

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

CAROLINE B. ULIANA

**HEMOGLOBINA GLICADA: AVALIAÇÃO DAS PRÁTICAS DE CONTROLE  
DA QUALIDADE EM LABORATÓRIOS DE ANÁLISES CLÍNICAS DE SANTA  
CATARINA**

Florianópolis  
2021

CAROLINE B. ULIANA

**HEMOGLOBINA GLICADA: AVALIAÇÃO DAS PRÁTICAS DE CONTROLE DA  
QUALIDADE EM LABORATÓRIOS DE ANÁLISES CLÍNICAS DE SANTA  
CATARINA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Universidade Federal de Santa Catarina, como parte  
das exigências para conclusão do Curso de  
Graduação em Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Flávia Martinello

Florianópolis  
2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Uliana, Caroline Branco  
Hemoglobina Glicada : avaliação das práticas de controle  
da qualidade em laboratórios de análises clínicas de Santa  
Catarina / Caroline Branco Uliana ; orientadora, Flávia  
Martinello, 2021.  
30 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências  
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Controle de Qualidade. 3. Hemoglobina A  
Glicada. 4. Gestão da Qualidade. 5. Diabetes mellitus Tipo  
2. I. Martinello, Flávia. II. Universidade Federal de  
Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

CAROLINE B. ULIANA

**HEMOGLOBINA GLICADA: AVALIAÇÃO DAS PRÁTICAS DE CONTROLE DA  
QUALIDADE EM LABORATÓRIOS DE ANÁLISES CLÍNICAS DE SANTA  
CATARINA**

Este Trabalho de Conclusão de Curso, no formato de artigo científico, foi julgado adequado para obtenção do título de Farmacêutico e aprovado em sua forma final pela Coordenadoria do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 11 de maio de 2021.

**Membros da Banca Examinadora:**

**Prof. Dra. Flávia Martinello**

Orientadora

Departamento de Análises Clínicas

Universidade Federal de Santa Catarina

**Prof. Dr. Roberto Ferreira de Melo**

Departamento de Análises Clínicas

Universidade Federal de Santa Catarina

**Prof. Dra. Beatriz Garcia Mendes Borba**

Departamento de Análises Clínicas

Universidade Federal de Santa Catarina

Este trabalho de conclusão de curso foi apresentado no formato de manuscrito para submissão no Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial e, portanto, segue as normas de formatação da revista abaixo.

## INSTRUÇÕES AOS AUTORES

O Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial (JBPML), continuação do Jornal Brasileiro de Patologia, de periodicidade contínua, é o órgão oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). É indexado no Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), no Periodica e no Chemical Abstracts, além de ser integrante da base de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO). Destina-se à publicação de trabalhos científicos que contribuam para o desenvolvimento da área de Medicina Laboratorial e aceita as seguintes categorias: artigos originais, de revisão, relatos de caso, comunicações breves e cartas aos editores. Os trabalhos podem ser submetidos nos idiomas português, inglês ou espanhol, mas o texto completo será publicado em inglês e português, com resumo em português e espanhol.

## TAXA DE PUBLICAÇÃO

O JBPML tem mais de 71 anos de história. Desde 1950, com pausas mínimas na publicação, a revista se compromete a publicar artigos de excelência na área médica diagnóstica. Para que possamos dar continuidade ao trabalho que temos executado com tanta dedicação, a partir de 2021, passaremos a cobrar uma taxa de publicação dos artigos no valor de R\$ 500,00 (quinhentos reais). O processo será realizado por meio do Contrato de Licença de Uso Oneroso de Obra – enviado ao autor após a aprovação final do artigo –, juntamente com as instruções para pagamento da taxa de publicação.

## ANÁLISE DOS TRABALHOS

O manuscrito recebido será enviado para, pelo menos, dois avaliadores independentes, pares científicos, de renome e com conhecimento específico na área contemplada pelo artigo. Após análise pelos avaliadores, o editor-chefe do JBPML entrará em contato com o autor principal comunicando os passos a serem seguidos na aceitação do trabalho para publicação ou sua eventual rejeição.

## ÉTICA

Estudos realizados com seres humanos, incluindo órgãos e/ou tecidos isoladamente, bem como prontuários clínicos ou resultados de exames clínicos, deverão estar de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Quando pertinente, o trabalho enviado deverá ser acompanhado de cópia do comprovante de aprovação por um Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (exceto dados de domínio público).

Nos trabalhos experimentais envolvendo animais, devem ser respeitados os princípios éticos de experimentação animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e as normas estabelecidas no Guide for Care and Use of Laboratory Animals (Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Sciences, National Research Council, Washington, D.C., 1996).

As drogas e substâncias químicas eventualmente utilizadas na realização do trabalho devem ser identificadas com precisão.

Não devem ser utilizados nomes ou iniciais do paciente nem informados nomes comerciais, de empresas e/ou registros de hospitais.

## RESPONSABILIDADE DA AUTORIA E CONFLITO DE INTERESSES

De acordo com as diretrizes elaboradas pelo International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), atualizada em 2013, a autoria deve ser validada para: a) concepção e projeto do trabalho ou aquisição, análise e interpretação dos dados; b) redação inicial do artigo ou revisão crítica do seu conteúdo; c) aprovação final da versão para publicação; d) responsabilidade para todos os aspectos do trabalho, garantindo que questões relacionadas com acurácia ou integridade de qualquer parte do trabalho sejam adequadamente investigadas e analisadas. Todos os autores listados no artigo devem preencher os quatro critérios de validação de autoria para serem designados como tal. Os participantes do trabalho que não preencherem os quatro critérios devem ser incluídos na seção de Agradecimentos (Acknowledgements). O autor principal deve especificar a contribuição de cada um nas diferentes etapas do estudo.

Do mesmo modo, o autor principal deve declarar ou negar a existência de possíveis conflitos de interesse. Caso exista algum conflito, ele deve ser especificado como nota no final do artigo.

## TITULAÇÃO

O nome dos autores deverá ser referido da seguinte forma: primeiro nome e último sobrenome serão grafados por extenso e nomes intermediários serão abreviados. Acrescentar após o nome de cada autor seu respectivo ORCID. Deve-se inserir nos créditos apenas a Instituição onde cada autor atua. O nome da instituição será grafado em português ou no idioma do país sede da instituição, relacionado por número ao nome dos autores correspondentes.

## RESUMOS E UNITERMOS

Independentemente do idioma no qual o trabalho foi escrito, devem constar dois resumos: um em português (Resumo) e outro em inglês (Abstract). Os resumos devem identificar os objetivos, os procedimentos e as conclusões do trabalho (máximo de 250 palavras para artigos originais e artigos de revisão; e máximo de 100 palavras para relatos de caso e comunicações breves).

Os unitermos, palavras que representam o assunto tratado no trabalho, devem ser em número de três a seis, utilizando o vocabulário controlado Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da BIREME, acrescidos de outros termos, quando necessário. Devem ser apresentados em português e inglês.

## AGRADECIMENTOS

Devem ser breves, diretos e dirigidos apenas à pessoa ou à instituição que contribuiu substancialmente para a elaboração do trabalho. Devem ser incluídos após as conclusões e antes das referências bibliográficas.

## ESTRUTURA DO TEXTO

### Artigos originais

São contribuições destinadas a divulgar resultados de pesquisa original, inédita, que possam ser replicados ou generalizados. Os artigos podem conter até 4 mil palavras. A sua estrutura formal deve seguir o esquema de apresentação do texto para esse tipo de artigo: Introdução, Objetivos, Material e Método, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências.

O uso de subtítulos é recomendado, particularmente na Discussão. Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser claramente apontadas. Sugere-se o detalhamento do tópico Material e Método. Para esses artigos, exige-se a apresentação de resumos estruturados em português e inglês, com cabeçalhos obedecendo à apresentação formal do artigo: Introdução, Objetivos, Material e Método, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências. O Abstract (resumo em inglês) deve ser precedido pelo título em inglês. As referências devem aparecer no final do texto, obedecendo às normas especificadas a seguir.

### Comunicações breves

São relatos curtos que devem apresentar: 1) dados de estudos preliminares com achados sugestivos que garantam uma investigação mais definitiva; 2) estudos de replicação; e 3) estudos negativos de tópicos importantes. Esses artigos devem ter até 1.500 palavras, incluir resumo não estruturado e, no máximo, uma tabela ou figura, além das referências.

### Arte na ciência

Nesta seção, serão aceitas manifestações artísticas relacionadas com a ciência e documentações científicas que possam ser consideradas como arte. Incluem-se, mas não esgotam as possibilidades, textos literários, poemas, fotografias, quadros e figuras.

## Artigos de revisão

Serão aceitos apenas mediante convite.

Avaliações críticas sistematizadas da literatura sobre determinado assunto, devem incluir conclusões e ter até 5 mil palavras. A organização do texto, com exceção de Introdução, Discussão e Conclusão, fica a critério do autor. Para esses artigos, exige-se um resumo estruturado no idioma do texto e outro em inglês. Uma lista extensa de referências bibliográficas deve aparecer no final do texto.

## Artigos de atualização

São trabalhos descritivos e interpretativos com base na literatura recente sobre a situação global em que se encontra determinado assunto. Devem conter até 3 mil palavras. A estrutura do texto fica a critério do autor, mas deve haver um resumo não estruturado no idioma do texto e outro em inglês, além de referências bibliográficas.

## Relatos de caso

São trabalhos de observações clinicolaboratoriais originais, acompanhados de análise e discussão. Devem conter até 1.500 palavras. A estrutura deve apresentar, no mínimo, os seguintes tópicos: Introdução, Relato(s) dos(s) caso(s) e Discussão. Incluir um resumo não estruturado no idioma do texto e outro em inglês.

## Cartas aos editores

Inclui cartas que visam a discutir artigos recentes publicados na revista ou a relatar pesquisas originais ou achados científicos significativos. Cartas breves, com no máximo 500 palavras (incluindo referências, sem tabelas ou figuras), serão consideradas se estiver explícita a frase "para publicação".

## REFERÊNCIAS

As referências bibliográficas devem aparecer no final do artigo, e ser numeradas sucessivamente pela ordem em que são mencionadas pela primeira vez no texto. Devem seguir as normas do Estilo Vancouver. (links para pesquisa: 1. <https://usp.br/sddarquivos/arquivos/vancouver.pdf>, 2. <http://www.abenmt.org.br/VancouverNormas-2017.pdf>, 3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>). Os títulos dos periódicos deverão ser referidos na forma abreviada de acordo com o Index Medicus (List of Journals Indexed in



Index Medicus). Se a lista de referências não seguir a norma adotada, os trabalhos serão imediatamente rejeitados, sem revisão de conteúdo.

Os autores devem certificar-se de que as referências citadas no texto constam da lista de referências com datas exatas e nomes de autores corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados, quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas; apenas mencionados no texto ou em nota de rodapé. A lista de referências deve seguir o estilo dos exemplos abaixo.

Exemplos:

Artigos de periódicos (um só autor)

Fry PH. O significado da anemia falciforme no contexto da 'política racial' do governo brasileiro 1995-2004. *Hist Cienc Saude Manguinhos*. 2005; 12: 347-70. PubMed PMID: 16353330.

Artigos de periódicos (até seis autores)

Barbosa AJA, Queiroz DM, Mendes EN, Rocha GA, Lima GF Jr, Oliveira CA. Immunocytochemical identification of *Campylobacter pylori* in gastritis and correlation with culture. *Arch Pathol Lab Med*. 1988 May; 112(5): 523-5. PubMed PMID: 3282485.

Artigos de periódicos (mais de seis autores)

Rocha GA, Queiroz DM, Mendes EN, et al. Indirect immunofluorescence determination of the frequency of anti-H. pylori antibodies in Brazilian blood donors. *Braz J Med Biol Res*. 1992; 25(7): 683-9. PubMed PMID: 1342599.

Artigo de periódico on-line

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan; 27(1): 34-7. Disponível em: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>.

Livros no todo (dois autores)

Eyre HJ, Lange DP. *Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery*. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; 2002.

Capítulos ou parte de livro editado por outro autor

Mendenhall WM. Treatment of head and neck cancer. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 729-80.

Parte de livro em meio eletrônico

São Paulo (Estado). Secretaria do Meio Ambiente. *Tratados e organizações ambientais em matéria de meio ambiente*. In: São Paulo (Estado). *Entendendo o meio ambiente*. São Paulo; 1999. v. 1. Disponível em: <http://www.bdt.org/sma/entendendo/atual/htm>.

#### Evento em meio eletrônico

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editores. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

#### Tese ou dissertação

Silva MAL. Estudo da identificação de haplótipos e a relação com as manifestações clínicas em pacientes com doença falciforme. 2008. [dissertação]. Programa de pós-graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.

#### Citações no texto

Devem ser identificadas por algarismos arábicos (números-índice). Podem também ser acrescentados o nome do autor e o ano. As referências com mais de um autor devem conter o sobrenome do autor seguido da expressão et al., como, por exemplo, Higashi et al.

## TABELAS E FIGURAS

As tabelas deverão ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos e encabeçadas por seu título, recomendando-se a não repetição dos mesmos dados em gráficos. Na montagem das tabelas, seguir as normas de apresentação tabular estabelecidas pelo Conselho Nacional de Estatística e publicadas pela Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 1993).

As ilustrações (gráficos, fotografias, desenhos etc.) deverão ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos e citadas como figuras. Devem ser suficientemente claras para permitir sua produção. Os gráficos deverão vir preparados em programa processador de gráficos. Deverão ser indicados os locais aproximados no texto onde as ilustrações serão intercaladas como figuras.

O SGP aceita a importação de tabelas, imagens e gráficos em arquivo eletrônico nos seguintes formatos: jpg, gif, psd, tif e png.

## ABREVIACÕES E NOMES DE MEDICAMENTOS

As abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização. Empregar o nome genérico de medicamentos e indicar a fonte de componentes não disponíveis para prescrição.

As unidades de medida, inclusive suas abreviaturas, devem ser expressas no sistema métrico decimal e, quando o autor assim o desejar, também no Sistema Internacional (SI) entre parênteses.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a **Deus**.

Agradeço à minha mãe **Cilene**, pelo amor e apoio incondicionais, por sempre acreditar em mim e me incentivar a seguir em frente.

À minha irmã **Greice**, pelo carinho e apoio em todos os momentos da minha vida, e que foram cruciais para a realização deste trabalho. Obrigada por sempre acreditar em mim.

Ao meu pai **Alvaro**, pelo apoio ao longo da minha graduação.

À minha orientadora, **Profa. Dra. Flávia Martinello**, pela disponibilidade e aceite em orientar o meu Trabalho de Conclusão de Curso, pelo conhecimento transmitido, confiança e incentivo fornecidos para a condução deste trabalho. Agradeço pela paciência, por sempre estar presente, carinho e atenção dedicados durante todo o período de execução do trabalho.

Aos professores **Roberto, Beatriz e Alex** pelo aceite em compor a banca avaliadora do meu Trabalho de Conclusão de Curso. Agradeço aos professores **Roberto e Edson** pela valiosa contribuição para a elaboração do projeto deste trabalho.

Aos meus amigos, pelos conhecimentos compartilhados e pelo apoio emocional em muitos momentos, durante toda a graduação, mas principalmente durante a realização deste trabalho.

À **Universidade Federal de Santa Catarina**, pelo ensino público de qualidade.

Aos laboratórios, pelo tempo dedicado à participação na pesquisa e valiosa contribuição para a realização deste trabalho. Meus sinceros agradecimentos.

## **Hemoglobina Glicada: avaliação das práticas de controle da qualidade em laboratórios de análises clínicas de Santa Catarina**

Caroline B. Uliana<sup>1</sup> ORCID: 0000-0001-6574-3962

Flávia Martinello<sup>2</sup> ORCID: 0000-0002-6073-3404

<sup>1</sup>Autor correspondente. Curso de graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina

<sup>2</sup>Professora do Departamento de Análises Clínicas, Universidade Federal de Santa Catarina

## RESUMO

A hemoglobina glicada (HbA1c) é um exame utilizado tanto no diagnóstico quanto no monitoramento do diabetes *mellitus*, exigindo precisão e exatidão dos resultados laboratoriais. Apesar da regulação brasileira definir regras gerais, os laboratórios têm flexibilidade na condução das práticas de controle da qualidade (CQ) de exames. Nesse contexto, o objetivo do estudo foi avaliar os procedimentos adotados pelos laboratórios clínicos catarinenses para garantir a qualidade do exame de HbA1c. Como ferramenta de pesquisa, um questionário adaptado composto por 36 perguntas foi utilizado para avaliar as práticas de CQ e o desempenho analítico de laboratórios que realizam o exame de HbA1c no estado. Entre as diferenças nos procedimentos de CQ adotados, destacamos o número e o nível das amostras controle, a forma de seleção e as regras de interpretação dos resultados de Controle Interno da Qualidade (CIQ), o registro das causas de erros e das ações corretivas, a gestão dos dados de CQ e o desempenho analítico. Os limites aceitáveis e o uso de média e desvio padrão fixos, mas não próprios, para o CIQ, as principais causas de erros e ações corretivas no CQ foram características semelhantes entre os laboratórios pesquisados. Mesmo com a adesão a padrões de qualidade, os resultados demonstraram que as práticas para CQ do exame de HbA1c não são sistematizadas. A reduzida adesão a abordagens mais recentes para seleção de regras de controle e a falta de registros das causas de rejeição e ações corretivas apontam para a manutenção das práticas de CQ estabelecidas há décadas.

**Palavras-chave:** Controle de Qualidade. Diabetes *mellitus* Tipo 2. Gestão da Qualidade. Hemoglobina A Glicada. Laboratórios.

## **Glycated Hemoglobin: evaluation of quality control practices in clinical laboratories of Santa Catarina**

### **ABSTRACT**

Glycated hemoglobin (HbA1c) is a test used for diabetes *mellitus* diagnosis and monitoring and requires precision and accuracy of laboratory results. Despite the Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA) defining general rules, the laboratories have flexibility in conducting quality control (QC) practices of the tests. In this context, the study aimed to evaluate the procedures adopted by the clinical laboratories of Santa Catarina to ensure the quality of the HbA1c test. As a research tool, an adapted questionnaire composed of 36 questions was used to evaluate the QC practices and the analytical performance of laboratories that perform the HbA1c test in the state. Among the differences in the QC procedures adopted, we highlight the number and level of control, the way of selection and the rules used for the interpretation of Internal Quality Control (IQC) results, the recording of the laboratory errors and corrective actions, the management of QC data and analytical performance. The acceptable limits and the use of fixed mean and standard deviation, instead of their own values for IQC, as well as the main causes of errors and corrective actions in QC were similar characteristics among the researched laboratories. Even with adherence to quality standards by most of the labs, the results showed that the QC practices of the HbA1c test are not systematized. The reduced adherence to recent approaches of control rules selection and the lack of records of the causes of rejection and corrective actions pointed at maintaining common QC practices established for decades.

**Keywords:** Diabetes Mellitus, Type 2. Glycated Hemoglobin A. Quality Control. Quality Management. Laboratories.

## INTRODUÇÃO

A relevância do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) no cenário de saúde pública atual é incontestável. Com prevalência global prevista para dobrar até 2030, a doença afeta mais de 300 milhões de pessoas no mundo e exige diagnóstico precoce e monitoramento constante para prevenir e reduzir complicações associadas ao diabetes, o que pode ser realizado através da análise da concentração de hemoglobina glicada (HbA1c).<sup>1</sup>

Ao refletir a média glicêmica das últimas 8 a 12 semanas, a hemoglobina glicada apresenta-se como marcador vantajoso na clínica e é utilizada como estratégia para avaliação do controle do diabetes juntamente ao auto monitoramento da glicemia capilar.<sup>2,3</sup> A manutenção de valores adequados de HbA1c demonstra o controle do diabetes por meio da terapia medicamentosa ou não-medicamentosa.

Em 2011, o uso da hemoglobina glicada como método de diagnóstico para diabetes *mellitus* tipo 2 foi aprovado pela Organização Mundial da Saúde (OMS).<sup>4</sup> Fatores como maior estabilidade pré-analítica e menor variação biológica da HbA1c tornam este parâmetro mais preciso do que a glicemia de jejum.<sup>5</sup> Ao mesmo tempo, a especificação da qualidade analítica mais rigorosa exige um controle igualmente rígido dos exames realizados.<sup>5</sup>

O desempenho analítico da hemoglobina glicada impacta diretamente na conduta com o paciente. O resultado laboratorial deve diagnosticar corretamente uma doença e/ou servir de monitoramento, direcionando o médico de forma segura e confiável para a decisão clínica. Para que isso seja possível, é importante que o analista esteja atento a todos os fatores que possam interferir nas análises realizadas, visando a garantia da qualidade dos resultados.<sup>6</sup>

Para o exame de hemoglobina glicada, o Colégio Americano de Patologistas (CAP) e o *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) definiram, como especificação da qualidade, o erro total máximo aceitável de 6,0%.<sup>7</sup> Além do erro total aceitável estabelecido, foi sugerido que a incerteza da medida também seja utilizada como especificação da qualidade e ainda incluída no laudo laboratorial, para que o médico possa avaliar a confiança do exame e as limitações existentes para a intervenção necessária junto ao paciente.<sup>8</sup>

Os métodos padronizados pelo NGSP para quantificação da HbA1c são a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC, em inglês) por troca iônica, cromatografia por afinidade ao boronato, imunoensaio, método enzimático e eletroforese capilar.<sup>9</sup> A avaliação da performance dos instrumentos e equipamentos laboratoriais utilizados na análise da HbA1c por meio de verificações, calibrações e registros das manutenções preventivas e corretivas é imprescindível para garantir a precisão e exatidão da medida e a confiabilidade dos resultados.

Além disso, a avaliação da performance analítica é baseada na medida da imprecisão e do viés do método, que são monitorados por meio das práticas de controle da qualidade de cada laboratório, através do coeficiente de variação (CV) e por ensaios de proficiência ou comparação com métodos de referência.<sup>6</sup>

Para Oliveira e Mendes<sup>10</sup> (2011), o ensaio de proficiência e o controle interno da qualidade atuam de forma complementar, tendo como propósito principal a identificação de possíveis erros analíticos – aleatório e sistemático. Enquanto o controle interno é conduzido pelo próprio laboratório, em múltiplos níveis de concentração e de forma frequente, o ensaio

de proficiência é promovido por uma terceira parte, possibilitando comparações interlaboratoriais, porém, com menor frequência.<sup>10</sup>

Apesar de a regulação brasileira definir regras gerais, os laboratórios têm flexibilidade na condução dos procedimentos para controle da qualidade (CQ) de exames laboratoriais.<sup>11</sup> Mesmo que bem estabelecidas, estas práticas de CQ podem variar consideravelmente entre os laboratórios.<sup>12</sup> Nesse contexto, pouco é divulgado sobre as estratégias de CQ utilizadas por laboratórios de análises clínicas e, mais importante, sobre o desempenho analítico.

## OBJETIVO

Considerando a importância clínica do desempenho analítico do analito para o diagnóstico e monitoramento do diabetes *mellitus* tipo 2, o objetivo do estudo foi avaliar as práticas de CQ do exame de HbA1c em laboratórios de análises clínicas de Santa Catarina (SC), incluindo os erros mais comuns. A hipótese desse estudo é que laboratórios similares em uma mesma região tenham abordagens semelhantes para CQ dos exames de HbA1c.

## MATERIAL E MÉTODO

Esta pesquisa obedeceu às normas das Resoluções 466/12 e 510/16 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos com o CAAE: 29497120.8.0000.0121.

Os laboratórios de análises clínicas de SC cadastrados no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) e classificados como Unidade de Apoio Diagnóstico e Terapia (SADT isolado) foram contatados, através de telefone ou e-mail, e convidados a participar do estudo.<sup>13</sup> Foram incluídos na pesquisa os laboratórios que realizam internamente o exame de hemoglobina glicada, que aceitaram participar do estudo e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e o Termo de Anuência. Os laboratórios de análises clínicas que terceirizam o exame foram excluídos da pesquisa.

Como ferramenta de pesquisa foi utilizado um questionário adaptado de Krishnan et al.<sup>14</sup> (1999). O questionário, composto por 36 perguntas organizadas em 4 grupos, foi aplicado de forma *online* utilizando a plataforma Formulários Google (Tabela 1).

Para o cálculo do erro (viés; %) de cada laboratório foram considerados o resultado individual do laboratório e resultado médio do grupo de participantes na última rodada do ensaio de proficiência. Para o cálculo do erro total (%) foram utilizados o CV médio de cada laboratório e o erro calculado como descrito anteriormente, considerando o nível de confiança de 90%. Para avaliação do desempenho analítico, as especificações da qualidade mínima, desejável e ótima foram calculadas considerando a variação biológica para HbA1c intraindividual de 1,17% e interindividual de 5,58%,<sup>15</sup> conforme descrito por Ricós et al. (2000).<sup>16</sup>



## RESULTADOS

### ASPECTOS GERAIS DOS LABORATÓRIOS

A plataforma do CNES não fornece informações de contato de alguns laboratórios ou as mesmas estão desatualizadas ou as unidades foram encerradas. Ainda, quando se tratava de rede de laboratórios, a matriz foi a primeira unidade contatada, a partir da qual foram obtidas informações a respeito da realização do exame de HbA1c nas demais unidades.

Entre os 395 laboratórios de análises clínicas contatados, 32 (8,1%) estavam aptos a participar do estudo, ou seja, realizam o exame de hemoglobina glicada, e desses apenas 9 (28,1%) responderam ao questionário. A maioria dos laboratórios (59,4%, 19) ignorou o e-mail enviado, mesmo após contato por telefone, e outros quatro (12,5%) se recusaram a participar do estudo.

Em SC, o exame de HbA1c é realizado principalmente por três laboratórios de apoio externos ao estado, localizados nos estados de Minas Gerais, Paraná e São Paulo. Dos laboratórios contatados, 168 (42,5%) terceirizam o exame para o laboratório 1, 87 (22%) para o laboratório 2, 71 (18%) para o laboratório 3, 5 (1,3%) para outros laboratórios do estado de SC e 140 (35,4%) não informaram. 76 (19,2%) laboratórios relataram que terceirizam o exame de HbA1c para mais de um laboratório de apoio. Considerando a expressiva responsabilidade por resultados de exames de HbA1c do estado de SC, os três laboratórios de apoio externos foram contatados por e-mail e convidados a participar do estudo. No entanto, o contato foi exitoso com dois, e somente um respondeu ao questionário. Assim, os resultados deste estudo são representativos de 10 laboratórios participantes da pesquisa (Tabela 1).

Os laboratórios de análises clínicas participantes representam as regiões norte (30%, três), sul (10%, um), oeste (10%, um), vale do Itajaí (20%, dois) e grande Florianópolis (20%, dois), no estado de SC, além de um de fora do estado de estudo (10%).

**Tabela 1** – Ferramenta de Pesquisa e respostas ao questionário para avaliação das práticas de controle da qualidade de hemoglobina glicada em laboratórios de análises clínicas de Santa Catarina.

<b>A) Aspectos Gerais do Laboratório</b>		
<b>Questão 1.</b> Município		
<i>A pesquisa contou com laboratórios representantes de 5 das 6 regiões do estado de Santa Catarina.</i>		
<b>Questão 2.</b> Natureza da instituição		
Pública (1)		Privada (9)
<b>Questão 3.</b> Tipo de Laboratório		
Laboratório ambulatorial (3)	Laboratório hospitalar (1)	Laboratório ambulatorial e hospitalar (6)
<b>Questão 4.</b> O laboratório possui acreditação?		
Sim (8)		Não (2)
<b>Questão 5.</b> O laboratório possui um Sistema de Gestão da Qualidade Implantado?		
Sim (10)		Não (0)
<b>Questão 6.</b> Há um profissional responsável pela Gestão da Qualidade?		
Sim (9)	Não (0)	Não se aplica (1)
<b>B) Aspectos Gerais do Exame de Hemoglobina Glicada (HbA1c)</b>		
<b>Questão 7.</b> Número médio de análises de HbA1c realizadas por mês?		
<i>Em laboratórios catarinenses são realizados em média 1244,4 exames de HbA1c por mês (n = 9) (Tabela 2).</i>		
<b>Questão 8.</b> O laboratório realiza o exame de HbA1c diariamente ou acumula amostras para realizar as análises em dias determinados?		
Diariamente (10)		As amostras são acumuladas (0)
<b>Questão 9.</b> Qual é o método utilizado para análise da HbA1c em seu laboratório?		
Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC)		(6)
Cromatografia por afinidade ao boronato		(4)
Imunoensaio		(0)
Enzimático		(0)
Eletroforese Capilar		(0)
Outros		(1)
<i>Um dos laboratórios que realizam o exame de HbA1c por HPLC relatou também realizar por imunoturbidimetria (outros).</i>		
<b>C) Práticas de Controle Interno da Qualidade para HbA1c</b>		
<b>Questão 10.</b> O laboratório realiza o controle interno da qualidade?		
Sim (10)		Não (0)

*Continua...*

...Continuação

**Questão 11.** O laboratório realiza o controle interno da qualidade a cada vez que analisa amostras?

Sim (9)	Não (1)
------------	------------

**Questão 12.** Com que frequência a média e desvio padrão dos resultados das amostras controle são analisados?

A cada resultado	(1)
Diariamente	(6)
Semanalmente	(1)
Mensalmente	(2)
Semestralmente	(0)
Anualmente	(0)
Não são analisados	(0)

**Questão 13.** Quantos resultados de amostra controle são usados para análise da média e desvio padrão?

20 (9)	30 (0)	O máximo possível (1)	Não sei (0)
-----------	-----------	--------------------------	----------------

**Questão 14.** Quais são os níveis de concentração dos controles utilizados para o CIQ de HbA1c?

Alto (8)	Normal (7)	Baixo (4)	Não sei (0)
-------------	---------------	--------------	----------------

*Resultado apresentado na Tabela 2.*

**Questão 15.** Na preparação dos gráficos de controle da qualidade, são utilizados valores de média e desvio padrão fixos?

Sim (9)	Não (1)
------------	------------

**Questão 16.** A média e desvio padrão são calculados a partir do período anterior?

Sim (6)	Não (4)
------------	------------

**Questão 17.** Em seu laboratório, o resultado de uma amostra controle é excluído quando, em relação à média, se apresenta?

> 2 DP (8)	> 3 DP (2)	> 4 DP (0)	Outros (0)
---------------	---------------	---------------	---------------

**Questão 18.** Os resultados de amostra controle excluídos são computados no cálculo de média e desvio padrão?

Sim (7)	Não (3)
------------	------------

**Questão 19.** Qual o coeficiente de variação analítico do seu laboratório para HbA1c?

**19.1.** Utilizando nível baixo para controle de HbA1c? Em média  $2,8 \pm 1,2\%$  (n = 5)

**19.2.** Utilizando nível normal para controle de HbA1c? Em média  $2,8 \pm 1,3\%$  (n = 6)

**19.3.** Utilizando nível alto para controle de HbA1c? Em média  $5,9 \pm 7,9\%$  (n = 8)

*Os resultados individuais de cada laboratório estão expressos na Tabela 3.*

**Questão 20.** O laboratório utiliza algum programa para gestão do controle da qualidade?

Sim (7)	Não (3)
------------	------------

*Continua...*

...Continuação

**Questão 21.** Se sim, as informações do controle da qualidade do exame de HbA1c são adicionadas no programa de forma manual ou há uma interface entre o programa e o equipamento utilizado para as análises?

Manualmente	Interfaceado	Parte interfaceado e parte manualmente	Não utilizo	Não responderam
(2)	(5)	(0)	(2)	(1)

**Questão 22.** Como os resultados do controle da qualidade são plotados nos gráficos de controle?

Manualmente	Automaticamente
(3)	(7)

**Questão 23.** O laboratório utiliza regras estatísticas de controle (regras de Westgard, por exemplo) para o controle interno da qualidade da HbA1c?

Sim, regras de Westgard	Sim, regras próprias	Não
(8)	(0)	(2)

**Questão 24.** Se sim, quais regras são utilizadas para detectar erros aleatórios?

1 <sub>2s</sub> como regra de rejeição	1 <sub>3s</sub>	R <sub>4s</sub>	Não utilizo	Outras
(5)	(3)	(1)	(2)	(1)

**Questão 25.** Quais regras são utilizadas para detectar erros sistemáticos?

2 <sub>2s</sub>	4 <sub>1s</sub>	10 <sub>x</sub>	Não utilizo	Outras
(6)	(3)	(4)	(3)	(0)

**Questão 26.** Como foram definidas as regras?

Usa as regras descritas na literatura	Seleciona as regras de acordo com o desempenho analítico prévio do laboratório
(6)	(4)

**Questão 27.** As causas de rejeição de resultados de amostras controle são registradas?

Sim	Não
(6)	(4)

**Questão 28.** As ações corretivas adotadas nos casos de rejeição de resultados de amostra controle são registradas?

Sim	Não
(7)	(3)

**Questão 29.** No caso de erros aleatórios, quais são as ações corretivas mais adotadas no seu laboratório? Utilize uma escala de 1 a 5, atribuindo 1 para ações corretivas nunca adotadas e 5 para as frequentemente adotadas.

*O ranking médio das ações corretivas mais adotadas entre os laboratórios pesquisados para erros aleatórios está apresentado na Tabela 4.*

**Questão 30.** No caso de erros sistemáticos, quais são as ações corretivas mais adotadas no seu laboratório? Utilize uma escala de 1 a 5, atribuindo 1 para ações corretivas nunca adotadas e 5 para as frequentemente adotadas.

*O ranking médio indicando as ações corretivas mais adotadas entre os laboratórios pesquisados para erros sistemáticos está apresentado na Tabela 4.*

**Questão 31.** Quais as principais causas de erro no seu laboratório? Utilize uma escala de 1 a 5, atribuindo 1 para falhas que nunca ocorreram no seu laboratório e 5 para falhas que ocorrem frequentemente.

*O ranking médio indicando as principais causas de erro entre os laboratórios pesquisados está apresentado na Tabela 5. O laboratório 10 não respondeu às questões 29, 30 e 31.*

Continua...

...Continuação

**Questão 32.** Como são armazenados os resultados de CIQ?

Forma digital  
(9)

Forma impressa  
(1)

**D) Práticas de Controle Externo da Qualidade ou Ensaio de Proficiência para HbA1c**

**Questão 33.** O laboratório realiza o controle externo da qualidade?

Sim  
(8)

Não  
(2)

**Questão 34.** O resultado da última rodada de ensaio de proficiência que o seu laboratório participou para HbA1c foi:

Bom  
(5)

Aceitável  
(2)

Inaceitável  
(0)

Não responderam  
(3)

**Questão 35.** Nesta última rodada do ensaio de proficiência, qual o resultado da média do grupo de participantes?

**Questão 36.** Qual o resultado do seu laboratório? Ou, se preferir, preencha o desvio relativo à média.

*De oito laboratórios aptos a responder às questões 34, 35 e 36, apenas sete forneceram resultados qualitativos de um ensaio de proficiência e cinco forneceram os quantitativos (Tabela 7).*

**ASPECTOS GERAIS DO EXAME DE HbA1c**

O número de análises de HbA1c realizadas mensalmente por cada laboratório foi bastante variável, visto que um laboratório serve de apoio para outros, dificultando a expressão dos resultados como média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (Tabela 2).

**Tabela 2** – Número médio de análises de HbA1c realizadas por mês.

Laboratório	Número médio de análises de HbA1c por mês
1	700
2	140.000
3	700
4	350
5	1.200
6	400
7	4.000
8	1.200
9	650
10	2.000

## PRÁTICAS DE CONTROLE INTERNO DA QUALIDADE PARA HbA1c

Os níveis de concentração das amostras controle utilizados pelos laboratórios participantes e o CV analítico da análise de HbA1c de cada laboratório estão apresentados na Tabela 3. Os laboratórios 6 e 10 não forneceram os resultados dos coeficientes de variação analítico, porém, responderam que utilizam os níveis de concentração alto/normal e alto/baixo, respectivamente.

**Tabela 3** – Coeficiente de variação analítico da análise de HbA1c entre os laboratórios participantes.

Laboratório	Coeficiente de variação analítico		
	Nível Alto	Nível Normal	Nível Baixo
1	Não utiliza	5,0 7,0 4,0	Não utiliza
2	1,2	1,8	Não utiliza
3	3,0	3,1	3,0
4	25,0	Não utiliza	2,0
5	4,02	Não utiliza	3,45
6	Não fornecido	Não fornecido	Não fornecido
7	2,0	2,0	Não utiliza
8	3,0	3,0	Não utiliza
9	1,66	1,60	1,57
10	Não fornecido	Não fornecido	Não fornecido

Quanto aos gráficos de CQ, entre os laboratórios participantes, 50% (cinco) utilizam valores de média e desvio padrão fixos e também calculam os parâmetros a partir do período anterior, 40% (quatro) utilizam somente parâmetros estatísticos fixos e apenas 10% (um) respondeu que utiliza somente parâmetros estatísticos calculados (Tabela 1).

As ações corretivas mais adotadas para erros aleatórios e sistemáticos, além das principais causas de erros entre os laboratórios pesquisados estão representadas nas Tabelas 4 e 5, respectivamente, em que 1 representa as ações corretivas/falhas nunca adotadas/que nunca ocorreram e 5 maior frequência de adoção e ocorrência.

**Tabela 4** – Ações corretivas mais adotadas para erros aleatórios e sistemáticos entre os laboratórios pesquisados.

<b>Ações corretivas para erros aleatórios</b>	<b>Ranking Médio</b>	<b>Laboratórios</b>								
		<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
Repetir a corrida	4,6	5	4	5	5	5	5	5	2	5
Substituir os controles	3,9	4	5	2	5	5	5	5	1	3
Substituir os reagentes	1,9	4	2	2	1	2	2	2	1	1
Recalibrar o equipamento	2,3	4	2	2	1	-	-	2	1	4
Outros	3,0	-	2	-	-	5	-	4	2	2
<b>Ações corretivas para erros sistemáticos</b>										
Repetir a corrida	3,3	5	2	3	2	5	3	4	1	5
Substituir os controles	3,4	4	2	3	5	5	3	4	2	3
Substituir os reagentes	3,0	4	4	5	1	2	3	5	1	2
Recalibrar o equipamento	4,3	4	4	5	5	5	5	5	2	4
Outros	2,0	-	2	-	-	-	-	-	2	-

Onde: 1 representa as ações corretivas nunca adotadas e 5 as adotadas com maior frequência. Traço representa as alternativas não assinaladas pelos laboratórios.

**Tabela 5** – Causas de erros mais frequentes entre os laboratórios pesquisados.

Causas de erros	Ranking Médio	Laboratórios								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Alinhamento impróprio de agulhas de amostra ou reagente	1,6	3	3	1	1	1	1	1	2	1
Desvio ou tendência na temperatura da câmara da incubadora	1,7	4	2	1	1	1	1	3	1	1
Temperatura/umidade inadequados na área de exame	1,2	3	1	1	1	1	1	1	1	1
Mudança de lote de reagente ou calibrador	2,2	4	3	1	1	2	1	5	1	2
Deterioração do reagente durante o uso, armazenamento ou transporte	1,4	4	2	1	1	1	1	1	1	1
Deterioração do calibrador durante o uso, armazenamento ou transporte	1,8	4	2	1	3	2	1	1	1	1
Deterioração da amostra controle durante o uso, armazenamento ou transporte	2,3	4	5	1	3	2	1	2	2	1
Manuseio incorreto da amostra controle (por exemplo, reconstituição incorreta, recongelamento ou congelamento quando não recomendado)	1,9	4	4	1	1	2	2	1	1	1
Armazenamento inadequado da amostra controle em refrigeradores do tipo <i>frostfree</i>	1,6	4	3	1	1	1	1	1	1	1
Queda de energia	1,4	4	1	2	1	1	1	1	1	1
Uso de água de grau não reagente no sistema de exames	1,3	4	1	1	1	1	1	1	1	1
Técnica do operador	1,9	4	2	1	3	2	1	2	1	1
Mudança no operador de exames	1,8	4	2	1	1	1	1	4	1	1
Carreamento de amostras	1,4	4	1	1	1	1	1	2	1	1
Obstrução da tubulação de equipamentos	1,8	4	2	1	2	1	1	2	2	1
Bolhas de ar aleatórias no sistema de pipeta de reagente ou amostra	1,9	4	2	2	2	1	1	2	2	1
Bolhas de ar no abastecimento de água	1,7	4	2	1	2	1	1	1	2	1
Posição incorreta da amostra controle dentro da corrida	2,2	4	4	1	2	1	5	1	1	1
Pipetagem dupla de amostra controle	1,4	3	1	1	2	1	1	2	1	1
Outras	2,0	-	2	-	-	-	-	-	2	-

Onde: 1 representa as causas de erros que nunca ocorreram e 5 as causas de maior frequência. Traço representa as alternativas não assinaladas pelos laboratórios.

## PRÁTICAS DE CONTROLE EXTERNO DA QUALIDADE OU ENSAIO DE PROFICIÊNCIA PARA HbA1c

As especificações da qualidade analítica do exame de HbA1c, para CV (%), erro (%) e erro total (%), calculadas de acordo com a variação biológica estão apresentados na Tabela 6.



**Tabela 6** – Especificações da qualidade para HbA1c calculadas segundo a variação biológica.

<b>Especificações da qualidade analítica</b>								
Qualidade Mínima			Qualidade Desejável			Qualidade Ótima		
<b>CV (%)</b>	<b>E (%)</b>	<b>ET (%)</b>	<b>CV (%)</b>	<b>E (%)</b>	<b>ET (%)</b>	<b>CV (%)</b>	<b>E (%)</b>	<b>ET (%)</b>
0,9	2,1	3,6	0,6	1,4	2,4	0,3	0,7	1,2

CV: coeficiente de variação; E: erro; ET: erro total.

O desvio relativo à média ou erro (%) no ensaio de proficiência e o erro total (%) foram calculados para os laboratórios que forneceram tanto os dados de CIQ quanto de CEQ (Tabela 7).

**Tabela 7** – Coeficiente de variação (CV), erro percentual no ensaio de proficiência (E), erro total (ET) calculados a partir dos dados informados pelos laboratórios e respectivo desempenho analítico (DA) de acordo com especificações da qualidade baseadas na variação biológica.

<b>Laboratório</b>	<b>CV (%)</b>	<b>Desempenho</b>	<b>E (%)</b>	<b>Desempenho</b>	<b>ET (%)</b>	<b>Desempenho</b>
1	5,3	NA	-20,0	NA	28,7	NA
2	1,5	NA	-0,7	Ótima	3,2	Mínima
5	3,7	NA	-1,1	Desejável	7,2	NA
8	3,0	NA	4,8	NA	9,7	NA
9	1,6	NA	-1,2	Desejável	3,8	NA

NA: não atende às especificações da qualidade, segundo a variação biológica.

## DISCUSSÃO

### ASPECTOS GERAIS DOS LABORATÓRIOS PARTICIPANTES

Considerando o cenário de 571 laboratórios de análises clínicas em SC, descrito no estudo de Lescowicz et al.<sup>17</sup> (2018) e se todos realizassem o exame de HbA1c, o cálculo amostral com homogeneidade de 80%, margem de erro de 5% e nível de confiança de 95%, indica a necessidade de participação de 173 laboratórios na pesquisa. Nesse contexto, conseguimos contato exitoso com 395 laboratórios. A reduzida participação de laboratórios (28,1%) é comparável com o estudo de Lescowicz et al.<sup>17</sup> (2018) que, com um percentual ainda menor de participantes (11,6%), sugere de modo geral um percentual médio baixo de participação em pesquisas.

A cautela com a transparência de práticas de CQ insatisfatórias seria uma possível causa para a não participação dos laboratórios no estudo, mesmo com a ênfase do sigilo da pesquisa. Nesse contexto, os laboratórios autodeclarados acreditados, e conseqüentemente com qualidade garantida, apresentaram maior prontidão para participar da pesquisa. Embora todos os laboratórios pesquisados tenham relatado possuir um Sistema de Gestão da Qualidade implantado, uma pequena porcentagem relatou não possuir acreditação. Por outro

lado, outro estudo realizado no estado de SC<sup>17</sup> revelou que a minoria (35%) de 20 laboratórios pesquisados possui acreditação.

Quanto à ampla terceirização do exame de HbA1c para laboratórios externos ao estado de estudo, a justificativa dos laboratórios catarinenses é o alto custo envolvido, que inviabiliza a realização do exame no próprio laboratório. Segundo o responsável técnico de um laboratório participante, a terceirização é vantajosa para unidades laboratoriais com uma rotina em torno de 10 a 20 exames de HbA1c por dia, mesmo com o aumento do prazo de entrega do resultado ao paciente e com a perda do gerenciamento próprio sobre o controle da qualidade, que passa a ser confiada ao laboratório de apoio. O estudo de Santos et al.<sup>18</sup> (2011) corrobora o relatado, ao revelar que o setor de bioquímica cresce como um dos maiores produtores de testes e é responsável por uma parcela considerável do total das despesas com insumos em um laboratório de análises clínicas.

O cenário da terceirização é crescente entre laboratórios privados e públicos, e ocorre em função da necessidade constante de investimento e inovação tecnológica, que requer o aprimoramento das operações, comprovação de qualidade e eficiência, redução de custos e otimização das operações, para garantir lucratividade no setor privado e sustentabilidade no público.<sup>18</sup> O acesso a equipamentos de alto custo, como os necessários à Cromatografia Líquida de Alta Eficiência para a análise de HbA1c, é impraticável a laboratórios de pequeno porte, que também consideram os custos com coleta, calibradores e manutenção do equipamento no custo total do exame. O estudo de Santos et al.<sup>18</sup> (2011) indicou que o aumento do custo direto do laboratório e preço unitário dos testes podem estar envolvidos com a elevada taxa de terceirizações nos laboratórios de análises clínicas.

## ASPECTOS GERAIS DO EXAME DE HbA1c

A variabilidade do número médio de análises de HbA1c realizadas por mês entre os laboratórios reflete a disparidade da rotina laboratorial entre laboratórios de apoio com maior número médio de exames de HbA1c, e os de menor porte que ainda realizam o exame. Os resultados se assemelham com o estudo de Krishnan et al.<sup>14</sup> (1999), em termos de alta variabilidade do volume de análises mensais de um analito entre os laboratórios.

Quanto aos métodos de análise do exame de HbA1c, o HPLC fornece resultados precisos e confiáveis, com a desvantagem do equipamento que não permite múltiplas análises bioquímicas e contribui para o alto custo envolvido.<sup>19</sup> A identificação de picos aberrantes no cromatograma, produzidos por variáveis da hemoglobina glicada, é uma vantagem do método de HPLC.<sup>20</sup> Em laboratórios clínicos catarinenses, a escolha do método de HPLC se dá, principalmente, pela preferência dos médicos solicitantes, segundo o responsável técnico de um laboratório participante. Os imunoensaios podem ser realizados em equipamentos automatizados, apresentando praticidade e, dessa forma, torna-se mais acessível a laboratórios de menor porte.<sup>21</sup> A calibração regular e o controle da qualidade rigoroso permite que o exame de HbA1c seja analisado por outros métodos além do HPLC, em analisadores bioquímicos que favoreçam o custo-benefício.<sup>21</sup> Ainda, a certificação das metodologias pelo NGSP apresenta rastreabilidade documentada para o método de referência do *The Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), o HPLC<sup>9,20</sup>, o que aponta para a segurança da escolha de metodologias menos dispendiosas. Em termos de precisão e exatidão, existe uma correlação positiva para os resultados de HbA1c obtidos por meio de HPLC e imunoensaio, no entanto, foram observadas diferenças no grau de inexatidão entre os equipamentos utilizados para

imunoensaio.<sup>22</sup> Apesar do menor custo do método de cromatografia por afinidade ao boronato e de estudos revelarem ótima correlação entre os resultados obtidos em comparação ao HPLC,<sup>23</sup> a maioria dos laboratórios catarinenses terceiriza o exame.

## PRÁTICAS DE CONTROLE INTERNO DA QUALIDADE PARA HbA1c

Práticas de controle interno da qualidade rígidas são fundamentais para a detecção de erros na fase analítica e para maior confiabilidade no resultado laboratorial. A frequência das análises realizadas envolve o número de amostras processadas, a estabilidade dos reagentes, as especificações do exame e o impacto de um erro laboratorial no cuidado com o paciente.<sup>12</sup> Os resultados não demonstraram relação entre a demanda mensal de análises de HbA1c e o desempenho analítico demonstrado pelo controle interno da qualidade (Tabelas 2 e 3). Porém, a análise diária dos resultados de controle demonstra uma prática satisfatória entre os laboratórios de análises clínicas de SC. A estimativa da média e do desvio padrão a partir de 20 resultados de amostra controle é ideal para a confiabilidade da análise, e a prática é prevalente entre os laboratórios pesquisados. Com 20 resultados, o desvio padrão pode sofrer variações de até 30% do valor verdadeiro e, mesmo com 100 resultados, a estimativa pode variar até 10%.<sup>24</sup> Este dado reforça a importância do uso do maior número de amostras controle possível, o que é realizado apenas por um laboratório participante.

Quanto aos níveis de concentração das amostras controle, geralmente, dois a três níveis são recomendados para possibilitar o monitoramento da performance analítica em toda a faixa possível de resultados, assim, devem contemplar as concentrações mais críticas para a interpretação clínica de um exame.<sup>25</sup> Nesse sentido, entende-se a importância de utilizar três níveis de concentração diferentes, prática realizada por poucos laboratórios pesquisados. O uso de dois níveis é comum, e contribui de forma satisfatória para a análise dos resultados laboratoriais.

A preparação dos gráficos de controle da qualidade a partir de valores de média e desvio padrão fixos foi observada na maioria dos laboratórios pesquisados, o que é uma prática antiga, também observada no estudo de Krishnan et al.<sup>14</sup> (1999). No entanto, o documento C24 do Instituto de Padronização Clínica e Laboratorial (CLSI, em inglês) determina que os valores fixos estabelecidos pelo fabricante deveriam ser utilizados apenas para direcionamento e posteriormente substituído pela média e desvio padrão próprios do laboratório.<sup>24</sup> A prática dos laboratórios pesquisados pode ter relação com a praticidade para o profissional responsável em utilizar valores pré-estabelecidos.

A definição de resultados de amostra controle discrepantes (*outliers*) como aqueles valores que ultrapassam  $\pm 2$  DP, observada para a maioria dos laboratórios participantes, também não reflete boas práticas de CQ, pois este limite deveria ser utilizado apenas como alerta e não como critério de rejeição. Este comportamento contrasta ao observado no estudo de Krishnan et al.<sup>14</sup> (1999). Contudo, esta prática justifica o fato de alguns laboratórios não excluírem os resultados discrepantes do cálculo de média e desvio padrão, o que, todavia, aumenta o CV analítico. Os laboratórios que consideram valores que ultrapassam  $\pm 3$  DP como *outliers* poderiam esperar uma taxa de 1% ou 0,25% de resultados fora do controle baseados em erros aleatórios, enquanto os que consideram o limite de  $\pm 2$  DP podem ter até 5% de resultados fora de controle.<sup>26</sup>

A utilização de um programa para gestão do CQ, o interfaceamento dos resultados de controle e a automatização da elaboração dos gráficos de controle é frequente entre os

laboratórios pesquisados, e semelhante ao observado por Krishnan et al.<sup>14</sup> (1999). Alguns *softwares* podem não suportar o uso de regras múltiplas de controle, e a prática manual se torna mais simples para laboratórios que utilizam regras únicas.<sup>27</sup> Entre os sete laboratórios que utilizam regras únicas para avaliação de erros aleatórios, dois possuem um programa para o CQ, mas adicionam os dados manualmente, o que pode ter relação com essa facilidade. A experiência e compreensão do *software* pelo profissional que estabelece os limites de CQ é fundamental para que as regras selecionadas resultem na performance analítica esperada.<sup>27</sup>

Comparativamente, as regras múltiplas de CQ apresentam maior sensibilidade para detecção de erros em comparação às regras únicas.<sup>26</sup> A importância das regras múltiplas é evidenciada ao reconhecer que o uso do limite de 2 DP – ou regra única,  $1_{2S}$  – resulta em aproximadamente 10% das falsas-rejeições quando dois níveis de amostra controle estão sendo analisados.<sup>27</sup> A prevalência do uso da regra única ( $1_{2S}$ ) como de rejeição, e não como alerta, pode resultar em um alto número de falsas-rejeições e, conseqüentemente, repetições desnecessárias, custo adicional e atraso da liberação do exame laboratorial, que aumenta os riscos para o paciente.<sup>26</sup> A regra  $1_{2S}$  como alerta, assim como uma combinação das regras de Westgard ( $1_{3S}/R_{4S}$ ), é utilizada somente pelo laboratório 2, que fornece serviços de apoio e, nesse sentido, sugere maior cautela com relação às práticas da qualidade realizadas. Embora a adesão às regras para detecção de erros sistemáticos seja menor, o uso de regras múltiplas ( $2_{2S}/4_{1S}/10_X$ ) utilizado em dois de sete laboratórios permite a detecção mais sensível de erros. Enquanto isso, o uso de  $2_{2S}$  como regra única de rejeição por outros dois laboratórios é uma prática que pode deixar de identificar vieses mais baixos que a regra  $10_X$  é capaz de detectar.<sup>26</sup> Apesar da boa prática com o uso das regras de Westgard, uma incoerência dos resultados é observada quando a maioria dos laboratórios afirmam utilizar tais regras, mas na prática utiliza-se apenas a regra  $1_{2S}$  como rejeição.

Ressalta-se o reduzido número de laboratórios que selecionam as regras de CQ de acordo com o desempenho analítico para o exame, em comparação aos que se baseiam na literatura. O uso da métrica sigma define quanto um ensaio se distancia da perfeição e determina as regras ideais para cada exame. Quanto melhor a performance do ensaio com relação à especificação da qualidade, regras mais simples e um menor número de controles serão necessários para a detecção de erros.<sup>12</sup> Considerando os resultados insatisfatórios de desempenho analítico observados entre os laboratórios participantes, e a relação com pontuações sigma média a baixa, seria adequado o uso de regras múltiplas ou maior número de amostras controle para melhor detecção de erros.<sup>12</sup> Nesse sentido, é observada a necessidade de modernização das práticas e análises mais rigorosas da qualidade nos laboratórios de SC.

O registro das causas de rejeição de resultados de amostras controle e das respectivas ações corretivas adotadas deve ser documentado para fornecer o histórico do desempenho analítico, propiciar a discussão e identificação das possíveis causas-raiz e adoção de medidas preventivas.<sup>27</sup> Contudo, 40% dos laboratórios pesquisados não adotam essa boa prática, o que pode ser controverso quando a maioria dos laboratórios se declaram acreditados.

A ação corretiva mais utilizada pelos laboratórios estudados para erros aleatórios é a repetição da corrida analítica. Porém, esta ação não elimina o viés.<sup>28</sup> O erro sistemático pode representar uma tendência ou desvio, sendo o primeiro uma diminuição gradual na confiabilidade do exame e o segundo uma mudança abrupta mais fácil de detectar, que pode ser relacionada a problemas de calibração.<sup>12</sup> “Recalibrar o equipamento” foi a ação corretiva mais adotada entre os laboratórios pesquisados. Poucos laboratórios indicaram utilizar ações corretivas alternativas, que pode ter relação com a ocorrência sutil dos erros de tendência e exigência de revisão cautelosa dos gráficos de controle.<sup>12</sup>

A forma de armazenamento dos resultados de CIQ influencia na facilidade de acesso, otimização da rotina e rastreabilidade do processo analítico, dessa forma, o meio digital adotado pela maior parte dos laboratórios pesquisados contribui para o melhor gerenciamento da qualidade dos exames de HbA1c no estado de SC.

## PRÁTICAS DE CONTROLE EXTERNO DA QUALIDADE PARA HbA1c

Apesar da maioria dos laboratórios pesquisados realizarem o controle externo da qualidade (CEQ) para o exame de HbA1c, o cenário ainda é insatisfatório diante da obrigatoriedade imposta pela RDC 302 (2005)<sup>11</sup>. Além disso, o CEQ se torna uma ferramenta indispensável diante da necessidade de comparação dos resultados interlaboratorialmente para avaliação do desempenho analítico, investigação das causas de erros e adoção de ações corretivas adequadas. A classificação da maioria dos laboratórios como “bom”, de acordo com conceito fornecido pelo provedor do CEQ, indicaria ótimo desempenho para o exame de HbA1c frente à média do grupo de participantes. Porém, os resultados de desempenho analítico sugerem a oportunidade de melhoria frente às especificações da qualidade.

A imprecisão dos métodos para a análise de HbA1c pode comprometer o monitoramento e, conseqüentemente, o manejo do diabetes *mellitus*. Nenhum dos laboratórios pesquisados apresentou desempenho analítico, avaliado pelo CV, dentro das especificações mínimas da qualidade baseada na variação biológica. Todavia, esse comportamento é comum entre analitos com baixa variação biológica intraindividual.<sup>29</sup>

Por outro lado, o erro ou viés (%) dos laboratórios analisados apresentaram desempenho ótimo e desejável, o que sugere considerável comparabilidade dos resultados com outros laboratórios participantes dos ensaios de proficiência. O erro (%), que representa a inexactidão dos resultados, tem importância para o diagnóstico do diabetes.

Por fim, somente o laboratório 2 apresentou o erro total (%) dentro das especificações da qualidade mínima, segundo a variação biológica, e de acordo com o erro total máximo aceitável de 6,0% definido pelo CAP e NGSP.<sup>7</sup> O laboratório 9 está de acordo somente com o erro total permitido. A performance insatisfatória dos demais laboratórios é justificada pelos resultados de CV, já que a imprecisão da medida tem maior influência no cálculo do erro total em comparação ao viés.<sup>16</sup> Em geral, os resultados sugerem que ainda são necessários métodos mais sensíveis e específicos para a HbA1c que atendam às especificações da qualidade.<sup>29</sup>

Considerando especificações da qualidade baseadas na variação biológica, os estudos apontam diferentes resultados de variação biológica intraindividual e interindividual para a HbA1c, variando de 1,2 a 2,1 e 3,2 a 6,8, respectivamente.<sup>1</sup> Esse fato é justificado pelas características da população estudada, a duração do estudo, a frequência de amostragem e armazenamento, a obsolescência das metodologias utilizadas e a análise estatística dos dados obtidos que podem afetar a estimativa da variação biológica e, conseqüentemente, as especificações mínimas da qualidade baseadas nesse parâmetro.<sup>29</sup> Nesse sentido, entende-se que a performance analítica dos laboratórios pesquisados não decorre apenas das práticas para CQ adotadas, mas também, da metodologia analítica, da acurácia e, ainda, das especificações da qualidade.

Entre as limitações deste estudo, destacamos o número de laboratórios participantes. O custo do exame HbA1c leva à sua terceirização pela maioria dos laboratórios. Outros estudos com a avaliação de um parâmetro laboratorial de menor custo viabilizaria a participação de

mais laboratórios de análises clínicas, afim de evidenciar melhor os procedimentos adotados pelos laboratórios clínicos catarinenses para garantir a qualidade dos exames. O uso de enquete para realização do estudo também é uma limitação, já que os dados fornecidos não foram uniformes quando solicitadas informações detalhadas. Ainda, os responsáveis técnicos dos laboratórios podem não ter compreendido determinadas perguntas ou confundido informações, o que pode ter influenciado na interpretação dos resultados. Por fim, os poucos artigos publicados sobre ações corretivas e causas de erros de forma aprofundada limitou as análises comparativas.

## CONCLUSÕES

Apesar da aparente adesão às boas práticas pela maioria dos laboratórios pesquisados, os resultados demonstraram que não há, ainda, uma sistematização adequada para o CQ do exame de HbA1c entre os laboratórios de uma região. Entre as diferenças nos procedimentos de CQ adotados pelos laboratórios pesquisados, destacamos: o número e o nível das amostras controle utilizados no CIQ, a forma de seleção e as regras de interpretação dos resultados de CIQ, o registro das causas de erros e das ações corretivas, a gestão dos dados de CQ e, por fim, o desempenho analítico. Apenas o armazenamento eletrônico dos resultados de CIQ, o número de resultados de CIQ utilizados para avaliar o desempenho analítico, os limites aceitáveis e o uso de média  $\pm$  DP fixos, mas não próprios, para o CIQ são práticas semelhantes entre os laboratórios pesquisados. Contudo, também foram semelhantes às principais causas de erros e as ações corretivas no CQ.

Os resultados revelaram oportunidades de melhoria através da implementação de estratégias simples como o registro das causas de rejeição e ações corretivas adotadas. Adicionalmente, a não adoção de abordagens mais recentes para a seleção de regras de interpretação dos resultados de CIQ aponta para a manutenção das práticas de CQ estabelecidas há décadas, além da necessidade de atualização constante.

## REFERÊNCIAS

1. González-Lao E, Corte Z, Simón M, Ricós C, Coskun A, Braga F, et al. Systematic review of the biological variation data for diabetes related analytes. *Clin Chim Acta*. 2019; 488: 61-67. DOI: 10.1016/j.cca.2018.10.031.
2. Wright LA, Hirsch IB. Metrics beyond hemoglobin A1C in diabetes management: time in range, hypoglycemia, and other parameters. *Diabetes Technol Ther*. 2017; 19(Suppl2): 16-26. PubMed PMID: 28541136.
3. Standards of medical care in diabetes-2017: summary of revisions. *Diabetes Care*. 2017; 40(Suppl 1): 4-5. DOI: 10.2337/dc17-S003.
4. World Health Organization. [Homepage]. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation. [acesso em: 2020 jan 23]. Disponível em: [https://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c\\_2011.pdf](https://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf).

5. Li T, Wang W, Zhao H, He F, Zhong K, Yuan S, et al. National continuous surveys on internal quality control for HbA1c in 306 clinical laboratories of China from 2012 to 2016: continual improvement. *J Clin Lab Anal*. [Internet]. 2016. [acesso em: 2020 jan 23]. 31(1): e22099. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jcla.22099>.
6. Parvin CA, Baumann NA. Assessing quality control strategies for HbA1c measurements from a patient risk perspective. *J Diabetes Sci Technol*. 2018; 12(4): 786-791. PubMed PMID: 29451017.
7. Westgard SA, Bayat H, Westgard JO. Selecting a risk-based SQC procedure for a HbA1c total QC plan. *J Diabetes Sci Technol*. 2017; 12(4): 780-785. PubMed PMID: 28905657.
8. International Organization for Standardization. ISO/IEC 17025: general requirements for the competence of testing and calibration laboratories. 3rd ed. 2017. 30 p. [acesso em: 2020 fev 7]. Disponível em: <https://www.iso.org/standard/66912.html>.
9. National Glycohemoglobin Standardization Program. [Internet]. List of NGSP certified methods: (updated 4/21, listed by date certified). [acesso em: 2020 jan 21]. Disponível em: <http://www.ngsp.org/docs/methods.pdf>.
10. Oliveira CA, Mendes ME. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. 1. ed. Rio de Janeiro: Controllab; 2010. 144 p. [acesso em: 2020 jan 21]. Disponível em: [https://so.controllab.com/pdf/gestao\\_fase\\_analitica\\_voll.pdf](https://so.controllab.com/pdf/gestao_fase_analitica_voll.pdf).
11. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC no.302, de 13 de outubro de 2005. Dispõe sobre regulamento técnico para funcionamento de laboratórios clínicos. Diário Oficial da União. 2005 out 14.
12. Kinns H, Pitkin S, Housley D, Freedman DB. Internal quality control: best practice. *J Clin Pathol*. 2013; 66: 1027-1032. DOI: 10.1136/jclinpath-2013-201661.
13. Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES). [Internet]. Datasus. [acesso em: 2020 jan 21]. Disponível em: <http://cnes2.datasus.gov.br/>.
14. Krishnan S, Webb S, Henderson AR, Cheung CM, Nazir DJ, Richardson H. An overview of quality control practices in Ontario with particular reference to cholesterol analysis. *Clin Biochem*. 1999; 32(2): 93-99. PubMed PMID: 10211624.
15. Ucar F, Erden G, Ginis Z, Ozturk G, Szser S, Gurler M et al. Estimation of biological variation and reference change value of glycated hemoglobin (HbA1c) when two analytical methods are used. *Clin Biochem*. 2013; 46(15): 1548-1553. PubMed PMID: 23732479.
16. Ricós C, Alvarez Y, Cava F, Garda-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, et al. Especificaciones de la calidad analítica en laboratorios clínicos con distintos niveles de recursos. *Química Clínica*. 2000; 19(3): 219-236.
17. Lescowicz GH, Melo RF, Rateke ECM, Martinello F. Dez anos da RDC 302/2005: avaliação da implantação em laboratórios de análises clínicas do estado de Santa Catarina. *Rev. Bras. Anal. Clin*. 2018; 50(2): 161-70. DOI: 10.21877/2448-3877.201800617.

18. Santos MAB, Moraes RM, Passos SRL. Indicadores de desempenho e decisão sobre terceirização em rede pública de laboratórios. *Rev Saúde Pública*. 2012; 46(3): 456-65. DOI: 10.1590/S0034-89102012005000028.
19. Weykamp C, John WG, Mosca A. A review of the challenge in measuring hemoglobin A1c. *J Diabetes Sci Technol*. 2009; 3(3): 439-445. PubMed PMID: 20144280.
20. Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB. Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care. *Clin Chem*. 2011. 57(2): 205-214. PubMed PMID: 21148304.
21. Khan AH, Rabeya R, Saiedullah M. Measurements of HbA1c by high performance liquid chromatography in D-10 analyzer and immunological method by Beckman Coulter AU480 system: a comparative study. *J Enam Med Col*. 2012; 2(2): 62-66. DOI: 10.3329/jemc.v2i2.12839.
22. Vargas MG, Gomez BJ, Lorenti FE, Condoa GM, Neira EI, Veron D, et al. Evaluación de 2 inmunoensayos para hemoglobina glucosilada. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2020; 67(5): 297-303. PubMed PMID: 31859182.
23. Asryani T, Nasrul E, Rikarni R, Prihandani T. Difference in HbA1c level between boronate affinity and ion exchange-high performance liquid chromatography method in diabetic patient. *Indones J Clinical Pathol Med Laboratory*. [Internet]. 2019. [acesso em: 2020 abr 21]. 25(2) 174-179. Disponível em: <https://indonesianjournalofclinicalpathology.org/index.php/patologi/article/view/1466/pdf>.
24. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Statistical quality control for quantitative measurement procedures: principles and definitions; approved guideline - third edition*. CLSI document C24-A3. Wayne, Pennsylvania, USA, 2006.
25. Westgard JO. Internal quality control: planning and implementation strategies. *Ann Clin Biochem*. 2003; 40(6):593-611. PubMed PMID:14629798.
26. Rosenbaum MW, Flood JG, Melanson SE, Baumann NA, Marzinke MA, Rai AJ, et al. Quality control practices for chemistry and immunochemistry in a cohort of 21 large academic medical centers. *Am J Clin Pathol*. 2018;150(2):96-104. PubMed PMID: 29850771.
27. Westgard JO. Statistical quality control procedures. *Clin Lab Med*. 2013; 33(1): 111-124. DOI: 10.1016/j.cll.2012.10.004.
28. Momeni-Boroujeni A, Pincus MR. Systematic error detection in laboratory medicine. In: Zaman GS. *Quality Control in Laboratory*. Brooklyn (NY): IntechOpen; 2018. DOI: 10.5772/intechopen.72311.
29. Martinello F, Skitek M, Jerin A. Verifying and assigning own target values and ranges for internal quality control. *Accred Qual Assur*. 2019; 24:305-312. DOI: 10.1007/s00769-019-01385-9.