



A Diabetes

Principais Parâmetros para o Controlo da Diabetes

“Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Organização e Qualidade no Laboratório de Análises Clínicas”

Orientadora: Dr.^a Maria Adelina Gomes

Mestrando: Filipa Cristina Costa Ferreira

2013

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço aos meus pais, o seu contributo a nível educacional e financeiro que contribuiu para que fosse possível o progresso da minha formação e consequentemente o desenvolvimento desta dissertação.

À Dr.^a Maria Adelina Gomes por todo o apoio, conhecimentos e ajuda prestada ao longo de todo o Mestrado e no desenvolvimento deste trabalho.

À Dr.^a Ana Paula Faria que se mostrou sempre disponível ao longo do desenvolvimento do presente trabalho e me orientou na recolha e tratamento dos resultados.

À Dr.^a Zulmira Peerally pela disponibilidade de me receber na Associação Protectora dos Diabéticos, na facultação dos dados epidemiológicos e esclarecimentos acerca da rotina do laboratório relacionada com a diabetes.

Ao Prof. António Calheiros, que em nome do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge e do Programa Nacional de Avaliação Externa da Qualidade, tornou possível a realização e desenvolvimento deste trabalho, pela autorização de acesso aos dados.

Às minhas colegas e amigas Raquel Esaguy Rodrigues, Cecília Silva e Manuela Barroso que sempre me apoiaram e proporcionaram um bom ambiente de trabalho, tanto na parte curricular deste Mestrado como para o desenvolvimento desta dissertação.

À minha colega e amiga Andreia Peixoto, que conheci neste Mestrado e que me apoiou sempre ao longo deste tempo e com quem eu irei sempre recordar os bons momentos passados nas aulas e a realizar trabalhos.

A todos aqueles que, de algum modo, contribuíram para que este Mestrado fosse realizado.

ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS	III
ÍNDICE GERAL.....	IV
ÍNDICE DE FIGURAS	VI
ÍNDICE DE TABELAS.....	VI
ÍNDICE DE GRÁFICOS	VI
RESUMO.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	IX
1. INTRODUÇÃO	1
2. ENQUADRAMENTO TEÓRICO.....	2
2.1. Diabetes <i>Mellitus</i>	2
2.1.1. Etiologia.....	2
2.1.2. Subgrupos da Diabetes.....	3
2.1.3. Sinais e Sintomas	4
2.1.4. Complicações	5
2.1.5. Epidemiologia	6
2.1.6. Diagnóstico	8
2.1.7. Parâmetros Bioquímicos	10
2.1.8. Monitorização e Tratamento da Diabetes	18
2.1.9. Enquadramento na medicina saúde pública	24
2.1.10. Garantia da Qualidade laboratorial	26
2.1.10.1. Programa Nacional de Avaliação Externa da Qualidade (PNAEQ).....	27
2.2. Estudo.....	29
2.2.1. Objetivos do estudo	29
3. METODOLOGIA.....	30
3.1. Tipo de estudo.....	30
3.2. Localização, Duração e Período do estudo	30
3.3. Desenho do estudo.....	30
3.4. Instrumentos e Materiais.....	30
3.4.1. Métodos laboratoriais	30

3.4.1.1.	Doseamento de Glicose	30
3.4.1.2.	Doseamento da HbA1c	31
3.5.	Abordagem estatística	32
3.5.1.	População.....	32
3.5.2.	Amostra	32
3.5.3.	Variáveis.....	33
3.5.4.	Tratamento Estatístico	33
3.5.4.1.	Estatística descritiva.....	34
4.	RESULTADOS	36
4.1.	GLICOSE	36
4.1.1.	Análise do número de participantes e participações ao longo dos cinco anos:	36
4.1.2.	Análise da distribuição dos métodos de ensaio (2008-2012):.....	37
4.1.3.	Estudo dos Coeficientes de Variação (CV%):	39
4.1.4.	Estudo da performance da glicose:	41
4.2.	HEMOGLOBINA GLICADA A1C:	43
4.2.1.	Análise do número de participantes e participações ao longo dos cinco anos:	43
4.2.2.	Análise da distribuição dos métodos de ensaio (2008-2012):.....	44
4.2.3.	Estudo dos CV%:	45
4.2.4.	Estudo da distribuição e variação dos calibradores.....	47
4.2.5.	Estudo da <i>performance</i> HbA1c.....	49
4.3.	Análise dos CV% - HbA1c vs Glicose	50
5.	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	51
6.	CONCLUSÃO.....	55
7.	BIBLIOGRAFIA.....	58
Apêndice 1.....		i
Tabela de dados - Glicose		ii
Tabela de dados - HbA1c - Todos, Calibrador, Calibrador/Método		v
Tabela de dados - HbA1c - Métodos		viii
Apêndice 2.....		xi

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Recomendações da ADA (2012) para controlo dos níveis de glicose para adultos (não grávidas)	21
Figura 2 - Fluxograma PNAEQ.....	28

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Correlação entre HbA1c e Glicose Média Estimada (Fonte: American Diabetes Association, 2012) ...	20
Tabela 2 - Distribuição de participações por método na determinação de glicose (2008-2012)	38
Tabela 3 - Avaliação viés Glicose (2008-2012) por grupos	42
Tabela 4 - Avaliação <i>performance</i> Glicose (2008-2012)	42
Tabela 5 - Distribuição de participações por método na determinação de HbA1c (2008-2012).....	45
Tabela 6 - Avaliação viés HbA1c (2008-2012) por grupos	49
Tabela 7 - Avaliação <i>performance</i> HbA1c (2008-2012) por grupos	50

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Média do n.º de participantes por ensaio de glicose (2008-2012)	36
Gráfico 2 – Total de participações no ensaio de glicose (2008-2012)	36
Gráfico 3 – Distribuição de participações por método na determinação de glicose (5 anos)	37
Gráfico 4 - Distribuição de participações por método na determinação de glicose (2008-2012).....	37
Gráfico 5 – Análise dos CV% - 5 anos	39
Gráfico 6 - Análise do CV (%) por método (2008-2012).....	39
Gráfico 7 - Avaliação CV% por método e concentração da amostra (normal)	40
Gráfico 8 - Avaliação CV% por método e concentração da amostra (decisão clínica)	40
Gráfico 9 - Avaliação CV% por método e concentração da amostra (patológico)	41
Gráfico 10 - Evolução viés Glicose (2008-2012).....	41
Gráfico 11 – Média do n.º de participantes por ensaio da HbA1c (2008-2012).....	43
Gráfico 12 - Total de participações no ensaio de HbA1c (2008-2012)	43
Gráfico 13 - Distribuição de participações por método na determinação de HbA1c (5 anos)	44
Gráfico 14 - Distribuição de participações por método na determinação de HbA1c (5 anos)	44
Gráfico 15 - Análise dos CV % - 5 anos	45
Gráfico 16 - Análise do CV (%) por método (2008-2012)	46
Gráfico 17 - Avaliação CV% por método e concentração da amostra (normal)	46
Gráfico 18 - Avaliação CV% por método e concentração da amostra (patológico)	47
Gráfico 19 – Distribuição dos calibradores utilizados pelos participantes.....	47
Gráfico 20 – Avaliação do CV% dos participantes por calibrador utilizado.....	48
Gráfico 21 – Análise dos CV% distribuídos por métodos e calibradores utilizados (HbA1c)	48
Gráfico 22 - Evolução viés HbA1c (2008-2012).....	49
Gráfico 23 - Comparação CV% HbA1c vs Glicose (2008-2012)	50

RESUMO

A Diabetes *Mellitus* é uma doença metabólica crónica, com deficiência a nível do metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, resultante de deficiências na secreção ou ação da insulina, ou de ambas, que quando não tratada antecipadamente e de modo conveniente, pode ter consequências muito graves. Dado a incidência a nível mundial da Diabetes *Mellitus*, torna-se de elevada importância avaliar toda a sua envolvência e estudar bem quais os critérios a ter em consideração. Este trabalho propõe-se estudar para além dos parâmetros bioquímicos relacionados com a doença - Glicose e Hemoglobina Glicada A1c (HbA1c), analisar os resultados dos últimos cinco anos (2008-2012) dos ensaios interlaboratoriais do PNAEQ, do Departamento de Epidemiologia, do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Foram também analisadas as metodologias utilizadas e as variações interlaboratoriais, de forma a entender qual ou quais são os parâmetros mais adequados para o seu diagnóstico e controlo.

Este estudo utilizou a população de laboratórios portugueses, públicos e privados, de Portugal Continental e Ilhas, um laboratório de Angola e outro de Macau que se inscreveram no PNAEQ nestes cinco anos, sendo a amostra composta pelo n.º de participações. No programa de Química Clínica foram distribuídas 38 amostras e no programa de HbA1c foram distribuídas 22 amostras.

Para a glicose, o nível de desempenho nos ensaios é na globalidade das amostras de **Excelente**, no entanto verifica-se que sempre que a concentração da amostra é de nível patológico, que a maioria dos ensaios o desempenho foi inferior – **Bom**. O método de eleição e com CV% mais baixos foi o método da hexoquinase. Para a HbA1c, o nível de desempenho nos ensaios é na globalidade das amostras de **Excelente**. O método de eleição e com CV% mais baixos foi o método de HPLC. O CV% para a glicose ronda desde 2010 a 2012, os 3% e para a HbA1c foi de aproximadamente 4,0% em 2012.

A HbA1c tem mostrado ser uma ferramenta muito útil, importante e robusta na monitorização da Diabetes, sendo hoje em dia quase sempre requisitada em análises de rotina a diabéticos de modo a prevenir complicações que possam vir a acorrer. No futuro poderá ser um importante, senão o parâmetro de futuro, para o diagnóstico da Diabetes, no entanto, mesmo já tendo sido muito trabalhada a sua padronização, ainda existem questões por responder como quais são na realidade todos os seus interferentes, qual a verdadeira relação da HbA1c com a glicose média estimada, em todas as populações e com estudos epidemiológicos. Também a própria educação do diabético e clínico deve ser aprimorada, pelo que neste momento as PTGO e os doseamentos de glicose em jejum devem ser utilizados e encontrando-se a Norma da DGS N.º 033/2011 de acordo com as necessidades e com o estado da arte deste parâmetro. A implementação da glicose média estimada será uma mais-valia na monitorização dos diabéticos pelo que deverá ser uma das prioridades a ter em conta no futuro desta padronização, uniformizando a decisão clínica baseada nela e minimizando a dificuldade de interpretação de resultados de laboratório para laboratório.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is a chronic metabolic disease, with a deficit in the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins, resulting from deficiencies in insulin secretion or action, or both, which if, when not early treated in a proper way, may result in very serious consequences. Given the worldwide incidence of diabetes mellitus, it is highly important to evaluate all its background and study specifically all the criteria to take into consideration. The aim of this thesis is to study and evaluate beyond the biochemical parameters related to the disease - Glucose and Glycated Haemoglobin A1c (HbA1c), analyze the results of the last five years (2008-2012) of the PNAEQ interlaboratorial tests, in the Department of Epidemiology of National Institute of Health Dr. Ricardo Jorge. It is also intended to analyze the methodologies used and the interlaboratorial variations, in order to understand the most suitable parameters for the diagnosis and control.

This study was based in a population of Portuguese laboratories, public and private, of Portugal mainland and islands, a laboratory of Angola and other from Macau, who enrolled in PNAEQ in these five years, and the sample was composed by the n. ° of holdings. In the Clinical Chemistry Program there were distributed 38 samples and in the program HbA1c were distributed 22 samples.

For glucose, the level of performance in the total n° of the samples was **Excellent**; however, it was found that when the concentration level of the sample was pathological, in most of the tests the performance was **Good**. The most preferred method with the lowest CV% is the hexokinase method. For the HbA1c, as a whole, the samples' tests were **Excellent**, at the level of performance. The method of election with the lower CV% was the HPLC. The CV% for glucose was around 3%, from 2010 to 2012 and the HbA1c was approximately 4.0% in 2012.

The HbA1c method has demonstrated to be a very useful tool, important and robust for monitoring diabetes, being nowadays, almost always required in routine analysis to prevent future complications. In the future it may be an important parameter, if not the most important, for the diagnosis of diabetes. However, despite it has already been standardized, there are still some questions that need to be answered, such as, which are in fact all their interferences, which is the true connection of HbA1c, when compared with the estimated average glucose, in all populations and epidemiological studies. Moreover, the education of the patient and the doctor concerning diabetes should be improved. Nowadays, the Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) and fasting glucose determinations should be used and, the needs and the state of the art of this parameter, should be in accordance with the Standard DGS N. ° 033/2011.

The Implementation of the estimated average glucose will be an added value in monitoring diabetics and, therefore, should be a priority to consider in its future standardization and clinical decision based on it, will be uniform and the difficulty of interpreting results from laboratory to laboratory will be minimal.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADA – American Diabetes Association
ADAG - A1c-Derived Average Glucose
ADP – adenosina difosfato
AEQ - Avaliação Externa da Qualidade
APDP - Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal
ATP – adenosina trifosfato
%B - β cell function
CcB - Capacidade das células pancreáticas
CQI - Controlo de Qualidade Interno
CV% – Coeficiente de Variação
DCCT - Diabetes Control and Complications Trial
DGS - Direção Geral de Saúde
DM1 - Diabetes *Mellitus* tipo 1
DM2 - Diabetes *Mellitus* tipo 2
EASD – European Association for the Study of Diabetes
ERS - Entidade Reguladora de Saúde
EUA - Estados Unidos da América
G6PDH - glicose-6-fosfato desidrogenase
GJ - Glicemia em jejum
HbA1c – Hemoglobina Glicada A1c
HK – Hexoquinase
HPLC - High Performance Liquid Chromatography
IDF – International Diabetes Federation
IFCC – International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IJ – Insulina em jejum
INSA I.P. – Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge
JDS – Japan Diabetes Society
JSCC – Japanese Society of Clinical Chemistry
LPLC - Low Performance Liquid Chromatography
NADP⁺ - Dinucleótido de nicotinamida-adenina
NADPH – nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NGSP – National Glycohemoglobin Standardization Program
PC - Péptido C
PNAEQ – Programa Nacional de Avaliação Externa da Qualidade
PTGO – Prova de Tolerância à Glicose Oral
RI - Resistência à Insulina
SPD - Sociedade Portuguesa de Diabetologia
UE – União Europeia
UKPDS - United Kingdom Prospective Diabetes Study
WHO – World Health Organization

1. INTRODUÇÃO

A presente dissertação é realizada no âmbito da disciplina “Certificação e Acreditação em Análises Clínicas”, da Área Científica “Ciências da Saúde”, do Mestrado em Organização e Qualidade no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa e Universidade Atlântica, em colaboração com Programa Nacional de Avaliação Externa da Qualidade (PNAEQ) do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA I.P.).

Dado a incidência a nível mundial da Diabetes *Mellitus*, torna-se de elevada importância avaliar toda a sua envolvente e estudar bem quais os critérios a ter em consideração. Assim, este trabalho propõe-se estudar para além dos parâmetros bioquímicos relacionados com a doença - Glicose e Hemoglobina Glicada A1c (HbA1c), analisar os resultados dos últimos cinco (2008-2012) dos ensaios interlaboratoriais do PNAEQ, para estes parâmetros. Procedeu-se a uma análise das metodologias utilizadas e das variações interlaboratoriais, de forma a entender qual ou quais são os parâmetros mais adequados para o seu diagnóstico e controlo.

Assim, quanto à definição do objetivo desta investigação, pretende-se, após um enquadramento do tema proposto, fazer uma revisão do estado da arte da diabetes, realçando o papel da HbA1c no seu diagnóstico e monitorização e avaliar os laboratórios nacionais, com base na análise dos relatórios gerais emitidos pelo PNAEQ quanto a sua variabilidade interlaboratorial e desempenho e por fim compreender qual ou quais serão os parâmetros mais importantes e adequados ao diagnóstico e monitorização da Diabetes.

Este trabalho incidiu numa pequena revisão do estado da arte da Diabetes *Mellitus*, que é uma doença denominada hoje em dia de “pandemia do século XIX” e que será retratada no segundo capítulo “Enquadramento Teórico”. O terceiro capítulo retratará a metodologia abordada desde as metodologias laboratoriais utilizadas pelos participantes à metodologia utilizada neste trabalho para originar resultados. Os resultados no capítulo quatro, retratarão os ensaios de Glicose e HbA1c nos últimos cinco anos - desde um modo geral ao um modo mais particular, com resultados por ano e métodos, calibradores e concentrações. No final, pretende-se conhecer a *performance* interlaboratorial dos participantes no PNAEQ (laboratórios nacionais públicos e privados) em relação a estes dois parâmetros, que são utilizados para diagnóstico e monitorização desta doença. No capítulo cinco, de discussão de resultados faz-se uma análise dos resultados apresentados no capítulo anterior e no último capítulo de conclusão, procurou-se destacar os aspetos considerados mais relevantes decorrentes do presente estudo.

2. ENQUADRAMENTO TEÓRICO

2.1. Diabetes *Mellitus*

A Diabetes *Mellitus* é uma doença metabólica crónica, com deficiência a nível do metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, resultante de deficiências na secreção ou ação da insulina, ou de ambas, que quando não tratada antecipadamente e de modo conveniente, pode ter consequências muito graves. Hábitos de vida saudáveis, visitas regulares ao médico, uma boa dieta e realização de atividade física, podem contribuir para um rápido diagnóstico ou bom controlo da doença.

2.1.1. Etiologia

O pâncreas endócrino é constituído por milhões de células microscópicas unidas em aglomerados – as ilhotas de *Langerhans*. Cada ilhota mede, na idade adulta, 100 a 200 μm e possui quatro tipos de células: as células β ($\approx 68\%$), as células α ($\approx 20\%$), as células δ ($\approx 10\%$) e as células PP ($\approx 2\%$). As células β são as responsáveis pela produção da insulina, as células α segregam o *glucagon*, induzindo a hiperglicemia em virtude da atividade glicogenolítica no fígado. As células δ contêm somatostatina que inibe o pâncreas endócrino, e consequentemente a libertação de insulina e do *glucagon*. As células PP produzem o polipeptídeo pancreático que tem vários efeitos gastrointestinais, tais como a estimulação da secreção de enzimas gastro-intestinais e a inibição da motilidade intestinal. Têm ainda como objetivo inibir o pâncreas exócrino e a libertação de somatostatina. (Cotran, Kumar & Collins 2000)

A elevação das concentrações de glicose no sangue depois de comer ou beber, estimula a produção de insulina, que evita um aumento maior dos níveis de glicose e provoca a sua descida gradual. Assim, a homeostasia normal da glicose é rigorosamente controlada por três processos: a produção de glicose no fígado (glicogénese), a captação e utilização da glicose nos tecidos periféricos e a secreção da insulina. O estímulo fisiológico que dá origem à síntese e libertação da insulina é a presença de glicose, que, com a ajuda de uma proteína transportadora de glicose insulino-independente, a GLUT-2 que é captada pelas células β e a insulina é imediatamente libertada. Se o estímulo persistir, associado ao estímulo colinérgico normal do sistema nervoso autónomo, surge uma resposta tardia prolongada que envolve a síntese ativa da insulina. (Cotran, Kumar & Collins 2000)

A insulina é uma hormona anabólica necessária no transporte transmembranar de glicose e aminoácidos; na formação de glicogénio no fígado e músculos esqueléticos; na conversão de glicose em triglicéridos; na síntese de ácidos nucleicos e na síntese proteica. A sua principal função metabólica consiste em aumentar a velocidade de transporte da glicose para determinadas zonas do corpo para a produção de energia ou armazenamento, até ser necessária. Para realizar esse transporte, existem as diferentes formas da proteína GLUT, que diferem na sua distribuição tecidual, afinidade pela glicose e sensibilidade à estimulação da insulina. (Cotran, Kumar & Collins 2000)

A redução da tolerância à glicose constitui uma característica da Diabetes *Mellitus*, detetada por um teste de estimulação, que será descrito posteriormente. Em indivíduos pré-diabéticos e/ou diabéticos, a glicemia aumenta durante um período prolongado de tempo, atingindo níveis anormalmente altos – hiperglicemia. Isto pode resultar de uma ausência absoluta de libertação de insulina, do comprometimento da resposta dos tecidos alvo à insulina ou ambos os processos. (Cotran, Kumar & Collins 2000)

2.1.2. Subgrupos da Diabetes

A Diabetes *Mellitus* pode ser dividida em dois subgrupos: Diabetes *Mellitus* tipo 1 (antigamente *Diabetes Mellitus Dependentes de Insulina* - DMDI) e Diabetes *Mellitus* tipo 2 (antigamente *Diabetes Mellitus Não Dependes de Insulina* - DMNDI).

2.1.2.1. Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1)

Este primeiro grupo é caracterizado por uma total deficiência de insulina, causada por uma redução da massa de células β , com sintomas iniciais severos como a cetoacidose e coma, devidos à ausência desta hormona e consequente dependência de insulina para viver. Geralmente este tipo de diabetes é diagnosticado na infância, tornando-se mais grave na puberdade, embora este problema possa ocorrer em qualquer idade, normalmente antes dos 30 anos. (Cotran, Kumar & Collins 2000) (WHO HEALTH ORGANIZATION, 1994)

A redução/destruição das células β está relacionada com factores genéticos, ambientais e imunológicos (auto-imunidade). A pré-disposição genética está ligada a alelos específicos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) da classe II, que predis põem, determinados indivíduos a desenvolverem auto-imunidade contra as células em questão, de forma espontânea. Por outro lado, esta predisposição ligada a um qualquer fator ambiental aumenta a probabilidade de uma reação auto-imune, uma vez que as células β se podem tornar mais imunogénicas. (Cotran, Kumar & Collins 2000) (WHO HEALTH ORGANIZATION 1994)

A Norma N.º 002/2011 da Direção Geral de Saúde (DGS) sobre o Diagnóstico e Classificação da Diabetes *Mellitus*, classifica a DM1 como a diabetes onde existe insulopenia absoluta e que na maioria dos casos se dá por um mecanismo auto-imune, denominando-se também de Diabetes tipo 1 auto-imune. Quando não se consegue associar nenhum processo auto-imune à Diabetes tipo 1, esta passa a denominar-se de Diabetes tipo 1 idiopática. Quando a destruição das células β é súbita, a cetoacidose é, muitas vezes, a primeira manifestação deste tipo de diabetes.

2.1.2.2. Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2)

Este subgrupo da Diabetes tende a estar ligado a uma predisposição genética e com maior incidência na idade adulta. Ao contrário do subgrupo anterior, onde a alteração estava num gene, a DM2 resulta de um conjunto de múltiplos defeitos genéticos ou polimorfismos, cada um contribuindo com um determinado risco e modificado por factores ambientais. O desenvolvimento de DM2, está

também relacionada com os hábitos de vida mais modernos – sedentarismo/*fast food* e consequente obesidade, sendo por isso mais prevalente nos países mais desenvolvidos. Neste caso, a falha ocorre ligada a dois processos metabólicos sendo eles: um distúrbio na secreção da insulina pelas células β e uma redução da resposta à insulina pelos tecidos periféricos – resistência à insulina. Neste caso a cetoacidose não é espontânea, embora possa aparecer em casos de infecções graves ou doenças debilitantes, permanecendo até lá assintomática, por vários anos. (Cotran, Kumar & Collins 2000) (WHO HEALTH ORGANIZATION 1994)

A Norma N.º 002/2011 de 14/01/2011 da DGS sobre o Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus, classifica a DM2 como a forma mais frequente de diabetes e da qual resulta a existência de insulinopenia relativa, com maior ou menor grau de insulinoresistência. Corresponde a cerca de 90% de todos os casos de diabetes e, muitas vezes, está associada a obesidade, principalmente abdominal, a hipertensão arterial e a dislipidemia. A DM 2 é clinicamente silenciosa na maioria dos casos e é diagnosticada frequentemente em exames de rotina ou no decurso de uma hospitalização por outra causa.

2.1.2.3. Diabetes Gestacional

Segundo a Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal (APDP), esta forma de diabetes surge em grávidas que não tinham Diabetes antes da gravidez e, habitualmente, desaparece quando esta termina. Contudo, quase metade das grávidas com Diabetes Gestacional poderão vir a ser pessoas com DM2, se não forem tomadas medidas de prevenção. A Diabetes Gestacional ocorre em cerca de uma em cada vinte grávidas e, se não for detectada através de análises e a hiperglicemia corrigida com dieta, por vezes com insulina, a gravidez pode complicar-se para a mãe e para a criança. São vulgares os bebés com mais de 4 Kg à nascença e a necessidade de cirurgia cesariana na altura do parto. Podem também ocorrer abortos espontâneos. (APDP, 2011)

2.1.2.4. Outros tipos de diabetes

Segundo a Norma N.º 002/2011 da DGS de 14 de Janeiro, os outros tipos específicos de diabetes correspondem a situações em que a diabetes é consequência de um processo etiopatogénico identificado, como:

- Defeitos genéticos da célula β ;
- Defeitos genéticos na ação da insulina;
- Doenças do pâncreas exócrino;
- Endocrinopatias diversas;
- Diabetes induzida por químicos ou fármacos.

2.1.3. Sinais e Sintomas

Os principais sinais e sintomas relacionados com a hiperglicemia são poliúria, polidipsia, perda de peso, por vezes polifagia e visão turva.

Na DM1 os principais sinais e sintomas têm origem em distúrbios metabólicos que causam poliúria (urinar muito), polidipsia (sede), polifagia (aumento do apetite) e cetoacidose. Como a insulina é uma hormona anabólica importante ao organismo, além do metabolismo da glicose são afetados os metabolismos dos lípidos e das proteínas, uma vez que as restantes hormonas como o glucagon, a hormona do crescimento e a adrenalina, que têm um papel importante nestes metabolismos não são inibidas. A assimilação da glicose nos tecidos muscular e adiposo vai ser muito reduzida ou inibida, o armazenamento de glicogénio no fígado e na medula diminui e ocorre a depleção das reservas através da glicogenólise. Consequentemente ocorre hiperglicemia em jejum e glicosúria. A glicosúria induz uma diurese osmótica e consequente poliúria que causa elevada perda de água e electrólitos. A perda de água nos rins, devido à hiperosmolaridade derivada dos níveis elevados de glicose no sangue, provoca perda de água intracelular e faz os osmorreguladores dos centros da sede no cérebro darem sinal surgindo a sensação de sede – polidipsia. A polifagia surge do catabolismo das proteínas e dos lípidos que induz um balanço energético negativo resultando no aumento do apetite. Este catabolismo surge devido à deficiência de insulina que quebra o equilíbrio entre o anabolismo promovido pela insulina e o catabolismo das proteínas e dos lípidos; ocorre assim a proteólise e os aminoácidos glicogénicos são removidos do fígado e utilizados para formar glicose. Os efeitos catabólicos além do aumento de apetite, causam perda de peso e fraqueza muscular. Os níveis plasmáticos de insulina estão muito baixos ou ausentes e os níveis de glucagon estão elevados. A intolerância à glicose é instável, uma vez que os níveis de glicemia são muito sensíveis à administração externa de insulina, a desvios de uma ingestão dietética normal, a atividade física incomum, a infeções ou outras formas de *stress*. A cetoacidose dos diabéticos tipo 1 é causada pela grave deficiência de insulina associada ao aumento absoluto ou relativo de glucagon. A deficiência de insulina vai provocar a degradação excessiva de reservas adiposas, com consequente aumento dos níveis de ácidos gordos livres, que são oxidados com a ajuda do glucagon no fígado pela enzima acetil-Coenzima A e dão origem a corpos cetónicos. Se a velocidade de produção dos corpos cetónicos exceder a velocidade a que são utilizados pelos músculos e outros tecidos, surge cetonúria e cetonemia. (Cotran, Kumar & Collins 2000)

A DM 2 também pode manifestar-se através de poliúria e polidipsia. Quando os doentes atingem estados descompensados, desenvolvem coma não-cetónico hiperosmolar, que ocorre devido à intensa desidratação consequente da diurese hiperglicémica persistente e à não ingestão de água suficiente para compensar. A ausência de cetoacidose e dos seus sintomas – náuseas, vómitos e dificuldades respiratórias, retarda a procura de assistência médica adequada até que ocorra desidratação grave e coma. (Cotran, Kumar & Collins 2000)

2.1.4. Complicações

Quando a hiperglicemia da diabetes se torna crónica, pode causar danos a longo prazo, disfunções e falência de vários órgãos, especialmente os olhos, fígado, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos. Pode ainda comprometer o crescimento e gerar susceptibilidade a algumas infeções (*American Diabetes Association* 2010, 2011, 2012).

Cerca de 40% das pessoas com diabetes vêm a ter complicações da doença, evoluindo estas de forma silenciosa e, muitas vezes, diagnosticadas quando já estão instaladas há um tempo. Hoje é possível reduzir os seus danos, através de um controlo rigoroso da glicemia, da tensão arterial e dos lípidos, bem como, de uma vigilância periódica dos órgãos mais sensíveis como a retina, os rins e o coração. As complicações tardias, são causadas principalmente por lesões dos vasos sanguíneos e comprometem a correta irrigação dos tecidos e órgãos com graves consequências. As alterações ao nível dos grandes e médios vasos - doença macrovascular, causam lesões no cérebro, coração e pés; as lesões nos pequenos vasos - doença microvascular vão ser responsáveis por alterações na retina, nos rins e nos nervos periféricos. (*American Diabetes Association 2010, 2011, 2012*).

Quando se dá o caso de doença macrovascular, a evolução das lesões é lenta e silenciosa, o que leva à redução do calibre dos vasos sanguíneos pela deposição de lípidos, dificultando a passagem do sangue e conseqüente irrigação dos tecidos, podendo originar isquémia do miocárdio (angina de peito) e, em casos extremos, um enfarte do miocárdio. Pode também causar lesões na pele dos pés, que em casos extremos pode dar origem a gangrena. A microangiopatia, ou doença nos pequenos vasos é específica da diabetes. Neste caso, verifica-se um espessamento de algumas estruturas da parede dos pequenos vasos, com redução do calibre, alterações da consistência, elasticidade e permeabilidade. Surgem também alterações ao nível da viscosidade e adesividade no sangue das pessoas com diabetes que agravam toda esta situação. O diagnóstico precoce, o bom controlo metabólico e a vigilância periódica, são as principais armas para prevenir ou atrasar o início e a evolução das complicações. (*American Diabetes Association 2010, 2011, 2012*).

Exemplos de possíveis complicações na diabetes por complicações microvasculares são a retinopatia, a nefropatia e a neuropatia. Nas complicações macrovasculares surge por exemplo a macroangiopatia (doença coronária, cerebral e dos membros inferiores) e a hipertensão arterial. Podem surgir complicações que envolvem as partes neurovasculares, micro e macrovasculares como o pé diabético e ainda complicações de outro tipo como disfunção sexual e infeções. (APDP, 2011)

2.1.5. Epidemiologia

Segundo o *Internacional Diabetes Federation (IDF)* (2012), a Diabetes atinge 371 milhões de pessoas em todo o mundo, correspondendo a 8,3% da população mundial. Estima-se que em cerca de 50% dessas pessoas a diabetes ainda não foi diagnosticada. Em 2012 morreram devido à diabetes 4,8 milhões de pessoas, sendo que metade tinha idade inferior a 60 anos. Segundo a IDF, Portugal posiciona-se entre os países europeus com maior taxa de prevalência de diabetes.

Em Portugal, o Observatório Nacional da Diabetes publica anualmente, desde 2009, um relatório com o objetivo de constituir um repositório de informação disponível sobre esta doença em Portugal. Os dados apresentados foram publicados, em Fevereiro de 2013, no relatório “Diabetes: Fatos e Números 2012 ” com informação relativa a 2011.

A prevalência de diabéticos em Portugal em 2011, numa população entre os 20 e 79 anos foi de 12.7%, sendo que 7,2% diziam respeito a prevalência de diabetes diagnosticada e 5,5% a

diabetes não diagnosticada. Em 2009, a percentagem de diabéticos em Portugal rondava os 11,7% e em 2010 os 12,4%. (Gardete Correia, et al., 2012) (Gardete Correia, et al., 2013).

Em 2011, a percentagem de indivíduos do sexo masculino com diabetes era superior aos indivíduos do sexo feminino, sendo essa diferença estatisticamente significativa. Verificou-se também uma correlação direta entre a prevalência de Diabetes e o envelhecimento dos indivíduos, sendo que um quarto da população entre os 60 e os 79 anos tem Diabetes. Verificou-se ainda que existia uma relação direta entre o escalão de Índice de Massa Corporal e a Diabetes, uma vez que 90% da população com Diabetes apresentava excesso de peso ou obesidade.

A prevalência de Hiperglicemia Intermédia em Portugal em 2011 atingiu 26,5% da população portuguesa entre 20 e 79 anos.

Em relação à incidência da Diabetes em Portugal aumentou 80% nos últimos dez anos.

A prevalência de Diabetes tipo 1 atingiu em 2011 em crianças e jovens até aos 19 anos, mais de 3 mil indivíduos (0,14% da população portuguesa). No entanto, a incidência de Diabetes tipo 1 tem vindo a aumentar significativamente nos últimos dez anos. A prevalência de Diabetes Gestacional em 2011 foi de 4,9%, tendo tido um aumento desde 2005 de 1,5%.

A mortalidade por Diabetes *Mellitus* em 2011 foi de 4,4%. Em 2002 a mortalidade devido a esta doença foi de 4,2% e em 2010 foi de 4,5%, tendo registado o valor mais baixo em 2006 com 3,7%.

O número de hospitalizações em que a Diabetes assume o diagnóstico principal apresentou ao longo dos últimos anos uma estabilização. Curiosamente, o número de doentes onde a Diabetes surge como diagnóstico associado tem vindo a aumentar significativamente. Aumentou 81,9% entre 2002 e 2011. Dos doentes internados com diabetes, as causas mais significativas são doenças do aparelho circulatório (27%), seguidas das doenças do aparelho respiratório (15%) e por fim pelas doenças do aparelho digestivo (10%) e doenças das glândulas endócrinas, da nutrição e do metabolismo e transtornos imunitários (10%). Desde 2009 a 2011 registou-se um aumento de pessoas internadas com manifestações oftalmológicas e renais.

A percentagem de diabéticos que recorreu às consultas do Sistema Nacional de Saúde (SNS) foi de 77,8%, sendo que cada utente teve cerca de 4 consultas no ano de 2011.

O controlo da Diabetes pela HbA1c foi pedido a de 90,3% dos doentes com consulta, sendo que a média de concentração de HbA1c por utente foi de 6,6%. Cerca de 40,7% dos utentes, com registo de HbA1c apresentaram valores inferiores a 6,5% e 19,7% valores superiores a 8% de HbA1c,

A presença de U-albumina foi registada em 46,5% dos doentes com consulta registada, sendo que 21,9% apresentava valores superiores a 30 mg/24horas.

O registo da observação do pé foi realizado em 32,6% dos utentes com Diabetes.

A venda de produtos ambulatoriais – tiras-testes de glicemia no sangue aumentou 215% desde 2002 até 2011. (Gardete Correia, et al., 2013)

Segundo a Norma da DGS N.º 002/2011 de 14 de Janeiro a DM1 corresponde a 5-10% de todos os casos de diabetes e é, em regra, mais comum na infância e adolescência. A DM2 corresponde a cerca de 90 de todos os casos de diabetes e, muitas vezes está associada a

obesidade, principalmente abdominal, a hipertensão arterial e a dislipidemia. (Direção Geral de Saúde, 2011)

2.1.6. Diagnóstico

Actualmente, o diagnóstico da Diabetes é efetuado pela Prova de Tolerância à Glicose Oral (PTGO), com anteriores resultados de hiperglicémia na medição da glicose em jejum. O seu diagnóstico terá de ter em conta factores como a etnia, a história familiar, a idade, a obesidade e patologias concomitantes.

Segundo a Norma da DGS N.º 002/2011 de 14 de Janeiro, o diagnóstico é feito com base, num dos seguintes parâmetros e valores para plasma venoso, na população em geral:

- Glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL (ou $\geq 7,0$ mmol/L);
- Sintomas clássicos + glicemia ocasional ≥ 200 mg/dL (ou $\geq 11,1$ mmol/L);
- Glicemia ≥ 200 mg/dL (ou $\geq 11,1$ mmol/L) às 2 horas, na PTGO com 75g de glicose;
- HbA1c $\geq 6,5\%$.

A norma refere ainda, que numa pessoa assintomática o diagnóstico não deve ser feito com base num único valor anormal de glicemia em jejum ou HbA1c, devendo o teste ser confirmado passadas uma ou duas semanas.

O diagnóstico da hiperglicemia intermédia ou a identificação de categorias de risco aumentado para diabetes, faz-se, segundo a Norma da DGS N.º 002/2011 de 14 de Janeiro, com base nos seguintes parâmetros:

- Anomalia da Glicemia de Jejum (AGJ): glicemia de jejum ≥ 110 e <126 mg/dL (ou $\geq 6,1$ e $<7,0$ mmol/L);
- Tolerância Diminuída à Glicose (TDG): glicemia às 2 horas na PTGO ≥ 140 e <200 mg/dL (ou $\geq 7,8$ e $<11,1$ mmol/L).

Segundo a Norma da DGS N.º 007/2011 de 31 de Janeiro, que diz respeito ao diagnóstico e conduta na Diabetes Gestacional, o seu diagnóstico envolve duas fases temporárias distintas, que são a glicemia em jejum na primeira consulta de vigilância pré-natal e a PTGO às 24-28 semanas.

O diagnóstico da diabetes gestacional faz-se com base nos seguintes valores para plasma venoso:

- Glicemia de jejum, na 1.ª consulta de gravidez, ≥ 92 mg/dL e < 126 mg/dL (ou $\geq 5,1$ e $< 7,0$ mmol/L), não sendo necessária a realização de PTGO;

- Se glicemia de jejum < 92 mg/dL, realiza-se então a PTGO com 75 g de glicose, às 24-28 semanas de gestação. É critério para diagnóstico de diabetes gestacional, a confirmação de um ou mais valores:

- Às 0 horas, glicemia ≥ 92 mg/dl (ou $\geq 5,1$ mmol/L);
- À 1 hora, glicemia ≥ 180 mg/dl (ou $\geq 10,0$ mmol/L);

- Às 2 horas, glicemia ≥ 153 mg/dl (ou $\geq 8,5$ mmol/L).

Se o valor de glicemia plasmática em jejum na 1ª consulta de gravidez for superior a 126mg/dL (7,0 mmol/L), indica a possível presença de diabetes antes da gravidez. Nesta norma, são referidas a Norma da DGS N.º 002/2011 e o Relatório da *World Health Organization* (WHO) cujo título é “*Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus*”, que indicam, que caso exista um resultado de HbA1c superior a 6,5%, este deve ser interpretado como critério de diagnóstico de provável diabetes prévia, não devendo este exame ser incluído na vigilância das gravidezes de baixo risco. Pode também ser determinada a glicemia plasmática ocasional, que caso seja superior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L) deverá ser repetida noutro dia ou confirmada com uma glicemia plasmática em jejum. (Direção Geral de Saúde, 2011)

Segundo a WHO (2011) a HbA1c pode ser utilizada para o diagnóstico de diabetes desde que o controlo de qualidade desses testes seja rigoroso e que os ensaios estejam padronizados, em condições que permitam a sua correta medição, alinhados aos valores de referência internacionais. Valores acima de 6,5% indicam diagnóstico de diabetes, no entanto valores abaixo deste, não excluem o diagnóstico através de testes de glicose. A vantagem deste parâmetro sobre a glicose é que a colheita de sangue pode ser realizada em qualquer altura do dia e não necessita de ser feita em jejum. O diagnóstico é feito a muitas pessoas através da HbA1c, que não teriam diabetes através dos testes normais de glicose e vice-versa. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011)

A WHO reviu as evidências da relação entre HbA1c e as complicações microvasculares e concluiu que estas estão associadas. Tendo em conta tudo o que já se sabe da HbA1c e os avanços tecnológicos dos últimos anos, concordou-se que esta poderia ser utilizada para diagnosticar a diabetes, desde que os ensaios fossem padronizados, que existisse um baixo coeficiente de variação e que a calibração fosse realizada com padrões da *International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC). Para além disso, cabe a cada país tomar medidas tendo em conta as condições locais, tais como o custo, a disponibilidade de equipamentos, as características da população e a presença de um sistema de garantia da qualidade. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011)

A norma da DGS N.º 033/2011 refere que “*há muito que se equaciona a utilização da HbA1c no diagnóstico da diabetes, mas a falta de padronização do método na sua determinação até há relativamente pouco tempo, tem constituído o seu principal obstáculo. Com a generalização progressiva da padronização pela NGSP e IFCC e novos dados a demonstrar a associação entre o valor da HbA1c e o risco de retinopatia, levou a que uma comissão internacional de peritos recomendasse a utilização da HbA1c no diagnóstico da diabetes. Ao fazer a suas recomendações esta comissão considerou algumas vantagens técnicas (estabilidade pré-analítica, variabilidade biológica) e conveniência clínica da HbA1c sobre a determinação da glicemia. Para o diagnóstico, um teste positivo (HbA1c $\geq 6,5\%$) deve ser confirmado através da repetição do teste.*” No entanto é levantado o problema de que “*para além da menor experiência adquirida na utilização da HbA1c para o diagnóstico, o seu custo (7,30 €/determinação HbA1c vs. 1,20 €/doseamento da glicose), constituirá uma das barreiras para a sua utilização massiva no rastreio e diagnóstico da diabetes.*”

2.1.7. Parâmetros Bioquímicos

2.1.7.1. Glicose sérica

Antigamente o doseamento de glicose sérica era a única forma de diagnóstico para a diabetes. Para diagnosticar DM1 bastava existirem sintomas claros acompanhados de elevadas concentrações de glicose. Já para a DM2 a subida de glicose é mais gradual, pelo que, eram necessários valores específicos para os distinguir da população não diabética. Valores de glicemia medidos em diferentes alturas como em jejum, ocasional ou após ingestão de açúcar (PTGO) estão relacionados com esquemas de classificação e diagnóstico de diabetes. Para o diagnóstico tinham que existir sintomas, valores superiores a 140mg/dL de glicemia em jejum e após ingestão de 75g de açúcar superiores a 200mg/dL. Mais tarde os 140mg/dL baixaram para os 126mg/dL utilizados atualmente. (The International Expert Committee, 2009)

O doseamento de glicose sérica foi o método indireto, acessível e fácil, encontrado para estudar a ação da insulina, uma vez que a determinação desta no sangue durante muitos anos foi difícil e apenas praticada por laboratórios de investigação. (Ravel, 1995)

O nível de glicose no sangue depende, em primeiro lugar, do fígado que exerce os seus efeitos sobre a homeostasia deste açúcar no sangue, através da conversão reversível da glicose na glicogénese, bem como, a partir da gliconeogénese da glicose a partir de gorduras e proteínas. De seguida, a glicose vai ser utilizada pelos tecidos sob ação da insulina segregada pelo pâncreas. (Ravel, 1995)

Ao analisar este parâmetro, deve ser considerado o facto de que os diferentes métodos disponíveis variam quanto à sua especificidade e sensibilidade. Fatores como um hematócrito alto diminuem a quantidade de glicose devido à atividade metabólica dos glóbulos vermelhos. O plasma e o soro são mais estáveis para a determinação deste parâmetro, pelo que quando a separação do soro é feita até duas horas, os valores de glicose permanecem estáveis até 24 horas. Atualmente a maioria dos aparelhos de laboratório (Química Líquida) utiliza o soro para determinar a glicose. O sangue total é utilizado em aparelhos destinados a um único teste com cartuchos de reagentes ou em forma de tiras de reagentes (Química Seca). (Ravel, 1995)

2.1.7.2. Insulina

A insulina é uma hormona que tem a capacidade de aumentar o transporte de glicose para o interior das células da maioria dos tecidos (exceto nos glóbulos vermelhos, da mucosa intestinal e do cérebro) e estimula a oxidação da glicose e da síntese de gordura, glicogénio e proteínas. Além disso, exerce a sua ação diretamente sobre o fígado, suprimindo a formação de glicose a partir do glicogénio. (Ravel, 1995)

Em certas ocasiões, para classificar corretamente a Diabetes *Mellitus*, é necessário fazer outro tipo de exames como o doseamento de auto-anticorpos associados a antigénios pancreáticos e a avaliação da capacidade de secreção de insulina das células β das ilhotas *Langerhans*. A avaliação da secreção de insulina parte do princípio que doentes com DM1 têm insulinopenia absoluta, com

perda de função secretória e que doentes com DM2 apresentam secreção de insulina normal ou elevada, porém insuficiente para a resistência insulínica dos tecidos. Nestes casos, o doseamento da insulina tem um papel limitado, uma vez que a insulina apresenta tempo de semi-vida curto, extração hepática variável e *clearance* intra e interindividual muito variável e consequentemente a insulinemia plasmática não reflete corretamente a capacidade de secreção das células β pancreáticas. Outro problema deste teste é não conseguir distinguir insulina endógena da exógena, não podendo ser utilizado em doentes com insulinoterapia. (Rodacki, et al., 2008)

2.1.7.3. Hemoglobina Glicada A1c (HbA1c)

A HbA1c reflecte a média das últimas 8 a 12 semanas e pode ser executado em qualquer momento do dia, sem necessitar de jejum prévio. Estas prioridades tornaram este parâmetro o preferido para monitorizar a doença Diabetes *Mellitus*, tendo surgido um grande interesse em utilizá-lo como teste de diagnóstico, quer para esta doença, quer como teste de triagem para pessoas com alto risco de diabetes. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

A HbA1c diz respeito a um conjunto de substâncias que surgem da reacção entre a Hemoglobina A (Hb A) e alguns açúcares. A forma genuína e principal desta hemoglobina é a HbA, existindo depois vários subtipos. O subgrupo HbA1c, refere-se à hemoglobina glicada, cujo terminal valina da cadeia beta está ligado à glicose por meio de uma ligação estável e irreversível (glicação). Em indivíduos saudáveis, esta hemoglobina está presente entre 1% e 4%. Um valor acima de 7% está então associado a um risco progressivamente maior de complicações crónicas. (Netto, et al., 2009) (Ravel, 1995). Netto *et al.* (2009) refere o impacto do mau controlo dos níveis de glicemia relacionado com o risco de complicações microvasculares no *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e com o risco de complicações micro e macrovasculares no *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS).

O teste de HbA1C está sujeito a certas limitações como as condições que afetam a vida normal dos glóbulos vermelhos, concretamente a hemólise e as perdas de sangue e ainda a existência de hemoglobinas variantes que podem influenciar os resultados, sendo sempre importante correlacionar os valores obtidos com o estado clínico do doente. Além disso, a HbA1c não fornece uma medida da variabilidade da glicemia ou hipoglicemia. (American Diabetes Association 2012) Outros aspetos clínicos que podem interferir na HbA1c são: hipertrigliceridemia, hiperbilirrubinemia, uremia, alcoolismo crónico e opiáceos, que em algumas metodologias, podem produzir resultados falsamente elevados. Em doentes com nefropatias crónicas, além da anemia crónica associada a nefropatia, a presença de altas concentrações de ureia podem carbamilar a hemoglobina, levando a um aumento ou diminuição dos níveis de HbA1c, dependendo da metodologia utilizada (Silva, 2009) (Sacks, et al., 2002). A anemia hemolítica ou estágios hemorrágicos podem resultar em valores diminuídos de HbA1c por encurtarem a semi-vida das hemácias (Sumita & Adagmar, 2008) (Cavagnoli, 2009)

Segundo a WHO (2011), a utilização da HbA1c pode evitar o problema da variabilidade dos valores de glicose no dia-a-dia e evita a necessidade de a pessoa ter preparações dietéticas. Essas

vantagens têm implicações para o início, a identificação e o tratamento que têm sido fortemente defendidas nos últimos anos. No entanto, pode ser afetada por variações genéticas, hematológicas e outros fatores relacionados com doenças. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011)

Actualmente, está em curso uma padronização universal para a HbA1c, que inclui a definição de um método de referência e de uma unidade preconizada pela IFCC e pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP).

Jeppsson *et al.* (2002) descreve o trabalho feito pela IFCC para a padronização mundial da HbA1c, uma vez que a medição de HbA1c no sangue humano é a mais importante para o controlo a longo prazo do estado da glicemia em diabéticos. Até a data, ainda não existia nenhum acordo internacional sobre o método de referência para a padronização da HbA1c. Assim, foi desenvolvido o método seguinte: numa primeira fase hemoglobina é clivada em peptídeos pela enzima endoproteinase Glu-C, e num segundo passo, os hexapeptídeos N-terminais glicosados e não-glicosados obtidos são separados e quantificados por *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) e espectrometria de massas ou por HPLC seguido de eletroforese capilar com deteção por ultravioleta. Ambos os princípios dão resultados idênticos. A HbA1c é depois medida como uma razão entre hemoglobina glicosada e não-glicosada. Os calibradores consistiam em misturas de elevada pureza HbA1c (com seis níveis de concentração) e HbA0 (hemoglobina total). O desempenho analítico do método de referência foi avaliado por uma rede internacional de laboratórios de referência da União Europeia (EU), do Japão e dos Estados Unidos da América (EUA). O ensaio de comparação revelou excelentes resultados com Coeficientes de Variação (CV%) intra-laboratório de 0,47 a 2,07% e CV% inter-laboratórios de 1,35 a 2,27%. Neste estudo as interferências foram cuidadosamente investigadas e são elas: as hemoglobinas carbamiladas e acetiladas que alteram o N-terminal da valina que é o ponto onde se dá a glicação; as hemoglobinas variantes como a hemoglobina C e S e as interferências dos reagentes, onde a azida de sódio deu problemas e foi retirada da mistura de reagentes. Concluiu-se que devido à maior especificidade do método de referência, os resultados são mais baixos do que aqueles originados pelos restantes métodos do mercado (3,8% vs 5,0%/6%). O novo método de referência foi aprovado pelas sociedades membros da IFCC. (Jeppsson, *et al.*, 2002)

Em 2004, Hoelzel *et al.* descrevem um estudo que teve como objetivo verificar qual relação entre a calibração IFCC e as restantes calibrações, como a calibração NGSP (EUA), Japan Diabetes Society (JDS) /Japanese Society of Clinical Chemistry (JSCC) e sueco. Os autores referem que os estudos realizados demonstram diferenças nos resultados de HbA1c dependentes da metodologia utilizada para a determinação deste analito e a importância na harmonização e comparação destes, uma vez que os tratamentos aos doentes são aplicados em função deste e futuramente iria ser utilizado com diagnóstico de diabetes ou tolerância reduzida à glicose. Estes autores referem a existência de estudos realizados em 1994 e 1995 que demonstram que a harmonização dos resultados de HbA1c pelos diferentes métodos é possível, se todos eles foram calibrados com o mesmo conjunto de calibradores e/ou ajustados por uma comparação de métodos. Nos EUA foi criado o programa de padronização NGSP, no Japão foi desenvolvido um conjunto de calibradores e na Suécia foi desenvolvido um método de HPLC de troca iónica. No entanto era necessário uma harmonização a nível mundial, baseada num sistema de medição de referência que descrevesse

claramente qual era a substância a analisar, qual o material de referência a utilizar, qual o método de referência e com uma rede global de laboratórios de referência que garantisse que o método de referência era realizado com a qualidade e que tinha capacidade de produzir valores fiáveis. Com base nesta necessidade, o grupo IFCC desenvolveu um sistema de referência para a HbA1c: a substância foi descrita e o método de referência estabelecido. Os autores referem ainda que sempre que o método de referência IFCC era utilizado, que os laboratórios deveriam ter em conta que este novo método era mais específico e que as interpretações clínicas estavam feitas para os outros métodos de comparação, isto é, os valores são mais elevados quando não efetuados por um método rastreável ao IFCC. Assim, este estudo foi desenhado para investigar a relação numérica entre o método IFCC e os restantes métodos utilizados. Os autores afirmam que para garantir uma melhor qualidade no atendimento do doente e que para que haja uma interpretação dos resultados da HbA1c válida, deve existir concordância nos ensaios interlaboratoriais entre os laboratórios. A abordagem mais eficaz para alcançar a harmonização dos resultados é a capacidade de traçar a calibração dos ensaios de rotina através de um sistema de medição de referência – IFCC. (Hoelzel, et al., 2004)

Em 2008, Weykamp *et. al* escreveram um artigo sobre um estudo desenvolvido de seis anos (2001-2006) de acompanhamento desta nova metodologia IFCC, onde concluíram que os resultados dos 12 estudos de comparação entre laboratórios confirmaram a robustez deste sistema para garantir a estabilidade e continuidade deste método de referência.

Em Maio de 2007 foi realizada uma reunião em Milão para se chegar a um consenso sobre a HbA1c. As conclusões retiradas foram depois aprovadas pela *American Diabetes Association* (ADA), pela *European Association for the Study of Diabetes* (EASD), pela IDF e pela IFCC. Concluiu-se que os resultados da HbA1c deviam ser padronizados mundialmente, incluindo o sistema de referência e os resultados no relatório; que o sistema de referência IFCC era o único método válido para a implementação da padronização; que os resultados de HbA1c deviam ser reportados nas unidades IFCC (mmol/mol) e nas unidades NGSP (%), utilizando-se a equação de regressão linear IFCC-NGSP; se o estudo para a glicose média estimada cumprisse todos os requisitos, o valor também deveria ser reportado como interpretação dos resultados HbA1c, por último os valores de referência limites de glicemia deveriam ser expressos em resultados IFCC, NGSP e glicose média estimada. (Consensus Committee, 2007)

Como resposta a este comité, o Reino Unido reuniu em 2008 as principais organizações para discutir essas propostas e como elas deviam ser incorporadas na prática do Reino Unido. No final, este grupo aceitou as seguintes recomendações: os resultados de HbA1c deveriam ser padronizados utilizando o novo sistema de referência IFCC e que a HbA1c deveria ser reportada em unidades IFCC e NGSP/DCCT através da equação existente. Concluem ainda que deve ser desenvolvido um extenso programa de educação para todos os prestadores de cuidados de saúde e doentes para ajudar na interpretação desta nova medida IFCC. Em relação à introdução da medida de glicose média estimada, este grupo defendeu que não existiam evidências experimentais que suportassem esta unidade (Barth, Marshall & Watson, 2008)

Weykamp *et. al.* (2009) analisaram num artigo os métodos analíticos e a padronização da HbA1c. Os autores afirmam que o desenvolvimento de métodos analíticos começa com a definição

do analito em estudo e das suas características químicas e físicas. Afirmam também que como a HbA1c não é apenas um analito, pois forma-se em quantidades relativas à hemoglobina total, logo para compensar a variação intra e interindividual da concentração da HbA1c, esta deve ser expressa em HbA1c/hemoglobina total. Isto requer duas leituras, uma da medição de HbA1c e outra da hemoglobina total o que duplica a incerteza do teste, pelo que se tem de encontrar um método com boa especificidade e baixa imprecisão. O autor afirma que com a utilização da HbA1c como rotina ficou evidente que existia uma diferença significativa entre os resultados dos diferentes laboratórios bem como nos próprios laboratórios quando estudados durante um período de tempo, fazendo com que os resultados não cumprissem a exigência clínica de reprodutibilidade a longo prazo. Essas diferenças eram devidas à ampla variedade de métodos utilizados, cada um com a sua própria definição do analito e especificidade. A padronização da HbA1c tornava-se assim, na década de 90, o grande objetivo dos cientistas e médicos. Relativamente à padronização, o autor descreve que após o estudo DCCT em 1993 se decidiu que todos os resultados de HbA1c deveriam ser dados em “unidades DCCT”, formando-se um subcomissão pelo NGSP para padronizar estes mesmo resultados. No Japão, em 1995, desenvolveram-se calibradores e no ano 2000, um método de referência. Na Suécia, desde 1998 que se utiliza o método de referência Mono S HPLC, este método é muito específico porque separa a HbA1c dos restantes compostos endógenos, exceto da hemoglobina carbamylada. Os autores concluíram que dos três programas todos escolheram o HPLC para a padronização, no entanto todos produziam resultados diferentes, o que originava valores de referência também diferentes. Concluiu-se que o método NGSP era o menos específico dos três e que cerca de um terço do componente dado como HbA1c não era HbA1c. O método sueco era o mais específico.

Baseados nesta alteração de metodologias, Weykamp *et. al* (2009) refletem no final do artigo sobre as novas tendências abordando “dois dilemas”. O “primeiro dilema” refere a mudança das unidades clássicas e familiares NGSP/DCCT para umas novas unidades IFCC, causando confusão e requerendo uma extensa, prolongada e dispendiosa reeducação de todas as entidades e pessoas envolvidas. No entanto este método de referência tinha vantagens claras, como a rastreabilidade metrológica e a padronização mundial dos valores de HbA1c. Referem também que nessa discussão entre valores antigos e novos, foi introduzida uma nova questão, a questão da glicose média estimada. Para terminar com esta questão a IFCC, a IDF, a EASD, e a ADA chegaram a um consenso (2007): os resultados de HbA1c devem ser facultados em IFCC (mmol / mol) e derivados em NGSP (%), e em glicose média estimada (mmol / L ou mg / dL). Nesse consenso foi também decidido que o nome era HbA1c e que o sistema de referência era o sistema IFCC. O “segundo dilema” está relacionado com o facto de ser pouco prático fornecer o resultado em três unidades, tanto para laboratórios, médicos, doentes ou fabricantes e também não existia razão para que países que até aquele momento não utilizavam o sistema NGSP o passassem a utilizar, como o Japão, por exemplo. Em conclusão, os autores afirmam que é irrefutável a utilização do sistema IFCC como referência, sendo as restantes unidades dadas por derivados/equações matemáticas. O que será utilizado é uma questão política que deverá ser tomada por todos os que estão envolvidos: médicos, bioquímicos, organizadores de avaliação externa da qualidade, grupos de doentes e fabricantes.

A Norma da DGS N.º 033/2011, cujo assunto é: “*Prescrição e determinação da HbA1c*” define que em Portugal a HbA1c deve ser “*determinada por rotina em todas as pessoas com Diabetes Mellitus para avaliar o grau de controlo glicémico*”, sempre tendo “*em conta que o seu valor pode ser alterado por outros fatores além da glicose (hemoglobinopatias, situações de elevado turnover eritrocitário)*”. A sua determinação deve ser pelo menos realizada de 6 em 6 meses “*em todas as pessoas com diabetes*”, podendo ser realizada “*com intervalo mínimo de 3 meses, em indivíduos com diabetes cujo tratamento mudou recentemente ou que não alcançaram os objetivos terapêuticos preconizados*”. A norma ressalva ainda que “*embora a determinação da HbA1c possa ser considerada para diagnóstico da diabetes, quando $\geq 6,5\%$, deverá privilegiar-se, para o diagnóstico da diabetes, o valor tradicional da glicose, obtida no plasma venoso em jejum, ou os valores da prova de tolerância oral à glicose (PTGO)*” e que “*valores de HbA1c inferiores a 6,5% não são valorizáveis para a definição de hiperglicemia intermédia*”.

Relativamente aos laboratórios, estes devem utilizar “*apenas métodos certificados pelo National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), rastreáveis à referência do Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) e calibrados de acordo com a padronização da International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)*” e “*os resultados devem ser apresentados nas unidades indicadas pela IFCC (mmol/mol), bem como em percentagem (NGSP/DCCT), e referida a glicemia média estimada, obtida por cálculo a partir do valor da HbA1c, em %, quando a metodologia é rastreável à referência NGSP/DCCT*”.

Esta norma ressalva ainda que “*os laboratórios devem estar alerta para as interferências potenciais, nomeadamente as hemoglobinopatias, que podem afetar a determinação da HbA1c, dependendo do método utilizado*” e que “*ao escolher o método, os laboratórios devem ter em consideração potenciais interferências na sua população em particular, como por exemplo a alta prevalência de hemoglobinopatias em determinados grupos étnicos*”.

2.1.7.4. Glicose média estimada

Nathan *et al.* (2008) desenvolveram o estudo *A1c-Derived Average Glucose* (ADAG) com o objetivo de verificar a existência de uma relação matemática entre a HbA1c e a glicose média estimada, e se esses resultados poderiam também ser relacionados com os resultados da auto monitorização. Justificam este objetivo com o fato de a percentagem de HbA1c ser amplamente utilizada como medida da hiperglicemia crónica para avaliar e adequar o tratamento da DM e ainda a auto monitorização diária ser feita por medição de glicose capilar. Referem que embora já vários estudos tenham sido feitos para estabelecer essa relação, em todos a amostra estudada era demasiado homogénea, normalmente constituída por doentes com DM 1. No estudo apresentado participaram centros dos Estados Unidos, Europa, África e Ásia e a amostra continha doentes DM1, DM2 e pessoas não diabéticas, com idades entre os 18 e os 70 anos, que realizaram tanto uma auto monitorização como uma avaliação contínua dos níveis de glicose. No final deste estudo, os resultados apresentados foram que em qualquer dos grupos criados (comparação de sexo, tipo de

diabetes, idades com os dois tipos de diabetes, etnia e ser ou não fumador) não havia diferenças estatisticamente significativa e que o erro estava sempre próximo de 15,7 mg/dL ou 0,87 mmol/L.

Importa ainda realçar o fato de a nova calibração IFCC originar resultados mais baixos que o DCCT, e conseqüentemente valores de referência mais baixos também. Assim, os autores defendem a importância da realização deste estudo para se evitar um possível desuso do controlo glicémico pela existência de HbA1c com valores mais baixos. A medição contínua dos níveis de glicose ofereceu uma grande vantagem a este estudo relativamente a estudos anteriores, tendo já existido um semelhante a este, que apenas incluía 25 indivíduos com DM1 e que chegou às mesmas conclusões sobre a relação HbA1c e a glicose média estimada.

Neste estudo, ao fornecer uma avaliação relativamente completa dos níveis de glicemia diários, concluiu-se que existia uma estreita relação entre os níveis de HbA1c e de glicose média estimada para ambos os tipos de diabetes, podendo então a HbA1c ter uma equivalência direta aos níveis de glicose média. Os resultados suportam ainda a existência de uma simples relação linear entre a concentração média de glicose e os níveis de HbA1c, numa gama de valores de glicose clinicamente relevante, traduzida pela equação $AG \text{ (mg/dL)} = 28.7 \times \text{HbA1c} - 46.7$. A estreita relação e consistência da relação entre os diferentes subgrupos levou ainda os autores a concluir, que para a maioria dos diabéticos não existem fatores que alterem a relação da HbA1c com os níveis de glicose média. Em conclusão, os resultados deste estudo podem ser diretamente aplicados a uma população de diabéticos, sem qualquer distúrbio ao nível dos glóbulos vermelhos (crianças e mulheres grávidas também foram excluídas) e apoiam a relação da HbA1c com a glicose média estimada.

No entanto existem autores que ainda não aprovam a utilização deste parâmetro para o controlo da diabetes como Bloomgarden *et. al* (2008) que afirma que não é possível prever o verdadeiro valor da glicose média de um indivíduo. Referem que muitos autores descrevem a variação entre indivíduos no grau de glicação da hemoglobina e que existem estudos onde os valores de HbA1c e os de glicose são diferentes. Acrescentam que mesmo com os avanços na metodologia pela abordagem IFCC, mais precisa, que seria um erro transmitir esses resultados noutros como a glicemia média estimada. O mesmo autor, em 2009, refere que este estudo tinha poucas pessoas não-caucasianas e não tinha crianças, grávidas nem pessoas com doenças renais, mas que pode ser importante na medida em que ajuda as pessoas a entender melhor o seu nível de glicemia. (Bloomgarden, 2009). Já referido anteriormente existiu também o *Consensus Report* do Reino Unido que defendeu que não existiam evidências experimentais que suportassem esta unidade. Afirma que o estudo ADAG (2007) revelava algumas imprecisões e que deveriam ser feitos mais estudos para o validar. No entanto reconhecem que existem benefícios na utilização desta medida, uma vez que os doentes poderiam compreender melhor os seus próprios níveis de glicose no sangue, mas na altura essa medida não foi aplicada no Reino Unido, ficando acordado que se iria aprofundar a utilidade individual da glicose média estimada nos grupos de diabéticos e o seu papel na prática clínica.

2.1.7.5. Albumina Glicada

O processo de glicação das proteínas não se dá somente pela ligação da glicose à hemoglobina, estende-se a muitas outras proteínas do organismo formando a geração de produtos

finais de glicação avançada (*Advanced Glycation End Products=AGE's*), os quais têm um papel muito importante no aumento do risco das complicações crónicas da diabetes. Este processo ocorre na albumina, originando a albumina glicada.

Este analito segundo indicação dos autores do seu estudo, tem uma vantagem sobre a HbA1c como marcador do controlo glicémico, tal como a frutossamina, uma vez que não é afetada por alterações no tempo de vida das hemácias devido a processos hemolíticos, anemias e hemoglobinas anormais, ou seja, a determinação deste analito torna-se importante em casos em que o doente com diabetes está sujeito a hemodiálise. No entanto, a albumina glicada apenas reflete os níveis de glicose média no sangue das últimas 2 a 3 semanas e ainda não foram definidos os níveis ideais deste analito no sangue, sendo também ele influenciado pela presença de proteinúria maciça, doença intestinal com perda de proteínas ou pelo tratamento com diálise peritoneal. (Netto, et al. 2009)

2.1.7.6. Frutossamina

Este analito resulta da interação entre a glicose plasmática e a lisina (aminoácido presente na albumina e outras proteínas). Uma vez que a albumina é a proteína com maior concentração no sangue, o tempo de semi-vida da frutossamina é de 2 a 3 semanas, refletindo este teste o nível de glicose média no sangue, durante este espaço de tempo. Este teste, tal como o teste da albumina é útil em casos em que a HbA1c está influenciada por factores que influenciam o tempo de vida dos glóbulos vermelhos, mas ainda não existem estudos que correlacionem os níveis de frutossamina com as complicações crónicas da diabetes. (Netto, et al., 2009)

2.1.7.7. Albumina na urina ou U-albumina

A U-albumina é definida como a excreção urinária de albumina entre 30 e 300 mg/24 horas ou 20 a 200 µg/min, na ausência de infeção urinária ou doenças agudas. O doseamento deste analito implica a colheita de urina por períodos de 12 horas (noturna) ou de 24 horas.

Uma amostra isolada de U-albumina pode ser utilizada como *screening*, enquanto que no doseamento em urina de 12 ou 24 horas se consegue fazer o controlo do tratamento.

A presença de proteinúria na urina, geralmente significa a presença de lesão glomerular (excepto se houver também leucocitúria) e vem acompanhada por um aumento dos níveis de creatinina plasmática. No entanto, a lesão pode ser suficiente para permitir a passagem de proteínas, mas não para diminuir a quantidade de filtrado glomerular, pelo que não há o conseqüente aumento da creatinina plasmática, sendo o teste da microalbuminúria muito importante nestes casos. Como este teste é capaz de detetar quantidades muito pequenas de albumina na urina, é considerado um marcador precoce de lesão glomerular, anterior à proteinúria (>300mg/24h) e ao aumento da creatinina plasmática.

Em alternativa, a U-albumina também tem sido considerada um marcador de lesão vascular/endotelial sistémica.

A presença de albumina na urina, tem correlação com fatores de risco cardiovascular, tais como a idade, o sexo (mais comum nos homens), etnia (mais frequentes em negros hipertensos), valores de pressão arterial, índice de massa ventricular esquerda, triglicéridos, LDL-colesterol, obesidade, resistência insulínica, ácido úrico, tabagismo e ingestão de álcool. (Almeida, 2001)

2.1.7.8. Peptídeo C (PC)

O PC é um peptídeo de conexão co-armazenado e co-secretado com a insulina, em quantidades equimolares. Tem um tempo de semi-vida mais longo que a insulina (cerca de 30 minutos) e níveis séricos mais estáveis, uma vez que não sofre metabolização hepática significativa e possui um *clearance* mais estável. Por estas razões, é utilizado na prática clínica para a avaliação da secreção das células β pancreáticas. O doseamento deste parâmetro pode ser basal, randômica ou com estímulo (após a refeição, por exemplo).

No entanto, este doseamento também apresenta algumas restrições: uma grande parte dos doentes DM1 têm idades entre os 3 e 5 anos e têm uma secreção pancreática residual ou então os doentes com DM2 de longa duração também já podem apresentar perda na capacidade de secreção de insulina; doentes com insuficiência renal crónica podem apresentar resultados falsos positivos, porque podem ter um PC normal ou elevado, mas uma baixa capacidade na secreção de insulina devido à redução do *clearance* deste peptídeo; por fim os níveis de glicose plasmática também podem interferir nos resultados. (Rodacki, et al., 2008)

2.1.7.9. Modelo de Avaliação da Homeostasia (Índice HOMA)

O Índice HOMA consiste num modelo matemático publicado em 1985 por *Matthews e cols.* que fornece uma medida indireta da resistência à insulina (RI) e da capacidade das células β pancreáticas (CcB ou %B) ao avaliar a insulina endógena e a glicemia em condições de homeostasia e jejum. Este modelo deu origem a duas equações simplificadas, cada uma determinando ou o nível de resistência dos tecidos à insulina ($HOMA - IR = \frac{(IJ \times GJ)}{22,5}$, onde *IJ* é insulina em jejum *GJ* é glicemia em jejum) ou o nível da capacidade das células β pancreáticas ($HOMA - \%B = \frac{(20 \times IJ)}{(GJ - 3,5)}$). (Vasques, et al., 2008)

2.1.8. Monitorização e Tratamento da Diabetes

De acordo com a ADA (American Diabetes Association 2012), o principal interveniente na monitorização e tratamento da Diabetes é o próprio doente, embora todo o tratamento deva ter apoio da família, do médico e de outros técnicos de saúde. Inicialmente o doente deve ser educado para saber lidar com esta doença, de forma a poder cumprir o tratamento da melhor forma possível.

O tratamento inicial deve considerar fatores como a idade, o tipo e as condições de vida, a atividade física, o tipo de alimentação, situação social, a presença de outras doenças ou complicações da diabetes.

A monitorização da diabetes consiste em manter os níveis de glicose no sangue, o mais próximo possível da normalidade. Atualmente, a monitorização é realizada de duas formas: através dos níveis de glicemia ou de HbA1c no sangue.

A auto-monitorização dos níveis de glicose no sangue é, tal como o nome indica, realizada pelo próprio doente e além de servir para controlar os níveis de glicemia, é útil na verificação do sucesso ou não da terapia, no controlo dos níveis após as refeições (pós-prandial), para prevenir a hipoglicemia e ajustar a medicação, a alimentação, a atividade física e ainda atingir os níveis de HbA1C pretendidos. Uma auto-monitorização correta tem mostrado ser importante no sucesso da terapia, principalmente em indivíduos com tratamento de insulina de forma a evitar crises de hipoglicemia ou hiperglicemia e permitindo ao doente conhecer a sua resposta individual ao tratamento. No entanto, a utilização da auto-monitorização exige que o doente interprete os resultados corretamente, sendo necessária uma formação/explicação prévia, para que este corrija o que for necessário. Outra forma de monitorização é através da monitorização contínua da glicose. Esta nova tecnologia tem uma boa correlação com a medição de glicose no sangue e emite alarmes quando ocorre hipoglicemia ou hiperglicemia no doente, permitindo-lhe gerir melhor a insulino-terapia.

O número de vezes que deve ser executado o teste de HbA1c, deve ter em conta o tipo de tratamento, uma mudança no tratamento e se os níveis ideais de glicose no sangue estão ou não a ser atingidos com este tratamento. Os seus valores além de permitirem saber o nível de glicose média ao longo de aproximadamente 120 dias, também vão permitir, se necessário, alterar a terapia e ainda prevenir o aparecimento de complicações, pelo que deve ser feito rotineiramente em doentes com diagnóstico de diabetes – tanto na avaliação inicial, como também na monitorização da doença. Uma medição de 3 em 3 meses, é geralmente suficiente para avaliar os níveis de glicemia no sangue e se houve alterações ou não. De qualquer forma, essa monitorização deve ser estudada e definida de acordo com a situação clínica do doente e o seu tratamento. Hoje em dia, já existem no mercado testes *Point of Care* para este parâmetro, o que permite ao doente a visualização do resultado assim que faz o teste, o que promove a adaptação da terapia e melhora o controlo glicémico. Como este teste não fornece informação sobre a variabilidade dos níveis de glicemia, o valor de HbA1c deve ser conjugado com os níveis de auto-monitorização em doentes em que isso ocorra. (American Diabetes Association, 2012)

A Norma da DGS N.º 033/2011 afirma que *“a utilização de testes de diagnóstico rápido da HbA1c tem indicação no seguimento das pessoas com diabetes mas não devem ser usados no diagnóstico da doença”*

A tabela que se segue demonstra a correlação entre os valores de HbA1c e de glicose média estimada. Esta estimativa é baseada em dados do estudo ADAG.

Tabela 1 – Correlação entre HbA1c e Glicose Média Estimada (Fonte: American Diabetes Association, 2012)

HbA1c (%)	Glicose média estimada	
	mg/dL	mmol/L
6	126	7,0
7	154	8,6
8	183	10,2
9	212	11,8
10	240	13,4
11	269	14,9
12	298	16,5

Quando os valores apresentados na tabela acima não coincidem, os médicos devem ter em conta os aspetos já mencionados que podem alterar os valores de HbA1c como as hemoglobinopatias e outras alterações nos glóbulos vermelhos. Quando se dão estes casos, existem outros parâmetros que devem ser utilizados como a frutamina, no entanto este parâmetro não tem uma ligação à glicose média estimada tão clara como a HbA1c e os seus valores não estão relacionados com complicações da diabetes. (American Diabetes Association, 2012)

Em termos de objetivos que devem ser alcançados na monitorização desta doença em adultos, estão:

- Níveis de HbA1c inferiores ou iguais a 7%, de forma a reduzir complicações microvasculares e neurológicas e mais tarde doenças macrovasculares.
- Nível de HbA1c inferiores ou iguais a 6,5%, para doentes com diagnóstico recente de diabetes, e sem doenças vasculares, que conseguem estes níveis sem hipoglicemia.
- Níveis de HbA1c inferiores ou iguais a 8%, para doentes com história de hipoglicemia grave, doença vasculares em estado avançado e grande morbilidade. Nestes casos, mesmo com tratamento, os níveis desejáveis de glicose no sangue são difíceis de alcançar. (American Diabetes Association 2012)

A Figura 1 mostra as recomendações da ADA para o controlo dos níveis glicémicos no adulto.

*Summary of glycemc recommendations for many nonpregnant adults
with diabetes*

A1C	<7.0%*
Preprandial capillary plasma glucose	70–130 mg/dL* (3.9–7.2 mmol/L)
Peak postprandial capillary plasma glucose†	<180 mg/dL* (<10.0 mmol/L)
• Goals should be individualized based on*	
○ duration of diabetes	
○ age/life expectancy	
○ comorbid conditions	
○ known CVD or advanced microvascular complications	
○ hypoglycemia unawareness	
○ individual patient considerations	
• More- or less-stringent glycemc goals may be appropriate for individual patients	
• Postprandial glucose may be targeted if A1C goals are not met despite reaching preprandial glucose goals	
†Postprandial glucose measurements should be made 1–2 h after the beginning of the meal, generally peak levels in patients with diabetes.	

Figura 1 – Recomendações da ADA (2012) para controlo dos níveis de glicose para adultos (não grávidas)

A DCCT defende que a terapia para DM1 deve contemplar obrigatoriamente a toma de insulina exógena, estando no entanto esta terapia fortemente associada a episódios de hipoglicemia. Esta terapia contempla a utilização de 3 a 4 doses de insulina por dia - insulina basal ou prandial, correspondendo a insulina prandial a uma injeção antes da ingestão de hidratos de carbono, após medição da glicose no sangue e atividade física. Hoje em dia já estão disponíveis bombas de insulina, que libertam insulina sempre que necessário e nas quantidades adequadas. Quando existem casos em que os diabéticos sofrem muito de hipoglicémias, podem ser administrados análogos da insulina.

Uma vez que este tipo de diabetes está fortemente associado a doenças autoimunes, deve ter-se especial atenção à disfunção tiroideia, à vitamina B12 e à doença celíaca que podem ser por vezes consideradas como sinais e sintomas iniciais desta doença.

A DM2 é geralmente tratada através da toma de um antidiabético (metaformina, por exemplo) em conjunto com alterações no nível de vida do doente, como a prática de exercício físico e um controlo nutricional. Nos casos em que os valores de glicose e HbA1c no sangue estão muito elevados e quando os sintomas são muito graves deve ser então considerada a toma de insulina. Caso os sintomas persistam, deve considerar-se a toma de dois antidiabéticos ou um antidiabético e insulina. Cada pessoa pré-diabética ou diabética deve ser seguida por um nutricionista, de forma individual. Em muitos casos, o excesso de peso e a obesidade estão relacionados com a resistência dos tecidos à insulina, pelo que uma redução de peso pode reduzir a resistência a esta hormona. Uma dieta pobre em hidratos de carbono e baixo teor de gordura pode ser eficaz e nestes casos deve-se monitorizar o perfil lipídico, a função renal e ajustar a hipoglicemia com terapia, se necessário. O exercício físico regular, é outra parte importante na perda e manutenção do peso e tem mostrado melhorar os níveis de glicose e HbA1c no sangue, reduzir os fatores de risco cardiovascular e melhorar o bem-estar e pode ainda prevenir o aparecimento de DM2 em indivíduos de alto risco.

Também o exercício físico deve ser avaliado por um profissional, tendo em conta todos os fatores do doente como a idade, o estado de saúde, etc.

É muito importante que indivíduos com diabetes recebam educação sobre a doença, no sentido de conseguirem fazer uma autogestão da doença com sucesso. Essa educação deve seguir as normas nacionais e abordar as questões psicossociais e as necessidades do doente, pois o bem-estar emocional está relacionado com resultados positivos no alcance dos objetivos desta doença. Ao ajudar o doente a lidar com a diabetes, vai haver uma boa autogestão e conseqüentemente um melhor controlo metabólico e uma melhor prevenção e gestão das complicações, melhorando a qualidade de vida. Este processo é um processo contínuo que visa facilitar o conhecimento, a habilidade e a capacidade de se auto tratar, saber tomar decisões e resolver problemas que apareçam para colaborarem o mais ativamente com a equipa médica.

Ao ser diagnosticada esta doença, podem ocorrer expectativas para o tratamento médico e resultados que afetam o humor e a qualidade de vida, os recursos financeiros, o enquadramento social e emocional e a história psiquiátrica. Quanto melhor coordenados estão o doente, a família e a equipa médica, mais sucesso terá a autogestão, melhores resultados serão conseguidos e mais facilmente os objetivos serão alcançados. Quando numa consulta de rotina o médico se apercebe de que o doente pode apresentar alterações psicológicas, deve encaminhá-lo para um especialista em saúde mental familiarizado com a diabetes e a sua gestão, pois estas alterações podem levar a um abandono do tratamento, a depressão com a possibilidade de autoagressão, ansiedade debilitante, indícios de um transtorno alimentar ou no funcionamento cognitivo que significativamente prejudica o julgamento.

Ao ocorrer uma crise de hipoglicemia, a ingestão de 15-20 g de glicose é o mais indicado, embora qualquer hidrato de carbono que contenha glicose possa ser utilizado. Se a hipoglicemia persistir, deve-se continuar a dar glicose ao doente. Quanto aos indivíduos que sofrem de hipoglicemia grave pode ser prescrito o glucagon e tanto os indivíduos como os seus familiares ou pessoas cuidadoras devem ser instruídas da sua utilização.

A hipoglicemia leve pode ser incomodativa para o doente, mas crises de hipoglicemia graves podem ser prejudiciais ao doente e a terceiros uma vez que pode provocar quedas, acidentes rodoviários e outro tipo de acidentes. Aos indivíduos mais velhos, a hipoglicemia foi associada a demência.

O *stress* associado à doença, traumatismos ou cirurgias podem dificultar o controlo glicémico, desencadeando em estados de cetoacidose diabética ou hiperosmolar não cetónico, com risco de vida. Assim, qualquer condição que leve à deterioração da glicemia requer uma maior monitorização dos níveis deste açúcar no sangue. Quando ocorrem estados de hiperglicemia, o tratamento deve ser reajustado ou se ocorrerem cetose, vômitos e alteração no estado de consciência, deve ser chamada uma equipa médica. No hospital, este deve ser acompanhado por médicos com experiência em diabetes e complicações adjuvantes.

A cirurgia de banda gástrica pode ser considerada em adultos cujo índice de massa corporal seja superior a 35 kg/m² e com DM2 associados a estilo de vida sedentária e terapia farmacológica.

Sendo a doença vascular a principal causa de morbilidade e mortalidade nos diabéticos, o controlo da hipertensão arterial e dislipidemias é muito importante, uma vez que juntos são fatores de risco para a ocorrência de doenças cardiovasculares. Uma das prioridades em doentes diabéticos é reduzir o colesterol LDL para valores inferiores a 100 mg/dL, intervir no estilo de vida e nutrição, no aumento da atividade física, perda de peso e redução ou extinção dos hábitos tabágicos com controlo simultâneo do colesterol e triglicéridos.

De forma a reduzir ou retardar os riscos de complicações renais, devem ser otimizados o controlo da glicose e da pressão arterial. Anualmente, deve ser realizada uma análise à urina para avaliar a excreção de albumina ao doente com DM1 há mais de cinco anos e ao doente com DM2 na altura do diagnóstico. O nível de creatinina no sangue, também deve ser controlado, para estimar o nível de filtração glomerular e prevenir o aparecimento de doença renal crónica.

Também deve existir um controlo apertado dos níveis de glicemia e pressão arterial, para reduzir ou retardar as complicações de retinopatia diabética. Deve ser realizado um exame oftalmológico inicial aos doentes com DM1 e após cinco anos, bem como aos doentes com DM2 na altura do diagnóstico. Após esse exame, o doente deve ter um controlo oftalmológico regular. Todos os doentes devem ser rastreados para polineuropatia distal simétrica aquando do diagnóstico e anualmente.

Da mesma forma, deve ser efetuada a triagem de sinais e sintomas de neuropatia diabética aquando do diagnóstico de DM2 e após cinco anos de diagnosticada a DM1. As principais manifestações clínicas de neuropatia diabética incluem taquicardia em repouso, intolerância ao exercício, hipotensão ortostática, constipação, disfunção erétil e deficiência da função neuro-vascular. A neuropatia diabética cardiovascular é um fator de risco de doença cardiovascular e as neuropatias gastrointestinais como a enteropatia esofágica, diarreia ou incontinência fecal são comuns, podendo ser afetada qualquer parte do sistema gastrointestinal. A neuropatia diabética, também ligada ao sistema genito-urinário, pode causar problemas como a disfunção erétil no homem ou infeções do trato urinário.

Relativamente à prevenção da complicação do pé diabético, todos os doentes devem fazer um exame anual abrangente do pé de forma a evitar a formação de úlceras e posterior necessidade de amputação. O exame do pé deve incluir uma inspeção e avaliação dos tornozelos e dos pés e testes para a perda da sensibilidade. Ao doente, deve ser dada uma correta educação sobre os cuidados a ter com o pé. Inicialmente deve ser feita uma triagem arterial periférica que deve incluir o histórico e uma avaliação dos pés e tornozelos. O risco de úlceras ou amputações é maior em pessoas que têm os seguintes fatores de risco: amputação anterior, historial de úlcera no pé, neuropatia periférica, deformidade do pé, doença vascular periférica, a deficiência visual, nefropatia diabética (especialmente doentes em diálise), pobre controlo glicémico e hábitos tabágicos. (American Diabetes Association 2012)

2.1.9. Enquadramento na medicina saúde pública

“A Diabetes Mellitus é uma doença crónica cujo tratamento e controlo exigem alterações do estilo de vida, hábitos alimentares e ingestão medicamentosa complexa. Estas alterações podem comprometer a qualidade de vida, sobretudo se não existir orientação adequada quanto à importância do tratamento no sentido de impedir ou minimizar as complicações decorrentes desta patologia”

Citado por H. Vieira Dias *et al*, na Revista Portuguesa de Diabetes n.º 1, Março de 2012

A Diabetes Mellitus é uma das epidemias da atualidade, consequência de estilos de vida mais sedentários e alimentação mais descuidada. Por isso, segundo a Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD) deixa de ser um problema estritamente relacionado com a saúde dos doentes, passando a ser um problema de saúde pública a nível nacional, que implica medidas de prevenção relacionadas com educação, estilo de vida e orientação dos consumos que antecedem a intervenção médica. Segundo a SPD, a Diabetes constitui uma das preocupações de qualquer governo, uma vez que está comprovado que a única forma de evitar as consequências consiste em atingir determinados níveis metabólicos e tensionais com um exigente nível de controlo, por vezes difíceis de conseguir tanto por parte do diabético como da equipa de saúde, sendo esta dificuldade combatida através de adaptações e modificações das terapêuticas. (Sociedade Portuguesa de Diabetologia 2012)

Embora a esperança média de vida tenha vindo a aumentar nos diabéticos, a DM2 aparece cada vez mais precocemente, aumentando o número de anos em contacto com esta doença crónica e tornando mais difícil o seu controlo. Uma formação continua e intensiva aos doentes é de extrema importância para um sucesso da monitorização da doença e para que o doente consiga viver uma vida minimamente normal e em harmonia com a diabetes, compreendendo as alterações necessárias ao seu estilo de vida. Além da formação do doente, é também muito importante formar pessoal de saúde direcionado para esta doença de forma permanente e atualizada. Os técnicos paramédicos necessários ao sucesso do controlo desta doença devem trabalhar em conjunto, constituindo uma equipa multidisciplinar, sendo crucial que o Estado além de permitir a formação destes técnicos, promova uma maior e melhor coordenação e interação entre os diferentes níveis de cuidados de saúde, desde o acompanhamento mais estreito pelo médico de família/centro de saúde até a colaboração dos cuidados especializados que podem ser necessários a qualquer momento. (Sociedade Portuguesa de Diabetologia 2012)

A colheita de dados epidemiológicos também deve ter a intervenção do Estado, para que depois se faça uma avaliação consciente destes e se perceber qual a situação atual, de forma a combater medidas de combate à “expansão epidémica da diabetes e das suas complicações”. Quando foi introduzido, o Guia do Diabético tinha como objetivo facilitar a recolha de dados e o pessoal de saúde devia ser motivado a preenchê-lo corretamente. (Sociedade Portuguesa de Diabetologia 2012)

A DGS faculta no seu *site* (<http://www.dgs.pt/ms/7/default.aspx?id=5519>), o Programa Nacional para a Diabetes, onde se pode encontrar os planos de ação, as circulares, as normas e orientações, documentos e comunicações relacionados com o tema e ações de formação. Pode ainda ter-se acesso ao material de campanha para a diabetes que foi distribuído pelos centros de saúde e hospitais de todo o país.

Segundo o relatório elaborado em 2011 pela Entidade Reguladora de Saúde (ERS), sobre cuidados de saúde a portadores de diabetes, a ineficácia do controlo desta doença pode ter origem ou nos doentes ou nas características dos profissionais, unidades ou sistemas de saúde onde são atendidos. Doentes com qualquer doença crónica, onde está inserida a Diabetes, devem ter uma marcação regular de consultas, embora possa existir esforço de ambas as partes, a qualidade destes serviços depende de fatores estruturais e organizacionais. Exemplo disso é o facto de existirem ainda em Portugal, utentes sem médico de família, sendo este claramente um fator que desfavorece a tentativa de marcação de consultas frequentes e a dissuasão do contacto frequente com as unidades de saúde. Segundo este estudo, verificou-se a existência de protocolos de seguimento e respostas diversificados, associados a outras estratégias de registo clínico de dados e a um desenvolvimento dos sistemas de informação, que em termos práticos revelou um baixo índice de utilização. A utilização do Guia da Pessoa com Diabetes também se revelou significativamente baixo, não correspondendo ao objetivo para o qual foi criado, permitindo apenas identificar o doente. Embora exista muita informação técnica para esta doença por parte da DGS não existe avaliação sobre a eficácia da utilização da mesma pelas unidades de saúde. Embora demorada, a prevenção da retinopatia em diabéticos está em vigor. No entanto está clara a falta de oferta a nível nacional de Nutricionistas/Dietistas, bem como a fragilidade do Sistema Nacional de Saúde no entendimento, apoio e participação aos meios de tratamento e prevenção da obesidade. Os cuidados preventivos relacionados com o pé diabético estão abaixo das necessidades, sendo demonstrado pelos números de amputações. Um dos aspetos positivos deste estudo, foi a existência de uma consulta de enfermagem em articulação com a consulta médica, embora ainda não atingisse todas as instituições a nível nacional. (Entidade Reguladora de Saúde 2011).

Em 2006 foi aprovada por unanimidade uma resolução das Nações Unidas sobre a diabetes, liderada pela IDF, que classificava esta doença como crónica, debilitante e dispendiosa e que definia que se devia agir sobre o seu tratamento, prevenção e cuidados. (Internacional Diabetes Federation 2011)

Mais de 300 milhões de pessoas têm diabetes ou seja 6% da população adulta do mundo. Em 2025, a IDF estima que 380 milhões de pessoas terão diabetes e que a prevalência será maior em países menos desenvolvidos. Além de todos os problemas que a diabetes causa, como a morte prematura em adultos e crianças, as amputações, doenças dos rins e coração, o custo desta doença é bastante elevado onerando muito os sistemas de saúde dos países, mesmo dos mais ricos. (Internacional Diabetes Federation 2011)

2.1.10. Garantia da Qualidade laboratorial

Para um laboratório de patologia clínica é muito importante a participação em ensaios de Avaliação Externa da Qualidade (AEQ) como garantia da qualidade dos seus resultados, uma vez que vai avaliar a sua competência para facultar resultados a médicos, resultados esses que vão servir de auxílio na tomada de decisões, tanto na fase de diagnóstico, monitorização ou prognóstico de uma doença. Estes programas visam ainda melhorar o desempenho dos laboratórios participantes através de formação, recomendações científicas e padronização, tendo em conta tanto as necessidades clínicas como as exigências da qualidade. (Sciacovelli, et al. 2006)

A participação em programas de AEQ permite aos laboratórios avaliar a qualidade dos seus resultados, uma vez que analisam a *performance* e monitorizam o desempenho analítico do laboratório, apoiam na gestão de resultados insatisfatórios através do diagnóstico, da avaliação e orientação das ações corretivas e respetivas melhorias, contribuindo para uma melhoria da *performance* e um aumento do nível da qualidade, beneficiando diretamente o doente e o público em geral e promovendo uma boa política de saúde pública; permitem uma análise do “estado da arte” dos intervalos de referência bem como dos valores de referência e divulgam as diretrizes científicas. É também realizada uma análise de todos os laboratórios que participam no programa, permitindo avaliar se existe coerência entre eles. (Sciacovelli, et al. 2006) (PNAEQ, 2013)

A amostra fornecida por estes programas deve ser manuseada da mesma forma que uma amostra de um doente, desde a sua receção até à emissão do resultado. O desempenho analítico é depois analisado tendo em conta um valor alvo, sendo o *score* encontrado para cada parâmetro. No final é fornecida uma avaliação de excelente, bom, aceitável ou inaceitável.

A organização de programas AEQ tem ainda a responsabilidade de fazer a avaliação contínua dos resultados de forma a avaliar tendências, verificar a distribuição das classes de forma a implementar melhoria e/ou promover investigações. Têm de verificar a percentagem de desempenhos inaceitáveis em cada ensaio AEQ produzido, de forma a também avaliar possíveis causas externas aos laboratórios participantes. A análise do problema envolve um processo de investigação que visa determinar as causas e selecionar as ações corretivas e preventivas a tomar. (Sciacovelli, et al. 2006)

Como exemplo desta situação, Sciacovelli, *et al* (2006) refere um ciclo de AEQ de parâmetros bioquímicos de marcadores de lesão do miocárdio com um elevado número de desempenhos inaceitáveis para as troponinas I e T, que envolveu todos os métodos de diagnóstico utilizados pelos participantes, pelo que a organização, em cooperação com os laboratórios e os fabricantes dos métodos de diagnóstico, realizou um estudo para conhecer os procedimentos utilizados pelos laboratórios desde a fase pré-analítica, aos procedimentos de calibração, controlo da qualidade interno (CQI) e análise da amostra de AEQ. A fase pré-analítica revelou que a manipulação da amostra foi inadequada, desde a sua receção, ao seu armazenamento e tratamento, embora fossem facultadas aos laboratórios as instruções para um manuseamento correto. De seguida foi avaliado o sistema de calibração, onde se verificou que a validação da calibração foi mal efetuada desde erros ocorridos no armazenamento do material, antes e após a sua utilização, nas condições e no tempo utilizado no descongelamento da amostra, no procedimento para a obtenção do material; na análise da temperatura, na frequência de calibração e nos critérios para a validação de pontos de calibração.

A gestão do CQI revelou-se pobre uma vez que se verificou a utilização de material inadequado, que não fornecia as informações necessárias, uma vez que o número e as concentrações não permitiam avaliar o desempenho nos intervalos de interesse e nos níveis relevantes para os valores encontrados em amostras de doentes, a frequência em que era aplicado o CQI também não era a ideal, assim como os critérios de decisão e a exibição dos gráficos de resultados dos controlos. Ainda se verificou um pior desempenho quando a manutenção e calibração do equipamento era efetuado por pessoal do laboratório do que quando era efetuado pelo pessoal mais especializado. Esta variação foi diminuída através da formação mais eficiente do pessoal de laboratório.

Os valores de referência e os níveis de decisão são muito importantes na interpretação clínica dos resultados analíticos, e um programa de AEQ ajuda os laboratórios a definirem os valores de referência adequados e permite uma comparação interlaboratorial. Estes valores podem ser propostos pelos fabricantes, ser valores descritos na literatura ou ainda resultado de um investigação/recomendação científica para ser adaptados a uma determinada população ou laboratório.

Muito importantes nestes programas, são os comentários dos participantes nos formulários de resposta, aos quais deve ser prestada toda a atenção.

Nos programas de AEQ é gerada uma grande quantidade de dados, que pode ser utilizada pela entidade organizadora na formação dos participantes, de forma a esclarecer sobre problemas nos ensaios e/ou de interpretação, para que estes consigam avaliar o seu desempenho e tomar as medidas necessárias para o melhorarem. (Sciacovelli, et al. 2006)

2.1.10.1. Programa Nacional de Avaliação Externa da Qualidade (PNAEQ)

Uma organização de programas de AEQ tem um papel muito importante pois incentiva, lidera e aconselha os laboratórios a serem capazes de executar as ações mais apropriadas e de gerir corretamente os seus problemas, independentemente das causas e/ou intervenientes. (Sciacovelli, et al. 2006)

O PNAEQ está inserido nas atribuições do INSA, I.P., desde 1978 e constitui, para os laboratórios, a única forma de deteção de erros sistemáticos, através da comparação dos seus resultados. Ao PNAEQ compete por legislação (Decreto-Lei n.º 27/2012, de 8 de Fevereiro) promover, organizar e coordenar programas de Avaliação Externa da Qualidade Laboratorial.

O PNAEQ do INSA, I.P. coordena os diferentes Programas Nacionais de Avaliação Externa da Qualidade, promovendo ensaios interlaboratoriais destinados a laboratórios nacionais e internacionais públicos e privados das áreas clínica, ambiental, microbiologia de alimentos, microbiologia de águas, anatomia patológica, farmácias, entre outras.

Este programa conta ainda com a colaboração de peritos de reconhecida competência de diferentes Hospitais e Instituições que colaboram com o PNAEQ nas suas áreas de especialidade com a emissão de pareceres técnico-científicos e/ou escolha de amostras e/ou titulação das amostras.

No livro explicativo (2013) estão descritos os objetivos deste programa, que são:

- a) A avaliação do desempenho de laboratórios para testes ou medições específicas e monitorização contínua do seu desempenho;
- b) Identificação de problemas em laboratórios e implementação de ações de melhoria que, por exemplo, podem estar relacionadas com procedimentos ou medição inadequados, eficácia da formação e supervisão do pessoal, ou calibração de equipamentos;
- c) Estabelecimento da eficácia e da comparabilidade dos métodos de ensaio ou de medição;
- d) Aumento da confiança dos clientes do laboratório;
- e) Identificação de diferenças interlaboratoriais;
- f) Formação aos laboratórios participantes com base nos resultados dessas comparações;
- g) Determinação do erro total;
- h) Avaliação das características de desempenho de um método - muitas vezes descrita como estudos colaborativos;
- i) Atribuição de valores a materiais de referência e avaliação da sua adequação para uso em testes específicos ou procedimentos de medição,
- j) Apoio para as declarações de equivalência de medidas de Institutos Nacionais de Metrologia através de "comparações chave" e comparações suplementares realizadas em nome do International Bureau of Weights and Measurement e organizações regionais de metrologia associadas. (PNAEQ, 2013)

O fluxograma que se segue demonstra o esquema trabalho realizado no PNAEQ:

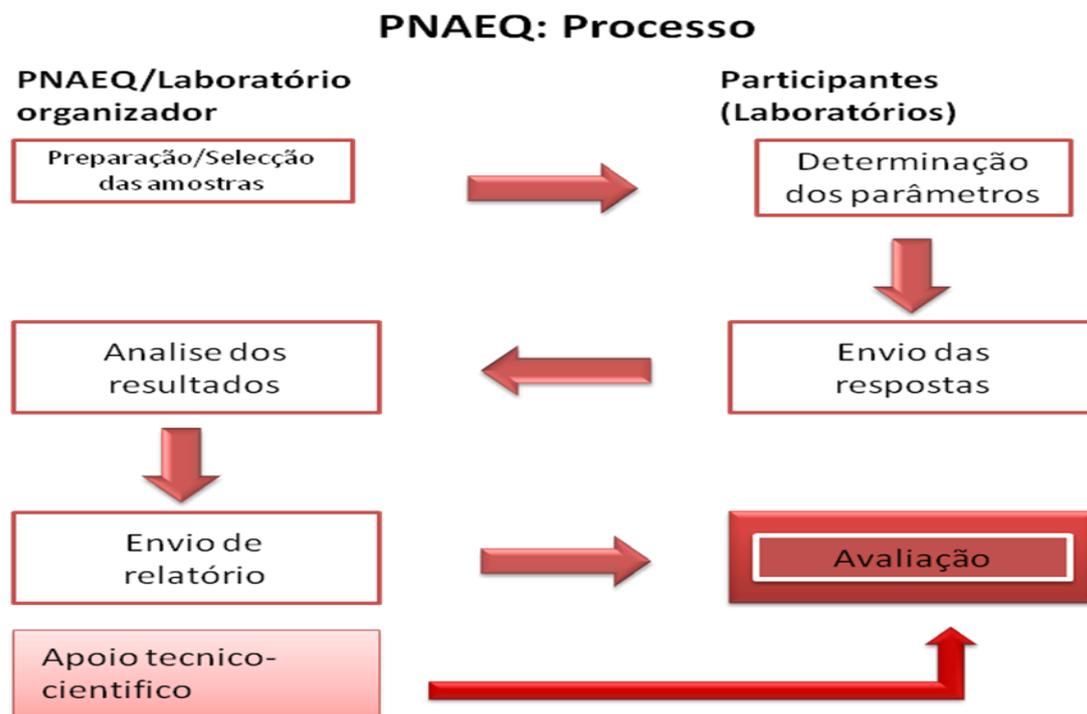


Figura 2 - Fluxograma PNAEQ

2.2. Estudo

2.2.1. Objetivos do estudo

Considerando que o objetivo é um enunciado que indica claramente o que o investigador tem intenção de fazer no decurso do estudo, (Fortin 1999) este trabalho tem como objetivo geral fazer uma revisão do estado da arte da diabetes, realçando o papel da HbA1C no seu diagnóstico e monitorização. Os objetivos específicos são:

- Avaliar através dos dados da avaliação externa da qualidade (PNAEQ), a diferença na variabilidade nos resultados de HbA1c e Glicose entre os laboratórios participantes no programa, em parte dependente dos métodos e calibrador, no caso da HbA1c, utilizados, de forma a conseguir alcançar o seguinte objetivo:

- Compreender qual ou quais serão os parâmetros mais importantes e adequados ao diagnóstico e monitorização da Diabetes.

Desta forma, pretende-se atenuar as discrepâncias que ocorrem nos resultados entre laboratórios para um mesmo parâmetro, normalmente devido à utilização de tecnologias diferentes, e que causam dúvidas ao clínico na interpretação do resultado, bem como na atuação com base nele, realçando a importância em padronizar resultados. A padronização da HbA1c na monitorização da Diabetes *Mellitus* e a sua implementação no diagnóstico desta doença, vai permitir diminuir o aparecimento dessas dúvidas entre os clínicos, bem como as diferenças de resultados entre laboratórios, proporcionando um diagnóstico e monitorização fiáveis e consensuais desta doença tão atual.

Ao longo do trabalho pretende-se, além de ressaltar a importância da padronização da HbA1c, perceber a importância e utilidade da sua determinação para o diagnóstico e monitorização da Diabetes, devido à grande evolução que este parâmetro sofreu no seu doseamento. Simultaneamente, vai-se avaliar a evolução ao longo destes últimos cinco anos (2008-2012) dos valores encontrados no doseamento da glicose pelos laboratórios inscritos no PNAEQ - métodos utilizados e variação interlaboratorial.

3. METODOLOGIA

3.1. Tipo de estudo

“Um estudo descritivo simples consiste em descrever simplesmente um fenómeno ou um conceito relativo a uma população, de maneira a estabelecer as características dessa população ou de uma amostra desta” (Fortin, 1999), sendo este um estudo descritivo simples retrospectivo que visa, através da recolha de dados do PNAEQ organizado pelo INSA I.P., perceber o desempenho dos resultados de HbA1c e Glicose nos laboratórios portugueses.

3.2. Localização, Duração e Período do estudo

O estudo decorreu no Programa de Avaliação Externa da Qualidade, do Departamento de Epidemiologia, do INSA I.P.

Apresentou a duração de 18 meses, decorridos no período de Outubro de 2011 a Abril de 2013.

3.3. Desenho do estudo

Este estudo iniciou-se com a definição do tema e dos objetivos da investigação, e posterior construção do respetivo projeto. Esse projeto incluiu a definição do objeto e objetivo de estudo, bem como as variáveis e os recursos necessários para o seu desenvolvimento.

O projeto foi entregue no INSA I.P. em conjunto com um pedido de autorização, para acesso aos dados requeridos para a concessão deste estudo.

Após ter sido concedida a autorização, procedeu-se à recolha e seleção dos dados a estudar a partir dos relatórios gerais dos ensaios interlaboratoriais do PNAEQ, nos programas de Química Clínica (parâmetro glicose) e de HbA1c.

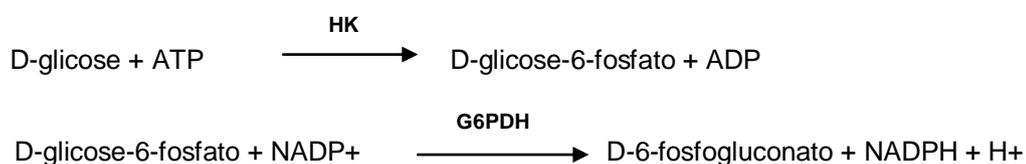
Ao longo de todo o processo, foi efetuada a pesquisa bibliográfica adequada.

3.4. Instrumentos e Materiais

3.4.1. Métodos laboratoriais

3.4.1.1. Doseamento de Glicose

Método Glicose Hexoquinase (HK) - Este método enzimático é considerado o método de referência para esta determinação.



No final das reações a concentração de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) formado é diretamente proporcional à concentração de glicose na amostra. A leitura é efetuada a 340 nm. Casos de gamapatia, em particular a do tipo IgM (macroglobulinemia de Waldenström) podem produzir resultados pouco fiáveis.

Método Glicose-oxidase – Neste método, a enzima glicose-oxidase catalisa a oxidação da glicose em ácido glicónico, com formação de peróxido de hidrogénio (H_2O_2). A leitura desta reação pode ser feita de três formas diferentes:

- Colorimetria – Após formado na primeira reação, o H_2O_2 vai reagir com um substrato cromogénico formando um composto colorido. A intensidade da coloração é proporcional à quantidade de glicose contida na solução. Esta reação é muito menos específica que a primeira, pelo que ácido úrico, ácido ascórbico, bilirrubina e outras hemoglobinas podem inibi-la, provavelmente por competirem com o H_2O_2 . O método colorimétrico é sensível e específico para o doseamento da glicose.
- Leitura por elétrodo de oxigénio – A leitura é feita pela reação do oxigénio ao elétrodo de oxigénio presente, ou seja, pela taxa de consumo de oxigénio pode estimar-se a concentração de glicose. Este método é preciso, linear e de baixo custo.
- Química Seca - A leitura é dada por reflectometria. Os reagentes estão colocados em multicamadas num suporte transparente de poliéster e quando a amostra é colocada no suporte, dá-se uma reação em multicamada e a incidência de luz sobre ela é depois refletida originando uma leitura ótica.

3.4.1.2. Doseamento da HbA1c

O doseamento de HbA1c pode ser efetuado com base em três fundamentos diferentes:

- a) Com base na diferença por troca iónica:

High Performance Liquid Chromatography (HPLC) – ou cromatografia líquida de alta pressão, é o método de referência. As diferentes frações da hemoglobina são separadas baseadas na sua carga iónica, sendo a HbA1c a fração que migra mais rapidamente devido à sua carga menos positiva que as restantes. Este método veio substituir o antigo LPLC, por ser mais robusto e automatizado

Low Performance Liquid Chromatography (LPLC) – ou cromatografia líquida de baixa pressão, é o método precursor do HPLC, sendo a sua base de tecnologia e o princípio o mesmo.

Cromatografia de troca iónica – Esta metodologia separa as hemoglobinas conforme a sua carga iónica. A resina presente numa microcoluna está carregada negativamente e tem afinidade para a hemoglobina que tem carga positiva. A HbA1c é menos carregada positivamente que as restantes hemoglobinas, pelo que com a passagem de um primeiro tampão é libertada e a solução é lida no espectrofotómetro a 415 nm. De seguida, a resina sofre uma lavagem que elimina as frações glicadas

HbA1a e HbA1b. Um segundo tampão liberta as restantes hemoglobinas e a solução é lida no espectrofotómetro a 415 nm – hemoglobina total. No final, a hemoglobina glicada é dada como uma fração da hemoglobina total.

b) Baseados nas características estruturais existem os métodos de:

Imunoturbidimetria - Este método baseia-se no imune ensaio de inibição turbidimétrica de sangue total hemolisado. A HbA1c presente na amostra reage com o anticorpo anti-HbA1C e forma complexos antigénio-anticorpo solúveis. Cada molécula de HbA1c apenas tem um local de ligação para o anticorpo anti-HbA1c, pelo que os restantes anticorpos reagem com os polihaptenos formando um complexo anticorpo-polihapteno insolúvel que pode ser determinado por turbidimetria.

Cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) – Este método utiliza cromatografia de afinidade que consiste na separação das diferentes frações de hemoglobinas baseadas na sua afinidade para a coluna, afinidade essa definida pela componente estrutural e química das hemoglobinas.

c) Por último, baseado numa reação química:

Método colorimétrico ou enzimático - Este método utiliza a intensidade da cor para estudar a atividade de uma enzima. As diferentes intensidades de cor do produto final, o 5-hidroximetilfurfural, são lidas na faixa visível do espectro (380nm - 680nm). A vantagem deste método é que poder ser adaptado a qualquer aparelho bioquímico.

3.5. Abordagem estatística

3.5.1. População

A população “*é o conjunto de todos os sujeitos ou outros elementos de um grupo bem definido tendo em comum uma ou várias características semelhantes e sobre o qual assenta a investigação*” (Fortin, 1999, p. 373). No presente trabalho, utilizou-se a população de laboratórios portugueses públicos e privados de Portugal Continental e Ilhas, um laboratório de Angola e outro de Macau que se inscreveram no PNAEQ.

3.5.2. Amostra

A amostra é “*o conjunto de sujeitos retirados de uma população*” (Fortin, 1999, p. 363). O processo de seleção foi realizado recorrendo à técnica de amostragem não probabilística por conveniência. Trata-se de uma amostra não probabilística, uma vez que “*todos os elementos da população não têm uma probabilidade igual de serem escolhidos para fazerem parte da amostra*”

(Fortin, 1999, p. 363). A técnica de amostragem não probabilística empregada foi a de conveniência porque se utilizou um grupo de indivíduos disponíveis (Carmo & Ferreira, 1998)

A amostra é composta pelo n.º de participações dos laboratórios de análises clínicas, inscritos nos programas de HbA1c e de Química Clínica, no PNAEQ, desde 2008-2012 que responderam aos ensaios.

No programa de Química Clínica até 2011 foram realizadas quatro distribuições por ano, com 2 amostras em cada uma. Em 2012, o número de distribuições com determinação de glicose diminuiu para três e o número de amostras para seis. Perfazendo um total de 38 amostras liofilizadas.

No programa de HbA1c até 2011, foram realizadas duas distribuições com duas amostras em cada uma. Em 2012, o número de distribuições aumentou para três e o número de amostras de controlo para seis. O total de amostras foi de 22 amostras liofilizadas.

3.5.3. Variáveis

As variáveis são “*qualidades, propriedades ou características de objetos, de pessoas ou de situações que são estudadas numa investigação*” (Fortin, 1999, p. 36). Trata-se de um parâmetro ao qual são atribuídos valores numéricos, de modo a exprimir graus, quantidades e diferenças (Fortin, 1999).

No presente estudo, as variáveis estudadas são quantitativas, contínuas, medidas numa escala métrica (razão), visto que são mensuráveis, podendo tomar um número infinito não numerável de valores (Reis, 2000). As variáveis são o número de participações no ensaios de 2008-2012, o CV% dos ensaios mais propriamente relacionados com os dados em bruto – todos, por método e por calibrador, no caso da HbA1c, as concentrações das amostras e respetivo concentrações médias dos fornecedores.

No formulário para inserção de resultados que o PNAEQ envia para os laboratórios, é solicitado que indiquem qual o método que utilizam, o equipamento, o reagente e o calibrador. Os resultados são depois estatisticamente analisados pelo PNAEQ, “hierarquicamente” (método, método-equipamento, método-equipamento-reagente, método-equipamento-reagente-calibrador), caso tenham número de participações superior a três no caso da HbA1c e a seis no programa de Química Clínica. Esses dados são tratados estatisticamente pelo PNAEQ que utiliza o *software AEQgénio*, da Quidgest que depois emite um relatório com a avaliação dos resultados.

3.5.4. Tratamento Estatístico

O tratamento estatístico foi efetuado recorrendo ao *software* Microsoft Excel do Office 2007, a partir do qual se realizaram os testes estatísticos descritivos. A base de dados necessária para a realização dos testes é apresentada no Apêndice 1.

3.5.4.1. Estatística descritiva

A estatística descritiva permite descrever as características da amostra na qual os dados foram obtidos e inclui distribuições de frequências, medidas de tendência central e medidas de dispersão. (Fortin, 1999)

Como medida de tendência central, neste estudo, apenas se utilizou a média aritmética. Esta consiste na divisão das observações pelo tamanho da amostra. Embora seja muito sensível a valores extremos é a medida de tendência central mais utilizada. (Fortin, 1999)

A medida de dispersão utilizada foi o coeficiente de variação (CV%), que permite comparar a variabilidade de duas variáveis, mesmo que elas não tenham a mesma unidade de medida. A fórmula do CV% é: $CV\% = \frac{s}{x} \times 100$, onde s é o desvio padrão e o x é a média. (Fortin, 1999)

Foi também utilizado o viés ou *bias*. Esta medida demonstra o erro sistemático ou a tendência, mais aplicada neste caso. É calculado pela diferença entre o verdadeiro valor do parâmetro e o valor produzido, neste caso o valor esperado é o valor de concentração dado pelo fabricante e o valor produzido, os valores obtidos pelos participantes. Quando não existe enviesamento, em média, estas duas grandezas coincidem, e o viés é nulo. Quando existe enviesamento, o estimador produz estimativas sistematicamente desviadas do verdadeiro valor do parâmetro, quer por excesso quer por defeito. (<http://pt.wikipedia.org/wiki/Vi%C3%A9s>) A fórmula para o cálculo do viés é a seguinte é:

$$\text{Viés} = \text{resultado obtido} - \text{valor alvo}$$

No presente estudo, recorreu-se à representação dos dados por gráficos de barras, gráficos de linhas, gráficos circulares e tabelas.

A amostra foi analisada conforme o total de participações por ano (todas as participações ao longo de um ano) e por participantes por ensaio (n.º de participantes por ensaio analisado).

Os dados foram analisados a partir dos relatórios emitidos pelo PNAEQ, considerando os seguintes grupos:

Glicemia:

Todos: neste caso, os dados são tratados tendo em conta apenas o resultado enviado, sem recorrer a qualquer especificidade descrita pelo participante no formulário.

Métodos: neste caso, os dados são divididos por tipo de método utilizado para se fazer o tratamento estatístico.

HbA1c:

Todos: neste caso, os dados são tratados tendo em conta apenas o resultado enviado, sem recorrer a qualquer especificidade descrita pelo participante no formulário.

Métodos: neste caso, os dados são divididos por tipo de método utilizado para se fazer o tratamento estatístico.

Calibrador: os dados foram tratados conforme o calibrador utilizado pelos participantes

Métodos/Calibrador: um conjunto de todos os participantes que reportaram o mesmo método e calibrador foram agrupados e analisados.

Depois de selecionados os grupos de estudo procedeu-se à análise total dos cinco anos e por ano. Foi calculada a média dos participantes e a média dos CV% para cada grupo.

De seguida, com os dados totais e os dados dos métodos mais utilizados para cada parâmetro, fez-se uma divisão nas concentrações dos analitos. A glicose foi dividida em três grupos:

Normal (N): <5,1 mmol/L (<92 mg/dL)

Intervalo de decisão clínica (D): entre 5,1 - 6,1 mmol/L (92 mmol/L - 110 mg/L)

Patológico (P): > 6,1 mmol/L (> 110 mg/dL)

A HbA1c foi dividida em dois grupos:

Normal (N): <6,5%

Patológico (P): >6,5%

Analisaram-se os dados dos 5 anos, em relação ao comportamento do CV% e foi também calculado o *viés*.

Os participantes enviaram os resultados do parâmetro glicose em mmol/L.

Para o parâmetro HbA1c os resultados foram enviados em unidades NGSP (%). Em 2012, com a entrada em vigor da norma DGS N.º 033/2011, começou a ser solicitado aos participantes os resultados nas duas unidades: NGSP (%) e IFCC (mmol/mol). Os dados foram tratados neste trabalho nas unidades NGSP (%).

4. RESULTADOS

4.1. GLICOSE

4.1.1. Análise do número de participantes e participações ao longo dos cinco anos:



Gráfico 1 – Média do n.º de participantes por ensaio de glicose (2008-2012)

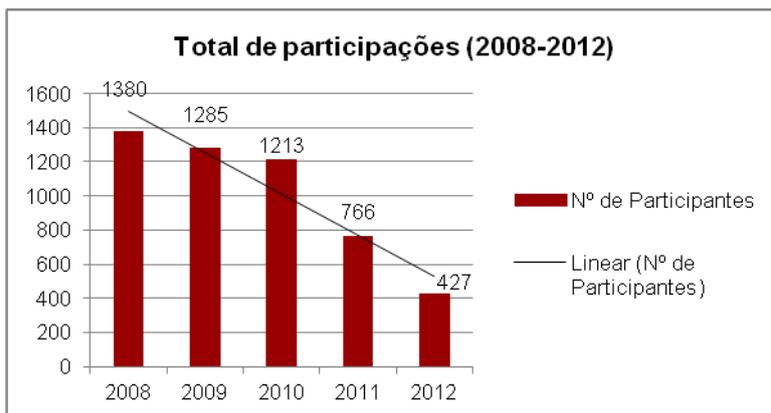


Gráfico 2 – Total de participações no ensaio de glicose (2008-2012)

Nos gráficos 1 e 2 pode constatar-se um decréscimo muito acentuado no número de participantes nos ensaios interlaboratoriais desde 2008 até 2012, tanto por ensaio como na totalidade de participantes ao longo do ano.

4.1.2. Análise da distribuição dos métodos de ensaio (2008-2012):

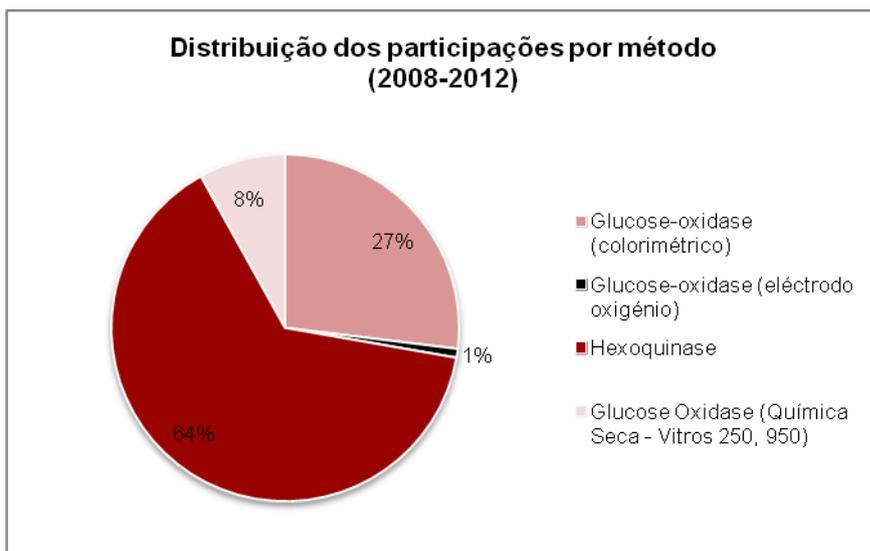


Gráfico 3 – Distribuição de participações por método na determinação de glicose (5 anos)

Ao longo destes 5 anos, os métodos utilizados pelos laboratórios participantes no PNAEQ foram: o método de referência da hexoquinase, o método de glicose-oxidase por colorimetria, por eletrodo de oxigênio e método de glicose oxidase por química seca (Gráfico 3). O método mais utilizado para a determinação deste analito, foi o método de referência da hexoquinase, num total de aproximadamente 64% (3106) dos 4837 que reportaram qual o método utilizado para os ensaios. De seguida o método da glicose oxidase por colorimetria com 27% das participações (1303), o método de glicose oxidase por química seca com 27% (388) e por eletrodo de hidrogênio com 1% (40).

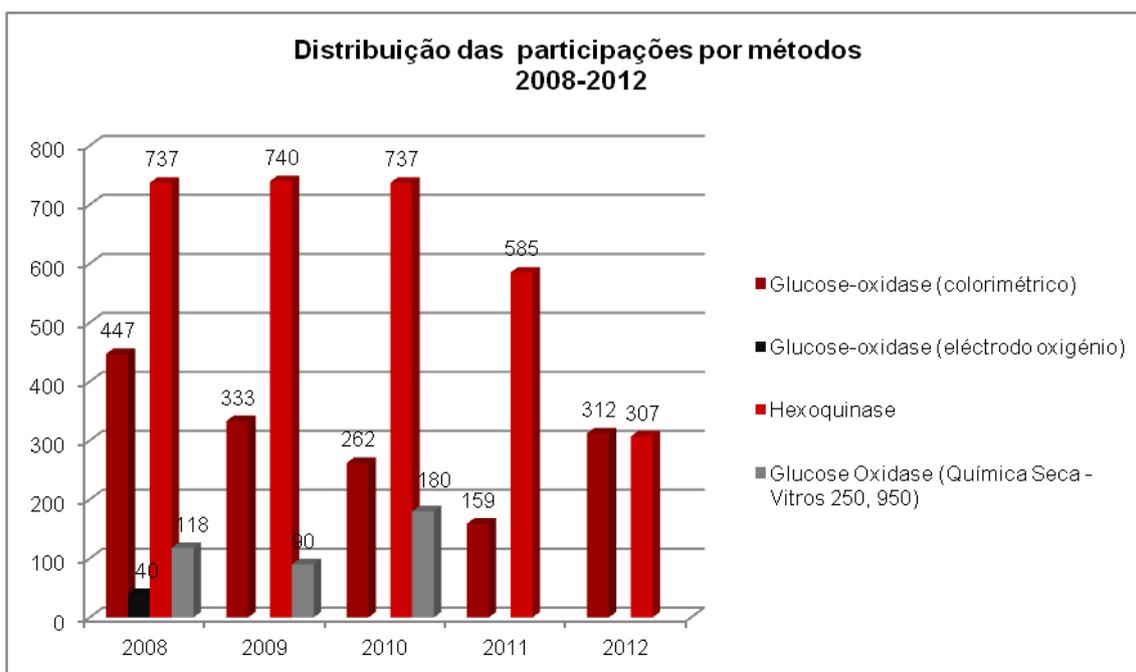


Gráfico 4 - Distribuição de participações por método na determinação de glicose (2008-2012)

Tabela 2 - Distribuição de participações por método na determinação de glicose (2008-2012)**Distribuição das participações e métodos (2008-2012)**

Métodos	2008	2009	2010	2011	2012
Glicose-oxidase (colorimétrico)	33,3%	28,6%	22,2%	21,4%	50,4%
Glicose-oxidase (elétrodo oxigénio)	3,0%				
Hexoquinase	54,9%	63,6%	62,5%	78,6%	49,6%
Glucose Oxidase (Química Seca - Vitros 250, 950)	8,8%	7,7%	15,3%		

Conforme já indicado, o método mais utilizado para a determinação da glicose, foi o método da hexoquinase, excepto em 2012, onde se verificaram mais cinco participações (307 vs 312 ou 49,6% vs 50,4%, respetivamente) utilizando o método da glicose-oxidase (colorimetria). Pode observar-se um ligeiro decréscimo no número de participantes que utilizam este método, no entanto pode ser justificado pela diminuição do n.º de participantes e não pela não utilização pela parte dos laboratórios do método da hexoquinase.

Em 2008, três dos quatro ensaios tiveram um número de respostas dos laboratórios superiores a seis, que reportaram a utilização do método da glicose-oxidase (elétrodo de oxigénio), o que perfaz um resultado final de 40 participações, que corresponde a 3% das participações neste ano de 2008. Esse método não foi utilizado nos anos anteriores nem posteriores, pelo menos em número de laboratórios suficientes para produzir tratamento estatístico. Quando se procedeu à análise mais detalhada, verificou-se que dois dos participantes deixaram o programa e três mudaram para o método de referência da hexoquinase. Os restantes continuaram a utilizar este método, mas como eram em número inferior a seis, os dados não foram avaliados estatisticamente em relação ao método.

Nos anos de 2008, 2009 e 2010 foi também utilizado por alguns laboratórios o método de Glucose Oxidase (Química Seca - Vitros 250, 950), sendo eles:

- Em 2008 participaram no programa 18 laboratórios.
- Em 2009, dois laboratórios deixaram o programa, mas increveram-se mais nove que utilizaram esta metodologia, perfazendo um total de 24 laboratórios participantes pelo método de Glucose Oxidase por química seca. Um dos novos participantes utilizara no ano de 2008 um outro método de química seca não descrito. Outros três laboratórios em 2009, também utilizaram um outro método de química seca anteriormente não descrito, que devido ao baixo número não foram avaliados estatisticamente em relação ao método.
- Em 2010, participaram mais três laboratórios pelo método de química seca (dois já tinham participado em 2008), perfazendo um total de 27 participantes.
- Em 2011, doze laboratórios deixaram o programa e dez deixaram de utilizar o método de química seca e passaram a utilizar o método de referência. Por fim, em 2012 apenas 4 laboratórios participaram no programa por este método, o que não produziu tratamento estatístico em reação à metodologia utilizada. Em 2012 um dos participantes também abandonou o PNAEQ.

Relativamente à diminuição de participações pelo método da hexoquinase, e após uma análise mais aprofundada, sabe-se que de 2011 para 2012 foram oito os laboratórios participantes que deixaram o programa.

4.1.3. Estudo dos Coeficientes de Variação (CV%):

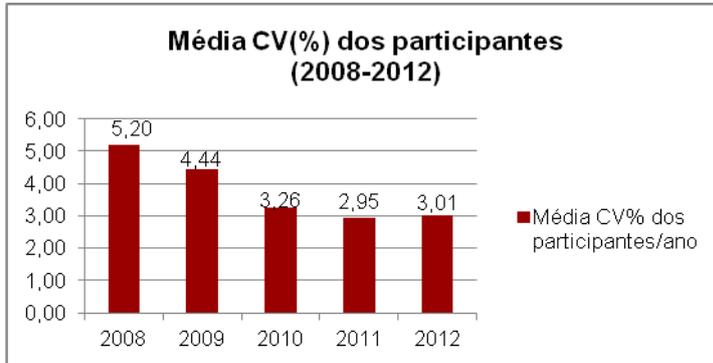


Gráfico 5 – Análise dos CV% - 5 anos

Relativamente à média dos coeficientes de variação, esta diminui ao longo dos cinco anos cerca de 2%, estabilizando aproximadamente nos 3% a partir de 2010. (Gráfico 5)

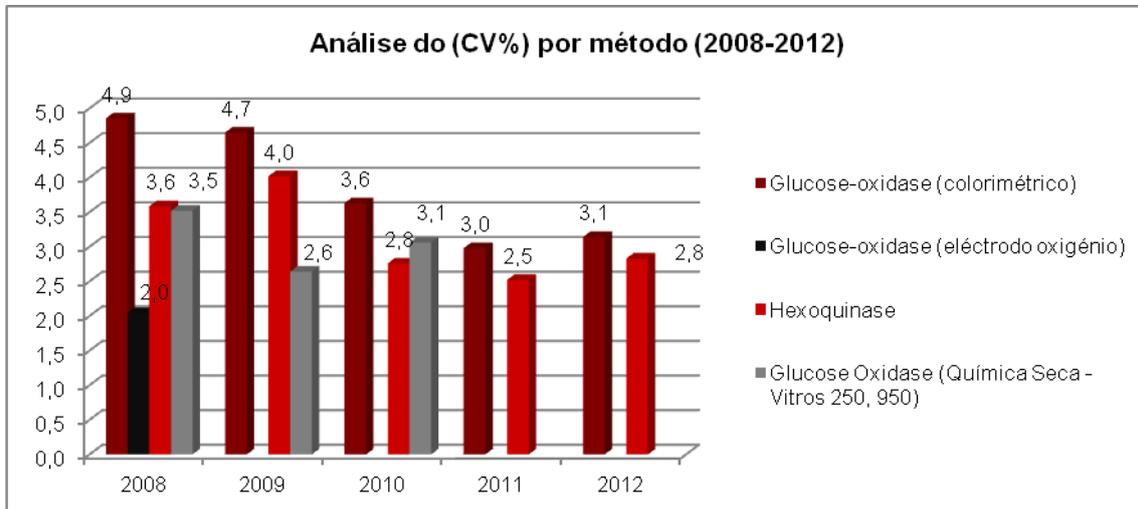


Gráfico 6 - Análise do CV (%) por método (2008-2012)

Ao longo dos cinco anos o método da hexoquinase apresentou uma média de CV%, por ano, inferior à média de CV% para o método da glicose-oxidase, por colorimetria.

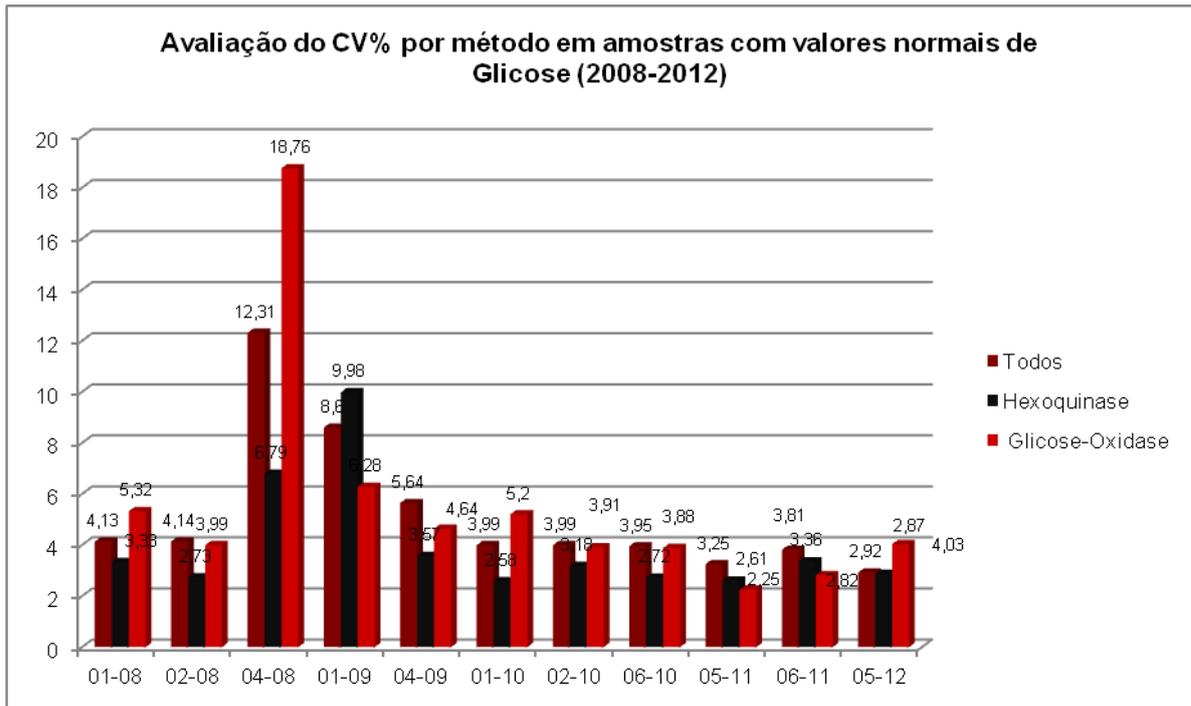


Gráfico 7 - Avaliação CV% por método e concentração da amostra (normal)

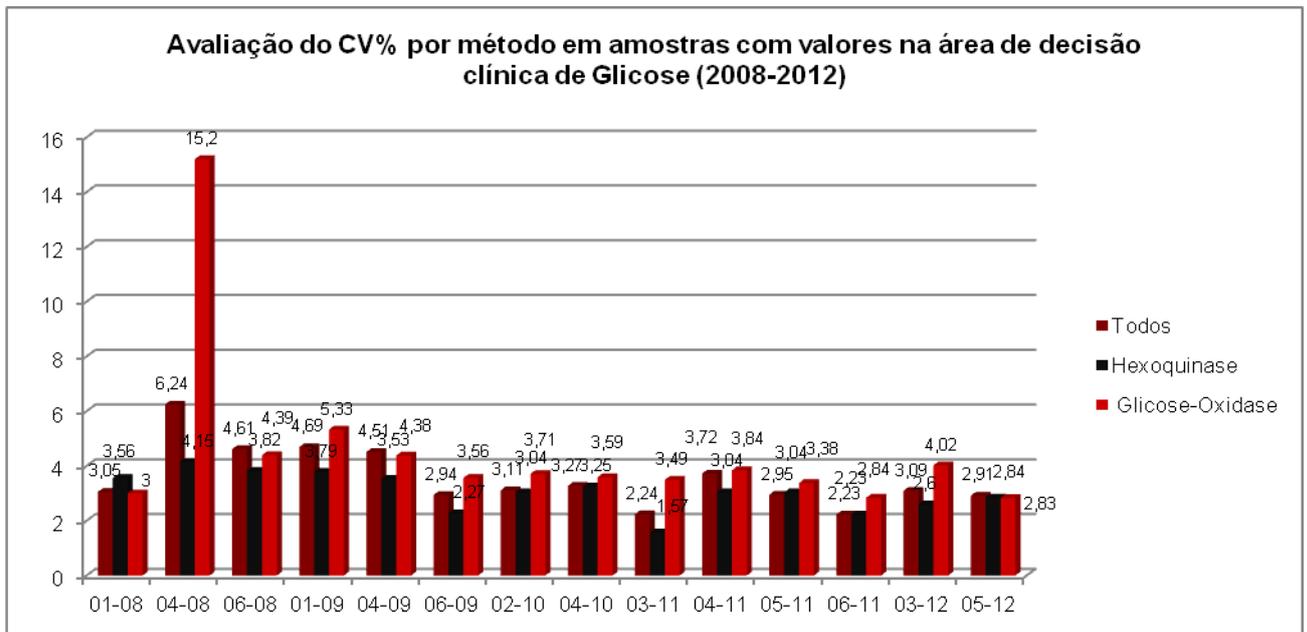


Gráfico 8 - Avaliação CV% por método e concentração da amostra (decisão clínica)

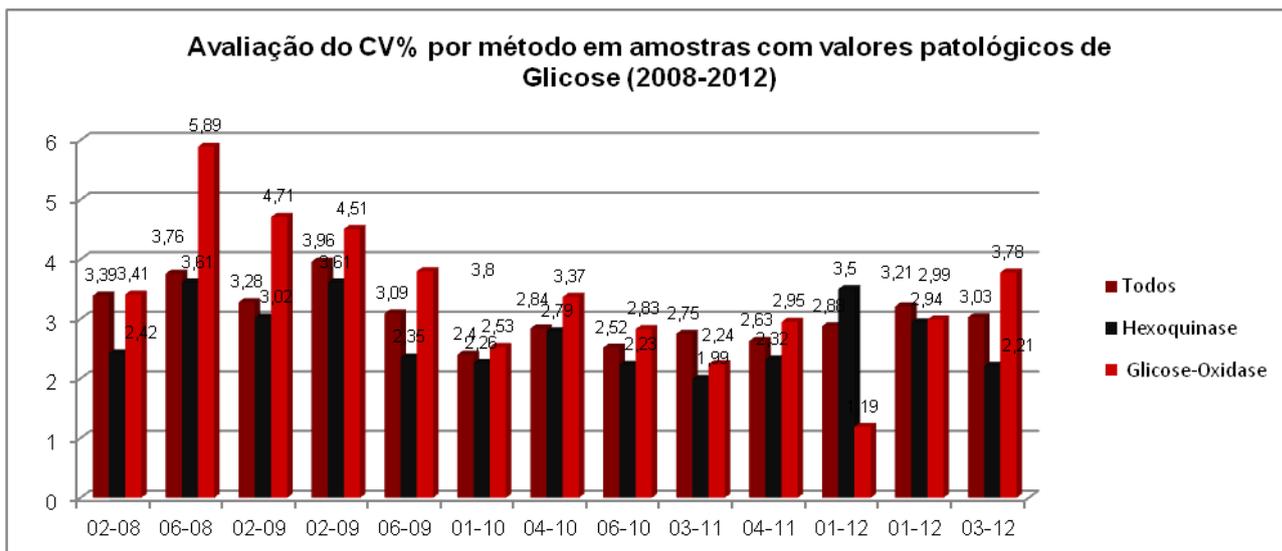


Gráfico 9 - Avaliação CV% por método e concentração da amostra (patológico)

Os gráficos 7, 8 e 9 demonstram o comportamento dos CV% ao longo dos cinco anos por método (Hexoquinase e Glicose Oxidase por colorimetria) e por ensaio, consoante o nível de concentração da amostra. O método com melhor comportamento a nível da variação interlaboratorial é o método da hexoquinase, sendo no entanto o comportamento do método da glicose oxidase, nos últimos anos muito semelhante. Os valores dos CV% são semelhantes para os três níveis de concentração das amostras.

4.1.4. Estudo da performance da glicose:

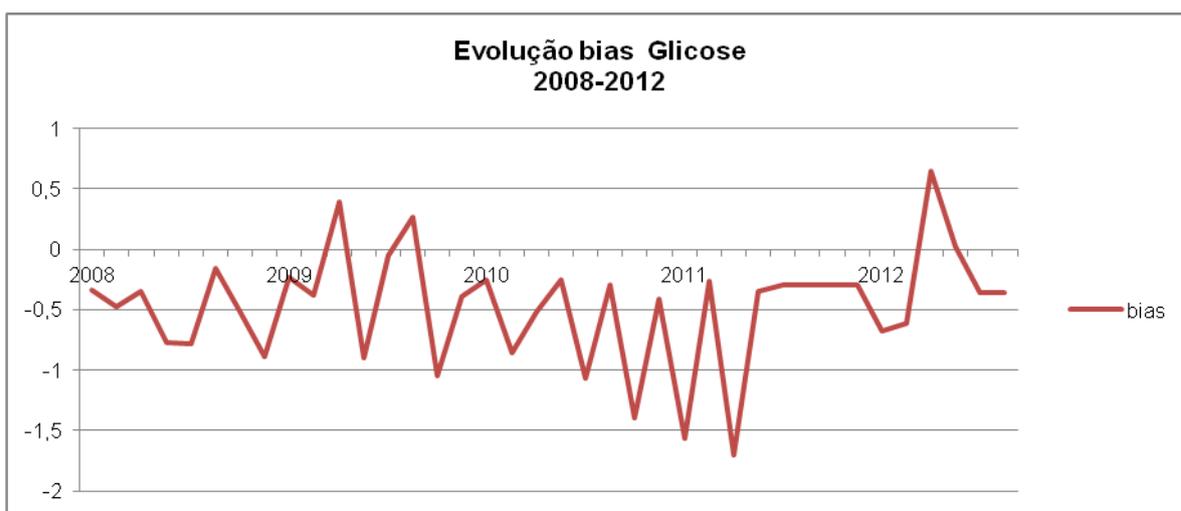


Gráfico 10 - Evolução viés Glicose (2008-2012)

O gráfico 10 representa a evolução do viés para os ensaios do parâmetro glicose desde 2008 a 2012. Observa-se que existe uma tendência para existir um desvio negativo ou à esquerda da média, resultados que podem ser corroborados pelos resultados da tabela 3, onde na distribuição dos

resultados de *viés* para os ensaios ao longo dos cinco anos se consegue perceber que a maior concentração de resultados se encontra abaixo de “zero”. A nível dos métodos utilizados a distribuição dos resultados do *viés* é muito semelhante. Relativamente às concentrações das amostras, no nível patológico a maioria das encontra-se no intervalo -2 a -0,5, enquanto as concentrações normais e ao nível de decisão se encontram no intervalo de *viés* -0,5 a 0.

Tabela 3 - Avaliação *viés* Glicose (2008-2012) por grupos

Avaliação <i>viés</i> 2008-2012				
Grupos	-2 e -0,5	-0,5 a 0	0 e 0,5	0,5 e 2
Todos	14	20	3	1
Nível Normal		11		
Nível de Decisão Clínica	3	8	2	
Nível Patológico	11	1	1	1
Método Hexoquinase	15	20	2	1
Método Glicose Oxidase	11	22	3	2
Método Hexoquinase e Nível Normal		11		
Método Hexoquinase e Nível de Decisão Clínica	4	8	1	
Método Hexoquinase e Nível Patológico	11	1	1	1
Método Glicose Oxidase e Nível Normal		10	1	
Método Glicose Oxidase e Nível de Decisão Clínica	1	10	2	
Método Glicose Oxidase e Nível Patológico	10	2		2

Tabela 4 - Avaliação *performance* Glicose (2008-2012)

Avaliação <i>performance</i> Glicose 2008-2012				
Grupos	0 a 0,5	0,5 a 2	2 a 3	>3
	Excelente	Bom	Satisfatório	Insatisfatório
Todos	23	15		
Nível Normal	11			
Nível de Decisão Clínica	10	3		
Nível Patológico	2	12		
Método Hexoquinase	22	16		
Método Glicose Oxidase	25	13		
Método Hexoquinase e Nível Normal	11			
Método Hexoquinase e Nível de Decisão Clínica	9	4		
Método Hexoquinase e Nível Patológico	2	12		
Método Glicose Oxidase e Nível Normal	11			
Método Glicose Oxidase e Nível de Decisão Clínica	12	1		
Método Glicose Oxidase e Nível Patológico	2	12		

A tabela 4 apresenta a distribuição da *performance* global dos laboratórios ao longo dos cinco anos, baseado no *viés* resultante de cada amostra consoante os grupos analisados. O nível de desempenho obtido na maioria dos ensaios foi de **Excelente** (60% - “Todos”), verificando-se que sempre que a concentração da amostra é de nível patológico, o desempenho foi inferior - **Bom** (a negrito na tabela)

4.2. HEMOGLOBINA GLICADA A1C:

4.2.1. Análise do número de participantes e participações ao longo dos cinco anos:

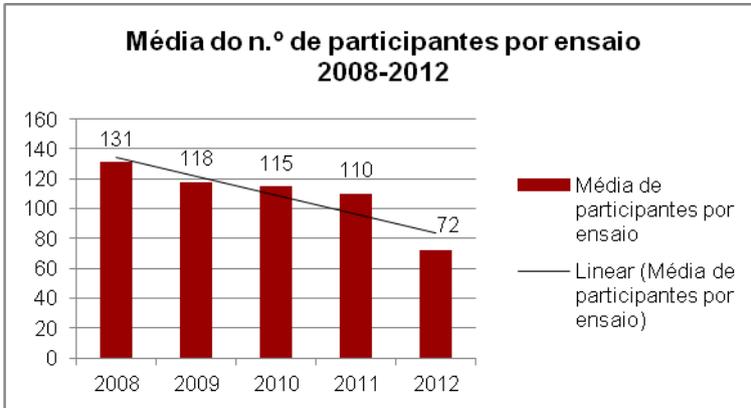


Gráfico 11 – Média do n.º de participantes por ensaio da HbA1c (2008-2012)

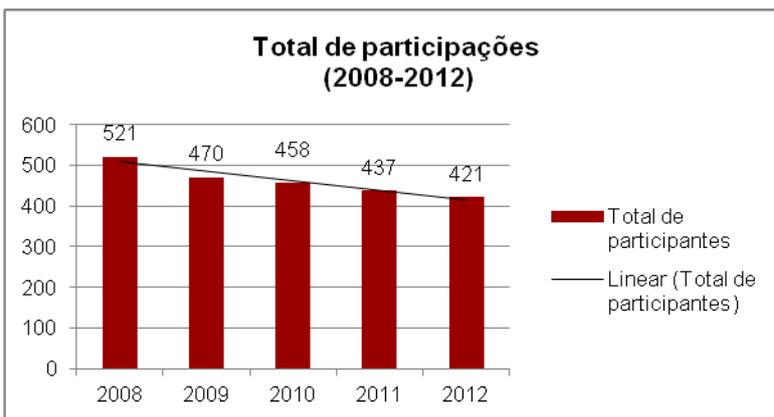


Gráfico 12 - Total de participações no ensaio de HbA1c (2008-2012)

O número de participações no programa da HbA1c também verificou um ligeiro decréscimo ao longo dos últimos 5 anos. No total de participantes o decréscimo é quase insignificante. No entanto, na média de participantes por ensaio em 2012, houve um decréscimo acentuado. Tal diminuição na média do número de participantes por ensaio é justificada pelo aumento do número de ensaios por ano de dois para três, ou seja, os nº de participantes é o mesmo, no entanto distribuíram-se ao longo dos três ensaios.

4.2.2. Análise da distribuição dos métodos de ensaio (2008-2012):

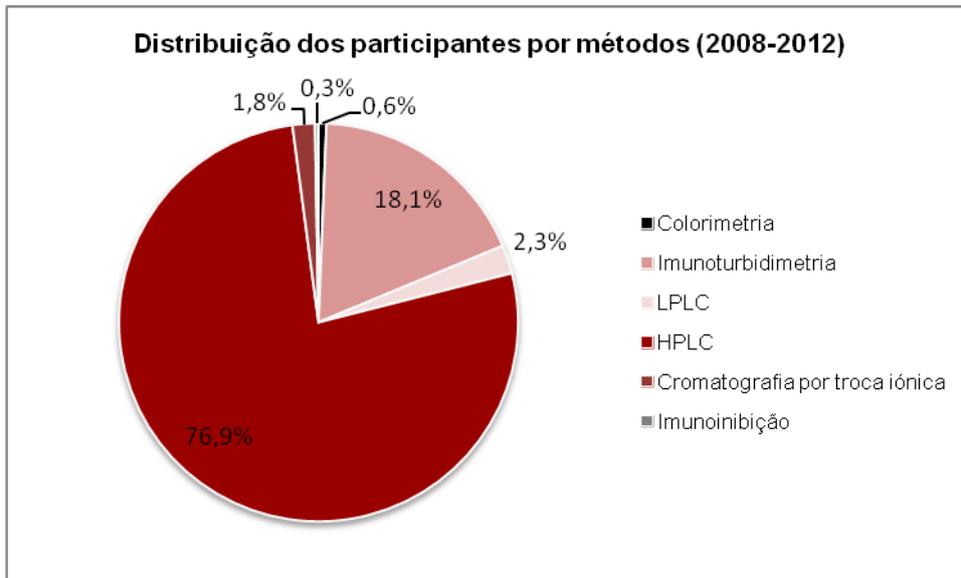


Gráfico 13 - Distribuição de participações por método na determinação de HbA1c (5 anos)

Os métodos utilizados para a determinação da HbA1c ao longo destes cinco anos foram os métodos de Imunoturbidimetria, LPLC, HPLC, colorimetria, cromatografia por troca iónica e imunoinibição. O método de eleição foi o HPLC (79,2%), seguido pelo método de Imunoturbidimetria (17,8%). (Gráfico 13)

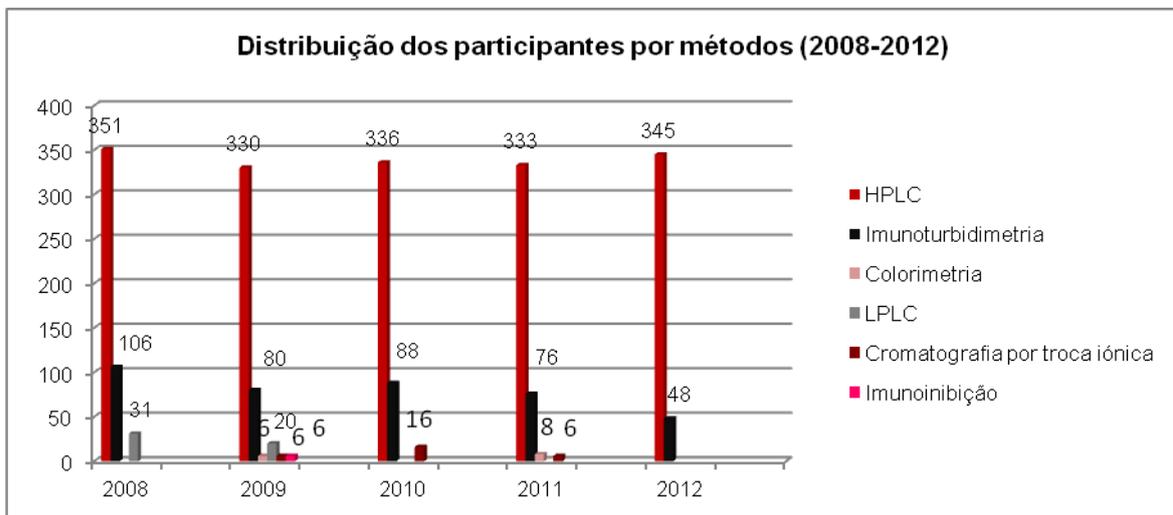


Gráfico 14 - Distribuição de participações por método na determinação de HbA1c (5 anos)

Tabela 5 - Distribuição de participações por método na determinação de HbA1c (2008-2012)
Distribuição dos participantes e métodos (2008-2012)

Métodos	2008	2009	2010	2011	2012
HPLC	71,9%	74,7%	76,4%	78,7%	87,8%
Imunoturbidimetria	21,7%	18,1%	20,0%	18,0%	12,2%
Colorimetria		1,4%		1,9%	
LPLC	6,4%	4,5%			
Cromatografia por troca iónica		1,4%	3,6%	1,4%	
Imunoinibição		1,4%			

A metodologia de cromatografia por troca iónica foi utilizada de 2009 a 2011, o método de colorimetria apenas em 2011, a metodologia de LPLC em 2008 e 2009 e a metodologia da imunoinibição foi utilizada por três laboratórios em 2009 (apenas num ensaio)

4.2.3. Estudo dos CV%:

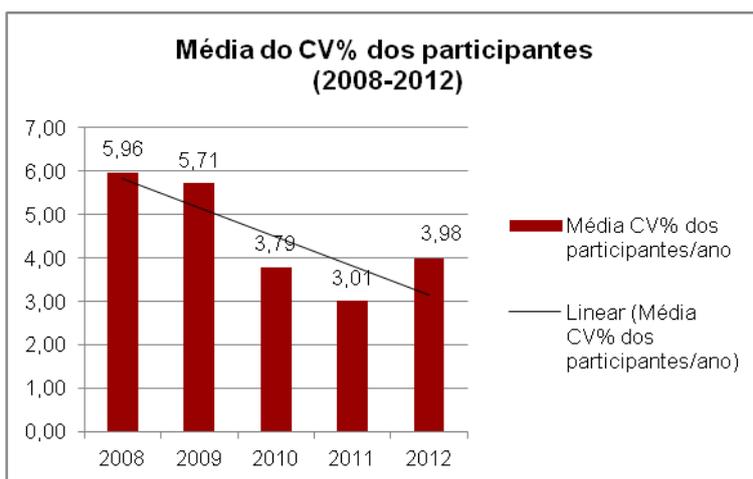


Gráfico 15 - Análise dos CV % - 5 anos

Verificou-se ao longo dos últimos cinco anos um decréscimo de quase 2% na média dos CV% dos participantes, estabilizando a partir de 2010 abaixo dos 4% (Gráfico 15)

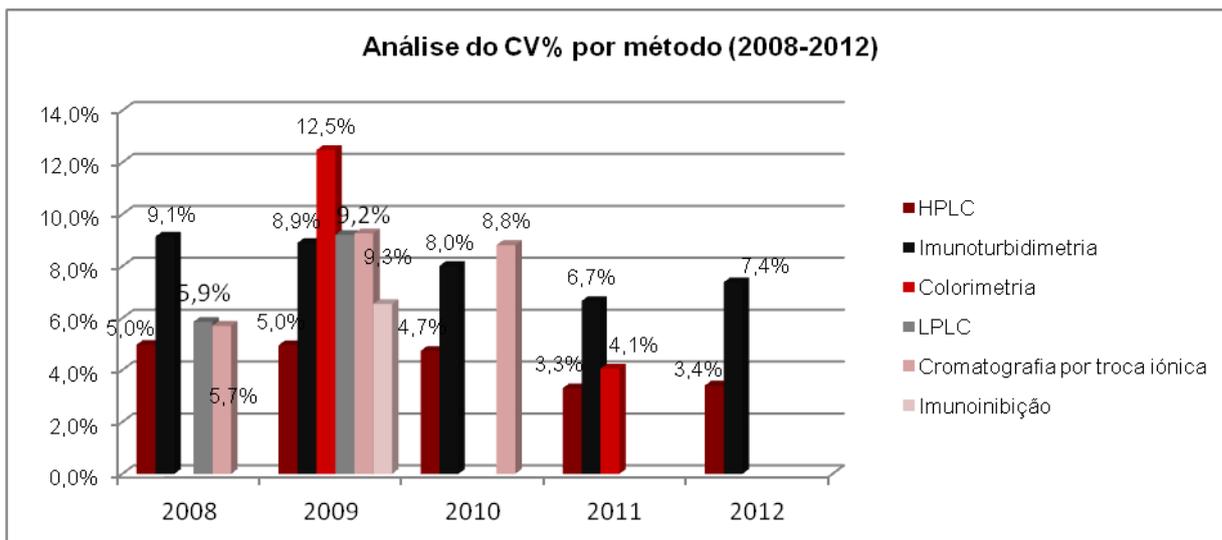


Gráfico 16 - Análise do CV (%) por método (2008-2012)

Ao analisar o gráfico 16 verifica-se que os CV% mais baixos são aqueles reportados ao método de HPLC. O método de imunoturbidimetria encontra-se com CV% acima dos 6,7% tendo inclusive em 2012 subido para 7,4%.

Em relação aos restantes métodos não se consegue verificar nenhuma tendência, observando-se uma variação ao longo do tempo. No entanto, segundo os últimos resultados em 2012 já nenhum laboratório utilizava esses métodos (pelo menos em número suficiente para se realizar o tratamento estatístico por método).

Para se tentar perceber qual a razão para os CV% no método de imunoturbidimetria serem tão altos, foi-se verificar se poderia estar relacionado com os equipamentos utilizados. No entanto, a maioria dos participantes utilizou o equipamento CobasABX - Integra 400-700, exceto nos ensaios 2/2008 e 1/2012, onde em cada um foram 3 os participantes, que utilizaram o equipamento Olympus. No ensaio 2/2012 o equipamento mais utilizado foi o Syncro.

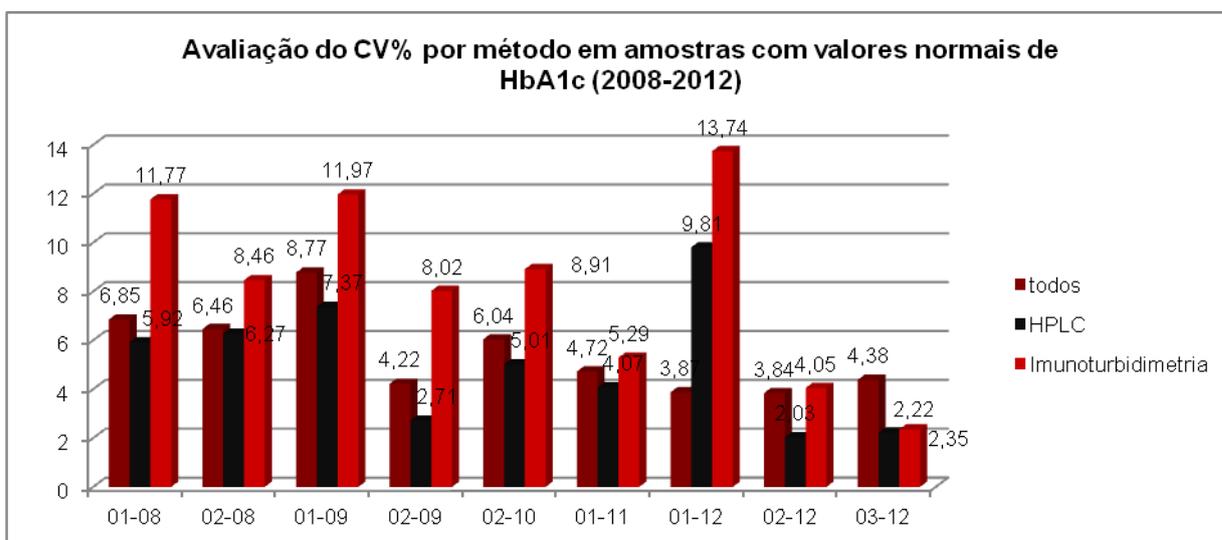


Gráfico 17 - Avaliação CV% por método e concentração da amostra (normal)

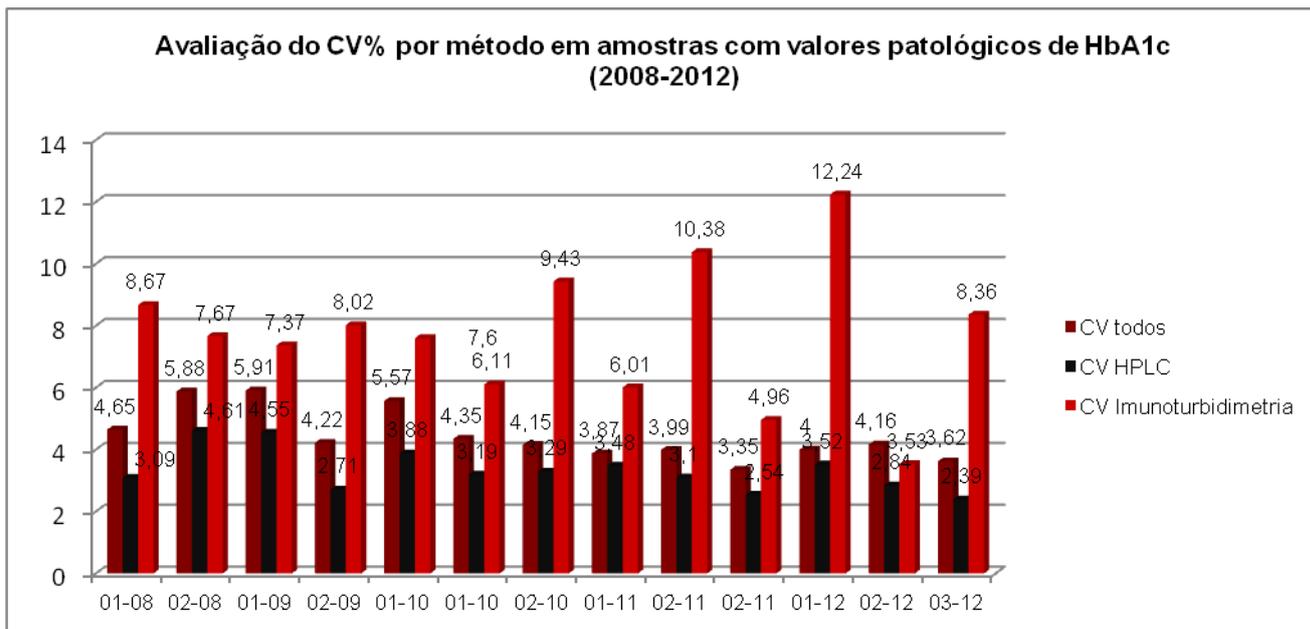


Gráfico 18 - Avaliação CV% por método e concentração da amostra (patológico)

Os gráficos 17 e 18 ilustram o comportamento dos CV% consoante o nível de concentração da amostra (normal e patológico) e o método utilizado (HPLC ou imunoturbidimetria). Em ambos os níveis, o método HPLC apresenta sempre CV% mais baixos que o método de imunoturbidimetria.

4.2.4. Estudo da distribuição e variação dos calibradores

A distribuição dos calibradores pelos participantes ao longo destes 5 anos foi a seguinte:

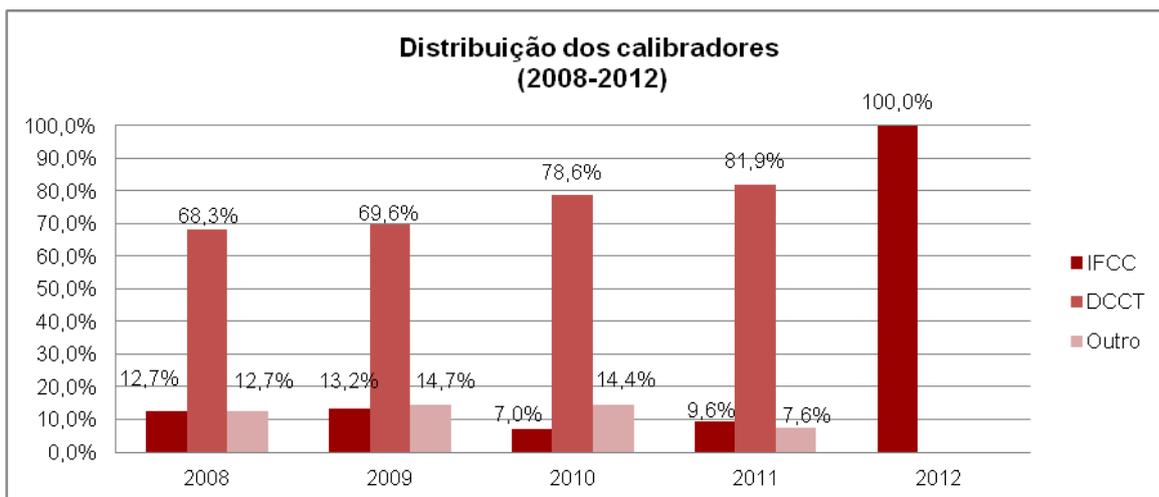


Gráfico 19 – Distribuição dos calibradores utilizados pelos participantes

Desde 2008 até 2011, o calibrador mais utilizado foi o calibrador da DCCT. No entanto em 2012, com a entrada em vigor da Norma da DGS N.º 033/2011, o calibrador da IFCC passou a ser o calibrador utilizado por todos os laboratórios, para que estes pudessem dar resposta à HbA1c. Foi

grande a alteração a nível nacional, pois de 2008 a 2010, o calibrador IFCC era o calibrador menos utilizado, existindo ainda um terceiro calibrador que era o mais utilizado a seguir ao da DCCT. Apenas em 2011, o ano anterior à imposição da norma é que o calibrador da IFCC foi mais utilizado que este terceiro (denominado na folha de reposta como “Outro”)

A média dos CV% para cada calibrador utilizado também é diferente, podendo ver-se os resultados no gráfico abaixo:

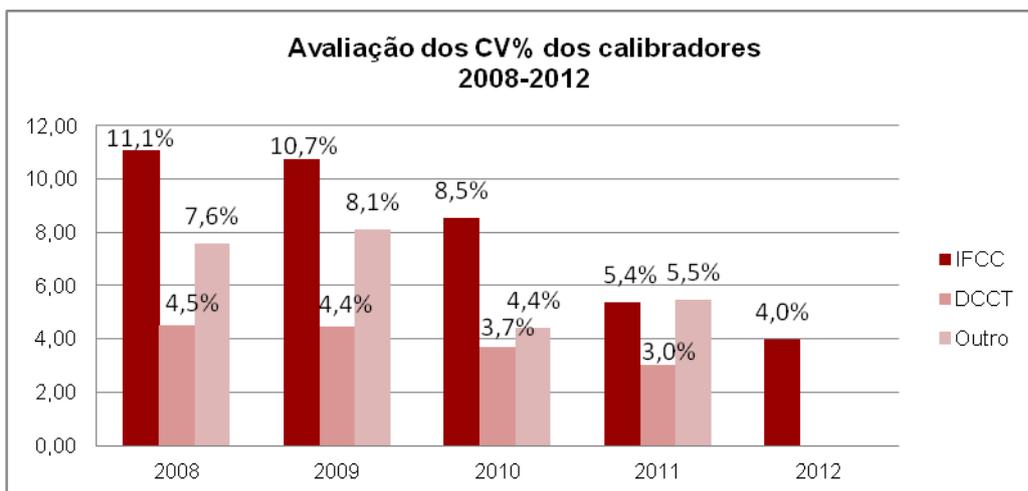


Gráfico 20 – Avaliação do CV% dos participantes por calibrador utilizado

Ao analisar o gráfico 20, verificam-se que os CV% mais elevados ocorrem quando os participantes reportam a utilização da calibração IFCC. No entanto, ao longo dos cinco anos o CV% tem vindo a diminuir desde os 11,1% até aos 4% verificados em 2012 para esta calibração.

No calibrador DCCT também se verificou uma descida de 1,5%.

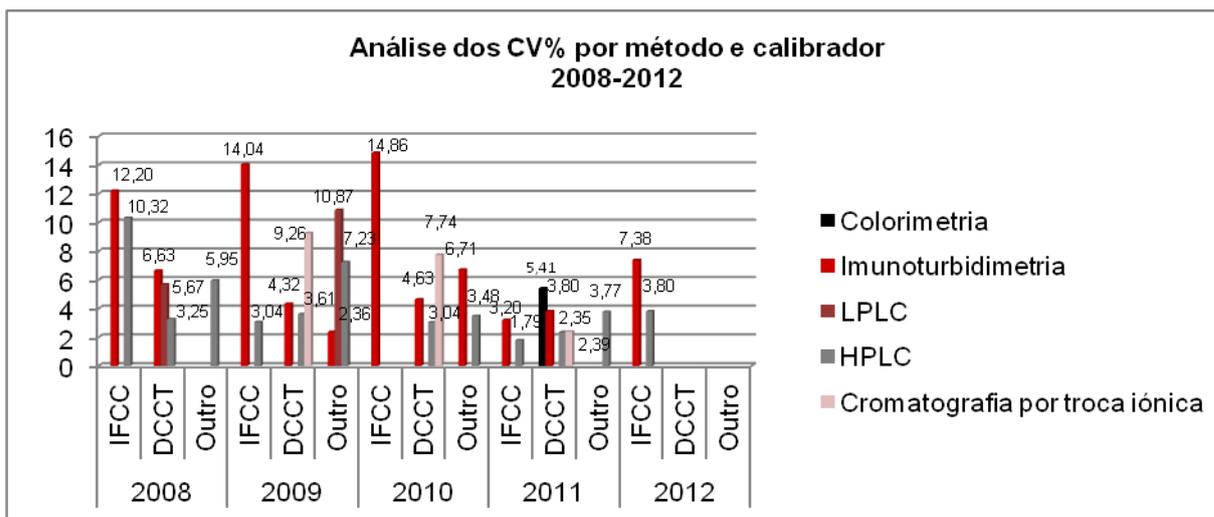


Gráfico 21 – Análise dos CV% distribuídos por métodos e calibradores utilizados (HbA1c)

O gráfico 21 demonstra a dispersão interlaboratorial através da análise dos CV% relacionando este com o método e calibrador utilizado, simultaneamente.

Consegue-se verificar que seja qual o calibrador utilizado, o método com menor CV% é o HPLC, exceto em 2009, onde no calibrador “Outro” no método imunoturbidimétrico foi o que teve o CV% mais baixo. Verifica-se também que sempre que o calibrador IFCC é reportado, o CV% é maior, exceto em 2011 onde os métodos HPLC e de imunoturbidimetria obtiveram CV% mais baixos com a calibração IFCC. Em 2012, já não se justifica esta análise comparativa face às alterações efetuadas por todos os fabricantes de equipamentos utilizados para esta determinação a nível internacional, que foram obrigados a efetuar a calibração de acordo com a padronização da IFCC, o que levou a que todos os laboratórios tenham utilizado um calibrador rastreável ao mesmo sistema (IFCC).

Outra razão para a diferença de CV% entre calibradores prende-se não só com o fato de o número de participações ser inferior, mas também porque os participantes não mencionavam corretamente o calibrador utilizado.

4.2.5. Estudo da performance HbA1c

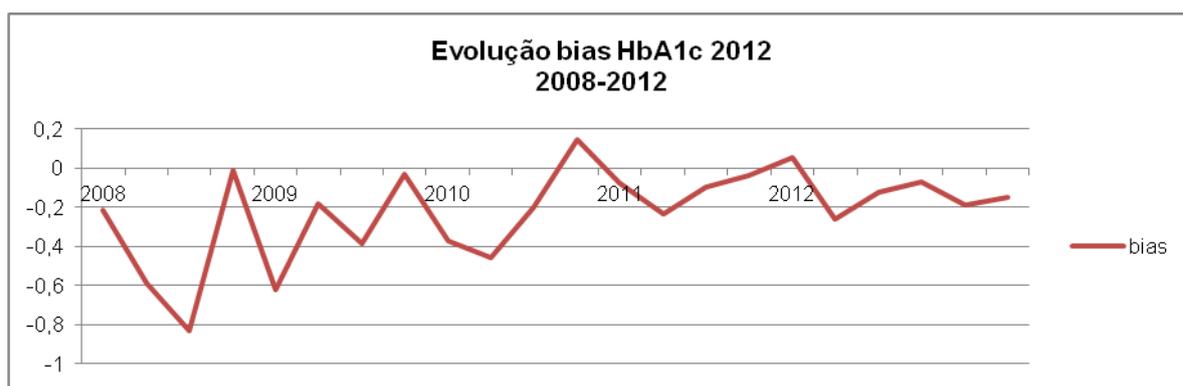


Gráfico 22 - Evolução viés HbA1c (2008-2012)

Ao analisar o gráfico 22 observa-se uma melhoria ao longo dos cinco anos pela aproximação ao “zero” do valor de viés, resultante do cálculo de cada amostra de ensaio.

Tabela 6 - Avaliação viés HbA1c (2008-2012) por grupos

Avaliação viés 2008-2012				
Grupos	-2 e -0,5	-0,5 a 0	0 e 0,5	0,5 e 2
Todos	3	17	2	
Nível Normal		8	1	
Nível Patológico	3	9	1	
Método HPLC	3	16	3	
Método Imunoturbidimetria	1	6	14	1
Método HPLC e Nível Normal		7	2	
Método HPLC e Nível Patológico	3	9	1	
Método Imunoturbidimetria e Nível Normal		1	8	
Método Imunoturbidimetria e Nível Patológico	1	5	6	1

A tabela 6 demonstra a distribuição do viés consoante os grupos e a sua tendência para um desvio à esquerda ou à direita. Observa-se assim que a maior parte dos resultados para o método HPLC tem tendência a um desvio à esquerda e da Imunoturbidimetria um desvio à direita, tanto para níveis de concentrações normais e patológicos.

Tabela 7 - Avaliação performance HbA1c (2008-2012) por grupos

Grupos	Avaliação performance HbA1c 2008-2012			
	0 a 0,5 Excelente	0,5 a 2 Bom	2 a 3 Satisfatório	>3 Insatisfatório
Todos	19	3		
Nível Normal	9			
Nível Patológico	10	3		
Método HPLC	19	3		
Método Imunoturbidimetria	20	2		
Método HPLC e Nível Normal	9			
Método HPLC e Nível Patológico	10	3		
Método Imunoturbidimetria e Nível Normal	9			
Método Imunoturbidimetria e Nível Patológico	11	2		

A tabela 7 apresenta a distribuição ao longo dos 5 anos da performance dos laboratórios, baseado no módulo de viés resultante de cada amostra consoante os grupos analisados. O nível de desempenho é na globalidade de **Excelente (86%)**, tanto para o método de determinação do parâmetro como em relação ao nível de concentração da amostra.

4.3. Análise dos CV% - HbA1c vs Glicose

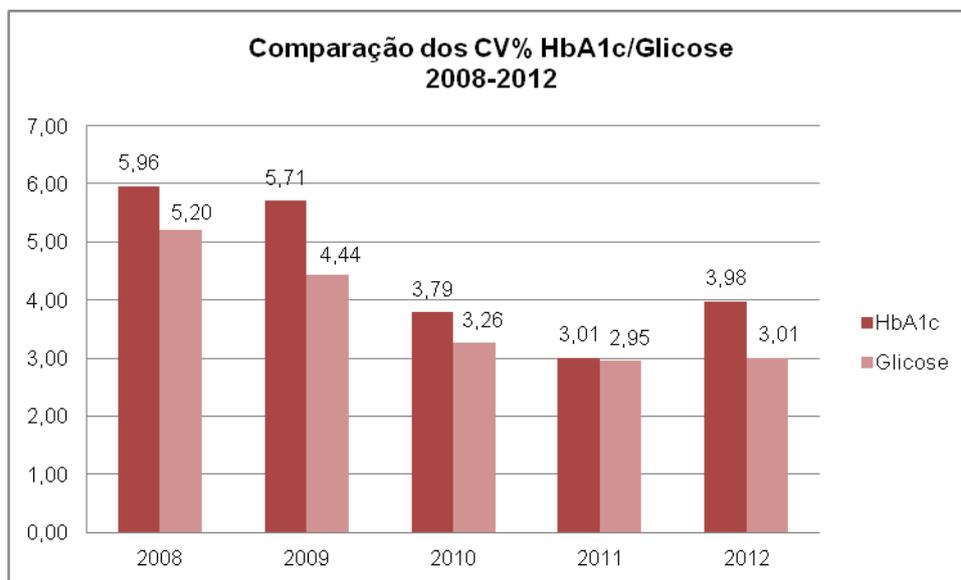


Gráfico 23 - Comparação CV% HbA1c vs Glicose (2008-2012)

Ao analisar o gráfico 23 constata-se que ao longo dos cinco anos a glicose apresentou sempre CV% inferiores ao CV% da HbA1c.

5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Ao realizar a análise retrospectiva de 5 anos (2008-2012) nos ensaios interlaboratoriais do programa PNAEQ para os parâmetros glicose e HbA1c, conseguiu-se ter uma perspectiva sobre a situação em Portugal Continental e Ilhas.

Relativamente ao parâmetro glicose verificou-se uma descida muito acentuada no número de participantes/participações ao longo dos últimos cinco anos (menos 953 participações). Tal descida está diretamente relacionada com a crise que se vive na atualidade. Esta descida reflete medidas como a diminuição de participações para as estritamente necessárias para, por exemplo, cumprir os requisitos da qualidade, e ainda pela tendência atual de fusão de alguns laboratórios passando a ser só um o laboratório central a realizar os ensaios e os restantes a funcionar como postos de colheitas de produtos biológicos. De referir ainda, que em 2012 apenas existiram três ensaios em vez dos quatro/ano habituais, situação que poderia levar, nesse ano, à subida da média de participantes por ensaio, o que mesmo assim não aconteceu. Das 5071 participações nos ensaios de 2008 a 2012 para a glicose, 4837 (95%) referiram qual o método utilizado no doseamento da glicose. O método mais utilizado nas participações foi o método da hexoquinase (64%) seguido do método da glicose oxidase (27%). Relativamente ao desempenho dos laboratórios para este parâmetro, verificou-se uma descida na variação interlaboratorial (CV%) até aos 3% no cálculo sem hierarquização, tendo a hexoquinase apresentado uma variação interlaboratorial de 2,8% no final de 2012. Esta descida no CV% pode justificar-se tanto pela necessidade dos laboratórios, hoje em dia de estarem certificados/acreditados e terem que seguir normas da qualidade, para poder dar respostas ao clientes como também pela desutilização ao longo do tempo dos outros métodos, passando apenas a serem dois os utilizados - o método da hexoquinase e o método da glicose-oxidase por colorimetria. Seguidamente, ao analisar os dois métodos mais utilizados ao longo dos cinco anos - hexoquinase e glicose oxidase por colorimetria com o nível de concentração das amostras - normal, decisão clínica e patológico, constatou-se que os CV% são muito semelhantes, no entanto o método hexoquinase demonstrou na maioria dos ensaios um melhor desempenho interlaboratorial. Verificou-se ao longo dos cinco anos, uma tendência para os valores estarem abaixo da média do fabricante, sendo mais acentuado quando as amostras têm concentração de nível patológico. Na globalidade a *performance* interlaboratorial baseada no cálculo do módulo do viés revela que os resultados dos laboratórios participantes se encontra sempre a nível do Excelente, excepto quando o nível da amostra é patológico e aí o desempenho da maioria é de Bom. Em nenhuma ocasião a avaliação foi de Satisfatório ou Insatisfatório.

Para o parâmetro de HbA1c, o número de participações nos ensaios interlaboratoriais do PNAEQ para o parâmetro HbA1c teve uma diminuição inferior (menos 100 participações) ao número de participações no ensaio da glicose. Este facto pode dever-se ao facto de a HbA1c ser um parâmetro que neste momento está a ser padronizado e os laboratórios ainda não terem aferido tanto as suas capacidades para o fazerem, como no caso da glicose. O número de participações por ensaio é que diminuiu, mas tendo o n.º de participações mantido o número, essa diminuição pode estar relacionada com o aparecimento de mais um ensaio por ano em 2012, passando de dois ensaios anuais para três, fazendo com que os participantes se diluissem ao longo do ano. Mesmo

que mais baixa, a diminuição do número de participantes estará também relacionada com toda a conjuntura atual de crise económica. Das 2307 participações nos ensaios de 2008 a 2012 para a HbA1c, apenas 2063 (89%) referiram qual o método utilizado na determinação de HbA1C. O método mais utilizado ao longo dos cinco anos foi o método de HPLC com 76,9% das participações, seguido do método de imunoturbidimetria com 18,1%. O número de participantes que reportaram a utilização do HPLC manteve-se constante ao longo do tempo, tendo o número de participantes que assinalaram a utilização da imunoturbidimetria diminuído no último ano. Até 2011 foram utilizados outros métodos como o LPLC, a colorimetria, a imunoinibição e a cromatografia de troca iónica, mas que em 2012 já não constaram na base de dados, pelo menos em número suficiente para promover o seu tratamento estatístico relativamente ao método. Mesmo nos anos anteriores, o número de participações foi muito baixo como por exemplo 3 participações por ensaio, ou seja, encontravam-se mesmo no limite para se realizar o tratamento estatístico para o método. O método de HPLC é o de referência, o que pode justificar este ser o mais utilizado, embora a Norma da DGS N.º 033/2011 permita a utilização de métodos certificados pelo NGSP, como é o caso da imunoturbidimetria. Em relação à variação interlaboratorial verificada neste parâmetro ao longo destes cinco anos, verificou-se a diminuição dos CV% na sua globalidade em cerca de 2%. No caso da metodologia de HPLC, o CV% foi sempre mais baixo, tendo diminuído de 5% em 2008 para 3,4% em 2012 e no caso da imunoturbidimetria diminuiu de 9,1% para 7,4%. Nos restantes métodos, a análise do CV% não é muito precisa, uma vez que no caso da cromatografia por troca iónica e LPLC aumentou, na colorimetria diminuiu de 2009 para 2011, sem valores evidenciados em 2010 (pelo menos em número suficiente para tratamento estatístico por método) e a imunoinibição só teve participações suficientes para análise em 2009. No entanto, nenhum destes métodos foi tratado todos os anos, ao longo dos cinco anos. Em 2012 os únicos métodos reportados em número suficiente para se realizar o tratamento estatístico por método foram os métodos de HPLC e imunoturbidimetria. Não se conseguiu relacionar a subida dos CV% no método imunoturbidimétrico com os equipamentos utilizados, pelo que se desconhece a razão do aumento da variabilidade interlaboratorial. Também Aslan *et. al* (2012) estudaram a papel dos ensaios interlaboratoriais na padronização da HbA1c e concluíram que os resultados de CV% para a HbA1c eram inferiores para o método de HPLC. (Aslan, Gun-Munro & Flynn 2012)

Quando se realizou a análise dos CV% relacionando com o nível de concentração da amostra, constatou-se que o método de HPLC apresenta na maior parte das vezes melhor desempenho, tanto para amostra com nível normal como patológico. A análise da tendência ao longo do cinco anos revela uma aproximação do “zero”, o que indica uma melhoria dos resultados para valores mais próximos da média do fabricante. O método de HPLC revela um desvio para valores abaixo da média do fabricante e o método de imunoturbidimetria para valores acima da média do fabricante. Quando se avalia a *performance* com base no cálculo do módulo do viés, verifica-se que na grande parte dos ensaios esta foi Excelente. Em nenhuma ocasião a avaliação foi de Satisfatório ou Insatisfatório.

Em relação aos calibradores utilizados no doseamento da HbA1c, até 2011 o calibrador DCCT foi o calibrador mais utilizado, tendo em 2012 o calibrador IFCC sido utilizado por todos os laboratórios participantes nos ensaios, uma vez que, após decisão internacional também, a Norma da

DGS N.º 033/2011 obriga a que seja este o calibrador utilizado. Quando foram analisados os CV% através dos calibradores utilizados pelos participantes verificou-se que existiu uma descida de 11,1% para 4,0% (2008-2012) nos CV% das participações que reportaram a utilização do calibrador IFCC. O CV% dos participantes que utilizaram o calibrador DCCT também diminuiu até 2011 em 1,5%, no entanto, como já foi referido, deixou de ser utilizado em 2012. A descida verificada ao longo destes cinco anos nas participações que utilizaram o calibrador IFCC pode-se justificar com a padronização da HbA1c sendo que o método utilizado pela maior parte dos participantes é o de referência HPLC e a calibração adotada a IFCC. Quando se analisam simultaneamente os calibradores com os métodos utilizados e se estuda o coeficiente de variação, verifica-se que os CV% mais baixos ocorrem quando o método utilizado é o HPLC, independentemente do calibrador utilizado, confirmando-se a sua boa *performance*. Já os CV% observam-se mais elevados quando a calibração utilizada é a IFCC.

Weykamp *et. al* (2011) escreveram uma carta ao editor onde explicam o motivo desta variação entre os resultados de CV% dos valores NGSP e IFCC afirmando que a variação biológica pode ser expressa em unidades de medidas de concentração ou em percentagem de variação absoluta relativamente a uma concentração média e que essa variação não pode ser comparada em sistemas metrológicos diferentes, quando a interceção da reta ($y=ax+b$) não for igual a zero. Uma interceção da reta diferente de zero vai refletir uma diferença na especificidade de dois sistemas, que é o que acontece na HbA1c. Assim, a equação para converter os resultados IFCC em resultados NGSP/DCCT é: $NGSP/DCCT = (0,0915 \times IFCC) + 2,15$, onde o $y=2,15$ e vai refletir a diferença de resultados entre os métodos, logo a expressão da variação biológica em CV% vai ser diferente dependendo das unidades em que se reportam os resultados. Afirmam também, que a variação biológica é a base da variação dos intervalos analíticos, dos resultados admissíveis e da interpretação dos resultados e que muda consoante o conceito de valor de referência. Com base em estudos anteriores, os autores concluem que o CV% é sempre inferior quando os resultados são expressos em NGSP/DCCT, e atribuem isso à interceção da reta do ponto $y=2,15$. No final os autores concluem que resultados de HbA1c derivados da mesma fonte são diferentes quando expressos em diferentes unidades (NGSP vs IFCC) e que essa diferença, é muito importante, quando são avaliados os ensaios, uma vez que os resultados e o desempenho do método, vai depender das unidades em que a HbA1c será expressa. Desta forma, os CV% e os valores calculados com base nos programas de controlo de qualidade externa para erros totais, também serão diferentes. (Weykamp, et al., 2011)

Ao realizar uma comparação dos CV%, sem hierarquização definida, para ambos parâmetros verifica-se que a glicose apresenta um melhor desempenho interlaboratorial, embora ambos tenham melhorado ao longo dos cinco anos e neste momento se verifique uma diferença inferior a 1% entre eles (3,01% na Glicose e 3,98% na HbA1c).

Friedecký *et. al* (2010) no final do seu artigo afirmam que existem sociedades de profissionais que recomendam que a HbA1c neste momento, não é um parâmetro apenas de monitorização, mas também uma ferramenta importante para o diagnóstico. O parâmetro HbA1c é considerado superior ao parâmetro glicose no plasma em jejum, pelas razões apresentadas: menor variabilidade biológica, melhores parâmetros analíticos devido à padronização IFCC. A HbA1c é menos afetada que a glicose em algumas situações como *stress* por exemplo e tem menor

instabilidade pré-analítica. O mesmo parâmetro pode ser utilizado em diagnóstico e monitorização com mais conforto para o doente que não necessita de fazer jejum, ou ser submetido a provas de tolerância de 1 a 3 horas.

Little & Rohlfing (2013) declaram que a disponibilidade de métodos mais precisos e exatos para a determinação da HbA1c, facilita um melhor conhecimento da diabetes. No entanto este teste não substitui o comum teste de glicose no soro, sendo um útil indicador de glicose no sangue, a longo prazo, oferecendo uma alternativa aos testes cronometrados (PTGO) e sendo um indicador de risco bastante poderoso. Desde que foi descoberta, até hoje, um grande avanço foi feito, e atualmente a HbA1c é indispensável tanto no diagnóstico como na monitorização da diabetes. Ainda assim, faltam desenvolver algumas competências, mesmo com o aperfeiçoamento dos métodos e a rastreabilidade ao IFCC e ao NGSP, as interferências com a medição de HbA1c e a sua interpretação vão continuar a ser investigadas. Os estudos epidemiológicos têm grande importância, tanto defendendo o controlo glicémico rígido, como para definir os limites para algumas populações de diabéticos. Ressalva no final que, neste momento, existem mais e melhores ferramentas para a gestão dos diabéticos, mas que ainda existe muito para aprender, desde como aplicar essas ferramentas a como utilizar o teste de HbA1c, para alcançar melhores resultados nos doentes.

6. CONCLUSÃO

Após análise dos resultados dos ensaios interlaboratoriais do PNAEQ poderemos concluir que Portugal se encontra no bom caminho para a padronização da HbA1c. No entanto, quando avaliados sem qualquer hierarquia os valores de variação interlaboratorial (CV%) ainda não se encontram abaixo dos 3,5% propostos pela Norma n.º 033/2011, sendo necessário continuar esta avaliação, por só em 2012 os laboratórios terem sido obrigados por essa mesma norma, a utilizar a calibração IFCC. Importa ainda referir que quando se faz um tratamento estatístico dos resultados por método, se verifica que o método de HPLC obteve em 2012 um CV% interlaboratorial de 3,4%. A glicose, como parâmetro utilizado desde 1950, já tem um historial e um conhecimento por parte dos laboratórios muito mais profundo, estando também os equipamentos cada vez mais sofisticados e os laboratórios cada vez mais sincronizados.

Quando se comparam os resultados destes dois parâmetros, observa-se que o CV% da glicose é realmente mais baixo inclusive para valores de concentração a nível da decisão clínica. Será ainda de realçar que a glicose nunca sofreu uma padronização tão profunda como a HbA1c. Quando se analisa a *performance* da glicose com a avaliação do viés, verifica-se que embora sempre com Excelente/ Bom desempenho, não se consegue observar ao longo dos cinco anos, uma tendência para uma aproximação de “zero”, o que significaria que o desempenho estaria a melhorar. Verifica-se ainda um ligeiro decréscimo da *performance* quando o nível da amostra é patológico. Poderemos concluir que a determinação da glicose atingiu um nível em que pouco haverá para melhorar, uma vez que os métodos utilizados já são apenas dois e o seu CV% já é de 3%, aproximadamente. No entanto é ainda importante salientar que este parâmetro sofre alguma variação biológica ligada a fatores relacionados com o quotidiano dos indivíduos. Após pesquisas efetuadas, encontrou-se um documento da *Labquality* com especificações para testes químicos (Apêndice 2), onde se verifica a proposta para um CV% interlaboratorial de 2,1% para a glicose, valor não alcançado ao longo deste cinco anos para as amostras dos laboratórios estudados.

Ao contrário, a HbA1c, embora também possa ser afetada por algumas situações clínicas conforme já citado neste trabalho, é um parâmetro muito mais estável, que permite avaliar o histórico recente da situação do doente e que face à decisão da IFCC, foi implementada a obrigatoriedade de uma padronização a nível mundial, o que a glicose nunca teve. Neste momento, o seu CV% é a nível nacional mais elevado que o da glicose, mas há que ter em atenção, que a sua *performance* nos ensaios é sempre de Excelente, e, que existe uma tendência bastante acentuada do seu valor de viés tender para “zero”, o que comprova uma melhoria no desempenho ao longo destes cinco anos, situação não verificada na glicose.

A utilização da tecnologia de cromatografia de HPLC pode ser uma mais-valia para que a variação interlaboratorial diminua, uma vez que se verificou que os laboratórios portugueses utilizam em grande maioria esta metodologia, embora a Norma da DGS N.º 033/2011 permita a utilização de métodos rastreáveis ao NGSP. A norma refere também que o CV% interlaboratorial desejável para os laboratórios, deve ser inferior a 3,5%, o que se verificou ter acontecido em 2012 com a metodologia de HPLC. Outros autores como Little & Rohlfing (2013) e Aslan *et. Al* (2012) também referem este valor para CV% interlaboratorial. A tendência para a utilização de uma metodologia e calibrações

únicas e rastreáveis serão uma mais-valia na uniformização dos resultados, ultrapassando desta forma, a utilidade da determinação da glicose. A importância que este parâmetro tem vindo a adquirir, deve-se não só à sua estabilidade como também ao seu significado, que levou a uma necessidade abrangente da sua padronização, pela sua utilidade tanto para o diagnóstico como para a monitorização da diabetes, pois numa só colheita de sangue consegue saber-se a evolução da doença nos últimos 3-4 meses, bem como a sua relação com as complicações crónicas habitualmente a ela associadas.

A nova medida de glicose média estimada, ainda não tem o mesmo parecer de todas as entidades/peritos, mas é reconhecida a sua importância na monitorização do doente, ajudando não só o doente, como o clínico a interpretar o resultado de HbA1c. É importante ressaltar que os estudos realizados ainda não foram, provavelmente, em número suficiente para a opinião se tornar unânime, pelo que estudos epidemiológicos mais abrangentes às populações devem ser realizados no futuro, para que se possa estabelecer critérios sobre a sua utilização ou não. Sabe-se que por exemplo, a APDP utiliza esta medida nos seus relatórios laboratoriais, pois é de grande utilidade e ajuda na monitorização da população diabética.

Um problema nos ensaios interlaboratoriais do PNAEQ, é que não foi possível adquirir para a HbA1c, amostras ao nível de concentração de decisão clínica, conforme possível com a glicose e, por esse motivo, apenas se dividiram os dados em normal e patológico. Os fornecedores de amostras para programas de AEQ deveriam investir na área de decisão clínica, uma vez que é a área em que maior importância tem uma menor variabilidade interlaboratorial.

De ressaltar, um problema, quando se faz a análise de dados relacionados com estudos como este, em que a base de dados está dependente das respostas dadas pelos participantes. Neste caso no formulário de resposta onde os participantes deveriam referir qual o método, equipamento, reagente e calibrador utilizados, corre-se sempre o risco de os participantes não responderem ou trocarem os códigos de resposta.

A HbA1c tem mostrado ser uma ferramenta muito útil, importante e robusta na monitorização da Diabetes, sendo hoje em dia quase sempre requisitada em análises de rotina a diabéticos de modo a prevenir complicações que possam vir a ocorrer.

Penso que a HbA1c será um importante, senão o parâmetro de futuro, para o diagnóstico da Diabetes. Mesmo já tendo sido muito trabalhada a sua padronização, ainda existem questões por responder, como quais são na realidade, todos os seus interferentes, qual a verdadeira relação da HbA1c com a glicose média estimada, em todas as populações, com estudos epidemiológicos e a própria educação do diabético e do clínico também deve ser aprimorada. Neste momento devem ser utilizadas as PTGO's e os doseamentos de glicose em jejum, encontrando-se a Norma da DGS N.º 033/2011 de acordo com as necessidades e com o estado da arte deste parâmetro. Quando este parâmetro se encontrar completamente padronizado, a decisão clínica nela baseada também será uniforme e a dificuldade de interpretação de resultados de laboratório para laboratório será mínima. A implementação da glicose média estimada caso seja provado cientificamente ser um parâmetro fiável (diferentes etnias, diferentes idades,) será uma mais-valia na monitorização dos diabéticos, pelo que penso poderá ser uma das prioridades a ter em conta, no futuro desta padronização.

Em relação aos programas de controlo da qualidade externo, como o PNAEQ, estes revelam ser de extrema importância quando se fazem padronizações deste tipo, pois são uma ferramenta chave não só para os laboratórios se auto avaliarem bem como para se fazer uma análise da *performance* dos laboratórios inscritos. Todavia, aos laboratórios participantes caberá sempre o papel de saber gerir as informações dadas pela organização do programa, de forma a poder tirar vantagens e eventualmente modificar e melhorar os seus processos internos. Isto é, as informações fornecidas pelos programas AEQ apenas são eficazes, se o laboratório fizer o que lhe compete, pois tem a obrigação de analisar o relatório de AEQ, discutir os resultados com os seus colaboradores e avaliar possíveis ações a realizar para melhorar a sua performance.

Com este estudo, visando o objetivo geral citado como a “revisão do estado da arte da diabetes *Mellitus*, realçando o papel da HbA1C no seu diagnóstico e monitorização”, baseado nos dados do PNAEQ, conseguiu-se avaliar e caracterizar a população de laboratórios inscritos, públicos e privados, permitindo uma avaliação dos parâmetros mais utilizados - glicose e HbA1c, no diagnóstico e monitorização da diabetes e retirar as consequentes conclusões, podendo ser um contributo para ajudar os responsáveis de laboratórios e clínicos a apoiar as suas decisões sobre esta temática tão atual e abrangente, dada a sua incidência universal.

7. BIBLIOGRAFIA

Almeida, F. A., 2001. Microalbuminúria como marcador precoce de comprometimento da função renal. *Rev. Bras. Hipertensão*, julho/setembro, Volume 8(3), pp. 347-348.

American Diabetes Association, 2010. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, January, Volume 33(1), pp. S62-S69.

American Diabetes Association, 2010. Standards of Medical Care in Diabetes - 2010. *Diabetes Care*, January, Volume 33 (1), pp. S11-S61.

American Diabetes Association, 2011. Standards of Medical Care in Diabetes - 2011. *Diabetes Care*, January, Volume 34 (1), pp. S11-S61.

American Diabetes Association, 2012. Standards of Medical Care in Diabetes - 2012. *Diabetes Care*, January, Volume 35 (1), pp. S11-S63.

APDP, 2011. *Entender a Diabetes: Complicações*. [Online] Available at: <http://www.apdp.pt/conteudo.aspx?id=16&idm=7&area=Complica%c3%a7%c3%b5es> [Acedido em 10 Abril 2013].

APDP, A. P. d. D. d. P., 2011. *Entender a Diabetes - O que é? - Diabetes Gestacional*. [Online] Available at: <http://www.apdp.pt/conteudo.aspx?id=11&idm=7&idc=45> [Acedido em 10 Abril 2013].

Aslan, B., Gun-Munro, J. & Flynn, G., 2012. Role of proficiency testing in monitoring of standardization of hemoglobin A1c methods. *Accred Qual Assur*, Volume 17, pp. 419-424.

Barth, J., Marshall, S. & Watson, I., 2008. Consensus meeting on reporting glycated haemoglobin and estimated average glucose in the UK: report to the National Director for Diabetes, Department of Health. *Annals of Clinical Biochemistry*, Volume 45, pp. 343-344.

Bloomgarden, Z., 2009. A1C: Recommendations, Debates and Questions. *Diabetes Care*, Volume 32 (12), pp. 141-147.

Bloomgarden, Z., Inzucchi, S., Karnieli, E. & Le Roith, D., 2008. The proposed terminology "A1c-derived average glucose" is inherently imprecise and should not be adopted. *Diabetologia*, Volume 51, pp. 1111-1114.

Bode, B. W. et al., 2007. Advances in Hemoglobin A1C Point of Care Technology. *Journal of Diabetes Science and Technology*, May, Volume 1, pp. 405-411.

Burtis, C. A. & Ashwood, E., 1999. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders.

Cavagnolli, G., 2009. *Hemoglobina Glicada (A1C) no Diagnóstico do Diabetes Mellitus*, Porto Alegre

Consensus Committee, 2007. Consensus Statement on the worldwide standardization of the Hemoglobin A1c Measurement. *Diabetes Care*, Volume 30 (9), pp. 2399-2400.

Cotran, R., Kumar, V. & Collins, T., 2000. *Robbins: Patologia estrutural e funcional*. 6^a ed ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Direção Geral de Saúde, 2011. *Norma N.º 002/2011 - Diagnóstico e Classificação de Diabetes Mellitus*. Portugal.

Direção Geral de Saúde, 2011. *Norma n.º 007/2011 - Diagnóstico e conduta na Diabetes Gestacional*. Portugal.

Direção Geral de Saúde, 2011. *Norma N.º 033/2011 - Prescrição e determinação da hemoglobina glicada A1c*. Portugal.

Entidade Reguladora de Saúde, 2011. *Cuidados de Saúde a Portadores de Diabetes Mellitus*, Portugal: ERS.

Fabro de Bem, A. & Kunde, J., 2006. A importância da determinação da hemoglobina glicada no monitoramento das complicações crônicas do diabetes mellitus. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 20 Junho, Volume 42 (3), pp. 185-191.

Fortin, M., 1999. *O Processo de investigação: Da concepção à realização*. Loures: Lusociência.

Friedecký, B., Kratochvíla, J., Budina, M. & Sperlingová, I., 2010. The results of HbA1c measurement and its comparison with reference method values in an EQA programme. *Accred Qual Assur*, Volume 15, pp. 239-243.

Gardete Correia, L. et al., 2012. *Diabetes: Factos e Números 2011*, Lisboa: MDI.

Gardete Correia, L. et al., 2013. *Diabetes: Factos e Números 2012*, Lisboa: Letra Solúvel.

Hoelzel, W. et al., 2004. IFCC Reference System for Measurement of Hemoglobin A1c in Human Blood and the National Standardization Schemes in the United States, Japan and Sweden: A Method-Comparison Study. *Clinical Chemistry*, Volume 50:1, pp. 166-174.

Internacional Diabetes Federation, 2011. *2010-2012 STRATEGY*. [Online] Available at: <http://www.idf.org/2010-2012-strategy> [Acedido em 15 09 2012].

Jeppsson, J. et al., 2002. Approved IFCC Reference Method for the Measurement of HbA1c in Human Blood. *Clin Chem Lab Med*, Volume 40 (1), pp. 78-89.

Leslie, R., 1999. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): What Now or So What?. *Diabetes Metab Res Rev*, Volume 15, pp. 65-71.

Little, R. & Rohlfing, C., 2013. The long and winding road to optimal HbA1c measurement. *Clinical Chimica Acta*, Volume 418, pp. 63-71.

Nathan, D. M. et al., 2008. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes Care*, August, Volume 31 (8), pp. 1473-1478.

Netto, A. P. et al., 2009. Atualização sobre hemoglobina glicada (HbA1C) para avaliação do controle glicêmico e para diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 20 Fevereiro, Volume 45(1), pp. 31-48.

PNAEQ, 2013. *Livro Explicativo Plano Nacional de Avaliação Externa da Qualidade*. s.l.:INSA, I.P..

Ravel, R., 1995. *Clinical Application of Laboratory Data*. 6th ed. s.l.:Mosby.

Rodacki, M., Zajdenverg, L., Milech, A. & Oliveira, J., 2008. Dosagem de Peptídeo C sérico ao acaso em adultos com diagnóstico clínico de Diabetes Mellitus tipo 1. *Rev. Assoc. Med. Brasileira*, Volume 54 (3), pp. 238-241.

Sacks, D. B., 2005. Global Harmonization of Hemoglobin A1C. *Clinical Chemistry*, Volume 51 (4), pp. 681-683.

Sacks, D. et al., 2002. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*, Volume 48, pp. 436-472.

Sciacovelli, L. et al., 2006. External Quality Assessment: an effective tool for Clinical Governance in Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med*, Volume 44 (6), pp. 740-749.

Silva, J., 2009. *Anemia e Diabetes: possíveis implicações na interpretação do controle glicêmico avaliado pelos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c)*, Porto Alegre: -.

Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2011. *Sociedade Portuguesa de Diabetologia*. [Online] Available at: http://www.spd.pt/index.php?option=com_content&task=view&id=58&Itemid=30 [Acedido em 04 Abril 2011].

Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2012. *Sociedade Portuguesa de Diabetologia*. [Online] Available at: http://www.spd.pt/index.php?option=com_content&task=view&id=103&Itemid=113 [Acedido em 18 Setembro 2012].

Sumita, N. M. & Adagmar, A., 2008. Importância da hemoglobina glicada no controlo do diabetes mellitus e na avaliação de risco de complicações crônicas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 20 Junho, Volume 44, pp. 169-174.

The Internacional Expert Committee, 2009. Internacional Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*, Volume 32 (7), pp. 1-8.

Vasques, A. C. J., Rosado, L. E. F., Alfenas, R. d. C. G. & Geloneze, B., 2008. Análise Crítica do Uso dos Índices do Homeostasis Model Assessment (HOMA) na avaliação da resistência à insulina e capacidade funcional das células. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, Volume 52 (1), pp. 32-39.

Vieira Dias, H. et al., 2012. Qualidade de Vida e Diabetes. *Revista Portuguesa de Diabetes*, Volume 1, p. 27.

Weykamp, C. et al., 2008. The IFCC Reference Measurement System for HbA1c: A 6-Year Progress Report. *Clinical Chemistry*, Volume 54:2, pp. 240-248.

Weykamp, C., John, W. & Mosca, A., 2009. A Review of the Challenge in Measuring Hemoglobin A1c. *Journal of Diabetes Science and Technology*, Volume 3(3), pp. 439-445.

Weykamp, C., Mosca, A., Gillery, P. & Panteghini, M., 2011. The Analytical Goals for Hemoglobin A1c Measurement in IFCC Units and National Glycohemoglobin Standardization Program Units Are Different. *Clinical Chemistry*, Volume 57:8, pp. 1204-1205.

WHO HEALTH ORGANIZATION, 1994. *Prevention of Diabetes Mellitus*. Geneva: WHO HEALTH ORGANIZATION.

Wikipedoa, 2013, *Wikipedia* [Online] Available at: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Vi%C3%A9s>. [Acedido em 09 Abril 2013].

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011. *Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes*, Geneva: WORLD HEALTH ORGANIZATION.

Apêndice 1

Tabela de dados - Glicose

Ano	Nº rel.	Amostra	Alvo	C.V. (%)	N Resp.	Condições de ensaio
2012	5	A	3,05	2,92	67	Todos
2012	5	A	3,05	2,87	50	Hexoquinase
2012	5	A	3,11	4,03	14	Glicose Oxidase Colorimetria
2012	5	B	5,6	2,91	66	Todos
2012	5	B	5,55	2,84	49	Hexoquinase
2012	5	B	5,72	2,83	14	Glicose Oxidase Colorimetria
2012	3	A	15,15	3,03	70	Todos
2012	3	A	15,176	2,21	49	Hexoquinase
2012	3	A	15,205	3,78	18	Glicose Oxidase Colorimetria
2012	3	B	5,52	3,09	70	Todos
2012	3	B	5,492	2,60	49	Hexoquinase
2012	3	B	5,71	4,02	18	Glicose Oxidase Colorimetria
2012	1	A	15,429	2,88	77	Todos
2012	1	A	15,26	3,50	55	Hexoquinase
2012	1	A	15,59	1,19	19	Glicose Oxidase Colorimetria
2012	1	B	15,49	3,21	77	Todos
2012	1	B	15,373	2,94	55	Hexoquinase
2012	1	B	15,6	2,99	19	Glicose Oxidase Colorimetria
2011	6	A	3,11	3,81	113	Todos
2011	6	A	3,11	3,36	85	Hexoquinase
2011	6	A	3,16	2,82	24	Glicose Oxidase Colorimetria
2011	6	B	5,66	2,23	112	Todos
2011	6	B	5,655	2,23	84	Hexoquinase
2011	6	B	5,686	2,84	24	Glicose Oxidase Colorimetria
2011	5	A	3,11	3,25	74	Todos
2011	5	A	3,109	2,61	61	Hexoquinase
2011	5	A	3,21	2,25	13	Glicose Oxidase Colorimetria
2011	5	B	5,66	2,95	74	Todos
2011	5	B	5,606	3,04	61	Hexoquinase
2011	5	B	5,72	3,38	13	Glicose Oxidase Colorimetria
2011	4	A	14,4	2,63	123	Todos
2011	4	A	14,37	2,32	90	Hexoquinase
2011	4	A	14,708	2,95	28	Glicose Oxidase Colorimetria
2011	4	B	5,616	3,72	122	Todos
2011	4	B	5,61	3,04	90	Hexoquinase
2011	4	B	5,825	3,84	27	Glicose Oxidase Colorimetria
2011	3	A	14,54	2,75	74	Todos
2011	3	A	14,5	1,99	57	Hexoquinase
2011	3	A	14,9	2,24	15	Glicose Oxidase Colorimetria
2011	3	B	5,7	2,24	74	Todos
2011	3	B	5,661	1,57	57	Hexoquinase
2011	3	B	5,939	3,49	15	Glicose Oxidase Colorimetria
2010	6	A	14,701	2,52	153	Todos

2010	6	A	14,656	2,23	95	Hexoquinase
2010	6	A	14,65	2,83	30	Glicose Oxidase Colorimetria
2010	6	A		2,73	22	G. Oxidase - Química Seca
2010	6	B	3	3,95	152	Todos
2010	6	B	3	2,72	94	Hexoquinase
2010	6	B	3,053	3,88	30	Glicose Oxidase Colorimetria
2010	6	B		3,60	22	G. Oxidase - Química Seca
2010	4	A	14,335	2,84	149	Todos
2010	4	A	14,26	2,79	93	Hexoquinase
2010	4	A	14,532	3,37	33	Glicose Oxidase Colorimetria
2010	4	A		2,56	21	G. Oxidase - Química Seca
2010	4	B	5,66	3,27	149	Todos
2010	4	B	5,71	3,25	93	Hexoquinase
2010	4	B	5,786	3,59	33	Glicose Oxidase Colorimetria
2010	4	B		3,57	21	G. Oxidase - Química Seca
2010	2	A	5,49	3,11	154	Todos
2010	2	A	5,492	3,04	91	Hexoquinase
2010	2	A	5,6	3,71	35	Glicose Oxidase Colorimetria
2010	2	A		3,86	22	G. Oxidase - Química Seca
2010	2	B	3,16	3,99	154	Todos
2010	2	B	3,16	3,18	91	Hexoquinase
2010	2	B	3,22	3,91	35	Glicose Oxidase Colorimetria
2010	2	B		3,95	22	G. Oxidase - Química Seca
2010	1	A	3,16	3,99	151	Todos
2010	1	A	3,16	2,58	90	Hexoquinase
2010	1	A	3,22	5,20	33	Glicose Oxidase Colorimetria
2010	1	A		2,38	25	G. Oxidase - Química Seca
2010	1	B	14,54	2,40	151	Todos
2010	1	B	14,43	2,26	90	Hexoquinase
2010	1	B	14,651	2,53	33	Glicose Oxidase Colorimetria
2010	1	B		1,81	25	G. Oxidase - Química Seca
2009	1	A	3,18	8,60	164	Todos
2009	1	A	3,177	9,98	94	Hexoquinase
2009	1	A	3,242	6,28	43	Glicose Oxidase Colorimetria
2009	1	B	5,616	4,69	164	Todos
2009	1	B	5,583	3,79	94	Hexoquinase
2009	1	B	5,751	5,33	43	Glicose Oxidase Colorimetria
2009	2	A	14,895	3,28	151	Todos
2009	2	A	14,757	3,02	87	Hexoquinase
2009	2	A	15,1	4,71	42	Glicose Oxidase Colorimetria
2009	2	B	15,204	3,96	150	Todos
2009	2	B	15,011	3,61	86	Hexoquinase
2009	2	B	15,289	4,51	42	Glicose Oxidase Colorimetria
2009	4	A	3,389	5,64	167	Todos
2009	4	A	3,44	3,57	95	Hexoquinase

2009	4	A	3,483	4,64	42	Glicose Oxidase Colorimetria
2009	4	B	6,306	4,51	166	Todos
2009	4	B	6,314	3,53	94	Hexoquinase
2009	4	B	6,476	4,38	42	Glicose Oxidase Colorimetria
2009	6	A	14,153	3,09	161	Todos
2009	6	A	14,09	2,35	95	Hexoquinase
2009	6	A	14,04	3,80	39	Glicose Oxidase Colorimetria
2009	6	B	5,606	2,94	162	Todos
2009	6	B	5,58	2,27	95	Hexoquinase
2009	6	B	5,715	3,56	40	Glicose Oxidase Colorimetria
2008	1	A	3,05	4,13	183	Todos
2008	1	A	3,031	3,33	95	Hexoquinase
2008	1	A	3,108	5,32	61	Glicose Oxidase Colorimetria
2008	1	A		1,44	8	Eléctrodo Hidrogénio
2008	1	B	5,496	3,05	182	Todos
2008	1	B	5,44	3,56	95	Hexoquinase
2008	1	B	5,59	3,00	60	Glicose Oxidase Colorimetria
2008	1	B		3,74	8	Eléctrodo Hidrogénio
2008	2	A	3,042	4,14	168	Todos
2008	2	A	3	3,99	55	Glicose Oxidase Colorimetria
2008	2	A		2,67	6	Eléctrodo Hidrogénio
2008	2	A	3,16	2,73	89	Hexoquinase
2008	2	A		3,04	14	G. Oxidase - Química Seca
2008	2	B	14,43	3,39	168	Todos
2008	2	B	14,32	3,41	55	Glicose Oxidase Colorimetria
2008	2	B		1,51	6	Eléctrodo Hidrogénio
2008	2	B	14,65	2,42	89	Hexoquinase
2008	2	B		1,70	14	G. Oxidase - Química Seca
2008	4	A	5,499	6,24	167	Todos
2008	4	A	5,456	4,15	90	Hexoquinase
2008	4	A	5,617	15,20	56	Glicose Oxidase Colorimetria
2008	4	B	1,778	12,31	165	Todos
2008	4	B	1,646	6,79	88	Hexoquinase
2008	4	B	1,733	18,76	50	Glicose Oxidase Colorimetria
2008	6	A	5,455	4,61	173	Todos
2008	6	A	5,439	3,82	95	Hexoquinase
2008	6	A	5,66	4,39	52	Glicose Oxidase Colorimetria
2008	6	A		2,33	6	Eléctrodo Hidrogénio
2008	6	B	14,31	3,76	174	Todos
2008	6	B	14,151	3,61	96	Hexoquinase
2008	6	B	14,6	5,89	52	Glicose Oxidase Colorimetria
2008	6	B		0,53	6	Eléctrodo Hidrogénio

Tabela de dados - HbA1c - Todos, Calibrador, Calibrador/Método

Ano	Nº rel.	Amostra	C.V. (%)	N Resp.	Condições de ensaio
2012	3	A	4,38	71	Todos
2012	3	B	3,62	71	Todos
2012	2	A	4,16	65	Todos
2012	2	B	3,84	65	Todos
2012	1	A	3,87	74	Todos
2012	1	B	4,00	75	Todos
2011	2	A	3,71	105	Todos
2011	2	A	3,71	84	DCCT
2011	2	A	6,16	10	DCCT; Imunoturbidimetria
2011	2	A	2,78	69	DCCT; HPLC
2011	2	A	4,63	9	Outro
2011	2	A	1,81	7	Outro; HPLC
2011	2	A	4,82	11	IFCC
2011	2	A	3,11	7	IFCC; Imunoturbidimetria
2011	2	A	3,57	3	IFCC; HPLC
2011	2	B	2,43	105	Todos
2011	2	B	2,43	84	DCCT
2011	2	B	2,69	10	DCCT; Imunoturbidimetria
2011	2	B	1,84	69	DCCT; HPLC
2011	2	B	3,59	9	Outro
2011	2	B	3,59	7	Outro; HPLC
2011	2	B	5,83	11	IFCC
2011	2	B	0,25	7	IFCC; Imunoturbidimetria
2011	2	B	0,00	3	IFCC; HPLC
2011	1	A	2,70	114	Todos
2011	1	A	2,70	95	DCCT
2011	1	A	2,08	11	DCCT; Imunoturbidimetria
2011	1	A	6,28	4	DCCT; Colorimetria
2011	1	A	2,40	76	DCCT; HPLC
2011	1	A	4,12	8	Outro
2011	1	A	2,70	7	Outro; HPLC
2011	1	A	4,09	10	IFCC
2011	1	A	3,80	8	IFCC; Imunoturbidimetria
2011	1	B	3,19	113	Todos
2011	1	B	3,19	95	DCCT
2011	1	B	4,27	11	DCCT; Imunoturbidimetria
2011	1	B	4,54	4	DCCT; Colorimetria
2011	1	B	2,39	76	DCCT; HPLC
2011	1	B	9,46	7	Outro
2011	1	B	6,96	6	Outro; HPLC
2011	1	B	6,82	10	IFCC
2011	1	B	5,62	8	IFCC; Imunoturbidimetria

2010	1	A	2,28	118	Todos
2010	1	A	2,28	92	DCCT
2010	1	A	2,13	15	DCCT; Imunoturbidimetria
2010	1	A	2,28	71	DCCT; HPLC
2010	1	A	7,06	4	DCCT; Cromatografia troca iónica
2010	1	A	3,45	17	Outro
2010	1	A	2,32	12	Outro; HPLC
2010	1	A	17,97	9	IFCC
2010	1	A	18,33	8	IFCC; Imunoturbidimetria
2010	1	B	2,67	118	Todos
2010	1	B	2,67	92	DCCT
2010	1	B	2,59	15	DCCT; Imunoturbidimetria
2010	1	B	2,02	71	DCCT; HPLC
2010	1	B	4,49	4	DCCT; Cromatografia troca iónica
2010	1	B	3,99	17	Outro
2010	1	B	2,67	12	Outro; HPLC
2010	1	B	5,13	9	IFCC
2010	1	B	3,40	8	IFCC; Imunoturbidimetria
2010	2	A	6,04	111	Todos
2010	2	A	5,49	88	DCCT
2010	2	A	5,82	11	DCCT; Imunoturbidimetria
2010	2	A	4,52	72	DCCT; HPLC
2010	2	A	8,37	4	DCCT; Cromatografia troca iónica
2010	2	A	6,91	16	Outro
2010	2	A	5,99	10	Outro; HPLC
2010	2	A	8,02	3	Outro; Imunoturbidimetria
2010	2	A	6,23	7	IFCC
2010	2	A	26,24	5	IFCC; Imunoturbidimetria
2010	2	B	4,15	111	Todos
2010	2	B	4,39	88	DCCT
2010	2	B	7,97	11	DCCT; Imunoturbidimetria
2010	2	B	3,33	72	DCCT; HPLC
2010	2	B	11,04	4	DCCT; Cromatografia troca iónica
2010	2	B	3,24	16	Outro
2010	2	B	2,95	10	Outro; HPLC
2010	2	B	5,40	3	Outro; Imunoturbidimetria
2010	2	B	4,76	7	IFCC
2010	2	B	11,46	5	IFCC; Imunoturbidimetria
2009	1	A	5,91	119	Todos
2009	1	A	5,21	80	DCCT
2009	1	A	4,31	65	DCCT; HPLC
2009	1	A	6,62	3	DCCT; Cromatografia troca iónica
2009	1	A	6,94	8	DCCT; Imunoturbidimetria
2009	1	A	5,45	18	Outro
2009	1	A	4,53	11	Outro; HPLC

2009	1	A	12,81	3	Outro; LPLC
2009	1	A	8,35	18	IFCC
2009	1	A	2,08	6	IFCC; HPLC
2009	1	A	9,87	9	IFCC; Imunoturbidimetria
2009	1	B	8,77	118	Todos
2009	1	B	6,48	79	DCCT
2009	1	B	5,36	64	DCCT; HPLC
2009	1	B	11,90	3	DCCT; Cromatografia troca iónica
2009	1	B	2,98	8	DCCT; Imunoturbidimetria
2009	1	B	10,53	18	Outro
2009	1	B	9,93	11	Outro; HPLC
2009	1	B	11,59	3	Outro; LPLC
2009	1	B	16,53	18	IFCC
2009	1	B	4,88	6	IFCC; HPLC
2009	1	B	16,62	9	IFCC; Imunoturbidimetria
2009	2	A	2,67	116	Todos
2009	2	A	2,00	84	DCCT
2009	2	A	2,00	68	DCCT; HPLC
2009	2	A	4,99	10	DCCT; Imunoturbidimetria
2009	2	A	4,35	16	Outro
2009	2	A	4,94	4	Outro; LPLC
2009	2	A	1,51	3	Outro; Imunoturbidimetria
2009	2	A	7,48	13	IFCC
2009	2	A	8,31	6	IFCC; Imunoturbidimetria
2009	2	A	2,70	3	IFCC; HPLC
2009	2	B	5,49	117	Todos
2009	2	B	4,12	84	DCCT
2009	2	B	2,75	68	DCCT; HPLC
2009	2	B	2,38	10	DCCT; Imunoturbidimetria
2009	2	B	12,13	17	Outro
2009	2	B	14,12	4	Outro; LPLC
2009	2	B	3,20	3	Outro; Imunoturbidimetria
2009	2	B	10,50	13	IFCC
2009	2	B	21,36	6	IFCC; Imunoturbidimetria
2009	2	B	2,51	3	IFCC; HPLC
2008	1	A	6,85	131	Todos
2008	1	A	9,56	17	Outro
2008	1	A	5,54	11	Outro; HPLC
2008	1	A	4,92	91	DCCT
2008	1	A	3,62	70	DCCT; HPLC
2008	1	A	8,31	15	DCCT; Imunoturbidimetria
2008	1	A	7,70	3	DCCT; LPLC
2008	1	A	15,55	16	IFCC
2008	1	A	18,35	10	IFCC; Imunoturbidimetria
2008	1	A	18,62	3	IFCC; HPLC

2008	1	B	4,65	131	Todos
2008	1	B	5,35	17	Outro
2008	1	B	4,48	11	Outro; HPLC
2008	1	B	3,85	93	DCCT
2008	1	B	2,20	72	DCCT; HPLC
2008	1	B	8,68	15	DCCT; Imunoturbidimetria
2008	1	B	9,37	3	DCCT; LPLC
2008	1	B	6,48	16	IFCC
2008	1	B	4,27	10	IFCC; Imunoturbidimetria
2008	1	B	11,90	3	IFCC; HPLC
2008	2	A	5,88	129	Todos
2008	2	A	5,17	86	DCCT
2008	2	A	5,39	13	DCCT; Imunoturbidimetria
2008	2	A	3,85	63	DCCT; HPLC
2008	2	A	2,32	3	DCCT; LPLC
2008	2	A	5,08	16	Outro
2008	2	A	5,56	11	Outro; HPLC
2008	2	A	7,29	17	IFCC
2008	2	A	6,84	6	IFCC; HPLC
2008	2	A	7,72	8	IFCC; Imunoturbidimetria
2008	2	B	6,46	130	Todos
2008	2	B	4,06	86	DCCT
2008	2	B	4,14	13	DCCT; Imunoturbidimetria
2008	2	B	3,32	63	DCCT; HPLC
2008	2	B	3,27	3	DCCT; LPLC
2008	2	B	10,28	16	Outro
2008	2	B	8,23	11	Outro; HPLC
2008	2	B	15,00	17	IFCC
2008	2	B	3,90	6	IFCC; HPLC
2008	2	B	18,44	8	IFCC; Imunoturbidimetria

Tabela de dados - HbA1c - Métodos

Ano	Nº rel.	Amostra	Alvo	C.V. (%)	N Resp.	Condições de ensaio
2008	1	A	5,331	5,92	87	HPLC
2008	1	A	5,632	11,77	28	Imunoturbidimetria
2008	1	A	5,525	4,12	4	LPLC
2008	1	A	5,333	7,71	3	Cromatografia troca iónica
2008	1	B	9,998	3,09	89	HPLC
2008	1	B	10,318	8,67	28	Imunoturbidimetria
2008	1	B	9,433	4,09	3	LPLC
2008	1	B	9,533	4,72	3	Cromatografia troca iónica
2008	2	A	9,184	7,67	25	Imunoturbidimetria
2008	2	A	9,496	4,61	87	HPLC

2008	2	A	8,867	6,47	3	Cromatografia troca iónica
2008	2	A	8,28	3,36	5	LPLC
2008	2	B	5,498	8,46	25	Imunoturbidimetria
2008	2	B	5,351	6,27	88	HPLC
2008	2	B	5,267	3,9	3	Cromatografia troca iónica
2008	2	B	5,02	4,94	5	LPLC
2009	1	A	9,895	4,55	84	HPLC
2009	1	A	10,267	6,62	3	Cromatografia troca iónica
2009	1	A	9,793	5,87	3	Colorimetria
2009	1	A	10,433	8,37	3	Imunoinibição
2009	1	A	9,26	10,1	5	LPLC
2009	1	A	10,133	7,37	20	Imunoturbidimetria
2009	1	B	5,41	7,37	83	HPLC
2009	1	B	4,867	11,9	3	Cromatografia troca iónica
2009	1	B	4,983	19,08	3	Colorimetria
2009	1	B	6	4,71	3	Imunoinibição
2009	1	B	5,34	8,99	5	LPLC
2009	1	B	5,445	11,97	20	Imunoturbidimetria
2009	2	A	11,096	2,71	81	HPLC
2009	2	A	11,587	8,02	20	Imunoturbidimetria
2009	2	A	10,78	7,68	5	LPLC
2009	2	B	5,472	5,19	82	HPLC
2009	2	B	5,821	8,24	20	Imunoturbidimetria
2009	2	B	5,8	10,05	5	LPLC
2010	1	A	6,733	7,6	25	Imunoturbidimetria
2010	1	A	6,49	3,88	84	HPLC
2010	1	A	6,05	9,74	4	Cromatografia troca iónica
2010	1	B	11,035	6,11	25	Imunoturbidimetria
2010	1	B	11,07	3,19	84	HPLC
2010	1	B	10,375	6,11	4	Cromatografia troca iónica
2010	2	A	5,781	8,91	19	Imunoturbidimetria
2010	2	A	5,465	5,01	84	HPLC
2010	2	A	5	8,37	4	Cromatografia troca iónica
2010	2	B	9,564	9,43	19	Imunoturbidimetria
2010	2	B	9,313	3,29	84	HPLC
2010	2	B	8,65	11,04	4	Cromatografia troca iónica
2011	1	A	5,696	5,29	20	Imunoturbidimetria
2011	1	A	5,625	4,93	4	Colorimetria
2011	1	A	5,478	4,07	85	HPLC
2011	1	B	9,388	6,01	20	Imunoturbidimetria
2011	1	B	9,55	3,18	4	Colorimetria
2011	1	B	9,474	3,48	84	HPLC
2011	2	A	8,151	10,38	18	Imunoturbidimetria
2011	2	A	8,004	3,1	82	HPLC
2011	2	B	12,386	4,96	18	Imunoturbidimetria

2011	2	B	12,196	2,54	82	HPLC
2012	1	A		9,81	61	HPLC
2012	1	A		13,74	8	Imunoturbidimetria
2012	1	B		3,52	62	HPLC
2012	1	B		12,24	8	Imunoturbidimetria
2012	2	A		3,53	8	Imunoturbidimetria
2012	2	A		2,84	54	HPLC
2012	2	B		4,05	8	Imunoturbidimetria
2012	2	B		2,03	54	HPLC
2012	3	A		2,35	8	Imunoturbidimetria
2012	3	A		2,22	57	HPLC
2012	3	B		8,36	8	Imunoturbidimetria
2012	3	B		2,39	57	HPLC

Apêndice 2

Quality specifications by Labquality for the most common clinical chemistry tests

Table 1. Goals for analytical variation in clinical chemistry

Analyte	Goal (CV %)
Alanine aminotransferase	4.0
Albumin	1.8
Alkaline phosphatase	4.0
Amylase	4.0
Aspartate aminotransferase	4.0
Bilirubin	3.4
Calcium	1.3
Calcium Ionized	1.3
Chloride	0.7
Cholesterol	3.0
Cholesterol HDL	3.0
Cortisol	3.6
Creatine phosphokinase	4.0
Creatinine	2.8
Ferritin	5.4
Gamma glutamyltransferase	4.0
Glucose	2.1
Immunoglobulin A	3.2
Immunoglobulin G	2.6
Immunoglobulin M	3.6
Iron	2.4
Lactate dehydrogenase	4.0
Magnesium	2.6
Osmolality	0.7
Phosphorus	2.0
Potassium	1.1
Protein	1.6
Sodium	0.7
Thyreotropin	4.2
Thyroxin	3.0
Thyroxin free	4.8
Transferrin	3.3
Triglycerides	3.0
Triiodothyronin	4.1
Urea	3.0
Uric acid	2.0

Table 2. Goals for total analytical error in clinical chemistry (target limits)

Analyte	Goal (%)
Alanine aminotransferase	± 12
Albumin	± 5
Alkaline phosphatase	± 12
Amylase	± 12
Aspartate aminotransferase	± 12
Bilirubin	± 12
Calcium	± 3
Calcium Ionized	± 3
Chloride	± 2
Cholesterol	± 5
Cholesterol HDL	± 10
Cortisol	± 15
Creatine phosphokinase	± 12
Creatinine	± 8
Ferritin	± 15
Gamma glutamyltransferase	± 12
Glucose	± 6
Immunoglobulin A	± 15
Immunoglobulin G	± 8
Immunoglobulin M	± 15
Iron	± 12
Lactate dehydrogenase	± 12
Magnesium	± 6
Osmolality	± 2
Phosphorus	± 6
Potassium	± 4
Protein	± 5
Sodium	± 2
Thyreotropin	± 12
Thyroxin	± 10
Thyroxin free	± 12
Transferrin	± 8
Triglycerides	± 15
Triiodothyronin	± 12
Urea	± 10
Uric acid	± 8

In Finland, the Quality Goal Expert Group of Labquality Ltd. has prepared a proposal for analytical quality goals for the most common clinical chemistry tests. In this proposal, quality goals are presented both for the analytical variation (precision) and for the total error which involves both the precision and the systematic error of the results (bias). These analytical quality goals have been set mainly for two purposes. First, the goals for total error are used in the assessment of individual results of external quality control surveys. Secondly, a laboratory can assess its own performance by comparing the variation of its results with these analytical quality goals when the own method is running normally [Sorto A, Kaihola HL, Törnå A. Quality Assurance in the Clinical Laboratory. Principles of Internal Quality Control. Labquality News 2: 38-56, 1998].