

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

VIVIANI BARREIRA MARANGONI FERREIRA

VARIAÇÃO BIOLÓGICA NA INTERPRETAÇÃO DOS
RESULTADOS LABORATORIAIS DOS PACIENTES DO
IPEC PORTADORES DE AIDS /HIV.

Rio de Janeiro

Abril, 2008

DISSERTAÇÃO M PCDI – IPEC

V.B.M. FERREIRA

2008

VARIAÇÃO BIOLÓGICA NA INTERPRETAÇÃO DOS
RESULTADOS LABORATORIAIS DOS PACIENTES
DO IPEC PORTADORES DE AIDS /HIV.

VIVIANI BARREIRA MARANGONI FERREIRA

Dissertação apresentada ao
Curso de Pesquisa Clínica em Doenças infecciosas
do IPEC
para a obtenção do grau de mestre em 2008.

Orientador: Sonia Regina Lambert Passos
Co-orientador: Beatriz Gilda Jegerhorn Grinsztejn

Rio de Janeiro

Abril, 2008

Ferreira, M. B. Viviani

Varição Biológica Na Interpretação Dos Resultados Laboratoriais Dos Pacientes do IPEC Portadores De AIDS /HIV – Rio de Janeiro, 2008.

69 pp

1.Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. 2.Patologia Clínica. 3. Controle de Qualidade. 4.Técnicas e Procedimentos de Laboratório. 5.Diagnóstico.

Passos, Sonia Regina Lambert, Grinstejn, Beatriz Gilda Jegerhorn

VIVIANI BARREIRA MARANGONI FERREIRA

Varição biológica na interpretação dos resultados
laboratoriais dos pacientes do IPEC portadores de AIDS
/HIV

Dissertação apresentada ao
Curso de Pesquisa Clínica em
Doenças infecciosas do IPEC para
a obtenção do grau de mestre em
2008.

Orientador: Sonia Regina Lambert Passos
Co-orientador: Beatriz Gilda Jegerhorn Grinsztejn

Aprovada em 28 /04/2008

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Augusto Ferreira de Andrade (Presidente)
Doutor em Ciências (Epidemiologia)
ENSP/ Fiocruz

Prof. Dra. Liane de Castro
Doutor em Ciências
Instituto Oswaldo Cruz/ Fiocruz

Prof. Dra. Fernanda C.Q. Mello
Pós-doutorado - JHU (Johns Hopkins University).
Doutor em Medicina -UFRJ

Prof. Dra. Claudia Teresa Vieira de Souza
Doutor em Saúde Pública
ENSP/ Fiocruz

Ferreira, V.B.M. **Variação biológica na interpretação dos resultados laboratoriais de pacientes do IPEC portadores de AIDS/HIV.** Rio de Janeiro; 2008. 69 fls Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

RESUMO

Introdução: Resultados de testes laboratoriais apresentam componentes de variação analítica, pré-analítica, bem como variação biológica. A utilização de dados derivados da variação biológica e analítica poderia detectar pequenas mudanças entre dois resultados sucessivos de um mesmo paciente, para analitos que tem um índice de individualidade (II) menor do que 0,6. **Objetivo:** Descrever as diferenças de resultados laboratoriais sucessivos dos pacientes portadores de AIDS/HIV atendidos no IPEC (Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas), utilizando a variação biológica e o coeficiente de variação analítica, com vistas à interpretação dos mesmos, comparando-os aos valores de referência populacionais. **Métodos:** Estudo seccional seriado ambidirecional de no mínimo 16 resultados laboratoriais consecutivos coletados em 2006 e 2007 de pacientes do Hospital-Dia e do ambulatório do IPEC; além de variáveis sócio-demográficas. As análises bioquímicas e eletrolíticas foram realizadas no Dimension – AR[®] (Dade) e AVL[®] (Roche) respectivamente, e as contagens hematológicas no XT[®] (Sysmex). A análise estatística incluiu: a análise descritiva de dados sócio-demográficos e clínicos; o cálculo do valor de referência para a mudança entre os resultados através de dois cálculos (RCV – Reference Change Value) e do índice de individualidade para analitos hematológicos e bioquímicos. Através do Kolmogorov-Smirnov foi avaliada a qualidade do ajuste à distribuição normal dos índices de alerta obtidos pelos três métodos de julgamento, e, o teste de Mann Whitney ou t Student para comparar o desempenho dos mesmos em sinalizar uma alteração entre dois exames consecutivos (índice de alerta). **Resultados:** A inclusão de 26 pacientes (11 do Hospital – Dia e 15 do ambulatório) constituiu uma amostra de 20 homens (76,9%) e seis mulheres (23,1%); 12 brancos (46,2%), três negros (11,5%) e 11 pardos (42,3%); a média de idade foi 37,8 anos (25 – 62 anos); todos faziam uso de medicamentos que não as drogas anti-retrovirais; a média da contagem de células CD4 e da carga viral no diagnóstico foram, respectivamente, 335 células/mm³ (6 a 674 células/mm³) e 232.535 cópias/ml (10.544 - 845.367 cópias/ml). Analitos com II menor do que 0,6: colesterol, creatinina, fosfatase alcalina, hemácias, hematócrito, hemoglobina, plaquetas, leucócitos, ALT (alanina aminotransferase) e triglicerídeos. O RCV apresentou melhor desempenho no monitoramento das mudanças em resultados consecutivos para: albumina (p = 0,04), cloro (p < 0,001), creatinina (p = 0,000), fósforo (p = 0,025), fosfatase alcalina (p = 0,01) e potássio (p < 0,001). O valor de referência populacional apresentou melhor desempenho para: bilirrubina total (p = 0,05), hemácias, hematócrito, hemoglobina, leucócitos, sódio (p < 0,001), e ALT (p=0,002). **Conclusão:** Nossos resultados evidenciaram adequado desempenho do RCV em monitorar mudanças em resultados seriados de alguns analitos utilizados no monitoramento dos metabolismos hepático e renal em pacientes com AIDS.

Palavras-chave: Síndrome de Imunodeficiência Adquirida; Patologia Clínica; Controle de Qualidade; Técnicas e Procedimentos de Laboratório; Diagnóstico.

Ferreira, V.B.M. **Biological variation in interpretation of the laboratory results of the AIDS/HIV patients in Evandro Chagas Clinical Research Institute (IPEC)/ Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ)**

Rio de Janeiro; 2008. 69 fls Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

ABSTRACT

Introduction: Laboratory test results are influenced by pre-analytical, analytical and biological variations. Use of analytical and biological variation data has been proposed to detect subtle changes in consecutive tests results with index of individuality (II) smaller than 0.6. **Objective:** To study differences in consecutive laboratory test results of AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) /HIV (Human Immunodeficiency Virus) patients, comparing biological and analytical coefficient variations (CV) with population-based reference values. **Method:** Ambidirectional cross-sectional study of at least 16 test results collected in AIDS/ HIV subjects in day hospital and on outpatient treatment, between 2006 and 2007 at IPEC. Biochemical and electrolyte assays were performed using Dade Dimension – AR[®] and Roche AVL[®], haemathology counts using XT[®] (Sysmex). Frequencies were described for the following variables: sociodemographic and clinical data, reference change values (RCV) for results and warning indices, II to analytes in hematology and for analytes in biochemistry. Kolmogorov-Smirnov test was used to assess fitness of normal distribution to warning indices provided by the two methods. Mann Whitney or Student't test were used to compare percentual frequencies of altered results (warning indices) in both methods (RCV and population-based reference value). **Results:** Twenty six AIDS/ HIV subjects (11 in day hospital and 15 on outpatient treatment) has been included, with 20 male (76.9%) and six female (23.1%) subjects, of which 12 (46.2%) were white, three (11.5%) black and 11 (42.3%) *mestizo*. Mean age was 37.8 years (range 25-62), all subjects used antiretrovirals and some other kind of medication. Mean CD4 count at diagnosis was 335 cells/mm³ (range 6-674 cells/mm³) and viral load 232.535 copies/ml (10.544 - 845.367 copies/ml). RCV showed better performance than population-based reference values for monitoring changes between two consecutives laboratorial tests for the following analytes: albumin (p = 0.04), chloride (p < 0.001), creatinine (p < 0.001), alkaline phosphatase (p = 0.01), phosphate (p = 0.025), and potassium (p < 0.001). Population-based reference values showed better performance than RCV for ALT (p = 0.002), bilirubin total (p = 0.05), RBC, hematocrit, hemoglobin (p < 0.001), leukocytes (p = 0.003) and sodium (p = 0.002). **Conclusion:** The present results demonstrate adequate performance for RCV at monitoring changes in serial results of certain analytes used to monitor liver and kidney metabolisms in AIDS patients.

Keywords: Acquired Immunodeficiency Syndrome; Pathology Clinical; Quality Control; Laboratory Techniques and Procedures; Diagnosis

SIGLAS E ABREVIATURAS

AIDS – Acquired Immunodeficiency Syndrome.

ALT – Alanina aminotransferase.

AST – Aspartato aminotransferase.

BNP - Brain natriuretic peptide.

CAP - College of American Pathologists.

CD4 - Cluster of differentiation 4.

CLIA' 88 - The Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988.

CLSI[®] – Clinical and Laboratory Standards Institute.

CMV – Citomegalovirus.

CV_A - Coeficiente de variação analítica.

CVAD - Coeficiente de variação analítica desejado.

CVAM - Coeficiente de variação analítica mínimo.

CV_I - Coeficiente de variação biológica intra-individual.

CVG – Coeficiente de variação biológica entre-indivíduos.

CV_T - Coeficiente de variação total.

DHHS - Department of Health and Human Services.

DIP - Doença inflamatória pélvica.

EBV - Epstein-Barr virus.

EDTA - Ethylenediaminetetraacetic acid.

HAART - Highly active antiretroviral therapy (terapia antiretroviral altamente ativa).

HIV – Human Immunodeficiency Virus (virus da imunodeficiência humana).

HPV - Human Papiloma Virus.

IAS-USA - International AIDS Society.

II - Índice de individualidade

IFCC - International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.

ISE - Ion Selective Electrodes.

IUPAC - International Union of Pure and Applied Chemistry.

LGP - Linfadenopatia generalizada persistente.

LMP - Leucoencefalopatia multifocal progressiva.

NCCLS - National Committee for Clinical Laboratory Standards.

NCEP - The National Cholesterol Education Program.

NNRTI - Inibidores de transcriptase reversa não nucleosídicos.

NRTI - Inibidores de transcriptase reversa nucleosídicos.
NT pro-BNP - N-terminal prohormone brain natriuretic peptide.
PTI - Púrpura trombocitopênica idiopática.
RBC – Red blood cells.
RCV - Reference change value.
RNA - Ribonucleic acid.
SLS - Lauril Sulfato de Sódio.
SNC – Sistema nervoso central.
TGO – Transaminase oxaloacética.
UNAIDS – Joint United Nations Programme On HIV/AIDS.
VREF – Valor de referência populacional.
WHO – World Health Organization.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico A	Média e intervalo de referência para creatinina sérica de 12 pacientes ambulatoriais atendidos no IPEC (2006 a 2007).....	9
Figura 01	Variações intra-individuais e inter-individuais na dosagem de Hemoglobina dos pacientes do Hospital –Dia e Ambulatório do IPEC	48
Figura 02	Variações intra-individuais e inter-individuais nas dosagens de colesterol e AST (TGO) dos pacientes do Hospital –Dia e Ambulatório do IPEC.....	48

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro	- Modelos hierárquicos para classificação das estratégias utilizadas para estabelecer especificação da qualidade analítica.....	14
01		
Quadro	- Correlação entre as complicações e a contagem de células CD4.....	20
02		
Quadro	- Definição de casos de AIDS em adolescentes e adultos: 1993.....	21
03		
Quadro	- Doenças indicadoras na definição de casos de AIDS (adultos) - 1997.....	22
04		
Tabela	- Valores de Referência Populacionais utilizados no laboratório do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC/Fiocruz).....	44
01		
Tabela	- CVA, CVAD, CVAM, ETD, ET CLIA'88, RCVI e RCVII...	45
02		
Tabela	- Comparação RCVI e VREF.....	46
03		
Tabela	- Comparação RCVII e VREF.....	47
04		

AGRADECIMENTOS

- À minha orientadora Dra. Sonia Regina Lambert Passos, por ajudar a conduzir sonhos e sonhar junto, em todos os momentos, proporcionando um natural amadurecimento.
- À minha coorientadora Dra. Beatriz Grinsztejn, por ter viabilizado esta pesquisa sugerindo a inclusão de dados amostrais que foram essenciais para nossas conclusões.
- À Dra. Itália e ao Dr. Jorge, do laboratório de Patologia Clínica do IPEC, por terem fornecido todas as informações solicitadas que foram imprescindíveis para a condução desta pesquisa.
- Ao meu marido, Glênio, por ter suportado minha falta de tempo, minhas preocupações, e, ainda assim, continuar a me amar.
- Às minhas filhas Giulia e Gabriela, que tanto sofreram com a minha ausência.
- Aos meus pais, Romildo e Sinéa, que possibilitaram a minha ausência com a sua doce presença.
- Aos meus sogros, Antonio e Perpétua, que em parceria com meus pais tornaram a minha ausência suave.
- Às pessoas, que nos meus vínculos empregatícios, permitiram a realização dos meus sonhos com a flexibilização dos meus horários de trabalho.
- À secretária do Laboratório de Epidemiologia, Liliane, pelo seu sorriso sempre amigo e pela disponibilidade de ajudar sempre.
- Ao meu irmão, Giovani, que em um momento de muito cansaço muito me ajudou com seus conhecimentos tecnológicos.
- Às amigas (Marcelle, Joiz, Edna, Carla, Monique, Priscila, Marcelly, Marcele, Raquel, Ângela e Viviane) que encontrei no IPEC, e pela agradável convivência que tivemos nestes dois anos de tamanho esforço.
- Ao Deus, força maior que nos rege, e nos permite levantar todos os dias melhores do que quando nos deitamos.

“Tudo em nós está em nosso conceito do mundo; modificar o nosso conceito do mundo é modificar o mundo para nós, isto é, é modificar o mundo, pois ele nunca será, para nós, senão o que é para nós..”

Fernando Pessoa

“Às minhas filhas Giulia e Gabriela, ao meu marido Glênio, aos meus pais,
e aos pacientes que, em algum momento, possam se beneficiar desta pesquisa.”

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1.....	1
1 – Introdução.....	1
1.1 -O processo diagnóstico na tomada de Decisão Médica.....	1
1.1.1 - Interpretação dos resultados dos testes laboratoriais.....	2
1.2-Variação Biológica.....	3
1.3 - Valores de referência para a mudança (<i>Reference change value – RCV</i>)....	7
1.4 - Controle de Qualidade.....	10
1.4.1 -Especificação da Qualidade Analítica.....	13
1.5 -AIDS (Síndrome de Imunodeficiência Adquirida).....	18
2- Justificativa.....	24
3- Objetivo geral.....	25
3-1 Objetivos específicos.....	25
CAPÍTULO 2.....	26
ARTIGO.....	26
Resumo.....	29
Introdução.....	30
Material e Métodos.....	33
Resultados.....	36
Discussão.....	39
Referências Bibliográficas.....	41
CAPÍTULO 3.....	49
Discussão /Conclusões Gerais.....	49
Recomendações.....	56
Referências Bibliográficas.....	56
ANEXOS	
Anexo 01 Termo de compromisso e responsabilidade.....	66
Anexo 02 Formulário para coleta de dados.....	67
Anexo 03 Planilhas em Excel.....	73
Anexo 04 Parecer Comitê de Ética em Pesquisa – IPEC.....	74

CAPÍTULO 1

1. Introdução

- **1.1 O processo diagnóstico na tomada de Decisão Médica**

Considerada como uma atividade essencial na prática da medicina, a tomada de decisão é fundamentada em um processo de obtenção de dados a respeito do paciente, assim como dos agravos aos quais este está submetido, que se denomina diagnóstico (López, 2001a). Os instrumentos disponíveis para a geração de um diagnóstico incluem a história clínica do paciente, o exame físico e os exames complementares.

A obtenção de um diagnóstico adequado está diretamente relacionada com a experiência clínica do profissional, assim como, dos recursos propedêuticos utilizados. Com a evolução observada no campo da ciência e tecnologia médicas, a utilização de recursos propedêuticos com uma resolução diagnóstica ampliada conferiu ao processo diagnóstico maior confiabilidade (López, 2001b). Adicionalmente, os pressupostos preconizados pela medicina baseada em evidências agregam à experiência profissional maior rigor quando a vinculam à necessidade da obtenção de dados gerados a partir de observações reprodutíveis e sem viés (Price, 2000).

Considerados como importantes instrumentos para o exercício da medicina moderna, os testes laboratoriais são essenciais para a promoção da saúde, para a triagem diagnóstica, e para o monitoramento das doenças. A utilização destes instrumentos aumentou significativamente nas últimas décadas (Plebani, 2003). Podem-se citar algumas das principais indicações para a solicitação dos exames complementares (López, 2001c):

- Responder questões pontuais suscitadas ou não esclarecidas a contento pelo exame clínico.
- Observar a evolução de uma doença quando os dados iniciais gerados pelo exame clínico e pelos exames complementares solicitados não foram suficientes para formular uma hipótese diagnóstica adequada e orientar a conduta terapêutica, ocasionando a solicitação de novos exames complementares.

- Monitorizar o tratamento quando intervenções são propostas e o exame clínico isolado não será capaz de identificar determinadas alterações.
- Realizar rastreamento de doenças ou de marcadores de risco de doenças.

A solicitação de exames complementares inapropriados recomendados a partir de um julgamento clínico e um raciocínio diagnóstico incorretos poderá trazer danos ao paciente, além de proporcionar elevação dos custos em saúde (López, 2001 d). Tem-se demonstrado que esses danos podem traduzir-se em uma maior probabilidade de resultados falso positivos, que geram solicitações de testes adicionais, podendo proporcionar demora na conclusão diagnóstica, aumento do tempo de permanência hospitalar, além de modificações indevidas na terapêutica (Plebani, 2003). Quando analisados como uma proporção do custeio hospitalar, os gastos com exames laboratoriais diferem em determinados países. Os percentuais que expressam estas diferenças correspondem a 4% no Reino Unido, 5,2% na Austrália, 7 a 10% no Canadá e 20% nos Estados Unidos (McQueen, 2000).

Os pressupostos supracitados evidenciam a importância dos testes laboratoriais no processo diagnóstico, que por sua vez, contribuem para a formulação da tomada de decisão médica. Torna-se necessário, no entanto, observar que a utilização destas ferramentas cada vez mais disponíveis no exercício da medicina moderna requer o conhecimento das suas limitações assim como do método de julgamento mais adequado à sua interpretação.

- **1.1.1 Interpretação dos resultados dos testes laboratoriais**

Como já citado previamente os testes laboratoriais promovem informações essenciais para o processo de tomada de decisão, no entanto, estão sujeitos a variações, que podem incidir sobre o resultado final gerado (Ricós et al, 2004). Essas variações podem ser decompostas em parâmetros relacionados à própria atividade laboratorial (incluindo as variações analíticas e pré-analíticas), e parâmetros relacionados à variação biológica dos constituintes dos fluidos corporais (Ricós et al, 2004). A correta interpretação dos resultados dos testes laboratoriais requer o conhecimento do tipo e da magnitude da variação presente no resultado, além da utilização de uma abordagem que

permita a comparação dos resultados com critérios que definam um estado de saúde (Ricós et al, 2004).

Existem várias abordagens utilizadas na interpretação dos resultados dos testes laboratoriais como a comparação com valores de *cut-off*; a comparação com valores de referência populacionais ou a comparação com resultados prévios do mesmo indivíduo (Ricós et al, 2004). A comparação dos resultados dos testes laboratoriais com valores de referência populacionais está entre as formas mais utilizadas na interpretação destes resultados, mas poderá apresentar limitações em determinados cenários quando a variabilidade intra-individual de uma mensuração tem magnitude maior do que a variação dentro de um grupo (Ricós et al, 2004). No entanto, a utilização dos valores de referência populacionais permite aos clínicos estimar com que frequência um dado resultado ocorre em um grupo de referência, habitualmente composto de indivíduos saudáveis (Magid et al, 1992).

Considerando-se, entretanto, que a maioria dos testes laboratoriais é realizada com o propósito de monitoramento, a avaliação dos resultados sucessivos do mesmo paciente em um determinado período de tempo estabelece-se como uma importante abordagem na interpretação das mudanças observadas. Essas mudanças, por sua vez, poderão significar uma melhora ou piora no estado clínico do paciente, assim como estarem relacionadas à variação pré-analítica, biológica ou analítica (Fraser, 1999 a).

- **1.2 Variação Biológica**

Define-se a variação biológica como uma modificação quantitativa e fisiológica dos constituintes dos fluidos corporais, podendo ser desmembrada em dois componentes, quais sejam: a variação biológica intra-individual e a variação biológica inter-individual ou intra-grupo (Biosca et al, 2000). A variação biológica intra-individual reflete uma flutuação randômica dos constituintes dos fluidos orgânicos em torno de um ponto de equilíbrio homeostático. No entanto, fontes adicionais de variação intra-individual devem-se à influência do processo natural de envelhecimento, do peso, da dieta, da atividade física, do ritmo diário circadiano e sazonal, e de alterações causadas por processos patológicos (Ricós et al, 2004). Mudanças significativas no

estabelecimento do ponto de equilíbrio homeostático podem ocorrer, particularmente, durante alguns períodos críticos da vida quais sejam: o período neonatal, a infância, a puberdade, a idade adulta e a velhice (Fraser, 2001).

A variação biológica é utilizada na medicina laboratorial para vários propósitos como: contribuir para o estabelecimento da qualidade analítica desejável; auxiliar no desenho das regras a serem utilizadas no controle de qualidade estatístico; determinar valores de referência para mudanças entre resultados consecutivos do mesmo paciente (*Reference change value* – RCV) e avaliar a utilidade dos valores de referência populacionais (Biosca et al, 2000).

Os procedimentos utilizados para gerar a base de dados dos componentes da variação biológica (intra-individual e entre indivíduos) assemelham-se em alguns aspectos aos utilizados para gerar valores de referência populacionais. As diferenças baseiam-se no número de indivíduos necessários e no número de coletas a serem realizadas (Fraser, 2001). Quando o objetivo é gerar a base de dados para variação biológica torna-se necessário recrutar um pequeno grupo de indivíduos saudáveis que serão submetidos a várias coletas em intervalos padronizados; ao passo que para gerar os dados para composição dos valores de referência populacionais utiliza-se um grande número de indivíduos que deverão submeter-se à apenas uma coleta (Fraser, 2001).

A padronização dos procedimentos de coleta, manuseio, transporte e análise das amostras faz-se necessária para garantir a qualidade dos dados obtidos (Fraser, 2001). Desta forma o preparo adequado do paciente (dieta e jejum), a utilização de técnicas de coleta de sangue padronizadas (contemplando o tempo de garroteamento do membro, a utilização do anticoagulante apropriado à obtenção do constituinte sanguíneo necessário para a dosagem a ser processada), a centrifugação da amostra na rotação e no tempo preconizados para separação do soro ou plasma, o seu acondicionamento até o momento da realização do exame, a calibração do instrumento de medição a ser utilizado, a análise da amostra em replicata e, preferencialmente, na mesma corrida analítica, visam minimizar os interferentes pré-analíticos e analíticos. Com os dados gerados procede-se a análise da variância (Fraser et al, 1990).

De acordo com esses pressupostos infere-se que as estimativas da variação biológica intra-individual são, habitualmente, independentes do número e da idade dos sujeitos estudados e da metodologia analítica utilizada para fazer as mensurações. Considera - se que estas estimativas sejam similares em pacientes com doença crônica

estável e em adultos jovens saudáveis (Fraser et al, 1990). A variação biológica é geralmente expressa em termos do coeficiente de variação. CVI é a variação biológica intra-individual, e, CVG a variação biológica entre - indivíduos (Ricós et al, 2004).

Sabendo-se que fontes adicionais de variação incidem nos resultados dos testes laboratoriais, as mesmas devem ser definidas e compreendidas. Podemos denominá-las variação pré-analítica, analítica e pós-analítica (Lacher et al, 2004). Na variação pré-analítica estão contemplados os fatores que se referem ao preparo do paciente (incluindo dietas específicas e tempo de jejum), a melhor posição para a coleta (em pé, sentado ou deitado), o tipo de amostra a ser utilizado (sangue venoso, sangue capilar entre outros), o tipo de frasco utilizado para a coleta (plástico, vidro, com gel, com ativador da coagulação, etc.), o tempo de garroteamento do membro superior para melhor visualização do acesso venoso, o tipo de anticoagulante a ser utilizado para o analito que se deseja dosar, o volume necessário da amostra, além do transporte, preparo, e armazenamento da mesma (Brigden e Heathcote, 2000). Já a variação analítica é observada em qualquer sistema de aferição, podendo ser reduzida pela seleção judiciosa da metodologia, através da manutenção preventiva e corretiva dos equipamentos, através do treinamento e da qualificação dos profissionais e através da utilização de procedimentos padronizados a serem seguidos com rigor (Ricós et al, 2004). A variação analítica apresenta dois componentes quais sejam a variação ou erro randômico e a variação ou erro sistemático.

Denomina-se imprecisão à variação analítica randômica observada através da medida em duplicata da mesma amostra e considerada como sendo Gaussiana (Petersen e Horder, 1992). A imprecisão é estimada através do cálculo do desvio padrão ou do coeficiente de variação, podendo ser expressa pela seguinte fórmula (Petersen e Horder, 1992):

$$CV = S/\mu \times 100$$

Onde **CV** é o coeficiente de variação analítica, **S** é o desvio padrão da média, e, **μ** o valor médio das dosagens. Este coeficiente é expresso em percentual.

O erro sistemático, considerado o viés (“bias” ou tendenciosidade) é um desvio constante que significa a diferença entre o valor obtido pelo sistema de mensuração e o valor verdadeiro do constituinte na amostra. Um viés analítico irá desviar todos os resultados das medidas em uma direção maior ou menor em relação ao verdadeiro valor estimado para cada amostra (Petersen e Horder, 1992).

A variação pós-analítica engloba a fase da produção do resultado do teste laboratorial que valida a informação obtida deste dado mediante a probabilidade do mesmo significar um processo patológico, uma piora do estado clínico ou um erro (Goldschmidt, 1999). Considerando que dados são traduzidos por números, magnitudes ou fatos concretos como um resultado de um teste laboratorial, espera-se que estas naturezas possam ser transformadas em informações quando uma significação é conferida a elas. Isto é possível quando o resultado é comparado a um valor de referência (Goldschmidt, 1999). Portanto, podemos concluir que a fase pós-analítica é de extrema importância, visto ser o momento onde o resultado é validado para cada paciente.

As variações analítica e biológica são randômicas podendo ser consideradas Gaussianas além de cumulativas (Ricós et al, 2004).

A variância total associada com os resultados dos testes laboratoriais pode, então, ser expressa conforme a fórmula matemática a seguir (Ricós et al, 2004):

$$S^2_T = S^2_P + S^2_A + S^2_I$$

Onde S^2_T é a variância total, S^2_P é a variância pré-analítica; S^2_A é a variância analítica e S^2_I a variância intra – individual.

A expressão da mesma fórmula como coeficiente de variação seria:

$$CV_T = (CV^2_P + CV^2_A + CV^2_I)^{1/2}$$

Onde CV_T é o coeficiente de variação total, CV_P é o coeficiente de variação pré-analítico, CV_A é o coeficiente de variação analítico e CV_I é o coeficiente de variação intra – individual (Ricós et al, 2004).

A variação pré-analítica pode ser minimizada com a utilização de instruções de preparo para coleta da amostra antes do procedimento; através da padronização dos procedimentos de coleta, assim como, através de protocolos para transporte, manuseio e acondicionamento das amostras (Ricós et al, 2004). Assumindo que parte do coeficiente de variação pré-analítico está inserido no coeficiente de variação intra – individual, com a implantação das boas práticas laboratoriais, a variação pré-analítica poderá ser minimizada. O cálculo do coeficiente de variação total será obtido com a seguinte fórmula (Ricós et al, 2004):

$$CV_T = (CV^2_A + CV^2_I)^{1/2}$$

Onde CV_T é o coeficiente de variação total, CV_A é o coeficiente de variação analítico e CV_I é o coeficiente de variação intra – individual.

O controle adequado dos componentes da variação, que afetam os resultados dos testes laboratoriais de modo a gerar as menores variações possíveis, facilita a detecção de mudanças pequenas, porém, significativas para a tomada de decisão médica (Ricós et al, 2004).

A base de dados da variação biológica disponível atualmente, e, disponibilizada via web (Westgard website), foi obtida através da utilização de amostras de indivíduos saudáveis que foram coletadas em condições adequadas e padronizadas. Considera-se que estes dados são generalizáveis podendo ser adotados em localidades diversas da que os originou (Fraser, 2001).

- **1.3 Valores de referência para a mudança (*Reference change value* – RCV).**

Para concluir que a diferença entre dois resultados sucessivos do mesmo indivíduo é significativa, além do pré-requisito de ser biologicamente relevante, esta diferença deve ser maior do que a soma das variações de cada resultado. Esta diferença é denominada diferença crítica ou valor de referência para a mudança entre dois resultados consecutivos - *Reference change value* (RCV) (Ricós et al, 2004).

O termo RCV foi introduzido por Harris e Yasaka (1983) para conferir uma estimativa estatística à diferença entre dois resultados consecutivos do mesmo paciente considerando-a significativa (Petersen, PH, 2005). Este método de julgamento considera a interpretação da diferença em um resultado de um único indivíduo com referência ao seu resultado prévio, ao invés da comparação com os valores de referencia populacionais (Ricós et al, 2004).

O valor de referência para a mudança entre resultados consecutivos (RCV) deverá ser obtido com os seguintes cálculos:

$$\mathbf{RCV} = \mathbf{Zp} * \{(\mathbf{CVA}^2 + \mathbf{CVI}^2)\} + \{(\mathbf{CVA}^2 + \mathbf{CVI}^2)\}^{1/2}$$

$$\mathbf{RCV} = (2)^{1/2} * \mathbf{Zp} * (\mathbf{CVA}^2 + \mathbf{CVI}^2)^{1/2}$$

Onde **RCV** é o valor de referência para a mudança; **zp** é o desvio padrão para a probabilidade de erro apropriada ($z = 1,96$ quando erro alfa de 0,05); **CVA** é o coeficiente de variação analítica e **CVI** é o coeficiente de variação intra-individual (Ricós et al, 2004).

O cálculo do RCV até aqui proposto leva em consideração apenas o erro tipo I traduzido pelo escore z de α , no entanto, Petersen propôs utilizar uma fórmula para calcular o RCV que leva em consideração tanto o erro tipo I como o erro tipo II, além do coeficiente da variação biológica intra-individual (Petersen, 2005). A nova fórmula para calcular o RCV como proposta por Petersen é a que se segue:

$$\mathbf{RCV} = [(\mathbf{Z}\alpha + \mathbf{Z}\beta) \times (2)^{1/2} \times \mathbf{CV}_I]$$

Onde **RCV** é o valor de referência para a mudança, **z α** é o valor da normal padronizada associada ao erro do tipo I; **z β** é o valor associado ao erro do tipo II e **CV_I** é o coeficiente de variação intra-individual (Petersen, 2005).

A variação biológica intra-individual é geralmente menor do que a variação biológica entre indivíduos. Considerando esses pressupostos, pôde-se definir o índice de individualidade (**II**) de um analito; assim considerado como sendo a relação entre a variação biológica intra-individual e a variação biológica entre indivíduos (Ricós et al, 2004). A fórmula que expressa o índice de individualidade é a que se segue:

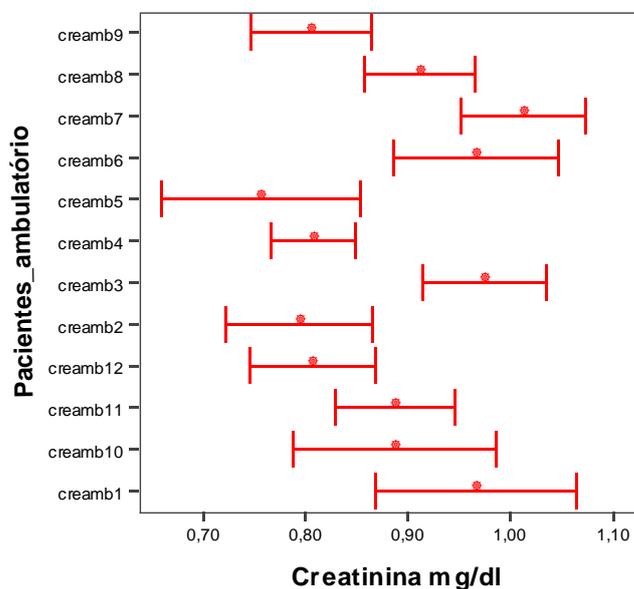
$$\mathbf{II} = \frac{\mathbf{CV}_I}{\mathbf{CV}_G}$$

Onde **II** é o índice de individualidade, **CV_I** é a variação biológica intra-individual, e **CV_G** a variação biológica entre indivíduos.

Quanto menor o índice de individualidade maior é a dependência do analito mensurado à variação intra-individual. Em linhas gerais, quando o índice de individualidade é menor do que 0,6 a utilização do intervalo de referência populacional para monitorar alterações em resultados sucessivos do mesmo indivíduo deverá ser desaconselhada. Por outro lado, quando o índice de individualidade é maior do que 1,4 a utilização do intervalo de referência populacional para monitorar alterações em resultados sucessivos do mesmo indivíduo deverá ser recomendada (Ricós et al, 2004).

As variações nos níveis de constituintes analíticos nos fluidos corporais durante um período de tempo observado, para um determinado indivíduo, são menores do que a dispersão proposta para um intervalo de referência populacional (Ricós et al, 2004). Estas assertivas podem ser ilustradas no gráfico que se segue:

Gráfico A - Variações intra-individuais e inter-individuais da creatinina sérica de pacientes ambulatoriais do IPEC.



Legenda: creamb – Creatinina de pacientes ambulatoriais identificadas pelo número do paciente. As médias e as variações intra-individuais para a creatinina foram calculadas no SPSS-Win v 11 com os dados coletados de prontuários de 12 pacientes ambulatoriais do IPEC (2006 a 2007). Observa-se a pequena faixa ocupada por cada indivíduo quando comparado ao intervalo de referência populacional (0,6 a 1,3 mg/dl).

Considerando o valor de referência populacional para a creatinina sérica variando de 0,6 – 1,3 mg/dl, observa-se que entre os 12 pacientes analisados não houve variação individual que ocupasse todo o intervalo de referência. Conclui-se que um resultado de teste laboratorial de um indivíduo pode estar localizado fora dos seus próprios limites e, no entanto, não ter ultrapassado o intervalo de referência populacional (Ricós et al, 2004).

Quando avaliamos dois resultados sucessivos de um mesmo indivíduo e observamos que ambos encontram-se dentro dos limites propostos pelo intervalo de referência populacional, provavelmente não haveria mudanças propostas tanto para condutas diagnósticas quanto terapêuticas (Ricós et al, 2004). No entanto, com a observação de que a diferença entre os dois resultados é considerada significativa para o indivíduo em questão, condutas diagnósticas ou terapêuticas adicionais poderiam ser propostas (Ricós et al, 2004).

- **1.4 Controle de Qualidade**

O controle de qualidade é a utilização de técnicas operacionais e atividades que visam cumprir as exigências para a qualidade, sendo considerado parte vital da garantia da qualidade dos métodos de mensuração utilizados na rotina diária dos laboratórios (NCCLS, 1999a).

O controle de qualidade estatístico é referido como a fase analítica do processo de garantia de qualidade, monitorando a confiabilidade dos resultados laboratoriais em termos de exatidão e precisão de acordo com critérios especificados para cada mensuração, tendo sido introduzido na medicina laboratorial por Levey e Jennings em 1950, e, se transformado em uma prática comum na maioria dos laboratórios em 1960 (Westgard, 1999).

Durante o ano de 1960 transcorreram vários debates a respeito da melhoria da qualidade analítica, assim como, do estabelecimento de protocolos para avaliação de métodos de mensuração. As primeiras recomendações para o estabelecimento de padrões de qualidade para testes laboratoriais foram publicadas por Tonks em 1963, que abordou a distribuição dos resultados dos testes laboratoriais em uma população de indivíduos saudáveis. Em 1968, Barnett aferiu as mudanças em resultados laboratoriais com importância clínica, e, em 1970, Cotlove e colaboradores utilizaram a distribuição dos resultados dos testes laboratoriais em uma população de indivíduos saudáveis. Esses pressupostos foram os introdutores de diferentes abordagens para definir padrões de qualidade (Westgard, 1999).

Deve-se ressaltar que Tonks introduziu conceitos importantes para limites de imprecisão e inexatidão em testes bioquímicos, através da condução de um ensaio de proficiência que envolveu 170 laboratórios clínicos no Canadá (Tonks, 1969). Atualmente, considera-se a utilização de padrões de qualidade para gerenciar a qualidade analítica dos métodos laboratoriais como um importante instrumento, tanto pela proposição de avaliação do desempenho do método, como para o estabelecimento das regras de controle de qualidade necessárias à obtenção da qualidade analítica possível para cada método e analito (Westgard, 1999).

As técnicas de controle de qualidade estatístico são capazes de monitorar os efeitos das diversas metodologias, dos reagentes, do ambiente e da qualificação dos profissionais que operam as máquinas através dos resultados gerados em um processo

de mensuração (NCCLS, 1999b). A eficácia do controle de qualidade estatístico é fundamentada na execução cuidadosa e persistente de atividades que compõem o gerenciamento da qualidade e a garantia da qualidade. Estas podem ser resumidas em: analisar amostras de referência com periodicidade determinada pela estabilidade do método; utilizar os resultados das análises destas amostras na aferição do desempenho dos métodos; rejeitar ou aceitar corridas analíticas de acordo com este desempenho; estabelecer rotinas de manutenção preventiva dos equipamentos e dos instrumentos e fazer a análise estatística dos dados gerados do controle interno da qualidade, assim como dos ensaios de proficiência (Woo & Henry, 1996).

Apesar de tratar-se de uma prática que deveria estar mais do que estabelecida na rotina dos laboratórios clínicos, observam-se muitas dificuldades na implantação da mesma (NCCLS, 1999b). Com o objetivo de melhorar o entendimento do processo e auxiliar a sua implantação, o CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), nova denominação do NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards), propõe algumas diretrizes a serem seguidas, dentre as quais citamos:

1. Planejamento do controle de qualidade com base no requisito de qualidade a ser praticado para um determinado teste;
2. Seleção de regras de controle a serem utilizadas e número de amostras de controle necessárias;
3. Definição de uma corrida analítica;
4. Seleção das amostras controle apropriadas à rotina de cada laboratório;
5. Aplicação das regras de controle da qualidade e especificação das ações corretivas apropriadas.

É a definição dos requisitos de qualidade para uma metodologia que viabiliza a estruturação de um programa de controle de qualidade capaz de monitorar os erros sistemáticos e aleatórios visando rejeitar corridas analíticas que, permeadas de erros, poderão interferir no resultado final gerado (NCCLS, 1999b). A seleção das regras de controle de qualidade a serem praticadas também depende da qualidade analítica desejada devendo ser estabelecida para cada analito. Neste contexto uma importante definição é a de corrida analítica. O CLSI sugere que uma corrida analítica é um intervalo dentro do qual a acurácia e a imprecisão do sistema de mensuração se mantêm estáveis (NCCLS, 1999b).

A aplicação das regras do controle de qualidade tem por objetivo identificar os erros sistemáticos e aleatórios, considerando-se sistemático um desvio constante do resultado aferido, em um equipamento de mensuração, em relação a um valor verdadeiro considerado como alvo; já o aleatório pode ser entendido como uma medida de reprodutibilidade aferida em mensurações repetidas (Kallner, 1999).

O desenho das regras de controle e a aferição do seu poder discriminatório visam evitar rejeições inapropriadas de corridas analíticas. Westgard, através da utilização de simulação computadorizada, verificou o desempenho das regras consideradas mais sensíveis na identificação dos erros sistemáticos e os erros randômicos, e recomendou a utilização desses programas para aferir a qualidade dos programas de controle interno existentes, assim como selecionar novas regras (Westgard e Groth, 1979).

Com a proposição dos conceitos de maior abrangência das fontes de erro envolvidas nas mensurações, Dybkaer (1999) pertinentemente endereça a necessidade da revisão das regras de controle a serem utilizadas por um laboratório clínico, e, em assim sendo, concluímos que a escolha dessas regras deverá estabelecer-se de forma dinâmica, dado que os instrumentos de mensuração também são continuamente atualizados, visando atender critérios estabelecidos de desempenho (Thienpont, 1999). Este processo cada vez mais dinâmico deve estar em consonância com as novas conceituações.

A norma ISO 15189 propôs uma definição de “Incerteza das mensurações” que pode ser reproduzida como: “Um parâmetro associado com o resultado de uma medida que caracteriza a dispersão de valores” (Badrick et al, 2005). Apesar de a conceituação datar de 2003 (Badrick et al, 2005), não se trata de um novo conceito, visto que, Kallner, em 1999, utiliza esta fundamentação para embasar requisitos de qualidade, atentando para o fato de que, mesmo quando toda a dimensão do erro que possa incidir em um resultado de uma mensuração tenha sido esclarecida e corrigida, ainda assim permanece uma incorreção nestes resultados (Kallner, 1999).

Além do controle de qualidade estatístico, preconiza-se que os laboratórios participem de ensaios de proficiência. Estes, definidos como programas de avaliação externa da qualidade, podendo ou não, ter um caráter punitivo quando as inadequações em resultados de determinados analitos poderão acarretar em uma suspensão do laboratório em realizá-los (NCCLS, 1999a).

- **1.4.1 Especificação da Qualidade Analítica**

A necessidade de se estabelecer requisitos para a qualidade na medicina laboratorial tem gerado grandes discussões que se traduziram ao longo dos anos em várias publicações. O conhecimento das características de desempenho de um método de mensuração descreve-o em sua totalidade (Fraser, 1999a), considerado como ideal a disponibilização da especificação da qualidade analítica de todos os analitos mensuráveis por cada laboratório, particularmente, a precisão e o viés (“bias”) (Fraser, 1999a). A tradução da qualidade analítica em atributos numéricos tem diversas aplicações, quais sejam: na introdução e validação de métodos novos para aferir se as exigências pré-estabelecidas foram alcançadas; no planejamento e estabelecimento de regras de controle e garantia da qualidade; no desenho de regras para programas de avaliação externa da qualidade, e auxiliando fabricantes de equipamentos e reagentes no desenho, produção e marketing de produtos novos e pré-existentes. Além do anteriormente citado, é de extrema importância que a qualidade analítica aferida também possa ser traduzida em qualidade no cuidado do paciente (Fraser et al, 1999).

Vários autores propuseram critérios para aferir a qualidade analítica, iniciando-se em 1960 com Barnett, que discutiu o significado médico dos resultados de testes laboratoriais e Tonks, que introduziu o conceito de erro total permitido (Westgard e Darcy, 2004). Por volta de 1970, Harris iniciou os estudos de variação biológica; em 1980, Fraser deu continuidade aos mesmos, e, finalmente, consolidou-se nos anos noventa um consenso global que estabeleceu uma hierarquia para a especificação da qualidade analítica. (Westgard e Darcy, 2004).

Esta hierarquia de modelos utilizados para determinar desempenho analítico foi tema de uma conferência realizada em Stockholmo, em 1999, que tentou estabelecer tais critérios de forma pragmática (Westgard e Darcy 2004). Os grupos representados nesta conferência foram o IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine), o IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) e a WHO (Organização Mundial de Saúde), além dos profissionais que atuavam na Medicina Laboratorial (Kenny et al, 1999). Os modelos hierárquicos propostos foram resumidos no quadro abaixo (Fraser, 1999b):

QUADRO 1: Modelos hierárquicos para classificação das estratégias utilizadas para estabelecer especificação da qualidade analítica.

1. Aferição do efeito do desempenho analítico na tomada de decisão clínica.	<p>1a. Especificação da qualidade em situações clínicas específicas.</p> <p>1b. Especificação da qualidade geral baseada em utilidades clínicas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dados baseados nos componentes da variação biológica. • Dados baseados na análise da opinião dos clínicos.
2. Recomendações publicadas por categorias profissionais.	<p>2a. Protocolos desenvolvidos por grupos de especialistas nacionais e internacionais.</p> <p>2b. Protocolos desenvolvidos por grupos de especialistas de instituições ou opiniões pessoais.</p>
3. Especificação da qualidade estabelecida por agências regulatórias e por organizações de programas de controle externo da qualidade.	<p>3a. Especificação da qualidade estabelecida por agências regulatórias.</p> <p>3b. Especificação da qualidade estabelecida por organizações de programas de controle externo da qualidade.</p>
4. Dados publicados baseados no estado da arte.	<p>4a. Dados obtidos de programas de controle externo da qualidade ou testes de proficiência.</p> <p>4b. Publicações atualizadas relacionadas com as novas metodologias desenvolvidas.</p>

Do ponto de vista hierárquico, os modelos que se encontram definidos na parte superior da tabela são considerados preferenciais em relação aos últimos. (Kenny et al, 1999). Os critérios utilizados no estabelecimento da especificação da qualidade analítica pelos grupos europeus e americanos diferem substancialmente, sendo de extrema importância que os fabricantes, assim como os usuários dos equipamentos, consigam

entender a diferença entre os requisitos abordados e a dificuldade de satisfazer ambos os critérios (Westgard et al, 1994).

As especificações propostas pelos grupos europeus são baseadas em dados derivados da variação biológica, e, os critérios utilizados pelos americanos baseiam-se nos dados derivados dos ensaios de proficiência (Westgard et al, 1994). Nos Estados Unidos da América a utilização de uma norma denominada CLIA' 88 (The Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988) se propôs a estabelecer critérios para a implantação da qualidade. A maioria dos critérios regulatórios utilizados por esta norma refletem uma filosofia de controle da qualidade total, assim como melhoria contínua da qualidade (Ehrmeyer e Laessig, 1999). Com a implantação desta norma criou-se um ensaio de proficiência inter-laboratorial através do qual foi possível aferir a qualidade intra-laboratorial (Ehrmeyer e Laessig 1999).

Os limites permitidos dos resultados do ensaio de proficiência da CLIA'88 são baseados no estado da arte das características do desempenho analítico obtido através dos dados levantados dos quarenta anos do teste de proficiência do CAP (College of American Pathologists) (Ehrmeyer e Laessig, 1999). Esses limites propostos pelos resultados dos ensaios de proficiência da CLIA'88 podem ser considerados como especificação da qualidade analítica (Ehrmeyer e Laessig, 1999). Outros conceitos bem estabelecidos a respeito da especificação da qualidade analítica sustentam que a mesma deverá basear-se no que se denomina utilidade clínica (Fraser, 1999 a).

Sabe-se que os atributos do desempenho dos testes laboratoriais/equipamentos de mensuração podem ser classificados em:

- A. Atributos de praticidade: velocidade da análise, volume de amostra necessária, tipo de amostra e necessidade de profissional qualificado para a operação.
- B. Atributos de confiabilidade: precisão, exatidão, limite de detecção e intervalo de mensuração.

Propõem-se diferentes estratégias para a obtenção da especificação da qualidade analítica em concordância com cada atributo (Fraser, 1999 a). Para os atributos de praticidade as estratégias de discussão com clínicos, assim como a análise de questionários figuram entre os métodos de escolha. No entanto, para gerar especificação da qualidade para atributos de confiabilidade as estratégias deverão basear-se na utilidade clínica dos testes laboratoriais quais sejam: o monitoramento ou o diagnóstico (Fraser, 1999 a).

O cenário clínico ou a utilidade clínica dos testes laboratoriais, de fato, exercem uma grande influência na especificação da qualidade analítica, visto que, nos cenários de monitoramento, o conhecimento da imprecisão do método, assim como a melhor maneira de minimizar este efeito poderá traduzir-se em pequenos percentuais de variação adicionados ao resultado final do teste (Petersen e Horder, 1992). Já os cenários de diagnóstico onde o estabelecimento de limites de decisão é a orientação fundamental para a especificação da qualidade analítica necessária, a tendência assumida por uma mensuração (viés) é o parâmetro de maior importância (Petersen e Horder, 1992).

Considerando o cenário clínico denominado como monitoramento, como já abordado, a imprecisão tornar-se-á o parâmetro que exigirá maior rigor no controle, visando minimizar a variabilidade adicionada aos resultados de testes laboratoriais. Fraser (1999a) discutiu essa assertiva, tornando clara a relação existente entre a variabilidade adicionada a um resultado e sua correlação com a variação analítica e biológica. Observando que se tratava de uma relação de inversão várias simulações foram possíveis (Fraser, 1999a). A expressão matemática desta relação pode ser observada como:

$$V = \frac{CVA}{CVI}$$

Onde **V** é a Variabilidade (%) adicionada a um resultado, **CVA** o coeficiente de variação analítica e **CVI** o coeficiente de variação intra-individual.

Baseando-se nestes pressupostos pôde-se afirmar que um aumento na imprecisão analítica em relação à variação biológica intra-individual aumenta o percentual de variabilidade a ser adicionada ao resultado de um teste (Fraser, 1999a).

A demonstração numérica detalhada desta proposição é traduzida nas seguintes assertivas:

- Quando o $CV_A < 0,75 CV_I$, aproximadamente 25% de variabilidade é adicionado ao verdadeiro resultado do teste laboratorial; a especificação da qualidade é considerada mínima.
- Quando o $CV_A < 0,50 CV_I$, aproximadamente 12% de variabilidade é adicionado ao verdadeiro resultado do teste laboratorial; a especificação da qualidade é considerada desejável.
-

- Quando o $CV_A < 0,25 CV_I$ aproximadamente 3% de variabilidade é adicionado ao verdadeiro resultado do teste laboratorial; a especificação da qualidade é considerada ótima.

Quando uma especificação de qualidade desejável é facilmente alcançada para as metodologias habitualmente utilizadas no laboratório, preconiza-se aplicar requisitos mais rigorosos como o proposto para a especificação ótima. No entanto, quando a metodologia de mensuração existente não alcançar os padrões ótimo ou desejável, a utilização de padrões mínimos será aceitável (Fraser, 1999a).

Apesar da fundamentação conceitual encontrada na literatura, a escolha do melhor modelo para gerar a especificação da qualidade analítica é considerada ainda tarefa de difícil execução. Os princípios fundamentais a serem considerados com o objetivo de se estabelecer critérios para a especificação da qualidade, podem ser citados, quais sejam: a disponibilização das características de confiabilidade do desempenho para cada metodologia e analito; a necessidade de utilizar requisitos fortemente embasados em utilidade clínica; o embasamento em modelos de fácil entendimento e a aceitabilidade pelos grupos profissionais envolvidos nas atividades laboratoriais.

Considerando o modelo hierárquico proposto através do consenso da conferência de Stockholmo em 1999, a estratégia considerada ideal é a apontada no topo da descrição, neste caso, o estabelecimento da qualidade para situações clínicas bem definidas (Fraser, 1999b). Contudo, o que se observa na prática é a existência de um número restrito de testes laboratoriais em situações clínicas bem definidas, além do fato de que esta abordagem preconiza que a especificação da qualidade seja calculada através da análise do desempenho na tomada de decisão médica, dependendo desta forma das considerações utilizadas pelos clínicos na prática diária, o que pode dificultar a sua implantação (Fraser, 1999b).

Seguindo a hierarquia proposta, a segunda melhor estratégia para estabelecer critérios de qualidade é a que se baseia em aplicação médica geral; tendo como principais cenários clínicos o monitoramento e o diagnóstico (Fraser, 1999b). Para o monitoramento, preconiza-se que a variação analítica randômica seja mantida em

valores reduzidos para possibilitar uma significação de pequenas mudanças numéricas em resultados sucessivos (Fraser, 1999b). Como vantagens adicionais para os modelos baseados na variação biológica estão a ampla disponibilização das bases de dados para vários analitos, além da possibilidade da utilização das mesmas em localizações geográficas diversas à localização aonde os dados foram gerados (Fraser, 1999b).

- **1.5 Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)**

A AIDS é a doença causada pela infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) sendo caracterizada por uma profunda imunossupressão, com infecções oportunistas associadas, tumores malignos e degeneração do sistema nervoso central (Abbas e Lichtman, 2005). O HIV é um membro da família dos lentivírus dos retrovírus animais capazes de provocar infecções latentes em longo prazo e efeitos citopáticos em curto prazo, produzindo doenças fatais de progressão lenta. Foram identificados dois tipos estreitamente relacionados de HIV, chamados de HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 é a causa mais comum de AIDS, no entanto, o HIV-2 que difere em estrutura genômica e em termos de antigenicidade, causa uma síndrome clínica semelhante (Abbas e Lichtman, 2005).

O vírus é constituído de duas fitas idênticas de RNA inseridos dentro de um núcleo de proteínas virais e cercados por um invólucro de duas camadas de fosfolipídios originados da membrana celular hospedeira, incluindo proteínas da membrana codificadas pelo vírus. Este vírus infecta uma variedade de células do sistema imunológico, incluindo as células T que expressam CD4, macrófagos e células dendríticas; tendo se transformado em um patógeno humano muito recentemente quando comparado a outros patógenos conhecidos (Abbas e Lichtman, 2005).

A história natural da infecção não tratada pelo HIV pode ser dividida em etapas. O evento inicial é uma síndrome aguda que é acompanhada por súbita diminuição da contagem de células CD4, altos níveis de viremia e altas concentrações de RNA-HIV.

A recuperação clínica é acompanhada pela redução dos altos níveis de RNA plasmático, representando o desenvolvimento da resposta T citotóxica (CTL) (Bartlett e Gallant, 2004a). A diminuição da contagem de células CD4 ocorre por morte celular induzida. A concentração plasmática de RNA-HIV é alta durante a infecção aguda, diminuindo, então para um ponto de equilíbrio, ou “*set point*”, como resultado da soro conversão e do desenvolvimento de uma resposta imunológica. Com a continuidade da infecção, os níveis de RNA-HIV aumentam paulatinamente. A doença avançada caracteriza-se pela contagem de células CD4 menor do que 200 cel./mm³ e pelo desenvolvimento de infecções oportunistas, determinadas neoplasias, síndrome consumptiva e complicações neurológicas (Bartlett e Gallant, 2004a).

Em pacientes não tratados, a sobrevida mediana após a queda da contagem de CD4 para menos do que 200 cel./mm³ é de 3,7 anos; a contagem mediana de células CD4 no momento da primeira complicação definidora de AIDS é de 60-70 cel./mm³, e a sobrevida mediana após uma complicação definidora de AIDS é de 1,3 anos (Bartlett e Gallant, 2004a).

Inicialmente reconhecida em 1981, a AIDS teve um impacto devastador, particularmente, em indivíduos jovens e habitantes em países desenvolvidos. Estima-se, no entanto, que 42 milhões de pessoas tenham se infectado com o HIV, dos quais dois terços são habitantes da África. Doze milhões de pessoas (incluindo três milhões de crianças) morreram nos últimos vinte anos em associação com esta síndrome (Thaker e Snow, 2003).

Em 2007 o número estimado de pessoas infectadas foi 33,2 milhões (30,6 – 36,1 milhões) demonstrando uma elevação em comparação às estimativas de 2001 que evidenciaram 29 milhões de infectados (26,9 – 32,4 milhões). O Sub-Saara africano permanece a região mais afetada com estimativas de 22,5 milhões de infectados (20,9 – 24,3 milhões) (UNAIDS, 2008).

O grau de morbidade e mortalidade causadas pelo HIV e o impacto global da infecção sobre os recursos de atendimento à saúde e sobre a economia já são consideráveis e continuam crescendo. Não existe ainda imunização profilática ou cura para a AIDS, embora novas terapias estejam sendo desenvolvidas (Abbas e Lichtman, 2005).

Os quadros a seguir revelam a correlação entre as complicações e a contagem de células CD4 (quadro 2), além da definição de caso de AIDS em adolescentes e adultos

de acordo com a revisão proposta pelo Centro de controle de doenças (Centers for Disease Control - CDC) em 1993 (quadro 3), e as doenças indicadoras da definição dos casos de AIDS em adultos revista pelo CDC em 1997 (quadro 4) (Bartlett e Gallant, 2004a).

QUADRO 2 – Correlação entre as complicações e a contagem de células CD4

Contagem de células CD4*	Infecciosas	Não-infecciosas†
> 500 por mm ³	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Síndrome retroviral aguda ▪ Candidíase vaginal 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Linfadenopatia generalizada persistente (LGP) ▪ Síndrome de Guillain-Barré ▪ Miopatia ▪ Meningite asséptica
200 a 500 por mm ³	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pneumonia pneumocócica e outras pneumonias bacterianas ▪ Tuberculose pulmonar ▪ Herpes Zoster ▪ Candidíase orofaríngea ▪ Criptosporidiose autolimitada ▪ Sarcoma de Kaposi ▪ Leucoplasia pilosa oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neoplasia intra-epitelial cervical ▪ Câncer cervical ▪ Linfoma de células B ▪ Anemia ▪ Mononeuropatia múltipla ▪ Púrpura trombocitopênica idiopática ▪ Linfoma de Hodgkin ▪ Pneumonite intersticial linfocítica
< 200 por mm ³	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i> ▪ Histoplasmose e coccidioomicose disseminadas ▪ Tuberculose miliar/extrapulmonar ▪ Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Síndrome consumptiva ▪ Neuropatia periférica ▪ Demência associada ao HIV ▪ Miocardiopatia ▪ Mielopatia vacuolar ▪ Polirradiculopatia progressiva ▪ Linfoma não-Hodgkin
<100 por mm ³	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Herpes simples disseminado ▪ Toxoplasmose ▪ Criptococose ▪ Criptosporidiose crônica ▪ Microsporidiose ▪ Esofagite por <i>Candida</i> 	
< 50 por mm ³	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Doença disseminada por citomegalovirus (CMV) ▪ Doença disseminada por complexo <i>Mycobacterium avium</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Linfoma do sistema nervoso central (SNC)

*A maior parte das complicações ocorre com maior frequência nas contagens mais baixas de células CD4.

†Algumas das afecções listadas como “não-infecciosas” estão provavelmente associadas a microrganismos transmissíveis. Como exemplo, temos o linfoma (vírus Epstein-Barr [EBV]) e o câncer cervical (papilomavírus humano [HPV]) (Hanson et al, *Arch Intern Med* 1995; 155:1537).

QUADRO 3 – Definição de casos de AIDS em adolescentes e adultos: 1993

Categorias clínicas			
	A	B	C*
Categorias de células CD4	Assintomática, LGP ou infecção aguda pelo HIV	Sintomática† (exceto A e C)	Doença indicadora de AIDS (1987)
>500 cel./mm ³ (≥29%)	A1	B1	C1
200 A 499 cel./mm ³ (14% a 28%)	A2	B2	C2
<200 cel./mm ³ (<14%)	A3	B3	C3

*Todos os pacientes nas categorias A3, B3 e C1-3 são notificados como casos de AIDS, com base nas doenças indicadoras de AIDS (Quadro 4) e/ou na contagem de CD4 menor do que 200 cel./mm³.

†As afecções sintomáticas não incluídas na categoria C são: a) atribuídas à infecção pelo HIV ou indicadoras de deficiência da imunidade celular, ou b) consideradas como tendo uma evolução clínica ou tratamento complicados pela infecção pelo HIV. Exemplos de doenças B compreendem, entre outros, angiomatose bacilar, candidíase oral, candidíase vulvovaginal persistente, freqüente ou que responde mal ao tratamento; displasia cervical (moderada ou grave); carcinoma cervical *in situ*; sintomas constitucionais tais como febre (38,5° C) ou diarreia por mais de um mês; leucoplasia pilosa oral; herpes zoster com dois episódios ou em mais de um dermatomo; púrpura trombocitopênica idiopática (PTI); listeriose; doença inflamatória pélvica (DIP) (especialmente se complicada por abscesso tubo-ovariano e neuropatia periférica) (Bartlett e Gallant, 2004a).

QUADRO 4 – Doenças indicadoras na definição de casos de AIDS (adultos) – 1997*

Câncer cervical invasivo†‡- 144 (0,6%)
Candidíase de esôfago, traquéia, brônquios ou pulmão – 3.846 (16%) *
CMV exceto em fígado, baço, linfonodos; retinite – 1.638 (7%)
Coccidioidomicose extra pulmonar -1.168 (5%)
Criptosporidiose com diarreia por mais de um mês – 314 (1,3%)
Demência associada ao HIV†: incapacidade cognitiva e/ou outras disfunções que interfiram com a atividade profissional ou cotidiana – 1.196 (5%)
Herpes simples com úlcera muco cutânea por mais de um mês ou bronquite, pneumonite, esofagite – 1.250 (5%)
Histoplasmose extra pulmonar† - 208 (0,9%)
Isosporíase com diarreia por mais de um mês† - 22 (0,1%)
Leucoencefalopatia multifocal progressiva – 213 (1%)
Linfoma de Burkitt – 162 (0,7%), imunoblástico – 518 (2,3%), primário do SNC – 170 (0,7%)
<i>Mycobacterium avium</i> , disseminado – 1.124 (5%)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , pulmonar – 1.621 (7%), extra pulmonar – 491 (2%)
Pneumonia bacteriana recorrente (≥ 2 episódios em 12 meses) † ‡ - 1.347 (5%)
Pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i> – 9.145 (38%)
Sarcoma de Kaposi em pacientes abaixo de 60 anos (ou acima de 60 anos†) – 1.500 (7%)
Septicemia recorrente por <i>Salmonella</i> (não-tifóide) † - 68 (0,3%)
Síndrome consumptiva associada ao HIV† perda ponderal involuntária superior a 10% do peso e diarreia crônica (duas ou mais deposições fecais de fezes amolecidas por dia, durante 30 dias ou mais) ou fraqueza crônica e febre de origem obscura documentada ≥ 30 dias – 4.212 (18%)
Toxoplasmose de órgão interno – 1.073 (4%)

*Indica frequência como doença definidora de AIDS entre 23.527 casos notificados em adultos em 1997.

O diagnóstico de AIDS foi baseado na contagem de CD4 em outros 36.643, ou 61% do total de 60.161 casos. Os números indicam a soma dos diagnósticos presuntivo e definitivo para a doença descrita. O número entre parênteses é o percentual de todos os pacientes notificados com o diagnóstico definidor de AIDS; estes não somam 100% já que alguns pacientes têm duplo diagnóstico.

† Requer sorologia positiva para HIV.

‡ Acrescentado à revisão de definição de casos de 1993. (Bartlett e Gallant, 2004a).

As indicações de tratamento são baseadas em diretrizes, entre as quais se podem citar as Diretrizes do *Department of Health and Human Services* (DHHS), as diretrizes da *International AIDS Society* (IAS-USA), as diretrizes européias e as diretrizes da OMS (Bartlett e Gallant, 2004b). As recomendações baseiam-se na contagem de células CD4, nos sintomas e na carga viral. A contagem de CD4 é o indicador mais importante para o início do tratamento de acordo com as diretrizes e todas concordam que o tratamento é indicado para todos os pacientes com contagem de CD4 menor do que 200 células/mm³. Há controvérsias quanto ao início ou não do tratamento na faixa de CD4 entre 200 e 350 células/mm³ (Bartlett e Gallant, 2004b). O Programa Nacional de DST e Aids (PN-DST/AIDS) do Ministério da Saúde no Brasil através de uma reunião realizada em novembro de 2006 com o Comitê Assessor para Terapia Anti-Retroviral (TARV) de Adultos e Adolescentes optou por recomendar, em nosso país, para as pessoas assintomáticas com contagem de linfócitos T CD4+ entre 200 e 350 células/mm³ o início precoce da TARV objetivando evitar que a contagem de linfócitos T CD4+ se aproxime de 200 células/mm³ (Consenso Brasileiro, 2007/ 2008). Os fatores que influenciam o prognóstico são: carga viral, os níveis de CD4, a idade, a adesão do paciente ao tratamento e o uso de drogas injetáveis (Bartlett e Gallant, 2004b).

A terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART) pode reduzir a incidência de infecções oportunistas assim como modular a progressão de HIV para AIDS e de AIDS para a morte. A utilização de drogas combinadas pode promover uma supressão viral mais prolongada, que por sua vez pode limitar a emergência de resistência às drogas e promover uma terapêutica anti-retroviral mais efetiva mesmo na presença de cepas resistentes e sensíveis em um mesmo indivíduo (Thaker e Snow, 2003). A padronização recomendada é a utilização de três drogas combinadas. Essas combinações podem ser de regimes com três inibidores de transcriptase reversa nucleosídicos (NRTI), regimes baseados em inibidores de transcriptase reversa não nucleosídicos (NNRTI) com dois NRTI e um NNRTI, e regimes baseados em inibidores de proteases (Thaker e Snow, 2003). Com as evidências observadas em achados de metanálise de 53 ensaios clínicos randomizados da equivalência dos esquemas com 2 ITRN + ITRNN em relação aos esquemas com 2 ITRN + IP/r, e por vantagens potenciais no manejo anti-retroviral, no Brasil o Comitê Assessor para TARV de Adultos e Adolescentes fez a opção por sugerir esquemas com ITRN como esquema de primeira opção. Já os esquemas com IP com o reforço farmacológico do ritonavir (IP/r) foram sugeridos como alternativos para

o início de TARV em pacientes virgens de tratamento mm^3 (Consenso Brasileiro, 2007 – 2008). O objetivo principal da TARV efetiva é manter a saúde e o bem estar dos pacientes com efeitos colaterais mínimos às drogas pelo maior tempo possível (Thaker e Snow, 2003).

Questões importantes são suscitadas a respeito do início precoce ou tardio do tratamento com múltiplas drogas. O início precoce pode retardar a progressão da doença, reduzir a diversidade viral, o comprometimento imunológico e o risco de transmissão. Por outro lado, com o início tardio, poderão ser observados redução da toxicidade e do aparecimento de resistência, além de possibilitar, a reserva de opções terapêuticas e o desenvolvimento de novas drogas (Thaker e Snow, 2003).

Propostas de monitoramento da eficácia e da toxicidade do tratamento com HAART envolvem a realização de testes laboratoriais específicos como a carga viral, e a contagem de células CD4, além de uma avaliação bioquímica (uréia, creatinina, sódio, potássio, colesterol, triglicérides, aminotransferases, amilase e lipase) e hematológica freqüentes.

2. Justificativa

Em vista da presença dos diversos fatores que afetam os resultados dos testes laboratoriais, os componentes da variação destes resultados que têm impacto na decisão médica devem ser esclarecidos antes da liberação dos mesmos (Ricos et al, 2004). Uma mudança entre duas observações consecutivas maiores do que a variação estabelecida em torno dos pontos de equilíbrio individuais poderá sinalizar o início de uma complicação (Biosca et al, 1997).

Pacientes com AIDS/HIV apresentam particularidades clínicas que demandam uma abordagem terapêutica composta por múltiplas drogas, sendo estas extremamente tóxicas. Não existe possibilidade de acompanhamento clínico adequado sem a realização de testes laboratoriais seriados que permitam avaliar a cada novo momento custos e a relação riscos / benefícios.

Considerando o monitoramento da toxicidade a múltiplas drogas, a detecção de pequenas mudanças significativas em resultados sucessivos, poderá ser uma ferramenta bastante apropriada, indicando o estabelecimento de um novo ponto de equilíbrio na evolução clínica do paciente. A observação antecipada deste evento quando ainda não

existe a tradução do mesmo em sinais e sintomas clínicos, poderá tornar-se uma abordagem propedêutica eficaz com impacto no desfecho prognóstico destes pacientes.

Além das justificativas anteriormente citadas, observamos a inexistência na literatura de estudos que utilizem dados derivados da variação biológica para interpretar resultados laboratoriais consecutivos de pacientes portadores de AIDS/HIV, quer seja em tratamento ambulatorial ou em regime de Hospital-Dia.

3. Objetivo geral

Descrever a variabilidade biológica e as diferenças entre os resultados laboratoriais sucessivos dos pacientes portadores de AIDS atendidos no Hospital – Dia e no ambulatório do IPEC, com vistas à interpretação dos mesmos, comparados aos valores de referência populacionais.

3.1 Objetivos Específicos:

- 1) Calcular a diferença entre resultados laboratoriais consecutivos para os parâmetros bioquímicos e hematológicos de interesse em pacientes com AIDS/HIV.
- 2) Calcular e avaliar o Índice de Individualidade de cada analito;
- 3) Comparar a interpretação dos resultados dos exames de interesse através do método populacional com o obtido pelo RCV.

CAPÍTULO 2

ARTIGO

Varição biológica, variação analítica, e valores de referência populacionais na interpretação dos resultados laboratoriais de portadores de AIDS/HIV.

Ferreira, Viviani Barreira Marangoni¹, Passos, Sonia Regina Lambert¹ e Grinsztejn, Beatriz G².

¹Laboratório de Epidemiologia Clínica e ²Laboratório de Pesquisa Clínica em HIV Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, IPEC-FIOCRUZ.

Relação entre o artigo e os objetivos da tese

Visando avaliar o desempenho das ferramentas baseadas na variação biológica e na variação analítica na interpretação de resultados laboratoriais sucessivos de pacientes com AIDS submetidos aos mais variados esquemas terapêuticos e com variados graus de toxicidade, conduzimos um estudo seccional seriado ambidirecional em um grupo amostral que se constituiu no censo dos anos de 2006 e 2007 para pacientes do Hospital-Dia e do ambulatório do IPEC.

Variação biológica, variação analítica, e valores de referência populacionais na interpretação dos resultados laboratoriais de portadores de AIDS/HIV.

Ferreira, Viviani Barreira Marangoni¹, Passos, Sonia Regina Lambert¹ e Grinsztejn, Beatriz G².

¹Laboratório de Epidemiologia Clínica e ²Laboratório de Pesquisa Clínica em HIV
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, IPEC-FIOCRUZ (Fundação Oswaldo Cruz).

Laboratório de Epidemiologia Clínica - IPEC-FIOCRUZ (Fundação Oswaldo Cruz).

Avenida Brasil 4365 Manguinhos CEP: 21045-900

Rio de Janeiro - RJ - Brasil

Tel. 21 38659649 Fax 21 22609749

E-mail para correspondência: vivianimarangoni@gmail.com

Resumo

Introdução: Cálculos derivados da variação biológica e analítica poderiam detectar pequenas mudanças em resultados seriados dos analitos com um baixo índice de individualidade (II). **Objetivo:** Comparar as diferenças nos resultados laboratoriais seriados de pacientes com AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) /HIV (vírus da imunodeficiência humana), utilizando a variação biológica, a variação analítica, e os valores de referência populacionais. **Métodos:** Estudo seccional seriado ambidirecional de no mínimo 16 resultados laboratoriais, variáveis sócio-demográficas e clínicas de interesse. Foram descritos: a frequência dos dados sócio-demográficos e clínicos; o cálculo do valor de referência para a mudança entre os resultados (RCV – Reference change value) e do II para analitos bioquímicos e hematológicos. Os índices de alerta obtidos foram comparados pelo teste de Mann Whitney ou o teste t de Student segundo o ajuste à distribuição paramétrica. **Resultados:** A amostra constitui-se de 20 homens (76,9%); 12 brancos (46,2%), com média de idade de 37,8 anos (25 – 62 anos); todos faziam uso de medicamentos além das drogas anti-retrovirais; com CD4 médio de 335 células/mm³ (6 a 674 células/mm³) e carga viral 232.535 cópias/ml (10.544 - 845.367 cópias/ml). Para: albumina (p = 0,04), cloro (p < 0,001), creatinina (p = 0,000), fósforo (p = 0,025), fosfatase alcalina (p = 0,01) e potássio (p < 0,001), o RCV apresentou melhor desempenho em monitorar pequenas mudanças significativas entre resultados consecutivos do mesmo paciente. Para: bilirrubina total (p = 0,05), hemácias, hematócrito, hemoglobina, leucócitos, sódio (p < 0,001), e ALT (Alanina aminotransferase) (p=0,002), o valor de referência populacional demonstrou melhor desempenho. **Conclusão:** Nossos resultados evidenciaram adequado desempenho do RCV em monitorar mudanças em resultados seriados de alguns analitos utilizados no monitoramento dos metabolismos hepático e renal em pacientes com AIDS/HIV.

Palavras-chaves: Síndrome de Imunodeficiência Adquirida; Patologia Clínica; Controle de Qualidade; Técnicas e Procedimentos de Laboratório; Diagnóstico.

Introdução

Exames laboratoriais são ferramentas para triagem diagnóstica e monitoramento das doenças (1), sujeitas a variações devidas a fatores pré-analíticos, analíticos e biológicos. A variação pré-analítica antecede o processamento da amostra desde a solicitação do exame até a obtenção da mesma. A variação analítica é observada em qualquer sistema de aferição sendo considerada randômica e de distribuição gaussiana (2). Esta variação expressa um coeficiente obtido dos dados derivados do controle da qualidade estatístico, aconselhando-se que cada laboratório produza seus próprios dados para cada analito e sistema de mensuração utilizado. A variação biológica é a modificação quantitativa fisiológica dos constituintes dos fluidos corporais em torno de pontos de equilíbrio apresentando dois componentes: intra-individual e inter-individual (3).

Para gerar uma base de dados de variação biológica realizam-se coletas de amostras biológicas em indivíduos saudáveis com uma periodicidade padronizada. As amostras obtidas deverão ser processadas em equipamentos calibrados, com reagentes do mesmo lote, dosagens em replicata e na mesma corrida analítica. Esta base de dados poderá ser utilizada para pacientes com doenças crônicas em período de estabilização em diferentes localizações geográficas (4).

Os resultados de mensurações devem ser comparados a um referencial visando a sua interpretação (5) para a qual existem várias abordagens como a comparação com valores de “cut-off”, com valores de referência baseados em dados populacionais, e com resultados prévios do mesmo indivíduo (2).

O método de julgamento que considera os resultados prévios do mesmo indivíduo denomina-se valor de referência para a mudança - *Reference change value* (RCV) (6). Esta abordagem foi proposta, principalmente, para os analitos que

apresentam baixos índices de individualidade. A utilização do RCV pressupõe que mudanças consideradas significativas deverão ultrapassar a soma das variações incidentes em cada resultado (2). O conhecimento e o controle adequado dos componentes da variação observados nos resultados dos testes laboratoriais poderão facilitar a detecção das mudanças significativas que conduzam a uma tomada de decisão médica adequada (7).

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) caracterizando-se por uma profunda imunossupressão. O HIV é um membro da família dos lentivírus dos retrovírus animais infectando uma variedade de células do sistema imunológico, incluindo células T que expressam CD4, macrófagos e células dendríticas (8).

Em pacientes não tratados, a sobrevida mediana após a queda da contagem de CD4 para menos que 200 cel./mm^3 é de 3,7 anos; a contagem mediana de células CD4 no momento da primeira complicação definidora de AIDS é $60\text{-}70 \text{ cel./mm}^3$, e a sobrevida mediana após uma complicação definidora de AIDS é 1,3 anos (9). As indicações do tratamento são fundamentadas em diretrizes baseadas na contagem de células CD4, nos sintomas e na carga viral (9).

A introdução da terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART) acarretou a redução da incidência de infecções oportunistas e a modulação da progressão da infecção para a AIDS e para a morte (10). No entanto, a HAART associa-se a graus variáveis de toxicidade necessitando monitoramento clínico e laboratorial com avaliação da carga viral, células T/ CD4+, analitos bioquímicos e hematológicos.

Neste estudo analisamos as diferenças entre os resultados laboratoriais seriados de portadores de AIDS/HIV e comparamos a interpretação baseada no RCV com os valores de referência populacionais.

Material e Métodos

Estudo seccional seriado ambidirecional com dados extraídos de prontuários. Foram incluídos no estudo pacientes atendidos no IPEC: a) no Hospital Dia em 2006, em uso de ganciclovir e anfotericina B, que realizaram coletas de sangue de periodicidade semanal para o monitoramento da toxicidade relacionada a estas drogas, e, b) no ambulatório entre janeiro de 2006 e dezembro de 2007, que realizaram coletas de sangue com intervalos pré-estabelecidos (quinzenal, mensal e bimensal) para o monitoramento da toxicidade a múltiplos esquemas de drogas anti-retrovirais.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do IPEC (nº 0492006) e para coletar os dados foi elaborado um instrumento padronizado visando obter as seguintes informações:

a) Características clínicas e sócio-demográficas: sexo, idade, cor, peso, altura, contagem de células CD4 (cél/mm³), carga viral, uso de anti-retrovirais, especificação do esquema atual, uso de outras drogas não anti-retrovirais e outras infecções oportunistas no curso evolutivo da doença.

b) Variáveis pré-analíticas: data e hora da coleta, data e hora do processamento.

c) Variáveis analíticas: analitos bioquímicos (glicose, creatinina, albumina, bilirrubina total, AST (Aspartato aminotransferase), ALT (Alanina aminotransferase), fosfatase alcalina, colesterol total, triglicerídeos, sódio, potássio, cloro, fósforo); analitos hematológicos (hemácias, hemoglobina, hematócrito, leucócitos, e plaquetas) e resultados das amostras controle.

Os critérios de exclusão foram: menos de 16 coletas realizadas no período observado; falha clínica definida pelo aparecimento de infecções oportunistas no curso evolutivo da doença; falha virológica avaliada pela manutenção da carga viral em valores acima de 400 cópias/ml após 24 semanas do início da terapia anti-retroviral, e, falha imunológica definida como o não aumento da contagem das células CD4 em 25 a 50 células/mm³. Tais critérios visaram garantir a composição da amostra com pacientes em período de estabilidade da doença para que a base de dados de variação biológica disponível no site de Westgard pudesse ser utilizada (11).

As análises foram realizadas de acordo com as boas práticas laboratoriais, a fim de minimizar os efeitos da variação pré-analítica (12). Para as análises bioquímicas e hematológicas foi coletado sangue total através da punção venosa nos membros superiores utilizando sistema a vácuo. Tubos sem anticoagulante e contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) foram utilizados, respectivamente, para a obtenção de soro e sangue total. As dosagens bioquímicas foram processadas no Dimension – AR[®] (Dade BeringhTM), equipamento que utiliza princípios enzimáticos e colorimétricos para a obtenção das mensurações; os eletrólitos (sódio, potássio e cloro) foram dosados no AVL[®] (RocheTM), equipamento que utiliza a metodologia eletrodo íon seletivo (ISE); e, as avaliações hematológicas foram realizadas no XT[®] (Sysmex - RocheTM) através de citometria de fluxo fluorescente (para contagem de leucócitos, análise diferencial dos mesmos e reticulócitos), foco hidrodinâmico (para hemácias e plaquetas) e Lauril Sulfato de Sódio (SLS) para hemoglobina.

O RCV calculado através da fórmula proposta por Harris (2) foi denominado RCVI descrito como: $RCVI = (2)^{1/2} * Z_p * (CVA^2 + CVI^2)^{1/2}$; o erro α adotado foi 5% e $Z_\alpha = 1,96$; CV_A o coeficiente de variação analítica obtido através dos resultados determinações consecutivas das amostras controle utilizadas pelo laboratório do IPEC; e

CV_I o coeficiente de variação intra-individual disponibilizado na base de dados do Westgard website (11).

O RCV calculado pela abordagem de Petersen (13) foi denominado RCVII e descrito como: $RCVII = [(Z\alpha + Z\beta) \times (2)^{1/2} \times CV_I]$; $Z\alpha = 1,96$ ($\alpha = 0,05$) e $Z\beta = 1,28$ ($\beta = 0,10$).

Os RCV I e II apresentam uma relação direta com os coeficientes de variação analítica e biológica. As alterações desses coeficientes adicionam variabilidade aos resultados dos testes laboratoriais, sendo expressas por: $V = CV_A/CV_I$; onde V é a Variabilidade (%) adicionada a um resultado (14).

O índice de individualidade para cada analito foi calculado através da seguinte fórmula: $II = CV_I/CV_G$; onde II é o índice de individualidade e CV_G a variação biológica entre indivíduos (2).

As diferenças percentuais entre as dosagens consecutivas foram calculadas para cada série individual de no mínimo 16 resultados por analito a fim de compará-las aos valores do RCVI e II. Os resultados individuais foram comparados aos intervalos de referência populacionais. As comparações originaram o índice de alerta. Esse foi considerado uma variável dicotômica definida como positiva (valor 1) caso o método indicasse uma mudança ou alteração entre os dois resultados consecutivos de um mesmo indivíduo (valor percentual maior que o esperado pelos dois métodos: populacional e RCV), e negativa (valor 0) caso o método não indicasse uma alteração.

Os valores de referência populacionais utilizados foram os sugeridos pelo laboratório do IPEC, sumarizados na tabela 01.

TABELA 01

Foi elaborado um banco de dados em SPSS-Win v 11 de 26 pacientes e os respectivos “índices de alerta”. A análise estatística incluiu: a frequência e a análise descritiva dos dados sócio-demográficos e clínicos; o cálculo do RCVI, do RCVII e do índice de individualidade dos analitos hematológicos e bioquímicos, além dos índices de alerta por analito e paciente.

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi realizado para avaliar a qualidade do ajuste à distribuição normal dos índices de alerta obtidos pelos três métodos de julgamento considerando os resultados por analito e não por indivíduo. O teste de Mann Whitney ou o teste t de Student para amostras independentes foram utilizados visando comparar o desempenho dos três métodos de julgamento (RCVI, RCVII e valor de referência populacional em dois a dois) em monitorar mudanças em resultados laboratoriais sucessivos, segundo a distribuição fosse não paramétrica ou normal. O nível de significância utilizado nos testes paramétrico e não-paramétrico foi de 5%.

Resultados

Foram incluídos 11 pacientes do Hospital Dia e 15 pacientes ambulatoriais, constituindo uma amostra de 20 homens (76,9%) e seis mulheres (23,1%); 12 brancos (46,2%), três negros (11,5%) e 11 pardos (42,3%); a média de idade foi 37,8 anos (25 – 62 anos); o peso médio foi de 63,9 kg (38,0 – 83,6 kg), todos faziam uso de medicamentos além das drogas anti-retrovirais; a média da contagem de células CD4 e da carga viral no diagnóstico foi, respectivamente, 335 células/mm³ (6 a 674 células/mm³) e 232.535 cópias/ml (10.544 - 845.367 cópias/ml); não houve aparecimento de infecção oportunista no período correspondente à coleta dos dados.

As doenças pregressas mais frequentes foram: doenças sexualmente transmissíveis - 6 (23,1 %), doenças comuns da infância - 5 (19,2%), doença pulmonar obstrutiva crônica - 2 (7,7%), cirurgias - 2 (7,7%), outras doenças - 2 (7,7%), pneumonia bacteriana - 1 (3,8%), doenças digestivas que não úlcera ou gastrite - 1 (3,8%) e 27% de dados ignorados.

Treze (49,6%) pacientes apresentavam doença definidora de AIDS: retinite por Citomegalovirus - 5 (19,3%), candidíase esofageana - 2 (7,7%), micobacteriose pulmonar - (7,7%), coccidioidomicose extra pulmonar - 1 (3,8%), criptosporidiose com diarreia por mais de um mês - 1 (3,8%), histoplasmose extra pulmonar - 1 (3,8%), micobacteriose extra pulmonar - 1 (3,8%) e 7,7% dados faltantes.

Os índices de individualidade calculados para os analitos de interesse foram: ALT = 0,66, AST = 0,58, albumina = 0,74, bilirrubina total = 0,84, cloro = 0,80, colesterol = 0,40, creatinina = 0,33, glicose = 0,70, fosfatase alcalina = 0,26, fósforo = 0,90, hemácias = 0,52, hematócrito = 0,44, hemoglobina = 0,42, leucócitos = 0,50, plaquetas = 0,42, potássio = 0,86, sódio = 0,70 e triglicédeos = 0,56.

Apresentaram II inferior a 0,6: AST, colesterol, creatinina, fosfatase alcalina, hemácias, hematócrito, hemoglobina, leucócitos, plaquetas, e triglicédeos.

A distribuição intra-individual dos resultados da hemoglobina, do colesterol e da ALT dos pacientes ambulatoriais e do Hospital-Dia encontram-se nas figuras 01 e 02.

FIGURAS 01 e 02

As atribuições numéricas dos coeficientes de variação analítica calculado, desejável e mínimo; dos erros totais desejável e segundo a norma CLIA '88 e dos RCV I e II encontram-se na tabela 02. Da sua análise evidencia-se que alguns analitos com II inferior a 0,6 apresentaram o coeficiente de variação analítica maior que o desejável,

além das diferenças observadas entre o erro total permitido conforme os critérios da norma CLIA '88 e o fundamentado na variação biológica (erro total desejável).

TABELA 02

- **Índices de alerta segundo RCVI, RCVII e valor de referência populacional.**

A análise descritiva dos dados e o teste de Kolmogorov-Smirnov caracterizaram a distribuição dos índices de alerta como não paramétrica, para os três métodos de julgamento, para os seguintes analitos: albumina, ALT, cloro, colesterol, creatinina, fosfatase alcalina, fósforo, glicose, hemácias, hematócrito, hemoglobina, plaquetas, potássio, sódio, e triglicerídeos. Para: AST, bilirrubina e leucócitos a distribuição caracterizou-se como paramétrica.

- **Comparação dos métodos de julgamento**

Os resultados das comparações dos desempenhos dos métodos de julgamento em identificar mudanças significativas nos resultados laboratoriais foram sumarizados nas tabelas 03 e 04.

TABELAS 03 e 04

O desempenho do RCVI e do VREF evidenciou diferença significativa ($p \leq 0,05$) para os seguintes analitos: albumina, ALT, cloro, fósforo, hemácias, hemoglobina, hematócrito, leucócitos, potássio e sódio. O RCVI apresentou melhor desempenho para: albumina, cloro, fósforo e potássio.

Da comparação do desempenho do RCVII e do VREF diferenças significativas ($p \leq 0,05$) foram observadas para: albumina, ALT, bilirrubina total, cloro, creatinina, fosfatase alcalina, hemácias, hemoglobina, hematócrito, leucócitos e sódio. O RCVII apresentou o melhor desempenho para: albumina, cloro, creatinina e fosfatase alcalina.

Discussão

Contrariamente ao sugerido por outros autores (4), o RCV não diferiu do método populacional como alerta de alteração significativa entre dois resultados consecutivos para a maioria dos analitos estudados com baixos índices de individualidade. Porém, para alguns analitos utilizados no monitoramento das funções hepática e renal (albumina, fosfatase alcalina, cloro, creatinina, fósforo e potássio) o RCV apresentou melhor desempenho quando comparado aos valores de referência populacionais.

As pequenas amplitudes das variações intra-individuais da hemoglobina de pacientes ambulatoriais e do Hospital-dia comparadas ao intervalo de referência populacional poderiam pressupor um melhor desempenho do RCV. Entretanto, para esse analito e para hemácias, hematócrito e leucócitos caracterizados por II inferiores a 0,6 o valor de referência populacional apresentou melhor desempenho.

Os coeficientes de variação analítica encontrados para estes analitos foram maiores que os desejáveis, podendo ter interferido no desempenho do RCV, dada a sua relação direta com os coeficientes de variação analítica e biológica (4). Ao utilizar a fórmula proposta por Petersen (13) objetivamos reduzir os prováveis interferentes relacionados à imprecisão das medidas e que, portanto, interferisse na relação “ruído x sinalização” das variações observadas em resultados de testes laboratoriais (11). No entanto, a comparação do RCVII com VREF, evidenciou resultados semelhantes à comparação RCVI e VREF.

Os pacientes do Hospital Dia foram submetidos à coleta de sangue com frequência semanal, tendo em sua avaliação laboratorial apenas parâmetros hematológicos, para os quais, o valor de referência populacional apresentou melhor desempenho como método de julgamento de mudanças em resultados consecutivos.

Para estes parâmetros o desempenho observado do RCV relacionou-se tanto aos elevados coeficientes de variação analítica como aos intervalos de curto prazo praticados entre as coletas.

Winkel e colaboradores (15) observaram que variações diárias em analitos de saudáveis apresentaram a mesma magnitude da variação entre dias diferentes. No entanto, outros estudos não evidenciaram diferenças entre as estimativas de coeficientes de variação biológica quando as coletas eram realizadas em intervalos curtos (16) (17). Adicionalmente, Fraser (4) relata que os dados derivados da variação biológica estimados em intervalos curtos geram coeficientes menores que intervalos longos, originando RCV de menor amplitude. Estes poderão gerar falsas sinalizações por ocultar pequenas mudanças em resultados consecutivos.

As elevações nos coeficientes de variação analítica e biológica poderiam adicionar variabilidade aos resultados seriados de indivíduos em monitoramento, não relacionadas à presença ou ausência de doença (14), interferindo no desempenho dos métodos de julgamento considerados de eleição para os analitos com II menores do que 0,6.

O grupo amostral utilizado foi composto de pacientes expostos a diversas flutuações em seus pontos de equilíbrio homeostático, quer seja em associação à diversidade de medicamentos utilizados ou à própria evolução da doença. Este fato pode ter limitado a capacidade de predição de mudanças significativas em resultados consecutivos quando utilizados dados derivados da variação biológica.

A imprecisão analítica observada na mensuração de alguns analitos de interesse poderá estar relacionada aos parâmetros utilizados pelo laboratório para validar a sua qualidade analítica. Os laboratórios certificados pelo programa de proficiência do

Colégio Americano de Patologistas (CAP) utilizam os critérios da norma CLIA'88 que apresentam critérios de qualidade analítica que diferem dos fundamentados na variação biológica.

O RCV mostrou-se útil para o monitoramento de mudanças em resultados sucessivos desde que assegurado o controle da imprecisão e inexatidão analíticas, e a caracterização da estabilidade clínica do paciente.

Esta ferramenta traz à prática clínica a perspectiva de tornar objetivas mudanças não percebidas por outras técnicas em situações nas quais o monitoramento laboratorial é necessário para definir condutas.

Referências Bibliográficas

- [1] Plebani M. Appropriateness in programs for continuous quality improvement in clinical laboratories. *Clinica Chimica Acta* 2003; 333: 131 – 139.
- [2] Ricós C., Cava F., García-Lario J.V., et al. The reference change value: a proposal to interpret laboratory reports in serial testing based on biological variation. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64: 175 – 184.
- [3] Biosca C., Ricós C., Jiménez C.V., et al. Are equally spaced specimen collections necessary to assess biological variation? Evidence from renal transplant recipients. *Clinica Chimica Acta* 2000; 301: 79 – 85.
- [4] Fraser C.G. Biological Variation: From Principles to Practice. AACC PRESS, 2001; 1 – 27.
- [5] Petersen P.H. e Horder M. Influence of Analytical Quality on test results. *Scan J Clin Lab Invest.* 1992; Suppl. 208: 65 – 87.
- [6] Harris E.K. e Yasaka T. On the Calculation of a “Reference Change” for comparing Two Consecutive Measurements. *Clinical Chemistry.* 1983; 29/1, 25 – 30.

- [7] Magid E., Petersen P. H. e Christensen M. Monitoring – A note on the theory of reference changes. *Scan J Clin Lab Invest.* 1992; Suppl. 298: 95 – 101.
- [8] Abbas A.K., Lichtman A.H. Imunodeficiências congênitas e adquiridas. Em: *Imunologia Celular e Molecular.* Elsevier Editora Ltda. 2005; 467-491.
- [9] Bartlett J.G., Gallant J.E. Em: *Tratamento clínico da Infecção pelo HIV.* Departamento de Medicina da Johns Hopkins University Health Publishing Business Group. 2004; 1-40.
- [10] Thaker H.K., Snow M.H. HIV viral suppression in the era of antiretroviral therapy. *Postgrad Med J* 2003; 79: 36-42.
- [11] Westgard QC: Desirable specifications for total error, imprecision and bias derived from biological variation. <http://www.westgard.com/guest21.htm>. (Acessado 16/03/2006).
- [12] Ezzelle, J., Rodriguez-Chavez I.R., Darden J.M. et al. Guidelines on Good Clinical Laboratory Practice: Bridging Operations between Research and Clinical Research Laboratories. *J Pharm Biomed Anal.* 2008 January 7; 46(1): 18 – 29.
- [13] Petersen P.H. Making the Most of a Patient's Laboratory Data: Optimization of Signal-to-Noise Ratio. *Clin Biochem Rev* Vol 26 November 2005: 91 – 96.
- [14] Fraser C.G. Quality specifications in laboratory medicine – current consensus views. *Accred Qual Assur* 1999; 4: 410 – 413.
- [15] Winkel P., Statland B.E. e Bokelund H. Factors Contributing to Intra Individual Variation of Serum Constituents: 5. Short-Term Day-to-Day and Within-Hour Variation of Serum Constituents in Healthy Subjects. *Clinical Chemistry.* 1974; 20/12, 1520 – 1527.
- [16] Fraser C.G. e Williams P. Short-Term Biological Variation of Plasma Analytes in Renal Disease. *Clinical Chemistry.* 1983; 29/3, 508 – 510.

[17] Badrick T., Hawkins R.C., Wilson S.R. e Hickman P. E. Uncertainty of Measurement: What it is and What it Should Be. *Clin Biochem Rev.* 2005 (November) Vol 26: 155 – 158.

Tabela 01: Valores de Referência Populacionais utilizados no laboratório do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/Fundação Oswaldo Cruz (IPEC/Fiocruz).

Parâmetros	Valores de Referência Populacionais
Albumina	3,4 – 5,0 g/dl
ALT	30 – 65 U/l
AST	10 – 45 U/l
Bilirrubina total	0,0 – 1,0 mg/dl
Cloro	94 – 109 mEq/L
Colesterol	Até 200 mg/dl
Creatinina	0,6 – 1,3 mg/dl
Fosfatase alcalina	50 – 136 U/l
Fósforo	2,5 – 4,9 mg/dl
Glicose	70 – 110 mg/dl
Hemácias	
Homem	4.400.000 – 5.900.000/mm ³
Mulher	4.000.000 – 5.200.000/ mm ³
Hematócrito (%)	
Homem	40,0 – 54,0
Mulher	36,0 – 48,0
Hemoglobina	
Homem	13,0 – 18,0 g/dl
Mulher	12,0 – 16,0g/dl
Leucócitos	4.000 – 11.000/ mm ³
Plaquetas	150.000 – 450.000/ mm ³
Potássio	3,7 – 5,3 mEq/L
Sódio	130 – 140 mEq/L
Triglicerídeos	30 – 150 mg/dl

Legenda: AST - Aspartato aminotransferase; ALT – Alanina aminotransferase.

Tabela 02: CV_A, CV_{AD}, CV_{AM}, ETD, ET CLIA'88, RCVI e RCVII.

Parâmetros	CV _A % *	CV _{AD} %	CV _{AM} %	ETD%	ET CLIA' 88 % **	RCVI%	RCVII%
Albumina	5,63	1,60	2,33	3,9	10	17,81	14,20
Bilirrubina	12,63	12,80	19,20	31,1	20	79,11	117,28
total							
ALT	11,42	12,20	18,23	32,1	20	74,41	111,33
AST	8,99	6,00	8,93	15,2	30	41,33	54,52
Cloro	0,72	0,60	0,90	1,5	5	3,87	5,49
Colesterol	6,59	3,00	4,50	9,0	10	24,70	27,49
Creatinina	14,32	2,20	3,23	6,9	15	41,44	19,69
Fosfatase alcalina	11,99	3,20	4,80	11,7	30	37,67	29,32
Fósforo	4,64	4,30	6,38	10,2	–	26,84	38,94
Glicose	4,67	13,30	3,68	6,9	10	22,18	29,78
Hemácias	6,77	1,60	2,40	4,4	6	20,75	14,66
Hematócrito	9,74	1,40	2,10	4,1	6	28,08	12,83
Hemoglobina	6,92	1,40	2,10	4,1	7	20,70	12,83
Leucócitos	13,28	5,30	12,10	14,6	15	47,61	49,94
Plaquetas	16,55	4,60	6,83	13,4	25	52,34	41,69
Potássio	0,71	2,40	3,60	5,8	10	13,45	21,99
Sódio	0,43	0,40	0,53	0,9	7	2,28	3,21
Triglicerídeos	8,69	10,50	15,75	27,9	25	62,99	96,21

Legenda: CV_A - Coeficiente de variação analítica, CV_{AD} - Coeficiente de variação analítica desejável, CV_{AM} - Coeficiente de variação analítica mínimo, ETD – Erro total desejável, ET CLIA'88 - Erro total permitido norma CLIA'88, RCVI – Reference change value I e RCVII – Reference change value II.

Os CV_A foram obtidos através do cálculo estatístico das amostras controle comerciais utilizadas pelo laboratório do IPEC. CV_{AD}, CV_{AM} e ETD encontram-se disponíveis em Westgard website (<http://www.westgard.com/guest21.htm>). ET CLIA'88 (Ehrmeyer e Laessig, 1999). RCVI e RCVII foram obtidos através de cálculos utilizando o CV_I e o CV_A.

* CV_A > CV_{AD} em negrito.

** ET CLIA'88 > ETD em negrito.

Tabela 03: Comparação RCVI e VREF

Parâmetro *	RCVI	VREF	p valor **
Bilirrubina total	Média = 0,28	Média = 0,23	p = 0,26
Creatinina	Mediana = 0,03	Mediana = 0,00	p = 0,37
Colesterol	Mediana = 0,00	Mediana = 0,00	p = 0,63
Fosfatase alcalina	Mediana = 0,06	Mediana = 0,00	p = 0,22
Glicose	Mediana = 0,00	Mediana = 0,00	p = 0,59
AST	Média = 0,13	Média = 0,08	p = 0,31
Triglicérides	Mediana = 0,00	Mediana = 0,00	p = 0,73
Plaquetas	Mediana = 0,00	Mediana = 0,00	p = 0,52
Albumina	Mediana = 0,03	Mediana = 0,00	p = 0,04
Cloro	Mediana = 0,19	Mediana = 0,00	p < 0,001
Fósforo	Mediana = 0,06	Mediana = 0,00	p = 0,025
Potássio	Mediana = 0,07	Mediana = 0,00	p < 0,001
ALT	Mediana = 0,00	Mediana = 0,12	p = 0,002
Hemácias	Mediana = 0,00	Mediana = 0,50	p < 0,001
Hemoglobina	Mediana = 0,00	Mediana = 0,23	p < 0,001
Hematócrito	Mediana = 0,00	Mediana = 0,41	p < 0,001
Leucócitos	Média = 0,11	Média = 0,27	p = 0,003
Sódio	Mediana = 0,06	Mediana = 0,22	p = 0,002

Legenda: RCVI – Valor de referência para a mudança I (Reference Change Value), VREF – Valor de referência populacional, ALT – Alanina aminotransferase e AST – Aspartato aminotransferase.

Comparação dos desempenhos do VREF e do RCVI para identificar mudanças em resultados consecutivos (Mann Whitney e t Student).

Considerar $\alpha = 5\%$.

* Parâmetros com $II < 0,6$ em negrito.

** p valores significativos ($p \leq 0,05$) em negrito.

Tabela 04: Comparação RCVII e VREF

Parâmetro *	RCVII	VREF	p valor **
AST	Média = 0,10	Média = 0,08	p = 0,84
Colesterol	Mediana = 0,00	Mediana = 0,00	p = 0,40
Fósforo	Mediana = 0,00	Mediana = 0,00	p = 0,94
Glicose	Mediana = 0,00	Mediana = 0,00	p = 0,32
Plaquetas	Mediana = 0,06	Mediana = 0,00	p = 0,11
Potássio	Mediana = 0,00	Mediana = 0,00	p = 0,28
Triglicerídeos	Mediana = 0,00	Mediana = 0,00	p = 0,45
Albumina	Mediana = 0,03	Mediana = 0,00	p = 0,003
Cloro	Mediana = 0,06	Mediana = 0,00	p = 0,001
Creatinina	Mediana = 0,13	Mediana = 0,00	p < 0,001
Fosfatase alcalina	Mediana = 0,13	Mediana = 0,00	p = 0,01
ALT	Mediana = 0,00	Mediana = 0,12	p < 0,001
Bilirrubina total	Média = 0,19	Média = 0,29	p = 0,05
Hemácias	Mediana = 0,00	Mediana = 0,50	p < 0,001
Hemoglobina	Mediana = 0,00	Mediana = 0,23	p < 0,001
Hematócrito	Mediana = 0,00	Mediana = 0,41	p < 0,001
Leucócitos	Média = 0,09	Média = 0,27	p < 0,001
Sódio	Mediana = 0,00	Mediana = 0,22	p < 0,001

Legenda: RCVII – Valor de referência para a mudança II (Reference Change Value);
VREF – Valor de referência populacional, ALT - alanina aminotransferase e AST –
Aspartato aminotransferase.

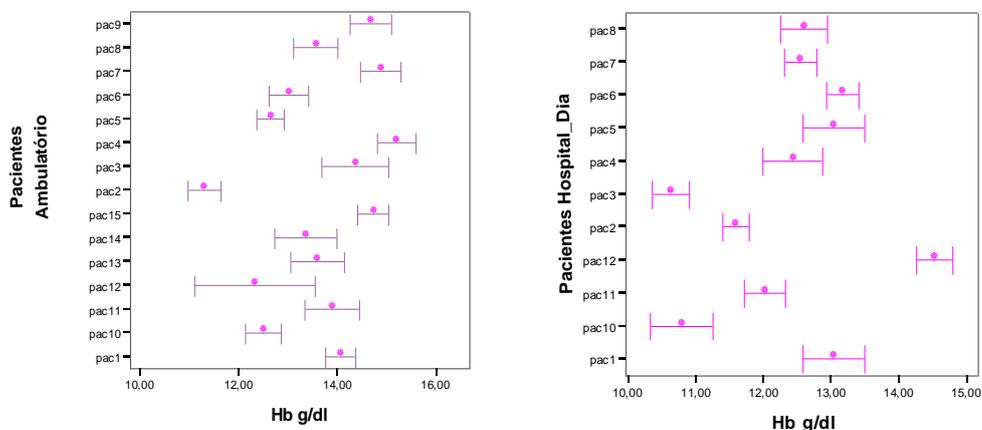
Comparação dos desempenhos do VREF e do RCVII para identificar mudanças em
resultados consecutivos (Mann Whitney e t Student).

Considerado $\alpha = 5\%$.

*Parâmetros com $II < 0,6$ em negrito.

** p valores significativos ($p \leq 0,05$) em negrito.

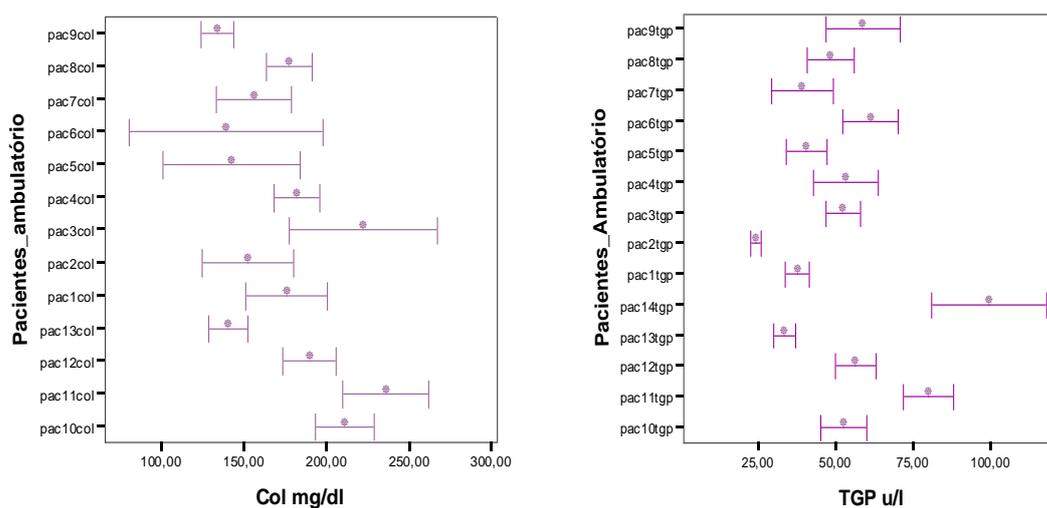
Figura 01 – Variações intra-individuais e inter-individuais na dosagem de Hemoglobina dos pacientes do Hospital - Dia e Ambulatório do IPEC



Legenda: pac – paciente; Hb – hemoglobina.

As médias e as variações intra-individuais para a hemoglobina foram calculadas no SPSS-Win v 11. Observa-se a pequena faixa ocupada por cada indivíduo quando comparado ao intervalo de referência populacional (homem - 13,0 – 18,0 g/dl e mulher 12,0 – 16,0g/dl).

Figura 02 - Variações intra-individuais e inter-individuais nas dosagens de colesterol e ALT (TGP) dos pacientes do Ambulatório do IPEC



Legenda: pac – paciente col – colesterol e ALT – Alanina aminotransferase.

As médias e as variações intra-individuais para o colesterol e a ALT (TGP) foram calculadas no SPSS-Win v 11. Quando comparados aos valores de referência populacional (colesterol até 200 mg/dl e ALT 30 – 65 U/l), a variação intra-individual não ocupa todo o intervalo.

CAPÍTULO 3

Discussão / Conclusões Gerais

Algumas contextualizações surgem considerando o cenário clínico desta pesquisa e as limitações do RCV em detectar mudanças entre resultados laboratoriais sucessivos previamente ao surgimento de evidências de complicações clínicas.

Apesar da utilização de critérios de inclusão bem estabelecidos para a seleção da amostra, os dados clínicos e laboratoriais foram obtidos de prontuários sujeitos a vieses. Não se pôde afastar, totalmente, a possibilidade de algum viés de classificação de alguns pacientes quanto à ocorrência de um período de instabilidade evolutiva, especialmente, pela periodicidade heterogênea de exames CD4 e CV disponíveis para o grupo de pacientes do Hospital Dia. Weiser e colaboradores (2008) discutiram a possibilidade de novos biomarcadores que pudessem prever uma evolução clínica desfavorável apesar de uma resposta inicial favorável à utilização de anti-retrovirais (Weiser et al, 2008).

Fraser sugeriu que a base de dados a ser utilizada para calcular o RCV em pacientes portadores de doenças crônicas, e, em período de estabilidade da doença pudesse ser a mesma proposta para indivíduos saudáveis (Fraser, 2001). Essa base de dados se encontra disponível na literatura (Ricós et al, 2004) assim como na internet (Westgard website). No entanto, em cenários de descompensação aguda, ou situações com constante modificação da homeostasia à custa de abordagens terapêuticas múltiplas e tóxicas, a variação biológica intra-individual é maior do que em indivíduos saudáveis ou pacientes crônicos estáveis (Fraser, 2001).

Ricós e colaboradores (2004) consideraram que RCVs obtidos para saudáveis não deveriam ser utilizados para doentes. Entretanto, através de uma recente revisão de várias bases de dados geradas para doentes, Ricós e colaboradores (2007) observaram que as magnitudes dos coeficientes de variação biológica gerados em situações de instabilidade clínica assemelhavam-se às dos indivíduos saudáveis. Julgaram, no entanto, que para analitos comprometidos pela doença de base a geração de uma base de dados específica é o procedimento desejável (Ricós et al, 2007).

Observa-se na literatura uma gama de trabalhos conduzidos para gerar base de dados para analitos cuja homeostasia encontra-se comprometida pela doença de base. Biosca e colaboradores (1997) calcularam uma base de dados para analitos utilizados na verificação da rejeição do transplante renal, através do estabelecimento dos pontos de equilíbrio homeostático em um estudo conduzido em tempo real. Em 2001, este mesmo grupo demonstrou a utilização do conceito do RCV no desenvolvimento de indicadores para diagnosticar descompensações subclínicas nos pacientes transplantados renais (Biosca, 2001).

Seguindo o mesmo conceito Kjeldsen e colaboradores (1997), através de um estudo da variação biológica do tempo de protrombina na vigência de terapia anticoagulante oral estabeleceram, inclusive, parâmetros de imprecisão e inexatidão. Na década de oitenta, Hölzel conduziu estudos observando a variação biológica de certos analitos em cenários clínicos específicos. Um dos estudos que teve como cenário a doença hepática crônica, observou que o sódio apresentou uma concentração sérica média não diferenciada do grupo de saudáveis, no entanto, a variação intraindividual encontrada foi quase o dobro nos doentes. Este fato sugeriu o estabelecimento de um aumento da variação randômica em torno de um determinado ponto de equilíbrio homeostático, não se observando, no entanto, o estabelecimento de um novo ponto de equilíbrio (Hölzel, 1987a). Estudando variação biológica em portadores de Diabetes Melitus insulino-dependente, Hölzel observou o estabelecimento de um novo ponto de equilíbrio para glicose (Hölzel, 1987b). Já o estudo conduzido com amostras de portadores de insuficiência renal crônica, Hölzel observou variação biológica maior nos doentes do que nos saudáveis para certos analitos; e para o sódio um novo ponto de equilíbrio com variações randômicas de baixa amplitude (Hölzel, 1987c).

Keevil e colaboradores (1998) conduziram um estudo cujo principal objetivo foi determinar o potencial da Cistatina C, proteína de baixo peso molecular produzida por todas as células nucleadas a ser utilizada como um marcador de taxa de filtração glomerular, em tornar-se um marcador da piora da função renal em comparação com os níveis séricos de creatinina, através da geração da base de dados de variação biológica (Keevil et al, 1998). Já, Browning e colaboradores (1986) propuseram-se a calcular coeficientes de variação biológica intra-individual e intra-grupo para os analitos que monitoram a função tireoidiana e acabaram por gerar requisitos de qualidade para a realização destes testes. Em estudos mais recentes outros analitos de interesse foram

investigados em relação à utilização do RCV no monitoramento terapêutico como o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o NT pro-BNP (pró hormônio N terminal do peptídeo natriurético cerebral) (Wu, 2006).

A despeito do crescente interesse de vários pesquisadores em utilizar e gerar dados em variação biológica, não se observa estudos direcionados ao grupo amostral endereçado nesta pesquisa, o que poderá recomendar estudos adicionais visando responder as questões anteriormente colocadas.

Não obstante a possibilidade de identificar mudanças não verdadeiras quando base de dados de saudáveis é utilizada para a interpretação de dados de doentes, Biosca e colaboradores (2006) acreditam que o esclarecimento do desempenho do RCV, considerando um contexto de acurácia na identificação de um desfecho clínico específico, torna esta ferramenta importante para a tomada de decisão médica. Petersen e colaboradores (2008) conduziram um estudo que propôs a utilização da razão de verossimilhança e a razão de chances como ferramentas auxiliares ao RCV visando melhorar a acurácia do último em monitorar pacientes. A conclusão deste é que com a utilização destas ferramentas foi possível ter uma estimativa da razão de chances pós-teste para uma dada diferença entre mensurações ocorrer baseando-se na razão de verossimilhança e na razão de chances pré-teste (Petersen et al, 2008).

Contextualizando a observação de que a amostra estudada pudesse estar sob a influência de um viés de seleção, e, considerando-se as assertivas de Fraser (1990) que preconiza a geração de base de dados em cenários onde padrões de qualidade analítica diferenciados necessitam ser estabelecidos, questiona-se a necessidade de gerar base de dados de variação biológica para analitos utilizados no monitoramento terapêutico de pacientes com AIDS/HIV.

A constatação do curso clínico permeado por complicações infecciosas graves remetendo a um cenário de instabilidade e a inexistência na literatura de estudos de variação biológica em pacientes com AIDS/HIV poderá recomendar a geração de uma base de dados.

Grupos de pesquisadores envolvidos na condução de ensaios clínicos para novas drogas, assim como na vigilância pós-marketing de determinados medicamentos, obtiveram dados de variação biológica gerados em situações específicas que se assemelharam aos propostos por Ricós e colaboradores em 2004 (Nomura M. et al,

2005), no entanto, esta comparação foi possível pelo fato de uma base específica ter sido gerada anteriormente.

A evidência do melhor desempenho do método de julgamento baseado em valores de referência populacionais para determinados analitos nesta pesquisa, coloca a necessidade de novas considerações, visto que apesar de tratar-se do método mais utilizado na prática clínica apresenta limitações (Winkel et al, 1992). Ceriotti (2007) descreveu importantes requisitos que deveriam ser contemplados quando um intervalo de referência comum é proposto para julgar mudanças em resultados laboratoriais. A constatação de uma observação feita em 1960 por Schneider estabelecendo o seguinte conceito: “A prática da medicina é baseada fundamentalmente em comparações” e a transposição para a atualidade faz-nos crer que esta assunção permanece atual. No entanto, a decisão pela continuidade da utilização de uma ferramenta com comprovada limitação poderá remeter-nos a duas possibilidades: ou encontramos novas ferramentas ou criamos critérios que façam das velhas ferramentas novas (Ceriotti, 2007).

Como bem abordado por Ceriotti, o que parece conceitualmente simples traz abordagens práticas quase inviáveis. A começar pelo recrutamento dos indivíduos que serão considerados como referência, visto que a representatividade populacional que se deseja implica na utilização de recursos como os estudos multicêntricos. Este recrutamento deverá estar de acordo com critérios estabelecidos tanto pelo IFCC (Federação Internacional de Química Clínica e Medicina Laboratorial) como pelo CLSI (Instituto de padronização clínica e laboratorial). No que se refere à fase analítica, é dada relevância à necessidade da utilização de sistemas de mensuração de referência, aceitando-se, no entanto, que metodologias com comprovada rastreabilidade aos padrões de referência poderão ser utilizadas (Ceriotti, 2007). A constatação final é que o método de julgamento ainda utilizado em larga escala na prática atual demanda uma padronização não praticada.

Curiosamente, de acordo com os resultados encontrados, os analitos eleitos ao julgamento preferencial pelos valores de referência populacional (Bilirrubina total, hemácias, hematócrito, hemoglobina, leucócitos, sódio e ALT) estão entre os analitos que demandam controle analítico rigoroso e específico.

Apesar do desempenho do RCV para o colesterol não ter diferido do desempenho do valor de referência populacional são necessárias considerações referentes à monitorização deste analito em pacientes com AIDS/HIV. As alterações nos

níveis séricos do colesterol têm implicações clínicas importantes, visto ser considerado como um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O interesse em monitorar este analito surgiu da observação da relação entre a terapia com HAART e o desenvolvimento de aterosclerose prematura e doença coronariana (Bartlett, 2004). A HAART composta por IP (inibidores de protease) promove um aumento nos níveis séricos de triglicerídeos, colesterol e LDL (lipoproteína de baixa densidade), sendo as alterações mais pronunciadas observadas em associação a utilização de ritonavir (Bartlett, 2004). Em 1985, foi criado um programa educacional conhecido como NCEP (The National Cholesterol Education Program) que visava reduzir a prevalência de níveis de colesterol elevados nos Estados Unidos (Schechtman e Sasse, 1993). Este programa possui um grupo de trabalho de padronização de dosagens laboratoriais que estabelece requisitos de qualidade para as determinações dos lipídeos (Schechtman e Sasse, 1993).

Sabe-se que as variações observadas nos resultados das dosagens dos lipídeos podem ser divididas em analítica e intra-individual. Na tentativa de reduzir a variação intra-individual preconiza-se a adoção de dieta e jejum prévios a coleta, e, no intuito de reduzir o componente analítico é desejável que se utilize como parâmetro mais adequado um coeficiente de variação analítica menor do que 3% (Schechtman e Sasse, 1993). Depreende-se dessas assertivas que a imprecisão a que se expôs esse analito, nos nossos resultados, possa ter justificado o desvantajoso desempenho do RCV no julgamento de mudanças sutis nos resultados seriados de um mesmo indivíduo.

Considerações adicionais para os resultados encontrados para os analitos hematológicos tornam-se necessárias, visto que, a discussão já pautada na imprecisão e na utilização dos coeficientes gerados em longo prazo para calcular referência de mudança em resultados obtidos em curto prazo, pode não ter conseguido dimensionar outros fatores relevantes.

No grupo de pacientes do Hospital-Dia pudemos observar, com frequência, um equilíbrio homeostático tendendo para níveis mais baixos dos parâmetros hematológicos, sendo que, em sua maioria, esses níveis mais baixos já estavam estabelecidos como um padrão. Nesta situação em especial, o RCV não foi capaz de sinalizar o estabelecimento deste padrão, visto que ele já existia. Malcovati e colaboradores (2003) observaram este fato ao utilizar modelos matemáticos para construir valores de referência intra-individuais para parâmetros hematológicos em uma

população de atletas praticantes de esportes de resistência. Estes consideraram como crítico para a construção de tais valores de referência o reconhecimento do padrão específico de cada indivíduo. A observação de uma elevada prevalência de anemia nos pacientes com AIDS/HIV (Mlisana et al, 2008), talvez recomendasse a geração de uma base de dados específica, na tentativa de melhorar a acurácia do RCV, no reconhecimento das mudanças sutis nos resultados dos parâmetros hematológicos consecutivos. Alternativa para esta abordagem seria o estabelecimento de valores de referência intra-individuais de acordo com o padrão de equilíbrio homeostático do mesmo (Malcovati et al, 2003).

Buttarelo (2004) ao abordar aspectos a serem considerados no controle da qualidade analítica em hematologia coloca que, especialmente, quando estamos avaliando parâmetros de imprecisão para a contagem de células, não basta conhecê-la para contagens normais, visto que se correlacionam inversamente. Ou seja, quanto menor a contagem de células maior a imprecisão. Considerando-se a elevada prevalência de anemia nos pacientes com AIDS, o conhecimento do desempenho analítico e a especificação do desempenho desejável para os parâmetros hematológicos deverão abranger todo o intervalo de interesse para a clínica. Malcovati e colaboradores (2003) também concordam que a variação analítica representa o ponto fundamental de controle para a utilização do RCV em avaliações hematológicas.

Para discutir o desempenho do RCV observado para ALT devemos recordar a importância do monitoramento desta enzima em pacientes com AIDS. Curiosamente, acreditava-se que as alterações na atividade sérica de várias enzimas, inclusive, as transaminases poderiam ser utilizadas como marcadores de progressão da doença (Huang et al 1988). Entretanto, investigações recentes avaliando a prevalência das alterações na atividade das enzimas hepáticas em pacientes com AIDS demonstram que as mesmas podem não estar associadas à comorbidades, além de serem de interesse no monitoramento da toxicidade a anti-retrovirais (Sterling et al, 2007).

O resultado do desempenho do RCV observado para a bilirrubina total justifica-se pelo fato deste analito apresentar um elevado coeficiente de variação intra-individual acarretando em um maior RCV. No entanto, por ser uma característica deste analito, intervenções que visam minimizar este fenômeno são limitadas (Fraser, 2001).

Extremamente curioso é o resultado encontrado para o desempenho do RCV no monitoramento de mudanças nos resultados do sódio, visto ser um analito com controle

homeostático rigoroso devido às implicações fisiopatológicas dos seus distúrbios (Hölzel, 1987 a e c). Para este analito a geração de um coeficiente de variação intra-individual e intra-grupo poderá demonstrar se novos níveis de equilíbrio são estabelecidos ou se magnitudes diferenciadas de variação tornam-se uma regra.

Lott (1999) discorda de Fraser quando expõe que os critérios da especificação analítica proposto por parâmetros baseados na variação biológica para alguns analitos, incluindo as enzimas hepáticas, são extremamente rigorosos e quase inviáveis para a prática clínica diária. Dessa assertiva podemos inferir que a utilização do RCV no julgamento de mudanças em resultados seriados de analitos cuja imprecisão analítica é considerada de difícil controle poderá de fato não ser viável. Vem tornando-se prática na indústria de produtos médicos para diagnóstico “*in vitro*” a necessidade do estabelecimento da especificação da qualidade analítica para os projetos dos novos produtos visando satisfazer as exigências dos clientes, neste caso, os laboratórios clínicos (Powers e Greenberg, 1999). Para alcançar este objetivo o controle do projeto inicia e termina pautado nas necessidades dos clientes. Esta perspectiva enriquece a contextualização feita por Lott que expõe a dificuldade de se alcançar certos requisitos analíticos para determinadas mensurações e expõe o quão dinâmica deve ser essa relação que em última análise envolve necessidades surgidas no cenário clínico que é repassada aos laboratórios, que por sua vez, endereçam aos fabricantes (Powers e Greenberg, 1999).

Heuck e Nageh (1999), no entanto, discutem que mesmo quando diretrizes obrigam os fabricantes de produtos médicos para diagnóstico “*in vitro*” a estabelecer sistemas de qualidade para a produção de reagentes e equipamentos, comprovados através de uma declaração de conformidade, ainda assim, não existe uma garantia de que o produto possa satisfazer necessidades de saúde e requisitos médicos.

Conclusões

- Os valores de referência populacionais apresentaram melhor desempenho do que o RCV em monitorar mudanças em resultados sucessivos para a maioria dos analitos estudados nesta pesquisa com baixos índices de individualidade.

- O RCV foi vantajoso em monitorar alguns analitos (albumina, cloro, fósforo, potássio, creatinina e fosfatase alcalina) que traduzem alterações nos metabolismos hepático e renal em pacientes com AIDS/HIV.

Recomendações

- Um estudo de RCV para monitorar mudanças sutis em resultados consecutivos para os analitos com baixos índices de individualidade em pacientes com perfis conhecidos de instabilidade poderá recomendar a geração de uma base de dados de variação biológica.
- A utilização do RCV deverá pressupor o conhecimento do desempenho analítico para cada analito de interesse, assim como, uma avaliação dos parâmetros a serem utilizados para validar a qualidade analítica de cada metodologia empregando preferencialmente dados da variação biológica em complemento a norma CLIA'88.
- É desejável que para os analitos em que o desempenho do RCV como método de julgamento de mudanças foi favorável, os clínicos o utilizem para monitorar variações nos resultados seriados em pacientes com AIDS/HIV.

Referências Bibliográficas

Abbas A.K., Lichtman A.H. Imunodeficiências congênitas e adquiridas. Em: *Imunologia Celular e Molecular*. Elsevier Editora Ltda. 2005; 467-491.

Badrick T., Hawkins R.C., Wilson S.R. e Hickman P. E. Uncertainty of Measurement: What it is and What it Should Be. *Clin Biochem Rev*. 2005 (November) Vol 26: 155 – 158.

Bartlett J.G., Gallant J.E. Em: Tratamento clínico da Infecção pelo HIV. Departamento de Medicina da Johns Hopkins University Health Publishing Business Group. 2004a; 1-40.

Bartlett J.G., Gallant J.E. Em: Tratamento clínico da Infecção pelo HIV. Departamento de Medicina da Johns Hopkins University Health Publishing Business Group. 2004b; 51-125.

Biosca C., Ricós C., Jiménez C.V., Lauzurica R. e Galimany R. Model for Establishing Biological Variation in Nonhealthy Situations: Renal Posttransplantation Data. *Clinical Chemistry* 1997; 43: 2206-2208.

Biosca C., Ricós C., Jiménez C.V., Lauzurica R., Galimany R. Are equally spaced specimen collections necessary to assess biological variation? Evidence from renal transplant recipients. *Clinica Chimica Acta* 2000; 301: 79 – 85.

Biosca C., Ricós C., Lauzurica R., Galimany R. e Petersen P.H. Reference Change Value Concept Combining Two Delta Values to Predict Crises in Renal Post transplantation. *Clinical Chemistry* 2001; 40/12: 2146-2148.

Biosca C., Ricós C., Lauzurica R., Galimany R. e Petersen P.H. Biological variation at long-term renal post-transplantation. *Clinica Chimica Acta* 2006; 368: 188 – 191.

Browning M.C.K., Fod R.P., Callaghan S.J. e Fraser C.G. Intra- and Interindividual Biological Variation of Five Analytes Used in Assessing Thyroid

Function: Implications for Necessary Standards of Performance and the Interpretation of Results. *Clinical Chemistry* 1986; 32/6: 962-966.

Bridgen M.L. e Heathcote J.C. Problems in interpreting laboratory tests. *Postgraduate Medicine* 2000; Vol. 107, nº 7: 1-10.

Buttarelo M. Quality specification in haematology: the automated blood cell count. *Clinica Chimica Acta* 2004; 346: 45 – 54.

Cerioti F. Prerequisites for Use of Common Reference Intervals. *Clin Biochem Rev.* Vol 28 August 2007: 115 – 121.

Consenso Brasileiro 2007/2008. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV 2007/2008 [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2008. [Citado 2008 Outubro 2]. 229 p. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7B5A64A4C2-3D59-4D9D-B7438872546F5A50%7D/Consenso%202008%20vers%20E3o%206.pdf>

Dybkaer R. Setting quality specifications for the future with newer approaches to defining uncertainty in laboratory. *Scan J Clin Lab Invest.* 1999; 59: 579 - 584.

Ehrmeyer, S.S. e Laessig, R.H. Effect of legislation CLIA '88) on setting quality specifications for US laboratories. *Scan J Clin Lab Invest.* 1999; 59: 563 - 568.

Fraser C. G., Petersen P.H. e Larsen M.L. Setting Analytical Goals for Random Analytical Error in Specific Clinical Monitoring Situations. *Clinical Chemistry*. 1990; 36/9, 1624 – 1628.

Fraser C.G. Quality specifications in laboratory medicine – current consensus views. *Accred Qual Assur* 1999 a; 4: 410 – 413.

Fraser C.G. General strategies to set quality specifications for reliability performance characteristics. *Scan j Clin Lab Invest*. 1999 b; 59: 487 - 490.

Fraser C.G, Kallner A., Kenny D. e Petersen P.H. Introduction: Strategies to set global quality specification in laboratory medicine. *Scan j Clin Lab Invest*. 1999; 59: 477 - 478.

Fraser C.G. Biological Variation: From Principles to Practice. AACC PRESS, 2001; 1 – 27.

Goldschmidt H.M.J. Postanalytical factors and their influence on analytical quality specifications. *Scan J Clin Lab Invest*. 1999; 59: 551 - 554.

Hanson D. L., Chu S. Y., Farizo K. M. e Ward J. W. Distribution of CD4+ T lymphocytes at diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-defining and other human immunodeficiency virus-related illnesses. The Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1537 -1542.

Harris E.K. e Yasaka T. On the Calculation of a “Reference Change” for Comparing Two Consecutive Measurements. *Clinical Chemistry*. 1983; 29/1, 25 – 30.

Heuck C. e El Nageh M. Quality specifications of clinical laboratory procedures: developing country needs. *Scan J Clin Lab Invest*. 1999; 59: 559 - 562.

Hölzel W.G.E. Intra-Individual Variation of Analytes in Serum from Patients with Chronic Liver Diseases. *Clinical Chemistry*. 1987a; 33(7): 1133-1136.

Hölzel W.G.E. Intra-Individual Variation of Analytes in Serum from Patients with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Clinical Chemistry*. 1987b; 33(1): 57-61.

Hölzel W.G.E. Intra-Individual Variation of Some Analytes in Serum from Patients with Chronic Renal Failure. *Clinical Chemistry*. 1987c; 33(5): 670-673.

Huang C.M., Ruddel M. e Elm R.J. Enzyme Abnormalities of Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clinical Chemistry*. 1988; 34(12): 2574-2576.

Kallner A. Quality specifications based on the uncertainty of measurement. . *Scan J Clin Lab Invest*. 1999; 59: 513 - 516.

Keevil B. G., Kilpatrick E. S., Nichols S. P., Maylor P. W. Biological Variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clinical Chemistry*. 1998; 44(7): 1535-1539.

Kenny D., Fraser C. G., Petersen P.H. e Kallner A. Consensus agreement. *Scan J Clin Lab Invest*. 1999; 59: 585.

Kjeldsen J., Lassen J.F., Petersen P.H. e Brandslund I. Biological variation of International Normalized Ratio for prothrombin times, and consequences in monitoring oral anticoagulant therapy: computer simulation of serial measurements whit goal-setting for analytical quality. *Clinical Chemistry*. 1997; 43(11): 2175- 2182.

Lacher D.A., Hughes J.P., Carroll M.D. Estimate of Biological Variation Of Laboratory Analytes Based on the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Clinical Chemistry*. 2005; 51(2): 450- 452.

López Mario. A arte clínica nas decisões diagnósticas. Em: O processo diagnóstico nas decisões clínicas. Ciência – Arte – Ética. Livraria e Editora Revinter Ltda. 2001a; 3-5.

López Mario. A ciência clínica nas decisões diagnósticas. Em: O processo diagnóstico nas decisões clínicas. Ciência – Arte – Ética. Livraria e Editora Revinter Ltda. 2001b; 7-24.

López Mario. O diagnóstico como produto. Em: O processo diagnóstico nas decisões clínicas. Ciência – Arte – Ética. Livraria e Editora Revinter Ltda. 2001c; 187-188.

López Mario. O diagnóstico como produto. Em: O processo diagnóstico nas decisões clínicas. Ciência – Arte – Ética. Livraria e Editora Revinter Ltda. 2001 d; 331-346.

Lott J.A. Setting process control limits for enzymes tests in serum. *Scand J Clin Lab Invest* .1999; 59: 527 - 530.

Magid E., Petersen P.H. e Christensen M. Monitoring: A note on the theory of reference changes. *Scand J Clin Lab Invest* .1992; Suppl 208: 95 - 101.

Malcovati L., Pascutto C. e Cazzola M. Hematologic passport for athletes competing in endurance sports: a feasibility study. *Haematologica/Journal of Hematology*. Vol. 88 (05): May 2003: 570-581.

McQueen M. Evidence-based medicine: its application to laboratory medicine. *Therapy Drug Monit* 2000; 22: 1 – 9.

Mlisana K., Auld S.C., Grobler A., Loggarenberg F., Williamson C., Iriogbe I., Sobieszczyk M. E. e Karim S.S.A. Anemia in Acute HIV – 1 Subtype C infection. *Plos ONE* . February 2008: Vol 3 Issue 2 e 1626: 1-5.

NCCLS – A Quality System Model for Health Care; Approved Guideline - NCCLS Document GP 26-A (ISBN 1-56238-387-6). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania, 19087 - 1898 USA, 1999b.

NCCLS. Statistical Quality Control for Quantitative Measurements: Principles and Definitions; Approves Guideline-Second Edition. NCCLS Document C24-A2 (ISBN 1-56238-371-X). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania, 19087 USA, 1999b.

Nomura M, Hata T, Naitoh S, Kuwano H, Moriyama K, Fukuoka M, Kudo M, Tohda Y. Studies on the variation in clinical laboratory data and safety evaluation of pharmaceuticals. *Yakugaku Zasshi*.2005 Dec; 125(12):997-1004.

Petersen P.H. e Horder, M. Influence of analytical quality on test results. *Scand J Clin Lab Invest* 1992; Suppl 208: 65 - 87.

Petersen P.H. Making the Most of a Patient's Laboratory Data: Optimization of Signal-to-Noise Ratio. *Clin Biochem Rev* Vol 26 November 2005: 91 – 96.

Petersen P.H., Sandberg S., Iglesias N., Sölétormos G., Aarsand A.K., Brandslund I. e Jorgensen L.G. ‘ Likelihood-ratio’ and ‘odds’ applied to monitoring of patients as a supplement to ‘reference change value’(RCV). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2008; 46(2): 157 -164.

Plebani Mario. Appropriateness in programs for continuous quality improvement in clinical laboratories. *Clinica Chimica Acta* 2003; 333: 131 – 139.

Price C.P. Evidence-based Laboratory Medicine: Supporting Decision-Making. *Clinical Chemistry*. 2000; 46(8): 1041-1050.

Powers D.M. e Greenberg N. Development and use of analytical quality specifications in the in vitro diagnostics medical device industry. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 539 – 544.

Ricós C., Cava F., García-Lario J.V., Hernández A., Iglesias N., Jiménez C.V., Minchinela J., Perich C., Simon M., Domenech M.V., Alvarez V. The reference change value: a proposal to interpret laboratory reports in serial testing based on biological variation. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64: 175 – 184.

Ricós C, Iglesias N, García-Lario JV, Simón M, Cava F, Hernández A, Perich C, Minchinela J, Alvarez V, Doménech MV, Jiménez CV, Biosca C, Tena R. Within-subject biological variation in disease: collated data and clinical consequences. *Ann Clin Biochem.* 2007 Jul;44(Pt 4):343-52.

Schechtman G. e Sasse E. Variability of Lipid Measurements: Relevance for the Clinician. *Clinical Chemistry* 1993: 39/7: 1495 –1503.

Sterling RK, Chiu S, Snider K, Nixon D. The Prevalence and Risk Factors for Abnormal Liver Enzymes in HIV-Positive Patients without Hepatitis B or C Coinfections. *Dig Dis Sci.* 2007 Oct 16 .

Thaker H.K., Snow M.H. HIV viral suppression in the era of antiretroviral therapy. *Postgrad Med J* 2003; 79: 36-42.

Thienpont L. M. Quality specifications for reference methods. *Scan J Clin Lab Invest.* 1999; 59: 535 - 538.

Tonks D.B. A study on the accuracy and precision of clinical chemistry determinations in 170 Canadian laboratories. *Clinical Chemistry* 1969: 9: 217 – 233.

UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) [Internet]. 2008 Report on the global AIDS epidemic. Status of the global HIV epidemic. [citado 2008, Outubro 2].34p. Disponível em http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2008/jc1510_2008_global_report_pp29_62_en.pdf

Weiser B, Philpott S, Klimkaitd T, Burgera H, Kitchen C, Burgissere P, Gorgievski M, Perrin L, Piffaretti J C, Ledergerber B e Coorte de Estudo de HIV Suíço. HIV-1 coreceptor usage and CXCR4-specific viral load predict clinical disease progression during combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2008, Vol 22 No 4: 469 – 479.

Westgard J.O. e Groth T. Power Functions for Statistical Control Rules. *Clinical Chemistry* 25/6, 863 – 869 (1979).

Westgard J. O., Seehafer J.J. e Barry P.L. European specification for imprecision and inaccuracy compared with operating specifications that assure the quality required by US CLIA proficiency – testing criteria. *Clinical Chemistry* 40/7, 1228 – 1232 (1994).

Westgard J.O. The need for a system of quality standards for modern quality management. *Scan J Clin Lab Invest.* 1999; 59: 483 - 486.

Westgard J.O. e Darcy T. The truth about quality: medical usefulness and analytical reliability of laboratory tests. *Clinica Chimica Acta* 346(2004) 3 - 11.

Westgard website: Biological variation & desirable quality specifications. The 2001 update. <http://www.westgard.com/guest21.htm>. (Acessado em 16/03/2006).

Winkel P., Lundbye-Christensen S. e Christensen M. Analysis of serial measurements in clinical practice. *Scan J Clin Lab Invest.* 1992; Suppl. 208: 105 - 121.

Woo J e Henry JB. Quality management. Em: Henry JB, ed. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996:125- 136.

Wu A.H. Serial testing of B-type natriuretic peptide and NTpro-BNP for monitoring therapy of heart failure: the role of biologic variation in the interpretation of results. *American Heart Journal*. 2006 Nov; 152 (5): 828 -34.

Anexo 01 – Termo de Compromisso e Responsabilidade**Termo de Compromisso e Responsabilidade**

Eu, Viviani Barreira Marangoni Ferreira, coordenadora do projeto de pesquisa intitulado “Variação biológica e diferença crítica de resultados laboratoriais sucessivos de pacientes portadores da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) /HIV atendidos no Hospital Dia e no ambulatório do IPEC“, comprometo a manter a confidencialidade assim como a privacidade dos participantes do projeto.

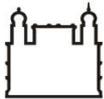
A identidade dos participantes, assim como os resultados obtidos com este projeto, serão mantidos em um banco de dados sob a minha responsabilidade.

Os resultados obtidos com esta pesquisa serão divulgados em comunicações científicas mantendo o anonimato dos participantes e o material utilizado não será empregado em outras pesquisas, a não ser quando abertos novos protocolos.

Rio de Janeiro,

Anexo 02 Formulário para coleta de dados

2293265391



FIOCRUZ

Varição biológica e diferença crítica de resultados laboratoriais seriados de pacientes portadores de AIDS / HIV atendidos no Hospital Dia e no ambulatório do IPEC



Núcleo de Origem

Hospital Dia Ambulatório

Número do Prontuário

Data

Resp:

 / /

Nome:

Data de Nascimento:

 / /

Idade:

Sexo:

 M

 F

Cor:

Branca

Outra

Negra

SI

Parda

Peso (em Kg)

 ,

Altura (em cm)

História Patológica Progressa

- 01-Alergia
- 02-Câncer
- 03-Doença Cardíaca
- 04-Hipertensão arterial sistêmica
- 05-Diabetes Mellitus
- 06-Hepatites
- 07-Outra doença hepática
- 08-Outra doença digestiva / Úlcera
- 09-DST
- 10-DPOC
- 11-Hanseníase

- 12-Doença Renal
- 13-Silicose
- 14-Cirurgia
- 15-Artrite / Gota
- 16-Leucemia / Linfoma
- 17-Doenças Neurológicas
- 18-Terapia com imunossupressores
- 19-Doença que interferem na absorção intestinal
- 20-Colagenose
- 21-Outros (especifique)
- 99-SI

Uso regular de medicamentos que não ARV ?

Sim Não

Medicamento

Data Inicial

 / /

Data Final

 / /

Medicamento

Data Inicial

 / /

Data Final

 / /

Medicamento

Data Inicial

 / /

Data Final

 / /

0970265391

Laboratório

Número do Prontuário

--	--	--	--	--	--

Data coleta

--	--	--	--	--	--

Hora da coleta

--	--	--	--

Hora do exame

--	--	--	--

Uréia
(mg/dl) Normal Patológico

--	--	--	--	--	--

Glicose
(mg/dl) Normal Patológico

--	--	--	--	--	--

Creatinina
(mg/dl) Normal Patológico

--	--	--	--	--	--

Ácido Úrico
 Normal Patológico

--	--	--	--	--	--

Proteínas
(g/dl) Normal Patológico

--	--	--	--	--	--

Albumina
(g/dl) Normal Patológico

--	--	--	--	--	--

Colesterol
Total Normal Patológico

--	--	--	--	--	--

Triglicérides
(mg/dl) Normal Patológico

--	--	--	--	--	--

LDH
(U/l) Normal Patológico

--	--	--	--	--	--

Cap. Fix. Ferro
(g/dl) Normal Patológico

--	--	--	--	--	--

Ferro Sérico Normal Patológico

--	--	--	--	--	--

Bilirrubina
Direta Normal Patológico

--	--	--	--	--	--

Bilirrubina
Total Normal Patológico

--	--	--	--	--	--

TGO
U/I Normal Patológico

--	--	--	--	--	--

TGP
U/I Normal Patológico

--	--	--	--	--	--

Fost. Alcalina
U/I Normal Patológico

--	--	--	--	--	--

Gama
GT U/I Normal Patológico

--	--	--	--	--	--

LDL
Colesterol Normal Patológico

--	--	--	--	--	--

HDL
Colesterol Normal Patológico

--	--	--	--	--	--

Amilase Normal Patológico

--	--	--	--	--	--

Lipase Normal Patológico

--	--	--	--	--	--

0197265392

Número do Prontuário

--	--	--	--	--	--	--	--

Hemácias mm ³ x 10 ³	Normal	Alto	Baixo
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Hemoglobina g%	Normal	Alto	Baixo
<input type="text"/> <input type="text"/> ,			
Hematócrito g%	Normal	Alto	Baixo
<input type="text"/> <input type="text"/> ,			
Leucócitos mm ³ x 10 ³	Normal	Alto	Baixo
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Plaquetas mm ³ x 10 ³	Normal	Alto	Baixo
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
TAP Tempo	Normal	Alto	Baixo
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
TAP % atividade	Normal	Alto	Baixo
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Eosinófilos	Normal	Alto	Baixo
<input type="text"/> %	<input type="text"/> %	<input type="text"/> %	<input type="text"/> %
Segmentados	Normal	Alto	Baixo
<input type="text"/> %	<input type="text"/> %	<input type="text"/> %	<input type="text"/> %
Bastonetes	Normal	Alto	Baixo
<input type="text"/> %	<input type="text"/> %	<input type="text"/> %	<input type="text"/> %
Linfócitos	Normal	Alto	Baixo
<input type="text"/> %	<input type="text"/> %	<input type="text"/> %	<input type="text"/> %
Monócitos	Normal	Alto	Baixo
<input type="text"/> %	<input type="text"/> %	<input type="text"/> %	<input type="text"/> %

CD4	CD8	Log CV	
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> ,	
CD4 %	CD8 %	CV detectada?	CV
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 1-Sim	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
		<input type="checkbox"/> 2-Não	

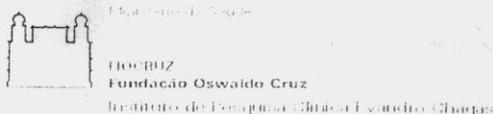
Sorologia

Data	Resultado:
<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo
Tipo de Exame	Resultados
<input type="text"/> <input type="text"/> 01-VDRL 06-PCM	<input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
02-Hepatite A 07-Aspergillus	Outros:
03-Hepatite B 08-TPHA	<input type="text"/>
04-Hepatite C 09-Toxoplasmose	
05-Histoplasmose 10-Criptococcus	
11-Outros	

Anexo 03 Planilhas em Excell_ Paciente Ambulatorial

nº coleta	creatinina	Diferença%	RCV%	VREF	Índice de Alerta	nº coleta	albumina	Diferença%	RCV%	VREF	Índice de Alerta
1	0,8		41,44%	0,6 - 1,3 mg/dl		1	3,6		17,81%	3,4 - 5 g/dl	
2	1,6	100,00%			VREF = 0,055	2	3,8	5,56%			VREF = 0,000
3	1,1	31,25%			RCVI = 0,059	3	4	5,26%			RCVI = 0,000
4	0,9	18,18%	RCV II		RCVII = 0,353	4	3,9	2,50%	RCV II		RCVII = 0,077
5	0,9	0,00%	19,69%			5	3,9	0,00%	14,20%		
6	1	11,11%				6	3,9	0,00%			
7	1,2	20,00%				7	3,4	12,82%			
8	0,8	33,33%				8	4	17,65%			
9	1,1	37,50%				9	3,9	2,50%			
10	0,9	18,18%				10	3,7	5,13%			
11	0,9	0,00%				11	4	8,11%			
12	0,9	0,00%				12	4	0,00%			
13	1	11,11%				13	3,8	5,00%			
14	0,9	10%				14	4,1	7,89%			
15	0,9	0,00%				15	3,8	7,32%			
16	0,9	0,00%				16	4	5,26%			
17	0,9	0,00%				17	3,9	2,50%			
18	0,7	22,22%				18	3,7	5,13%			
nº coleta	bt	Diferença%	RCV%	VREF	Índice de Alerta	nº coleta	Cl	Diferença%	RCV%	VREF	Índice de Alerta
1	0,3		79,11%	0 - 1 mg/dl		1	98		3,87%	94 - 109 mEq/L	
2	0,6	100,00%			VREF = 0,000	2	101	3,06%			VREF = 0,000
3	0,13	78,33%	RCV II		RCVI = 0,294	3	103	1,98%	RCV II		RCVI = 0,308
4	0,3	130,77%	117,28%		RCVII = 0,176	4	99	3,88%	5,49%		RCVII = 0,077
5	0,3	0,00%				5	101	2,02%			
6	0,3	0,00%				6	105	3,96%			
7	0,24	20,00%				7	105	0,00%			
8	0,25	4,17%				8	103	1,90%			
9	0,3	20,00%				9	99	3,88%			
10	0,6	100,00%				10	101	2,02%			
11	0,25	58,33%				11	105	3,96%			
12	0,56	124,00%				12	105	0,00%			
13	0,48	14,29%				13	101	3,81%			
14	0,15	68,75%				14	107	5,94%			
15	0,45	200,00%				15	104	2,80%			
16	0,21	53,33%				16	106	1,92%			
17	0,34	61,90%				17	102	3,77%			
18	0,25	26,47%				18	101	1,00%			
nº coleta	TGO	Diferença%	RCV%	VREF	Índice de Alerta	nº coleta	TGP	Diferença%	RCV%	VREF	Índice de Alerta
1	20			10 - 45 u/l		1	32		74,41%	30 - 65 u/l	
2	16	20,00%	41,33%		VREF = 0,055	2	35	9,38%			VREF = 0,055
3	23	43,75%			RCVI = 0,176	3	38	8,57%			RCVI = 0,058
4	48	108,69%	RCV II		RCVII = 0,117	4	67	76,32%	RCV II		RCVII = 0,000
5	21	56,25%	54,52%			5	37	44,78%	111,33%		
6	21	0,00%				6	43	16,22%			
7	24	14,29%				7	34	20,93%			
8	23	4,17%				8	38	11,76%			
9	24	4,35%				9	36	5,26%			
10	16	33,33%				10	31	13,89%			
11	17	6,25%				11	31	0,00%			
12	21	23,53%				12	40	29,03%			
13	17	19,05%				13	33	17,50%			
14	19	11,76%				14	32	3,03%			
15	17	10,53%				15	36	12,50%			
16	23	35,29%				16	36	0,00%			
17	25	8,70%				17	37	2,78%			
18	21	16,00%				18	38	2,70%			
nº coleta	Htc	Diferença%	RCV%	VREF	Índice de Alerta	nº coleta	Na	Diferença%	RCV%	VREF	Índice de Alerta
1	43		28,08%	40 - 54 %		1	142		2,28%	130 - 140 mEq/L	
2	42	2,33%			VREF = 0,222	2	140	1,41%			VREF = 0,222
3	41,8	0,48%	RCV II		RCVI = 0,117	3	142	1,43%			RCVI = 0,176
4	44	5,26%	12,83%		RCVII = 0,117	4	137	3,52%			RCVII = 0,117
5	41,1	6,59%				5	136	0,73%	RCVII		
6	38	7,54%				6	139	2,21%	3,21%		
7	40	5,26%				7	139	0,00%			
8	38	5,00%				8	140	0,72%			
9	40	5,26%				9	139	0,71%			
10	43	7,50%				10	138	0,72%			
11	41	4,65%				11	138	0,00%			
12	39	4,88%				12	141	2,17%			
13	42	7,69%				13	138	2,13%			
14	42	0,00%				14	142	2,90%			
15	13	89,05%				15	137	3,52%			
16	47	261,54%				16	139	1,46%			
17	45,6	2,98%				17	139	0,00%			
18	45,7	0,22%				18	138	0,72%			

Anexo 04 Parecer Comitê de Ética em Pesquisa – IPEC



Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER 0492006

Rio de Janeiro, 13 de novembro de 2006.

Deliberação: APROVADO

Título do Projeto: "Variação Biológica e Diferença Crítica de Resultados Laboratoriais Seriados de Pacientes Portadores da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) / HIV Atendidos no Hospital Dia e no Ambulatório do IPEC".

Protocolo nº: 0030.0.009.000-06.

Pesquisador Responsável: Mestranda Viviani Barreira Marangoni Ferreira (IPEC).

Orientador: Sonia Regina Lambert Passos.

Instituição: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - IPEC/FIOCRUZ.

O objetivo deste estudo é descrever a variabilidade biológica e a diferença crítica de resultados laboratoriais seriados de pacientes portadores de AIDS/HIV atendidos no Hospital – Dia e no ambulatório do IPEC, com vistas à interpretação dos mesmos, comparado aos valores de referência populacionais. A população do estudo será constituída de pacientes com diagnóstico de AIDS atendidos no Hospital-Dia do IPEC que, no momento, totalizam 22 indivíduos, além de 31 pacientes com AIDS/HIV (virgem de tratamento), atendidos no ambulatório com coletas seriadas padronizadas. Serão utilizados para cálculo do ponto homeostático um conjunto mínimo de 20 coletas consecutivas com distribuição gaussiana dentre as 52 semanas anuais (coletas) disponíveis dos analitos de interesse. Por se tratar de um estudo retrospectivo de dados laboratoriais habitualmente coletados semanalmente como rotina de acompanhamento ambulatorial da coorte de AIDS do IPEC, não estando previstas novas coletas, foi elaborado um termo de compromisso de sigilo do pesquisador quanto à confidencialidade dos dados clínicos coletados dos prontuários. Os resultados esperados relacionam-se com a avaliação da pertinência e utilidade potencial do valor de mudança de referência comparado ao parâmetro populacional na interpretação de resultados laboratoriais de um dado paciente.

Após análise da viabilidade e dos aspectos éticos do estudo e de acordo com a Resolução 196/96 do CNS-MS, a deliberação deste Comitê foi pela **aprovação** do protocolo de pesquisa apresentado.

Dr.^a Léa Camillo-Coura
Coordenadora do Comitê
de Ética em Pesquisa
IPEC/FIOCRUZ