

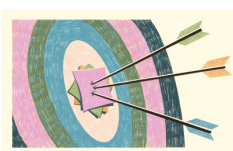


Especificações da Qualidade:



APS Calculator

APS - Analytical Performance Specifications



Sílvia Martins
4 agosto 2025
silvia.martins@insa.min-saude.pt



Acreditação



Reconhecimento Da Competência Técnica Do Laboratório



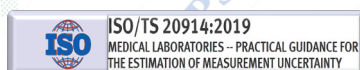
Norma NP EN ISO 15189:2024



7.3.4 Avaliação da incerteza de medição (IM)

- a) A IM dos valores de grandeza medidos deve ser avaliada e mantida para a utilização pretendida, quando relevante. A IM deve ser comparada com as especificações de desempenho e documentada.

NOTA: A ISO/TS 20914 fornece pormenores sobre essas atividades juntamente com exemplos.



Incerteza da Medição



ISO/TS 20914:2019
MEDICAL LABORATORIES – PRACTICAL GUIDANCE FOR
THE ESTIMATION OF MEASUREMENT UNCERTAINTY

O conceito de **Incerteza da Medição (IM)** indica que são possíveis múltiplos valores para uma determinada mensuranda, se a medição for repetida na mesma amostra

“Parâmetro não negativo que caracteriza a dispersão dos valores atribuídos a uma mensuranda, com base na informação utilizada”

Resultado: $x \pm U$

x = Resultado

U = Incerteza

Colesterol total: $178 \pm 4,22 \text{ mg/dL}$

Resultado reside dentro no intervalo: **[173,78 – 182,22 mg/dL]**, com um determinado nível de confiança (geralmente 95%; $k=2$)



IM Máxima Admissível



- A estimativa da IM não serve apenas para efeitos de acreditação
- O valor da IM deve ser adequado para as decisões clínicas
- IM tem um valor limitado se não for comparada com especificações da Qualidade – **IM máxima admissível**

Estas especificações são baseadas em modelos definidos na conferência de consenso da Federação Europeia de Química Clínica e Medicina Laboratorial (EFLM) de 2014, em Milão.



Simpósio de Praga (2023)



Discussão dos três modelos com exemplos práticos

Especificações da Qualidade – Modelos de Milão



3 Modelos

1. Efeito da Performance Analítica nos resultados clínicos

2. Variabilidade biológica

3. Estado da arte (nível mais elevado de desempenho analítico alcançável), a usar quando os modelos 1. e 2. não são possíveis de utilizar.

1. No **modelo 1** é avaliado, direta ou indiretamente, o impacto do desempenho analítico na interpretação dos dados laboratoriais e nas consequências clínicas (ex: mensuranda com papel crucial no diagnóstico/tratamento: glicose, Hb A1c, Hb, e que são interpretados através de limites de decisão estabelecidos).
2. No **modelo 2** é tido em conta o comportamento biológico da mensuranda: quando as concentrações da mensuranda estão sob controlo homeostático rigoroso ou tem concentrações estáveis na ausência de doença (ex: soro - sódio, potássio, ureia, creatinina). É baseado na variabilidade biológica intra e interindividual e é o mais utilizado.
3. O **modelo 3** é baseado nas características de desempenho analítico dos procedimentos de medição disponíveis (ex: PCR no plasma – não tem papel na tomada de decisão de uma doença específica e o comportamento biológico não permite a obtenção de dados de variabilidade biológica).

EFLM Biological Variation Database

Specification	Cholesterol Total	CVa	BIAS	MAU	Total Error
Minimum	3.9	6.1	7.8	12.5	
Desirable	2.6	4.0	5.2	8.3	
Optimal	1.3	2.0	2.6	4.2	

Braga F, Panteghini M. Performance specifications for measurement uncertainty of common biochemical measurands according to Milan models. *Clin Chem Lab Med*. Published online March 16, 2021. doi:10.1515/cclm-2021-0170

Modelo 1 - Efeito da Performance Analítica nos resultados clínicos

MODELO 1a – Direto

Liga **diretamente** o desempenho analítico aos **resultados clínicos** (ex.: mortalidade, reinternamentos), através de **ensaios clínicos randomizados (RCTs – Random Clinical Trials)**.

Requer:

- Cadeia bem definida: **teste** → **tratamento** → **resultado clínico**
- Estudos específicos que demonstrem o **impacto da qualidade analítica diretamente na saúde dos doentes**.

Exemplo: Troponina no síndrome coronário agudo

- Comparação entre testes de 4.^a vs. 5.^a geração (doentes colocados aleatoriamente em cada grupo) → avaliação de resultados clínicos reais (morte, reinternamento) ao fim de 90 dias.

Desvantagens:

RCTs são complexos, têm um custo elevado, exigem grandes amostras e são demorados.

A **rápida evolução tecnológica** e a **multiplicidade de contextos clínicos** limitam a viabilidade de RCTs.

MODELO 1b – Indireto

Especificações obtidas **indiretamente**, com base em:

- **Limites de decisão médica** já existentes
- **Simulações ou experiência clínica**
- **Consenso de especialistas**

Avalia o impacto da imprecisão nas **decisões médicas**, como: Diagnóstico, dose de fármacos, escolha de tratamentos, aconselhamento clínico.

Não exige RCT se:

- Decisões clínicas baseiam-se claramente nos testes;
- Sensibilidade/especificidade são bem conhecidas e aplicáveis;
- Consequências clínicas dos erros são bem definidas.

Exemplo: Medidores de glicose em UCI

- Com **20% de erro total**, observavam-se vários erros na dose de insulina administrada → risco aumentado de hipoglicemia.
- Com **10% de erro total**, o risco era muito baixo → considerado aceitável.

Conclusão:

- **Modelo 1a:** cientificamente mais robusto, mas **difícil de aplicar**.
- **Modelo 1b:** mais flexível e prático, geralmente utilizado na ausência de RCTs.

Low HQ, Horvath AR, Loh TP, Piebani M, Lim CY. Setting analytical performance specification by simulation (Milan model 1b). *Clin Chem Lab Med*. 2025;63(8):1455-1457. Published 2025 Feb 18. doi:10.1515/cclm-2025-0121

Horvath A, Bell K, Ceriotti F, Jones G, Loh T, Lord S, Sandberg S. Outcome-based analytical performance specifications: current status and future challenges. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2024;62(8):1474-1482.

Horvath AR, Bossuyt PM, Sandberg S, St John A, Monaghan PJ, Verhaagen-Kamerbeek WD, et al. Setting analytical performance specifications based on outcome studies - is it possible? *ClinChem Lab Med* 2015;53:841-8.




Hikmet Can Çubukçu*, Florent Vanstapel, Marc Thelen, Marith van Schroyen Lantman, Francisco A. Bernabeu-Andreu, Pika Meško Brguljan, Neda Milinkovic, Solveig Linko, Mauro Panteghini and Guilaine Boursier, on behalf of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group Accreditation, ISO/CEN Standards (WG-A/ISO)

APS calculator: a data-driven tool for setting outcome-based analytical performance specifications for measurement uncertainty using specific clinical requirements and population data

A APS Calculator foi desenvolvida por uma equipa de investigadores do grupo de trabalho da Acreditação da EFLM, liderada pelo Dr. Hikmet Can Çubukçu (Turquia).

O desenvolvimento desta ferramenta surgiu da **necessidade de fornecer aos profissionais de laboratório uma maneira prática de calcular especificações de desempenho analítico (APS) para a Incerteza da Medição** baseadas em dados populacionais específicos, especialmente em contextos onde estudos diretos ou indiretos de resultados clínicos não estão disponíveis.



As especificações de desempenho analítico (APS) devem estar **“relacionadas com a utilização pretendida desse exame e ao seu impacto nos cuidados ao utente”**, conforme o ponto 7.3.1 da norma ISO NP 15189:2024.

Para atender a este requisito os investigadores criaram esta ferramenta que permite calcular APS com base em simulações que avaliam como diferentes níveis de **incerteza da medição (IM)** afetam os resultados clínicos, utilizando:

- **Limites de decisão clínica** (valores que determinam o diagnóstico ou tratamento);
- **Taxas de concordância** (*agreement thresholds*), que definem a aceitabilidade das diferenças entre categorias de resultados;
- **Dados da população de interesse.**



EUROPEAN FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTRY
AND LABORATORY MEDICINE

Click to Download Template File

Upload your .xlsx (Excel) or .csv file:

Drag and drop file here
Limit 200MB per file - CSV, XLSX

Browse files

Enter Number of Decimal Places of The Selected Data

0

Enter Number of Clinical Decision Limit(s) Below

2

Enter Clinical Decision Limit(s) Below (in ascending order): Please check final category intervals on "Distribution of data" page

74

106

Enter agreement thresholds below

Minimum	Desirable	Optimal
90	95	99

Simulate & Calculate

<https://www.youtube.com/watch?v=H8vQYKW-i7o>



APS Calculator

A Data-Driven Tool for Setting Outcome-Based Analytical Performance Specifications for Measurement Uncertainty Using Specific Clinical Requirements and Population Data

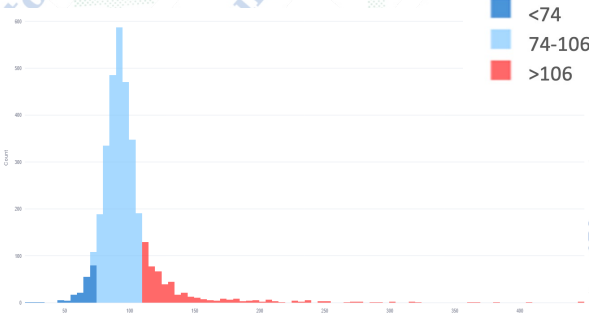
<https://www.eflm.eu/aps-calculator.html>

Qubukgu H, Vanstapel F et al. APS calculator: a data-driven tool for setting outcome-based analytical performance specifications for measurement uncertainty using specific clinical requirements and population data. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2024;62(4): 597-607. <https://doi.org/10.1515/cclm-2023-0740>

- Upload de dados da população que desejam estudar (ficheiro Excel).
- Especificar parâmetros:
 - Número de casas decimais dos resultados daquele parâmetro.
 - O número e valor dos limites de decisão clínica
 - As taxas de concordância desejadas

Glicose mg/dL - soro

Histograma de distribuição de dados
Jan 2024 – Feb 2025:



Category Interval:

- <74
- 74-106
- >106



EUROPEAN FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTRY
AND LABORATORY MEDICINE

Metodologia

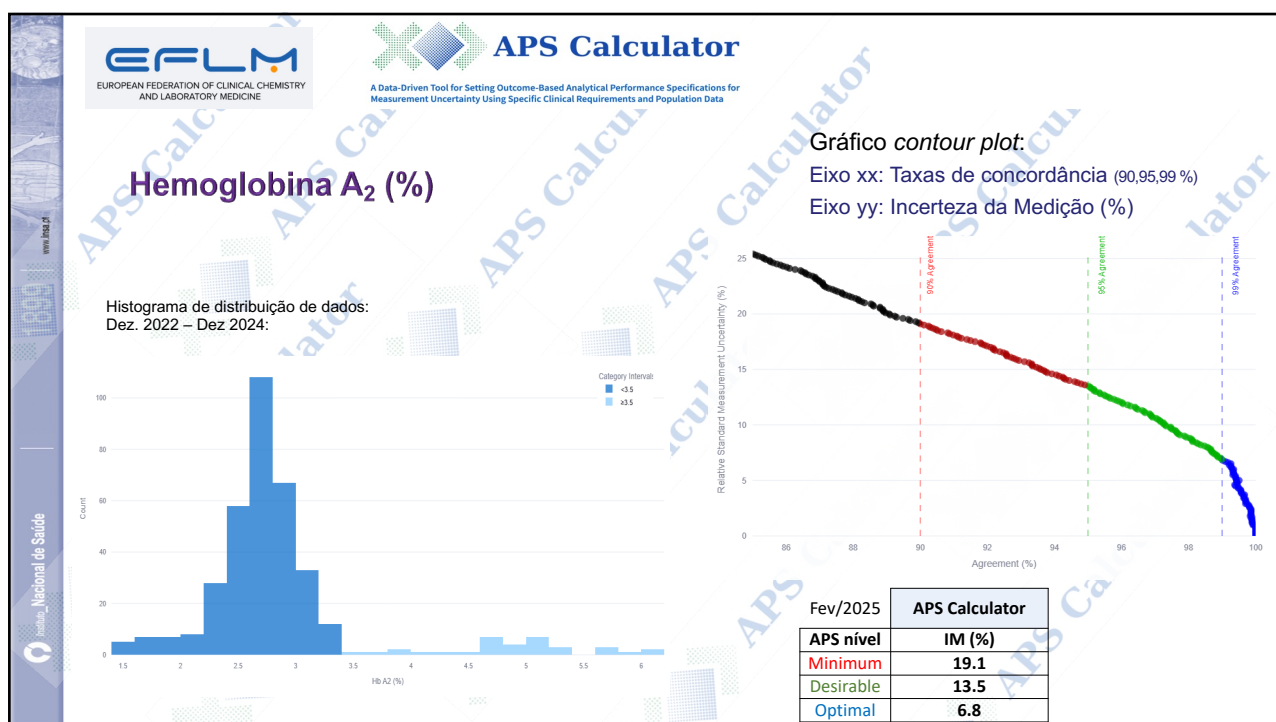
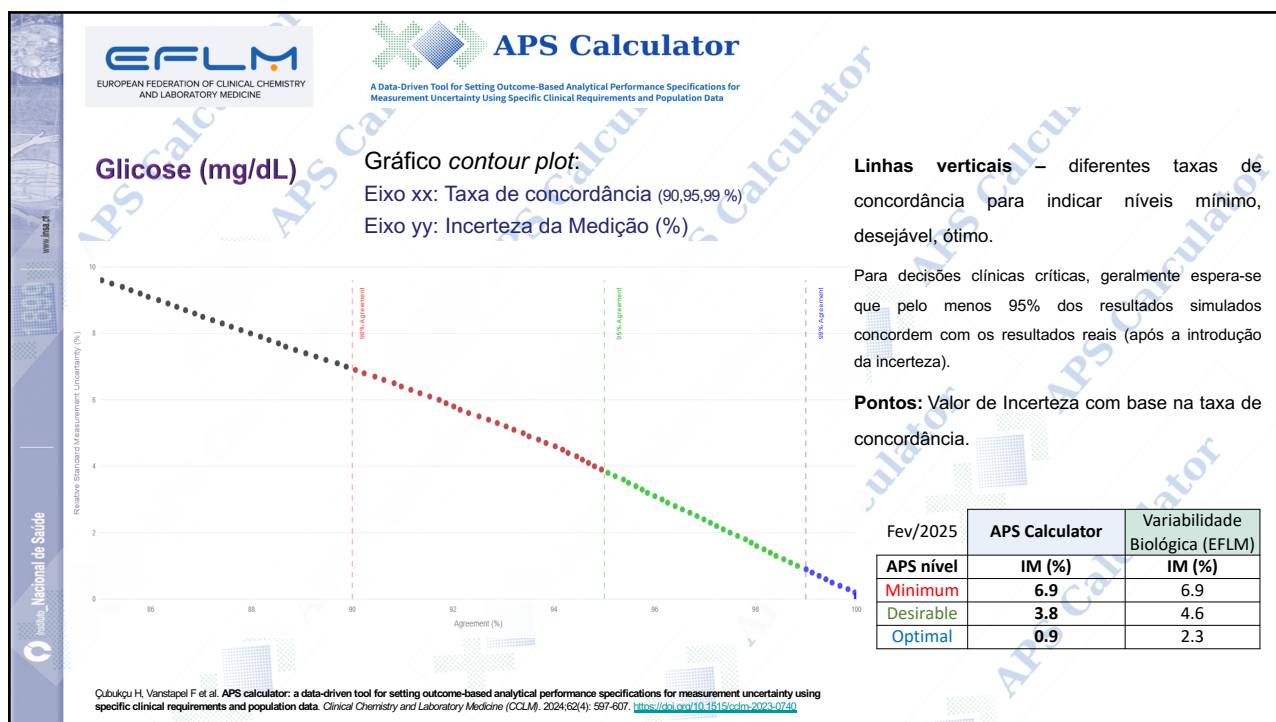
A simulação do impacto da IM nos resultados é realizada em 3 etapas:

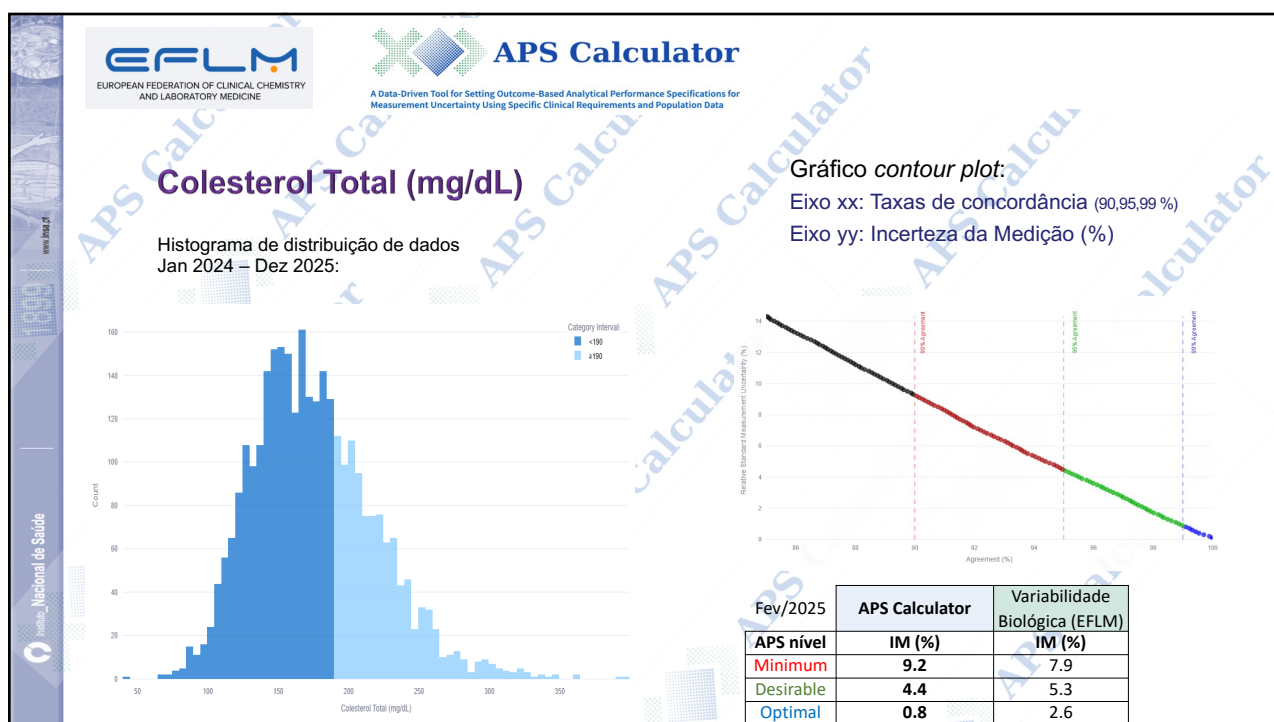
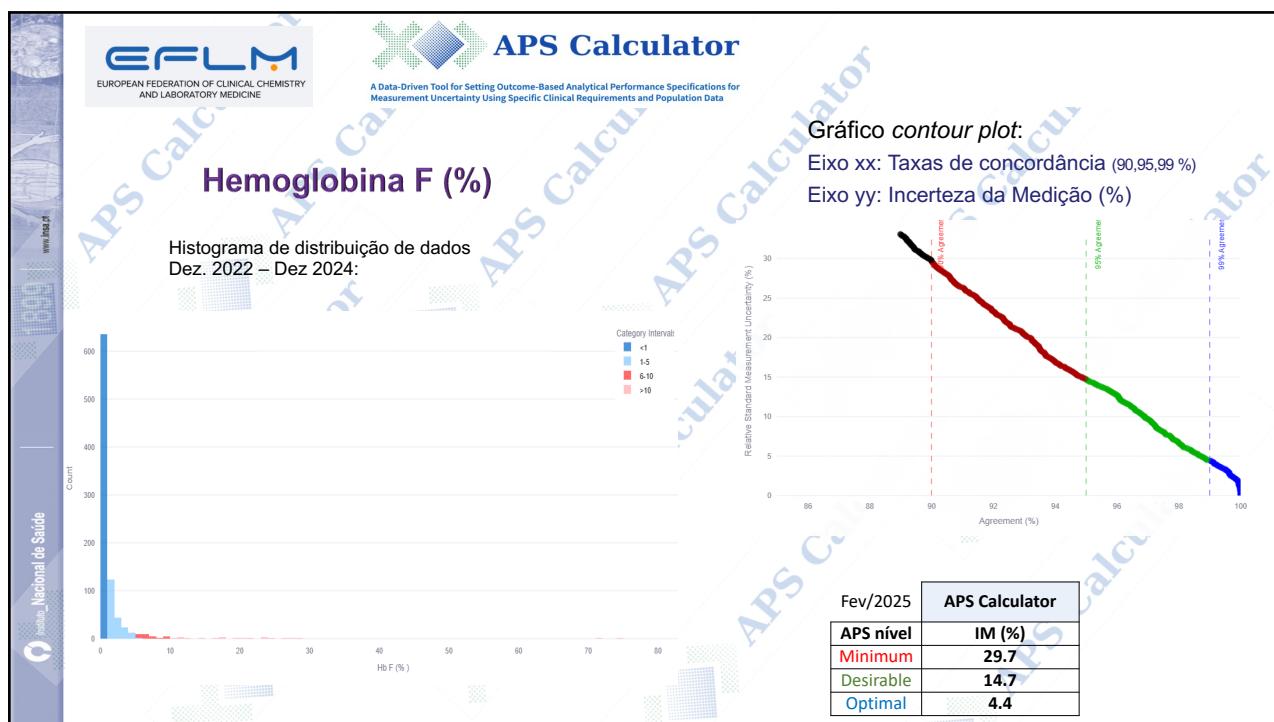
- Categorização dos resultados originais (ResultO):** os valores originais são classificados de acordo com os limites clínicos inseridos. Representa a 'verdade' clínica assumida.
- Simulação dos resultados medidos (ResultM):** Utilizada uma fórmula de Boyd e Bruns modificada, cada valor original é alterado por um fator aleatório e pela introdução da incerteza. Esta etapa é repetida para 331 valores de u_{rel} (de 0 a 33,1% com intervalos de 0,1%). Cada simulação é repetida dez vezes para garantir reprodutibilidade.
- Recategorização e avaliação:**
 - Após a simulação os valores ResultM são recategorizados segundo os mesmos limites clínicos e calcula-se a taxa de concordância entre os ResultO e os ResultM.
 - São gerados gráficos *contour plot* que exibem visualmente a relação entre as taxas de concordância e os diferentes valores da u_{rel} , permitindo avaliar o impacto da incerteza da medição nos resultados clínicos.

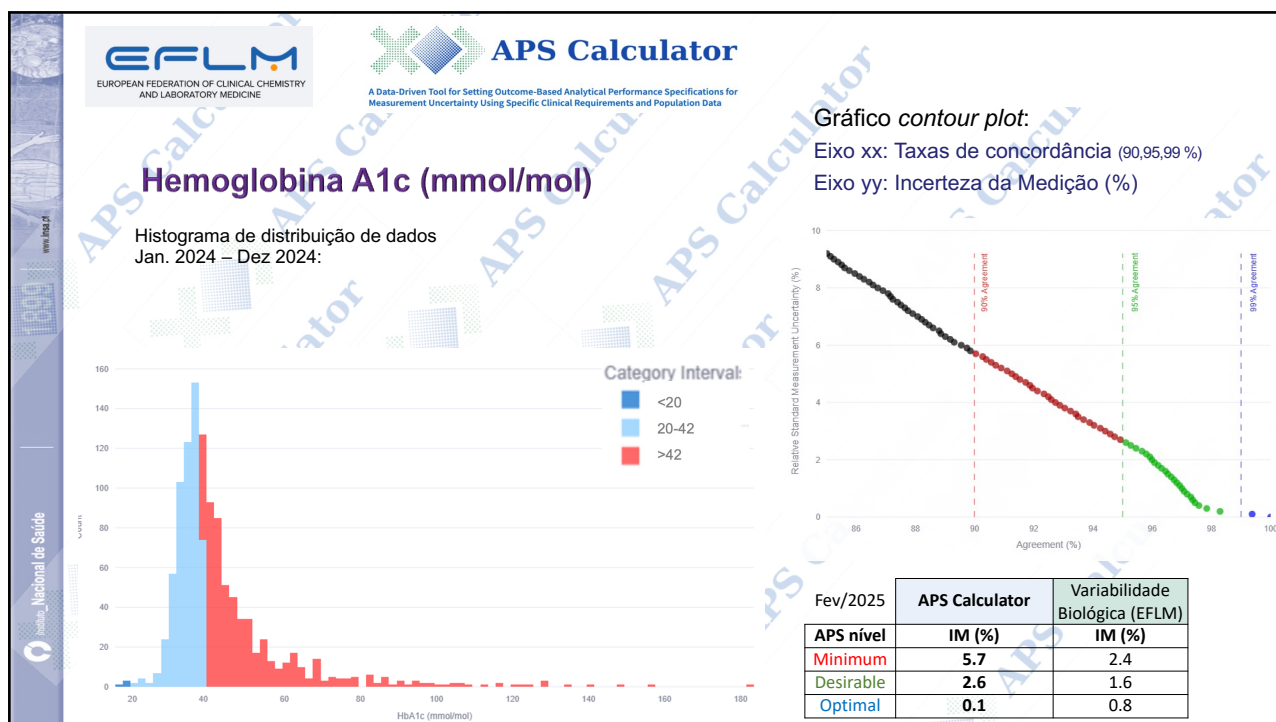


APS Calculator

A Data-Driven Tool for Setting Outcome-Based Analytical Performance Specifications for Measurement Uncertainty Using Specific Clinical Requirements and Population Data







EFLM
EUROPEAN FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTRY
AND LABORATORY MEDICINE

APS Calculator
A Data-Driven Tool for Setting Outcome-Based Analytical Performance Specifications for
Measurement Uncertainty Using Specific Clinical Requirements and Population Data

Resumindo:

As especificações calculadas para a Incerteza da Medição dependem de uma combinação de:

- Distribuição dos valores da população (Proximidade do limite de decisão)
- Limites de decisão
- Taxa de concordância desejada (ex: 95%)

Vantagens:

- Ajuda os profissionais do laboratório a entender o impacto da IM nos resultados clínicos e a definir as APS desejadas
- Permite a personalização, já que podem definir os seus próprios limites e parâmetros, ajustados à realidade da sua população (Limites de decisão, Taxa de concordância desejada)
- APS adaptadas e adequadas à finalidade, conforme especificado na ISO NP 15189:2024

Limitações...

- Foca-se apenas na fase analítica (tal como a IM)
- Número baixo de dados da população – APS imprecisas