

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ÉRIKA PALÚ

**USO DE DISPOSITIVOS *POINT-OF-CARE* NA AVALIAÇÃO DA HEMOGLOBINA  
GLICADA**

CURITIBA

2018

ÉRIKA PALÚ

**USO DE DISPOSITIVOS *POINT-OF-CARE* NA AVALIAÇÃO DA HEMOGLOBINA  
GLICADA**

Projeto de pesquisa apresentado como requisito parcial para a conclusão do Curso de Pós-graduação em Análises Clínicas, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná.  
Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Izabella C. R. Santos-Weiss

CURITIBA

2018

## RESUMO

A hemoglobina glicada (A1C) é uma importante ferramenta utilizada no diagnóstico do diabetes e no monitoramento do controle glicêmico a longo prazo. Vários dispositivos *point-of-care* (POC) para dosagem de A1C estão disponíveis no mercado, porém, as diretrizes clínicas não recomendam seu uso para o diagnóstico do diabetes pois, apesar de certificados pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP), esses dispositivos demonstraram desempenho analítico inaceitável em estudos clínicos. O presente trabalho teve como objetivo analisar estudos mais recentes publicados sobre o desempenho dos dispositivos A1C EZ 2.0, Quo-Test, Quo-Lab, Afinion AS100, Cobas b101, B-analyst e DCA Vantage. Como resultado, a maioria dos instrumentos não atingiu, consistentemente, o nível exigido de precisão e viés, com ressalva para o Afinion AS100 e o B-analyst, que apresentaram resultados mais precisos em relação aos demais. Para que os POC sejam indicados como ferramenta diagnóstica são necessárias análises adicionais que avaliem a precisão, o viés, as interferências e o custo para a implementação desses dispositivos na prática clínica.

Palavras chaves: *Point-of care* (POC); hemoglobina glicada (A1C); diabetes.

## ABSTRACT

Glycated hemoglobin (A1C) is an important tool used to diagnose diabetes and to monitor long-term glycemic control. Several point-of-care (POC) devices for A1C measurement are available in the market, however, clinical guidelines do not recommend their use for diabetes diagnosis because, despite being certified by the National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), these devices demonstrated unacceptable analytical performance in clinical studies. The present study aimed to analyze the most recent studies published on the performance of the A1C EZ 2.0 devices, Quo-Test, Quo-Lab, Afinion AS100, Cobas b101, B-analyst and DCA Vantage. As a result, most instruments did not consistently meet the required level of precision and bias, with the exception of the Afinion AS100 and B-analyst, which presented more consistent results than the others. For POCs to be indicated as a diagnostic tool, additional analysis are required to assess the accuracy, bias, interference, and cost of implementing these devices in clinical practice.

Keywords: *Point-of care* (POC); glycated hemoglobin (A1C); diabetes.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIGRÁFICA.....</b>	<b>6</b>
2.1	TESTES <i>POINT-OF-CARE</i> .....	11
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>14</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>15</b>
4.1	INTERFERÊNCIAS .....	20
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>22</b>
<b>6</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>23</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O *Diabetes mellitus* é uma síndrome metabólica caracterizada pela hiperglicemia persistente, decorrente da falta e/ou incapacidade da insulina de exercer adequadamente seus efeitos, ocasionando complicações em longo prazo, categorizadas como distúrbios microvasculares e macrovasculares. É um importante e crescente problema de saúde, pois em 2017 a prevalência de diabetes em adultos entre 18 e 99 anos foi estimada em 8,4% da população mundial. Essa alta prevalência apresenta uma grande carga social e financeira aos sistemas de saúde de todo o mundo (SBD, 2018; CHO, 2018).

Entre os exames laboratoriais utilizados na avaliação do diabetes estão a medida da glicemia de jejum, o teste oral de tolerância a glicose (TOTG), e a hemoglobina glicada, sendo esta uma importante ferramenta utilizada tanto no diagnóstico do diabetes como no monitoramento do controle glicêmico a longo prazo, pois é o melhor parâmetro preditor de complicações crônicas (SDB, 2018).

Vários dispositivos *point-of-care* (POC) para dosagem de hemoglobina glicada estão disponíveis no mercado, e possuem a vantagem de fornecer resultados no momento da consulta médica, agilizando a tomada de decisão quanto a possíveis mudanças no tratamento e dispensando a necessidade de uma reconsulta. Além disso, podem ampliar a avaliação da hemoglobina glicada em áreas com poucos recursos. Há, no entanto, uma carência de padronização e poucos estudos comparando seus resultados com os de um método de referência. Com isso, a falta de precisão dos POC pode afetar as decisões clínicas e trazer prejuízo aos pacientes (SOBOLESKY, 2018; KARL-HEINZ, 2018).

O presente trabalho tem como objetivo, portanto, analisar os estudos publicados sobre o desempenho analítico desses dispositivos a fim de verificar se eles fornecem dados precisos, a ponto de serem recomendados para o acompanhamento e diagnóstico do diabetes.

## 2 REVISÃO BIBLIGRÁFICA

O termo genérico “Hemoglobina glicada” é utilizado para designar um conjunto de substâncias que são formadas através de reações entre a hemoglobina A (HbA) e um açúcar. Esse termo inclui todas as hemoglobinas modificadas com a glicose ou outros carboidratos, incluindo HbA<sub>1</sub> e suas frações HbA<sub>1a</sub>, HbA<sub>1b</sub> e HbA<sub>1c</sub> (Figura 1). Essa natureza heterogênea da hemoglobina glicada tem gerado confusão na sua nomenclatura. Somente a fração HbA<sub>1c</sub>, que constitui aproximadamente 80% da HbA<sub>1</sub>, refere-se à hemoglobina glicada propriamente dita (também denominada A1C), e é formada por uma reação estável e irreversível entre o grupo aldeído livre da glicose e o grupo amino livre da hemoglobina (CAMARGO, 2004; MOTTA, 2009; NETTO, 2017;).

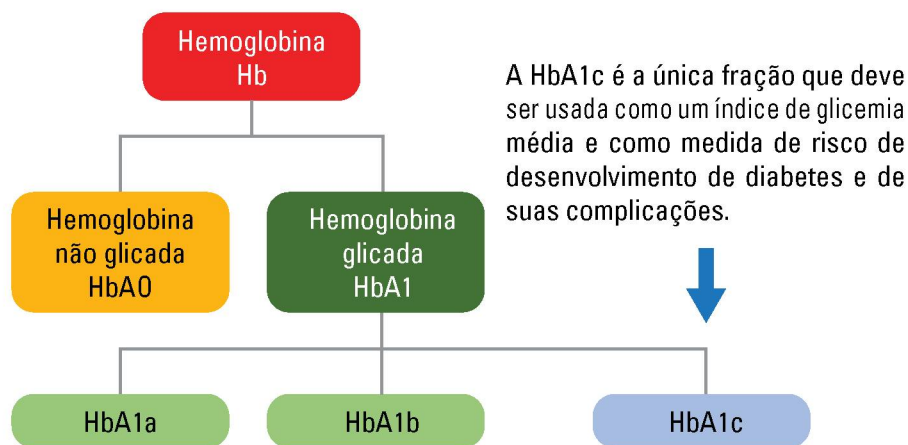
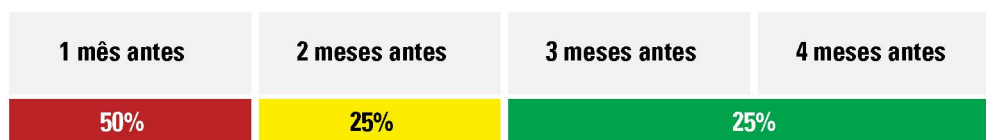


Figura 1: As frações da hemoglobina (NETTO, 2017).

Quanto maior a glicemia, maior será o valor de A1C. A concentração de HbA<sub>1c</sub> reflete o controle glicêmico durante o tempo de meia vida eritrocitária, que corresponde a aproximadamente 120 dias, embora com ponderação substancial para um tempo mais curto. Ou seja, deve-se considerar que os 30 dias anteriores à coleta contribuem com 50% do resultado da hemoglobina glicada, ao passo que eventos de 90 a 120 dias anteriores à coleta contribuem apenas com 25%, conforme apresentado na figura 2. Em indivíduos adultos não diabéticos, os valores normais de referência variam de 4 a 6% (MARSHALL, 2016; NETTO, 2017).



↑ Data da coleta de sangue para o teste de A1C

Figura 2: Impacto das glicemias mais recentes *versus* as mais antigas sobre os níveis de A1C (NETTO, 2017).

Após a publicação de dois importantes estudos clínicos, o DCCT – *Diabetes Control and Complications Trial*, em 1993, e UKPDS – *United Kingdom Prospective Diabetes Study*, em 1998, a dosagem de hemoglobina glicada passou a ser considerada como parâmetro essencial na avaliação do controle do diabetes. Os estudos demonstraram que valores acima de 7% de hemoglobina glicada estão relacionados a um risco progressivamente maior de complicações crônicas, ou seja, se o portador de diabetes mantiver o nível de A1C abaixo de 7%, há uma redução significativa das complicações da doença, tanto microvasculares (retinopatia, neuropatia e nefropatia) (figura 3), quanto macrovasculares (infarto, acidente vascular cerebral) (NETTO, 2017).

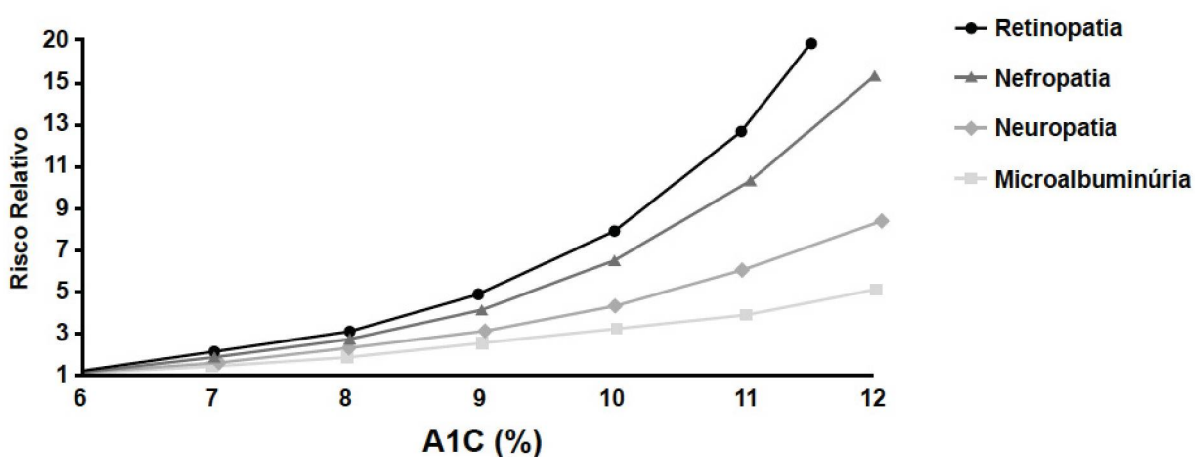


Figura 3: A1C e o risco relativo de complicações microvasculares: DCCT (NETTO, 2009).

Logo após a publicação dos resultados do DCCT, a falta de padronização na dosagem de A1C dificultou a utilização das metas terapêuticas recomendadas pela Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association – ADA*) na prática

clínica, pois não se sabia se os resultados dos testes dos pacientes eram comparáveis aos do DCCT (LITTLE, 2013).

Foi iniciado, em 1996, o Programa Nacional Americano de Padronização da Hemoglobina Glicada (*National Glycohemoglobin Standardization Program - NGSP*), cujo objetivo era padronizar os resultados de A1C entre os métodos comerciais disponíveis, a fim de garantir que eles fossem comparáveis aos obtidos nos estudos DCCT. Apesar de ter sido reconhecido que os resultados de HbA<sub>1c</sub> obtidos pelo método utilizado no estudo DCCT não eram valores verdadeiros, devido a falta de especificidade da metodologia, a conveniência, a relação direta dos valores com os desfechos clínicos e a consistência dos resultados ao longo do tempo foram considerados mais importantes (Figura 4). O NGSP foi o responsável pela redução na variação de resultados pois forneceu meios para os laboratórios clínicos alinharem os resultados àqueles obtidos nos estudos. A rede do NGSP consiste em um laboratório de referência primário central (*Central Primary Reference Laboratory - CPRL*), 3 laboratórios de referência primários (*Primary Reference Laboratories - PRLs*) e 7 laboratórios de referência secundários (*Secondary Reference Laboratories - SRLs*) (LITTLE, 2013; NETTO, 2017). Uma lista de métodos e laboratórios certificados pelo NGSP (atualizados mensalmente) está disponível no site do NGSP.

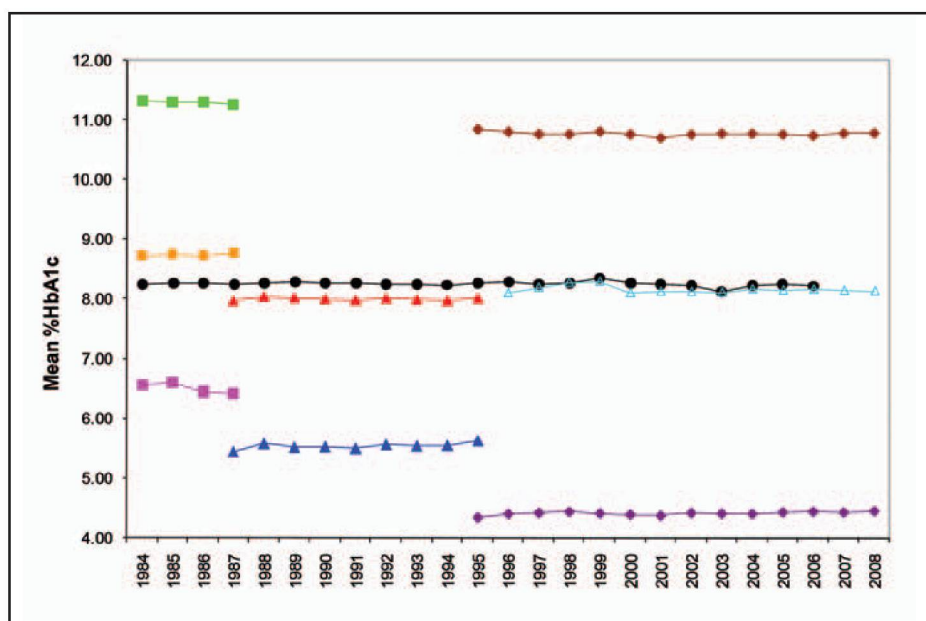


Figura 4: HbA<sub>1c</sub> média medida pelo Laboratório de Referência Primário para uma amostra de controle de qualidade de longo prazo (círculos pretos) e oito amostras de controle de qualidade medidas por períodos mais curtos, para demonstrar a consistência em todo o DCCT. Cada ponto representa a média de 34 a 653 medições durante cada ano de uso. Para cada ponto, o CV foi <3% (LITTLE, 2009).

Em 1995, o Grupo de Trabalho da Federação Internacional de Química Clínica e Medicina Laboratorial (*International Federation for Clinical Chemistry - IFCC*) foi iniciado para desenvolver um método de referência para dosagem de A1C, que fornecesse rastreabilidade a um valor verdadeiro. Dois métodos de referência equivalentes foram desenvolvidos usando HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) e espectrometria de massa ou HPLC e eletroforese capilar. Em 2001, esses métodos foram oficialmente aceitos como métodos de referência aprovados pelo IFCC (LITTLE, 2013).

No entanto, houve um grande obstáculo na implementação do programa do IFCC, pois havia um viés entre os resultados do NGSP e do IFCC. Os resultados da A1C obtidos pela metodologia IFCC são 1,5 a 2,0% mais baixos quando comparados aos resultados dos métodos certificados pelo NGSP, em todo o intervalo de medição. Apesar da metodologia IFCC fornecer rastreabilidade a um “valor verdadeiro”, e o método ser uma âncora para padronização internacional, houve preocupações expressas pelo NGSP e pelas principais organizações clínicas de que mudar os números relatados na prática rotineira poderia causar confusão. Um conjunto de resultados poderia ser confundido com o outro, causando erros de interpretação que poderiam afetar negativamente o atendimento ao paciente (LITTLE, 2013; NETTO, 2017).

Para evitar qualquer confusão, os resultados do IFCC devem ser relatados em mmol/mol, ao contrário dos resultados do NGSP, que continuam sendo relatados em porcentagem. A relação entre os resultados do NGSP (% HbA<sub>1c</sub>) e do IFCC (mmol/mol) foi avaliada e obteve-se a seguinte equação:

$$\text{NGSP} = (0,09148 * \text{IFCC}) + 2,152$$

Com o uso dessa equação principal, as unidades NGSP e IFCC podem ser facilmente convertidas de uma para outra (LITTE, 2013).

Os Sistemas de Referência NGSP e IFCC atendem a propósitos diferentes, mas complementares. O IFCC estabeleceu um sistema de referência para a HbA<sub>1c</sub> que fornece rastreabilidade metrológica contínua dos resultados e serve como âncora para padronização mundial da HbA<sub>1c</sub>. E o NGSP, que fornece um programa de certificação com critérios específicos para garantir o desempenho aceitável do ensaio, continua sendo rastreável ao DCCT e agora também ao IFCC (LITTLE, 2013; NETTO, 2017).

Apesar da correlação existente entre o nível de A1C e o risco de complicações, o valor de A1C deve ser individualizado para cada paciente, já que vários outros dados clínicos como idade, tempo de diabetes, presença de complicações crônicas e risco de hipoglicemia terão influência na meta terapêutica (NETTO, 2017).≥

Além de ser utilizada como um marcador do controle glicêmico, a A1C, mais recentemente, foi introduzida como método diagnóstico do diabetes. Valores acima ou iguais a 6,5%, quando confirmados em uma segunda ocasião, confirmam o diagnóstico, já os indivíduos com valores entre 5,7 e 6,4% são classificados como pré-diabéticos (Figura 5) (NETTO, 2017).

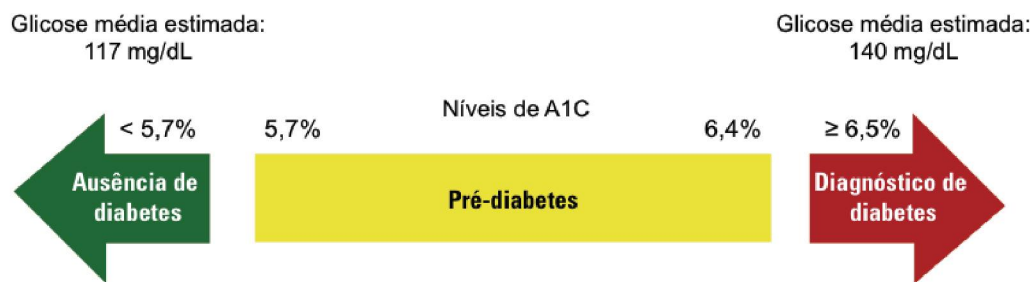


Figura 5: A hemoglobina glicada no diagnóstico do diabetes. Adaptado de NETTO, 2017.

Várias metodologias encontram-se disponíveis para a dosagem da hemoglobina glicada nos laboratórios clínicos, como a HPLC de troca iônica, HPLC de afinidade, eletroforese capilar, ensaios enzimáticos e imunoensaio (Figura 6). Esses métodos baseiam-se nas diferenças físicas, químicas ou imunológicas entre a fração glicada ( $HBA_{1c}$  ou  $HBA_{1c}$ ) e não glicada ( $HBA_0$ ). A seleção do método ideal pode ser decidida com base na disponibilidade do equipamento, seu custo e características da população a ser testada (WEYCAMP, 2013).

Os testes *point-of-care* para medição de A1C utilizam apenas as metodologias de imunoensaio, cromatografia de afinidade ao boronato e ensaio enzimático, pois as demais necessitam de equipamentos volumosos e robustos e de preparações trabalhosas (KAUR, 2018, CAMARGO, 2004).

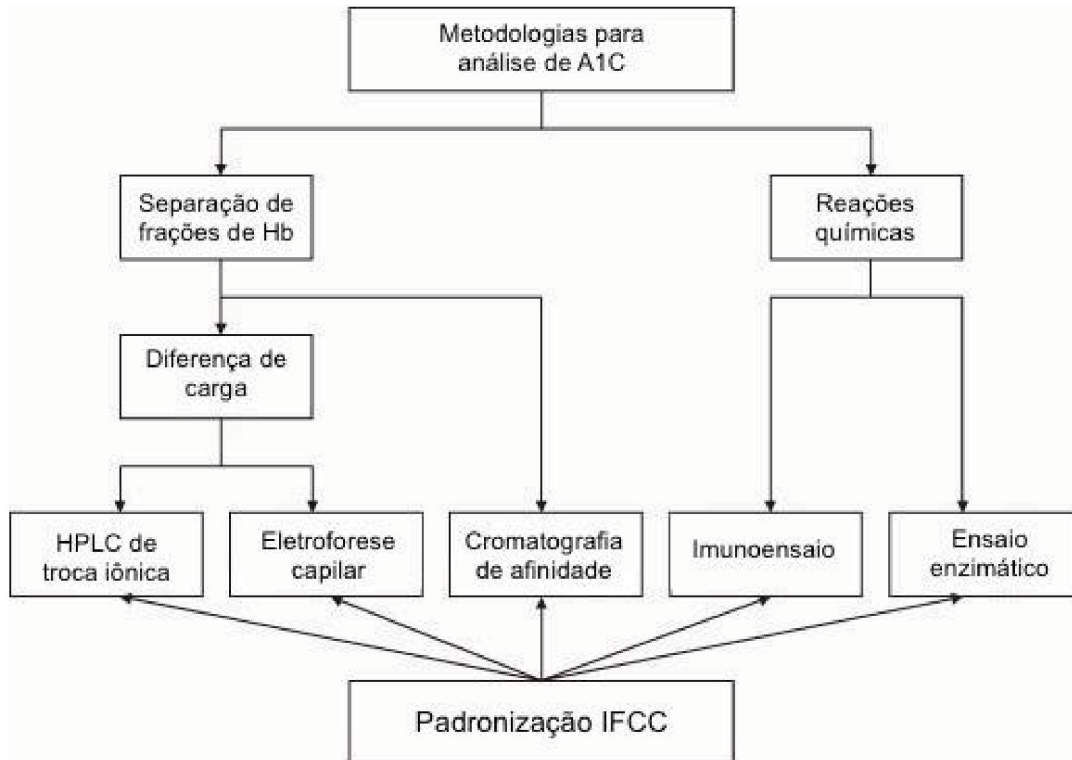


Figura 6: Conceitos analíticos dos métodos de medição de HbA1c e sua rastreabilidade ao IFCC.

Adaptado de WEYKAMP, 2013.

## 2.1 TESTES *POINT-OF-CARE*

O uso de testes *point-of-care* pode ser particularmente útil em áreas com poucos recursos ou em clínicas de cuidados primários ou especializados, onde os pacientes podem ser avaliados imediatamente quanto a possíveis mudanças no tratamento (TORREGROSA, 2015). Além disso, a incorporação de dispositivos remotos pode reduzir os custos do sistema de saúde, pois o paciente que tem controle glicêmico mais rigoroso associado ao teste POC reduz o risco de complicações do diabetes e há, portanto, redução da necessidade de cuidados especializados, mesmo no primeiro ano de tratamento. Pacientes que mantêm a A1C em níveis abaixo de 8% apresentam menores taxas de internação hospitalar quando comparados aqueles com A1C > 10% (WHITLEY, 2015).

Vários estudos foram conduzidos com o objetivo de avaliar os efeitos da introdução de POC para a dosagem de A1C tanto na atenção primária como em clínicas especializadas no atendimento de pacientes diabéticos. De acordo com os resultados desses estudos, os POC podem melhorar significativamente o atendimento ao paciente, com redução de custos, melhora do fluxo de trabalho e maior satisfação

de médicos e pacientes (FONT, 2011; CHADEE, 2014; EL-OSTA, 2017; KARL-HEINZ, 2018).

Alguns dos testes POC que são atualmente certificados pelo NGSP e suas respectivas metodologias são listados na tabela 1 abaixo (ANG, 2015; NGSP, 2018):

Tabela 1: Lista de métodos *point-of-care* certificados pelo NGSP, atualizada em junho de 2018 (NGSP, 2018).

Método/Instrumento	Fabricante	Tipo de método
A1Cnow+	PTS Diagnostics	Imunoensaio
B-analyst HbA1c on Banalyst S1	ROHM Co., Ltd.	
Cobas HbA1c Test on cobas b101	Roche Diagnostics International Ltd	
DCA Vantage	Siemens Healthcare Diagnostics	
SD A1cCare System	SD Biosensor, Inc.	
A1C Gear	Sakae Corporation	
A1C EZ 2.0	Wuxi Biohermes Bio & Medical Technology Co.,Ltd.	Afinidade ao boronato
Afinion HbA1c / Afinion AS100 Analyzer	Alere Technologies AS	
Afinion HbA1c / Afinion 2 Analyzer	Alere Technologies AS	
Clover A1c, Clover A1c Self and Checkart	OSANG Healthcare Co., Ltd.	
Frontier and HemoCue HbA1c 501	OSANG Healthcare Co., Ltd.	
NycoCard HbA1c on NycoCard Reader II	Alere Technologies AS	
Quo- Lab HbA1c	EKF Diagnostics GmbH	
Quo-Test	EKF Diagnostics GmbH	
Cera-Stat 2000	Green Cross Medis Corp.	
A1C Care	i-SENS	

Apesar de certificados pelo NGSP, os métodos *point-of-care* para a medição da A1C não têm sido recomendados para o diagnóstico do *diabetes mellitus*, apenas para o monitoramento, principalmente porque há pouca informação sobre a qualidade analítica dos ensaios de POC no cenário clínico. A avaliação desses instrumentos para atender aos critérios de certificação é geralmente realizada pelos fabricantes e sob condições ideais, o que não reflete o desempenho analítico real (SOLVIK, 2013; NETTO, 2017; LENTERS-WESTRA, 2018).

Além disso, como a maioria dos usuários de dispositivos *point-of-care* não participa de avaliação externa de qualidade, isso impede que os fabricantes tenham a oportunidade de investigar e potencialmente corrigir os problemas que ocorrem no dia-a-dia (LENTERS-WESTRA, 2014).

O critério para obter a certificação NGSP é rigoroso, especialmente para a faixa de pacientes não diabéticos, com valores baixos de A1C. O processo consiste em

uma comparação de 40 amostras com um SRL. Trinta e sete dos 40 resultados precisam estar dentro de 6% (relativos) do valor encontrado pelo SRL. Os SRLs utilizam métodos comerciais de alta precisão, baseados em diferentes princípios e trabalham diretamente com os fabricantes, para ajudá-los na padronização dos seus métodos e no fornecimento de dados de comparação para a certificação de rastreabilidade ao DCCT (SILVA, 2012; LENTERS-WESTRA, 2014).

O coeficiente de variação (CV) intralaboratorial recomendado para a dosagem de hemoglobina glicada é <2% em unidades DCCT, calculados para dois valores de A1C, um alto e outro baixo. Já o viés (ou erro sistemático) comparado com a média de outros 3 métodos de referência deve ser  $\leq 0,2\%$  em unidades DCCT. Para o cálculo do CV, a maioria dos estudos analisados utilizaram o protocolo EP5 do CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) que fornece orientações para avaliação da precisão de métodos de mensuração quantitativa. E para o cálculo do viés, o protocolo utilizado foi o EP09 do CLSI (SACKS, 2011, LENTERS-WESTRA, 2018).

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia empregada neste trabalho foi através de levantamento bibliográfico, mediante consulta às bases de dados MedlinePubMed (US. *National Library of Medicine, National Institute of Health, USA*), SciELOBrazil (*Scientific Eletronic Library Online*) e BIREME (Biblioteca Regional de Medicina, Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde).

A pesquisa realizada nestas bases incluiu publicações sobre os dispositivos *point-of-care* para a dosagem de hemoglobina glicada, com preferência a artigos publicados a partir de 2013 e com prioridade para autores e trabalhos com grande impacto científico.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dispositivos avaliados no presente trabalho foram A1C EZ 2.0, Quo-Test, Quo-Lab, Afinion, Cobas b101, B-analyst e DCA Vantage. Como houve mudanças em alguns desses dispositivos nos últimos anos de acordo com Lenters-Westra *et al.* (2014), optou-se por analisar os artigos publicados a partir de 2013, pois aqueles publicados em datas anteriores não refletem a condição dos POC comercializados atualmente (LENTERS-WESTRA, 2014).

O A1C EZ 2.0, que utiliza a metodologia de afinidade ao boronato, foi avaliado em dois estudos. No primeiro, conduzido por Zhou *et al.* (2017), esse dispositivo apresentou bom desempenho em comparação com o método de referência (Tosoh G8, HPLC de troca iônica). A avaliação da precisão foi realizada segundo o protocolo CLSI EP05-A3, e o CV encontrado foi de 3,7% a um nível mais baixo de A1C (5,4%) e 2,7% para níveis mais altos de A1C (11,9%) (ZHOU, 2017). Wang *et al.* (2018) comparou os valores de hemoglobina glicada obtidos pelo A1C EZ 2.0 com outros três métodos que utilizam HPLC: Bio-Rad Variant II Turbo, Tosoh HLC-723 G8 e Premier Hb9210. Como resultado, esse dispositivo apresentou CV total de 2,3% para as amostras com A1C baixa (5,2%) e 1,9% para as amostras com A1C alta (11,6%). Além disso, o viés encontrado foi de 0,08% e a sensibilidade e especificidade foram ambas 96% para um valor de A1C de 6,5% (WANG, 2018).

Lenters-Westra *et al.* (2014) avaliou 7 instrumentos POC de acordo com os protocolos CLSI e verificou se os instrumentos passariam no critério do NGSP com 2 números de lote de reagentes diferentes em comparação com três Métodos de Referência Secundários (Secondary Reference Methods - SRMs). Os dispositivos que falharam no critério do NGSP foram Quo-Test, Quo-Lab e InnovaStar, em ambos os números de lote de reagente, enquanto o Cobas b101 passou somente quando comparado a um dos métodos de referência. Já o B-analyst, DCA Vantage e Afinion passaram nos critérios do NGSP com os 2 números de lote de reagentes em comparação com os três métodos de referência. Além desses resultados, o estudo também encontrou CVs que variaram de 0,9% a 3,2%, conforme demonstrado na tabela 2 (LENTERS-WESTRA, 2014).

Em 2018 foi publicado um outro estudo conduzido por Lenters-Westra *et al.*, no qual foram avaliados 4 instrumentos POC: Afinion2 (sucessor do Afinion AS100, porém com o mesmo procedimento analítico); Quo-Lab; HbA1c 501 e A1Care. Na

avaliação da precisão, somente o Afinion2 e o Quo-Lab tiveram o CV <2%. Além disso, houve uma significativa melhora no Afinion2 e no Quo-Lab em comparação com estudos anteriores do mesmo autor. Em contrapartida, os demais dispositivos reprovaram nos requisitos de desempenho analítico (LENTERS-WESTRA, 2018).

Menéndez-Valladare *et al.* (2015) fez um estudo de comparação entre o B-analyst e o método de referência laboratorial HA-8180 (HPLC). Para calcular a variabilidade intra-ensaio foram utilizadas 3 amostras (4,7%; 7,4%; 8,1%) que foram repetidas, cada uma, dez vezes consecutivas durante o mesmo dia. Já para a variabilidade inter-ensaio, a mesma amostra (6,5%) foi repetida durante 12 dias consecutivos. Foram incluídas 30 amostras por intervalo e cada uma analisada em duplicata, simultaneamente com cada instrumento. Com os resultados desse estudo, os autores concluíram que o B-Analyst é adequado para o diagnóstico e monitoramento do diabetes, pois apresentou boa precisão e boa correlação com o método de referência, corroborando com o estudo de Lenters-Westra (MENÉNDEZ-VALLADARES, 2015).

O Cobas b101, o Afinion e o B-analyst também foram avaliados por outros dois estudos. Criel *et al.* (2016) comparou os 3 dispositivos com o HA-8160 (HPLC) e observou que apenas o B-analyst atendeu às especificações de qualidade para precisão, com o CV <2%. Em relação ao viés, eles observaram que há uma tendência negativa estatisticamente significativa para o Cobas b101 e Afinion em comparação com o HÁ-8160, ou seja, esses dois POC tendem a apresentar valores mais baixos de A1C. (CRIEL, 2016). No estudo realizado por Toro-Crespo *et al.* (2017), os resultados mostraram boa correlação dos dispositivos com o método de referência (HPLC), porém, a imprecisão e o viés não foram baixos o suficiente para recomendar o uso desses dispositivos para fins de diagnóstico, como foi sugerido por Lenters-Westra e Menéndez-Valladare (TORO-CRESPO, 2017).

A precisão de três dispositivos POC foi avaliada por Torregrosa *et al.* (2015), comparando-os com um método de HPLC de troca iônica. Dos sistemas testados (Afinion AS100, DCA Vantage e In2it), apenas o Afinion AS100 atendeu aos requisitos de precisão, e apresentou CV de 1,8%, diferente do DCA Vantage e In2it cujos CV foram de 3,74% e 7,14% respectivamente. Os resultados desse estudo foram obtidos seguindo as recomendações do CLSI e os critérios de aceitabilidade do NGSP. Porém, a análise da variabilidade intra-ensaio foi feita com um único valor de A1C

(7,0%), com a justificativa de que o valor escolhido é clinicamente relevante para a tomada de decisões na prática clínica (TORREGROSA, 2015).

Sobolesky *et al.* (2018) analisou 618 amostras com diferentes valores de A1C utilizando o dispositivo Afinion AS100. Os resultados foram comparados com três métodos diferentes em cinco laboratórios clínicos e com um método de referência do NGSP. A precisão foi avaliada ao longo de 8 a 10 dias consecutivos em todos os cinco locais e os CV encontrados para o Afinion foram de 1,46%, 1,35% e 0,85% para valores de A1C de 5,3%, 6,5% e 9,8%, respectivamente. O dispositivo também passou no critério exigido para a certificação do NGSP, pois 600 dos 618 resultados obtidos pelo POC (97,1%) estavam dentro de 6% quando comparados ao método de referência (SOBOLESKY, 2018).

O DCA Vantage foi avaliado por El Arabi *et al.* (2013), e, apesar do CV encontrado estar dentro do valor recomendado, o viés foi alto, ou seja, a média de subestimação da percentagem de A1C foi de 0,4%, podendo chegar a 0,93%. Com isso, se o DCA Vantage indicar um valor de A1C perto de 7%, esse valor pode, na verdade, estar próximo de 8% (EL ARABI, 2013).

Yu *et al.* (2017) avaliou a precisão do Cobas b101 seguindo o protocolo EP05-A3 do CLSI e utilizando dois controles com diferentes níveis de A1C (5,1% e 9,5%), fornecidos pelo fabricante do dispositivo. Além disso, dois tipos de amostras foram utilizadas no estudo: sangue total com EDTA e sangue capilar. Os CVs encontrados para os níveis baixo e alto de A1C foram de 5,22% e 2,56% respectivamente, valores discrepantes quando comparados aos encontrados por Lenters-Westra em 2014. Apesar disso, foi demonstrado uma forte correlação entre os níveis de A1C obtidos com sangue total com EDTA e nas amostras capilares (YU, 2017).

O Quo-test foi comparado com o Biorad D10 (HPLC) por Grant *et al.* (2017), utilizando 100 amostras de indivíduos com e sem diabetes. Apesar da boa concordância encontrada entre os dois instrumentos, o Quo-Test apresentou CV > 2% (GRANT, 2017).

Tabela 2: Comparação dos resultados obtidos nos estudos de acordo com cada dispositivo.

Dispositivo	Estudo	CV	Viés	Protocolo CLSI
A1C EZ 2.0,	ZHOU <i>et al.</i> , 2017	3,7% (A1C de 5,4%) 2,7% (A1C de 11,9%)	> 0,2%	SIM
	WANG <i>et al.</i> , 2018	2,3% (A1C de 5,2%) 1,9% (A1C de 11,6%)	< 0,2%	SIM
Quo-Test	LENTERS-WESTRA <i>et al.</i> , 2014	1,9% (A1C de 6,3%) 1,6% (A1C de 8,6%)	> 0,2%	SIM
	GRANT <i>et al.</i> , 2017	Intra-ensaio: 3,5% Inter-ensaio: 2,7%	< 0,2%	NÃO
Quo-Lab	LENTERS-WESTRA <i>et al.</i> , 2014	2,1% (A1C de 6,3%) 1,7% (A1C de 8,6%)	> 0,2%	SIM
	LENTERS-WESTRA <i>et al.</i> , 2018	1,6% (A1C de 6,4%) 1,8% (A1C de 8,6%)	< 0,2%	SIM
Afinion AS/100	LENTERS-WESTRA <i>et al.</i> , 2014	1,3% (A1C de 6,2%) 1,4% (A1C de 8,2%)	< 0,2%	SIM
	TORREGROSA <i>et al.</i> , 2015	1,8% (A1C de 7,0%)	< 0,2%	SIM
	CRIEL <i>et al.</i> , 2016	2,5% 1,7%	> 0,2%	SIM
	TORO-CRESPO <i>et al.</i> , 2017	Inter-ensaio: 1,97% Intra-ensaio: 1,13% (A1C de 4,72%) 2,13% (A1C de 14,23%)	< 0,2%	SIM
	LENTERS-WESTRA <i>et al.</i> , 2018	1,2% (A1C de 6,2%) 0,9% (A1C de 9,0%)	< 0,2%	SIM
	SOBOLESKY <i>et al.</i> , 2018	1,46% (A1C de 5,3%) 1,35% (A1C de 6,5%) 0,85%, (A1C de 9,8%)	< 0,2%	NÃO
Cobas b101	LENTERS-WESTRA <i>et al.</i> , 2014	1,8% (A1C de 6,3%) 1,2% (A1C de 8,9%)	< 0,2%	SIM
	CRIEL <i>et al.</i> , 2016	2,4% 1,5%	> 0,2%	SIM
	TORO-CRESPO <i>et al.</i> , 2017	Inter-ensaio: 1,87% Intra-ensaio: 2,06% (A1C de 5,5%) 1,92% (A1C de 11,12%)	< 0,2%	SIM
	YU <i>et al.</i> , 2017	5,22% (A1C de 5,1%) 2,56%(A1C de 9,5%)	-	SIM

Tabela 2: Comparação dos resultados obtidos nos estudos de acordo com cada dispositivo. (Continuação)

Dispositivo	Estudo	CV	Viés	Protocolo CLSI
B-analyst	LENTERS-WESTRA <i>et al.</i> , 2014	2,1% (A1C de 4,7%) 1,2% (A1C de 8,0%) 1,1% (A1C de 10,9%)	<0,2%	SIM
	MENÉNDEZ-VALLADARE <i>et al.</i> (2015)	Inter-ensaio: 1,4% Intra-ensaio: 1,03% (A1C de 4,7%) 0,46% (A1C de 6,4%) 0,78% (A1C de 8,1%).	<0,2%	NÃO
	CRIEL <i>et al.</i> , 2016	1,1% 1,9%	<0,2%	SIM
	TORO-CRESPO <i>et al.</i> , 2017	Inter-ensaio: 3,17% Intra-ensaio: 1,79% (A1C de 4,49%) 1,34% (A1C de 12,01%)	< 0,2%	SIM
DCA Vantage	EL ARABI <i>et al.</i> , 2013	1,4%	> 0,2%	NÃO
	LENTERS-WESTRA <i>et al.</i> , 2014	1,9% (A1C de 6,5%) 3,2% (A1C de 8,8%)	< 0,2%	SIM
	TORREGROSA <i>et al.</i> , 2015	2,74% (A1C de 7,0%)	> 0,2%	SIM

A maioria dos instrumentos POC avaliados podem funcionar bem o suficiente para passar na certificação anual do NGSP, quando o teste é realizado pelo próprio fabricante, porém, eles não atingem consistentemente o mesmo nível de desempenho quando avaliados em estudos clínicos, nos quais os métodos são testados em ambientes clínicos e realistas, incluindo a influência causada por usuários finais.

Observa-se que o B-analyst e o Afinion apresentam resultados ligeiramente melhores quando comparados com os demais dispositivos. Porém, ainda há poucos estudos que avaliam de forma adequada a precisão, o viés, as interferências, a variação de lote e o custo da implantação dos POC para dosagem de A1C. Ademais, há resultados conflitantes entre os estudos e a maioria dos autores desaconselha o uso de dispositivos para o diagnóstico do diabetes.

Paknikar *et al.* (2016) avaliou a confiabilidade do DCA Vantage e do Afinion em um ambiente clínico ao longo de um período de 3 anos, comparando os resultados com duas técnicas laboratoriais. Observou-se uma variabilidade significativa nos valores obtidos ao longo do tempo comparando as duas técnicas entre si e aos dois procedimentos laboratoriais. Além disso, a variabilidade foi corroborada por

comparações realizadas pelos laboratórios de referência do NGSP. No entanto, se observou que os dois procedimentos laboratoriais também mostraram valores de viés significativos em comparação com os resultados do NGSP. Seria fácil concluir que os métodos POC avaliados não são tão úteis quanto as técnicas de laboratório padrão, se não fossem os resultados similares obtidos pelos métodos de laboratório em relação aos do NGSP ao longo do mesmo tempo (PAKNIKAR, 2016).

Ainda são necessários mais estudos de curto e longo prazo para que esses dispositivos possam ser incluídos na prática clínica, pois só com a garantia de um bom desempenho analítico é que os dispositivos POC podem melhorar o acesso aos cuidados de saúde e aumentar a eficácia do serviço prestado.

#### 4.1 INTERFERÊNCIAS

A dosagem de HbA1c pode sofrer interferências pela presença de variantes de hemoglobina, por níveis elevados de hemoglobina fetal (HbF) e pela presença de hemoglobina quimicamente modificada, como a hemoglobina carbamilada. Os efeitos dessas interferências podem variar dependendo da metodologia utilizada, por isso os laboratórios devem levar em consideração as características da população atendida (por exemplo, se tem alta prevalência de hemoglobinopatias ou insuficiência renal) ao selecionar o método para a dosagem de A1C (NGSP, 2017).

Amostras com altas porcentagens de HbF só podem ser medidas com precisão com métodos que podem separar HbF da hemoglobina total (geralmente HPLC de troca iônica e métodos baseados em eletroforese capilar), o que não é o caso dos POC, podendo resultar em níveis falsamente baixos de A1C (LENTERS-WESTRA, 2014).

Além dessas possíveis interferências, qualquer doença que encurte a meia vida dos eritrócitos, como a anemia hemolítica, pode diminuir os valores da A1C. Em contrapartida, qualquer condição que prolongue a meia vida ou esteja associada à diminuição do *turnover* dos eritrócitos, como a anemia por deficiência de ferro, resulta em níveis falsamente elevados de A1C. Essas duas condições ocorrem independentemente da metodologia empregada (RADIN, 2014; NETTO, 2017).

Das centenas de variantes de hemoglobina que foram identificadas, as quatro mais comuns em todo o mundo são a hemoglobina S (HbS), hemoglobina E (HbE),

hemoglobina C (HbC) e hemoglobina D (HbD), em ordem decrescente de prevalência (RHEA, 2014).

Lenters-Westra *et. al.* (2014) avaliou a interferência das variantes HbS, HbC, HbD, HbE, da beta-talassemia e da HbF nos instrumentos Cobas b101, B-analyst, DCA Vantage, Quo-test, Quo-lab e Afinion. Todos os POC apresentaram viés significativo quando a HbF era maior que 6,9%. Além disso, O Cobas b101 e o DCA Vantage sofreram interferência das variantes HbE e HbC, respectivamente. (LENTERS-WESTRA, 2014). O Quo-Lab não mostrou interferência clinicamente significativa de variantes comuns de hemoglobina e beta-talassemia (LENTERS-WESTRA, 2018). O B-analyst, por sua vez, não sofreu interferência das variantes HbS e HbC no estudo realizado por Menéndez Valadare *et. al.* (2015). Os demais estudos analisados não avaliaram os efeitos das variantes de hemoglobina e das demais interferências na dosagem de A1C pelos dispositivos POC.

Seria revelante rastrear a presença de hemoglobinopatias e talassemia para todos os pacientes com diagnóstico de diabetes, não apenas para verificar se esta variante poderia interferir com o método de dosagem da A1C, mas também para saber se essa variante está associada a um *turnover* mais curto de glóbulos vermelhos, o que leva a um valor falsamente baixo de A1C (WENTERS-WESTRA, 2014).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Vários autores citam o desempenho analítico não aceitável dos *point-of-care*, desaconselhando seu uso para fins de diagnóstico. Como a meta terapêutica é frequentemente decidida pelos valores de A1C, a imprecisão e o viés fora dos limites recomendados podem afetar as decisões clínicas. No entanto, os dispositivos certificados pelo NGSP podem ser usados no monitoramento de pacientes diabéticos. Nesses casos, os dispositivos B-analyst e o Afinion AS100 apresentaram resultados mais confiáveis quando comparados aos demais, sendo, portanto, os mais indicados para o uso na prática clínica.

Para melhorar o acesso aos cuidados de saúde e aumentar a eficácia do serviço prestado aos pacientes, é importante garantir que os instrumentos atendam aos mesmos critérios de qualidade dos analisadores laboratoriais e que haja um impulso contínuo para a melhoria da qualidade. Embora avaliações como as descritas neste artigo sejam importantes, a inscrição em programas de controle externo de qualidade também é parte integrante do monitoramento do desempenho de instrumentos em seus contextos clínicos relevantes.

Com os avanços da tecnologia juntamente com a implementação de medidas eficazes de controle de qualidade, o desempenho analítico desses dispositivos pode ser melhorado e os POC têm um enorme potencial para se tornarem ferramentas de diagnóstico confiáveis no futuro próximo, colaborando na detecção precoce de diabetes e na prevenção das complicações associadas ao diabetes.

## 6 REFERÊNCIAS

ANG, S.H.; et al. Current aspects in hemoglobin A1c detection: A review. **Clinica Chimica Acta**. 2015. v. 439, p.202-211.

CHADEE, A.; BLACKHOUSE, G.; GOEREE, R. Point-of-Care Hemoglobin A<sub>1c</sub> Testing: A Budget Impact Analysis. **Ontario Health Technology Assessment Series**. 2014. v.14, n.9, p.1–23.

CHO, N.H. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. **Diabetes Research and Clinical Practice**. 2018. v. 138, p. 271-281.

CRIEL, M.; et. al. Evaluation of Three Hemoglobin A1c Point-of-Care Instruments. **Clinical Laboratory**. 2016. v.62, p.285-291.

EL ARABI, H.; et al. Evaluation of DCA vantage for rapid in-clinic measurement of HbA1c on capillary blood in young type 1 diabetic patients. **Revue medicale de Bruxelles**. 2013. v.34, p. 87-89.

EL-OSTA, A. et al. Does use of point-of-care testing improve cost-effectiveness of the NHS Health Check programme in the primary care setting? A cost-minimisation analysis. **BJM Open**. 2017. v.7, n.8.

FONT, M.T.C.; et al. Estudio de la determinación de la hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus 2 en sangre capilar en un centro de atención primaria. **Atención Primaria**. 2011. v. 43, n.10, p. 536-543.

GRANT, D.A. et al. Comparison of a point-of-care analyser for the determination of HbA1c with HPLC method. **Practical Laboratory Medicine**. 2017. v.8, p. 26–29.

KARL-HEINZ, P. et al. Implementation of HbA1c Point of Care Testing in 3 German Medical Practices: Impact on Workflow and Physician, Staff, and Patient Satisfaction. **Journal of Diabetes Science and Technology**. 2018. v.12, n.3, p. 687–694.

KAUR, J.; JIANG, C.; LIU, G. Different strategies for detection of HbA1c emphasizing on biosensors and point-of-care analyzers. **Biosensors and Bioelectronics**. 2018.

LENTERS-WESTRA, E.; SLINGERLAND, R.J. Three of 7 Hemoglobin A1c Point-of-Care Instruments Do Not Meet Generally Accepted Analytical Performance Criteria. **Clinical Chemistry**. 2014. v.60, p.1062-1072.

LENTERS-WESTRA, E.; ENGLISH, E. Evaluation of Four HbA1c Point-of-Care Devices Using International Quality Targets: Are They Fit for the Purpose? **Journal of Diabetes Science and Technology**. 2018. v.12, p.762 –770.

LITTLE, R.R.; ROHLFING, C.L. HbA1c Standardization: Background, Progress and Current Issues. 2009. **Labmedicine**. v.40, n.6, p.368-373.

LITTLE, R.R.; ROBERTS, W.L.; A review of variant hemoglobins interfering with hemoglobin A1c measurement. **Journal of Diabetes Science and Technology**. 2009. v.3, p.446-51.

LITTLE, R.R.; ROHLFING, C.L. The Long and Winding Road to Optimal HbA1c Measurement. **Clinica Chimica Acta**. 2013. v. 418, p. 63-71.

LITTLE, R.R.; et al. Measurement of Hba(1C) in patients with chronic renal failure. 2013. **Clinica Chimica Acta**. v. 418, p. 73-76.

MARSHALL, W.J.; et al. **Bioquímica Clínica: Aspectos clínicos e metabólicos**. 3ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

MENÉNDEZ-VALLADARE, P.; et at. Evaluation of a HbA1c point-of-care analyzer. **Clinical Biochemistry**. 2015. v.48, p.686–689.

NETTO, A.P.; et al. Atualização sobre hemoglobina glicada (HbA1C) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e

laboratoriais. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v.45, n.1, p.31-48.

NETTO, A.P.; et al. Atualização sobre hemoglobina glicada (A1C) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: Aspectos clínicos e Laboratoriais. São Paulo: 2017.

NGSP. Factors that Interfere with HbA1c Test Results. 2017. Disponível em: <<http://www.ngsp.org/interf.asp>>. Acesso em: 28/06/2018.

PAKNIKAR, S.; et al. Long-Term Performance of Point-of-Care Hemoglobin A1c Assays. **Journal of Diabetes Science and Technology**. 2016. v. 10, n.6, p.1308–1315.

RADIN, M.S. Pitfalls in Hemoglobin A1c Measurement: When Results may be Misleading. **Journal of General Internal Medicine**. 2014. v.29, n.2, p. 388–394.

RHEA, J.M.; MOLINARO, R. Pathology Consultation on HbA1c Methods and Interferences. **American Journal of Clinical Pathology**. 2014. v.141, p.5-16.

SACKS, D.B.; et al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**. 2011. v.34, p. 61-69.

Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2017 – 2018. São Paulo: Editora Clannad, 2017.

SILVA, I.M.F. **Implementação de um método para o diagnóstico e controle da Diabetes Mellitus**. Dissertação (Mestrado em Gestão da Qualidade em Laboratórios) – Instituto Politécnico de Viana do Castelo. 2012.

SOBOLESKY, P. M. et al. Multicenter assessment of a hemoglobin A1c point-of-care device for diagnosis of diabetes mellitus. **Clinical Biochemistry**. 2018. v.61, p.18-22.

SOLVIK, U.O.; et al. Diagnosing Diabetes Mellitus: Performance of Hemoglobin A1c Point-of-Care Instruments in General Practice Offices. **Clinical Chemistry**. 2013. v.59, p.1790-1801.

STRICKLAND, S.W.; et al. Recognition of rare hemoglobin variants by hemoglobin A1c measurement procedures. **Clinica Chimica Acta**. 2018. v. 476, p.67–74.

TORO-CRESPO, M.; et al. Evaluation of 3 Hemoglobin A1c Point of Care Instruments. Point of Care Testing for HbA1c: Evaluation of Cobas b101, B-Analyst and Afinion. **Clinical Laboratory**. 2017. v.63, p.1107-1112.

TORREGROSA, M.E.; MOLINA, J.; ARGENTE, C.R.; ENA, J. Accuracy of three hemoglobin A1c point-of-care systems for glucose monitoring in patients with diabetes mellitus. **Endocrinologia Y Nutricion**. 2015. v.62, p.478-484.

WANG, Y.; et al. Verification of a novel point-of-care HbA1c device in real world clinical practice by comparison to three high performance liquid chromatography instruments. **Biochemia Medica**. 2018. v.28.

WEYCAMP, C. HbA1c: A Review of Analytical and Clinical Aspects. **Annals of Laboratory Medicine**. 2013. v.33, n.6, p. 393-400.

WHITLEY, H.P.; et al. Selecting an A1C Point-of-Care Instrument. **Spectrum diabetes Journals**. 2015. v.28, p.201-208.

YU, H.J.; et. al. Evaluation of Cobas b 101 HbA1c Analyzer Performance for Point-of-Care Testing. **Laboratory Medicine Online**. 2017. v.7, n.4, p.182-188.

ZHOU, R.; et al. Evaluation of a new hemoglobin A1c analyzer for point-of-care testing. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**. v.32. 2017