg/dl – 99,5 mg/dl)
- HP S 452 **183 mg/dl** (150 mg/dl – 216 mg/dl)

Os valores em negrito correspondem ao valor ideal encontrados pela metodologia EMID, para a dosagem do colesterol total. Os valores marginais correspondem a dois desvios-padrão do valor ideal.

#### **4.1 Resultados da ANOVA e do teste de Duncan para o Soro controle Qualitrol**

##### **HS N 451**

Análise do Soro Controle HS N 451 com valor de média 84,2 mg/dl realizada pelo pacote estatístico SAS System, 1997. A variável resposta analisada foi a diferença absoluta entre o valor observado e o valor teórico (desvio do ideal) de média de 84,2 mg/dl de Colesterol do Soro Controle HS N 451, nos 30 dias de ensaio, para cada marca. O resultado do teste ANOVA, realizado com as 17 marcas diferentes de Colesterol por 30 dias de ensaios, encontra-se na tabela 5.

TABELA 5 : Análise de variância para o Soro Controle HS N 451 para a variável **desvio do ideal.**

CAUSAS DE VARIÇÃO	GRAUS DE LIBERDADE	SOMA DOS QUADRADOS	QUADRADOS MÉDIOS	F	VALOR p
Marcas	16	2835,26	177,20	33,43	0,0001
Ensaio	29	100,12	3,45	0,65	0,9201
Resíduos	464	2459,89	5,301		
Total	509	5395,26			

Como a variação devido aos diferentes ensaios acusou F igual a 0,65 (valor p igual a 0,9201) então se pode concluir que os resultados entre os dias de ensaio não são significativos ao nível de 5%. Contudo, a variância encontrada entre as marcas, ao nível de significância de 5%, indica que há diferenças significativas de acordo com o valor de F de 33,43 e valor p igual 0,0001.

Com a aplicação do teste de Duncan, conforme foi descrito no item 3.4 do capítulo 3, foi possível observar quais as médias do desvio do ideal que diferem entre si. Os resultados encontram-se na tabela 6.

Toda vez que o valor do desvio do ideal entre duas médias for igual ou maior do que a diferença mínima significativa, as médias são consideradas estatisticamente diferentes ao nível de significância de 5%.

**TABELA 6 : Teste de Duncan para a variável desvio do ideal para o Soro Controle HS N 451.**

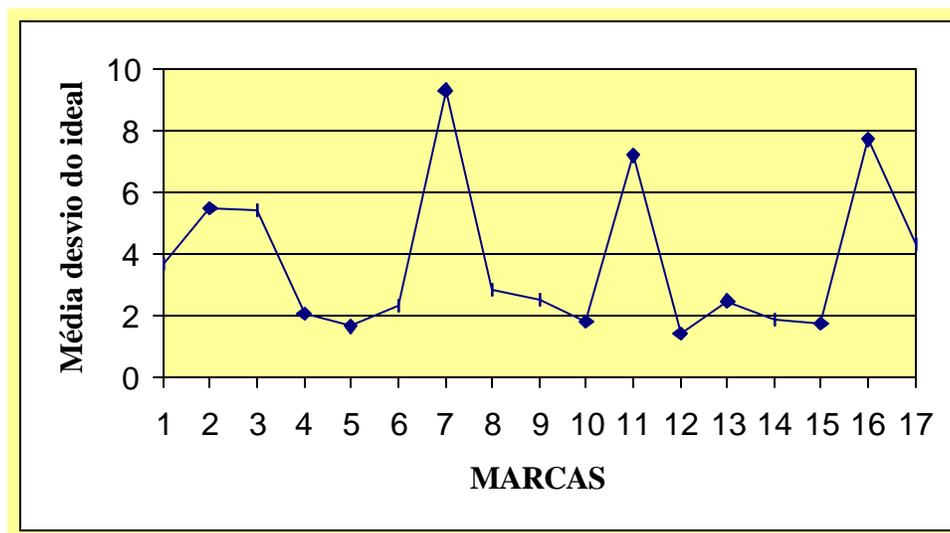
AGRUPAMENTO DUNCAN	MÉDIA Desvio do ideal	N	MARCA
<b>A</b>	<b>9,300</b>	<b>30</b>	<b>7</b>
<b>B</b>	<b>7,7133</b>	<b>30</b>	<b>16</b>
<b>B</b>	<b>7,2000</b>	<b>30</b>	<b>11</b>
<b>C</b>	<b>5,4547</b>	<b>30</b>	<b>2</b>
<b>C</b>	<b>5,3933</b>	<b>30</b>	<b>3</b>
<b>D</b>	<b>4,3200</b>	<b>30</b>	<b>17</b>
<b>D</b>	<b>3,6867</b>	<b>30</b>	<b>1</b>
<b>F</b>	<b>2,8267</b>	<b>30</b>	<b>8</b>

F	E	G	2,5067	30	9
F	E	G	2,4800	30	13
F		G	2,3200	30	6
F		G	2,0537	30	4
F		G	1,8827	30	14
F		G	1,8073	30	10
F		G	1,7267	30	15
F		G	1,6400	30	5
		G	1,4220	30	12

Para um agrupamento de médias com valores que não são estatisticamente diferentes, foi atribuída, mesma letra como observado na tabela 6.

As médias foram dispostas em um gráfico para melhor visualização e análise como pode ser vista a seguir na figura 1.

**FIGURA 1 : Análise gráfica das médias do desvio do ideal para cada marca com o Soro Controle HS N 451.**



observa-se a formação de 7 agrupamentos de médias A, B, C, D, E, F, e G, anteriormente observadas na tabela 6 . Isto significa que os 17 conjuntos para diagnóstico *in vitro* de marcas diferentes formam 7 grupos com comportamento de média que diferem , ao nível de 5%,

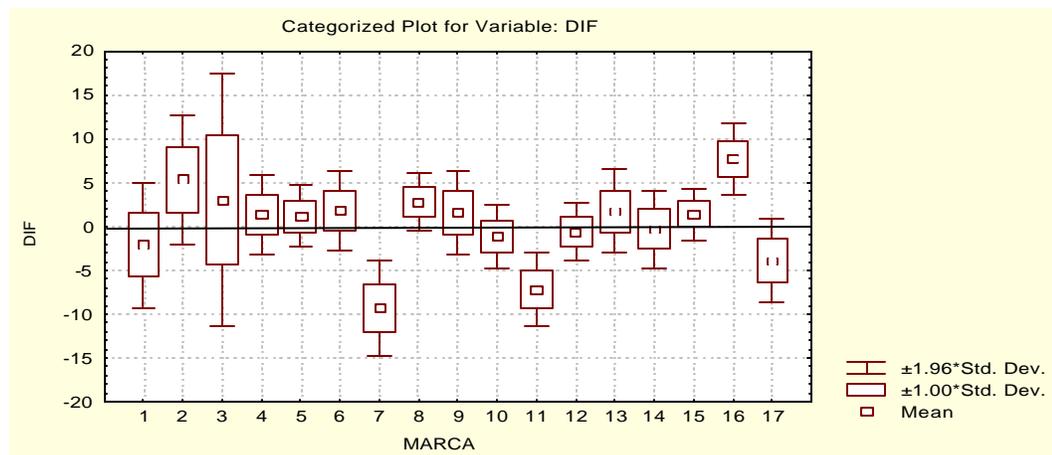
P  
ela  
análise  
estatístic  
a,

entre si. Observa-se ainda que algumas marcas podem pertencer a dois grupos próximos, isto indica que não há diferença significativa entre as marcas que pertencem a dois agrupamentos.

#### 4.1.1 Análise descritiva para Soro Controle HS N 451

A seguir na figura 2, usando o recurso da análise exploratória, diagrama de caixa, foi possível verificar o comportamento das 17 marcas para média e desvio-padrão das diferenças entre o valor observado para cada e o valor teórico do Soro Controle HS N 451 que corresponde à análise da exatidão ou viés em cada marca.

**FIGURA 2 : Medidas de tendência central e variabilidade para média e desvio-padrão das diferenças para as 17 marcas com o Soro Controle HS N 451.**

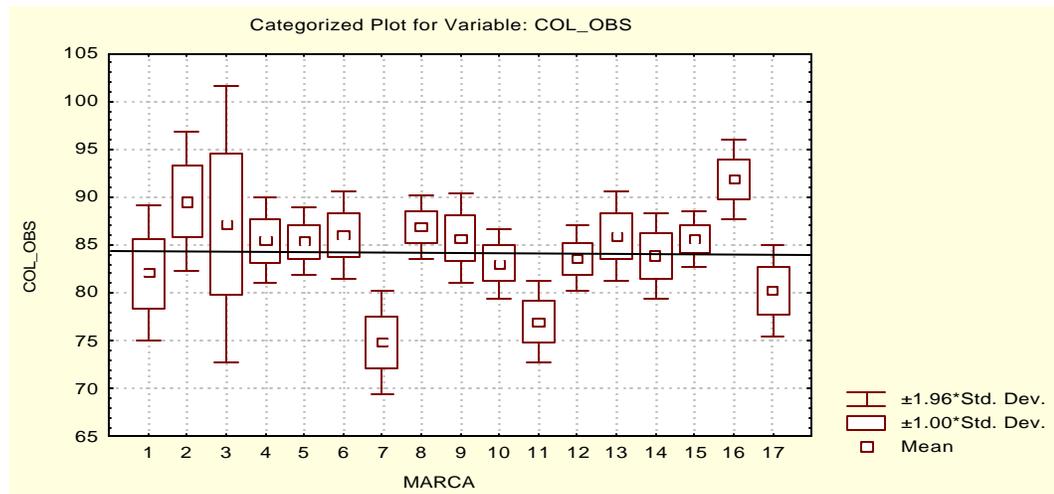


Por ter sido utilizada a diferença real, entre o valor observado e o valor teórico ideal, para observação do comportamento das marcas, é possível observar valores positivos e negativos. Pode-se verificar, pela figura 2, que as marcas de números 1, 7, 10, 11, e 17, para

valor de Colesterol de 84,2 mg/dl, tendem a subestimar o valor teórico. Praticamente este fato tem importância quando se necessita dosar valores de Colesterol mais baixos, como, por exemplo, em pesquisas com animais.

Da mesma maneira como descrito acima, a análise do valor de colesterol observado para cada marca pode ser vista na sequência através da figura 3.

**FIGURA 3 : Medidas de tendência central e variabilidade para média e desvio-padrão do valor de colesterol observado para as 17 marcas com o Soro Controle HS N 451.**



Da mesma maneira como observado anteriormente na figura 2, a figura 3 mostra o comportamento das marcas em relação à média e desvio-padrão para o valor de colesterol observado, para cada marca. Nesta figura observam-se quais as marcas que possuem as médias do valor de colesterol observado mais próximas do valor teórico ideal de 84,2 mg/dl. É possível verificar quais marcas têm valores de média mais baixos e mais altos do que o valor teórico ideal.

**4.1.2 Classificação das marcas estudadas, conforme seu grupo, realizado pelo teste de Duncan e o custo por teste para Soro Controle HS N 451.**

Na tabela 7, foram classificadas as 17 marcas, de acordo o teste de Duncan, segundo suas diferenças e igualdades umas com as outras em ordem decrescente. Foi possível verificar, ainda, na tabela 7 os dados de custo por teste referente a cada marca e a origem sua origem, nacional ou importada.

**TABELA 7 : Agrupamento das marcas e seu custo por teste em função do desvio do ideal para o Soro Controle HS N 451, para cada marca.**

<b>RUPOS</b>	<b>MARCAS</b>	<b>MÉDIAS desvio do ideal</b>	<b>CUSTO/TESTE</b>	<b>REAGENTES</b>	<b>ORIGEM</b>
A	7	9,3	0,031	1	N
B	16	7,7113	0,08	2	N
B	11	7,2	0,197	1	I
C	2	5,4547	0,072	3	I
C	3	5,3933	0,247	3	I
C-D	17	4,32	0,55	1	I
D-E	1	3,6867	0,036	1	I
E-F	8	2,8267	0,357	3	I
E-F-G	9	2,5067	0,029	2	N
E-F-G	13	2,48	0,08	1	I
F-G	4	2,0537	0,065	1	I
F-G	14	1,8827	0,048	1	N
F-G	10	1,8073	0,054	1	N
F-G	15	1,7267	0,079	2	I
F-G	5	1,64	0,245	3	I

<b>F-G</b>	6	2,32	0,07	3	N
<b>G</b>	12	1,422	0,09	1	I

1-Reagente único 2-Reagente preparado por mistura de volume fixo 3- Reagente preparado com pipetagem. N – Nacional I - importada

O custo foi avaliado segundo o preço total do conjunto para diagnóstico *in vitro*, ou kit, dividido pelo número de testes possíveis de serem realizados no aparelho Cobas Mira®, para as marcas de 1 a 16, e para o aparelho automatizado Dade Dimension, para a marca 17.

A análise da tabela 7 será realizada no item 4.3 Análise do desempenho das 17 marcas estudadas para os Soros Controle Qualitrol HS N 451 e HS P452, neste capítulo.

#### **4.2 Resultados do teste ANOVA e do teste de Duncan para o Soro Controle Qualitrol HS P 452**

Na tabela 8, encontram-se os resultados da variância realizados pelo teste ANOVA utilizando o programa estatístico SAS System para o Soro Controle Qualitrol HS P 452, conforme explicitado anteriormente no item 3.4.1 do Capítulo 3. A variável resposta foi a diferença absoluta entre o valor observado e o valor teórico de média 183 mg/dl de Colesterol, nos 30 dias de ensaio.

**TABELA 8 : Análise de variância para o Soro Controle HS P 452 para variável desvio do ideal.**

<b>CAUSAS DE VARIÇÃO</b>	<b>GRAUS DE LIBERDADE</b>	<b>SOMA DOS QUADRADOS</b>	<b>QUADRADOS MÉDIOS</b>	<b>F</b>	<b>VALOR p</b>
Marcas	16	9919,12	619,94	39,45	0,0001
Ensaio	29	815,08	29,11	1,79	0,0078
Resíduos	464	7291,82	15,72		

<b>Total</b>	<b>509</b>	<b>18026,02</b>			
--------------	------------	-----------------	--	--	--

Os resultados do teste ANOVA demonstram que há diferenças significativas entre as marcas ao nível de significância de 5%. Observou-se também que há pequena significância entre os ensaios. Este fato evidencia que para este Soro Controle o efeito de formação de blocos, para os ensaios, foi útil para melhorar a precisão da comparação das médias dos tratamentos ou marca como citado por Montgomery (1997).

**Como a variação, devido às marcas, mostrou valor F de 39,45 e valor p de 0,0001, referenciado anteriormente na da tabela 8, verificou-se que as marcas possuem diferenças significativas ao nível de 5%.**

**TABELA 9 : Teste de Duncan para a variável desvio do ideal para Soro Controle HS P 452**

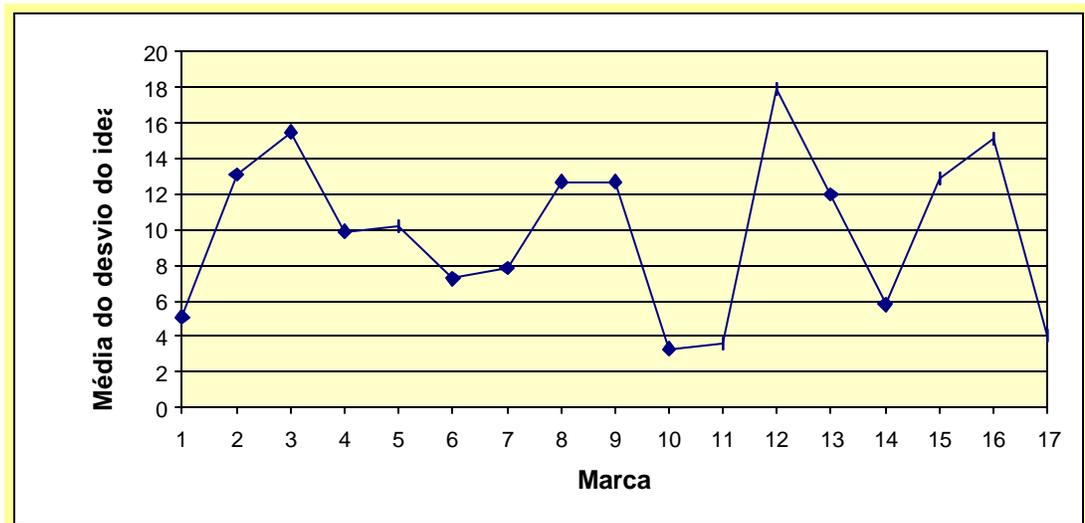
AGRUPAMENTO DUNCAN		MÉDIA desvio do ideal	N	MARCA
	A	17,900	30	12
	B	15,467	30	3
	B	15,100	30	16
	C	13,067	30	2
	C	12,867	30	15
	C	12,700	30	9
	C	12,700	30	8
D	C	12,000	30	13
D		10,167	30	5
D		9,900	30	4
	E	7,833	30	7
	E	7,233	30	6
F	E	5,767	30	14
F	G	5,100	30	1
F	G	4,067	30	17
	G	3,533	30	11
	G	3,300	30	10

**Como existem diferenças significativas nas médias do desvio do ideal das marcas, então há o interesse em descobrir quais marcas**

**diferem, e, para isso usa-se o teste de Duncan, conforme pode ser visto na tabela 9.**

Na figura 4, é possível a visualização das médias do desvio do ideal para cada marca.

**FIGURA 4 : Análise gráfica das médias do desvio do ideal para cada marca com o Soro Controle HS P 452.**

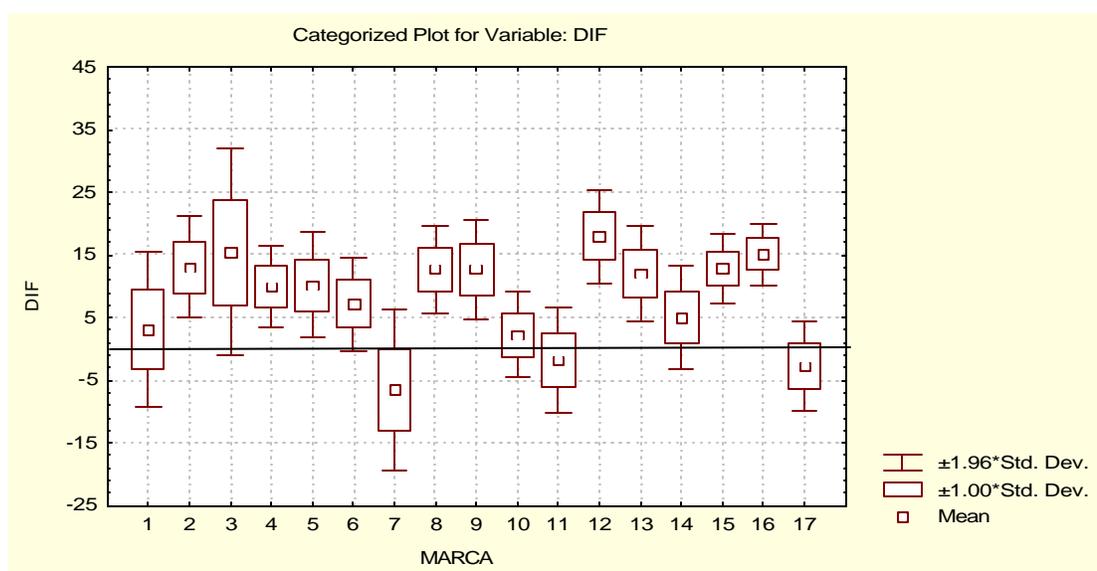


Como observado anteriormente, no item 4.1, para o Soro controle HS N 451, verificou-se 7 agrupamentos de médias que possuem diferenças significativas ao nível de 5% para o Soro controle HS P 452. Os agrupamentos são: A,B, C, D, E F e G, e, dentre estes, existem marcas que estão presentes em dois grupos. A presença de uma marca em dois grupos indica que não há diferença significativa da marca com os dois grupos.

#### **4.2.1 Análise descritiva para Soro Controle HS P 452.**

Abaixo na figura 5, pode ser visualizada a representação de Diagrama de caixa para as diferenças encontradas entre as dosagens de Colesterol observadas para as 17 marcas estudadas, e o valor teórico ideal para o Soro Controle HS P 452 de 183 mg/dl.

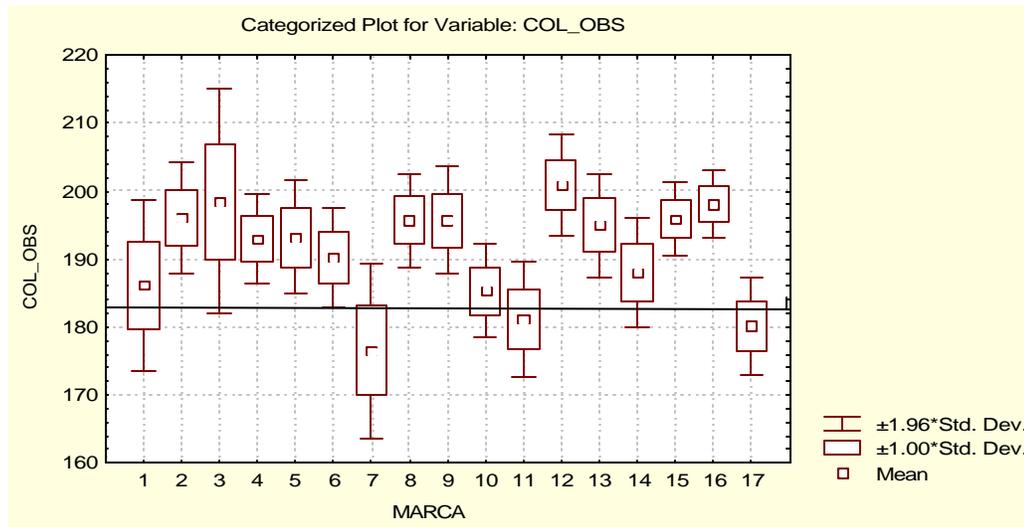
**FIGURA 5 : Medidas de tendência central e variabilidade para média e desvio-padrão das diferenças para as 17 marcas com o Soro Controle HS P 452.**



Na seqüência a figura 6 mostra a representação de Diagrama de caixa, para melhor análise exploratória, dos valores médios obtidos nas dosagens de Colesterol para as 17 marcas estudadas.

Com a observação das figuras 5 e 6, foi possível verificar que as marcas de números 7, 11 e 17, para o Soro Controle HS P 452, subestimam o valor de colesterol quando comparado com o valor teórico. Foi possível verificar que as marca de números 1, 3 e 7 possuem os maiores valores de desvio-padrão.

**Figura 6 : Medidas de tendência central e variabilidade para média e Desvio-padrão do valor de Colesterol observado para as 17 marcas com o Soro Controle HS P 452.**



A análise das figuras 5 e 6 será realizada posteriormente no item 4.3. Análise do desempenho das 17 marcas estudadas para os Soros Controle Qualitrol HS N 451 e HS P 452.

#### **4.2.2 Classificação das marcas estudadas, conforme seu grupo, realizada pelo teste de Duncan e custo por teste para o Soro Controle HS P 452.**

As médias do desvio do ideal das marcas foram dispostas em ordem decrescente, na tabela 10, que correspondem ao seu agrupamento conforme a classificação feita pelo teste de Duncan. Os dados desta tabela constam ainda do custo por teste realizado, tipo de reagente e origem das marcas estudadas.

**TABELA 10 : Agrupamento das marcas e seu custo por teste em função das médias do desvio do ideal, para cada marca, com o Soro Controle HS P 452.**

<b>GRUPOS</b>	<b>MARCAS</b>	<b>MÉDIAS desvio do ideal</b>	<b>CUSTO/TESTE</b>	<b>REAGENTES</b>	<b>ORIGEM</b>
A	12	17,9	0,09	1	I
B	3	15,467	0,247	3	I
B	16	15,1	0,08	2	N
C	2	13,067	0,072	3	I
C	15	12,867	0,079	2	I
C	8	12,7	0,357	3	I
C	9	12,7	0,029	2	N
C – D	13	12	0,08	1	I
D	5	10,167	0,245	3	I
D	4	9,9	0,065	1	I
E	7	7,833	0,031	1	N
E	6	7,233	0,07	3	N
E – F	14	5,767	0,048	1	N
G – F	1	5,1	0,036	1	I
G – F	17	4,067	0,55	1	I
G	11	3,533	0,197	1	I
G	10	3,3	0,054	1	N

1-Reagente único.2-Reagente preparado por mistura de volume fixo. 3- Reagente preparado com pipetagem.  
N – Nacional I - importada

As análises serão realizadas posteriormente no item 4.3 Análise do desempenho das 17 marcas estudadas para os Soros Controles Qualitrol HS N 451 e HS P 452.

### **4.3 Análise do desempenho das marcas estudadas para os Soros Controles Qualitrol HS N 451 e HS P 452.**

É necessário analisar do ponto de vista segundo o qual, em todas as marcas os Soros Controles HS N 451 e HS P 452 entraram dentro do limite de 2 desvio-padrão. Este limite é preconizado para aceitação da corrida analítica, segundo os gráficos de controle de Levey - Jenings. Esses gráficos de controle são uma adaptação para laboratório dos gráficos de controles de Shewart. (Westgard and Klee, 1999).

A utilização dos soros controles para analisar as 17 marcas estudadas, foi enfatizada por Henry (1995): *“... o uso da amostra controle resultando na monitoração analítica, visto que a variação analítica obtida do mesmo material de controle é um reflexo da variação analítica observada em amostra de pacientes.”*

As medidas clínicas quantitativas deveriam ser altamente exatas e precisas, mas sabe-se que os métodos e técnicas em uso comum têm graus de incerteza e variabilidade (Statland et al, 1995). Devido a estas variabilidades, com o uso de soros controles para monitorar os métodos, serão observadas diferenças entre marcas,. O que se deseja é que essas diferenças não sejam significativas, a ponto de alterar ou interferir em um diagnóstico.

O presente estudo desejou demonstrar a variabilidade das diversas marcas quando sujeitas ao mesmo erro experimental, isto é , sob as mesmas condições de trabalho.

Anteriormente no item 4.1.2 na tabela 7 e no item 4.2.2 na tabela 10, verificou-se que as marcas possuíam comportamentos diferentes, em relação à média do desvio do ideal , perante os dois soros controles usados no estudo.O valor da média do desvio do ideal quanto mais próximo de zero, é considerado o de melhor desempenho. Para valores baixos de colesterol, quando utilizado o Soro Controle HS N 451, e para valores altos, utilizando o

Soro Controle HS P 452. observou-se que o desempenho não foi o mesmo Por exemplo: verificando-se as marcas estudadas de números 11 e 17, notou-se que os valores da média para Soro Controle HS N 451 encontravam-se em níveis mais altos do que para o Soro Controle HS P 452, em que essas duas marcas possuíam valores de médias mais baixos. Este fato mostrou as diferenças de comportamento, conforme o valor de Colesterol analisado.

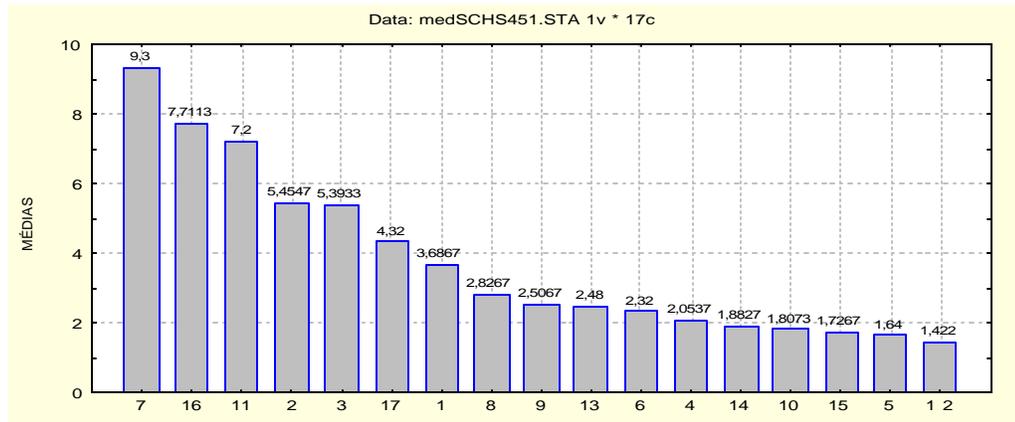
A marca do estudo número 12 possui a maior média do desvio do ideal, com o Soro Controle HS P 452 de valor teórico alto (183 mg/dl), enquanto que para o Soro Controle HS N 451, de valor teórico de Colesterol mais baixo (84,2 mg/dl), possui o melhor desempenho. Isto pode representar uma instabilidade para níveis diferentes de Colesterol.

Diferenças de comportamento foram observadas ainda na análise gráfica das médias do desvio do ideal, nas figuras 1 e 4, anteriormente explicitadas no item 4.1 e 4.2, respectivamente, no capítulo 4. As marcas com médias do desvio do ideal mais altas, para Soro Controle HS N 451, com valor teórico de Colesterol de 84,2 mg/dl, foram as marcas estudadas de números 7, 11 ,e 16, enquanto que para o Soro Controle HS P 452, com valor teórico de Colesterol de 183 mg/dl, as marcas estudadas com maiores médias foram as de números 3, 12 e 16.

Com a observação das figuras 7 e 8 é possível verificar as diferenças de desempenho, para as médias do desvio do ideal, das 17 marcas quando realizadas as dosagens para colesterol nos Soros Controles HS N 451 e HS P 452, respectivamente.

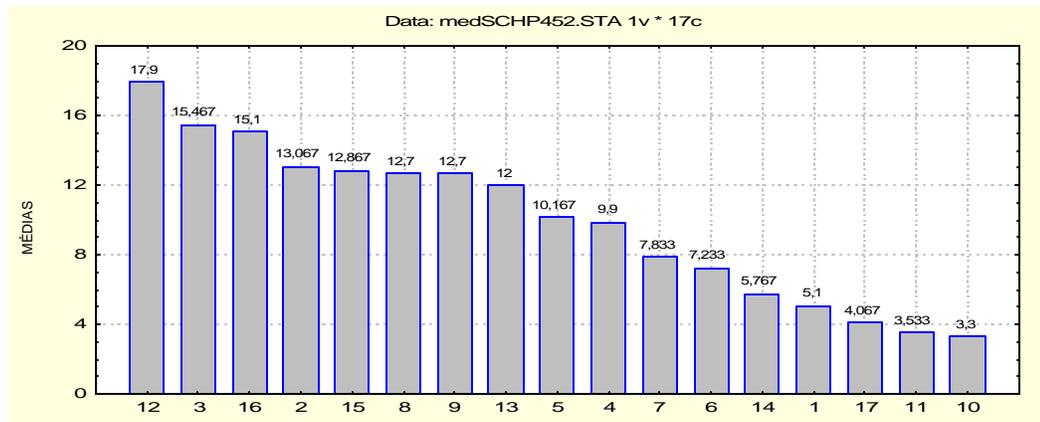
Para o Soro Controle HS N 451 a marca com melhor desempenho foi a de número 12 e a marca de pior desempenho foi a de número 7.

**FIGURA 7 :Distribuição das 17 marcas, segundo as médias do desvio do ideal para Soro o Controle HS N 451.**



O melhor desempenho para o Soro Controle HS P 452 foi a marca de número 10, enquanto que o pior desempenho foi o da marca número 12.

**FIGURA 8 : Distribuição das 17 marcas, segundo as médias do desvio do ideal, para o Soro Controle HS P 452.**



A análise do soro controle mais próximo do nível de decisão de 200mg/dl, demonstrou ser mais eficiente porque analisa o desempenho dos testes nesta faixa mais crítica, onde o nível do Colesterol é o desejável, segundo o NCEP (2001).

Na tabela 11, encontra-se discriminado para cada marca o custo total do conjunto, o volume de reativo, o número de testes possíveis e o custo por teste.

**TABELA 11 : Custo, volume e número de testes para cada marca.**

Marca	Custo total do conjunto	Volume de reagente em ml	Número de testes	Custo por teste
1	R\$ 36,00	200	1000	0,036
2	R\$ 101,00	350	1400	0,072
3	R\$ 282,43	200	1142	0,247
4	R\$ 59,22	180	900	0,065
5	R\$ 294,34	360	1200	0,245
6	R\$ 40,00	200	571	0,07
7	R\$ 30,79	200	1000	0,031
8	R\$ 143,00	120	400	0,357
9	R\$ 21,00	200	714	0,029
10	R\$ 36,50	200	666	0,054
11	R\$ 592,00	900	3000	0,197
12	R\$ 80,00	300	857	0,09
13	R\$ 192,00	600	2400	0,08
14	R\$ 64,80	400	1333	0,048
15	R\$ 105,32	400	1333	0,079
16	R\$ 43,69	200	540	0,08
17	R\$ 261,00	350	1180	0,55

Para uma apreciação mais próxima do valor de decisão, a análise do Soro Controle HS P 452 torna-se mais eficiente. Por isso, a avaliação através da comparação e análise das tabelas e figuras anteriormente apresentadas nos itens 4.1 e 4.2 desse capítulo, foi possível verificar dentre os grupos quais são as marcas de melhor opção para o binômio custo/benefício, como será apresentado abaixo.

**Grupo A:** composto pela marca número 12, a qual possui a maior média no experimento.

**Grupo B:** composto das duas marcas estudadas de números 3 e 16 com médias semelhantes. No entanto, o custo da marca número 3, que é importada e necessita de pipetagem para preparação do reagente de uso, é três vezes maior que a marca número 16. A marca 16 é nacional, e a preparação do reagente é por mistura de volumes fixos. Anteriormente no item 4.2.2 nas figuras 5 e 6, foi possível verificar que apesar da média das diferenças serem semelhantes, a variabilidade da marca número 3 foi maior do que número 16, demonstrando uma maior imprecisão.

**Grupo C:** composto pelas marcas estudadas números 2, 8, 9, 13 e 15. A marca de maior custo foi a de número 8 que é importada e necessita de pipetagem para preparação do reagente de uso. O seu custo é dez vezes maior que a marca de número 9 que é nacional e com preparação do reagente por mistura de volume fixo. A marca número 13 pertence tanto ao grupo C como ao D. As marcas de número 2, 13, e 15 possuem custos semelhantes e são importadas, sendo que a marca 13 utiliza reagente único.

**Grupo D:** as marcas estudadas de números 4 , 5 e 13 pertencem a esse grupo .

Todas as marcas são importadas, mas o custo da marca de número 4 é 3,8 vezes maior que a marca de número 5, e 3 vezes maior que a marca de número 13, no entanto, possui variabilidade menor, como foi observado nas figuras 5 e 6, no item 4.2.

**Grupo E:** as marcas estudadas de números 6, 7 e 14 não possuem custo semelhante e o uso de reagente único é favorável para evitar fonte de variação. Apesar da marca número 7 ter o menor custo, pela análise das figuras 5 e 6 no item 4.2, observa-se que a mesma subestimaram as dosagens de Colesterol. Isto significa que os valores encontrados para a marca número 7 são menores que os valores do soro controle na mesma proporção do desvio do ideal que a marca número 6, nesse caso, o paciente poderia acreditar que está com o nível do Colesterol normal, enquanto o valor encontrar-se-ia acima do desejável.

**Grupo F:** é um grupo em que as marcas estudadas de números 1,14 e 17 pertencem a dois grupos distintos. A marca número 17 possui um custo dez vezes maior que as marcas números 1 e 14. Todas as marcas utilizam reagente único e a marca número 14 é nacional.

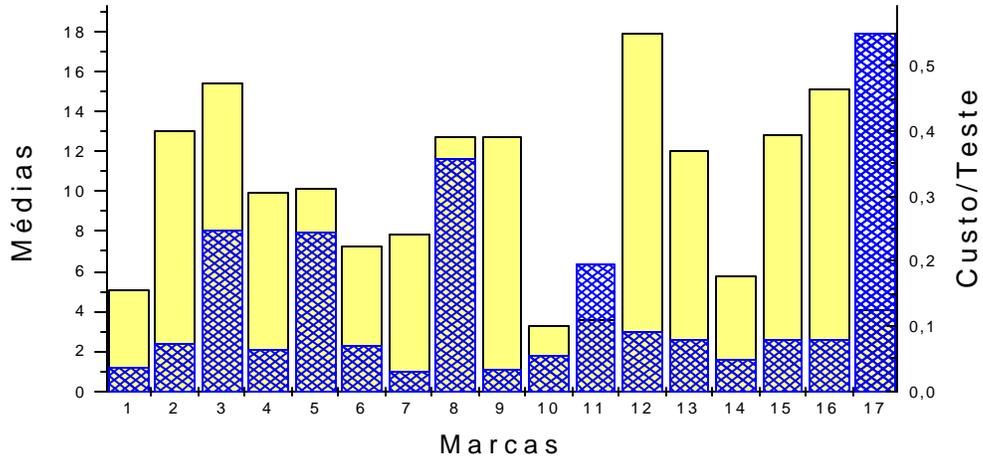
**Grupo G:** é o grupo que possui as marcas com menor média do desvio do ideal, composto pelos números 1, 10,11, e 17 e todas as marcas utilizam

reagente único. A análise da figura 6 no item 4.2 mostrou que para as marcas números 11 e 17, o valor da média do colesterol foi subestimado, isto é, valores mais baixos que o real. A marca número 1 possui uma variabilidade ou imprecisão maior que as de seu grupo. A amostra 10 é que possui menor média do desvio do ideal e menor imprecisão. O custo da marca número 17 é 10 vezes maior que a marca número 10.

Portanto, foi possível verificar a partir dos dados demonstrados anteriormente, nos grupos de A a G, que o menor (número 9) e o maior (número 8) custo das marcas realizadas no aparelho Cobas Mira® para o Soro Controle HS P 452 pertencem ao grupo C. O maior custo total foi o da marca número 17, realizada no equipamento Dade Dimension®, que pertence ao grupo G, isto pode ser melhor visualizado na figura 9.

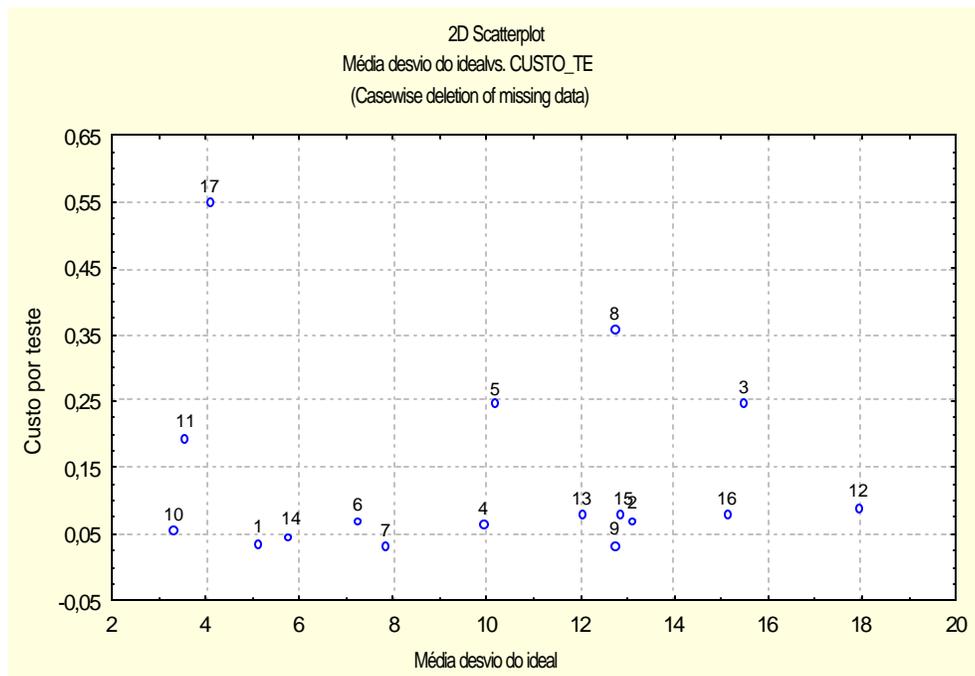
**FIGURA 9 : Comparação entre as médias do desvio do ideal e custo por teste, para as marcas estudadas, com o Soro Controle HS P 452.**

Custo/Teste  Médias 



Na figura 10, a distribuição do custo/teste pela média do desvio do ideal das marcas estudadas mostrou que não há uma relação direta entre o maior custo e melhor desempenho. A marca de número 10, de origem nacional, é a que possui menor custo e melhor desempenho, como pode ser observado nas figuras 9 e 10.

**FIGURA 10 : Relação custo por teste pela média do desvio do ideal para o Soro Controle HS P 452.**



O coeficiente de correlação linear de Pearson ( $r$ ) obtido para as médias do desvio do ideal e o custo por teste foi de  $r = -0,116$  com o valor de  $p = 0,656$ , aceita a hipótese nula ( $H_0$ ) da não correlação entre os dados.

O valor de  $r$  será tão mais próximo de 1 (ou  $-1$ ) quanto mais forte for a correlação nos dados observados. Quando não houver correlação nos dados,  $r$  acusará um valor próximo de zero. (Barbetta, 2001)

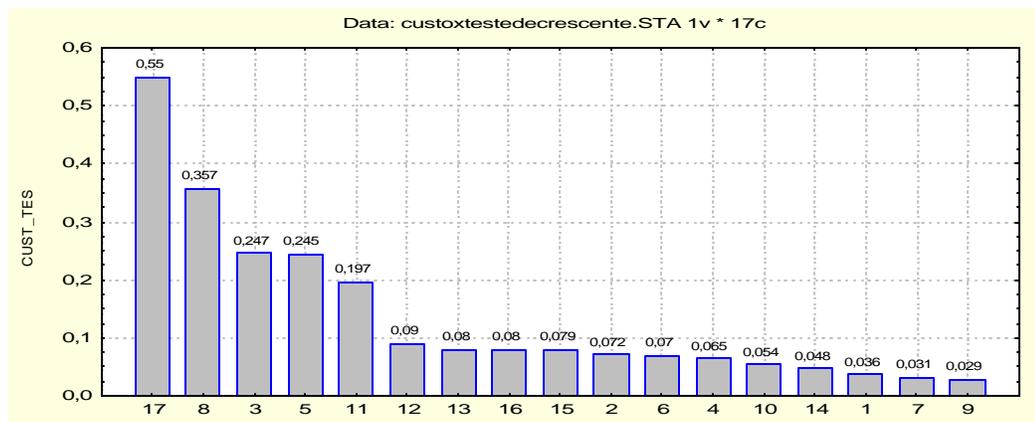
O valor de  $p$  encontrado (0,656) demonstra não existir significância ao nível de 5%, isto é, não existe correlação positiva entre os dados.

Com a observação das figuras 9 e 10, nota-se que há custo elevado com média baixa, assim como custo elevado e média alta. Por outro lado, médias baixas com custo baixo e também médias altas com custo baixo. Conclui-se que o desempenho das marcas não tem relação direta com seu custo pelos dados observados.

O ideal é conseguir uma marca que obtenha melhor desempenho, ou seja, menor valor de média do desvio do ideal, com um custo baixo. Na figura 10 é possível verificar que as marcas que ocupam o quadrante esquerdo inferior são aquelas que possuem custo menor com desempenho melhor.

Para melhor visualização, a figura 11 mostra em ordem decrescente, do maior para o menor, o custo de cada marca que foi utilizada para dosar o Colesterol nos Soros Controles HS N 451 e HS P 452. O maior custo é da marca número 17 e menor é o da marca número 9.

**FIGURA 11 : Custo por teste para os Soros Controles HS N 451 e HS P 452 das 17 marcas estudadas**



Quando se observaram as figuras 7, 8 e 11, foi possível também avaliar o desempenho das marcas com seu custo .

#### 4.4 Análise das metas de desempenho conforme o NCEP

Conforme explicitado anteriormente no capítulo II, item 2.4 na tabela 2, procedeu-se à análise dos dados para média, desvio padrão coeficiente de variação, viés e erro total, para o Soro Controle HS N 451 discriminados na tabela 12 abaixo:

**TABELA 12 : Coeficiente de variação, viés e erro total para as 17 marcas estudadas, para o Soro Controle HS N 451.**

Marcas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
<b>Média</b>	82,1	89,5	87,2	85,5	85,4	86,0	74,9	86,9	85,7	83,0	77,0	83,6	85,9	83,9	85,6	91,9	80,3
<b>DP</b>	3,6	3,7	7,4	2,3	1,8	2,3	2,7	1,7	2,4	1,9	2,1	1,7	2,4	2,3	1,5	2,1	2,4
<b>CV</b>	4,4	4,2	8,4	2,7	2,1	2,7	3,7	1,9	2,8	2,3	2,8	2,1	2,8	2,7	1,7	2,3	3,0
<b>Viés</b>	-2,5	6,4	3,5	1,6	1,4	2,1	-11,0	3,2	1,8	-1,4	-8,6	-0,7	2,1	-0,4	1,7	9,1	-4,7
<b>Erro T</b>	6,2	14,5	20,1	6,8	5,5	7,4	-3,9	7,0	7,3	3,1	-3,1	3,3	7,5	5,0	5,1	13,6	1,3

DP desvio-padrão

■ Valores de coeficiente de variação (CV)  $\leq 3\%$  e de viés  $\leq \pm 3\%$ , conforme recomendações do NCEP.

■ Valores de Erro Total (Erro T)  $\leq 8,9\%$ , conforme recomendações do NCEP.

Segundo o NCEP (1994), as recomendações são de que o erro total deve ficar abaixo de 8,9%. Com os dados obtidos, verificou-se que as marcas de número 1, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, e 17 estão dentro do critério estabelecido. Mas a observação de que o coeficiente de variação e o viés devem também estar abaixo de 3%, as marcas que estariam dentro do critério do NCEP seriam as de número 4, 5, 6, 9, 10, 12, 13, 14 e 15. Considera-se que a imprecisão tem que estar controlada, assim como a inexatidão.

A marca de número 1, apesar de ter o erro total dentro dos limites estabelecidos pelo NCEP, está com problema de erro aleatório para este valor de Soro Controle, pois o coeficiente de variação está acima de 3%. As marca de número 2, 3, 7, 8, 11, 16 e 17 possuem problemas de erro sistemático ligados ao reagente, ao método ou calibração. As marcas 1, 2, 3, e 7 possuem problemas de erro aleatório que podem ser observadas ainda nas figuras 2 e 3 no item 4.1.1, neste capítulo.

Na tabela 13, estão os dados para média, desvio-padrão coeficiente de variação, viés e erro total do Soro Controle HS P 452.

**TABELA 13 : Coeficiente de variação, viés e erro total das 17 marcas estudadas, para o Soro Controle HS P 452**

Marcas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
<b>Média</b>	186	196	198	193	193	190	177	196	196	185	185	201	195	188	196	198	180
<b>DP</b>	6,4	4,1	8,4	3,4	4,3	3,8	6,6	3,5	4	3,5	3,5	3,8	3,9	4,2	2,8	2,5	3,7
<b>CV</b>	3,4	2,1	4,2	1,7	2,2	2	3,7	1,8	2	1,9	1,9	1,9	2	2,2	1,4	1,3	2
<b>Viés</b>	1,7	7,1	8,5	5,4	5,6	4	-4	6,9	6,9	1,3	1,3	9,8	6,6	2,8	7	8,3	-2

Erro T	8,4	11	17	8,8	9,9	7,9	3,7	10	11	5	5	13	10	7,1	9,8	11	2,4
--------	-----	----	----	-----	-----	-----	-----	----	----	---	---	----	----	-----	-----	----	-----

DP desvio-padrão

Valores de coeficiente de variação (CV)  $\leq 3\%$  e de viés  $\leq \pm 3\%$ , conforme recomendações do NCEP.

Valores de Erro Total (Erro T)  $\leq 8,9\%$ , conforme recomendações do NCEP.

Para o Soro Controle HS P 452, nesse experimento, as marcas de número 10,11,14 e 17 são as que atendem os critérios estabelecidos. Ao se verificar a tabela 9, no item 4.2, notou-se que as marcas número 10, 11 e 17 possuem as menores médias pela classificação de Duncan. A marca número 1, que pertence ao grupo das menores médias possui um coeficiente de variação maior conforme foi observada na tabela 9 e figuras 5 e 6 no item 4.2.1, neste capítulo.

## CAPÍTULO 5

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este capítulo descreve as principais conclusões, destacando a relevância do tema. Em seguida, expõem-se alguns tópicos que podem ser explorados para trabalhos futuros.

## 5.1 Conclusões Gerais

A partir da análise realizada em dois Soros Controle, utilizados para analisar as 17 marcas de conjuntos para diagnóstico *in vitro*, foram contemplados os objetivos gerais e específicos definidos neste estudo. Concluímos que:

- As marcas de conjunto para diagnóstico *in vitro* para dosagem de Colesterol não possuem desempenho igual, diferindo significativamente ao nível de 5% uma das outras, como pode ser observado nos itens 4.1 e 4.2 do capítulo 4, testados com o teste ANOVA.
- As marcas de conjunto para diagnóstico *in vitro*, com aplicação do teste de Duncan, formaram 7 agrupamentos que são significativamente diferentes ao nível de 5%, nas condições deste experimento.
- As marcas de conjunto para diagnóstico *in vitro* possuem comportamentos diferentes, conforme o valor do Colesterol dosado, como foi observado para o Soro Controle HS N 451 e o Soro Controle HS P 452, explorado no capítulo 4 nos itens 4.1 e 4.2
- Não há uma relação positiva significativa em relação ao binômio custo e qualidade do desempenho das marcas de conjunto para diagnóstico *in vitro*, verificado pelo teste de significância  $p$  sobre o valor da correlação,  $r$ , como foi evidenciado na figura 10, no capítulo 4 item 4.3.
- Existem diferenças entre as marcas de conjunto para diagnóstico *in vitro* em relação às recomendações do National Cholesterol Education Program como o encontrado em Rifai et al. (1999).

## 5.2 Sugestões para trabalhos futuros

- Realizar novas dosagens com as marcas de conjunto para diagnóstico *in vitro* com diversos calibradores para que se possa comparar o desempenho dos mesmos.
- Realizar dosagens de Colesterol com as marcas de conjunto para diagnóstico *in vitro*, comparando com o método de referência padronizado pelo CDC, utilizando protocolo do NCCLS e soros de pacientes.
- Realizar análise multivariada com a finalidade de encontrar variáveis comuns em agrupamentos de marcas semelhantes.
- Realizar análises com outros analitos.
- Estudar formas de publicação que possam servir de apoio e consulta aos laboratórios de Análises Clínicas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABELL, L. L. et al A simplified method for estimation for total cholesterol in serum and demonstration of its specificity. **Biol.Chem.**, Berlin, v. 195, p. 357-366, 1952.

ALLAIN, C. C. et al. Enzymatic Determination of total serum Cholesterol. **Clin. Chem.**, Washington DC, v. 20, n. 4, p. 470-475, 1974.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 14500: **Gestão da qualidade no laboratório clínico**. Rio de Janeiro, 2000.

BARBETTA, PEDRO ALBERTO. **Estatística aplicada às Ciências Sociais**. 4 ed. Florianópolis: UFSC, 2001.

BAZZO, M. L. **Avaliação do uso de testes treponêmicos imunoenzimáticos competitivos na triagem sorológica da sífilis em 29.531 soros de uma população de baixa prevalência**. 1999. 103f. Dissertação (Mestrado em Análises Clínicas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

BRASIL. Ministério da saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Portaria nº 686, 27 de agosto de 1998. Disponível em:  
<[http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/686\\_98.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/686_98.htm)> Acesso em: 16 maio 2001.

BRASIL. Ministério da saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Decreto nº 79.094, 08 de janeiro de 1977. Disponível em:  
<[http://www.anvisa.gov.br/legis/decretos/70094\\_77.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/decretos/70094_77.htm)>. Acesso em: 16 maio 2001.

BRASIL. Ministério da saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Portaria nº 2043, de dezembro de 1994. Disponível em:  
<[http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/2043\\_94.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/2043_94.htm)>. Acesso em: 09 abr. 2001.

BRASIL. Ministério da saúde Comitê gestor do Programa de qualidade do sangue do Ministério da saúde (PQS/MS). **Projeto**: implantação de programa de qualidade total na Hemorrede. Brasília, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Portaria nº 488 de 17 junho de 1998. Institui a realização combinada de dois testes distintos para triagem sorológica do HIV. **Diário Oficial da União**. Brasília, 18 de jun. 1998.

BRASIL. Licitações e Contratos Administrativos - Consolidação Lei nº 8.666 de 21 de junho de 1993.determinada pelo art 3 da Lei nº 8.883/94 . **Diário Oficial da União** Brasília, 06 jun.1994. Edição atualizada conforme a Lei nº 9.648 de 27 de maio de 1998. São Paulo: NDJ.

CÓDIGO SANITÁRIO DO ESTADO DE SANTA CATARINA. Secretaria de Estado da Saúde. Florianópolis, 1996.

COELHO, O. R.; UETI,O. M.; ALMEIDA, A. Lípides como fator de risco. **HiperAtivo**, São Paulo, v. 6, n. 2, abri/jun. 1999.

ELLERB, B. P. et al A comparasion of results for cholesterol in human serum by de reference method and by the definitve method of the National reference System for cholesterol. **Clin. Chem.**, Washington DC, n. 36, p. 370-375, 1990.

GARBER, C. C.; CAREY, R. N. **Evaluation of Methods**. In: KAPLAN, L. A.; PESCE, A. J. Clinical Chemistry. Theory, Analisis, Correlation. 3 ed. St.Luis:Mosby, 1996.

GIANESI, .I; CORRÊA, H. **Administração estratégica de serviços**: operações para a satisfação do cliente. São Paulo : Atlas, 1996.

HENRY, R. J.; CANNON, D. C.; WINKELMAN, J. W. **Clinical Chemistry**. New York: Harper & Row, 1974. p. 1440.

HENRY, J. B. **Diagnósticos Clínicos & Tratamentos por métodos laboratoriais**. 18 ed. São Paulo: Manole, 1995.

INMETRO. Comissão Técnica de Análises Clínicas e Patologia. CTLE-4. BPLC: Boas Práticas de Laboratórios Clínicos e Lista de Verificação. Rio de Janeiro: Qualitymark, 1998.

INMETRO. **Vocabulário internacional de termos fundamentais e gerais de metrologia**. 2.ed. Brasília: SENAI/SD, 2000.

JOHNSON, R. N.; BAKER,J. R. Analytical error of home glucose monitors: comparasion of 18 systems. **Ann. Clin. Biochem.**, London, n. 36, p. 72-79, 1999.

JURAN, J. M.; GRZYNA, FRANK M. **Controle de Qualidade**. Conceitos, Política e Filosofia da Qualidade. São Paulo: Makron, 1991. v.1.

JURAN, J. M. **Controle de Qualidade**. Métodos Especiais de Apoio à Qualidade. São Paulo: Makron do Brasil, 1993.

KAHN, S. E.; JANDRENKI, M. **Laboratory Statistic**. In: KAPLAN, L.A.; PESCE, A.J. Clinical Chemistry. Theory, Analysis, Correlation. 3 ed. St. Louis: Mosby, 1996.

KEIJZER, M. H. et al Evaluation of five different high-density lipoprotein cholesterol assays: the most precise are not the most accurate. **Ann. Clin. Biochem.**, London, n. 36, p. 168-175, 1999.

KOCH, D. D.; PETERS, JR. T. **Selection and Evaluation of methods**. In: Tietz textbook of clinical chemistry. 3ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1999. p. 320-324.

KRINGLE, R. O.; BOGOVICH, M. S. **Statistical Procedures**. In: Tietz textbook of Clinical Chemistry, 3ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1999. p. 265-309.

LEVINE, D. et al Current Regulations for approval of *in vitro* diagnostic devices adequate? **JAMA**, Chicago, v. 280, n. 2, p 187-189, July 1998.

MARANHÃO, M. **ISO Série 9000**: Manual de implementação. 4 ed. Rio de Janeiro: Qualitymark, 1997.

MAYER, M. et al. Improved laboratory test selection and enhanced perception of test results as tools for cost-effective medicine. **Clin. Chem. Lab. Med.**, Berlin, v. 36, n. 9, p. 683-90, Sep. 1998.

MELO, M. et al. Parâmetros Históricos da Patologia Clínica Medicina Laboratorial. **Laes & Haes**, São Paulo, p. 211, ago./set. 1998.

MENDONÇA, C. R. L. **Boas Práticas em Laboratório Clínico**. Teresópolis: Eventos de Teresópolis, 1998.

MILLER, M. M. et al Normal variation of plasma lipoproteinas: Postural effects on plasma concentracions of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. **Clinical Chemistry**, Washington DC, v. 38, p. 569-574, 1992.

MONTEGOMERY, D. C. **Design and analysis of Experiments**. 4 ed. New York: John Wiley & Sons, 1997.

MYERS, G. L. et al. The Centers for Disease Control. National Heart, Lung, and Blood Institute Lipid Standardization Program: An approach to accurate and precise lipids measurements. **Clin. Lab. Med.**, Philadelphia, n. 9, p. 105-135, 1989.

NAITO, H. K. **Colesterol**. In: KAPLAN, L. A.; PESCE, A. J. Química Clínica Técnicas de Laboratório – Fisiopatologia – Métodos de Análises. Buenos Aires: Panamericana, 1986.

\_\_\_\_\_. **Colesterol**. In: KAPLAN, L. A.; PESCE, A. J. Clinical Chemistry. Theory, Analysis, Correlation. 3 ed. St. Louis: Mosby, 1996.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM. NCEP. Executive Summary of de Third Report: Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA**, Chicago, v. 269, n. 33, p. 2486-2497, may 2001.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM. NCEP. Summary of de Second Report: Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Panel II). **JAMA**, Chicago, v. 269. n. 33, p. 3015-3023, 1993.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. ISO/TC212. Clinical laboratory testing an in vitro diagnostic test systems found in 1995. NCCLS, 2000. Disponível em: <<http://www.nccls.org/default.htm>>. Acesso em: 18 maio, 2001.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. **Evaluation of precision performance of clinical chemistry devices**. second edition, NCCLS Document EP5-A, v. 19, n. 2., feb. 1999.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. **User demonstration of performance for precision and accuracy; proposed guideline**. NCCLS Document EP15-P, v. 18, n. 22, dec. 1998.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. **Preliminary evaluation of quantitative clinical laboratory methods**. NCCLS Document EP10-A, v. 18, n. 6, 1998.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. **Evaluation of matrix effects; proposed guideline**. NCCLS Document EP14-P, v. 18, n. 2, 1998.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. **Uniformity of claims for *in vitro* diagnostics tests**. NCCLS Document EP11-P, 1996.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. **Method Comparison and Bias Estimation Using Patients Samples**. NCCLS Document EP9-A, v. 15, n. 17, dec. 1995.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. **Evaluation of linearity of quantitative analytical methods**. NCCLS Document EP6-P, v. 6, n. 18, 1986.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. **Interference testing in clinical chemistry**. NCCLS Document EP7-P, v. 6, n. 13, 1986.

OTANI, M. M. Programa Nacional de Controle de Qualidade em Sorologia. **Revista de hematologia e hemoterapia**. São Paulo, v. 1, n. 2, p. 64-67, maio 1996.

PALADINI, E. P. **Gestão da Qualidade**. Teoria e Prática. São Paulo: Atlas, 2000.

PASSEY, R. B. **Quality Control for the Clinical Chemistry Laboratory**. In: KAPLAN, L. A.; PESCE, A. J. *Clinical Chemistry. Theory, Analysis, Correlation*. 3 ed. St.Luis: Mosby, 1996.

PLESSIS, M.; UBBINK, J. B.; VERMAAK, W. J. H. Analytical Quality of near-patient blood cholesterol and glucose determinations. **Clinical Chemistry**, Washington DC, v. 46, n. 8, p. 1085-1090, 2000.

RAJNER, J. C. et al. A new approach for clinical biological assay comparasion and standartization: application of principal component analisis to a multicenter study of twenty-one carcinoembryonic antigen imunoassays kits. **Clin. Chem**, Washington DC, n. 45, p. 869-881, jun. 1999.

RIFAI, N; BACHORIK. O. S; ALBERTS.J. **I Lipids, Lipoproteins, and Apolipoproteins**. In: Tietz textbook of clinical chemistry. 3 ed. Philadelphia: W. B Saunders, 1999. p. 809-861.

SHCOLNIK, W. **Acreditação de laboratórios clínicos**. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Patologia Clínica, 2000.

SLACK, N. et al. **Administração da Produção**. São Paulo: Atlas, 1997.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Segundo Consenso Brasileiro sobre Dislipidemia.** Detecção, Avaliação e Tratamento. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Rio de Janeiro, v. 67, n. 2, ago. 1996.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA SBPC. **Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos** – Manual de Laboratório - Rio de Janeiro, 2000.

STATLAND, B. E.; WIESTGARD, J. O. **Controle de Qualidade.** In: HENRY Diagnósticos Clínicos & Tratamento por Métodos Laboratoriais. 18 ed. São Paulo: Manole, 1995. cap. 5.

STATSOFT.ANOVA/MANOVA. Disponível em: <<http://www.statsoft.com/texbook/stanman.html>>.  
Acesso em: 29 mar. 2001.

TIETZ, N. M. **Fundamentals of Clinical Chemistry.** 3 ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1987.

TREITINGER, A.; et al. Avaliação de tiras reagentes utilizadas na análise de urina para os parâmetros : proteínas, glicose e Hemácias. **Laes&haes**, São Paulo, v. 20, n. 119, jun./jul. 1999.

UALBERTA. **Introductory University Chemistry I.** University Chemistry: An Introduction. Two Centuries of transition: 1600-1800.

Disponível em:<<http://www.ualberta.ca/courses/plambeck/p101/p01014.htm>>. Acesso em: 22 fev. 2001.

VALE, A. L. et al. **Tratamento Farmacológico das Dislipidemias.** In: MARTINEZ, T. L. R.; LUORENÇO, D. M. Avaliação e conduta nos riscos trombo e aterogênico. São Paulo: Asta Médica, 1996.

VIEIRA, S.; HOFFMANN, R. **Estatística Experimental.** São Paulo: Atlas, 1989.

WESTGARD, J. O; KLEE, G. G. **Quality Management.** In: Tietz textbook of Clinical Chemistry, 3 ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1999. p. 384-391.

WESTGARD, J. O. **Automated Chemistry Applications.** Disponível em <<http://www.westgard.com/lesson58.htm>>. Acesso em 08 de jul. 2000.

## **ANEXOS**

**ANEXO1- Soro Controle Qualitrol HS N 451**





## **ANEXO 2 - Soro Controle Qualitrol HS P 452**



## **ANEXO 3 Calibrador SMT**