UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Programa de Pós-Graduação em Farmácia

Área de Análises Clínicas

Proposta de estrutura de dados para aplicação em investigações de processos analíticos em laboratórios clínicos

Maurício Pacheco de Andrade

Dissertação para obtenção do grau de MESTRE

Orientador:

Prof. Tit. Mário Hiroyuki Hirata

São Paulo

2007

Ficha Catalográfica
Elaborabora pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Andrade, Maurício Pacheco de
A533p Proposta de estrutura de dados para aplicação em investigações de processos analíticos em laboratórios clínicos / Maurício Pacheco de Andrade. – São Paulo, 2007.
113 p.

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas.
Orientador: Hirata, Mário Hiroyuki

1. Laboratório clínico: Controle de qualidade : Medicina
2. Estrutura de dados : Ciência da computação I. T. II. Hirata, Mário Hiroyuki, orientador.

616.0756-9 CDD

Maurício Pacheco de Andrade

Proposta de estrutura de dados para aplicação em investigações de processos analíticos em laboratórios clínicos

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Prof. Tit. Mário Hiroyuki Hirata
Orientador/Presidente

Profa. Dra. Lúcia Nassi Castilho
1º. examinador

Prof. Dr. Carlos Adalberto de Camargo Sannazzaro
2º. examinador

São Paulo, 06 de setembro de 2007.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Relatório de Defesa

Relatório de defesa pública de Dissertação do(a) Senhor(a) Maurício Pacheco de Andrade no Programa: Farmácia (Análises Clínicas), do(a) Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Aos 6 dias do mês de setembro de 2007, no(a) Auditório - Bloco 13 A realizou-se a Defesa da Dissertação do(a) Senhor(a) Maurício Pacheco de Andrade, apresentada para a obtenção do título de Mestre em Farmácia - Área: Análises Clínicas, intitulada:

"Proposta de estrutura de dados para aplicação em investigações de processos analíticos em laboratórios clínicos
"

Após declarada aberta a sessão, o(a) Sr(a) Presidente passa a palavra aos examinadores para as devidas argüições que se desenvolvem nos termos regimentais. Em seguida, a Comissão Julgadora proclama o resultado:

Nome dos Participantes da Banca	Vínculo do Docente	Sigla da Unidade	Resultado
Mario Hiroyuki Hirata	Presidente	FCF - USP	APROVADO
Lucia Nassi Castilho	Titular	UNICAMP - Externo	APROVADO
Carlos Adalberto de Camargo Sannazzaro	Titular	FCF - USP	Aprovado
Resultado Final:			

Parecer da Comissão Julgadora *

Comentários da Defesa (opcional)

Eu, Ana Maria Dias Dantas _____, Secretária, lavrei a presente ata, que assino juntamente com os(as) Senhores(as). São Paulo, aos 6 dias do mês de setembro de 2007.

Lucia Nassi Castilho

Carlos Adalberto de Camargo Sannazzaro

Mario Hiroyuki Hirata
Orientador(a)

Comissão de Pós-Graduação
HOMOLOGADO
06 SET. 2007
Presidente

* Obs: Se o candidato for reprovado por algum dos membros, o preenchimento do parecer é obrigatório.
Nos termos do artigo 110, do RG-USP, encaminhe-se o presente relatório à CPG, para homologação.

Impresso em: 23/08/2007

DEDICATÓRIA

Com muito amor, dedico este trabalho aos meus pais, Eneo e Ivanoska, às minhas filhas, Eduarda e Giulia, à minha mulher, Clarissa, e aos meus irmãos, Márcio e Matheus.

AGRADECIMENTOS

Ao Eneo e à Ivanoska, por tudo.

Ao Mário e à Rosário, por me permitirem enxergar as coisas de um modo totalmente diferente do meu (Chatiô, arigatô gozaimasu).

Ao Alvaro, pela inspiração, incentivo, apoio e compreensão.

Aos colegas do LABMAD (em especial à Fabiana, Simone, Maria Alice, Mustafá, André, Evelyn, Lídio e Cristina).

Aos colegas do Laboratório Alvaro, unidade de Foz do Iguaçu, pelo suporte e amizade (em especial ao Nelson, João, Luiza, Rosane e Bete).

Aos colegas do Laboratório Alvaro, unidade de Cascavel (em especial ao Alisson, Ranieri, Dr. Edmir, Luciano, Alex, Ida, Fernanda e Cleiton).

Ao pessoal da Informática do Laboratório Alvaro (em especial ao Fábio, que desenvolveu o sistema AlRef, Sidnei e Luciano).

Ao Milton, por todo o apoio e paciência.

Ao Fabiano, pelas horas de discussão e apoio.

Ao Matheus, por todo o apoio (que não foi pouco), e pelo carinho que dedicou auxiliando-me neste trabalho.

Ao Márcio, pela parceria eterna.

À Betinha, por apontar bons caminhos.

Ao Marco, pelo apoio e suporte incondicionais.

À Elaine e ao Jorge, por todo apoio, compreensão e paciência, além dos limites do profissionalismo.

Aos meus amigos Jaime, Marta, Célia, Nelson, Marcelo, Seme, Guilherme, Michel, Wagner, Roni, Sandro e André.

Ao Laboratório Alvaro, por permitir o uso de seus dados e estrutura, e por entender que investir na qualidade dos serviços é fundamental.

RESUMO

ANDRADE, M. P. **Proposta de estrutura de dados para aplicação em investigações de processos analíticos em laboratórios clínicos.** São Paulo, 2007. [Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo].

Laboratórios clínicos são instituições sujeitas a mudanças, guiadas por fatores econômicos e tecnológicos, voltados à redução de custos e à oferta de maior efetividade e segurança ao paciente. Assim, processos automatizados aumentam sua participação no setor. A tomada de decisões laboratoriais deve satisfazer rapidamente a diferentes questões e com o mínimo de erros. O volume de dados gerados nestes sistemas é imenso e pode ser otimizado por procedimentos informáticos e estatísticos. O presente estudo tem como objetivo o desenvolvimento de estrutura de dados, colhidos a partir do servidor de interfaceamento com equipamentos analíticos. Esta estrutura tem como característica o uso de tabelas relacionais e processamento em paralelo à estrutura informática de operação. Para validar este sistema e mostrar a sua eficiência, descrevem-se dois exemplos de aplicação: estudo de interferência do tempo de resposta em relação ao resultado de hormônio paratireoideano (PTH) e avaliação de ritmicidade populacional para ácido úrico, em população do sul do Brasil. Em relação ao PTH, percebeu-se que resultados tendem a diminuir com o tempo, especialmente após 48 horas depois da coleta. Em relação à ritmicidade de ácido úrico, percebeu-se que homens e mulheres a partir de 25 anos de idade apresentam comportamento circanual (12 meses para homens e 13 meses para mulheres), com acrofase nos meses de verão. Adicionalmente, em homens com mais de 50 anos e mulheres com mais de 25 anos, ocorre outro ritmo, de 17 meses (transanual). Os dados apresentados permitem concluir que esta estrutura é útil como ferramenta complementar aos procedimentos tradicionais de controle de qualidade internos e externos, situações que estes podem não discriminar.

Palavras-chave: Laboratório clínico, Informática, Controle de qualidade, Tomada de decisões, Cronobiologia.

ABSTRACT

ANDRADE, M. P. **A proposed data structure for application in investigation of analytical processes in clinical laboratories.** São Paulo, 2007. [Dissertation (Masters Degree) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo].

Clinical laboratories are subjected to a changing environment, guided by technological and marketing factors, and must be ever commited to cost reduction, better performance and patient´s safety. This drives sector to use more automated processes. Laboratory decision making must answer different questions in a right and fast way. Volume of data generated in this environment is huge, and can be better managed by using informatic and statistics concepts. This study aims to develop a data structure, using information from interfacing server to analytical equipments. This structure uses relational tables and parallel processing with laboratory information system. In order to validate this system, two examples of analysis are described: a study of interference of turnaround time on parathyroid hormone (PTH) results, and an evaluation of rhythmicity of uric acid results based on a population survey on south of Brazil. There are negative correlation between TAT and PTH, especially after 48 hours from sampling. On other side, population uric acid of men and women with more than 25 years old shows circanuallity (12 months for men and 13 months for women), with acrophase in summer months. Another transyear (17 months) rhythm was found for men with more than 50 years old and women with more than 25 years old. Presented data allow to conclude that this structure is useful and suggests that its popularization may improve use in analysis of processes as a complementary tool to traditional quality control procedures.

Keywords: Clinical laboratory, Informatics, Quality control, Decision making, Chronobiology.

SUMÁRIO

Pág.

1. INTRODUÇÃO 01

1.1 Laboratórios clínicos 01

1.1.1 Definição 01

1.2 Processo laboratorial 02

1.3 O erro no laboratório clínico 08

1.4 Qualidade..... 11

1.5 O laboratório clínico e a informação..... 19

1.6 Informática em laboratório clínico 21

1.7 *Outliers* 23

1.8 *Bussiness intelligence* 25

1.9 A descoberta de conhecimento em bases de dados 26

1.10 Exemplos de aplicações em laboratórios clínicos 30

2. JUSTIFICATIVA 33

3. OBJETIVOS 35

4. MATERIAIS E MÉTODOS 36

4.1 Amostragem 36

4.2 Descrição da montagem do sistema 36

4.3 Avaliação do sistema 40

4.4 Avaliação do desempenho do método em relação ao tempo de resposta 42

4.4.1 Hormônio paratireoideano (PTH) 45

4.5 Avaliação de ritmicidade em dados laboratoriais populacionais 46

4.5.1 Determinação de ritmicidade de resultados populacionais de ácido úrico sérico 46

Pág.

4.5.1.1 População do estudo e amostragem 46

4.5.1.2 Avaliação Estatística 47

5. RESULTADOS 49

5.1 Estrutura de dados 49

5.2 Avaliação do sistema 51

5.2.1 Avaliação do desempenho do método em relação ao tempo de resposta 51

5.2.1.1 Hormônio paratireoideano (PTH) 52

5.2.2 Avaliação de ritmicidade em dados laboratoriais populacionais ... 64

6. DISCUSSÃO 72

7. CONCLUSÕES 87

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 88

ANEXO. Tabelas Relacionais Resultantes do Desenvolvimento da Estrutura de Análise 108

LISTA DE TABELAS

Pág.

Tabela 1. Valores de PTH no período analisado 54

Tabela 2. Valores de PTH (pg/mL) por GRTR 56

Tabela 3. Características dos níveis de ácido úrico agrupados por sexo e idade 65

LISTA DE QUADROS

Pág.

Quadro 1. Exemplo de estrutura de dados utilizada no estudo 43

Quadro 2. Estatísticas geradas pelas amostras de PTH - idade e valores TR 52

Quadro 3. Resultados em relação ao valor de referência nas diferentes GRTR..... 63

Quadro 4. Principais componentes rítmicos da análise espectral de cada grupo de estudo 67

Quadro 5. Estatísticas Cosinor de componentes rítmicos circanual e transanual de ácido úrico 68

LISTA DE FIGURAS

Pág.

Figura 1. Representação esquemática do Processo Laboratorial Total..... 03

Figura 2. Diagrama de relações informáticas dentro de um laboratório clínico e sua relação com estudos epidemiológicos em paralelo 37

Figura 3. Esquema geral do processo de depuração de dados 39

Figura 4. Metodologia de avaliação dos sistemas 41

Figura 5. Métodos de detecção de ritmos em dados populacionais de laboratórios clínicos 48

Figura 6. Esquema das tabelas geradas e suas inter-relações 50

Figura 7. Histograma da distribuição dos resultados de PTH 55

Figura 8. Distribuição por faixa de tempos de resposta 56

Figura 9. Distribuição de TR por equipamento 57

Figura 10. Distribuição de resultados de PTH (pg/mL) segundo equipamento utilizado 58

Figura 11. Distribuição de resultados de PTH (pg/mL) segundo equipamento utilizado, agrupado segundo faixa de TR 58

Figura 12. Distribuição de resultados de PTH (pg/mL) segundo faixa de TR, agrupado segundo equipamento utilizado 59

Pág.

Figura 13. Dispersão entre PTH (eixo x, pg/mL) e TR (eixo y, horas) 61

Figura 14. Dispersão entre PTH (eixo x, pg/mL) e TR (eixo y, horas), agrupados por equipamento 61

Figura 15. Dispersão entre PTH (eixo x, pg/mL) e TR (eixo y, horas), agrupados por GRTR 62

Figura 16. Distribuição de normais (em percentuais), separados por equipamento (linhas) e GRTR 64

Figura 17. Periodogramas obtidos pelo método de Lomb Scargle 66

Figura 18. Análise Cosinor para componentes investigados 70

Figura 19. Evolução das médias mensais (vermelho) com superposição da linha da função resultante (violeta)..... 71

Abreviaturas, Glossário e Siglas

Acrofase	Valor que permite situar no ritmo onde se encontra o pico
Amplitude	Valor que estima a distância em unidades entre o pico e o vale de um ritmo
Benchmark	Análise de comparação
CAP	*College of American Pathologists*
CLIA	*Clinical Laboratories Improvement Amendment*
COSINOR	Procedimento de análise cosenoidal de ritmo
CQE	Controle de Qualidade Externo
CQI	Controle de Qualidade Interno
Data mining	Mineração de dados
DP	Desvio-padrão
EDTA	Ácido etilenodiaminotetraacético
EUA	Estados Unidos da América
GRTR	Grupo em Relação ao Tempo de Resposta
GRVR	Grupo em Relação ao Valor de Referência
IFCC-FESCC	Federação Internacional de Química Clínica - Fórum das Sociedades Européias de Química Clínica e Medicina Laboratorial
LD	Lactato Desidrogenase
LDL	Lipoproteínas de Baixa Densidade
MESOR	Estimativa Média de Ritmo
mg/dl	Miligramas por decilitro
OS	Ordem de Serviço (identificador único do atendimento)
Outliers	Valores aberrantes ou de exceção

PELM	Programa de Excelência em Laboratórios Médicos
Pg/mL	Picogramas por mililitro
PNCQ	Programa Nacional de Controle de Qualidade
POCT	Testes laboratoriais realizados nos ambientes clínicos
PTH	Hormônio Paratireodeano
SBAC	Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
SBPC	Sociedade Brasileira de Patologia Clínica
TR	Tempo de Resposta
VIS	Vírus da Imunodeficiência Símia

1. INTRODUÇÃO

1.1 Laboratórios clínicos

1.1.1 Definição

Laboratórios de análises clínicas são instituições cuja missão é pesquisar, qualificar e quantificar elementos químicos ou celulares em fluidos biológicos, normalmente provenientes de amostragem em seres humanos.

Esta descrição abrangente comporta diferentes realidades laboratoriais, sendo possível classificar os serviços em relação ao caráter público ou privado; aos diferentes portes (grandes, médios e pequenos) e diferentes alcances (ambulatoriais, hospitalares, referenciais, especializados ou generalistas). O produto final do esforço laboratorial é a produção de informações a respeito de amostras coletadas e processadas de modo conhecido e padronizado, cujos resultados devem ser caracterizados por sua situação em relação ao subgrupo populacional no qual o indivíduo de estudo se insere – o chamado “valor de referência” (SANNAZZARO, 1998).

Testes laboratoriais são freqüentemente requisitados como parte de consultas médicas regulares e admissões hospitalares, na necessidade de diagnóstico e tratamento de condições clínicas. Grande parte dos testes laboratoriais pode ser considerada comum, portanto realizada pela maioria dos laboratórios clínicos. Testes ditos “esotéricos” geralmente requerem instrumentos mais complexos e pessoal especializado, podendo ser enviados a laboratórios de referência (RESEARCH AND MARKETS, 2006).

Shen e Yang apontam que o progresso na ciência e tecnologia, em especial na biotecnologia e bioinformática, tem exercido importante papel no diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças, por gerar rápido desenvolvimento do campo laboratorial (SHEN; YANG, 2001).

Para Blumenthal, o campo da medicina tem empreendido considerável esforço no sentido de utilizar a ciência para melhorar as tecnologias disponíveis para o diagnóstico e a cura de doenças (BLUMENTHAL, 1997). No entanto, o autor pontua que os sistemas de saúde têm sido menos diligentes na aplicação do método científico para melhorar o desempenho dos processos de crescente complexidade nos quais se inserem, o que exemplifica com três importantes passos do processo laboratorial:

1) decisão a respeito da requisição de testes;
2) coleta e transporte de amostras, e
3) comunicação com os requisitantes.

1.2 Processo laboratorial

A produção do dado laboratorial pode ser, na maioria dos casos, resumida a um processo geral que envolve requisição do teste, orientação e preparo do paciente, coleta e processamento das amostras, a análise propriamente dita, expressão dos resultados e interpretação dos mesmos em comparação com valores referenciais e situação clínica dos indivíduos estudados (VALENSTEIN; SIROTA, 2004; SIROTA, 2005).

O processo total de teste laboratorial é complexo e envolve desde a pergunta mental formulada pelo clínico ao laboratório até a ação clínica adotada pelo médico no paciente. Este processo não está restrito ao ambiente laboratorial (PLEBANI, 1999). A Figura 1 ilustra os eventos normalmente ocorrentes no processo.

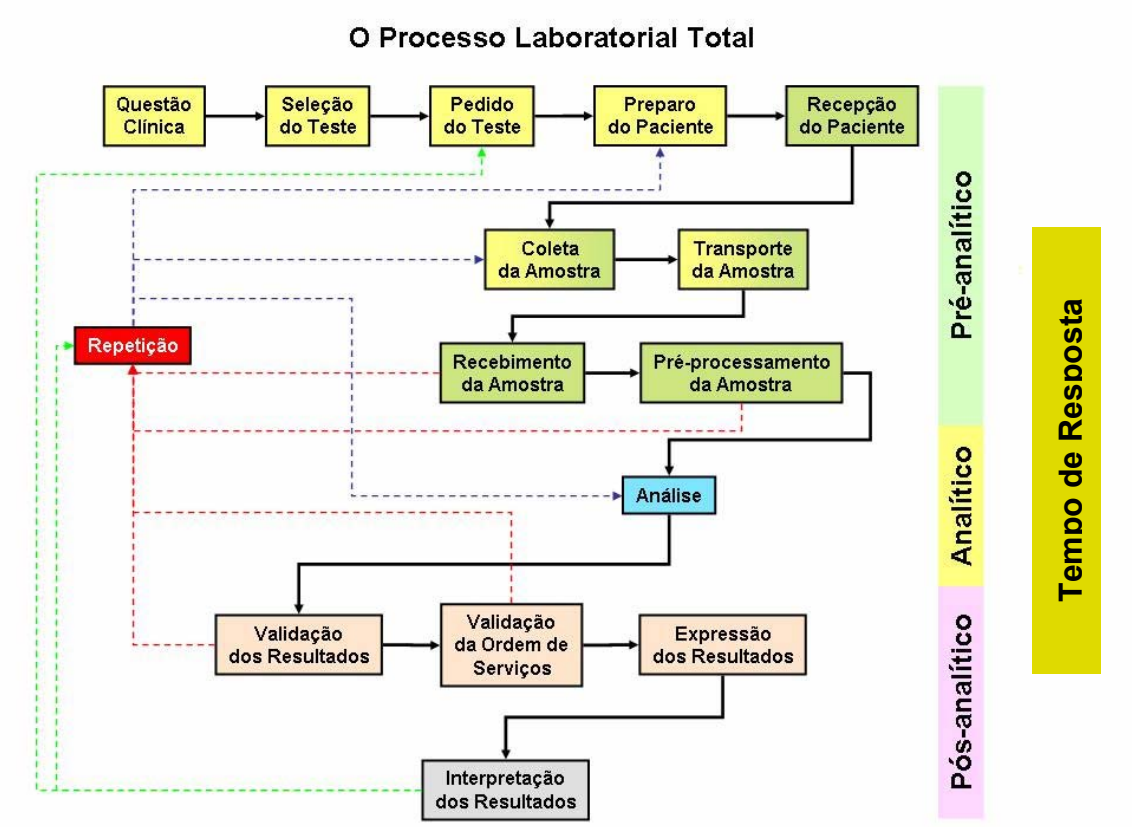


Figura 1. Representação esquemática do Processo Laboratorial Total, separado em três fases (pré-analítica, analítica e pós-analítica). São representadas as ações ocorrentes em cada fase, seguindo a linha sólida. As linhas vermelhas representam instâncias em que é necessário solicitar repetição de análise, preparo de paciente ou coleta (linha azul pontilhada); as linhas verdes pontilhadas representam ações em resposta a resultados finais já liberados. Tempo de Resposta= lapso de tempo ocorrente entre a coleta da amostra e a expressão dos resultados.

A fase pré-analítica é aquela que compreende todas os passos que ocorrem antes da execução do teste, como a requisição do teste, preparo do paciente, coleta e identificação das amostras e seu manejo e processamento (WIWANITKIT, 2001).

No âmbito da fase analítica, na qual as amostras são submetidas a processos que revelem de modo direto ou indireto a quantidade ou presença dos analitos pesquisados, pode-se descrever o processo de modo genérico a partir da aliquotagem de amostras em situações volumétricas definidas (após o preparo das mesmas, quando necessário) e da reação das mesmas em sistemas físico-químicos definidos e padronizados. Em processos quantitativos, escopo deste trabalho, o sinal obtido é então comparado a amostras padrão, dos quais se podem inferir as quantidades do analito estudado na amostra (RAVEL, 1989; HENRY, 2001).

A fase pós-analítica do processo, que envolve o relatório, a interpretação e a ação clínica propriamente dita, pode tanto ser influenciada por erros perpetrados das fases anteriores como trazer à tona erros inatos. Esta fase envolve uma área cinzenta de responsabilidades, divididas entre o laboratório – responsável pelo correto relato dos resultados encontrados – e o clínico – responsável pelas ações clínicas a serem tomadas com o paciente (GOLDSCHMIDT, 2004).

O processo laboratorial tem como objetivo a emissão de um resultado. Este resultado é emitido ou liberado por um especialista, após avaliar os dados que dispõe a respeito do paciente, sua condição clínica e os dados provenientes do processo (comportamento do método em relação ao processo como um todo e aos controles, em específico). É, portanto, o efetivo trabalho

da análise clínica o ato no qual o laboratorista utiliza seu conhecimento fisiopatológico, clínico e metodológico para assegurar que determinado resultado pode ser validado para a atenção ao paciente.

O resultado gerado pelo laboratório somente será útil a partir da sua interpretação no contexto clínico do paciente (e sua amostra) em relação às expectativas do médico assistente. Para tanto, este se faz valer de faixas referenciais, seu conhecimento em relação à prevalência e incidência de determinada condição clínica pesquisada com o teste, conhecimento de fatores interferentes e seu entendimento a respeito das alterações laboratoriais relacionadas ao analito em questão no laboratório avaliado. A partir disso, o julgamento clínico e a tomada de decisões podem ser realizados (SACKETT; HAYNES; TUGWELL, 1985; RAVEL, 1989).

Nesta etapa de liberação de resultados, diferentes processos mentais podem ser executados: comparar o resultado obtido com valores de referência, diferentes testes ou resultados anteriores do mesmo paciente; verificar a razão de alterados em uma série ou período analítico, entre outros. A produção do dado laboratorial torna-se um intrincado processo de diferentes análises no sentido de fornecer dados com a maior fidelidade possível. Se por um lado a fase analítica pode ser razoavelmente controlada em termos objetivos, por outro, as fases extra-analíticas são de difícil controle, e não-conformidades podem ser reconhecidas ou evitadas a partir de processos de treinamento e de avaliação, muitas vezes subjetiva. A tomada de decisões durante este processo é fundamental, e baseada em um processo mental complexo e sujeito à subjetividade, à análise e ao pensamento crítico (KENIMER, 2002; LUNDBERG, 1981; SIROTA, 2005).

Diferentes questões podem ser respondidas a partir do estudo das informações produzidas na rotina clínica laboratorial. A riqueza destes dados permite uma série de análises multidisciplinares, constituindo importante fonte de produção de conhecimento laboratorial em termos clínicos, epidemiológicos e de processo laboratorial propriamente dito (MUGNOL; FERRAZ, 2006).

O reconhecimento de que processos extra-analíticos são importantes na prevenção de erros laboratoriais rendeu destaque no desenvolvimento de sistemas e equipamentos para processamento de amostras. Sua natureza de trabalho intensivo, repetitivo, associada a alto risco e baixa satisfação torna este um passo crítico no processo laboratorial. Sistemas de automação de processamento de amostras permitem melhorar a segurança e a confiabilidade, além da redução de custos. Vários sistemas de processamento de amostras são comercializados na atualidade, com possibilidades reais para a melhoria do processo e redução de custos, em especial nos serviços de maior porte (BOYD; FELDER; SAVORY, 1996; LIPPI; GUIDI; MATTIUZZI; PLEBANI, 2006).

No atendimento laboratorial, em sua fase pré-analítica, muitos dados relativos ao paciente são colhidos e parece consensual que a coleta de dados descreva o paciente em relação a sexo, idade, uso de medicamentos, convênios e outros. O uso de sistemas computadorizados, amplamente difundidos em ambientes laboratoriais, permite que uma série adicional de informações possa ser coletada, em relação à hora e data do atendimento, posto de coleta, operador, entre outros (LIPPI; GUIDI, 2006).

Embora a sistemática manual de trabalho ainda tenha seu espaço, o cenário laboratorial atual tende a ser mais automatizado em função de

diminuição de valores pagos por serviço, aumento da massa total de exames no sistema de saúde, consolidação de diferentes tipos de análise em estações de trabalho, emergência de laboratórios competitivos e de alta eficiência, desenvolvimento de aplicações informáticas para automação de funções exercidas por humanos, melhora da capacidade de automonitoramento e autodiagnóstico, e a pressão geral pela diminuição do contingente humano trabalhando em laboratórios, além da tendência de mudança entre padrões de qualidade personalizados por especialistas para padrões de qualidade gerais corporativos (SHEN; YANG, 2001; KAZMIERCZAK, 2003; GUIDI; LIPPI, 2006).

O uso de equipamentos automatizados com interfaceamento bidirecional (no qual o equipamento recebe instruções de trabalho do sistema laboratorial e devolve resultados a este mesmo sistema) pode permitir acesso a outro conjunto de informações produzidas no processo analítico. Além do mais, a automatização do processo de produção, aquisição e armazenamento de dados torna o volume de informações mais fidedigno, ágil e de fácil manuseio (SELMYER; CLOUTIER, 1996).

Além destas pressões, o setor é forçado ao desenvolvimento de novos testes, em resposta ao incessante desenvolvimento do conhecimento médico. Assim, novas realidades são introduzidas no mercado como, por exemplo, os testes laboratoriais realizados nos ambientes clínicos, fora da bancada do laboratório, normalmente conhecidos como Testes Laboratoriais Remotos (*Point of Care Testing* - POCT) (BOYD; FELDER; SAVORY, 1996).

1.3 O erro no laboratório clínico

Erros são causa comum de não-conformidades em laboratórios (HINCKLEY, 2003). Existe confusão com respeito à definição do que significa o termo erro de laboratório, seja por diferenças relacionadas ao desenho analítico utilizado por cada trabalho, ou por classificação da natureza destes eventos (WITTE; VANNESS; ANGSTADT; PENNELL, 1997).

Segundo Hinckley, “devido ao risco de litigância, custo e perda de confiança do consumidor, resultantes de um único lapso de qualidade, cada provedor de serviços de saúde preferiria fornecer produtos e serviços ‘livres de erro’, se estes puderem ser obtidos a um custo razoável” (HINCKLEY, 2003).

Não-conformidades ocorrem por falhas nos sistemas, não sendo atribuíveis somente às falhas individuais. Se estas últimas ocorrem, os sistemas não são seguros o suficiente. Preveni-las e melhorar a segurança dos serviços de saúde demandam abordagem sistemática para modificar as condições que contribuem para sua ocorrência (KOHN; CORRIGAN; DONALDSON, 2000; WONG; WATTERS, 2007).

Estudos mostram que os índices de erro variaram entre cerca de 150 ppm até 4.500 ppm (STEINDEL; HOWANITZ; RENNER, 1996; NUTTING *et al*., 1996; KAZMIERCZAK; CATROU, 1993; KAZMIERCZAK, 2003). Embora estes valores pareçam inaceitáveis, há que considerar questões relacionadas à interpretação do significado destes dados, e o constante processo de melhora nos índices relacionados aos erros de laboratórios. Comparativamente, na década de 1940, relataram-se índices de erro maiores do que 150.000 ppm (BELK; SUNDERMAN, 1988).

Quanto à interpretação destes dados, há dois fatores de confusão consideráveis: primeiro, boa parte dos erros identificados nestes estudos não resultaram em morte do paciente, referência freqüente em estudos relacionados a “erros médicos”. No entanto, mesmo que um erro laboratorial não gere morbi-mortalidade, sua simples existência denota falha de processo e maior custo de produção dos testes (KAZMIERCZAK, 2003). A forma como o resultado será interpretado pelo corpo clínico pode ser um fator atenuante em relação a algumas não-conformidades laboratoriais. Distintos estudos demonstram que clínicos não valorizam entre 25% e 60% dos testes laboratoriais alterados (HOWANITZ; CEMBROWSKI, 2000; HUBBELL; FRYE; AKIN; RUCKER, 1988; WIGTON; ZIMMER; WIGTON; PATIL, 1981). Este comportamento pode ser atribuído a diversas causas, como desconhecimento a respeito da anormalidade ou faixa de referência, ou mesmo falta de confiança em relação ao laboratório (HOWANITZ, CEMBROWSKI, 2000; WESTGARD; DARCY, 2004).

Em sistemas de saúde, enquanto níveis tradicionais de controle de qualidade parecem adequados, uma vez que não podem detectar senão todos, mas a maioria dos problemas, as conseqüências da relativa falta de controle ainda aparecem. Em 1999 foi publicado um estudo sobre a realidade norte-americana, no qual se verificou que entre 44.000 e 98.000 pessoas morrem em hospitais, a cada ano, devido a erros, o que faz com que sejam apontados como a oitava causa de morte entre norte-americanos, com um custo de cerca de US$ 9 bilhões/ano (KOHN; CORRIGAN; DONALDSON, 2000).

Blumenthal, em 1997, sugeriu mudança de atitude dos sistemas de saúde, no sentido de acompanhar outros setores da sociedade, que por

décadas vêm aperfeiçoando seus processos, reduzindo erros resultantes de falhas humanas ou de sistemas (BLUMENTHAL, 1997).

Howanitz e colegas analisaram que as falhas no desempenho humano do processo de verificar resultados suspeitos em análise de controle de qualidade interno ou de confirmar resultados extremos podem ser em parte atribuídas à pouca comunicação entre o corpo clínico em relação a resultados inesperados ou suspeitos (HOWANITZ; CEMBROWSKI, 2000).

Alguns autores entendem que a complexidade dos sistemas atualmente empregados para controle de qualidade pode ser parcialmente responsável pela falta de adesão mais amiúde dos procedimentos corporativos, levantando a discussão a respeito de que um manual de procedimentos bem feito e corretamente seguido pode ter eficiência comparável a um complexo esquema de controle de processos (HOWANITZ; TETRAULT; STEINDEL, 1997).

Em 2001, Bates e colegas avaliaram o uso de tecnologia informática na redução da freqüência de erros e concluiram que o aumento apropriado no uso de tecnologia da informação em atenção médica – especialmente a introdução de sistemas de suporte à decisão clínica e melhor ligação entre sistemas, simplificando o processo – pode resultar em melhora substancial na segurança do paciente (BATES *et al*., 1999).

Wilf-Miron e colegas descreveram um programa de redução de risco a pacientes em um serviço de saúde a partir de conceitos administrativos utilizados na aviação. Neste trabalho, partiram de princípios fundamentais: primeiramente, erros são inevitáveis e usualmente derivam de falha de sistemas, não de negligência; segundo, a prevenção de acidentes deve ser um processo contínuo baseado em informações irrestritas; e, terceiro, problemas

de maior importância são como uma “ponta de *iceberg*” de processos e podem indicar possibilidades para aprendizado e aperfeiçoamento organizacional. Estes princípios fundamentais podem ser interpretados quase que literalmente no contexto de laboratórios clínicos, seus sistemas de qualidade e os erros decorrentes de seu processo (WILF-MIRON; LEWENHOFF; BENYAMINI; AVIRAM, 2003).

O fato de que os erros em fases extra-analíticas podem comprometer a utilidade de resultados laboratoriais no cuidado do paciente, de modo mais freqüente do que o baixo desempenho analítico, pontua a necessidade de se avaliar todos os passos do processo laboratorial e de se promover a qualidade do processo geral, incluindo fases extra-analíticas (WESTGARD; DARCY, 2004).

1.4 Qualidade

O sistema de qualidade deve ser considerado fundamental na administração de um laboratório clínico. Ambientes guiados pela qualidade, em seu sentido amplo, são mais efetivos, segundo novos conceitos administrativos que incluem o desempenho contábil como elemento chave na gestão da chamada qualidade total dos sistemas (WIWANITKIT, 2001).

O desenvolvimento de um sistema de qualidade é essencial para a organização do laboratório e seu processo de melhoria contínua (RICOS; GARCIA-VICTORIA; DE LA FUENTE, 2004).

O conceito de qualidade em laboratório clínico é multifatorial e envolve itens como satisfação do cliente, melhoria dos processos técnicos, diminuição

dos custos e desperdícios, conformidade às especificações e melhoria dos aspectos gerenciais e técnicos, num processo que envolve todos os funcionários da organização (MENDES, 1998).

Atualmente, laboratórios clínicos tendem a avaliar a adequação de seus sistemas por técnicas de gestão de qualidade. Estas técnicas permitem aos gestores investigar a qualidade de processos complexos e permite a identificação de seus pontos falhos.

O processo de garantia da qualidade em laboratórios clínicos é um esforço multifacetado que requer a detecção de eventos de baixo desempenho na atividade de cada processo. Isto deve ser realizado com o uso de indicadores (mensuração numérica de eventos relacionados à atividade total) e com o estabelecimento de parâmetros de aceitabilidade para os mesmos, conhecidos como especificações de qualidade. Quando os indicadores de qualidade apontam valores fora da faixa apropriada, se manifesta a necessidade de iniciar ações corretivas neste processo (RICOS; GARCIA-VICTORIA; DE LA FUENTE, 2004).

Indicadores de qualidade mostram o grau de adequação dos processos com os quais o laboratório executa suas tarefas e são expressos em termos objetivos. Na fase analítica da atividade laboratorial expressam variabilidade relativa à média ou à concentração dos valores de amostras controle; nas fases extra-analíticas, estes indicadores expressam incidentes ou problemas relativos ao volume da atividade (RICOS; GARCIA-VICTORIA; DE LA FUENTE, 2004; PLEBANI; CARRARO, 1997). Se os incidentes extra-analíticos são apenas reportados em termos absolutos, não será possível verificar o desempenho do serviço, além do que o uso de dados relativos ao total permite o

reconhecimento de tendências, o que possibilita a adoção de ações corretivas mais precocemente (RICOS; GARCIA-VICTORIA; DE LA FUENTE, 2004).

O uso do padrão de qualidade Seis Sigma, inicialmente implantado em importantes indústrias na década de 1980, baseia-se filosoficamente no entendimento da correlação existente entre número de defeitos por oportunidades, custo de operações desperdiçadas e nível de satisfação do consumidor. Neste sistema, as medidas ocorrem na base do número de defeitos por milhão de produtos ou oportunidades. O objetivo máximo do sistema (6 Sigma) é atingir a meta de menos de um defeito por milhão de oportunidades. Quanto maior for o sigma obtido, maior a confiabilidade do processo, menores os custos operacionais e a maior satisfação dos clientes (KAZMIERCZAK, 2003). Laboratórios clínicos atualmente atingem resultados entre 3 e 4 Sigma em avaliação publicada (WESTGARD; WESTGARD, 2006).

Sistemas de qualidade em laboratórios clínicos requerem vigilância de todos os processos envolvidos na produção dos resultados, incluindo os processos extra-analíticos, no sentido de detectar erros e empreender ações corretivas. Ainda, algumas normativas, como o *Clinical Laboratory Improvement Amendments* (CLIA), têm declarado que programas de controle de qualidade devem incluir avaliação de todos os passos, compreendendo o "processo total de teste" (RICOS; GARCIA-VICTORIA; DE LA FUENTE, 2004).

O uso de sistemas de controle de qualidade internos e externos exerce efeitos indubitáveis na qualidade dos dados de laboratório (LADENSON, 1975). Programas de Controle Interno de Qualidade (CQI), nos quais os processos de controle de qualidade são realizados dentro do ambiente produtivo, e Controle Externo de Qualidade (CQE), nos quais uma instituição externa realiza a

verificação de qualidade relativa aos processos analíticos, são amplamente utilizados em laboratórios clínicos (RICOS; GARCIA-VICTORIA; DE LA FUENTE, 2004; WESTGARD; BARRY; HUNT; GROTH, 1981). No Brasil, oferecem-se os serviços do Programa Nacional de Controle de Qualidade (PNCQ), da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC), e do Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos (PALC), da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica (SBPC).

Nos EUA, dois programas externos de avaliação de qualidade são utilizados como modelos de análise de desempenho (*benchmarketing*) pelo *College of American Pathologists* (CAP): *Q-Probes* e *Q-Tracks*. Estes programas utilizam medidas pré-analíticas, analíticas e pós-analíticas para melhoria da qualidade em todo o âmbito laboratorial (ZARBO *et al*., 2002; HOWANITZ, 2005; NOVIS, 2004; JONES; WALSH; RUBY, 2006).

Os indicadores de qualidade para a fase analítica dos processos laboratoriais (imprecisão, erro sistemático e inexatidão) são relativamente bem conhecidos para grande número de constituintes biológicos (FRASER; KALLNER; KENNY; PETERSEN, 1999; RICOS; GARCIA-VICTORIA; DE LA FUENTE, 2004). No entanto, vários autores pontuam que grande parte dos erros ocorrentes no meio laboratorial pode estar concentrada nas fases menos estudadas do processo: as fases pré-analítica e pós-analítica, o que destaca a importância da transmissão deste conceito (YOUNG, 2003; BATES *et al*., 1999; PLEBANI; CARRARO, 1997; BONINI; PLEBANI; CERIOTTI; RUBBOLI, 2002; WESTGARD; WESTGARD, 2006).

Vários laboratórios empreendem o monitoramento periódico e contínuo de algumas destas características. No entanto, os limites de aceitabilidade para

indicadores de qualidade extra-analíticos não estão bem definidos. É possível que, com o tempo e o uso mais freqüente de alguns destes indicadores, se possa montar uma base de conhecimento que permita estabelecer parâmetros de aceitabilidade para estes indicadores (RICOS; GARCIA-VICTORIA; DE LA FUENTE, 2004; LIPPI *et al*., 2006).

O protocolo de controle laboratorial mais popular é baseado na análise de materiais-controle que agem como marcadores que simulam amostras de pacientes. Embora essencial, esta abordagem apresenta desvantagens inerentes ao processo, como o custo e a disponibilidade dos materiais-controle, sua manutenção, sua estabilidade após reconstituição, diferenças de reconstituição de controles, além da discrepância de concentração de determinado analito em materiais-controle e amostras humanas. Além disso, não permite a avaliação do componente extra-analítico do erro laboratorial devido a causas como manutenção imprópria da amostra (CEMBROWSKI; CHANDLER; WESTGARD, 1984; KAZMIERCZAK, 2003).

O uso de procedimentos de verificação do desempenho de sistemas laboratoriais a partir dos resultados de pacientes foi proposto no passado (BULL; RICHARDSON-JONES; GIBSON; TWEDT, 1992; LADENSON, 1975; WITTE; RODGERS; BARRETT, 1976; KAZMIERCZAK, 2003). Assim, pode ser útil complementar as avaliações usuais de controle da qualidade a partir do desenvolvimento de aplicativos que utilizem abordagens complementares a partir de dados reais de pacientes do laboratório.

Alguns problemas de laboratório podem ser identificados pela análise comparativa de diferentes testes laboratoriais de um mesmo paciente. Isto se baseia no fato de que enquanto há várias razões para um determinado

resultado estar alterado, combinações de certos resultados podem algumas vezes ser mais eficientes na identificação de erros. Assim ocorre com a análise do *anion gap* (concentração dos anions não medidos no plasma), que pode ser utilizado na avaliação do equilíbrio ácido-base e como parâmetro de controle de qualidade. Seu cálculo utiliza as concentrações de sódio, potássio, cloro e bicarbonato séricos, sendo que valores de *anion gap* muito distantes da faixa de referência (a ser estabelecida pelo laboratório) indicam a necessidade de reavaliação analítica de suas determinações (LOLEKHA; VANAVANAN; LOLEKHA, 2001; WITTE; RODGERS; BARRETT, 1976; CEMBROWSKI; WESTGARD; KURTYCZ, 1983). Cembrowski e coautores sugerem que a comparação entre o *anion gap* médio calculado a partir dos dados de oito ou mais pacientes e o valor médio histórico do laboratório pode ser recomendável na avaliação da estabilidade dos métodos de dosagens eletrolíticas. Outras aplicações para este método de verificação de desempenho podem estar relacionadas à análise de resultados com alterações incompatíveis ou pouco prováveis, como no caso de resultados negativos (exemplo: bilirrubinas diretas maiores do que bilirrubinas totais, resultados de albuminas séricas maiores do que as proteínas totais séricas), ou mesmo resultados com alterações improváveis (exemplo: resultados significativamente aumentados de creatinina sérica sem aumento de uréia sérica, ou discordâncias entre achados físicos, químicos ou de contagem em relação à avaliação em lâmina em exames de urina ou avaliações hematológicas) (NG, 1987; KAZMIERCZAK, 2003).

Checagens delta (*delta checks*) são verificações de resultados que podem ser utilizadas para detecção de problemas como troca de amostras, amostragem impropriamente coletada ou preparada e problemas de pipetagem

(em especial, a presença de coágulos, bolhas e materiais protéicos na amostra pipetada pelos equipamentos). Baseiam-se na comparação dos resultados obtidos com resultados anteriores do mesmo paciente e são normalmente incorporadas aos sistemas de informação laboratorial. Diferentes limites e métodos de comparação podem ser empregados; em geral, os laboratórios estabelecem seus limites arbitrariamente, conforme a experiência do analista (NOSANCHUK; GOTTMANN, 1974; SHER, 1979; IIZUKA; KUME; KITAMURA, 1982; LADENSON, 1975). O desempenho deste método na detecção de erros pode variar conforme algumas características do laboratório e do analito em estudo, sendo dependente das características do método e da composição da população em relação ao percentual de resultados alterados e dos limites empregados por cada laboratório (SOLOWAY; KAPLAN, 1990).

As modalidades de média de normais (*Average of Normals* - AoN) e algoritmo de Bull (Xb) compartilham o princípio de utilizar valores de resultados produzidos pelo sistema analítico para determinar sua estabilidade, sendo úteis especialmente no estabelecimento de tendências afetando o processo, a partir da consideração de que a população de amostras é estável no tempo. O algoritmo de Bull, descrito em 1974 por Bull e coautores, baseia-se no cálculo de uma nova média dos pacientes a partir de uma média pré-existente e uma função, “d”, calculada pela média das últimas “n” amostras (BULL *et al.*, 1974). Se esta nova média de pacientes não estiver dentro de limites específicos (no caso da avaliação de índices hematimétricos originalmente proposta, mais ou menos 3%), justificaria investigação e ações corretivas, quando necessário. Este método é melhor utilizado na análise de parâmetros relativamente estáveis na população servida pelo laboratório (LEVY; HAY; BULL, 1986). Os

limites e as regras de interpretação podem ser diferenciados conforme a situação encontrada em determinado laboratório (KAZMIERCZAK, 2003).

A regra da média de normais é baseada na comparação entre a média de um número “n” de resultados de pacientes comparado com um conjunto de limites controle (YE; INGELS; PARVIN, 2000). Inicialmente introduzida por Hofmann e Waid, em 1965, esta técnica compreende um processo seqüencial que envolve a produção de um conjunto de dados a partir da eliminação dos dados situados fora de limites superior e inferior de corte, previamente dispostos. Quando é atingido um número pré-determinado de resultados de pacientes ocorrente dentro destes limites de corte, sua média é calculada e comparada aos limites de controle estabelecidos; se este valor está situado fora desta faixa de aceitabilidade, o processo pode ser considerado fora de controle (HOFFMANN; WAID, 1965; KAZMIERCZAK, 2003).

Várias modificações para os métodos acima foram descritas, cada qual com seu desempenho, alcance e particularidades, não havendo, no entanto, utilização universal e objetivamente compreendida. Mesmo sem completo entendimento dos fundamentos da Xb, por exemplo, há vários anos esta tem sido uma ferramenta popularmente instalada em contadores hematológicos modernos (KAZMIERCZAK, 2003).

1.5 O laboratório clínico e a informação

A existência de um laboratório clínico e seu sucesso demandam competitividade, otimizada pelo conhecimento ágil e preciso de informações relativas a clientes, mercados, tecnologias e processos (BATES *et al*., 1999; AUSTIN; TIMM, 1990). Sistemas de Informações normalmente se enquadram em uma das quatro categorias a seguir (INMON; TERDEMAN; IMHOFF, 2000):

- Sistemas Estratégicos (orientados a suportar a tomada de decisões gerenciais);
- Sistemas Táticos (para a gestão da informação dentro da organização);
- Sistemas Técnico-Operativos (para coleta e organização dos dados operacionais) e
- Sistemas Interinstitucionais (para estreitar as relações entre a organização e o mercado).

Os laboratórios clínicos tendem a utilizar bem seus sistemas técnico-operativos, mas eventualmente faltam maneiras de se aplicar os dados produtivos de forma tática e estratégica (ALLER, 2003).

Diferentes estudos podem ser realizados a partir de um banco de dados organizado, com parâmetros universalmente compreendidos, para exploração máxima do conjunto de informações que o processo fornece, sem que se

ofereça ônus à capacidade de processamento total do sistema de informações do laboratório, já que um sistema de informações mais eficiente não representaria sobrecarga aos sistemas, dada sua relativa simplicidade (MUGNOL; FERRAZ, 2006; FOWLER, 1998).

Assim, estudos relacionados à epidemiologia laboratorial, estabelecimento de condutas clínicas (como no caso de formulação de faixas de referência) e parametrização do processo (como no caso de um armazém de dados - *data warehouse* - para aplicação em "chão de fábrica") poderiam ser sobremaneira facilitados a partir desta organização (FOWLER, 1998; ICHIHARA; MATSUDA, 1996; RIBE *et al*., 1998; GROOTHUIS *et al*., 2002).

A velocidade dos avanços no campo do laboratório clínico, em especial os relacionados à automação e tecnologia de informação, é e continua a ser dependente do desenvolvimento de padrões de trabalho (BOYD; FELDER; SAVORY, 1996).

Desta forma, a despeito da necessidade de produção de diferentes informações que podem ser potencialmente geradas pelo seu uso maximizado, muitas são desperdiçadas após a obtenção do resultado final, uma vez que os sistemas tendem a valorizar mais o aspecto operacional do processo. Assim, informações potencialmente valiosas podem ser perdidas pelo desperdício de alguns destes dados (MUGNOL; FERRAZ, 2006).

O panorama apresentado, representativo do cenário laboratorial brasileiro, onde a carga de trabalho é intensa, não permite ampla exploração dos dados produzidos e muitas vezes limita a informação obtida apenas ao resultado laboratorial (MUGNOL; FERRAZ, 2006; SEKI *et al*., 2003).

1.6 Informática em laboratório clínico

Informática Médica é o ramo da ciência relacionado com o uso de Tecnologia de Informação na aquisição, armazenamento, análise, disseminação e visualização de informação e conhecimento médico para facilitar o entendimento e a melhoria da exatidão, oportunidade e segurança na tomada de decisão na área da saúde (Warner, 1995).

O uso de computadores em laboratórios remonta à década de 1950, incorporado a equipamentos, com alcance principalmente voltado aos processos analíticos. Posteriormente, a utilização dos recursos informáticos tornou-se peça central de todo o processo laboratorial. Na década seguinte surgiram os sistemas de informação laboratorial (*Laboratory Information Systems* - LIS), que podem ser definidos como sistemas compostos por *softwares*, ligados direta ou indiretamente, que gerenciam informações técnicas, operacionais, administrativas e gerenciais (MUGNOL; FERRAZ, 2006). Cillo, em 1968, descreveu um Sistema de Informação Laboratorial em uso corrente em Laboratório Clínico (CILLO *et al*., 1968).

Em 1976, Donovan discutiu a necessidade de sistemas informatizados de apoio à tomada de decisão, chamando ao desenvolvimento de "novas tecnologias, metodologias e abordagens para expandir as tradicionais áreas de pesquisa em bases de dados e sistemas operacionais", buscando então resolver problemas surgidos após o desenho da base de dados e mesmo após a coleta dos dados (DONOVAN, 1976).

Scallfani e Ramkissoon discutiram o impacto financeiro e humanístico da implantação de um LIS no ano de 1977 e afirmaram substancial redução nos

custos operacionais do laboratório clínico (SCALFANI; RAMKISSOON, 1981). Em 1979, Lewis demonstrou a melhora da eficiência e dos custos laboratoriais com a prática (LEWIS, 1979).

Os benefícios do interfaceamento entre instrumentos analíticos e um sistema computacional foram discutidos em 1979, por Biemann, que verificou – no caso específico de espectrometria de massa – um aumento tão intenso na qualidade analítica com a informatização que já se poderia falar em processamento semi-automático (BIEMANN, 1979).

Noland e Philbrick discutiram, em 1980, a aplicabilidade do interfaceamento de sistemas analíticos e sistemas computacionais, inclusive com a sugestão de métodos para o interfaceamento de equipamentos antigos, sem o desenho próprio para tal fim (NOLAND; PHILBRICK, 1980).

Em 1985, a ampla disseminação da informatização em laboratórios clínicos foi discutida por Hendricks, que previu a extinção da espécie dos "administradores de laboratório que se esquivam de ferramentas computacionais" (HENDRICKS, 1985).

Maffetone e coautores, em 1988, sugeriu o uso de código de barras para fins de identificação em um sistema automatizado de manejo de amostras (MAFFETONE; WATT; WHISLER, 1988). O próprio conceito de automação clínica evoluiu a partir de idéias centradas em certos aspectos da manipulação de amostras, no início dos anos 1970, até as tecnologias monitoradas por complexos sistemas operacionais.

Markin e Whalen, em artigo publicado no ano de 2000, discutiram que a tecnologia de informação é um processo dinâmico que vivenciou importantes mudanças nas últimas décadas. Para eles, as implicações deste novo cenário

em relação aos processos de automação laboratorial são centradas em poder de processamento e estruturação de bancos de dados para prover as necessidades de tempo real, de negócio e de operação em laboratórios clínicos (MARKIN; WHALEN, 2000).

Protocolos de verificação de desempenho de métodos, quando utilizados em bases objetivas, demandam uso de cálculos e algoritmos que podem ser informatizados, seja na automação da realização dos cálculos, na aquisição interfaceada dos dados a partir dos equipamentos, ou na aplicação de processos de inteligência artificial no seu processamento (KAZMIERCZAK, 2003).

Martindale e coautores, em trabalho que descreveu a avaliação das variações de protocolos de controle de qualidade interno em situação de mudança de lote, defenderam que cabe ao diretor do laboratório a avaliação do comportamento dos resultados do paciente quando os controles apresentam mudanças significativas (MARTINDALE *et al*., 2006).

1.7 *Outliers*

Dados submetidos a análise estatística podem ser contaminados com *outliers*. Este termo descreve observações de um conjunto cujo valor encontra-se muito distante do restante dos valores em uma amostra randômica da população estudada. Assim, pode ser necessária sua eliminação antes de alguns procedimentos estatísticos. A definição dos métodos utilizados no estabelecimento de pontos de corte para estes valores não é consensual, e vários

métodos podem ser utilizados, de acordo com a situação em que os dados se apresentam ou a preferência do pesquisador. No entanto, sua extração melhora o desempenho das análises estatísticas (SOLBERG; LAHTI, 2005).

Um algoritmo ideal para detecção de *outliers* deve encontrar valores aberrantes altos e baixos e deve operar bem em diferentes formas de distribuições estatísticas. A variedade de métodos descritos testemunha a dificuldade de apontar um único algoritmo que seja adequado para todas as situações relevantes (RAMSAY; ELKUM, 2005).

O método de Dixon identifica um *outlier* quando a diferença entre dois valores extremos (altos ou baixos) é maior do que um terço da faixa de amplitude de todos os valores, apresentando algumas limitações, em relação à capacidade de manejar algumas distribuições e, particularmente, os casos nos quais dois *outliers* são próximos (DIXON, 1953).

O método de faixa interquartil ou de Tukey distribui as observações em quartis, estabelecendo que os valores que distam dos pontos interquartis 1 e 3 (25% e 75% da distribuição), por valores superiores a 1,5 vezes sua diferença (Q3-Q1), são considerados *outliers*. Valores extremos são caracterizados quando esta diferença é superior a 3,0 vezes a faixa interquartil (LAST; KANDEL, 1997).

O algoritmo de Horn, descrito em 2001, funciona em duas etapas: a primeira, uma transformação para aproximação a uma distribuição gaussiana, pela função de Box-Cox, e a segunda, uma aplicação do método de Tukey a esta distribuição transformada (HORN; FENG; LI; PESCE, 2001).

1.8 *Business intelligence*

No ano de 1958, Luhn descreveu um sistema automatizado para coleta, fluxo e análise de informações que buscaria padrões de texto para a catalogagem da informação e para a definição de "pontos de ação" do processo. Chamou tal sistema de Inteligência em Negócios (*Business Intelligence* - BI) (LUHN, 1958). Ao longo do tempo, este conceito transformou-se e pôde então ser definido como sendo um processo pelo qual os dados operacionais de uma corporação podem ser usados como auxílio à tomada de decisão de seus executivos (THODENIUS, 1996). Na atualidade, o conceito de BI tangencia os conceitos de *datamining* e *data warehousing*, como facilitadores da análise e do manejo dos dados, notadamente em grandes volumes (REINSCHMIDT *et al*., 1999).

Sendo *Business Intelligence* um sistema de manipulação de dados com o objetivo de proporcionar informações complexas e competitivas para os profissionais de planejamento e tomada de decisões, não seria adequado abordar o tema sem pensar na necessidade de aplicar-se tais informações de volta à linha de produção, buscando-se sempre a melhoria na eficiência e qualidade do processo (NEGASH; GRAY, 2003).

1.9 A descoberta de conhecimento em bases de dados

Em um laboratório clínico, a quantidade de informação disponível ao gestor ou ao técnico é imensa. Ao mesmo tempo, o valor dos dados como recursos organizacionais é amplamente reconhecido. Para aproveitar o máximo de seus grandes e complexos conjuntos de dados, o usuário precisa de ferramentas que simplifiquem e aumentem a eficiência das tarefas de manejo de dados e extração de informação (RAMAKRISHNAN; GEHRKE, 2003).

O termo *datamining* (mineração de dados) freqüentemente refere-se às ferramentas de pesquisa originadas na estatística, na informática e em outras disciplinas não-biomédicas. Atualmente, seu maior uso está na procura por associações entre variáveis que possam ser úteis em processos de tomada de decisões empresariais (MULLINS *et al*., 2006). Esta prática é usada no processo de Descoberta de Conhecimento (*Knowledge Discovery in Databases* - KDD), que consiste na extração de novos padrões de dados que representem conhecimento a partir de grandes bases de dados (HAN; KAMBER, 2001).

Há de se manter em mente que nenhum método de mineração de dados ou de descoberta de conhecimento é uma panacéia a resolver todos os problemas relacionados a bases de dados (CIOS; PEDRYCZ; SWINIARSKI, 1998). Sem uma idéia clara do problema e dos objetivos propostos, e sem conhecimento dos dados para se determinar se neles pode estar a solução, toda busca de conhecimento tenderá a ser infrutífera. Mas após a determinação correta do problema a ser resolvido, a preparação dos dados é normalmente a chave para a solução (PYLE, 1999; INMON, TERDEMAN, IMHOFF, 2000).

Este trabalho utiliza-se da concepção de que a *Knowledge Discovery in Databases* (KDD) é o processo não trivial para identificar padrões válidos, novos, potencialmente úteis e compreensíveis em bases de dados. Neste contexto, o termo *datamining* identifica uma etapa deste processo, consistindo da aplicação de algoritmos de análise e descoberta de dados que podem produzir padrões informacionais. Além da mineração de dados, os passos adicionais da KDD são preparação, seleção e limpeza dos dados, incorporação de conhecimento prévio e correta interpretação dos resultados (FAYYAD; GRINSTEIN; WIERSE, 2002).

Em 1980, a Organização para a Cooperação Econômica e Desenvolvimento publicou regras que suportam a participação do indivíduo no controle de sua informação pessoal. Uma das recomendações indica que os dados não podem ser usados para quaisquer outros motivos que não aqueles para os quais a informação foi originalmente coletada. Isto traz importante consideração sobre os aspectos éticos na prática do KDD, que utiliza-se muitas vezes de dados de produção para a elaboração de conhecimento científico ou corporativo (WAHLSTROM; RODDICK, 2001).

Wahlstrom e Roddick propõem a anonimização dos dados como solução. Como o dado minerado acaba sendo, então, desvinculado de seus cadastros de origem, tal atitude torna, portanto, impossível a retroalimentação do novo conhecimento gerado para análise individual da base produtiva já instalada/coletada. Outras precauções, como a segurança física das bases de dados e da rede computacional contra invasões ou consultas não autorizadas, devem ser tomadas, tanto quanto à estrutura de produção como quanto à estrutura de pesquisa (WAHLSTROM; RODDICK, 2001).

As bases de dados são altamente susceptíveis à presença de dados incompletos ou inconsistentes, devido ao seu volume. O pré-processamento destes dados é fundamental para a adequação da qualidade da mineração. Alguns métodos fazem parte deste processo, notadamente a limpeza (na qual se eliminam ou corrigem inconsistências), a integração (na qual os dados de múltiplas fontes são armazenados sob uma mesma sintaxe na base de trabalho), a transformação (buscando melhorar a eficiência da base) e a redução dos dados (na qual se busca eliminar as redundâncias e outros eventos de consumo excessivo de capacidade computacional) (RAMAKRISHNAN; GEHRKE, 2003).

Um Sistema de Gerenciamento de Base de Dados (SGBD) é um *software* projetado para auxiliar no manejo e na utilização de grandes coleções de dados. A linguagem SQL para manipulação de bases de dados relacionais é aceita mundialmente como padrão (com sua implementação SQL: 1999 sendo homologada pela ANSI e ISO) para tal tarefa (RAMAKRISHNAN; GEHRKE, 2003). É através do SGBD que se pode pesquisar dentro das bases de dados, permitindo o pré-processamento e a análise dos dados para a montagem da *data warehouse*.

Repositórios de dados clínicos são grandes, usualmente relacionais, que recebem variedade de dados clínicos e administrativos a partir de fontes eletrônicas primárias e possuem grande número de atributos e diferentes esquemas codificadores. Normalmente, estes repositórios recebem dados de grandes coortes de pacientes, durante o tempo; os quais permitem o exame de tendências em utilização e resultados clínicos e também permitem executar pesquisas sofisticadas a respeito de garantia de qualidade e gestão médica, independente da fonte de dados (MULLINS *et al*., 2006).

O uso de grandes repositórios de dados do paciente (biológicos, clínicos e administrativos) gerados durante o processo rotineiro de atenção médica tem sido aplicado na gestão de sistema de saúde, em aplicações de garantia de qualidade e, mais recentemente, no estabelecimento de evidências para manejo clínico (MULLINS *et al*., 2006).

Subconjuntos selecionados destes dados têm sido incorporados em protocolos de pesquisa, em estudos retrospectivos ou prospectivos. Em geral, contudo, dados gerados em ambientes de rotina não são considerados de qualidade e integridade suficientes como dados principais para pesquisa clínica. Com o desenvolvimento de sistemas mais eficientes de captura eletrônica de dados primários, a qualidade e a integridade destes dados têm melhorado.

Associações de grande escala entre repositórios de dados biológicos e clínicos populacionais podem facilitar a geração de novas hipóteses, estimulando experimentações confirmatórias. Esta abordagem pode ser atrativa pelo seu potencial em gerar novas visões relativas a fenômenos biológicos básicos e aplicações clínicas a baixo custo (MULLINS *et al*., 2006).

Em 1989, Pine e colegas descreveram um estudo no qual o uso de dados laboratoriais permitiu a predição de mortalidade hospitalar, quando associado com dados administrativos hospitalares, ilustrando uma clássica aplicação de resultados laboratoriais de uma subpopulação (PINE; JONES; LOU, 1998).

Para Thallinger e colegas, estudos genômicos podem ser sensivelmente melhorados quando associados com maior quantidade de dados dos pacientes. Segundo o autor, os dados são geralmente disponíveis, mas de uma forma não

padronizada, assim, tipicamente, não são utilizados (THALLINGER *et al*., 2002).

Segundo os autores, que revêem a situação no sentido de propor um sistema de informações a serviço da farmacogenômica, a quantidade e a complexidade relacional entre os dados força o desenvolvimento de sistemas computacionais de alto desempenho, que incluam os seguintes componentes: sistemas paralelos de processamento, tecnologias de manutenção de dados, tecnologias de rede, sistemas de gerenciamento de bases de dados e aplicativos (THALLINGER *et al*., 2002).

1.10 Exemplos de aplicações em laboratórios clínicos

Em 2003, Coblio e coautores publicaram estudo demonstrando uso de *data warehouse* para monitoramento de comportamento de colesterol fração LDL em usuários de sinvastatina após troca de dose. A análise retrospectiva de dados de prescrição e laboratoriais permitiu a amostragem de 7.321 pacientes, e 53.793 dosagens de LDL deste grupo, com rápido processamento, o que evidenciou esta abordagem como excelente método de triagem para estudos farmacogenômicos, por exemplo; ou, como no caso, estudo de decisão terapêutica. Este estudo contribuiu para o desenvolvimento de um protocolo para decisão de conduta terapêutica com um impacto de US$ 1.5 milhões/ano (COBLIO *et al*., 2003).

Fortgang e colegas descreveram um estudo retrospectivo em população controlada de primatas portadores do Vírus da Imunodeficiência Símia (VIS), utilizando informações clínicas e laboratoriais, e concluíram que esta

modalidade de estudos pode auxiliar no desenvolvimento de preditores de evolução clínica (FORTGANG *et al*., 2004).

Em 2003, Scully e coautores descreveram um sistema de mensuração de qualidade hospitalar baseado no uso de dados de múltiplas fontes. Neste estudo, além da análise dos agravos hospitalares a partir dos códigos de cobrança utilizados pelos hospitais, no desenho habitualmente empregado naquela realidade, foram incluídos dados relativos às cobranças médicas individuais, formando uma *data warehouse* mais complexa e, portanto, mais informativa. Os resultados encontrados foram classificados como significativamente diferentes dos resultados obtidos com a análise tradicional (SCULLY; LYMAN; STUKENBORG, 2003).

Para Fowler, com os avanços da tecnologia moderna, os profissionais de laboratório têm o dever de aproveitar toda a oportunidade disponível para tornar seu trabalho mais fácil e confiável (FOWLER, 1998).

Pellar e coautores descreveram um processo de avaliação de Tempo de Resposta (TR) para determinações de potássio sérico em laboratório de emergência e incluiram a análise deste indicador como um atributo de qualidade em laboratórios clínicos (PELLAR *et al*., 1993; HILBORNE *et al*., 1989).

Tamechika e coautores, em 2006, publicaram estudo demonstrando o uso de técnicas de mineração de dados para a resolução de um problema laboratorial associado à atividade de lactato desidrogenase sérica (DL). Neste trabalho, demonstraram uma situação corriqueira, na qual os resultados de DL sérica não satisfaziam às expectativas clínicas de requisitantes e os controles internos de qualidade estavam todos dentro das faixas aceitáveis de desempenho. Estudando um método de análise de faixas de referência

latentes, em um protocolo que envolveu o estudo estatístico de resultados desta enzima em pacientes com determinadas características clínico-laboratoriais, os autores demonstraram haver heterogeneidade em relação aos resultados anuais dos testes em questão, deduzindo problema no processo extra-analítico. Os resultados levaram à desconfiança de que os valores encontrados poderiam estar associados a características da coleta de materiais, o que foi posteriormente confirmado (TAMECHIKA *et al*., 2006).

Freqüentemente, o gerenciamento administrativo dos laboratórios força a que muitos destes dados sejam encarados como temporários, já que sua manutenção pode representar considerável esforço e custo. De modo geral, dados relacionados ao processo laboratorial não são mantidos por tanto tempo quanto os dados de caracterização do paciente e os resultados finais. Assim, algumas informações podem ser mantidas em diferentes bancos de dados (no sistema de informação laboratorial, no sistema de interfaceamento, no sistema do equipamento analítico, por exemplo). Esta segregação de informações dificulta a busca e prejudica a manutenção e gerenciamento dos dados (KATAOKA; NISHIDA; SUGIURA, 2000; MARGREY *et al.,* 1990).

Nesse sentido, a primeira parte deste estudo trata da contextualização desta realidade laboratorial. A segunda parte racionaliza a montagem e conceituação de um banco de dados. A terceira parte trata de dois exemplos de aplicação destes dados em processos de estudos laboratoriais variados.

Neste estudo avaliou-se a aplicação de métodos de mineração e análise de dados produtivos, a partir de uma estrutura de dados, no contexto de investigação de processos analíticos em laboratórios clínicos.

2. JUSTIFICATIVA

O modelo atual de laboratórios clínicos contempla um ambiente de crescimento qualitativo e aumento de volume de exames, aumento de produtividade, redução de custos e de erros, com conseqüente pressão por automação, e exigência da diversidade profissional, com redução de pessoal técnico. Adicionalmente a isso, diferentes demandas clínicas e epidemiológicas vêm se apresentando em resposta ao desenvolvimento de novos conceitos científicos aplicáveis ao campo da atenção à saúde. Isto demanda do analista clínico a necessidade de posse de informações para resposta a diferentes questionamentos relacionados às realidades acima descritas. Estas informações devem ser confiáveis, de rápida obtenção e processamento, e seus conceitos devem ser compreendidos por outros especialistas.

Os dados ocorrentes no processo laboratorial são variados em tamanho, tipo e forma de obtenção. Além disso, sua disponibilidade pode estar limitada no contexto laboratorial atual, onde muitas vezes não são integrados e estão limitados a alguns domínios do processo, como, por exemplo, os dados relativos à produção da fase analítica.

A sistematização de uma base de dados com alcance amplo e definições padronizadas pode ser útil em diversas aplicações hoje pouco exploradas. Desta forma, a aplicação de um esquema de coleta de informações que resulte em bases de dados para uso versátil aplicável na resposta a diferentes questionamentos pode ser de utilidade na avaliação de processos laboratoriais, especialmente relacionada à estabilidade, bem como no comportamento dos resultados laboratoriais de determinadas populações.

Algoritmos de trabalho manipulam dados e estes, quando organizados de forma coerente, definem uma estrutura. Essa definição caracteriza o alcance da presente estrutura, que, embora montada em ambiente computacional, não tenta avaliar os aspectos de sistemas (*software*), mas, sim, da montagem de bancos de dados que permitam fácil consulta e uso dos mesmos.

Se, por um lado, as informações obtidas a partir do processamento destes dados não são definitivas, devendo ser encaradas como colaboração ao entendimento do contexto; por outro, algumas informações são de obtenção exclusiva a partir de abordagens similares, como no exemplo da avaliação do comportamento extra-analítico de processos laboratoriais clínicos.

Estas avaliações podem ser realizadas com conhecimentos estatísticos, epidemiológicos e de informática atuais, entretanto sua complexidade exige conhecimento aprofundado nestas áreas da ciência. A simplificação de alguns conceitos pode aumentar o alcance dos métodos de avaliação de processos em laboratórios clínicos. Assim, justifica-se a importância da maximização do uso de dados do processo laboratorial na avaliação de sistemas analíticos.

3. OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é o desenvolvimento de uma estrutura de dados para o laboratório clínico que permita a maximização da eficiência do uso dos dados produzidos por todo o processo analítico, visando à melhoria da qualidade e do desempenho do processo total do trabalho laboratorial.

Objetiva-se especificamente o estabelecimento de um processo versátil, rápido e econômico de obtenção e organização de dados laboratoriais, a partir de uma ferramenta *ad-hoc* de amostragem e preparação de resultados para diferentes estudos relacionados ao laboratório clínico, que permita, entre outras possíveis aplicações:

- Análise de resultados laboratoriais em relação à estabilidade do processo;

- Análise exploratória em busca de ritmos específicos – circanualidade, circaseptadianos, circatringintanos, entre outros;

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Amostragem

Para estas avaliações foram utilizados dados gerados em um laboratório clínico de grande porte, com volume aproximado de 700.000 testes por mês (Laboratório Alvaro, Cascavel, Paraná). Os dados foram obtidos retrospectivamente, a partir de resultados reais da rotina do laboratório nos períodos indicados.

4.2 Descrição da montagem do sistema

A estrutura de dados utilizada neste estudo compreende três momentos distintos, o de desenvolvimento, o operacional e um exploratório, objeto deste estudo. A Figura 2 ilustra os domínios de cada ambiente, no qual um servidor central gerencia a operacionalização informática de um laboratório clínico em suas múltiplas relações, auxiliado por um sistema de interfaceamento que realiza a gestão de vários equipamentos. O domínio exploratório, descrito neste estudo, age, na maioria do tempo, em compartimento paralelo à rede. Suas incursões na rede central limitam-se a consultas manuais ou automáticas, para a obtenção e armazenamento dos dados para posterior estudo.

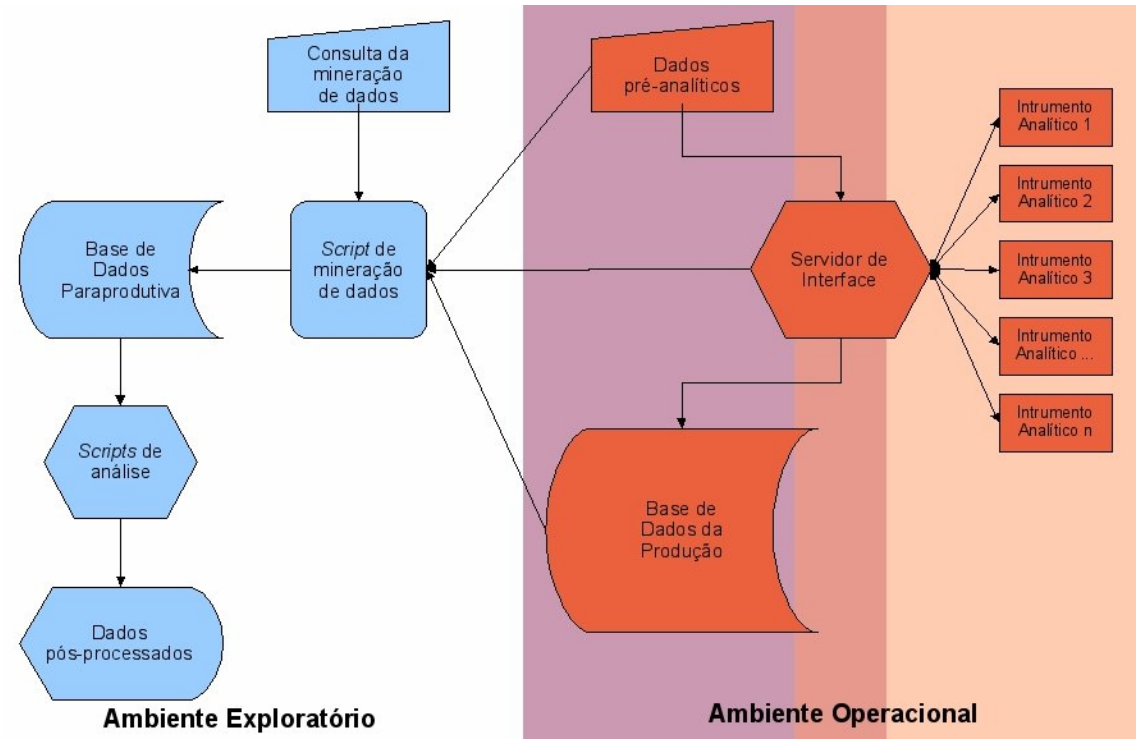


Figura 2. Diagrama de relações informáticas dentro de um laboratório clínico e sua relação com estudos epidemiológicos em paralelo.

O ambiente operacional é composto por dois servidores: um de interface (fundo salmão), que gerencia a comunicação com os equipamentos, e outro, servidor principal de base de dados operacional (fundo violeta), que gerencia a maior parte das informações associadas. Como nenhum dos compartimentos mantém a totalidade dos dados, o aparato exploratório (fundo branco) gerencia consultas de dados, a partir do servidor central e do servidor de interfaceamento, e monta novas tabelas, para serem utilizadas em paralelo, em distintas aplicações, sem sobrecarga à capacidade de processamento do sistema operacional.

O desenvolvimento das ferramentas foi executado em dois sistemas: o sistema de mineração foi desenvolvido em ambiente GNU/LINUX® em

linguagem de programação Python® [www.python.org/doc/copyright.html], sob os padrões da versão 2.4 no ambiente gráfico de desenvolvimento Eric® 3.8.0 [www.die-offenbachs.de/detlev/eric.html], e suas bases de dados foram propostas dentro dos padrões SQL: 1999 (conforme descrito nos resultados) e gerenciadas com o pacote de gerenciamento MySQL versão 5.0® [www.mysql.com/company/legal/trademark.html]. O sistema de alimentação das buscas foi desenvolvido em ambiente Win32® [www.microsoft.com] na linguagem de programação Delphi, sob a interface gráfica Borland Delphi versão 7®, Edição Corporativa [www.mysql.com/company/legal/trademark.html].

O ambiente produtivo é composto de três situações distintas, a saber:

- A entrada de dados pré-analítica é realizada em estações Win32 e alimentada manualmente pelo corpo técnico do laboratório;

- Os dados pré-analíticos são organizados e distribuídos aos diferentes equipamentos por um servidor de interfaceamento, que se utiliza da totalidade das informações (pré-analíticas e analíticas), para formar a estrutura que será armazenada como massa de dados definitiva – entradas redundantes são tratadas como descartáveis e dispensadas conforme demande a necessidade de espaço;

- O ambiente principal de armazenamento de dados mantém os dados relacionados à identificação do paciente, da amostra e os resultados de analitos em si, sem manter algumas informações obtidas no ambiente do interfaceamento.

Neste estudo foi escolhido este método de mineração de dados em paralelo ao sistema produtivo por questões operacionais. Esta operação foi realizada pelo sistema AlRef, desenvolvido pela equipe de informática do laboratório, originando uma base de dados que se aproveita tanto de dados da base da produção quanto daqueles descartáveis gerados durante o processo.

O sistema de mineração de dados do AlRef funciona como um pequeno programa que é executado em um sistema paralelo ao produtivo, de onde minera os dados e colhe desde os dados da pré-análise aos da pós-análise, passando inclusive por sinais específicos do interfaceamento. A Figura 3 esquematiza este processo.

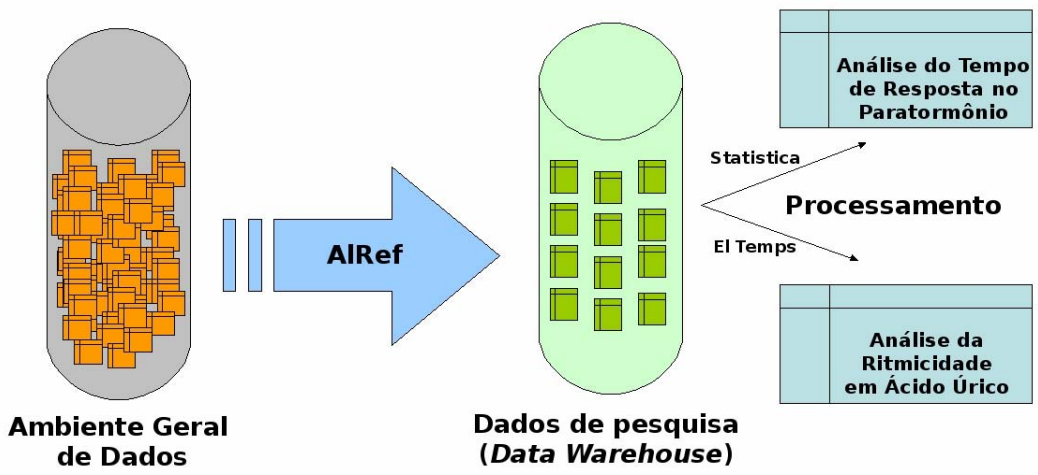


Figura 3. Esquema geral do processo de depuração de dados. Os dados compartimentalizados no ambiente geral de dados são montados em uma *data warehouse*, com tabelas menores e mais adequadas a análises de cada estudo específico.

A partir da compreensão de que parte dos dados utilizados poderia ser desperdiçada no processo (seja pela compartimentalização dos dados, seja por se tratarem de dados lábeis), durante a coleta formulou-se uma estrutura mínima e modular, que possibilita sua atuação no ambiente produtivo sem sobrecarga computacional e conseqüente ônus à eficiência laboral. Esta estrutura será descrita como resultado.

4.2 Avaliação do sistema

A estrutura de dados foi testada para a utilização dos dados minerados em dois estudos: o primeiro, de avaliação de desempenho do sistema analítico em relação ao Tempo de Resposta (TR) e Resultados; e o segundo relacionado ao estudo epidemiológico de resultados, notadamente um estudo cronobiológico. A Figura 4 ilustra as relações entre os diferentes instrumentos informatizados utilizados nos processos. Com a utilização do AlRef é possível colher diferentes dados do sistema operacional do laboratório e prepará-los para a geração de um arquivo-texto, utilizado em dois outros *softwares*: Statistica 6.0® (Statsoft, Tulsa, EUA), no estudo do desempenho de processos analíticos, e ElTemps (Diez Nogueira, Barcelona, Espanha), no estudo cronobiológico.

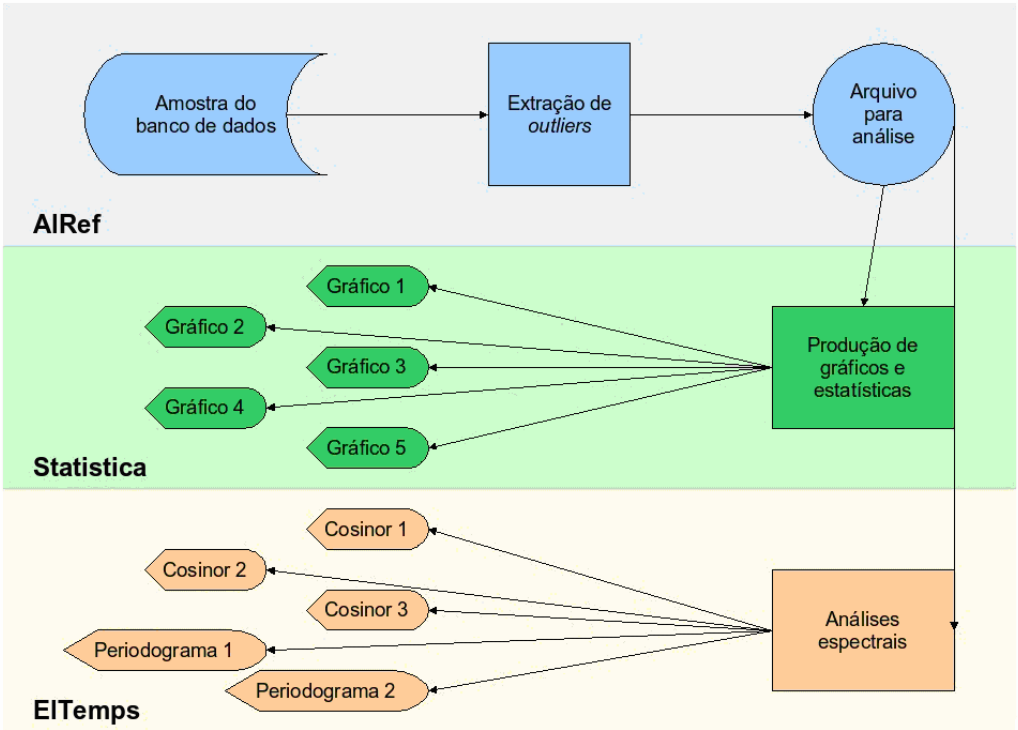


Figura 4. Metodologia de avaliação dos sistemas.

Para as avaliações de desempenho do método em relação ao TR e estudo cronobiológico, utilizou-se como ferramental três sistemas informatizados, cada qual com funções definidas. A amostragem e preparação das amostras foi realizada no sistema AlRef (azul), enquanto que as análises estatísticas e gráficos gerados nos dois estudos foram realizadas no sistema Statistica (verde). Já os estudos cronobiológicos, como análise espectral e confirmação de ritmos, ficou no ambiente ElTemps (laranja).

4.3 Avaliação do desempenho do método em relação ao tempo de resposta

Para a avaliação de desempenho de método analítico em relação ao TR, foi elaborada uma abordagem para verificação de possível efeito que o atraso no processamento e entrega de resultados pode exercer em relação aos resultados obtidos de pacientes em diferentes grupos. Para fins deste estudo, o tempo de resposta é definido como o lapso de tempo compreendido entre o recebimento da amostra pelo laboratório até a efetiva liberação de seu resultado no sistema.

Os dados foram colhidos da base de dados geral e preparados (no caso específico, extração de valores de exceção (*outliers*) pelo método da faixa interquartil) a partir do sistema AlRef, acima descrito, neste mesmo ambiente (LAST; KANDEL, 1997).

O processo de amostragem ocorreu conforme descrito acima. Além das variáveis mineradas no sistema, acrescentaram-se outras relacionais, como a caracterização de Grupos em Relação aos Valores de Referência (GRVR) e Grupos em Relação ao Tempo de Resposta (GRTR). A estrutura com as variáveis utilizadas é exemplificada no Quadro 1.

Quadro 1. Exemplo de estrutura de dados utilizada no estudo

	Resultado	GRVR	Ordem de serviço	Sexo	Idade (anos)	Dia da semana	Data de ingresso no sistema	GRTR	Tempo de Resposta	Equipamento utilizado
1	9,8	baixo	8846545	F	51	Segunda	07/08/2006	0 – 24 h	10,2	Imm2K SMS
2	9,8	baixo	8846545	F	51	Segunda	07/08/2006	24 – 48 h	38,7	Imm2K-01
3	0	baixo	8825514	F	1	Segunda	07/08/2006	0 – 24 h	22,8	Imm2K SMS
4	0	baixo	8825514	F	1	Segunda	07/08/2006	sup 48 h	61,5	Imm2K-01
5	0	baixo	8840403	M	78	Segunda	07/08/2006	24 – 48 h	28,2	Imm2K SMS
6	18,5	normal	8822618	F	8	Segunda	07/08/2006	sup 48 h	74,1	Imm2K SMS
7	18,6	normal	8832611	M	1	Segunda	07/08/2006	0 – 24 h	13,6	Imm2K SMS

GRVR=Grupo em Relação ao Valor de Referência (alto, normal e baixo);

GRTR=Grupo em Relação ao Tempo de Resposta (0-24 h, 24-48 h, superior a 48 h);

M=Masculino;

F=Feminino.

Após a preparação dos conjuntos de amostra, estes dados foram utilizados no sistema Statistica®, para a produção de diferentes análises:

- Estatísticas de medida central e dispersão;
- Gráfico de distribuição de amostras por GRTR;
- Gráficos de distribuição por equipamento e GRTR;
- Gráficos de resultados PTH por equipamento. Este gráfico é também apresentado separadamente por GRTR;
- Gráficos de dispersão de todos os resultados (eixo X) contra todos os TR (eixo y);
- Gráficos de dispersão dos resultados (eixo X) contra os TR (eixo y), com avaliação de correlação nos diferentes equipamentos e GTR;
- Avaliações gráficas para situação dos testes em relação aos GRVR.

Os métodos acima foram utilizados na análise de dados para procura de achados consistentes que relacionem alterações de resultados compatíveis com aumento no TR. Estes achados podem ser úteis em estudos comparativos de evolução do desempenho de sistemas em processo contínuo de melhoria. Foi avaliado o hormônio paratireoideano plasmático (PTH), escolhido pelo seu potencial de alteração em relação à pouca estabilidade da amostra (STOVE *et al.*, 1995; MOLLNES; GARRED; BERGSETH, 1988).

4.3.1 Hormônio paratireoideano (PTH)

A pesquisa na base de dados recolheu todos os resultados (ambos sexos, todas as idades) gerados no período entre 7 de agosto e 8 de setembro de 2006. As amostras foram colhidas por venipunção, mantidas sob refrigeração e processadas pelos seguintes equipamentos, em conjuntos reagentes e procedimentos de acordo com as recomendações de cada fabricante, conforme as políticas de qualidade do laboratório: Immulite2K-SMS e Immulite2K-01, ambos da fabricante Diagnostic Products Corporation (DPC), Los Angeles, CA, EUA).

4.4 Avaliação de ritmicidade em dados laboratoriais populacionais

4.4.1 Determinação de ritmicidade de resultados populacionais de ácido úrico sérico

4.4.1.1 População do estudo e amostragem

Os resultados de ácido úrico sérico foram coletados da base de dados do laboratório entre maio de 2000 e agosto de 2006. Os métodos de coleta e os processos analíticos não mudaram durante o período de estudo (76 meses). Resumidamente, amostras de sangue venoso foram coletadas no período matutino (das 7:00 às 9:00 horas), após jejum noturno, usando tubo Vacutainer SST™ (Beckton Dickinson & Company, New Jersey, EUA).

O ácido úrico sérico foi analisado pelo método uricase, por um sistema Dimension RXL (Dade Behring, Newark, EUA), de acordo com as instruções do fabricante e os protocolos do laboratório. O desempenho do processo analítico foi avaliado por um sistema de controle de qualidade interno usando materiais providos pelo Programa Nacional de Controle de Qualidade (PNCQ), do Rio de Janeiro, Brasil, e externamente por dois programas externos de controle de qualidade brasileiros: Programa Nacional de Controle de Qualidade (PNCQ) e Programa de Excelência de Laboratórios Médicos (PELM).

4.4.1.2 Avaliação estatística

As entradas da base de dados foram inspecionadas para detecção e extração de *outliers* pelo método de faixa interquartil. Os dados foram agrupados de acordo com faixas de gênero (masculino e feminino) e idade (13 a 25, 26 a 50, mais de 50 anos de idade) (Figura 5 – Etapa 1). A seguir, uma série transversa foi elaborada pela média de todos os resultados em um grupo particular coletado em cada mês do período estudado para análise de ritmo (Figura 5 – Etapa 2). Não houve necessidade de remoção de tendência porque não houve tendência detectável em todos os grupos (dados não mostrados).

Os valores foram analisados por periodograma de Lomb-Scargle para análise espectral e prospecção de candidatos para componentes de ritmo (Figura 5 – Etapa 3) (VAN DONGEN *et al*., 1999). Os dois componentes mais freqüentes de cada grupo foram selecionados para análise posterior pelo método Cosinor (método descritivo de ritmo por aproximação sinusoidal por função senoidal), para confirmação da significância do ritmo (Figura 5 – Etapa 4). Com Cosinor foi possível obter o MESOR (*Midline Estimate Statistic of Rhythm* – Estatística Estimada da Linha Média do Ritmo), amplitude (medida da metade da distância entre o pico e o vale do ritmo), acrofase (tempo em que ocorre o ritmo) e significância do ritmo (p) (NELSON *et al*., 1979). O nível de significância foi definido em $p<0,05$.

Os valores dos componentes de ritmo (acrofase, amplitude, MESOR) entre grupos de idade e sexo foram comparados pelo teste de *t*. A amostragem da base de dados e o pré-tratamento dos dados foram conduzidos pelo

software AlRef (Laboratório Alvaro, Cascavel, Paraná, Brasil), assim como os periodogramas e as análises de Cosinor foram realizados com o *software* ElTemps (Diez-Noguera, Barcelona, Espanha). Todas as outras estatísticas foram conduzidas usando o *software* Statistica 6.0 (Statsoft, Tulsa, EUA).

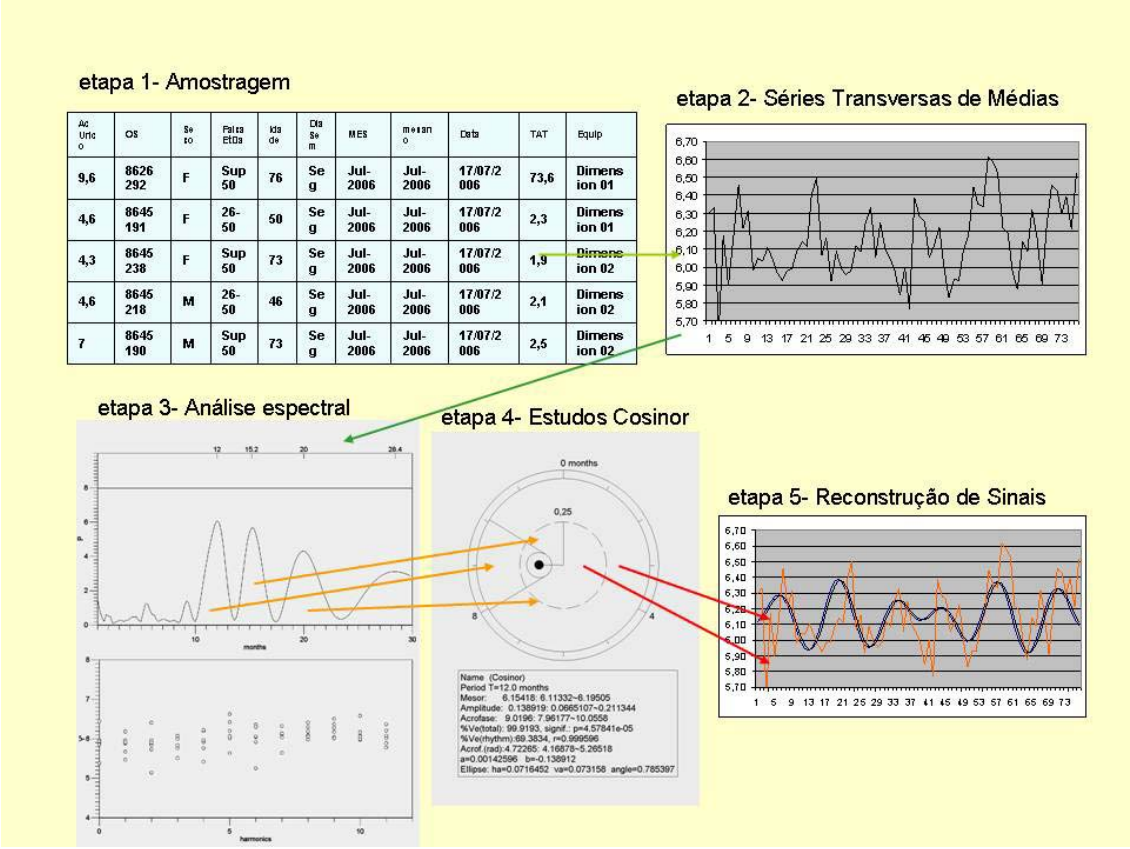


Figura 5. Métodos de detecção de ritmos em dados populacionais de laboratórios clínicos. A estratégia baseia-se na aplicação sucessiva das etapas acima demonstradas. A partir da amostragem e preparação dos dados em banco de dados de laboratório e estabelecimento de base de dados de trabalho (etapa 1), montou-se uma série temporal a partir das médias mensais para cada grupo de estudo (etapa 2). Estes dados permitem a exploração de ritmos por análise espectral (etapa 3) e confirmação da presença destes ritmos pelo método Cosinor (etapa 4). Com as estatísticas geradas no processo, monta-se uma função não linear que pode ser sobreposta ao desenho da série temporal para comparação (etapa 5).

5. RESULTADOS

5.1 Estrutura de dados

Esta proposta de estrutura de dados foi elaborada segundo conceitos de banco de dados com múltiplas tabelas relacionais e concebida pensando-se nos aspectos técnico-científicos e operacionais de um laboratório. Os dados administrativos também podem ser usados por uma operação do sistema de busca a qualquer momento.

Os resultados são apresentados em forma de texto estruturado no qual cada tópico representa uma das tabelas da grande estrutura e cada subtópico um campo com sua explicação (Anexo). Sugere-se o tipo de dados de cada um destes campos, de maneira que estes dados possam vir a ser intercambiáveis entre versões, sistemas e até mesmo instituições.

Foram geradas 12 tabelas estruturadas e inter-relacionadas de modo a permitir a geração de diferentes estudos. Estas tabelas exploram dados provenientes de todos os domínios da atividade laboratorial e podem ser divididas conforme seu papel relacional (Figura 5). As diferentes relações foram mapeadas, assim como o domínio pertencente a cada informação (analítico ou extra-analítico).

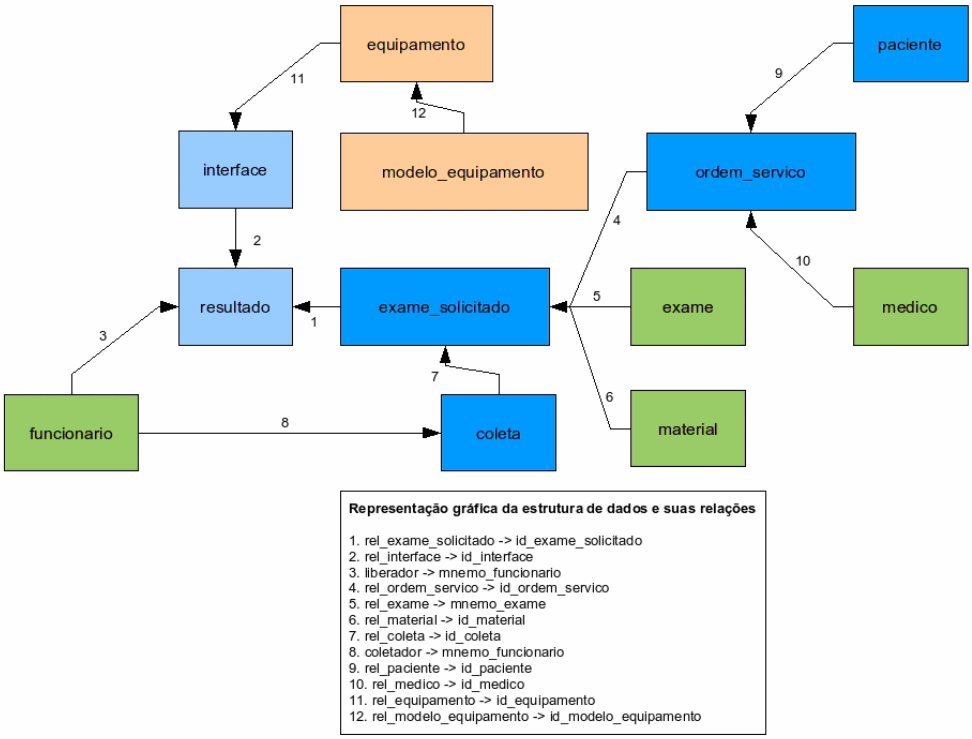


Figura 6. Esquema das tabelas geradas e suas inter-relações.

Na Figura 6 estão representadas graficamente as relações entre as tabelas que formam a base de dados proposta. As tabelas de cor verde representam dados de referência, que não variam durante o processo, como dados gerais de cada exame ou amostra. As tabelas de cor laranja representam dados sobre os equipamentos analíticos, que também não variam durante o processo. As tabelas de cor azulada representam dados variáveis do processo analítico. Em azul escuro os dados pré-analíticos e em azul claro os dados pós-analíticos. Os índices numéricos mostram o campo de conexão da tabela que receberá os dados e o campo de índice da tabela que fornecerá os dados.

Os dados foram disponibilizados na tabela de maneira anônima, identificados pelo número de Ordem de Serviço (OS), de modo que estudos que demandem conhecimento de outros dados, não abrangidos pelo escopo desta estrutura, possam ainda ser feitos a partir de abordagem reversa, com o campo OS agindo como indexador de pesquisa.

É da escolha do estabelecimento laboratorial determinar como incluir tal estrutura dentro de sua realidade produtiva (Figura 2). Da forma como foi feito, os dados podem ser captados em paralelo ao sistema produtivo por um sistema de mineração de dados. A partir da característica relacional desta estrutura, foi possível obter diferentes tipos de bases de dados, de acordo com a formatação da consulta, conforme se verifica nos resultados de validação abaixo dispostos.

A amostragem a partir deste sistema permitiu a geração de arquivos de dados brutos e a preparação dos dados. Os dados puderam ser gravados um a um, e em mais dois arquivos automaticamente gerados a partir de medidas de tendência central diárias e mensais, para estudos cronobiológicos.

5.2 Avaliação do sistema

5.2.1 Avaliação do desempenho do método em relação ao tempo de resposta

A avaliação do desempenho do método em relação à influência do fator tempo de resposta (TR) foi possível a partir dos dados gerados e tratados, que deram origem aos gráficos e as estatísticas conforme abaixo.

5.2.1.1 Hormônio paratireoideano (PTH)

Foram encontradas 3.061 amostras no período analisado (um mês). Após a extração de registros incompletos e remoção de *outliers* e extremos, restara 2.475 amostras para análise.

Em relação ao sexo, 1.725 (70%) foram amostras de indivíduos do sexo feminino, contra as restantes 750 (30%) do sexo masculino. A idade média foi de 40,9 anos, sem diferença entre os sexos. Os tempos de resposta variaram entre 1,5 e 270,1 horas, gerando uma média de 25,6 horas (Quadro 2), sem diferença entre os sexos.

Quadro 2. Estatísticas geradas pelas amostras de PTH - idade e valores TR

Sexo	n	Idade (anos)	min-max Idade (anos)	DP Idade (anos)	TR (h)	min-max TR (h)	DP TR (h)
Masculino	750,0	41,1	0 – 92	24,5	24,8	1,9 – 148,9	24,8
Feminino	1.725,0	40,8	0 – 99	25,4	25,9	1,5 – 270,1	28,6
Ambos	2.475,0	40,9	0 - 99	25,1	25,6	1,5 – 270,1	27,5

n= número de casos;
min-max= resultado mínimo e máximo para o campo estudado;
DP=desvio-padrão;
TR=Tempo de Resposta;
h=horas.

Foi atribuído resultado zero ao campo de resultados PTH de pacientes cujo resultado foi menor do que o limite de detecção do sistema diagnóstico (3 pg/mL, conforme o desempenho informado pelo fabricante). Os resultados de PTH geraram um histograma que sugere uma distribuição não normal, com alongamento à direita (Figura 7). Das amostras analisadas, 1.915 (77,4%) foram realizadas no equipamento Immulite2K SMS, enquanto que as restantes 560 (22,6%), no *Immulite2K* 01. Os resultados de PTH variaram entre 0,0 (abaixo do limite de detecção) e 669,0 pg/mL, e as médias do equipamento Imm2K SMS resultaram maiores do que no Imm2K 01 ($p<0,05$) nas faixas de até 24 horas e 24-48 horas (Tabela 1).

Tabela 01. Valores de PTH no período analisado.

Equipamento	Faixa TR	Média PTH (pg/mL)	IC95	n	DP PTH	PTH mínimo (pg/mL)	PTH máximo (pg/mL)
Imm2K SMS	**Geral**	**103,0**	**97,3 – 108,7**	**1.915**	**127,4**	**0,0**	**669,0**
	até 24 h	121,7	114,4 - 128,9	1.367	135,9	0,0	669,0
	24 – 48 h	82,8	69,7- 95,9	265	108,0	0,0	604,0
	sup 48 h	31,9	25,9 - 37,9	283	51,0	0,0	380,0
Imm2K-01	**Geral**	**74,0 ***	**65,9 – 82,1**	**560**	**98,0**	**0,0**	**659,0**
	até 24 h	105,8*	90,1 - 121,5	242	123,8	0,0	659,0
	24 – 48 h	63,8*	52,9 - 74,7	169	71,7	0,0	532,0
	sup 48 h	34,0	26,6 - 41,4	149	45,8	0,0	319,0
Ambos		**96,5**	**91,7 - 101,3**	**2.475**	**122,0**	**0,0**	**669,0**

*= diferente do grupo correspondente em outro equipamento ($p<0,05$);
TR=Tempo de Resposta;
PTH= hormônio paratireoideano;
IC95= índice de confiança 95%;
n=número de casos;
DP=desvio-padrão;
PTH= expresso em pg/mL.

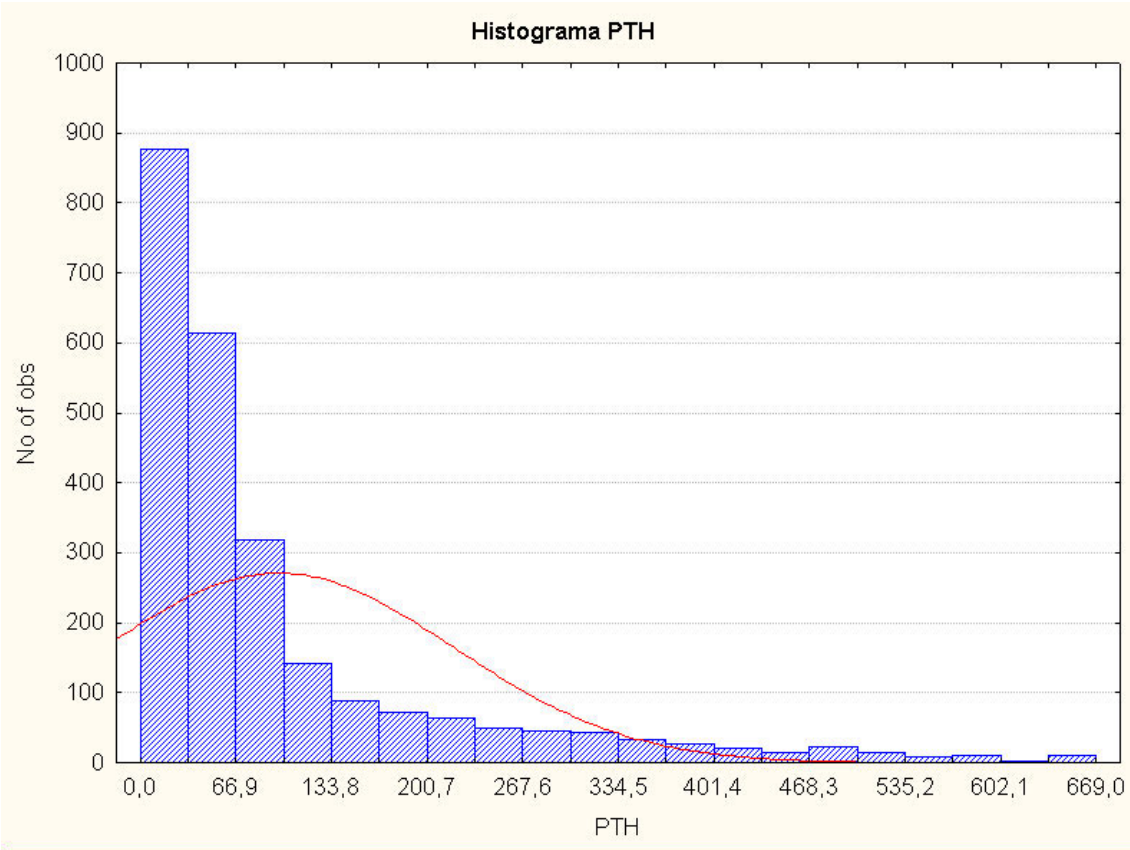


Figura 7. Histograma da distribuição dos resultados de PTH. Representação gráfica de resultados de PTH em forma de histograma. Em vermelho, linha de ajuste normal. Média: 96,5 pg/mL (IC: 91,7- 101,3; mínimo: 0 pg/mL; máximo: 669,0 pg/mL; mediana: 51,4 pg/mL)

As amostras foram divididas em 3 grupos a partir do valor TR (até 24 horas, 24 a 48 horas, e superior a 48 horas). No caso, 65 % das amostras foram realizadas nas primeiras 24 horas; 18 % entre 24 e 48 horas, 17 % no grupo superior a 48 horas. As médias de valores de PTH decresceram nos grupos ($p<0,05$) e o valor máximo no grupo superior a 48 horas também foi menor do que os anteriores ($p<0,05$) (Tabela 2 e Figura 8).

Tabela 2. Valores de PTH (pg/mL) por GRTR

Faixa TR	PTH (pg/mL)	n	DP PTH (pg/mL)	min PTH (pg/mL)	max PTH (pg/mL)
até 24 h	119,3	1.609	134,3	0,0	669,0
24-48 h	75,4*	434	95,9	0,0	604,0
superior 48 h	32,6*	432	49,2	0,0	380,0*
Geral	**96,5**	**2.475**	**122,0**	**0,0**	**669,0**

As amostras foram separadas em três faixas de Tempo de Reposta (TR): 0-24 h, 24-48 h, > 48 h.
*= significativamente diferente do grupo anterior ($p<0,05$);
TR= Tempo de Resposta;
n= número;
DP= Desvio-padrão;
PTH= hormônio paratireoidiano;
Min= mínimo;
Max=máximo.

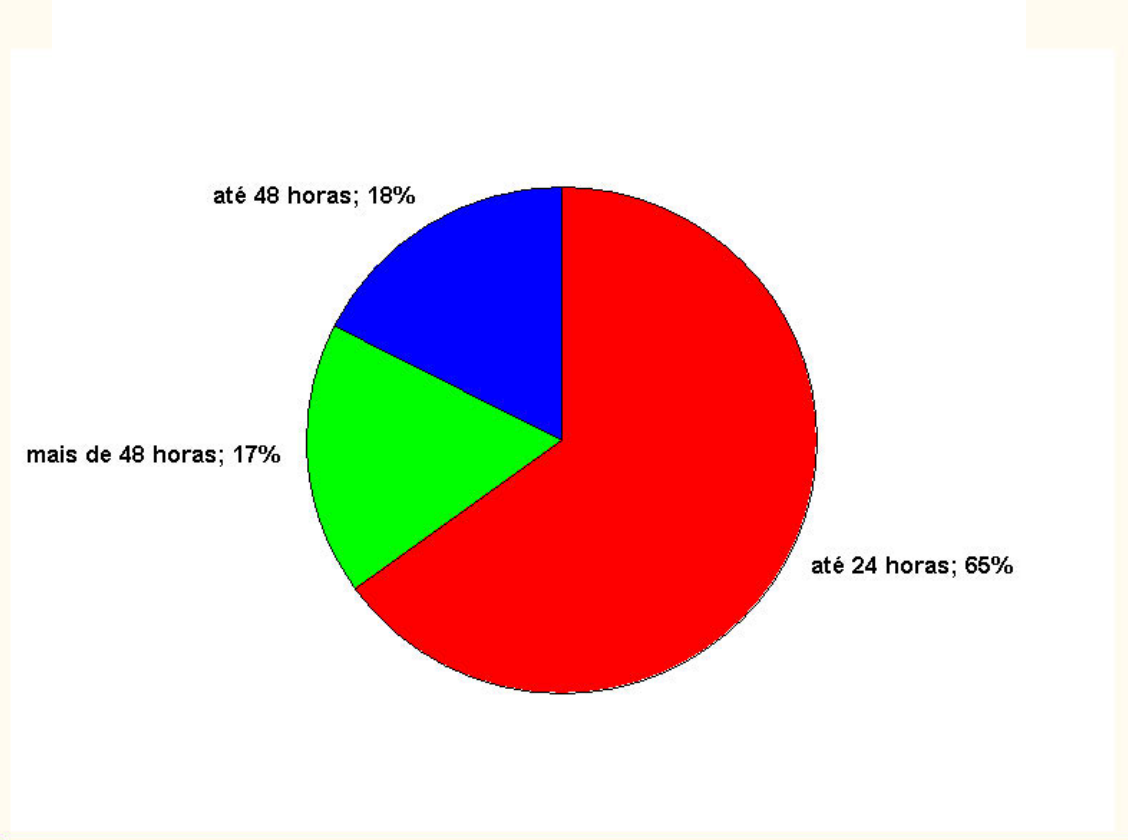


Figura 8. Distribuição por faixa de tempos de resposta.

Das amostras realizadas no período de até 24 horas, 85% foram realizadas no equipamento Immulite2K-SMS. Nos períodos subseqüentes, as distribuições obedeceram uma proporção de cerca de dois terços do volume no Immulite2K-SMS (Tabela 2 e Figura 9).

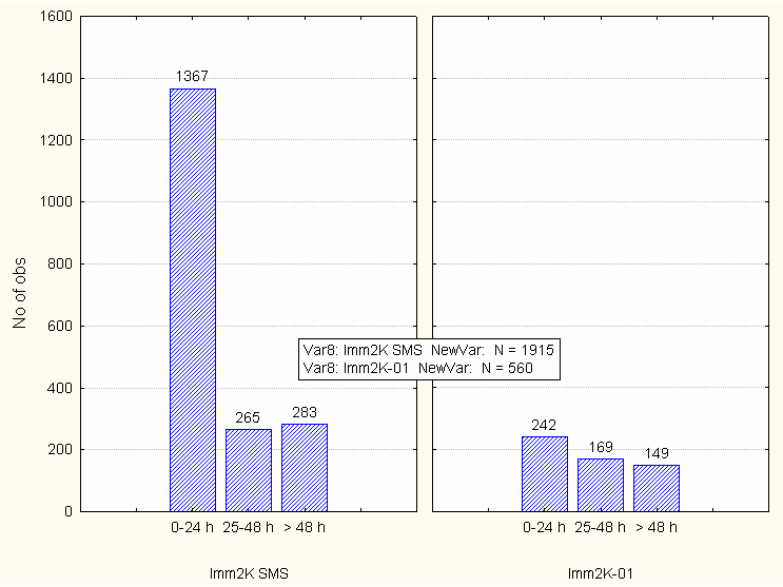


Figura 9. Distribuição de Grupos Relativos ao Tempo de Resposta por equipamento.

Os valores de PTH encontrados nos equipamentos geraram resultados diferentes ($p<0,05$) (Figura 10). Houve uma tendência a valores maiores no Immulite2K-SMS entre as faixas até 24 horas ($p<0,1$) e significativamente maiores na faixa de 24 até 48 horas ($p<0,05$) (Figura 11).

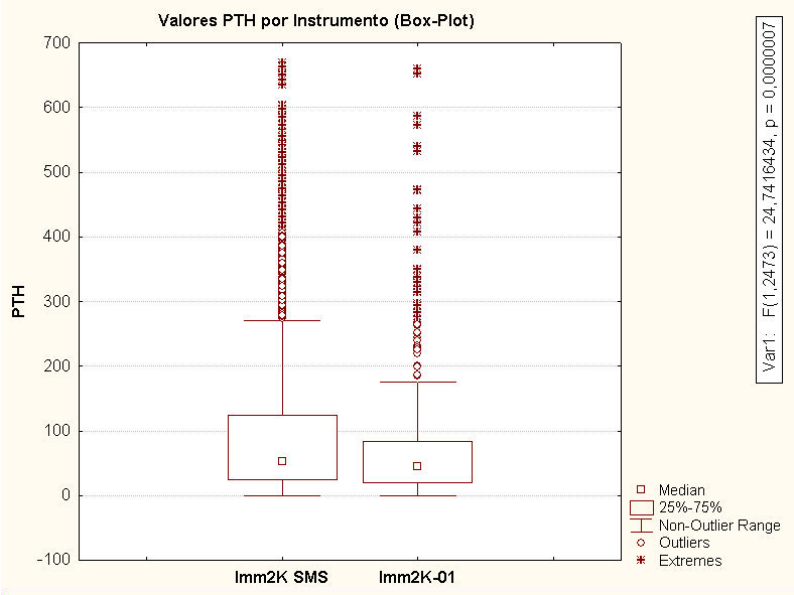


Figura 10. Distribuição de resultados de PTH (pg/mL) segundo equipamento utilizado.

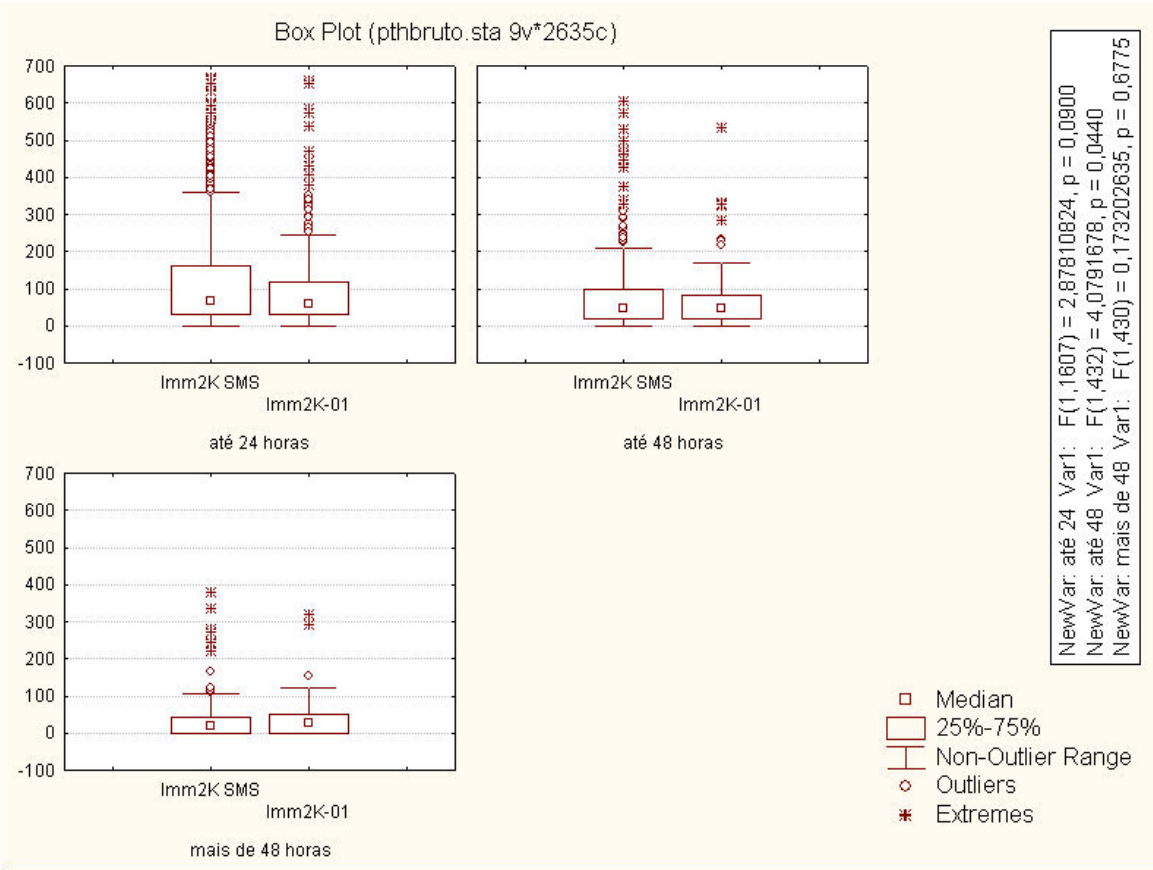


Figura 11. Distribuição de resultados de PTH (pg/mL) segundo equipamento utilizado, agrupado segundo GRTR.

Os dois equipamentos produzem resultados que são afetados pelo tempo (Figura 12). Existe uma correlação negativa entre os valores de PTH com valores TR (r=-0,2598; p<0,001) (Figura 13). Esta correlação ocorre em ambos equipamentos (Immulite2K-SMS: r=-0,2413, p<0,001; Immulite2K-01: r=-0,2945, p<0,001), mas é significativa somente nas amostras de mais de 48 horas (r=-0,1211, p=0,0119) (Figuras 14 e 16).

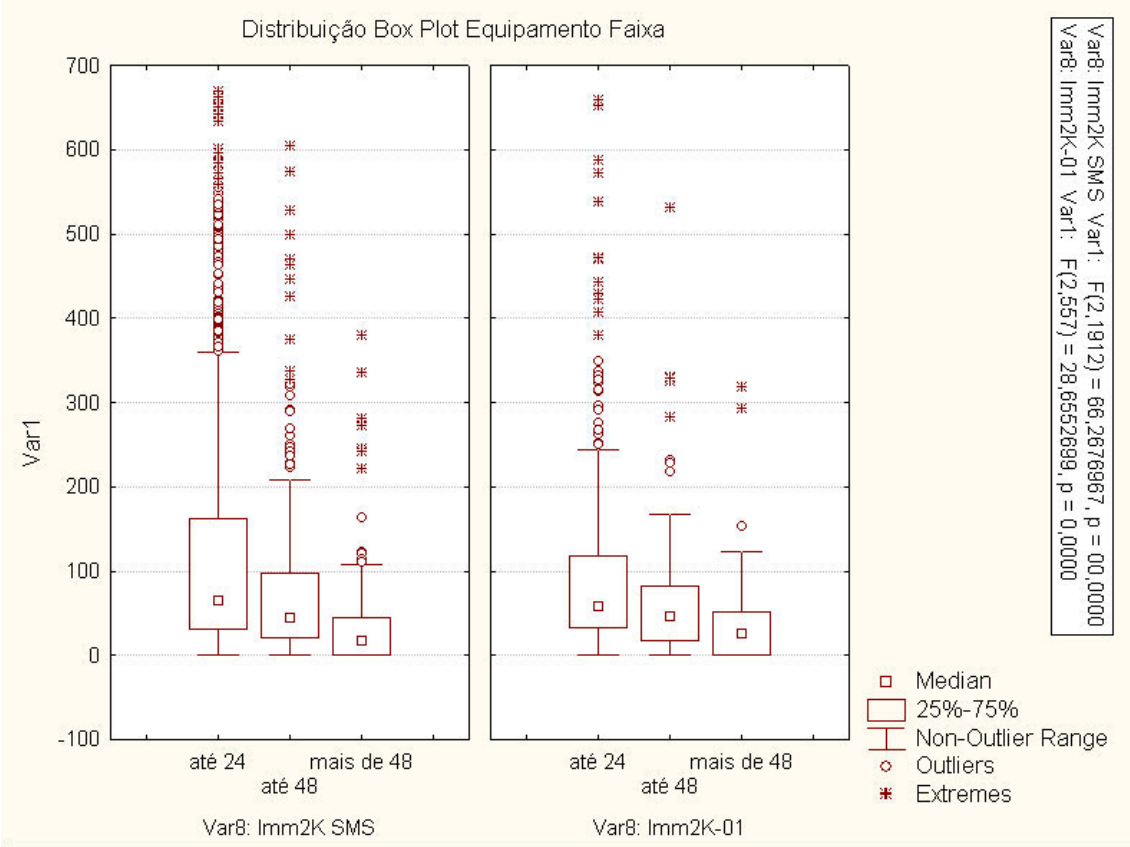


Figura 12. Distribuição de resultados de PTH (pg/mL) segundo faixa de TR, agrupado segundo equipamento utilizado.

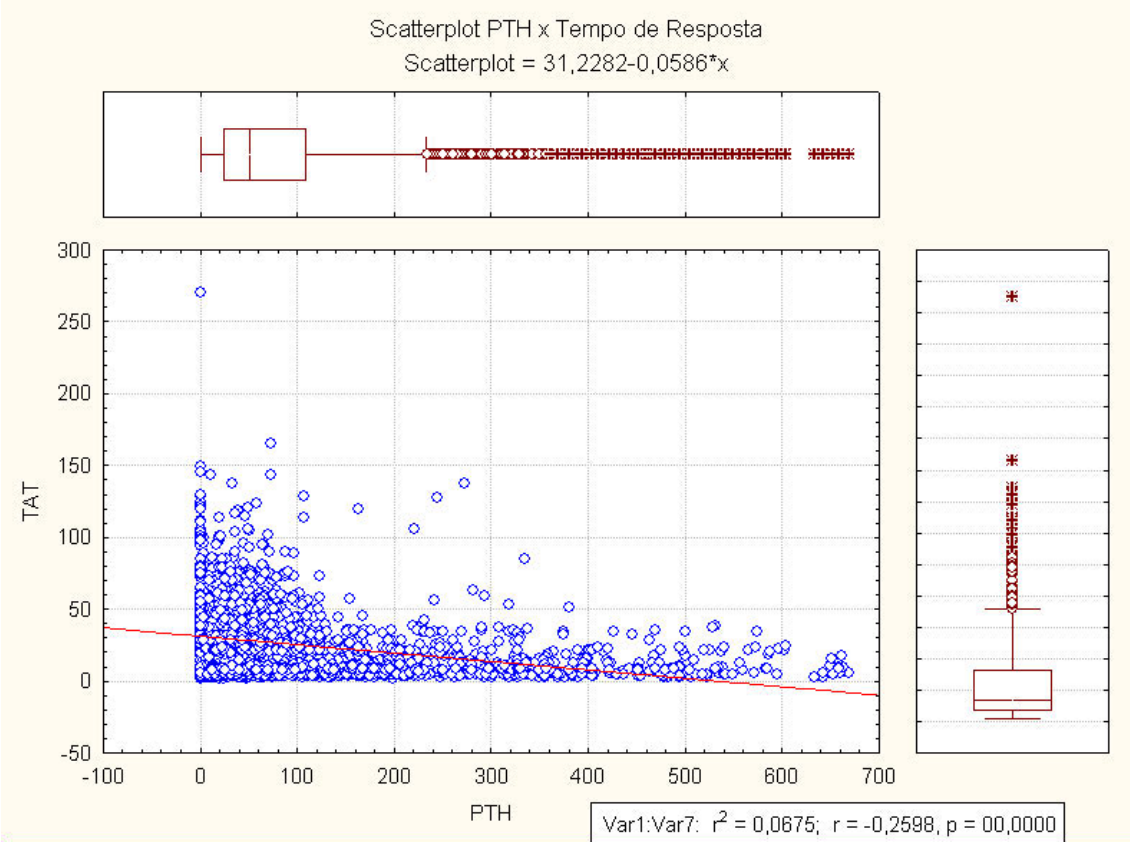
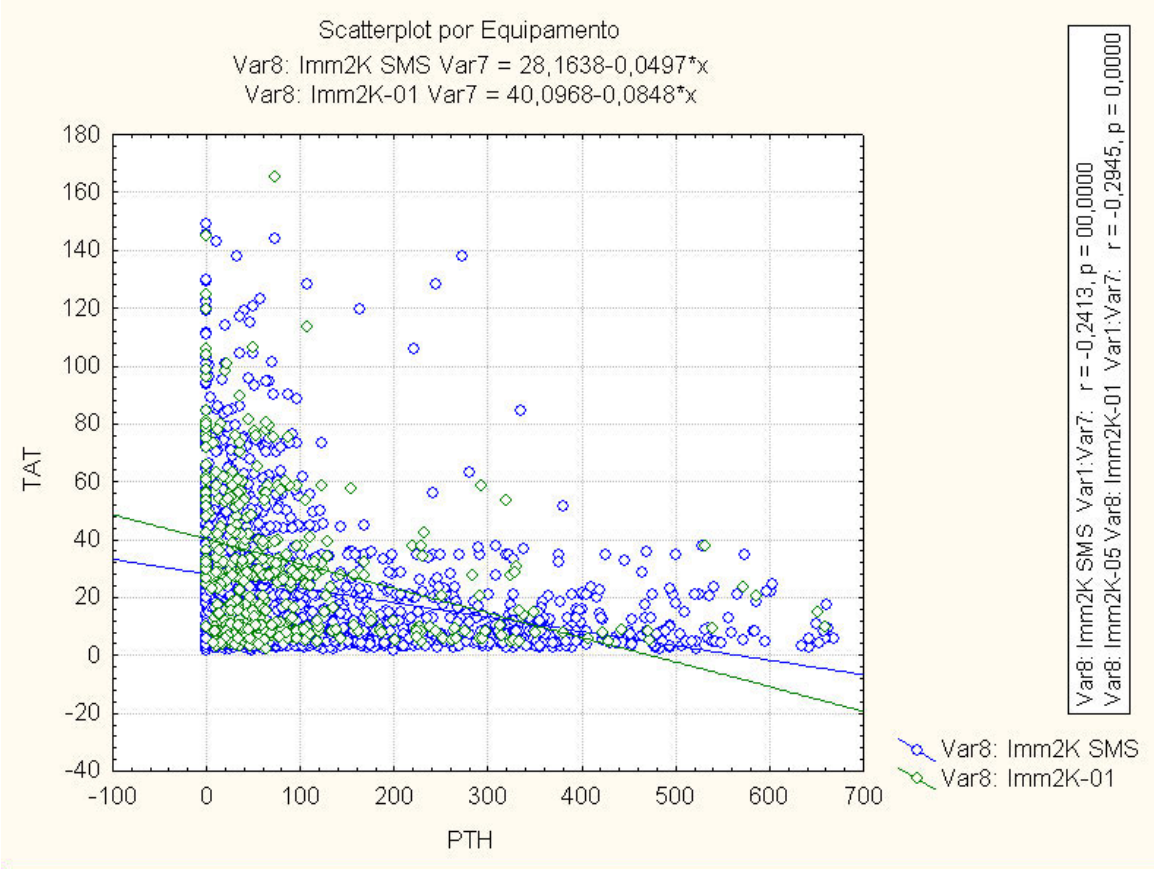


Figura 13. Dispersão entre PTH (eixo x, pg/mL) e TR (eixo y, horas). Anexo a cada eixo, um gráfico de caixa com cada componente (PTH e TR).



Os casos estão separados em casos por equipamento, em verde e azul (Imm2K-01 e Imm2K-SMS, respectivamente), gerando duas equações de correlação, ambas significativas.

Figura 14. Dispersão entre PTH (eixo x, pg/mL) e TR (eixo y, horas), agrupados por equipamento.

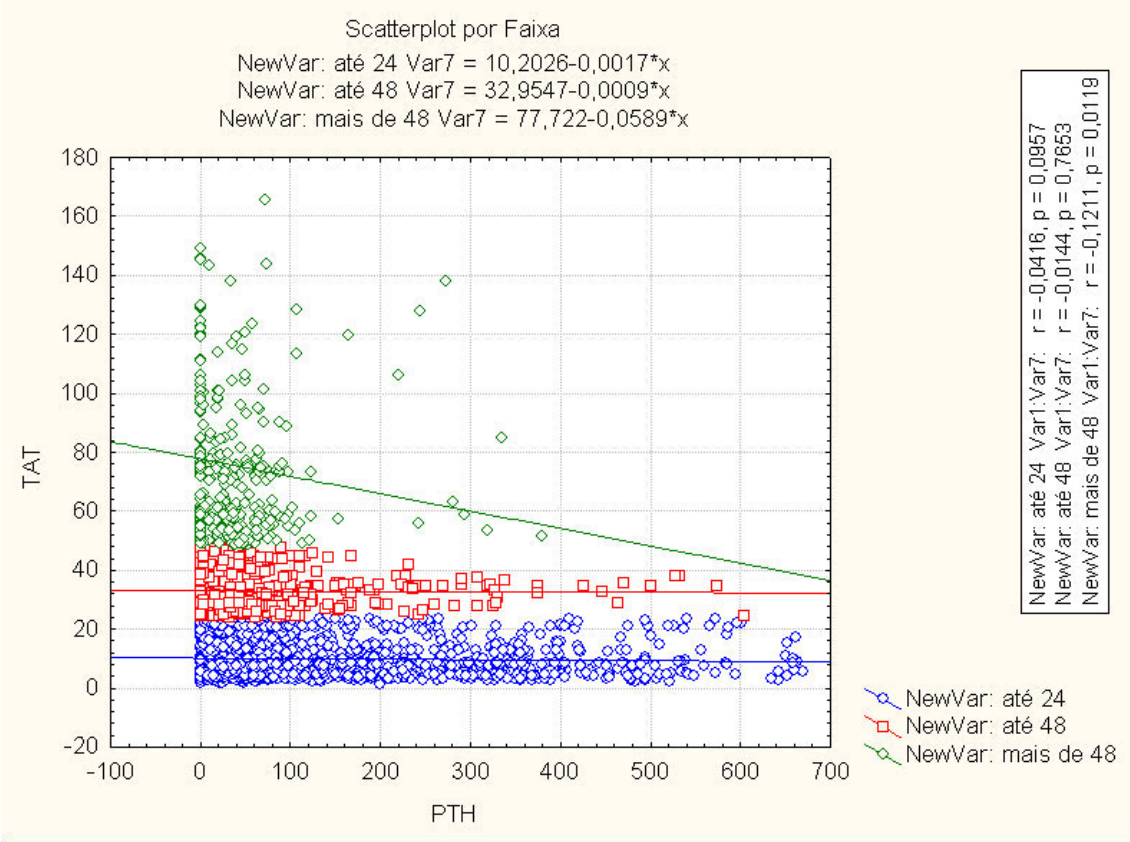


Figura 15. Dispersão entre PTH (eixo x, pg/mL) e TR (eixo y, horas), agrupados por GRTR. Os casos estão separados em casos por GRTR, em azul, vermelho e verde (0-24 horas, 24-48 horas, > 48 horas, respectivamente), gerando três equações de correlação, a última significativa.

Quando os resultados de adultos (maiores de 18 anos) são avaliados em relação aos valores de referência empregados pelo laboratório (12 a 75 pg/mL), separados em GRTR, e classificados como baixos, normais e altos, observou-se uma inversão de perfis entre o grupo de até 24 horas (com mais resultados elevados) e o grupo de mais de 48 horas (com mais resultados baixos) (Quadro 3 e Figura 15).

Quadro 3. Resultados em relação ao valor de referência nas diferentes GRTR

GRTR	Faixa Valor Referência	n	Percentual na GRTR (%)
até 24 h	baixo	93	8
	normal	625	52
	Alto	488	40
24 – 48 h	baixo	70	21
	normal	164	49
	Alto	102	30
Superior 48 h	baixo	163	43
	normal	166	44
	Alto	48	13
Geral	baixo	326	17
	normal	627	50
	Alto	638	33

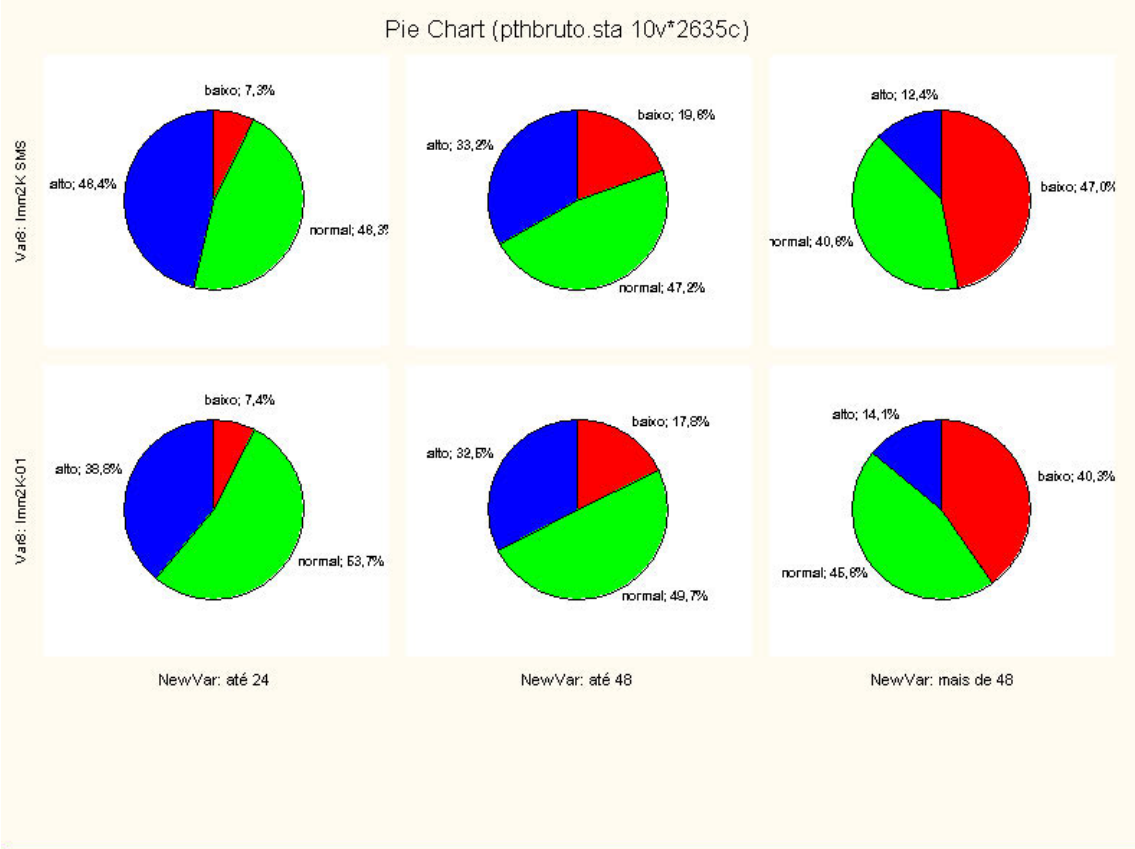


Figura 16. Distribuição de normais (em percentuais), separados por equipamento (linhas) e GRTR (colunas).

5.2.2 Avaliação de ritmicidade populacional em dados laboratoriais

Foram coletadas 73.925 entradas válidas da base de dados do laboratório. Os dados geraram tabelas de estudo. O nível médio geral do ácido úrico sérico foi de 5,42 mg/dl. Deste total, 42.648 (57,7%) testes eram homens e 31.277 (42,3%) eram mulheres (Tabela 3). Os grupos etários de mais de 25 anos foram compostos por mais de 30.000 observações. O grupo de 13-25 anos foi composto por 2.893 testes.

Tabela 3. Características dos níveis de ácido úrico agrupados por sexo e idade

	Média Ácido Úrico (mg/dL)	**n**	**DP Ácido Úrico (mg/dL)**
Todos os Grupos	**5,42**	**73.925**	**1,72**
Homens	6,07*	42.648	1,59
Mulheres	4,54	31.277	1,47
Todos 13-25 anos	**5,04**	**2.893**	**1,72**
Homens	5,81*^	1.534	1,66
Mulheres	4,16^	1.359	1,34
Todos 26-50 anos	**5,31**	**31.966**	**1,72**
Homens	6,03*	19.906	1,54
Mulheres	4,12	12.060	1,29
Todos Superior a 50 anos	**5,56**	**37.993**	**1,69**
Homens	6,15*^	20.798	1,61
Mulheres	4,85^	17.195	1,50

*=p<0,05 comparado com o outro sexo no mesmo grupo;
^=p<0,05 comparado com o mesmo sexo no grupo anterior;
DP=Desvio-padrão.

As médias mensais do ácido úrico foram maiores em homens que em mulheres (p<0,05) em todos os grupos com idades maiores que 12 anos. Em homens, as médias de ácido úrico cresceram proporcionalmente aos grupos

etários. Nas mulheres, porém, houve um salto significativo após os 50 anos de idade.

Os espectrogramas de dados agrupados de acordo com grupos de gênero e idade (grupos de 13 a 25 anos, 26 a 50 anos e mais de 50 anos) foram obtidos pelo método de Lomb Scargle (Figura 17). Quatro componentes rítmicos principais foram indicados ao topo de cada gráfico.

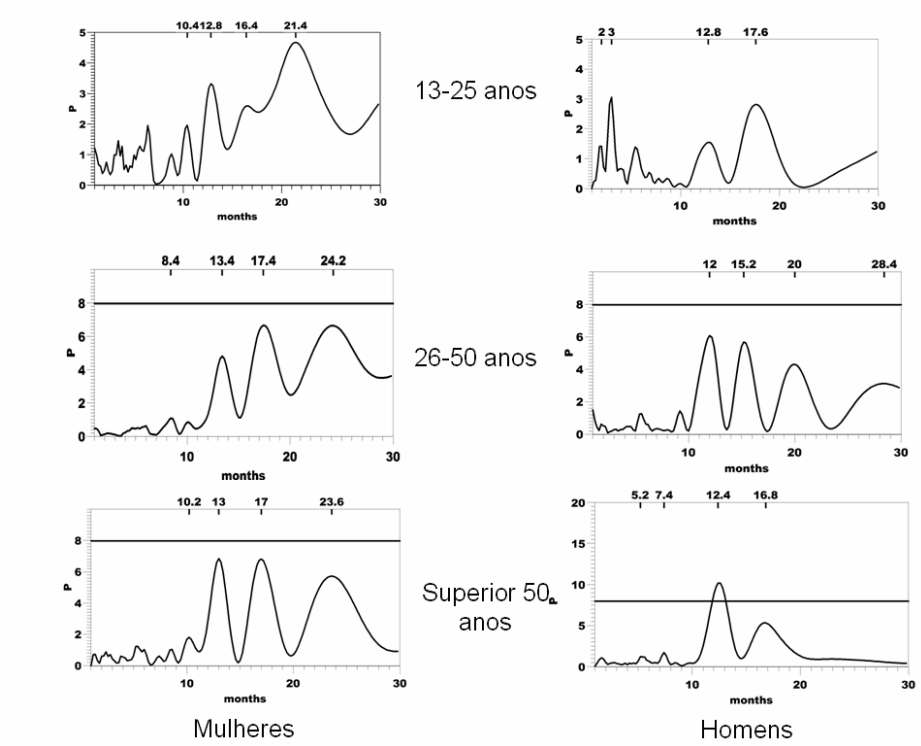


Figura 17. Periodogramas obtidos pelo método de Lomb Scargle. Cada pico encontrado representa um possível ritmo na série temporal, determinado numericamente acima, em cada gráfico. A barra escura representa o ponto de significância p(0,05). *months*=meses.

Apareceram dois ritmos freqüentes: 12 e 17 meses para os homens e 13 e 17 meses para as mulheres (Quadro 4). O componente de 17 meses não esteve presente nos homens de 26-50 anos, mas foi ainda testado na próxima etapa metodológica para uniformidade de critérios.

Quadro 4. Principais componentes rítmicos da análise espectral de cada grupo de estudo.

Grupo		Componente 1	Componente 2	Componente 3	Componente 4
13-25 anos					
	Homens	12,8	17,8	2	3
	Mulheres	12,8	16,4	21,4	10,4
26-50 anos					
	Homens	12	15,2	20	28,4
	Mulheres	13,4	17,4	24,2	8,4
Superior a 50 anos					
	Homens	12,4	16,8	7,4	5,2
	Mulheres	13	17	23,8	10,2

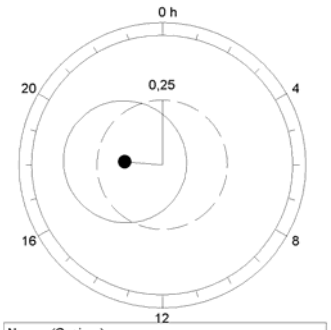
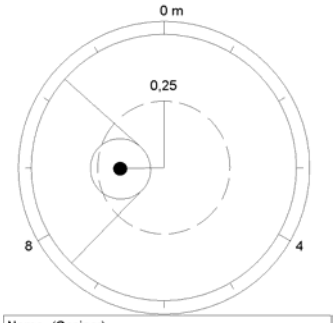
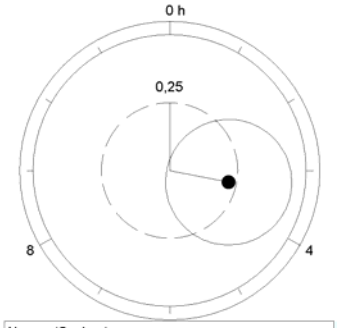
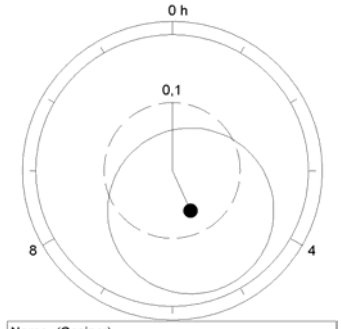
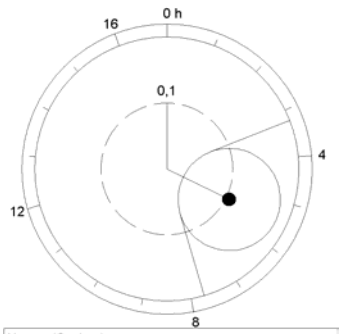
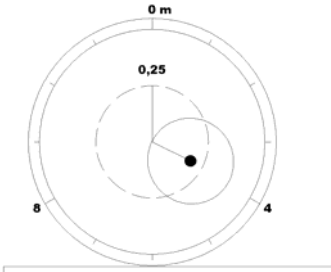
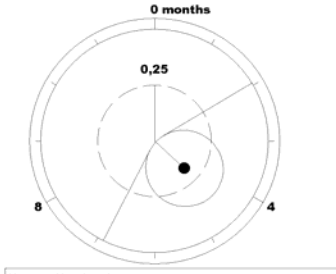
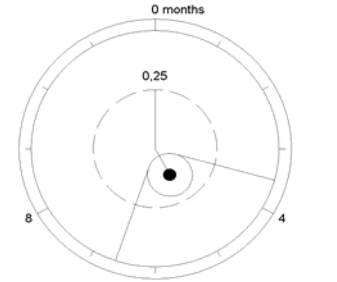
Dois componentes de ritmicidade de cada subgrupo: circanual (12 e 13 meses para homens e mulheres, respectivamente) e transanual (17 meses) foram selecionados para análise do Cosinor. Não houve ritmo significativo no grupo de 13-25 anos, tanto circanual quanto transanual, independentemente de gênero ($p<0,05$). Resultado similar foi observado para o ritmo transanual em homens do grupo de 26-50 anos. As amplitudes variaram de 0,11 a 0,24 mg/dL, em todos os casos, representando menos de 10% do MESOR correspondente (Quadro 5).

Quadro 5. Estatísticas Cosinor de componentes rítmicos circanual e transanual de ácido úrico.

	MESOR	Amplitude	Acrofase	Período (meses)	P
Circanual					
13-25 anos					
homens	5,74(5,61-5,87)*	0,14 (-)	9,16	12	0,32
mulheres	4,22(4,11-4,33)	0,18 (-)	4,20	13	0,05
26-50 anos					
homens	6,00(5,94-6,07)*	0,16(0,05-0,28)	8,95 (7,48-10,4)	12	0,0024
mulheres	4,33(4,23-4,42)	0,18 (0,01-0,35)	4,81 (2,12-7,47)	13	0,03997
superior a 50 anos					
homens	6,15(6,11-6,20)*	0,14(0,07-0,21)	9,02 (7,96-10,06)	12	4,58E-05
mulheres	4,83(4,78-4,88)	0,13(0,03-0,22)	5,48 (3,81-7,18)	13	0,0046
Transanual					
13-25 anos					
homens	5,72(5,58-5,85)*	0,22 (-)	4,78 (-)	17	0,065
mulheres	4,21(4,10-4,32)	0,17 (-)	4,00 (-)	17	0,08563
26-50 anos					
homens	6,00 (5,93-6,07)*	0,07 (-)	7,34 (-)	17	0,4157
mulheres	4,32 (4,22-4,41)	0,24 (0,07-0,40)	4,52 (2,45-6,58)	17	0,00245
superior a 50 anos					
homens	6,14 (6,10-6,19)*	0,11 (0,03-0,18)	5,48 (3,23-7,72)	17	0,0049
mulheres	4,82 (4,77-4,87)	0,13 (0,04-0,22)	5,03 (3,01-7,05)	17	0,002

*=p<0,05 comparado com outro sexo na mesma faixa etária.

Para o ritmo circanual, as acrofases foram coincidentes com os meses de verão para os homens (como o primeiro mês observado na série foi maio, uma acrofase de valor 9 corresponde ao mês de janeiro). Para mulheres, no ciclo de 13 meses, as acrofases foram quase coincidentes com o verão, durante o período analisado. No ritmo transanual, a acrofase variou de 4,53 a 5,03 mg/dL, para as mulheres, e 5,48 mg/dL, para os homens.

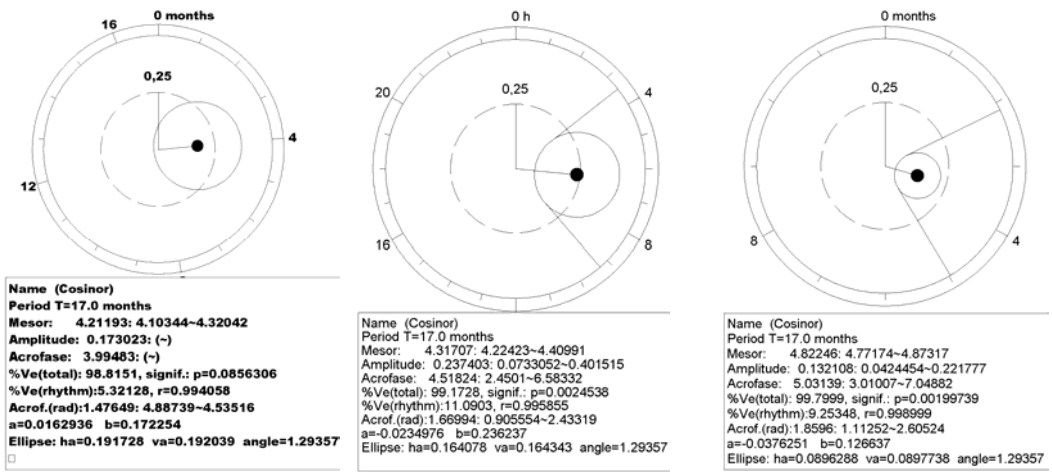
	13 – 25 anos	26-50 anos	superior a 50 anos
Homens 12 meses			
	Name (Cosinor) Period T=12.0 months Mesor: 5.73807: 5.60522~5.87093 Amplitude: 0.143345: (~) Acrofase: 9.15769: (~) %Ve(total): 99.0269, signif.: p=0.321016 %Ve(rhythm):3.29639, r=0.995123 Acrof.(rad):4.79495: 1.69152~7.88595 a=0.0118217 b=-0.142856 Ellipse: ha=0.232938 va=0.237856 angle=0.785397	Name (Cosinor) Period T=12.0 months Mesor: 6.00377: 5.93982~6.06773 Amplitude: 0.164166: 0.0509489~0.277441 Acrofase: 8.94907: 7.47499~10.3853 %Ve(total): 99.7924, signif.: p=0.00239569 %Ve(rhythm):23.6638, r=0.998961 Acrof.(rad):4.68572: 3.9139~5.43774 a=-0.00437708 b=-0.164108 Ellipse: ha=0.112139 va=0.114507 angle=0.785397	Name (Cosinor) Period T=12.0 months Mesor: 6.15418: 6.11332~6.19505 Amplitude: 0.138919: 0.0665107~0.211344 Acrofase: 9.0196: 7.96177~10.0558 %Ve(total): 99.9193, signif.: p=4.57841e-05 %Ve(rhythm):69.3834, r=0.999596 Acrof.(rad):4.72265: 4.16878~5.26518 a=0.00142596 b=-0.138912 Ellipse: ha=0.0716452 va=0.073158 angle=0.785397
Homens 17 meses			
	Name (Cosinor) Period T=17.0 months Mesor: 5.72004: 5.58964~5.85043 Amplitude: 0.21979: (~) Acrofase: 4.77757: (~) %Ve(total): 99.0686, signif.: p=0.0650072 %Ve(rhythm):5.81824, r=0.995332 Acrof.(rad):1.76579: 5.26113~4.54097 a=-0.0425856 b=0.215625 Ellipse: ha=0.230444 va=0.230817 angle=1.29357	Name (Cosinor) Period T=17.0 months Mesor: 5.99784: 5.92898~6.06669 Amplitude: 0.0650177: (~) Acrofase: 7.34373: (~) %Ve(total): 99.7608, signif.: p=0.415708 %Ve(rhythm):2.26934, r=0.998804 Acrof.(rad):2.71424: 5.87881~5.80413 a=-0.0591704 b=0.0269476 Ellipse: ha=0.121692 va=0.121889 angle=1.29357	Name (Cosinor) Period T=17.0 months Mesor: 6.14435: 6.10065~6.18805 Amplitude: 0.104703: 0.0274189~0.181988 Acrofase: 5.47839: 3.22933~7.7226 %Ve(total): 99.9082, signif.: p=0.00487988 %Ve(rhythm):7.33395, r=0.999541 Acrof.(rad):2.02481: 1.19356~2.85427 a=-0.0459203 b=0.0940962 Ellipse: ha=0.0772294 va=0.0773543 angle=1.29357
Mulheres 13 meses			
	Name (Cosinor) **Period T=13.0 months** **Mesor: 4.21957: 4.11225~4.32688** **Amplitude: 0.189649: (~)** **Acrofase: 4.20676: (~)** **%Ve(total): 98.8303, signif.: p=0.0534532** **%Ve(rhythm):7.12081, r=0.994134** **Acrof.(rad):2.03322: 5.75266~3.99081** **a=-0.0846053 b=0.169731** **Ellipse: ha=0.187985 va=0.192546 angle=0.84581**	**Name (Cosinor)** **Period T=13.0 months** **Mesor: 4.32826: 4.23223~4.4243** **Amplitude: 0.178869: 0.00674734~0.351129** **Acrofase: 4.80465: 2.12234~7.46855** **%Ve(total): 99.1071, signif.: p=0.0399707** **%Ve(rhythm):7.62949, r=0.995525** **Acrof.(rad):2.32219: 1.02577~3.60971** **a=-0.122106 b=0.130706** **Ellipse: ha=0.168225 va=0.172307 angle=0.84581**	Name (Cosinor) Period T=13.0 months Mesor: 4.82731: 4.77623~4.87838 Amplitude: 0.124673: 0.0331662~0.216201 Acrofase: 5.48038: 3.80888~7.17567 %Ve(total): 99.7953, signif.: p=0.00462017 %Ve(rhythm):10.7872, r=0.998976 Acrof.(rad):2.64879: 1.84092~3.46816 a=-0.109838 b=0.0589826 Ellipse: ha=0.0894693 va=0.0916402 angle=0.84581

continua

continuação

Mulheres

17 meses



Apresenta os gráficos de Cosinor obtidos de cada grupo em relação aos dois componentes rítmicos (circanual) 12 meses para homens e 13 meses para mulheres, e transanual, 17 meses. Abaixo de cada periodograma estão listadas as estatísticas da função Cosinor estudada.

Figura 18. Análise Cosinor para componentes investigados.

O MESOR variou de 4,21 a 4,83 mg/dL, para as mulheres, e de 5,72 a 6,15 mg/dL, para os homens. Nos homens houve diferença significativa para todos os grupos etários entre sexo ($p<0,05$).

Foram construídas linhas temporais dos grupos em conjunto com o sinal reconstruído com base em função não-linear a partir das estatísticas Cosinor (Figura 18), de forma aditiva em dois ritmos, conforme a fórmula abaixo (CUGINI, 1993):

$$y(t)= MESOR+(Amp1xCOS(2\pi xt/Per1)+Acro1)+(Amp2xCOS(2\pi xt/Per2)+Acro2)$$

onde:

MESOR= medida central do ritmo;
Amp1= amplitude do primeiro componente;
Amp2= amplitude do segundo componente;
Per1= período do primeiro componente;
Per2= período do segundo componente;
Acro1= acrofase do primeiro componente;
Acro2= acrofase do segundo componente.

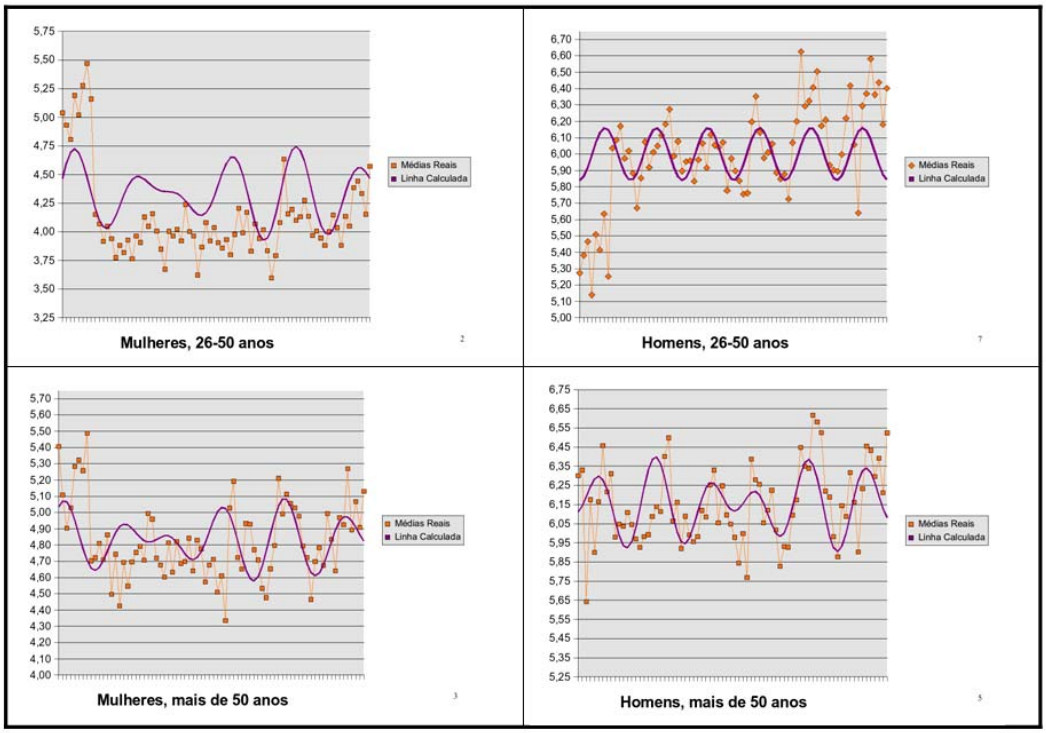


Figura 19. Evolução das médias mensais (vermelho) com superposição da linha da função resultante (violeta).

As linhas médias populacionais reais são comparadas às linhas calculadas a partir da função obtida na análise rítmica. A função desenhada no grupo Homens 25-60 anos utilizou apenas o componente circanual, já que o componente de 17 meses não foi significativo (Figura 19).

6. DISCUSSÃO

A medicina tem sido pressionada pela sociedade no intuito de melhorar a segurança do paciente e reduzir a quantidade de erros. Devido ao papel fundamental do setor diagnóstico neste processo, é imperativo que todos os envolvidos estejam dispostos a analisar e interferir nos processos, objetivando melhor efetuar sua missão (SIROTA, 2005).

O produto final do esforço laboratorial é a produção de informações a respeito de amostras coletadas e processadas de modo conhecido e padronizado. Laboratórios clínicos estão sujeitos a mudanças fundamentais devido ao progresso tecnológico e pressão econômica (PLEBANI *et al*., 2006). Uma visão mais apurada demonstra que, se por um lado os custos envolvidos representam o assunto dominante nesta discussão, por outro, qualidade, efetividade e impacto no resultado da atenção médica estão também emergindo como características críticas (PLEBANI *et al*., 2006; WESTGARD; WESTGARD, 2006; RAAB, 2006).

Sistemas de informação laboratorial são considerados cada vez mais importantes nos processos de mensuração e conseqüente melhora da qualidade (BATES *et al*., 1999).

Diversos autores pontuam o benefício da montagem e exploração de *data warehouses* no estabelecimento de estratégias mercadológicas e de monitoramento de qualidade (AUSTIN; TIMM, 1990; ALLER, 2003; BATES *et al*., 1999). Vários fatores podem contribuir para o sucesso desta jornada: dados modulares, operação em paralelo para diminuir o impacto no poder de processamento dos sistemas, uso de terminologia e de abordagem

padronizadas e estabelecimento de guias de interpretação aplicáveis aos indicadores gerados (RICOS; GARCIA-VICTORIA; DE LA FLUENTE, 2004).

Buffone e Moreau, em trabalho de 1995, levantaram a questão de que sistemas de informação em gestão de saúde ainda não conseguem, tendo em vista seu desenho, implementação e características, executar suas funções administrativas de modo maximizado. Estes autores demonstraram a avaliação de um sistema de informação laboratorial incrementado (BUFFONE; MOREAU, 1995). O presente trabalho permite avanços nesta área pelo fato de que demanda pequena sobrecarga ao ambiente produtivo, oferecendo maior versatilidade nas consultas caso a caso.

O processo de garantia da qualidade em um laboratório é integralmente dependente de informações: intervenções empíricas de melhoria de processos tendem a ser menos produtivas do que decisões baseadas em análise de dados (PRICE, 2000). Além desta dependência, o cotidiano do analista clínico é repleto de situações pontuais que demandam criatividade e informação disponível para a tomada rápida de decisões. Assim, o estabelecimento de uma estrutura de dados, como a aqui apresentada, que permita exploração multirrelacional, inserido em um contexto de rápida obtenção e pouca ou nenhuma sobrecarga ao sistema de informação laboratorial, pode funcionar como ferramenta de aplicação prática.

Nos EUA, dois programas externos de avaliação de qualidade são utilizados pelo CAP, Q-Probes e Q-Tracks, como modelos de análise de desempenho inter e intra-institucionais em avaliações transversais ou longitudinais, respectivamente (ZARBO *et al.*, 2002). Raab escreveu a respeito

de estudos deste tipo, que “práticas de garantia de qualidade têm sido usadas para rastrear taxas de erro, e laboratórios estão começando a utilizar estes dados em iniciativas de redução de erro” (RAAB, 2006). A estrutura de dados por aqui sugerida permite a realização de avaliações semelhantes aos programas citados, entretanto, permite, ainda, a realização das análises de desempenho em instituições individualmente.

A mineração e posterior análise de dados de fontes múltiplas e complexas possibilitam a obtenção de informações mais completas do que as possíveis de se adquirir de fontes únicas. Esta característica aqui observada corrobora os dados sugeridos previamente (SCULLY; LYMAN; STUKENBORG, 2003).

Está bem estabelecida a utilização de armazéns de dados para a exploração máxima do conjunto de informações que o processo fornece (Fowler, 1998). Estudos relacionados à epidemiologia laboratorial e parametrização de processos foram baseados na utilização desta organização (FOWLER, 1998; ICHIHARA; MATSUDA, 1996).

Diferentes estudos podem ser realizados a partir de um banco de dados organizado, com parâmetros universalmente compreendidos, para exploração máxima do conjunto de informações que o processo fornece. Esta missão deve ser realizada sem que se ofereça ônus à capacidade de processamento total do sistema de informações do laboratório, sendo que um sistema de informações paralelo seria mais eficiente porque não representaria sobrecarga aos sistemas, dada sua relativa simplicidade (MUGNOL; FERRAZ, 2006; FOWLER, 1998). O presente processo de estruturação de dados ocorre em paralelo ao sistema operacional. Este fato tem sido sugerido como um

processo que evita a sobrecarga nestes sistemas (FOWLER, 1998; KATAOKA; SUGIURA, 2005; BATES *et al*., 1999).

Mass, em 2002, sustentou que a principal fonte de excelência em desempenho e manutenção da qualidade reside nos profissionais envolvidos no serviço. Afirmou, também, que as lideranças laboratoriais devem criar uma cultura de motivação com a liberdade de se apontar direções individuais que estejam em consonância com as missões e objetivos da organização, e que a sustentabilidade de longo prazo e o desempenho financeiro de um laboratório dependem de uma força de trabalho comprometida (MASS, 2002). Neste sentido, o presente estudo ilustra uma estratégia de análises que permite que os gestores de processos laboratoriais estejam mais informados de seus procedimentos, contribuindo para uma cadeia de qualidade mais efetiva, com pessoal mais informado e, portanto, mais motivado e eficaz.

Plebani e coautores descreveram a experiência de laboratórios italianos que mensuram e comparam o desempenho frente a diferentes aspectos do chamado processo total de teste, que envolve os aspectos analíticos e extra-analíticos. Concluíram que os dados gerados deveriam estimular o debate na comunidade científica e encorajar mais laboratórios clínicos a aderir a estas métricas, especialmente em estudos de comparação inter-laboratorial, no sentido de permitir maior entendimento dos efeitos e causas de determinados desvios do processo, melhorando a efetividade clínica da atividade (PLEBANI *et al*., 2006). Este estudo pretende estabelecer relação com esta abordagem, já que os indicadores que podem ser produzidos a partir de uma estrutura de

dados como a aqui proposta podem ser úteis na comparação de desempenho e no processo hermenêutico de avaliação de problemas de laboratório.

Ainda, a partir dos estudos de TR relacionados aos resultados de analitos clínicos é viável imaginar uma nova maneira de quantificar qualidade. A partir do apontamento de agravos que podem ou não gerar problemas aos resultados, é possível apontar, em estudos temporais, a progressão de uma população de resultados em risco de qualidade, que, de acordo com o contexto aplicado, podem gerar diferentes ações em relação a estes resultados ou ao processo.

Englin, em 2000, estudou a respeito de informatização do sistema de saúde rural australiano, concluindo que: “usuários deveriam se tornar mais familiarizados com a arquitetura básica dos *softwares* e dirigir o mercado ao desenvolvimento de pacotes que estejam em conformidade com critérios mínimos” (ENGLIN, 2000). A estrutura aqui proposta também poderia ter esta utilidade: foi mostrado que a organização de uma estrutura mínima de dados apresenta potencial para prover informações a respeito de problemas de outra forma complicados de se mensurar; desta maneira, uma situação ideal poderia envolver a adesão de serviços, levando o mercado a oferecer pacotes de sistemas com características similares e compatíveis.

A partir da metodologia de mineração de dados, foi possível utilizar o padrão aqui proposto para avaliação de TR e ritmicidade.

Em relação ao estudo do desempenho do PTH, diferentes estudos apresentam dados a respeito do comportamento dos resultados de PTH em relação ao tipo e manejo da amostra (WALKER; SETH, 2000; SCHARNHORST

et al., 2004; HOLMES *et al*., 2005; GLENDENNING *et al*., 2002). Apenas um estudo não relata diferenças entre valores plasmáticos e séricos (WALKER; SETH, 2000). Os demais apontam resultados mais elevados com uso de plasma de amostras com EDTA (ácido etilenodiaminoacético) do que com soro (SCHARNHORST *et al.,* 2004; HOLMES *et al.,* 2005; GLENDENNING *et al*., 2002). Ainda, aponta-se que amostras de plasma ou soro refrigeradas apresentam maior estabilidade no prazo de 72 horas (HOLMES *et al*., 2005). Neste sentido, os resultados aqui apresentados podem confirmar estes achados em uma população real. O laboratório utiliza soro ou plasma como amostra, além de informar da necessidade de congelamento do material após separação, em até 4 horas após a coleta, e durante todo o transporte. Os presentes achados estão de acordo com os dos autores acima, no que diz respeito à relação entre TR e resultados de PTH.

Esta estratégia de avaliação de impacto do TR em resultados laboratoriais baseado em agrupamentos por GRTR pode lembrar a forma como Ichihara e coautores exploraram os chamados “valores de referência latentes” (HAYASHI *et al*., 2004). O cálculo empregado para a obtenção destes valores utiliza o tratamento de resultados para o estabelecimento de valores de referência populacionais nos resultados da população total de determinado período ou outro tipo de partição aplicável (HAYASHI *et al*., 2004; HORN *et al*., 2001; SOLBERG, 1987). Trata-se de uma estratégia elegante, com capacidade para monitoramento de desempenho das fases analítica e extra-analítica de processos; contudo, estes tipos de cálculos são de alguma forma afetados por *outliers* e valores extremos por necessitarem de distribuições o mais possível

aproximadas da normalidade para a aplicação dos métodos paramétricos (HORN *et al*., 2001).

Esta abordagem difere do método de “médias dos normais”, descrito originalmente por Hoffman e Waid (HOFFMANN; WAID, 1965; KAZMIERCZAK, 2003). Neste método são calculadas estatísticas periódicas dos resultados que se inserem na faixa de referência. Sua exploração pode ser similarmente aplicada ao método de “valores de referência latentes”. A estratégia de avaliação de desempenho aqui apresentada difere destas idéias em um princípio essencial: pelo menos uma fase prévia de extração de *outliers* e extremos, no presente caso, pelo método de intervalos interquartis. Com este método é possível fazer sucessivas extrações, mas optou-se por apenas um passo antes da montagem do arquivo de trabalho, para evitar a presença de valores extremamente discrepantes, como no caso de analitos que podem alcançar resultados de várias ordens de grandeza maiores do que o maior valor da faixa de referência. Isto pode ocorrer em testes relacionados a marcadores tumorais, por exemplo.

No entanto, é possível apresentar uma característica comum às três abordagens: todas procuram explorar a riqueza dos dados na população analisada, com a intenção de investigar possíveis desvios da totalidade do processo, não detectáveis pelos métodos de controle baseados em materiais-controle para avaliações convencionais de CQI e CQE (BOWEN *et al*., 2005; KAZMIERCZAK, 2003).

Os métodos diferem essencialmente em relação ao preparo dos dados. A obtenção de médias de normais difere dos valores de referência latentes no

sentido em que os cortes de valores são mais radicais, e o grupo formador da base de estudo é limitado aos resultados não alterados, quando, na verdade, o comportamento de valores extremos pode ser determinante no estabelecimento de anormalidades do processo (HAYASHI *et al*., 2004; HOFFMANN; WAID, 1965; KAZMIERCZAK, 2003).

Esta proposta explora um grupo de resultados que pode ser entendido, em seu aspecto quantitativo, como intermediário em relação aos dois estudos citados. Se por um lado não se avaliam, como sugere o método de médias do normal, somente valores não alterados, o que poderia diminuir a sensibilidade da investigação, por outro, os cortes são realizados em valores de resultados algo mais restritivos do que os valores de referência latentes, o que poderia representar menor especificidade aos achados, especialmente em conjuntos pequenos, nos quais valores extremos podem ser determinantes no cálculo de algumas estatísticas, como a média, por exemplo (KAZMIERCZAK, 2003; HORN *et al*., 2001).

No caso particular dos achados relacionados ao PTH, foi possível, a partir de uma abordagem simples e intuitiva, estudar um efeito relacionado à estabilidade das amostras. O caso repercutiu imediatamente na tomada de decisões a respeito dos processos e novas ações puderam ser tomadas para erradicar os problemas encontrados. Assim, o fluxo das amostras deste processo foi revisto, pelo estabelecimento de controles de processo relacionados ao transporte e à instituição de um novo indicador componente à base analítica: o Tempo de Resposta Intra-Laboratorial (TRIL), que mede o desempenho do processo dentro do salão analítico. Isto pode permitir a

localização de potenciais causas, apontando se há desvios de processo no laboratório ou na logística das amostras. O desempenho em relação a este indicador será objeto de posterior estudo.

A cronobiologia e a cronomedicina auxiliam na compreensão dos sistemas de regulação do corpo humano. O tempo biológico e suas oscilações estão sendo alvos de mais atenção, o que permite o reconhecimento de diferentes estruturas temporais (MOSER *et al.*, 2006). A medida quantitativa da estrutura de tempo multifreqüencial em saúde e doença pode ser entendida como uma tarefa da medicina laboratorial, estabelecendo valores de referência dinâmicos e compreensão fisiopatológica dos eventos de saúde, especialmente quando as amplitudes do ritmo são grandes o suficiente para impor problemas diagnósticos (HAUS, 1996; IRJALA; GRONROOS, 1998; LEPAGE *et al*., 1992). Eventos cronobiológicos podem agir como componentes pré-analíticos da variação laboratorial, agindo como fonte individual de variação (IRJALA; GRONROOS, 1998).

Com o objetivo de avaliar a estruturação de dados no estudo de ritmicidade, foi possível demonstrar a utilidade desta estruturação na avaliação clínica dos resultados de ácido úrico quando estratificado por idade e gênero, com média mensal de dados em longo período (76 meses).

Determinações de ácido úrico sérico podem prover informações diagnósticas e prognósticas úteis em várias situações clínicas, como o manejo da gota, nefrolitíase, síndrome metabólica, hipertensão e medida do risco cardiovascular (IWASHIMA *et al*., 2006; ONAT *et al*., 2006; WANNAMETHEE, 2005).

Confirmou-se que os valores de ácido úrico são maiores em homens que em mulheres e que estes aumentam da idade adulta para a terceira idade, de acordo com investigações anteriores (CLAUSEN *et al.,* 1998; CONEN *et al*., 2004; KUZUYA *et al*., 2002; MATSUMURA *et al*., 2006; WANNAMETHEE, 2005).

Também foi possível demonstrar um componente circanual importante de 12 meses para os homens e 13 meses para as mulheres, ambos para grupos de 26-50 anos e mais de 50 anos de idade. De acordo com Halberg e coautores, 13 meses podem também ser interpretados como um período quasi-transanual (HALBERG *et al*., 2006; HALBERG *et al*., 2003).

Para homens, os valores de pico se apresentaram em meses de verão. Para as mulheres, embora o ritmo não seja de exatamente um ano, também houve picos no verão, para o período analisado. Não se obteve explicação para este comportamento; que pode ser relacionado a um comportamento de ritmo transiente ligado a características sexuais. Não houve comportamento rítmico para a faixa de 13-25 anos de idade. É, portanto, possível que haja uma causa relacionada à maturidade sexual, já que alguns trabalhos prévios apontam ritmos anuais em certos hormônios, tanto para homens quanto para mulheres. Se analisada em termos de grupos etários, a presença de circanualidade de uricemia de homens e mulheres poderia ser associada com a maturação e redução da função sexual ou mudanças na composição corpórea, tais como o declínio do tecido muscular associado à idade (IGLESIAS *et al*., 1990; KIMURA, 2002; VALERO-POLITI; FUENTES-ARDERIU, 1998).

Não há concordância sobre a presença de ritmicidade de ácido úrico sérico ou mesmo de acrofase, relacionados às estações do ano (GALLERANI

et al., 1999; SAAIBI *et al*., 1996). Alguns estudos apresentaram variação rítmica similar aos achados deste trabalho. Saaibi e colaboradores publicaram resultados que mostram variação circanual em ácido úrico sérico, com pico no verão (SAAIBI *et al*., 1996). Letellier mostra, em estudo anterior, que os valores de ácido úrico sérico foram rítmicos, com pico no verão, para um grupo homogêneo de mulheres e homens entre 30 e 39 anos de idade, mas não em grupos mais jovens (LETELLIER; DESJARLAIS, 1982). Não foi encontrada variação sazonal significativa em ácido úrico sérico em homens de meia-idade durante um ano em um estudo com duas amostragens (verão e inverno) de 78 indivíduos (BJORNSSON *et al*., 1984). Dalpino e colaboradores não encontraram ritmo circanual significativo em dados clínicos e o pico da média de ácido úrico populacional ocorreu em um mês de inverno (DALPINO *et al*., 2005). As diferenças para os dados deste trabalho podem estar nos métodos distintos de amostragem: naquela investigação foram usados todos os resultados dentro dos valores de referência do laboratório enquanto neste trabalho foram divididos em subgrupos e removidos os *outliers* antes da análise estatística.

Outra possível explicação para estas diferenças pode estar associada a variações no desenho do estudo. No caso deste estudo, em mulheres, ritmos de 12 meses não foram significativos, enquanto 13 meses foram significativos, o que explica que a partição dos dados em grupos, seguida de análise espectral, pode ter conferido mais sensibilidade ao método.

Gallerani e colaboradores encontraram distribuição circanual de crises de gota, mas não pseudogota, em uma população italiana, com pico de casos

no verão (abril no hemisfério norte) (GALLERANI *et al*., 1999). Do contrário, Schlesinger e colegas descobriram que ataques agudos de gota são mais freqüentes na primavera (SCHLESINGER *et al*., 1998). Estas diferenças na variação por estação das manifestações clínicas da uricemia talvez possam ser parcialmente explicadas pela influência de fatores dietéticos ou quantidade de exposição à luz solar, mas não há consenso quanto a isto – até pelas diferenças metodológicas no isolamento de fatores específicos para estudo (GALLERANI *et al*., 1999; HAYASHI *et al*., 2003; NAGAHAMA *et al*., 2004; SCHLESINGER *et al*., 1998).

Para homens de mais de 50 anos e mulheres de 26-50 anos e mais de 50 anos, houve a presença de outro componente de 17 meses (transanual distante – *far-transyear* –, definido por ritmos entre 1,2 a 2,0 anos). Halberg e colaboradores mostraram ritmo similar em um evento mórbido (morte súbita cardiológica) numa população de Minnesota entre 1999 e 2003.

Em um trabalho anterior, foi possível identificar três componentes periódicos: 5,4, 12 e 17,1 meses. A diferença para os achados atuais pode ser explicada pela amostragem ser geral, não particionada por idade ou sexo. Também, o período deste trabalho atual é maior, o que promove maior consistência aos resultados (ANDRADE *et al*., 2006).

Os resultados mostram que o ácido úrico sérico apresenta variabilidade rítmica importante, associada à idade e gênero em indivíduos adultos. Esta variabilidade é relacionada a dois componentes rítmicos: circanual para homens (12 meses) e mulheres (13 meses) com mais de 25 anos e transanual distante (17 meses) para homens acima dos 50 anos e mulheres acima dos 25

anos. Contudo, ambos os ritmos apresentaram baixa amplitude, o que não deve acarretar implicações clínicas.

Por fim, a análise rítmica de dados de laboratório clínico pode ser um método confiável de estudos cronobiológicos para vários propósitos em um ambiente laboratorial para estudos epidemiológicos, clínicos e de estabilidade dos sistemas analíticos, ou mesmo como variável pré-analítica, no estabelecimento de valores de referência relacionados ao tempo (cronodesmas) (DALPINO *et al*., 2005).

Os sistemas de informação laboratorial, especialmente em laboratórios com sistemas de interface de equipamentos analíticos, podem gerar dados que, se por um lado apresentam potencial de gerar informações para a resolução de problemas, por outro, podem estar sendo desperdiçados. O uso racional destes dados, baseado na metodologia científica, pode ser de grande utilidade na resolução de problemas do cotidiano de um laboratório clínico, simplificando problemas de outra forma difíceis de se resolver.

Foram demonstrados dois exemplos de processamento de informações utilizando a estrutura de dados proposta, baseados em amostragem, pré-tratamento e análise de dados laboratoriais quantitativos: o primeiro, que permite avaliar objetivamente a influência do Tempo de Resposta nos resultados analíticos (no caso, PTH); e outro, que avalia o comportamento rítmico de resultados laboratoriais populacionais (no caso específico, de ácido úrico).

As informações obtidas a partir do processamento destes dados não são definitivas, devendo ser encaradas como contribuição ao entendimento do

contexto. No entanto, esta pode ser uma abordagem única para a obtenção de algumas informações específicas, como no exemplo da avaliação do comportamento extra-analítico de processos laboratoriais clínicos.

Ao apresentar uma estrutura de dados em forma de tabelas relacionais, foi demonstrado um exemplo de sua aplicação em paralelo com o processamento operacional do laboratório. Em tese, qualquer laboratório pode produzir bancos de dados como os aqui sugeridos, o que facilita as aplicações.

O compromisso com a qualidade somente é efetivo quando laboratórios analisam seus processos e conhecem seus potenciais e desvios. A popularização desta abordagem pode gerar crescente volume de conhecimento a respeito dos processos laboratoriais, produzindo dados internos com potencial de conversão em melhoria contínua, além de facilitar estudos de comparação entre instituições.

Neste trabalho foi descrito um processo de mineração de dados para a avaliação quantitativa de aspectos diversos do laboratório, em especial os estudos cronobiológicos e os relacionados à avaliação de desempenho de processos analíticos em seu sentido mais amplo. Os dados gerados podem, entre outros, incrementar as capacidades de rastreabilidade, tomada de decisão e mensuração de aspectos relacionados ao desempenho do laboratório.

Finalmente, esta é uma proposta de valorização desta matéria no âmbito da atual formação de analistas clínicos como o farmacêutico-bioquímico, o médico patologista e o biomédico, posto que se trata de domínio fundamental para o exercício profissional da área, seja no campo técnico-operacional, seja

no administrativo. De uma maneira ideal, fica a sugestão de que as escolas institucionalizem linha de pesquisa afim, dada sua missão e o impacto que se pode obter a partir de estudos nesta área, na produção de conhecimento científico e, principalmente, no aperfeiçoamento dos sistemas de saúde.

7. CONCLUSÕES

Foi possível desenvolver uma estrutura de dados flexível de obtenção paralela ao ambiente produtivo, com possibilidade de uso em diferentes esquemas de estudo;

- Os resultados de PTH sérico são negativamente influenciados pelo Tempo de Resposta após um prazo de 48 horas após a coleta das amostras;

- O estudo populacional do comportamento do ácido úrico sérico apresenta variabilidade rítmica importante, relacionada a dois componentes rítmicos: circanual para homens (12 meses) e mulheres (13 meses) com mais de 25 anos e transanual distante (17 meses) para homens acima dos 50 anos e mulheres acima dos 25 anos. Contudo, ambos os ritmos apresentaram baixa amplitude, o que não deve acarretar implicações clínicas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

ALLER, R. D. Software standards and the laboratory information system 1. **Am. J. Clin. Pathol.,** v. 105, n. 4, suppl. 1, p. S48-S53, 1996.

_____. The clinical laboratory data warehouse. An overlooked diamond mine. **Am. J. Clin. Pathol.,** v. 120, n. 6, p. 817-819, 2003.

ANDRADE, M.; CORNELISSEN, G.; BURIOKA, N.; HALBERG, F.; HIRATA, R.; HIRATA, M. **Transyear and cis-half year accompany calendar-year in spectrum of human uric acid.** Abstract. International Conference on the Frontiers of Biomedical Science: Chronobiology, Chengdu, China, 2006.

AUSTIN, C. J.; TIMM, J. M. Information technology and the clinical laboratory. Agenda for the '90s. **Clin. Lab. Manage. Rev.,** v. 4, n. 4, p. 254-2, 1990.

BATES, D. W.; PAPPIUS, E.; KUPERMAN, G. J.; SITTIG, D.; BURSTIN, H.; FAIRCHILD, D.; BRENNAN, T. A.; TEICH, J. M. Using information systems to measure and improve quality. **Int. J Med. Inform.,** v. 53, n. 2-3, p. 115-124, 1999.

BELK, W.; SUNDERMAN, F. W. A survey of the accuracy of chemical analyses in clinical laboratories. By William P. Belk and F. William Sunderman, 1947. **Arch. Pathol. Lab. Med.,** v. 112, n. 4, p. 320-326, 1988.

BIEMANN, K. The Role of Computers in Conjunction with Analytical Instrumentation. **Proceedings of the IEEE,** v. 67, p. 1287-1299, 1979.

* As referências bibliográficas estão de acordo com a norma NBR6023/2002 preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

BJORNSSON, O. J.; DAVIDSSON, D.; FILIPPUSSON, H.; OLAFSSON, O.; SIGFUSSON, N.;THORSTEINSSON, T. Distribution of haematological, serum and urine values in a general population of middle-aged men. The Reykjavik Study. **Scand. J. Soc. Med. Suppl.,** v. 32, p. 1-12, 1984.

BLUMENTHAL, D. The errors of our ways. **Clin.Chem.,** v. 43, n. 8 Pt 1, p. 1305, 1997.

BONINI, P.; PLEBANI, M.; CERIOTTI, F.; RUBBOLI, F. Errors in laboratory medicine. **Clin. Chem**., v. 48, n. 5, p. 691-698, 2002.

BOWEN, R. A.; CHAN, Y.; COHEN, J.; REHAK, N. N.; HORTIN, G. L.; CSAKO, G.; REMALEY, A. T. Effect of blood collection tubes on total triiodothyronine and other laboratory assays. **Clin. Chem**., v. 51, n. 2, p. 424-433, 2005.

BOYD, J. C.; FELDER, R. A.; SAVORY, J. Robotics and the changing face of the clinical laboratory. **Clin. Chem**., v. 42, n. 12, p. 1901-1910, 1996.

BUFFONE, G. J.; MOREAU, D. R. Laboratory computing--process and information management supporting high-quality, cost-effective healthcare. **Clin. Chem**., v. 41, n. 9, p. 1338-1344, 1995.

BULL, B. S.; ELASHOFF, R. M.; HEILBRON, D. C.; COUPERUS, J. A study of various estimators for the derivation of quality control procedures from patient erythrocyte indices. **Am. J. Clin. Pathol**., v. 61, n. 4, p. 473-481, 1974.

BULL, B. S.; RICHARDSON-JONES, A.; GIBSON, M.; TWEDT, D. A method for the independent assessment of the accuracy of hematology whole-blood calibrators. **Am. J. Clin. Pathol**., v. 98, n. 6, p. 623-629, 1992.

CEMBROWSKI, G. S.; CHANDLER, E. P.; WESTGARD, J. O. Assessment of "Average of Normals" quality control procedures and guidelines for implementation. **Am. J. Clin. Pathol**., v. 81, n. 4, p. 492-499, 1984.

CEMBROWSKI, G. S.; WESTGARD, J. O.; KURTYCZ, D. F. Use of anion gap for the quality control of electrolyte analyzers. **Am. J. Clin. Pathol**., v. 79, n. 6, p. 688-696, 1983.

CILLO, A. A.; SCHOPP, R. A.; KLIONSKY, B.;AMENTA, J. S. A simplified, econimic, working "computer-assisted laboratory information system" (CALIS). **Clin. Chem**., v. 14, n. 3, p. 197-207, 1968.

CIOS, K. J.; PEDRYCZ, W.; SWINIARSKI, R. **Data mining methods for knowledge discovery**. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1998. ISBN 0792382528.

CLAUSEN, J. O.; BORCH-JOHNSEN, K.; IBSEN, H.; PEDERSEN, O. Analysis of the relationship between fasting serum uric acid and the insulin sensitivity index in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians. **Eur. J. Endocrinol**., v. 138, n. 1, p. 63-69, 1998.

COBLIO, N. A.; MOWREY, K. A.; LOOS, D.; FORD, V.; HALEY, J. A. Use of a data warehouse to monitor simvastatin tablet splitting. **AMIA. Annu. Symp. Proc**., p. 816, 2003.

CONEN, D.; WIETLISBACH, V.; BOVET, P.; SHAMLAYE, C.; RIESEN, W.; PACCAUD, F.; BURNIER, M. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. **BMC. Public Health**, v. 4, p. 9, 2004.

CUGINI, P. Chronobiology: principles and methods. **Ann. Ist. Super. Sanita**, v.29, n. 4, p. 483-500, 1993.

DALPINO, F.; MENNA-BARRETO, L.; CASTILHO, L.; DE, F. E. iological rhythms of biochemical serum parameters in a Brazilian population: a three-year study. **Chronobiol. Int**., v. 22, n. 5, p. 925-935, 2005.

DIXON, W. **Processing Data for Outliers**. Biometrics, v. 9, supl. 1, p. 74-89, 1953.

DONOVAN, J. Database system approach to management decision support. **Transactions on Database Systems**, v. 1, p. 344-369, 1976.

DUGAS, M.; MERK, S.; BREIT, S.; SCHOCH, C.; HAFERLACH, T.; KAAB, S. Bioinformatics for medical diagnostics: assessment of microarray data in the context of clinical databases. **AMIA. Annu. Symp. Proc**., p. 210-214, 2003.

ENGLIN, I. Model of data structure and flow in general practice: a guide to evaluation of practice management software. **Aust. J. Rural. Health**, v. 8, n. 1, p. 29-34, 2000.

FAYYAD, U. M.; GRINSTEIN, G. G.; WIERSE, A. **Information visualization in data mining and knowledge discovery**. San Francisco, Calif: Morgan Kaufmann, 2002. ISBN 1558606890.

FORTGANG, I. S.; SRIVASTAV, S. K.; BASKIN, G. B.; SCHUMACHER, P. M.; LEVY, L. S. Retrospective analysis of clinical and laboratory factors associated with lymphoma in simian AIDS. **Leuk. Lymphoma**, v. 45, n. 1, p. 161-169, 2004.

FOWLER, D. G. Development of a computer simulation for laboratory planning. **Clin. Lab. Sci**., v. 11, n. 5, p. 280-284, 1998.

FRASER, C. G.; KALLNER, A.; KENNY, D.; PETERSEN, P. H. Introduction: strategies to set global quality specifications in laboratory medicine. **Scand. J Clin. Lab. Invest**., v. 59, n. 7, p. 477-478, 1999.

GALLERANI, M.; GOVONI, M.; MUCINELLI, M.; BIGONI, M.; TROTTA, F.; MANFREDINI, R. Seasonal variation in the onset of acute microcrystalline arthritis. **Rheumatology (Oxford)**, v. 38, n. 10, p. 1003-1006, 1999.

GLENDENNING, P.; MUSK, A. A.; TARANTO, M.; VASIKARAN, S. D. Preanalytical factors in the measurement of intact parathyroid hormone with the DPC IMMULITE assay. **Clin. Chem**., v. 48, n. 3, p. 566-567, 2002.

GOLDSCHMIDT, H. M. The NEXUS vision: an alternative to the reference value concept. **Clin. Chem. Lab. Med.,** v. 42, n. 7, p. 868-873, 2004.

GROOTHUIS, S.; GOLDSCHMIDT, H. M.; DRUPSTEEN, E. J.; DE VRIES, J. C.; HASMAN, A.; VAN MERODE, G. G. Turnaround time for chemical and endocrinology analyzers studied using simulation 4. **Clin. Chem. Lab. Med**., v. 40, n. 2, p. 174-181, 2002.

GUIDI, G. C.; LIPPI, G. Laboratory medicine in the 2000s: programmed death or rebirth? **Clin. Chem. Lab. Med**., v. 44, n. 8, p. 913-917, 2006.

HALBERG, F.; CORNELISSEN, G.; KATINAS, G.; TVILDIANI, L.; GIGOLASHVILI, M.; JANASHIA, K.; TVILDIANI, L.; GIGOLASHVILI, M.; JANASHIA, K.; TOBA, T.; REVILLA, M.; SOTHERN, R. B.; WENDT, H. W.; WANG, Z.; ZEMAN, M.; JOSZA, R.; SINGH, R. B.; MITSUTAKE, G.; CHIBISOV, S. M.; LEE, J.; HOLLEY, D.; SCHWARTZKOPFF, O.; DELMORE, P.; OTSUKA, K.; AKKEN, E. E. International BIOCOS Group. **SEASON'S APPRECIATIONS 2004-2005: Time-, Frequency-, Phase-, Variable-, Individual-, Age- and Site- Specific Chronomics**. Disponível em: http://www.msi.umn.edu/~halberg/bib/Seasons2005.pdf#search=%22circadian%20circannual%20transyear%20%22. Acesso em: 08 janeiro 2006.

HALBERG, F.; CORNELISSEN, G.; STOYNEV, A.; IKONOMOV, O.; KATINAS, G.; SAMPSON, M.; WANG, Z.; WAN, C.; SINGH, R. B.; OTSUKA, K.; SOTHERN, R. B.; SOTHERN, S.B.; SOTHERN, M. I.; SYUTKINA, E. V.; MASALOV, A.; PERFETTO, F.; TARQUINI, R.; MAGGIONI, C.; KUMAGAI, Y.; SIEGELOVA, J.; FISER, B.; HOMOLKA, P.; DUSEK, J.; UEZONO, K.; WATANABE, Y.; WU, J.; PRIKRYL, P.; BLANK, M.; BLANK, O.; SONKOWSKY, R.; SCHWARTZKOPFF, O.; HELLBRUGGE, T.; SPECTOR, N. H.; BACIU, I.; HRISCU, M.; BAKKEN, E. Season's appreciations 2002 and 2003. Imaging in time: the transyear (longer-than-the-calendar year) and the half-year. **Neuro. Endocrinol. Lett**., v. 24, n. 6, p. 479-498, 2003.

HAN, J.; KAMBER, M. **Data mining concepts and techniques**. San Francisco, Calif: Morgan Kaufmann Publishers, 2001. ISBN 1558604898.

HAUS, E. Biologic rhythms in hematology. **Pathol. Biol. (Paris)**, v. 44, n. 7, p. 618-630, 1996.

HAYASHI, N.; TOGAWA, K.; YANAGISAWA, M.; HOSOGI, J.; MIMURA, D.;YAMAMOTO, Y. Effect of sunlight exposure and aging on skin surface lipids and urate. **Exp. Dermatol**., v. 12 Suppl. 2, p. 13-17, 2003.

HAYASHI, S.; ICHIHARA, K.; KANAKURA, Y.; IWATANI, Y. A new quality control method based on a moving average of "latent reference values" selected from patients' daily test results. **Rinsho Byori,** v. 52, n. 3, p. 204-211, 2004.

HENDRICKS, E. J. Laboratory computers: tools for increased productivity. **Clin. Lab. Med**., v. 5, n. 4, p. 709-723, 1985.

HENRY, J. **Clinical diagnosis and management by laboratory methods**. 20th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001. ISBN 0721688640.

HILBORNE, L. H.; OYE, R. K.; MCARDLE, J. E.; REPINSKI, J. A.; RODGERSON, D. O. Use of specimen turnaround time as a component of laboratory quality. A comparison of clinician expectations with laboratory performance. **Am. J. Clin. Pathol**., v. 92, n. 5, p. 613-618, 1989.

HINCKLEY, C. M. Make no mistake-errors can be controlled. **Qual. Saf. Health Care,** v. 12, n. 5, p. 359-365, 2003.

HOFFMANN, R.; WAID, M. The "Average of Normals" Methodo of Quality Control. **Am. J. Clin. Pathol**., v. 43, p. 134-141, 1965.

HOLMES, D. T.; LEVIN, A.; FORER, B.; ROSENBERG, F. Preanalytical influences on DPC IMMULITE 2000 intact PTH assays of plasma and serum from dialysis patients 1. **Clin. Chem**., v. 51, n. 5, p. 915-917, 2005.

HORN, P. S.; FENG, L.; LI, Y.; PESCE, A. J. Effect of outliers and nonhealthy individuals on reference interval estimation. **Clin. Chem**., v. 47, n. 12, p. 2137-2145, 2001.

HOWANITZ, P. J. Errors in laboratory medicine: practical lessons to improve patient safety. **Arch. Pathol. Lab. Med**., v. 129, n. 10, p. 1252-1261, 2005.

HOWANITZ, P. J.; CEMBROWSKI, G. S. Postanalytical quality improvement: a College of American Pathologists Q-Probes study of elevated calcium results in 525 institutions. **Arch. Pathol. Lab Med**., v. 124, n. 4, p. 504-510, 2000.

HOWANITZ, P. J.; TETRAULT, G. A.; STEINDEL, S. J. Clinical laboratory quality control: a costly process now out of control. **Clin. Chim. Acta**, v. 260, n. 2, p. 163-174, 1997.

HUBBELL, F. A.; FRYE, E. B.; AKIN, B. V.; RUCKER, L. Routine admission laboratory testing for general medical patients. **Med. Care**, v. 26, n. 6, p. 619-630, 1988.

ICHIHARA, K.; MATSUDA, N. [Derivation of latent reference intervals from routine laboratory database: its principle, validity and methodological implications for laboratory informatics]. **Rinsho Byori**, v. 44, n. 3, p. 245-259, 1996.

IGLESIAS, T.; HERMIDA, R. C.; GARCIA, L.; LODEIRO, C.; AYALA, D. E.; FERNANDEZ, J. R. Circannual rhythm of plasma growth hormone in girls (but not boys) with constitutional short stature. **Prog. Clin. Biol. Res**., v. 341A, p. 721-730, 1990.

IIZUKA, Y.; KUME, H.;KITAMURA, M. Multivariate delta check method for detecting specimen mix-up. **Clin. Chem**., v. 28, n. 11, p. 2244-2248, 1982.

INMON, W. H.; TERDEMAN, R. H.; IMHOFF, C. **Exploration warehousing: turning business information into business opportunity**. New York: Wiley, 2000. ISBN 0471374733.

IRJALA, K. M.; GRONROOS, P. E. Preanalytical and analytical factors affecting laboratory results. **Ann. Med**., v. 30, n. 3, p. 267-272, 1998.

IWASHIMA, Y.; HORIO, T.; KAMIDE, K.; RAKUGI, H.; OGIHARA, T.;KAWANO, Y. Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. **Hypertension**, v. 47, n. 2, p. 195-202, 2006.

JONES, B. A.; WALSH, M. K.; RUBY, S. G. Hospital nursing satisfaction with clinical laboratory services: a College of American Pathologists Q-Probes study of 162 institutions. **Arch. Pathol. Lab. Med**., v. 130, n. 12, p. 1756-1761, 2006.

KATAOKA, H.; NISHIDA, M.; SUGIURA, T. [Communications among components of automated clinical laboratory systems]. **Rinsho Byori,** n. Suppl 114, p. 59-65, 2000.

KATAOKA, H.; SUGIURA, T. [The ideal form of laboratory information management]. **Rinsho Byori**, v. 53, n. 1, p. 39-46, 2005.

KAZMIERCZAK, S. C. Laboratory quality control: using patient data to assess analytical performance. **Clin. Chem. Lab. Med**., v. 41, n. 5, p. 617-627, 2003.

KAZMIERCZAK, S. C.; CATROU, P. G. Laboratory error undetectable by customary quality control/quality assurance monitors. **Arch. Pathol. Lab. Med**., v. 117, n. 7, p. 714-718, 1993.

KENIMER, E. A. The identification and description of critical thinking behaviors in the practice of clinical laboratory science, Part 1: Design, implementation, evaluation, and results of a national survey. **J. Allied Health**, v. 31, n. 2, p. 56-63, 2002.

KIMURA, D. REVIEW. Sex Hormones Influence Human Cognitive Pattern. **Neuro. Endocrinol. Lett**., v. 23, suppl. 4, p. 67-77, 2002.

KOHN, L. T.; CORRIGAN, J.; DONALDSON, M. S. *et al*. **To err is human: building a safer health system**. Washington, D.C: National Academy Press, 2000. ISBN 0585212732.

KUZUYA, M.; ANDO, F.; IGUCHI, A.; SHIMOKATA, H. Effect of aging on serum uric acid levels: longitudinal changes in a large Japanese population group. **J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci**., v. 57, n. 10, p. M660-M664, 2002.

LADENSON, J. H. Patients as their own controls: use of the computer to identify "laboratory error". **Clin. Chem**., v. 21, n. 11, p. 1648-1653, 1975.

LAST, M; KANDEL, A. (1997). **Automated Detection of Outliers in Real-World Data**. Disponível em: http://www.ise.bgu.ac.il/faculty/mlast/papers/outliers2.pdf. Acesso em: 12 dezembro 2006.

LEPAGE, R.; WHITTOM, S.; BERTRAND, S.; BAHSALI, G.;D'AMOUR, P. Superiority of dynamic over static reference intervals for intact, midmolecule, and C-terminal parathyrin in evaluating calcemic disorders. **Clin. Chem**., v. 38, n. 10, p. 2129-2135, 1992.

LETELLIER, G.; DESJARLAIS, F. Study of seasonal variations for eighteen biochemical parameters over a four-year period. **Clin. Biochem**., v. 15, n. 4, p. 206-211, 1982.

LEVY, W. C.; HAY, K. L.;BULL, B. S. Preserved blood versus patient data for quality control--Bull's algorithm revisited. **Am. J. Clin. Pathol**., v. 85, n. 6, p. 719-721, 1986.

LEWIS, J. Clinical Laboratory Information Systems. **Proceedings of the IEEE,** v. 67, p. 1299-1300, 1979.

LIPPI, G.; GUIDI, G. C. Preanalytic indicators of laboratory performances and quality improvement of laboratory testing. **Clin. Lab**., v. 52, n. 9-10, p. 457-462, 2006.

LIPPI, G.; GUIDI, G. C.; MATTIUZZI, C.; PLEBANI, M. Preanalytical variability: the dark side of the moon in laboratory testing. **Clin. Chem. Lab. Med**., v. 44, n. 4, p. 358-365, 2006.

LOLEKHA, P. H.; VANAVANAN, S.; LOLEKHA, S. Update on value of the anion gap in clinical diagnosis and laboratory evaluation. **Clin. Chem. Acta**, v. 307, n. 1-2, p. 33-36, 2001.

LUHN, H. A Business Intelligence System. **IBM Journal**, p. 314, -319, 1958.
LUNDBERG, G. D. Acting on significant laboratory results. **JAMA,** v. 245, n. 17, p. 1762-1763, 1981.

MAFFETONE, M. A.; WATT, S. W.; WHISLER, K. E. Automated sample handling in a clinical laboratory. **Comput. Healthc**., v. 9, n. 9, p. 48-50, 1988.

MARGREY, K. S.; MARTINEZ, A.; VAUGHN, D. P.; FELDER, R. A. A standard clinical instrument interface for robotic applications. **Clin. Chem**., v. 36, n. 9, p. 1572-1575, 1990.

MARKIN, R. S.; WHALEN, S. A. Laboratory automation: trajectory, technology, and tactics. **Clin. Chem**., v. 46, n. 5, p. 764-771, 2000.

MARTINDALE, R.; CEMBROWSKI, G. S.; JOURNAULT, L.; CRAWFORD, J.; TRAN, C.; HOFER, T. ; RINTOUL, B. J.; DER, J. S.; REVERS, C. W.; VESSO, C. A.; SHALAPAY, C. E.; PROSSER, C. I.; LEGATT, D. F. Validating New Reagents: Roadmaps Through the Wilderness. **LABMEDICINE**, v. 37, n. 6, p. 347-351, 2006.

MASS, D. Staff retention and empowerment: functions of leadership. **Clin. Leadersh. Manag. Rev**., v. 16, n. 6, p. 391-398, 2002.

MATSUMURA, K.; OHTSUBO, T.; ONIKI, H.; FUJII, K.; IIDA, M. Gender-related association of serum uric acid and left ventricular hypertrophy in hypertension. **Circ. J**., v. 70, n. 7, p. 885-888, 2006.

MENDES, M. **Avaliação da Implantação de um Sistema de Qualidade em um Laboratório Público**. 1998. – Depto. Patologia Clínica. Faculdade de Medicina de São Paulo, São Paulo, 1998.

MOLLNES, T. E.; GARRED, P.; BERGSETH, G. Effect of time, temperature and anticoagulants on in vitro complement activation: consequences for collection and preservation of samples to be examined for complement activation. **Clin. Exp. Immunol**., v. 73, n. 3, p. 484-488, 1988.

MOSER, M.; FRUHWIRTH, M.; PENTER, R.; WINKER, R. Why life oscillates--from a topographical towards a functional chronobiology. **Cancer Causes Control**., v. 17, n. 4, p. 591-599, 2006.

MUGNOL, K.; FERRAZ, M. Sistema de informação como ferramenta de cálculo e gestão de custos em laboratórios de análises clínicas. **J. Bras. Patol. Med. Lab**., v. 42, n. 2, p. 95-102, 2006.

MULLINS, I. M.; SIADATY, M. S.; LYMAN, J.; SCULLY, K.; GARRETT, C. T.; GREG, M. W.; MULLER, R.; ROBSON, B.; APTE, C.; WEISS, S.; RIGOUTSOS, I.; PLATT, D.; COHEN, S.; KNAUS, W. A. Data mining and clinical data repositories: Insights from a 667,000 patient data set. **Comput. Biol. Med**., v. 36, n. 12, p. 1351-1377, 2006.

NAGAHAMA, K.; INOUE, T.; ISEKI, K.; TOUMA, T.; KINJO, K.; OHYA, Y. *et al*. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. **Hypertens. Res**., v. 27, n. 11, p. 835-841, 2004.

NEGASH, S.; GRAY, P. (2003). **Business Intelligence**. In (pp. 3190-3199). Disponível em: http://www.terry.uga.edu/~jaronson/DSS-Readings/GrayAMCIS2003AugBITutorial.pdf. Acesso em: 01 maio 2007.

NELSON, W.; TONG, Y. L.; LEE, J. K.; HALBERG, F. Methods for cosinor-rhythmometry. **Chronobiologia**, v. 6, n. 4, p. 305-323, 1979.

NG, R. H. Quality performance in the physician's office. **Med. Clin. North Am**., v. 71, n. 4, p. 677-690, 1987.

NOLAND, R. L.; PHILBRICK, J. W. Interfacing clinical laboratory instruments with a computer system. **J. Med. Syst**., v. 4, n. 2, p. 187-213, 1980.

NOSANCHUK, J. S.; GOTTMANN, A. W. CUMS and delta checks. A systematic approach to quality control. **Am. J. Clin. Pathol**., v. 62, n. 5, p. 707-712, 1974.

NOVIS, D. A. Detecting and preventing the occurrence of errors in the practices of laboratory medicine and anatomic pathology: 15 years' experience with the College of American Pathologists' Q-PROBES and Q-TRACKS programs. **Clin. Lab. Med**., v. 24, n. 4, p. 965-978, 2004.

NUTTING, P. A.; MAIN, D. S.; FISCHER, P. M.; STULL, T. M.; PONTIOUS, M.; SEIFERT, M., Jr. *et al*. Toward optimal laboratory use. Problems in laboratory testing in primary care. **JAMA**, v. 275, n. 8, p. 635-639, 1996.

ONAT, A.; UYAREL, H.; HERGENC, G.; KARABULUT, A.; ALBAYRAK, S.; SARI, I. *et al*. Serum Uric Acid Is a Determinant of Metabolic Syndrome in a Population-Based Study. **Am. J. Hypertens**., v. 19, n. 10, p. 1055-1062, 2006.

PELLAR, T. G.; WARD, P. J.; TUCKERMAN, J. F.; HENDERSON, A. R. The freckle plot (daily turnaround time chart): a technique for timely and effective quality improvement of test turnaround times. **Clin. Chem**., v. 39, n. 6, p. 1054-1059, 1993.

PINE, M.; JONES, B.; LOU, Y. B. Laboratory values improve predictions of hospital mortality. **Int. J. Qual. Health Care**, v. 10, n. 6, p. 491-501, 1998.

PLEBANI, M. The clinical importance of laboratory reasoning 2. **Clin. Chem. Acta**, v. 280, n. 1-2, p. 35-45, 1999.

PLEBANI, M.; CARRARO, P. Mistakes in a stat laboratory: types and frequency. **Clin. Chem**., v. 43, n. 8 Pt 1, p. 1348-1351, 1997.

PLEBANI, M.; CERIOTTI, F.; MESSERI, G.; OTTOMANO, C.; PANSINI, N.; BONINI, P. Laboratory network of excellence: enhancing patient safety and service effectiveness. **Clin. Chem. Lab. Med**., v. 44, n. 2, p. 150-160, 2006.

PRICE, C. P. Evidence-based laboratory medicine: supporting decision-making. **Clin. Chem**., v. 46, n. 8 Pt 1, p. 1041-1050, 2000.

PYLE, D. **Data preparation for data mining**. San Francisco, Calif: Morgan Kaufmann Publishers, 1999. ISBN 1558605290 (pbk./CD-ROM).

RAAB, S. S. Improving patient safety through quality assurance 7. **Arch. Pathol. Lab. Med**., v. 130, n. 5, p. 633-637, 2006.

RAMAKRISHNAN, R.; GEHRKE, J. **Database management systems**. 3rd ed. Boston: McGraw-Hill, 2003. ISBN 0072465638.

RAMSAY, T.; ELKUM, N. A comparison of four different methods for outlier detection in bioequivalence studies. **J. Biopharm. Stat**., v. 15, n. 1, p. 43-52, 2005.

RAVEL, R. **Clinical laboratory medicine: clinical application of laboratory data**. 5th ed. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1989. ISBN 081517098X.

REINSCHMIDT, J.; GOTTSCHALK, H.; KIM, H. *et al*. **Intelligent Miner for Data: Enhance Your Business Intelligence**. 1 International Technical Support Organization, 1999. ISBN 0738413488.

RESEARCH AND MARKETS. (1996). **This Clinical Laboratory Testing Market Overview Provides the Information and Analysis You Need to Gain an Understanding of the Clinical/Diagnostic Testing Market and the Trends Which Affect It**. Business Wire. Disponível em: http://www.findarticles.com/p/articles/mi_m0EIN/is_2006_Jan_16/ai_n16002813. Acesso em: 04 janeiro 2007.

RIBE, A.; RIBALTA, T.; LLEDO, R.; TORRAS, G.; ASENJO, M. A.; CARDESA, A. Evaluation of turnaround times as a component of quality assurance in surgical pathology. **Int. J. Qual. Health Care**, v. 10, n. 3, p. 241-245, 1998.

RICOS, C.; GARCIA-VICTORIA, M.;DE LA FUENTE, B. Quality indicators and specifications for the extra-analytical phases in clinical laboratory management. **Clin. Chem. Lab. Med**., v. 42, n. 6, p. 578-582, 2004.

SAAIBI, D.; CLAYBURNE, G.; SCHLESINGER, N.; SCHUMACHER, H.; GOWIN, K. (1996). **Seasonal variation in serum uric acid level**. BMC. Public Health 39 (suppl).

SACKETT, D. L.; HAYNES, R. B.; TUGWELL, P. **Clinical epidemiology a basic science for clinical medicine**. 1ra ed. Boston: Little, Brown, 1985. ISBN 0316765953.

SANNAZZARO, C. **Administração de Laboratórios de Análises Clínicas: teoria e prática**. 1a. São Paulo: Ed. Indaiatuba, 1998.

SCALFANI, J. J.; RAMKISSOON, R. A. The acquisition of a laboratory information system. **J. Med. Syst**., v. 5, n. 4, p. 281-303, 1981.

SCHARNHORST, V.; VALKENBURG, J.; VOSTERS, C.; VADER, H. Influence of preanalytical factors on the immulite intact parathyroid hormone assay. **Clin. Chem**., v. 50, n. 5, p. 974-975, 2004.

SCHLESINGER, N.; GOWIN, K. M.; BAKER, D. G.; BEUTLER, A. M.; HOFFMAN, B. I.; SCHUMACHER-JR, H. R. Acute gouty arthritis is seasonal. **J Rheumatol**., v. 25, n. 2, p. 342-344, 1998.

SCULLY, K. W.; LYMAN, J. A.; STUKENBORG, G. J. Improving quality measurement using multiple data sources. **AMIA. Annu. Symp. Proc**., p. 1001, 2003.

SEKI, M.; PEREIRA JUNIOR, M.; SEKI, M.; NIYAMA, F.; CARUSO, M.; PASCHOALETTO, M.; SZEKI, M. O.; SELMANN, S. A. S.; VIVIAN, R. H. F.; RUIZ, L. P. A inovação de valores nos laboratórios clínicos. **J. Bras. Patol. Med. Lab**., v. 39, n. 3, p. 211-214, 2003.

SELMYER, J.; CLOUTIER, B. (11-1-1996). **Interfacing the Clinical Laboratory: A Primer for LIS Managers**. Med. Technet . Disponível em: www.medtechnet.com/public_pdf/mtc16pdf.pdf. Acesso em: 11 junho 2006.

SHEN, Z.; YANG, Z. The problems and strategy relevant to the quality management of clinical laboratories. **Clin. Chem. Lab. Med**., v. 39, n. 12, p. 1216-1218, 2001.

SHER, P. P. An evaluation of the detection capacity of a computer-assisted real-time delta check system. **Clin. Chem**., v. 25, n. 6, p. 870-872, 1979.

SIROTA, R. L. Error and error reduction in pathology. **Arch. Pathol. Lab. Med**., v. 129, n. 10, p. 1228-1233, 2005.

SOLBERG, H. E. International Federation of Clinical Chemistry. Scientific Committee, Clinical Section. Expert Panel on Theory of Reference Values and International Committee for Standardization in Haematology Standing Committee on Reference Values. Approved recommendation (1986) on the

theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. **Clin. Chem. Acta**, v. 165, n. 1, p. 111-118, 1987.

SOLBERG, H. E.; LAHTI, A. Detection of outliers in reference distributions: performance of Horn's algorithm. **Clin. Chem**., v. 51, n. 12, p. 2326-2332, 2005.

SOLOWAY, H. B.; KAPLAN, H. S. Mathematical implications of inadvertent sample swapping and the perception of apparent rates of gross error. **Clin. Chem**., v. 36, n. 8 Pt 1, p. 1525-1526, 1990.

STEINDEL, S. J.; HOWANITZ, P. J.; RENNER, S. W. Reasons for proficiency testing failures in clinical chemistry and blood gas analysis: a College of American Pathologists Q-Probes study in 665 laboratories. **Arch. Pathol. Lab. Med**., v. 120, n. 12, p. 1094-1101, 1996.

STOVE, S.; KLOS, A.; BAUTSCH, W.; KOHL, J. Re-evaluation of the storage conditions for blood samples which are used for determination of complement activation. **J. Immunol. Methods**, v. 182, n. 1, p. 1-5, 1995.

TAMECHIKA, Y.; IWATANI, Y.; TOHYAMA, K.; ICHIHARA, K. Insufficient filling of vacuum tubes as a cause of microhemolysis and elevated serum lactate dehydrogenase levels. Use of a data-mining technique in evaluation of questionable laboratory test results. **Clin. Chem. Lab. Med**., v. 44, n. 5, p. 657-661, 2006.

THALLINGER, G. G.; TRAJANOSKI, S.; STOCKER, G.; TRAJANOSKI, Z. Information management systems for pharmacogenomics. **Pharmacogenomics**, v. 3, n. 5, p. 651-667, 2002.

THODENIUS, B. Using Executive Information Systems. In: M.LUNDBERG; B. SUNDGREN (Eds.). **Advancing Your Business - People and Information Systems in Concert**. Stockholm: Stockholm School of Economics, 1996. Cap. IV , p. 1-18.

VALENSTEIN, P. N.; SIROTA, R. L. Identification errors in pathology and laboratory medicine. **Clin. Lab. Med**., v. 24, n. 4, p. 979-96, vii, 2004.

VALERO-POLITI, J.; FUENTES-ARDERIU, X. Annual rhythmic variations of follitropin, lutropin, testosterone and sex-hormone-binding globulin in men. **Clin. Chem. Acta**., v. 271, n. 1, p. 57-71, 1998.

VAN DONGEN, H. P.; OLOFSEN, E.; VANHARTEVELT, J. H.;KRUYT, E. W. A procedure of multiple period searching in unequally spaced time-series with the Lomb-Scargle method. **Biol. Rhythm. Res**., v. 30, n. 2, p. 149-177, 1999.

WAHLSTROM, K.; RODDICK, J. On the Impact of Knowledge Discovery and Data Mining. In: J.WECKER. **Selected papers from the 2nd Australian Institute of Computer Ethics Conference (AICE2000)**. Canberra: ACS, 2001. p. 22-27.

WALKER, K. S.; SETH, J. Stability of parathyroid hormone in blood from renal patients on haemodialysis. **Ann. Clin. Biochem**., v. 37, Pt 6, p. 800-801, 2000.

WANNAMETHEE, S. G. Serum uric acid and risk of coronary heart disease. **Curr. Pharm. Des**., v. 11, n. 32, p. 4125-4132, 2005.

WESTGARD, J. O.; BARRY, P. L.; HUNT, M. R.; GROTH, T. A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry. **Clin. Chem**., v. 27, n. 3, p. 493-501, 1981.

WESTGARD, J. O.; DARCY, T. The truth about quality: medical usefulness and analytical reliability of laboratory tests. **Clin. Chem. Acta,** v. 346, n. 1, p. 3-11, 2004.

WESTGARD, J. O.; WESTGARD, S. A. The quality of laboratory testing today: an assessment of sigma metrics for analytic quality using performance data from proficiency testing surveys and the CLIA criteria for acceptable performance. **Am. J. Clin. Pathol**., v. 125, n. 3, p. 343-354, 2006.

WIGTON, R. S.; ZIMMER, J. L.; WIGTON, J. H.; PATIL, K. D. Chart reminders in the diagnosis of anemia. **JAMA**, v. 245, n. 17, p. 1745-1747, 1981.

WILF-MIRON, R.; LEWENHOFF, I.; BENYAMINI, Z.; AVIRAM, A. From aviation to medicine: applying concepts of aviation safety to risk management in ambulatory care. **Qual. Saf. Health Care**, v. 12, n. 1, p. 35-39, 2003.

WITTE, D. L.; RODGERS, J. L.; BARRETT, D. A. The anion gap: its use in quality control. **Clin. Chem**., v. 22, n. 5, p. 643-646, 1976.

WITTE, D. L.; VANNESS, S. A.; ANGSTADT, D. S.; PENNELL, B. J. Errors, mistakes, blunders, outliers, or unacceptable results: how many? **Clin. Chem**., v. 43, n. 8 Pt 1, p. 1352-1356, 1997.

WIWANITKIT, V. Types and frequency of preanalytical mistakes in the first Thai ISO 9002:1994 certified clinical laboratory, a 6 - month monitoring. **BMC. Clin. Pathol**., v. 1, n. 1, p. 5, 2001.

WONG, D. A.; WATTERS, W. C., III. To err is human: quality and safety issues in spine care. **Spine**, v. 32, n. 11 Suppl, p. S2-S8, 2007.

YE, J. J.; INGELS, S. C.; PARVIN, C. A. Performance evaluation and planning for patient-based quality control procedures. **Am. J. Clin. Pathol**., v. 113, n. 2, p. 240-248, 2000.

YOUNG, D. S. Conveying the importance of the preanalytical phase. **Clin. Chem. Lab. Med**., v. 41, n. 7, p. 884-887, 2003.

ZARBO, R. J.; JONES, B. A.; FRIEDBERG, R. C.; VALENSTEIN, P. N.; RENNER, S. W.; SCHIFMAN, R. B. *et al*. Q-tracks: a College of American Pathologists program of continuous laboratory monitoring and longitudinal tracking. **Arch. Pathol. Lab. Med**., v. 126, n. 9, p. 1036-1044, 2002.

ANEXO - Tabelas Relacionais Resultantes do Desenvolvimento da Estrututura de Análise

- Tabela de conexão dos variados dados que formam o resultado de cada exame;
- Tabela de identificação da amostra e exame;
- Tabela interface que armazena os resultados e *flags* apresentados pelo equipamento analítico durante o processo;
- Tabela de identificação dos funcionários, normalmente segue padrão característico de cada estabelecimento;
- Tabela que identifica o pedido (ordem/serviço) do exame;
- Tabela de referência com dados básicos sobre cada exame (note-se que exames de múltiplas coletas serão formados pelo sistema, não nas tabelas);
- Tabela de referência com dados sobre materiais;
- Tabela com informações sobre cada coleta individual;
- Tabela com informações sobre cada equipamento;
- Tabela com dados perenes de cada paciente;
- Tabela com dados sobre o profissional requisitante dos exames.

Tabela de conexão dos variados dados que formam o resultado de cada exame		
Campo	Tipo de Dado	Descrição
id_resultado	INT UNSIGNED	identificador único do resultado no sistema de interface
rel_exame_solicitado	INT_UNSIGNED	campo de conexão com o identificador da tabela 'exame_solicitado'
rel_interface	INT_UNSIGNED	campo de conexão com o identificador da tabela 'interface'
liberador	TINYTEXT	campo de conexão com o identificador mnemônico da tabela 'funcionários'
hora_liberacao_resultado	DATETIME	momento de liberação do resultado por parte do responsável técnico

Tabela de identificação da amostra e exame		
id_exame_solicitado	INT UNSIGNED	identificador único
rel_ordem_servico	INT UNSIGNED	campo de conexão com o identificador da tabela 'ordem_servico'
rel_exame	TINYTEXT	campo de conexão com o identificador mnemônico da tabela 'exame'
rel_material	SMALLINT UNSIGNED	campo de conexão com o identificador da tabela 'material'
rel_coleta	INT UNSIGNED	campo de conexão com o identificador da tabela 'coleta'

Tabela interface que armazena os resultados e *flags* apresentados pelo equipamento analítico durante o processo		
id_interface	INT UNSIGNED	identificador único
rel_equipamento	SMALLINT UNSIGNED	campo de conexão com o identificador da tabela 'equipamento'
executor	TINYTEXT	campo de conexão com o identificador mnemônico da tabela 'funcionários'
resultado_interface	TEXT	armazena, em formato texto puro, os resultados analíticos
flags_interface	TEXT	armazena, em formato texto puro, os avisos de marcação devolvidos pelo interfaceamento (poderia herdar de observacoes_equipamento)
hora_liberacao_interface	DATETIME	armazena o momento de liberação dos dados pela interface de volta ao servidor

Tabela de identificação dos funcionários, normalmente segue padrão característico de cada estabelecimento		
Mnemo_funcionario	TINYTEXT	identificador mnemônico de cada funcionário

Tabela que identifica o pedido (ordem_serviço) do exame		
id_ordem_servico	INT UNSIGNED	identificador único
rel_paciente	INT UNSIGNED	campo de conexão com o identificador da tabela 'paciente'
rel_medico	SMALLINT UNSIGNED	campo de conexão com o identificador 'crm' da tabela 'medico'
cidade	TINYTEXT	cidade de moradia do paciente
estado	TINYTEXT	estado de moradia do paciente
data_os	DATETIME	armazena o momento de gravação da ordem de serviço
idade	TINYINT UNSIGNED	idade do paciente no momento do pedido; (função de ordem_servico.data_os por paciente.nascimento)

Tabela de referência com dados básicos sobre cada exame (exames de múltiplas coletas serão formados pelo sistema, não nas tabelas)		
rel_material	TINYTEXT	campo de conexão com o identificador da tabela 'material'
Mnemo_exame	TINYTEXT	identificador mnemônico único de cada exame

Tabela de referência com dados sobre materiais		
id_material	TINYINT UNSIGNED	identificador único
Material	TINYTEXT	nome do material a ser amostrado (ex. urina)
caracteristica	TINYTEXT	característica do material em questão (ex. 24 h)

Tabela com informações sobre cada coleta individual		
id_coleta	INT UNSIGNED	identificador único
hora_coleta	DATETIME	armazena o momento da coleta
heterodoxa	TEXT	armazena dados sobre heterodoxias no momento da coleta
coletador	TINYTEXT	campo de conexão com o identificador mnemônico da tabela 'funcionarios'

Tabela com informações sobre cada equipamento		
id_equipamento	TINYINT UNSIGNED	identificador único
rel_modelo_equipamento	TINYINT UNSIGNED	campo de conexão com o identificador da tabela 'modelo_equipamento'
observacoes_equipamento	TEXT	informações relevantes sobre o equipamento em questão (poderia herdar de *flags*_interface se necessário)

Tabela com dados perenes de cada paciente		
nome_paciente	TEXT	nome do paciente, conforme RG
sexo	CHAR	sexo do paciente, conforme RG
nascimento	DATE	data de nascimento do paciente, conforme RG

Tabela com dados sobre o profissional requisitante dos exames		
nome_medico	TEXT	nome do profissional
crm	SMALLINT UNSIGNED	identificador único no conselho regional de medicina

Tabela de informações sobre cada modelo de equipamento		
id_modelo_equipamento	TINYINT UNSIGNED	identificador único
observacoes_modelo_ equipamento	TEXT	informações relevantes sobre o modelo em questão (poderia funcionar como *flag*)