



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Controle de qualidade das determinações laboratoriais do ensaio clínico
randomizado LINDA-Brasil**

Jainara Zeni Spagiari

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Paula Bracco

Co-orientadora: Dr^ª. Cristina Castilhos

Porto Alegre, agosto de 2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Controle de qualidade das determinações laboratoriais do ensaio clínico randomizado
LINDA-Brasil**

Jainara Zeni Spagiari

Orientadora: Prof^a.Dr^a. Paula Bracco

Co-orientadora: Dr^a. Cristina Castilhos

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Spagiari, Jainara Zeni
Controle de qualidade das determinações
laboratoriais do ensaio clínico randomizado
LINDA-Brasil / Jainara Zeni Spagiari. -- 2022.
100 f.
Orientadora: Paula Andreghetto Bracco.

Coorientadora: Cristina Dickie de Castilhos.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS,
2022.

1. Controle de qualidade. 2. Estudos
multicêntricos. 3. Ensaio clínico randomizado. 4.
Diabetes Mellitus. 5. Gestão da Qualidade. I.
Andreghetto Bracco, Paula, orient. II. Dickie de
Castilhos, Cristina, coorient. III. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Álvaro Vigo, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Profa. Dra. Maria Inês Schmidt, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Dra. Bruna Martins Schweinberger, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais e minha irmã por todo o suporte, apoio e amor incondicional em todos os momentos da minha vida. Ao meu noivo Nathan e a sua família, que me acolheram há sete anos e estão sempre ao meu lado. Obrigada por me receberem de braços abertos em suas vidas.

Aos meus colegas e amigos dos Projetos LINDA-Brasil e ELSA-Brasil, obrigada pela parceria de trabalho e pela dedicação de cada um. Agradeço por ter encontrado essas duas equipes maravilhosas, por serem amigos e profissionais inspiradores, que me ensinam tanto todos os dias.

Um agradecimento a minha orientadora especial, Profa. Dra. Paula Bracco que desde o começo do trabalho estive ao meu lado, inicialmente com o suporte estatístico e depois a grata surpresa de ser sua orientanda! Obrigada por compartilhar comigo teus conhecimentos, tua companhia ao longo do mestrado e por trazer toda a tua experiência, inteligência e simplicidade para a minha vida!

Tão especial quanto à orientadora, é a minha co-orientadora, Dra. Cristina Castilhos! Cris, muito obrigada pela parceria desde 2015! Pelo tanto que contribuístes, não só para o meu trabalho, mas para o projeto LINDA como um todo. Com certeza sem a presença da Cris, eu não teria chegado até aqui. Uma mulher fantástica, uma pessoa acolhedora e maravilhosa! Uma profissional farmacêutica-bioquímica dedicada e apaixonada pelo mundo da ciência! Faltariam adjetivos para descrever todas as qualidades dessa mulher! Só tenho a agradecer!

Fechando esse trio incrível, agradeço a Profa. Dra. Maria Inês Schmidt pela oportunidade de fazer parte do estudo LINDA-Brasil e poder realizar esse trabalho de mestrado. É uma honra fazer parte da equipe dessa profa. tão importante para a ciência do nosso país.

Agradeço a toda à equipe do Serviço de Diagnóstico Laboratorial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo suporte técnico e pela solicitude ao longo desses anos de análises.

Obrigada ao PPG epidemiologia UFRGS e a todos os professores e professoras pela oportunidade e pelo conhecimento adquirido.

Por fim, acredito que nada é por acaso. Obrigada a Deus e ao universo pelos caminhos trilhados até aqui e por ter concluído esse trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	6
RESUMO	8
ABSTRACT	10
1. APRESENTAÇÃO	12
2. INTRODUÇÃO	13
3. REVISÃO DA LITERATURA	15
3.1 Estudos epidemiológicos longitudinais e multicêntricos	15
3.2 Qualidade dos dados em pesquisa epidemiológica	16
3.2.1 Validade (acurácia) e Confiabilidade.....	16
3.3 Garantia da qualidade	17
3.4 Controle de qualidade	20
3.4.1 Estudos de validação e medidas de validade	20
3.4.2 Estudos de confiabilidade e medidas de confiabilidade.....	21
3.4.2.1 Coeficiente de correlação intraclassa (CCI).....	22
3.4.2.1.1 Modelo com um fator aleatório	23
3.4.2.2 Coeficiente de variação (CV)	23
3.4.3.3 Gráficos Bland-Altman	23
3.5 Garantia e controle de qualidade em exames laboratoriais	25
3.6 Laboratório Central em estudos multicêntricos	28
3.7 Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional (DMG).....	29
3.7.1 Critérios atuais para o diagnóstico de DMG e DM.....	30
3.7.2 Prevenção do DM tipo 2	31
3.8 Estudo LINDA-Brasil	31
4. OBJETIVOS	33
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
6. ARTIGO	39
7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	87
8. ANEXOS	88
a. Aprovação pelo Comitê da Ética em Pesquisa.....	89
b. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	93
c. Certificados de proficiência da Controllab	95
d. Certificados de rastreabilidade do NGSP.....	100

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas técnicas
ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAC	Colégio Americano de Cirurgiões
CCI	Coeficiente de correlação intraclasse
CEQ	Controle Externo da Qualidade
Cgcre	Coordenação Geral de Acreditação do Inmetro
CIQ	Controle Interno da Qualidade
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CV	Coeficiente de Variação
DCNT	Doença Crônica Não Transmissível
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DMG	Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional
DPP	<i>Diabetes Prevention Program</i>
ELSA-Brasil	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
ERICA	Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes
FEBRASGO	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
HAPO	<i>Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome</i>
IADPSG	<i>International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia Normalização e Qualidade Industrial
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
LINDA-Brasil	<i>Life Style INtervention For Diabetes Prevention After Pregnancy</i>
NGSP:	<i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PALC	Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos
PPH	Programa de Padronização Hospitalar
RDC	Resolução de Diretório Colegiado
SBAC	Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SBPC/ML	Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial

SNA-DICQ

Sistema Nacional de Acreditação DICQ

TOTG

Teste Oral de Tolerância à Glicose

RESUMO

Introdução: Estudos multicêntricos longitudinais devem monitorar a qualidade das mensurações ao longo do tempo e manter a comparabilidade entre os diferentes centros de investigação. Medidas acuradas e precisas são importantes para aumentar o poder estatístico em testes de associações. Adotar um laboratório central e avaliar a reprodutibilidade pode ajudar a garantir a confiabilidade dos resultados de exames laboratoriais.

Objetivos: Avaliar a reprodutibilidade dos resultados das medidas repetidas de exames laboratoriais que definem o Diabetes *Mellitus*, desfecho principal do Estudo LINDA-Brasil, e descrever os procedimentos de garantia de qualidade adotados no laboratório central, com ênfase nos aspectos relacionados à glicose plasmática, hemoglobina glicada (HbA1C) e insulina.

Métodos: Foram utilizadas as medidas laboratoriais da linha de base do estudo LINDA-Brasil, coletadas entre 2015 e 2021, em 6 centros de diferentes cidades do Brasil. Para cada exame um subgrupo foi selecionado ao acaso do conjunto de participantes e coletada uma amostra adicional de sangue para duplicação de um dos exames. Amostras de plasma, sangue total e soro, original e repetição, foram encaminhadas ao Laboratório do Serviço de Diagnóstico Laboratorial (SDL) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) para dosagem de glicose, HbA1c e insulina. A reprodutibilidade dos resultados foi avaliada através do coeficiente de correlação intraclasse (CCI) e do Coeficiente de Variação (CV). Os gráficos Bland-Altman foram utilizados para explorar a concordância entre as 2 repetições de cada exame.

Resultados: O número de replicatas de controle de qualidade obtidas para cada analito variou entre 62 para glicose 2 horas e 68 para insulina 1 hora e para HbA1c, representando 8,7% e 9,5% respectivamente do total das participantes da linha de base do estudo (n=710). Os resultados de CCI para a maioria dos analitos ficaram acima de 0,98 exceto para insulina jejum (CCI=0,95; IC95%=0,85-0,98) e insulina 1 hora (CCI=0,92; IC95%=0,72-0,99). A variabilidade em relação à média ficou dentro dos valores desejados, com CVs variando de 1,71% (glicose em jejum) a 17,07% (insulina 1 hora). Os gráficos Bland-Altman confirmaram a concordância entre as medidas, não sendo observadas tendências de associação entre a magnitude da diferença e a amplitude dos valores.

Conclusão: As análises demonstraram que os resultados das medidas laboratoriais do estudo LINDA-Brasil são confiáveis. A utilização de protocolos padronizados produz boa qualidade

da coleta, processamento e transporte das amostras biológicas. A centralização das análises bioquímicas em um laboratório de referência se mostrou uma estratégia eficiente para garantir a confiabilidade dos resultados.

Palavras-chave: Controle de qualidade; Estudos multicêntricos; Ensaio clínico randomizado; Diabetes *Mellitus*, Medidas laboratoriais.

ABSTRACT

Introduction: Longitudinal multicenter studies should monitor the quality of measurements over time and maintain comparability between different research centers. Accurate and precise measurements are important to increase statistical power in association tests. Adopting a central laboratory and evaluating reproducibility can help ensure the reliability of laboratory test results.

Objectives: To evaluate the reproducibility of the results of repeated measurements of laboratory tests that define Diabetes *Mellitus*, the main outcome of the LINDA-Brazil Study, and to describe the quality assurance procedures adopted in the central laboratory, with emphasis on aspects related to plasma glucose, hemoglobin glycosylated (HbA1C) and insulin.

Methods: Baseline laboratory measurements from the LINDA-Brazil study were used collected between 2015 and 2021, in 6 centers in different cities in Brazil. For each exam, a subgroup was randomly selected from the set of participants and an additional blood sample was collected for duplication of one of the exams. Original and repeat plasma, whole blood and serum samples were sent to the Laboratory of the Laboratory Diagnostic Service (SDL) of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) for glucose, HbA1c and insulin measurements. The reproducibility of the results was evaluated using the intraclass correlation coefficient (ICC) and the Coefficient of Variation (CV). Bland-Altman plots were used to explore the agreement between the 2 repetitions of each exam.

Results: The number of quality control replicates obtained for each analyte ranged from 62 for 2-hour glucose and 68 for 1-hour insulin and HbA1c, representing 8.7% and 9.5% respectively, of the total number of baseline study participants (n=710). The ICC results for most analytes were above 0.98 except for fasting insulin (CCI=0.95; 95%CI=0.85-0.98) and 1-hour insulin (CCI=0.92; 95%CI =0.72-0.99). The variability in relation to the mean was within the desired values, with CVs ranging from 1.71% (fasting glucose) to 17.07% (insulin 1 hour). The Bland-Altman graphs confirmed the agreement between the measurements, with no trends of association between the magnitude of the difference and the amplitude of the values being observed.

Conclusion: The analyzes showed that the results of the laboratory measurements of the LINDA-Brazil study are reliable. The use of standardized protocols produces good quality in the collection, processing and transport of biological samples. The centralization of biochemical analyzes in a reference laboratory proved to be an efficient strategy to guarantee the reliability of the results.

Keywords: Quality control; Multicenter studies; Randomized clinical trial; Diabetes *Mellitus*, Laboratory measurements.

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Controle de qualidade das determinações laboratoriais do ensaio clínico randomizado LINDA-Brasil”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 03 de agosto de 2022. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio estão apresentados nos anexos.

2. INTRODUÇÃO

Segundo o *International Diabetes Federation* (IDF), as mortes resultantes de diabetes e suas complicações foram estimadas em 6,7 milhões para o ano de 2021 (1). O histórico de Diabetes *Mellitus* Gestacional (DMG) tem sido documentado como um potencial fator de risco para o desenvolvimento de Diabetes *Mellitus* (DM) tipo 2 (2). O DMG é caracterizado por hiperglicemia detectada pela primeira vez durante a gestação, embora possa ocorrer em qualquer fase, é mais comum após a 24ª semana de gestação e geralmente desaparece após o parto (3). Estudos têm demonstrado que intervenções no estilo de vida podem melhorar o controle glicêmico e a composição corporal, além de prevenir o DMG em gestações subsequentes e o desenvolvimento de DM tipo 2 (1). Nesse contexto, os ensaios clínicos multicêntricos longitudinais, dado o poder estatístico de sua amostra e a capacidade de generalização de seus resultados, podem contribuir na busca por meios de prevenir que mulheres que tiveram DMG venham a desenvolver DM tipo 2.

Devido à sua complexidade os ensaios clínicos multicêntricos exigem programas de garantia e controle de qualidade rigoroso, a fim de minimizar variações interlaboratoriais e possibilitar a comparabilidade dos dados coletados nos diferentes centros de investigação do estudo (4,5). Além disso, a coleta longitudinal de dados inclui elementos adicionais para evitar que o processo seja afetado por questões referentes ao tempo de duração do estudo, como mudanças na metodologia de análise nos laboratórios, a exemplo, a inserção de novas tecnologias ou o desgaste dos equipamentos (4). A escolha de um laboratório central de referência e a padronização de um protocolo de coleta e processamento de amostras biológicas podem garantir a qualidade das análises bioquímicas e minimizar erros e diferenças de desempenho entre os centros de investigação (6).

A análise estatística dos dados ao longo do estudo ajuda na identificação de flutuações que não podem ser explicadas por variáveis biológicas (7). A confiabilidade e a validade são as principais propriedades estatísticas de uma medida para um estudo epidemiológico (8). O poder de um resultado depende da confiabilidade das medidas, portanto, pode-se avaliar a confiabilidade através de medições repetidas das amostras biológicas, utilizando-se os coeficientes de variação inter e intra-ensaio (8,9). A comparação dos pares dos valores numéricos das medidas repetidas pode ser feito pela diferença média entre os pares, coeficiente de correlação intra-classe (CCI) e gráficos Bland Altman (10).

A qualidade dos dados é fundamental para encontrar respostas às questões de pesquisa

em saúde e uma das formas de assegurá-la é descrevendo os procedimentos de controle de qualidade (8,11). A centralização das análises, seja de exames de sangue ou imagem, tem sido uma forma de padronização escolhida por estudos multicêntricos. Adotar um laboratório central como referência para as dosagens bioquímicas ajuda a garantir a confiabilidade e a acurácia dos dados, uma vez que, problemas ocorridos em um dos centros podem afetar os resultados do estudo como um todo. Apesar da relevância desse tema, há poucas experiências relatadas na literatura sobre o controle de qualidade nos estudos epidemiológicos. Relatar os achados é também uma forma valiosa de incentivar outros pesquisadores a contribuir de maneira mais intensa na produção de conhecimento científico no âmbito da qualidade.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Estudos epidemiológicos longitudinais e multicêntricos

A prática da medicina baseada em evidências consiste em buscar a melhor evidência possível para responder questões clínicas específicas, analisando a validade das informações, utilizando a experiência e avaliação crítica do clínico, e considerando a situação e os valores pessoais dos pacientes. Entende-se pela melhor evidência disponível, pesquisas clínicas relevantes sobre a exatidão e precisão dos testes diagnósticos, o poder de marcadores de prognóstico e a eficácia e segurança de regimes terapêuticos, reabilitadores e preventivos (12,13). A busca pela melhor evidência científica não se restringe apenas a Ensaios Clínicos Randomizados e Meta-Análises, entretanto, a qualidade da evidência produzida depende diretamente do delineamento de estudo escolhido e do rigor metodológico aplicado durante o seu planejamento e execução (13,14).

Definem-se como estudos longitudinais aqueles em que cada sujeito de pesquisa é observado em mais de uma ocasião. Muitas vezes, o acompanhamento pode ocorrer por períodos prolongados, como anos ou décadas. São estudos que empregam medidas contínuas ou repetidas para estabelecer uma relação temporal entre exposição, ou sua ausência, e o desfecho de uma doença ou de uma intervenção terapêutica (14,15). Geralmente são observacionais (prospectivos ou retrospectivos), mas também podem ser experimentais. Dentre as vantagens desse tipo de delineamento, citam-se a capacidade de estabelecer uma sequência de eventos, o acompanhamento de mudanças ao longo do tempo nos indivíduos, a identificação e relação de eventos com exposições específicas e uma melhor definição das exposições com relação à presença, tempo e cronicidade. Além disso, são importantes na compreensão de mudanças associadas com o processo de envelhecimento (16,17).

Os principais desafios dos estudos longitudinais estão relacionados à duração prolongada, como aumento do custo financeiro e a perda de acompanhamento ou acompanhamento incompleto e interrompido dos indivíduos. A realização de estudos longitudinais necessita de uma infraestrutura adequada, e caso seja um estudo multicêntrico, os procedimentos de coleta e registro de dados devem ser padronizados entre os diferentes centros para que se mantenham consistentes ao longo do tempo (16).

Nos ensaios clínicos (estudos experimentais) é o pesquisador quem especifica a seleção dos grupos, a natureza das intervenções, maneja o seguimento e faz a aferição dos dados. Os ensaios clínicos multicêntricos são estudos experimentais conduzidos em mais de

um centro de pesquisa simultaneamente. Os principais objetivos desse delineamento de estudo são reduzir o tempo de obtenção do tamanho ideal da amostra e diversificar a população estudada, o que permite uma maior generalização dos resultados e melhora a validade externa. Os ensaios clínicos devem ser submetidos a um controle de qualidade mais rigoroso do que os estudos de coorte (12,18,19). No caso dos estudos multicêntricos, há uma preocupação em assegurar a comparabilidade dos dados coletados entre os diferentes centros clínicos (4,20).

3.2 Qualidade dos dados em pesquisa epidemiológica

A qualidade na coleta de dados é primordial para garantir análises confiáveis e conclusões significativas aos estudos. São muitos os fatores que podem influenciar a qualidade, por exemplo, a precisão dos instrumentos utilizados, a padronização dos protocolos de coletas de dados e a consistência da análise no centro responsável pela leitura dos dados (20). A importância da qualidade dos dados não se restringe apenas a promoção dos melhores cuidados aos pacientes, pois desde o início da década 2000, a qualidade têm tido impacto direto no orçamento e nas ações governamentais nos serviços de saúde (21).

A qualidade dos dados desempenha um papel imprescindível no planejamento, desenvolvimento e manutenção de serviços de saúde, além disso, outras importantes atribuições podem ser citadas, como a obtenção de informações acuradas e confiáveis sobre doenças, procedimentos cirúrgicos, programas de imunização e triagem, serviços de pesquisa clínica e de saúde e desfechos das intervenções em saúde, bem como informações estatísticas completas sobre os usos dos serviços de saúde; entre outras (21).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) a qualidade dos dados *“consiste na capacidade de alcançar os objetivos desejáveis usando meios legítimos. Os dados de qualidade representam o que foi pretendido ou definido por sua fonte oficial, são objetivos, imparciais e obedecem a padrões conhecidos”*(22).

Conceitos relevantes em qualidade incluem: validade (acurácia), confiabilidade, completude, legibilidade, curso e oportunidade, acessibilidade, significado ou utilidade e confidencialidade e segurança (21).

3.2.1 Validade (acurácia) e Confiabilidade

A validade (acurácia) é usada para designar uma medida de ausência de erro sistemático (viés) nas observações, ou seja, refere-se ao grau em que os dados medem o que

realmente deveriam medir, em outras palavras, corresponde ao verdadeiro valor de um fenômeno aferido. O erro sistemático pode ser causado pelo observador, pelo sujeito ou pelo instrumento. Para estabelecer a validade de observações clínicas que podem ser medidas por meios físicos deve-se comparar a medição observada com o padrão aceito (12).

A confiabilidade de uma medida refere-se à sua reprodutibilidade ou acurácia, ou seja, medições repetidas de um fenômeno estável, que mesmo quando realizadas por pessoas e instrumentos diferentes, em momentos e lugares diferentes obtêm resultados semelhantes. É um termo usado para representar uma medida do erro aleatório das medições em torno do valor esperado da característica. Assim, quanto maior o erro aleatório menos precisa é a medida. As três principais fontes de erro nas medidas são a variabilidade do observador, a variabilidade do sujeito e a variabilidade do instrumento. Pode-se estabelecer a confiabilidade de medidas laboratoriais através das medidas repetidas, por exemplo, mesma amostra repetida por pessoas ou instrumentos diferentes (12). Validade e confiabilidade não são conceitos totalmente independentes, visto que, uma medição não confiável não pode ser válida e uma medição válida deve ser confiável (12).

3.3 Garantia da qualidade

Para assegurar a validade e a confiabilidade dos resultados obtidos nos estudos epidemiológicos, devem ser implantadas etapas de Garantia e controle de qualidade. Segundo Szklo e Nieto, embora os termos *Garantia de Qualidade* e *Controle de Qualidade* sejam frequentemente agrupados com o termo comum “*Controle de Qualidade*”, também podem ser usados individualmente para designar processos semelhantes, porém distintos (10).

A Garantia da Qualidade é definida por Szklo e Nieto como os procedimentos realizados antes da coleta dos dados, e tem o objetivo de prevenir ou minimizar erros sistemáticos ou aleatórios na coleta e análise de dados (10).

Antes de iniciar a coleta dos dados, devem ser realizados os pré-testes e o estudo piloto. Os resultados obtidos nos pré-testes e estudo piloto ajudam a modificar ou fazer ajustes a esses procedimentos de modo a torná-los mais eficientes, válidos e confiáveis (10). O quadro 1 mostra as principais etapas que estão relacionadas a Garantia da Qualidade dentro de um estudo epidemiológico. Alguns procedimentos, que devem ser padronizados, serão detalhados nos próximos tópicos.

Quadro 1. Principais etapas relacionadas a Garantia da Qualidade em um estudo epidemiológico

1. Formulação da hipótese principal do estudo;
1. Definição das características da população de estudo para validade externa (generalização);
2. Definição do desenho de estudo e dos grupos a serem comparados e especificação dos procedimentos de seleção da amostra para validade interna (comparabilidade);
3. Definição da estratégia e amostras para estudos de confiabilidade e validade;
4. Definição <i>a priori</i> das potenciais variáveis confundidoras;
5. Especificação do poder do estudo necessário para detectar a associação em um determinado nível de significância;
6. Padronização de procedimentos: <ul style="list-style-type: none"> - Protocolo do estudo e manuais de operação; - Desenvolvimento ou escolha dos Instrumentos de coleta de dados; - Treinamento de pessoal; - Pré-testes e estudos piloto.

1 Protocolo do estudo e manuais de operação

O desenvolvimento do protocolo do estudo e a criação dos manuais são considerados o principal componente da Garantia da Qualidade. No protocolo há uma descrição geral do projeto (objetivos, delineamento da pesquisa, características da população, tamanho da amostra, escolha inicial dos instrumentos, aspectos logísticos, operacionais e financeiros) e dos procedimentos usados no estudo (10,11). Os manuais de operação visam detalhar especificamente cada atividade da coleta de dados e aumentar a probabilidade de que os procedimentos sejam realizados da maneira mais consistente possível entre os diferentes centros do estudo e ao longo do tempo de duração do estudo (4,10). Além disso, os manuais trazem maneiras de lidar com imprevistos e situações excepcionais (11).

2 Instrumentos de coleta de dados

Uma etapa fundamental no desenho do estudo é a escolha ou o desenvolvimento dos instrumentos de coleta de dados e a escrita de seus manuais de operação. Para medir fatores de risco e desfechos de doença, podem ser escolhidos instrumentos previamente utilizados por outros estudos e que já possuem a validade e confiabilidade testadas e às vezes conhecida. Isso permite comparar os resultados obtidos com os de estudos anteriores, o que facilita, por exemplo, a elaboração de revisões sistemáticas. No entanto, se faz importante observar que os

valores de confiabilidade e validade são frequentemente dependentes da população de estudo para a qual foram estimados e não podem ser generalizados para populações distintas (10).

Um instrumento que já está bem estabelecido pode ser modificado para se adequar aos objetivos de um estudo, seja pela modificação de um questionário para incluir ou excluir variáveis ou para reduzir o tamanho da entrevista. Para saber se a versão modificada mantém a confiabilidade e validade do instrumento original, comparam-se os resultados usando os dois instrumentos na mesma amostra (10).

3 Treinamento de pessoal

O objetivo do treinamento é familiarizar cada membro da equipe com os procedimentos pelos quais ficarão responsáveis e isso inclui atividades que vão além da coleta de dados, como agendamentos de entrevistas por telefone e visitas presenciais ao centro do estudo, organização de materiais, salas de entrevistas, calibração de equipamentos, entre outras. O treinamento envolve também os técnicos de laboratório e os responsáveis pela leitura e classificação dos dados obtidos em exames. No caso dos estudos multicêntricos, um dos centros é escolhido para o treinamento dos membros de todos os centros de campo. A ênfase do treinamento é na padronização dos procedimentos de coleta e classificação de dados, sobretudo na adesão aos procedimentos especificados nos manuais de operações. O treinamento resulta na certificação da equipe (10).

Para os estudos longitudinais, realiza-se uma recertificação periódica com membros da equipe cujo desempenho seja considerado inadequado. Este processo de recertificação é considerado uma atividade de controle de qualidade, pois acontece quando a coleta de dados já está em andamento (10).

4 Pré-testes e estudos piloto

Os pré-testes e estudos piloto servem para verificar a viabilidade e eficiência dos procedimentos do estudo. O pré-teste avalia os procedimentos em uma amostra “por conveniência”, seja nas próprias pessoas da equipe ou seus amigos ou parentes, a fim de detectar as principais falhas. O estudo piloto é um teste formal dos procedimentos para reproduzir todo o fluxo de operações em uma amostra semelhante aos participantes do estudo (10). Tanto os resultados do pré-teste quanto do estudo piloto avaliam o recrutamento de participantes e os procedimentos da coleta de dados e são importantes para corrigir eventuais falhas antes do início do trabalho de campo (10).

3.4 Controle de qualidade

O Controle de Qualidade é usado para identificar e monitorar erros passíveis de ações corretivas de modo a reduzir problemas de viés e confiabilidade, assim como manter a qualidade dos dados durante a realização do estudo (10). Os procedimentos de controle de qualidade devem ser iniciados juntamente com a coleta e o processamento dos dados. As estratégias mais comuns incluem a observação dos membros da equipe para identificar desvios de protocolo e a realização de estudos especiais de validade e confiabilidade em amostras de sujeitos do estudo em intervalos especificados ao longo da coleta e do processamento de dados (10).

Os supervisores podem monitorar a qualidade de entrevistas e aferições da equipe diretamente pela chamada observação "por cima do ombro". É comum os supervisores realizarem dupla aferição simultaneamente, além de outras estratégias como a gravação das entrevistas para posterior revisão de algumas, escolhidas aleatoriamente (10).

Em estudos multicêntricos uma prática rotineiramente utilizada é a avaliação estatística das tendências ao longo do tempo no desempenho de cada observador (entrevistadores, técnicos clínicos ou de laboratório). Nesta prática, após o ajuste para idade, sexo e outras características relevantes, as tendências temporais são analisadas para cada técnico. A detecção de desvios que não podem ser explicados por mudanças na composição demográfica do grupo de participantes gera uma notificação ao coordenador da clínica correspondente e a realização de uma revisão da adesão do protocolo pelo técnico (10).

Cada medição exige uma abordagem diferente do monitoramento de qualidade. Com relação aos dados laboratoriais, o monitoramento pode exigir o uso de padrões de controle externos ou internos (10).

3.4.1 Estudos de validação e medidas de validade

Em estudos epidemiológicos de longa duração e com grande número de participantes, nem sempre é possível utilizar instrumentos ou procedimentos de alta precisão, por estes serem invasivos ou de custo elevado. A utilização de métodos menos invasivos e mais rápidos, apesar de serem mais bem aceitos pelos participantes, por vezes podem acarretar erros na avaliação das variáveis de interesse (10).

Para o estudo de validação alguns participantes são selecionados para ambos os procedimentos (o que é feito pelo estudo, o qual pretende validar e o mais acurado, conhecido como padrão-ouro), a partir dessa comparação entre os dois métodos é possível avaliar o

impacto dos erros nas estimativas (10). A sensibilidade e a especificidade são índices de validade para quando as variáveis de exposição e desfecho são categóricas. São medidas frequentemente utilizadas para a avaliação de instrumentos de diagnóstico e rastreio de doenças, entretanto, no contexto do controle de qualidade em um estudo epidemiológico, esses índices se aplicam a avaliação das variáveis de exposição e de desfecho. A exposição ou o desfecho categorizado são comparados com o padrão ouro, o qual se supõe representar o verdadeiro valor e, portanto, ser livre de erros (10).

Uma das limitações das estimativas de sensibilidade e especificidade em estudos de validação, principalmente em informações obtidas por questionários, é que as medidas podem variar de acordo com as características dos indivíduos em questão, e isso pode prejudicar a validade externa (generalização) do estudo (10).

3.4.2 Estudos de confiabilidade e medidas de confiabilidade

Os estudos de confiabilidade avaliam a reprodutibilidade dos resultados quando obtidos por diferentes observadores, instrumentos ou procedimentos, ou então, pelo mesmo observador, mesmo instrumento ou procedimentos em diferentes momentos. Além da variabilidade biológica entre os participantes, existem outras fontes de variabilidade em um estudo epidemiológico que devem ser consideradas ao se avaliar a confiabilidade (10). A variabilidade devido à imprecisão do observador ou do método pode ser classificada como segue:

1. Variabilidade intra-observador ou método:

Variabilidade de uma determinação laboratorial conduzida duas vezes na mesma amostra pelo mesmo analista, usando a mesma metodologia.

2. Variabilidade inter-observador ou método:

Variabilidade de uma determinação laboratorial conduzida na mesma amostra por dois (ou mais) analistas diferentes, usando o mesmo ensaio, ou a variabilidade de uma determinação laboratorial feita nos mesmos indivíduos pelo mesmo analista, usando ensaios diferentes.

As principais medidas empregadas para avaliar a reprodutibilidade das aferições são de dois tipos: o primeiro consiste em índices baseados na avaliação da correlação linear entre os dois conjuntos de valores que estão sendo comparados, através dos gráficos de correlação e dos coeficientes de correlação; O segundo tipo é pela comparação dos pares dos valores numéricos das duas medidas, que pode ser feito pela diferença média entre os pares,

coeficiente de variação e gráfico Bland-Altman, utiliza-se, também, o percentual de concordância, a estimativa Kappa, dentre outras medidas (10). Para que os resultados dos estudos de confiabilidade sejam significativos, os testes e medidas devem ser replicados de forma independente, sem prévio conhecimento do valor da primeira medida.

3.4.2.1 Coeficiente de correlação intraclass (CCI)

O Coeficiente de Correlação Intraclass (CCI), (do inglês Intraclass Correlation Coefficient), também conhecido como Coeficiente de Confiabilidade (R), é uma medida utilizada para variáveis contínuas e pode ser definido como a estimativa da variabilidade total da medida gerada pela variação entre os indivíduos. Uma fórmula geral do CCI é:

$$CCI = \frac{V_E}{V_T} = \frac{V_E}{V_E + V_{ERRO}}$$

Em que V_E representa a variância entre indivíduos, V_T é variância total e V_{ERRO} é a variância não desejável (erro aleatório), conforme o desenho do estudo, outros componentes podem ser incluídos.

O CCI é afetado pelo intervalo dos valores na população estudada. Uma pequena variabilidade dos níveis de exposição pode resultar em um baixo coeficiente de confiabilidade e influenciar de forma negativa o poder de uma avaliação epidemiológica, dificultando a avaliação de uma associação. O CCI também será baixo quando houver uma variabilidade intra-individual considerável do fator de interesse (10).

Para as medições de laboratório o coeficiente de confiabilidade desejado é 0,90 ou superior. Se o resultado indicar um valor menor que 0,90 devem-se identificar as fontes de erro comparando as medições duplicadas discordantes. Em geral, os problemas estão fora do laboratório, seja no modo como as amostras são processadas, etiquetadas ou enviadas para o laboratório central (8). O CCI pode ser calculado por modelos de Análise de Variância (ANOVA) com um fator aleatório, com dois fatores aleatórios ou utilizando o modelo com um fator fixo e um fator aleatório.

3.4.2.1.1 Modelo com um fator aleatório

Este modelo pode ser utilizado quando se tem uma variável que sabidamente está interferindo nos resultados, mas não é possível avaliar essa interferência em todas as observações, como nas análises de controle de qualidade, por exemplo, o método de dosagem tem interferência no resultado de duas amostras de um mesmo paciente dosadas mais de uma vez. Como não é possível realizar o controle de qualidade em toda a amostra, um subgrupo de indivíduos é selecionado e avalia-se a concordância entre as medidas repetidas de cada indivíduo. Neste caso um efeito aleatório para indivíduo é utilizado, de modo que se possa extrapolar a estimativa de CCI para todos os outros indivíduos da amostra. As medidas repetidas permitem estimar a variabilidade entre indivíduos e observar a correlação dessas medidas num mesmo grupo, pelo mesmo método (23).

3.4.2.2 Coeficiente de variação (CV)

O Coeficiente de variação (CV) é outra medida de variabilidade utilizada em estudos epidemiológicos e descreve a extensão da variabilidade em relação à média da população. Sendo assim, essa medida é calculada como a razão do desvio padrão dos resíduos sobre a média da variável analisada:

$$CV(\%) = \left(\frac{\sigma_{ERRO}}{\mu} \right) * 100$$

$$\text{Em que: } \sigma_{ERRO} = \sqrt{V_{ERRO}}$$

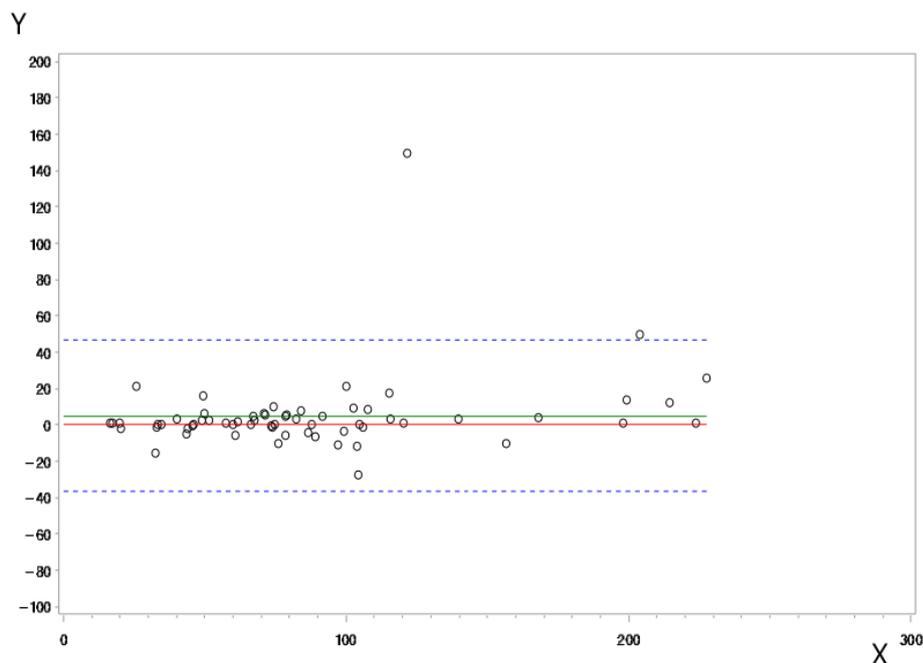
O CV fornece a informação da magnitude relativa do quanto a variação devido ao erro representa em termos proporcionais ao valor da média. É útil para comparar a variabilidade de analitos com magnitudes/escalas diferentes. Quanto mais baixo o CV, menor a variação entre as medidas replicadas (10).

3.4.3.3 Gráficos Bland-Altman

Consiste em um gráfico de dispersão onde pode ser visualizada a diferença entre as medidas pareadas contra um valor médio. Este gráfico permite avaliar a magnitude da discordância, os pontos discrepantes e verificar se há alguma tendência (24,25).

Os autores J. Martin Bland e Douglas g. Altman sugeriram, em 1986, substituir técnicas que não são apropriadas para a comparação dos dados, como a correlação, por exemplo, por uma análise mais simples de fazer e de interpretar. As medições repetidas permitem calcular a média de cada método, para cada sujeito, e usar esses pares na comparação de dois métodos e na avaliação da concordância. A análise gráfica pode ser usada para verificar a repetibilidade de um único método de medição ou para comparar a mesma medição por diferentes observadores (24,25).

Figura 1. Exemplo de gráfico Bland-Altman para verificar a concordância entre medidas repetidas de um mesmo indivíduo.



No eixo X (eixo horizontal) observa-se a média entre as duas medidas, enquanto no eixo Y (eixo vertical), a diferença entre as duas medidas repetidas. Neste exemplo, a linha verde é a média da diferença encontrada entre as medidas, e a linha vermelha partindo do ponto zero seria a média ideal de diferença (erro = 0). As linhas tracejadas indicam $+1,96$ desvio padrão e $-1,96$ desvio padrão. Os pontos fora das linhas azuis tracejadas são usualmente considerados *outliers* e merecem investigação.

O verdadeiro valor da medida do fenômeno de interesse é desconhecido, de modo que a média entre as duas repetições é o melhor que se conhece sobre a mesma. A diferença entre os pares mede o viés sistemático, enquanto o intervalo de confiança (IC) mede a concordância entre as medidas. Portanto, o gráfico é uma avaliação formal de presença ou ausência de viés e de confiabilidade das medidas.

Outros pontos relevantes devem ser considerados na interpretação dos resultados, como por exemplo: no eixo vertical observar se a amplitude é biologicamente relevante; qual o tamanho do viés entre os métodos e se é suficiente para ser importante clinicamente; quão amplos são os limites, se definem resultados ambíguos ou equivalentes; se existe uma tendência, ou seja, a diferença entre os métodos fica maior ou menor à medida que a média aumenta e se a variabilidade é consistente ao longo do gráfico ou se a dispersão aumenta à medida que a média aumenta. As limitações desse tipo de análise incluem exigência de distribuição normal e tamanho de amostra representativo.

3.5 Garantia e controle de qualidade em exames laboratoriais

Os exames laboratoriais desempenham um papel fundamental nos cuidados de saúde, segundo Westgard e Darcy, eles são responsáveis por fornecer de 65% a 75% das informações usadas na tomada de decisões, desse modo, entende-se que os diagnósticos e decisões médicas dependam diretamente da precisão dos resultados dos testes (26,27). Resultados imprecisos podem trazer consequências significativas à saúde dos pacientes, como tratamentos inapropriados e atrasos no diagnóstico, além da realização desnecessária de testes adicionais, gerando um aumento nos custos e um esforço maior por parte da equipe médica (22).

A história da acreditação na saúde começa em 1924 quando foi estabelecido o Programa de Padronização Hospitalar (PPH) pelo Colégio Americano de Cirurgiões (CAC). Nesse programa, foram definidos os requisitos essenciais para a garantia da qualidade da assistência, o que incluía a criação e a organização do corpo clínico, a definição do exercício da profissão médica, o preenchimento de prontuário com histórico, os exames, as condições de alta e a existência de recursos diagnósticos e terapêuticos. Alguns nomes que trouxeram inovações importantes na história da gestão da qualidade são: Walter A. Shewhart (década de 1920), W. Edwards Deming (década de 1940), Joseph M. Juran (década de 1950), Philip B. Crosby 1970 e Robert W. Galvin (década de 1980) (28).

No âmbito da medicina laboratorial, as discussões iniciaram por volta da década de 1960 com a publicação dos trabalhos de Roy Barnett (29), que abordaram questões referentes ao nível de desempenho dos laboratórios e o quanto supriam as expectativas da boa prática médica, e de David Tonks (30), que em seu trabalho avaliou o desempenho de 170 laboratórios canadenses. Nas décadas de 1970 e 1980 destacam-se, respectivamente, os trabalhos de Harris (31,32) e de Fraser (33,34) sobre variabilidade biológica. Apenas na década de 1990 é que foi criado um consenso global com estratégias para definição de

especificações de qualidade analítica na medicina laboratorial, incluindo a conceituação dos termos garantia e controle de qualidade (35). A partir desse momento, a evolução tecnológica permitiu que esses conceitos fossem implantados nos laboratórios clínicos (28).

Há dois grupos de padronização laboratorial reconhecidos internacionalmente, a Organização Internacional de Normalização (do inglês *International Organization for Standardization*) (ISO) e o Instituto de Padronização Clínico e Laboratorial (do inglês *Clinical and Laboratory Standards Institute*) (CLSI).

As atividades de laboratório envolvem pessoas e etapas diferentes, e a sua complexidade exige que o modelo de gestão da qualidade olhe todos os processos de forma abrangente (22). Um conceito chave para o modelo de qualidade é o “caminho do fluxo de trabalho”, que pode ser definido como o conjunto de operações que ocorrem no teste, iniciando com o paciente e terminando nos relatórios e interpretação dos resultados (22). O CLSI desenvolveu um modelo de gestão da qualidade para organizar todas as atividades do laboratório em 12 sistemas essenciais que consistem em: organização, pessoal, equipamento, aquisição e inventário, controle do processo, gerência de informação, documentos e registros, gestão de ocorrência, avaliação, processo de melhoria, serviço ao cliente, instalações e segurança (22).

Os padrões da ISO agrupam as etapas de execução de exame em: pré-exame, exame e pós-exame, que são comparáveis aos termos atuais: fase pré-analítica, analítica e pós-analítica (22). A fase pré-analítica compreende a indicação do exame, redação da solicitação, instruções de preparo do paciente, coleta, processamento, armazenamento e transporte da amostra biológica, a fase analítica é o conjunto de operações específicas utilizadas na execução das análises de um determinado método para a dosagem do analito e a fase pós-analítica envolve os processos relacionados à validação e liberação dos laudos, até a decisão médica sobre o diagnóstico. Todas as fases são passíveis de erros, porém, é na fase pré-analítica que se concentram cerca de 70% do total de erros. Um laboratório de alta qualidade possui a capacidade de detectar erros e evitar que se repitam, enquanto os laboratórios que não programam um bom sistema de gestão da qualidade estão mais suscetíveis a problemas e erros que talvez não sejam identificados (22). Para garantir a qualidade dos resultados, os laboratórios de análises clínicas utilizam rotinas de controle interno e participam de programas externos de proficiência.

O Controle Interno da Qualidade (CIQ) é uma ferramenta de uso frequente, responsável por monitorar de forma contínua a reprodutibilidade das análises laboratoriais, tanto em ensaios quantitativos como qualitativos. Geralmente são utilizados dois níveis

(normal e patológico) que compreendem o intervalo de detecção do analito (um dos níveis na faixa mais baixa e o outro nível na faixa mais alta) com o qual se determina um coeficiente máximo de variação esperado (erro aleatório). As amostras de controle devem ser analisadas da mesma forma que as amostras dos pacientes. O objetivo é manter a variabilidade do processo de análise sob controle e oportunizar meios de melhorar o desempenho das atividades desenvolvidas no laboratório (36).

O Controle Externo da Qualidade (CEQ), também chamado de Avaliação Externa da Qualidade é uma atividade para avaliar o desempenho de sistemas analíticos, o que pode ser feito através de ensaios de proficiência, análise de padrões certificados e comparações interlaboratoriais. O ensaio de proficiência é importante para identificar o erro sistemático e o erro total obtido frente ao especificado. Todos os exames oferecidos na rotina de um laboratório devem participar em ensaios de proficiência (36).

No Brasil, a Resolução de Diretório Colegiado (RDC) nº 302, de 13 de outubro de 2005, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) dispõe sobre Regulamento Técnico para funcionamento de Laboratórios Clínicos e define os requisitos para o funcionamento dos laboratórios clínicos e postos de coleta laboratorial e é aplicável a todos os serviços públicos ou privados que realizam atividades laboratoriais na área de análises clínicas, patologia clínica e citologia. De acordo com o disposto na resolução, os laboratórios devem monitorar a fase analítica por meio de, no mínimo, controle interno e externo da qualidade (ensaios de proficiência), para assegurar a confiabilidade dos serviços prestados (37). A Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) é o foro nacional de normalização que atua na avaliação da conformidade e é a única representante da ISO no Brasil. Dispõe de programas para certificação de produtos, sistemas e rotulagem ambiental, fundamentada em guias e princípios técnicos internacionalmente aceitos para garantir credibilidade, ética e reconhecimento dos serviços prestados (38).

Outro procedimento para garantir resultados precisos e de alta qualidade é a Acreditação. De acordo com o Instituto Nacional de Metrologia Normalização e Qualidade Industrial (Inmetro), a *“acreditação é o reconhecimento formal da competência dos Organismos de Avaliação da Conformidade (OAC) para atenderem requisitos previamente definidos e realizar suas atividades com confiança. É uma ferramenta estabelecida em escala internacional para gerar confiança na atuação das organizações”*(39). A Coordenação Geral de Acreditação do Inmetro (Cgcre) é órgão coordenador das creditações, porém, existem órgãos certificadores autorizados a atuar, como a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) com o Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos

(PALC) e o Sistema Nacional de Acreditação DICQ (SNA-DICQ), em parceria com a Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC). A acreditação de Laboratórios de Análises Clínicas é realizada segundo os requisitos estabelecidos na norma ABNT NBR ISO 15189. Para participar dos processos de acreditação laboratorial, um dos requisitos necessários é ter realizado o ensaio de proficiência (28,40).

As rotinas de controles internos e externos são necessárias para acompanhar o desempenho dos métodos analíticos, porém, por vezes podem não detectar variabilidades ao longo do tempo. Portanto, nos estudos longitudinais, outras estratégias de monitoramento em longo prazo devem ser adotadas para garantir a qualidade, como por exemplo, usar a estatística para avaliar a diferença do resultado de cada indivíduo em relação à média dos resultados de um período específico de tempo (7).

3.6 Laboratório Central em estudos multicêntricos

Para reduzir problemas de compilação e comparação de dados nos ensaios clínicos multicêntricos, a padronização e a harmonização dos resultados dos testes de laboratório podem ser necessárias, porém consomem tempo e recurso e acabam sendo muitas vezes inviáveis (41). Uma alternativa é a centralização das análises em um único laboratório, que passará a ser chamado de laboratório central do estudo.

O objetivo do laboratório central é garantir uniformidade da metodologia de análise para cada um dos analitos, a fim de evitar variações inevitáveis entre laboratórios. A realização dos exames em laboratórios diferentes compromete a comparabilidade dos resultados, uma vez que, nem todos os laboratórios utilizam as mesmas metodologias de análise, princípios de medição, reagentes e calibradores, portanto, a não padronização das metodologias pode resultar em alta variabilidade nos resultados. Essa situação é particularmente grave quando ocorre em ensaios multicêntricos que buscam estabelecer diretrizes terapêuticas e de diagnóstico e, em estudos que auxiliam no desenvolvimento de medicamentos, pois se essas variações não forem consideradas, a precisão das análises será afetada, resultando em consequências negativas nos âmbitos clínico, técnico, financeiro e regulatório do estudo (11,41).

Caso o laboratório central não tenha a estrutura própria para a realização dos exames, deve escolher um laboratório de referência para realizá-los. O laboratório de referência deve possuir um sistema de gestão da qualidade com programa de Controle de Qualidade Interno, certificação e acreditação, contar com equipamentos automatizados de alto desempenho e

equipe de profissionais qualificados, além de estar junto ao Centro Coordenador do estudo. Para viabilizar a centralização das análises é preciso criar uma estrutura de transporte e armazenamento de curto prazo das amostras nos centros locais do estudo (11). O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) e o Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA) foram responsáveis por duas experiências bem sucedidas na utilização de laboratório central em estudos longitudinais e multicêntricos no Brasil (6,9).

O ELSA-Brasil realizou uma estratégia para analisar a variabilidade intra e interensaio, além de análise de reteste em um subconjunto de participantes escolhidos aleatoriamente. As amostras adicionais de sangue e urina coletada desses participantes foram manipuladas da mesma maneira que as amostras originais, tanto nos laboratórios locais quanto no laboratório central do estudo. Os resultados da análise de controle de qualidade demonstraram que os protocolos de coleta, processamento e medição utilizados no ELSA-Brasil produziram medidas bioquímicas confiáveis (9).

Na experiência relatada pelo ERICA, a utilização de diretrizes para padronizar os procedimentos realizados nos laboratórios locais foi um fator importante na qualidade dos dados bioquímicos, minimizando assim problemas pré-analíticos (6).

3.7 Diabetes *Mellitus* Gestacional (DMG)

De acordo com as estimativas do *International Diabetes Federation* (IDF), um total de 537 milhões de adultos entre 20 e 79 anos viviam com diabetes ao redor do mundo em 2021 e esse número pode chegar a 643 milhões em 2030 e 783 milhões até 2045. Outros 1,2 milhões de crianças e adolescentes com menos de 20 anos, vivem com diabetes tipo 1 (1). Em paralelo com o aumento do diabetes tipo 2 e da obesidade na população, a incidência de Diabetes *Mellitus* Gestacional (DMG) vem aumentando globalmente. O DMG é o problema metabólico mais comum na gestação e tem prevalência em 3 a 25% das gestações, dependendo do grupo étnico, da população e do critério diagnóstico utilizado (42).

O DMG é definido como uma intolerância aos carboidratos de gravidade variável, que se inicia durante a gestação e não preenche os critérios diagnósticos de Diabetes *Mellitus*. O DMG foi definido por muitos anos como qualquer grau de intolerância a glicose, reconhecido pela primeira vez durante a gestação, independente do grau de hiperglicemia, e apesar de ter facilitado a uniformização de estratégias para detecção e classificação do DMG, esta definição possuía sérias limitações. As melhores evidências disponíveis revelam que muitos casos de DMG, talvez a maioria, representam hiperglicemia preexistente que é detectada apenas

durante a gravidez, pois os exames de rotina não são amplamente realizados em mulheres não grávidas no período reprodutivo (3).

Os fatores de risco para DMG incluem idade avançada, sobrepeso e obesidade, DMG em gestação anterior, ganho de peso excessivo durante a gravidez, histórico familiar de diabetes, síndrome dos ovários policísticos, tabagismo habitual e história de natimorto ou parto de uma criança com anomalia congênita (1).

3.7.1 Critérios atuais para o diagnóstico de DMG e DM

Por ser uma doença que ocorre na metade final da gestação, a triagem para DMG é recomendada entre a 24^a e 28^a semana de gravidez em mulheres sem alto risco para a doença. Em 2010, a *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) definiu que os critérios diagnósticos do DMG deveriam basear-se nos resultados do estudo *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO), estudo prospectivo, observacional, multinacional e cego, que concluiu a avaliação de 23.000 mulheres grávidas e demonstrou que o risco de desfecho adverso materno, fetal e neonatal aumentou continuamente em função da glicemia materna em 24-28 semanas de gestação. Esse estudo tinha como meta encontrar um ponto de corte que ligasse a hiperglicemia materna a eventos perinatais adversos, e seus resultados, levaram a reconsideração dos critérios de diagnóstico. Portanto, foram propostos pontos de corte para o jejum, em 1 e 2 horas, que são ≥ 92 mg/dL, ≥ 180 mg/dL e ≥ 153 mg/dL, respectivamente. De acordo com esses critérios, um valor anormal já leva ao diagnóstico de DMG (43,44).

Diferentes critérios para o diagnóstico de DMG vêm sendo utilizados. No Brasil, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) juntamente com a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e com o Ministério da Saúde do Brasil definiram uma proposta conjunta de padronização do rastreamento e diagnóstico do DMG, considerando que o teste com melhor sensibilidade/especificidade para o diagnóstico de DMG é o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) com 75 g de glicose via oral, com dosagens em jejum, 1 e 2 horas após sobrecarga, com os valores propostos pela IADPSG e aceitos pela OMS em 2013 (42,43,45). Segundo a OMS, glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL ou 2 horas após sobrecarga > 200 mg/dL e hemoglobina glicada $> 6,5\%$ são critérios diagnósticos para o Diabetes *Mellitus* (46). Gestantes que apresentem resultado de glicose jejum e/ou após sobrecarga compatível com o

critério diagnóstico de Diabetes *Mellitus* franco, são diagnosticadas como diabetes anterior à gravidez (42).

3.7.2 Prevenção do DM tipo 2

O DMG tem se tornado um importante problema de saúde pública por sua associação com desfechos adversos da gravidez e por ser documentado como um potencial fator de aumento do risco de desenvolver DM tipo 2 (2,47). O risco relativo de desenvolver o diabetes tipo 2 é mais alto no período de 3 a 6 anos após o DMG e em mulheres com menos de 40 anos de idade. Qualquer tipo de intervenção no estilo de vida, com mudanças alimentares e introdução de atividade física, deve ser iniciado em até três anos após a gestação, para que seja possível alcançar o máximo benefício na prevenção do diabetes (1).

O *Diabetes Prevention Program* (DPP) acompanhou 350 mulheres com histórico de DMG durante 10 anos e concluiu que a intervenção intensiva no estilo de vida reduziu a progressão para diabetes na coorte em 58% enquanto a metformina reduziu a progressão em 31%, comparada ao placebo. Em mulheres sem DMG, a intervenção reduziu o risco de desenvolver DM em 49%, enquanto a metformina teve uma redução de risco estatisticamente não significativa de 14%, comparada ao placebo (48).

3.8 Estudo LINDA-Brasil

Neste contexto, o estudo LINDA-Brasil (*Life Style Intervention For Diabetes Prevention After Pregnancy*) é um ensaio clínico randomizado multicêntrico, aninhado em uma coorte, com o objetivo de retardar ou prevenir o desenvolvimento do diabetes tipo 2 através de um programa de intervenção no estilo de vida de mulheres que tiveram DMG, implementado entre 10 meses e 2 anos após gestação em mulheres identificadas como de maior risco de desenvolver DM tipo 2 (uso de insulina durante a gravidez e/ou hiperglicemia pós-parto menor do que o diabetes).

O estudo LINDA-Brasil realizou coleta de dados em 6 centros de diferentes cidades do Brasil. Para assegurar a confiabilidade, o estudo cumpriu etapas de garantia da qualidade, como a elaboração do protocolo do estudo e dos manuais de operação para coleta e processamento do sangue, padronização de instrumentos de coleta de dados, estudo piloto, além de treinamentos e acompanhamento das equipes. O centro coordenador em Porto Alegre foi o local onde as análises laboratoriais foram centralizadas junto ao Serviço de diagnóstico

laboratorial (SDL) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Para o controle de qualidade, todas as participantes da linha de base coletaram uma única amostra adicional, com a finalidade de duplicação de um dos exames ou armazenamento em biorrepositório central. Os pares de alíquotas de exame, original e repetição, foram enviados ao laboratório de análises em dias distintos.

Por ser um dos poucos estudos randomizados a que se tem conhecimento a abordar a prevenção logo após o parto de mulheres com DMG, o LINDA-Brasil deve trazer relevantes ganhos ao conhecimento sobre a prevenção do diabetes (49).

4. OBJETIVOS

Justificativa

Ainda há pouca experiência relatada sobre os procedimentos de garantia e controle de qualidade em ensaios clínicos randomizados no Brasil. Este estudo visa organizar, sumarizar e relatar os procedimentos de controle de qualidade relativos ao desfecho principal do LINDA-Brasil, qual seja, o diabetes.

Objetivos

Objetivo Geral

Descrever os procedimentos de garantia e controle de qualidade das determinações laboratoriais do Ensaio Clínico Randomizado LINDA-brasil.

Objetivos Específicos

- a) Descrever os procedimentos de garantia de qualidade adotados no laboratório central do LINDA-Brasil, com ênfase nos aspectos relacionados à glicose plasmática, hemoglobina glicada (HbA1C) e insulina.
- b) Estimar os coeficientes de variação referentes à glicemia, HbA1C e insulina ao longo do estudo.
- c) Estimar a confiabilidade da glicose plasmática, HbA1C e insulina ao longo do estudo.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Home, Resources, diabetes L with, Acknowledgement, FAQs, Contact, et al. IDF Diabetes Atlas 2021 | IDF Diabetes Atlas [Internet]. [citado 16 de maio de 2022]. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
2. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, Zhang P, Herman WH, Barrett-Connor E, et al. The Effect of Lifestyle Intervention and Metformin on Preventing or Delaying Diabetes Among Women With and Without Gestational Diabetes: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study 10-Year Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab.* abril de 2015;100(4):1646–53.
3. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. *Diabetes Care.* janeiro de 2021;44(Supplement 1):S15–33.
4. Whitney CW, Lind BK, Wahl PW. Quality Assurance and Quality Control in Longitudinal Studies. *Epidemiol Rev.* 1º de janeiro de 1998;20(1):71–80.
5. Vehik K, Fiske SW, Logan CA, Agardh D, Cilio CM, Hagopian W, et al. Methods, quality control and specimen management in an international multi-center investigation of type 1 diabetes: TEDDY: TEDDY Methods and Quality Control. *Diabetes Metab Res Rev.* maio de 2013;n/a-n/a.
6. Cureau FV, Bloch KV, Henz A, Schaan CW, Klein CH, Oliveira CL de, et al. Challenges for conducting blood collection and biochemical analysis in a large multicenter school-based study with adolescents: lessons from ERICA in Brazil. *Cad Saude Publica.* 18 de maio de 2017;33(4):e00122816.
7. Roncalio AC, Galgowski C, Corrêa MA, Lange LA, Yamanaka CN, Rensi TK, et al. Longitudinal analysis of laboratory tests in a population-based study. *J Bras Patol E Med Lab* [Internet]. 2019 [citado 29 de abril de 2021];55(4). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1676-2444.20190032>
8. Lachin JM. The role of measurement reliability in clinical trials. *Clin Trials Lond Engl.* 2004;1(6):553–66.
9. Ladwig R, Vigo A, Fedeli LMG, Chambless LE, Bensenor I, Schmidt MI, et al. Variability in baseline laboratory measurements of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol.* 1º de agosto de 2016;49(9):e5381.
10. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology: beyond the basics*. Fourth edition. Burlington, Massachusetts: Jones & Bartlett Learning; 2019. 577 p.
11. Schmidt MI, Griep RH, Passos VM, Luft VC, Goulart AC, Menezes GM de S, et al. Estratégias e desenvolvimento de garantia e controle de qualidade no ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública.* junho de 2013;47(suppl 2):105–12.
12. Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher GS. *Clinical epidemiology: the essentials*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2014. 253 p.

13. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 13 de janeiro de 1996;312(7023):71–2.
14. Hochman B, Nahas FX, Oliveira Filho RS de, Ferreira LM. Desenhos de pesquisa. *Acta Cirúrgica Bras*. 2005;20:2–9.
15. Cook NR, Ware JH. Design and Analysis Methods for Longitudinal Research. *Annu Rev Public Health*. 1983;4(1):1–23.
16. Caruana EJ, Roman M, Hernández-Sánchez J, Solli P. Longitudinal studies. *J Thorac Dis*. novembro de 2015;7(11):E537–40.
17. Newman AB. An Overview of the Design, Implementation, and Analyses of Longitudinal Studies on Aging. *J Am Geriatr Soc*. outubro de 2010;58(Suppl 2):S287–91.
18. Friedman LM, DeMets DL, Furberg CD, Granger CB, Reboussin DM. *Fundamentals of Clinical Trials*. 5th ed. 2015. Cham: Springer International Publishing : Imprint: Springer; 2015. 1 p.
19. Vierron E, Giraudeau B. Sample size calculation for multicenter randomized trial: Taking the center effect into account. *Contemp Clin Trials*. 1º de julho de 2007;28(4):451–8.
20. Lorenzi GM, Braffett BH, Arends VL, Danis RP, Diminick L, Klumpp KA, et al. Quality Control Measures over 30 Years in a Multicenter Clinical Study: Results from the Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. Islam FMA, organizador. *PLOS ONE*. 3 de novembro de 2015;10(11):e0141286.
21. Pacific WHORO for the W. *Improving data quality : a guide for developing countries*. Manila : WHO Regional Office for the Western Pacific; 2003.
22. WHO | Laboratory quality management system: handbook [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 16 de abril de 2021]. Disponível em: <http://www.who.int/ihr/publications/lqms/en/>
23. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 1º de junho de 2016;15(2):155–63.
24. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet Lond Engl*. 8 de fevereiro de 1986;1(8476):307–10.
25. Altman DG, Bland JM. Measurement in Medicine: The Analysis of Method Comparison Studies. *J R Stat Soc Ser Stat*. 1983;32(3):307–17.
26. Westgard JO, Darcy T. The truth about quality: medical usefulness and analytical reliability of laboratory tests. *Clin Chim Acta*. 2 de agosto de 2004;346(1):3–11.
27. Mosca A, Quercioli M, Paleari R. The analytical performance of laboratory plasma glucose and HbA1c measurements are largely acceptable. *Acta Diabetol*. fevereiro de 2020;57(2):215–9.

28. Vieira KF, Shitara ES, Mendes ME, Sumita NM. A utilidade dos indicadores da qualidade no gerenciamento de laboratórios clínicos. *J Bras Patol E Med Lab.* junho de 2011;47(3):201–10.
29. Barnett RN. Medical Significance of Laboratory Results. *Am J Clin Pathol.* 1º de dezembro de 1968;50(6):671–6.
30. Tonks DB. A study of the accuracy and precision of clinical chemistry determinations in 170 Canadian laboratories. *Clin Chem.* abril de 1963;9:217–33.
31. Cotlove E, Harris EK, Williams GZ. Biological and analytic components of variation in long-term studies of serum constituents in normal subjects. 3. Physiological and medical implications. *Clin Chem.* dezembro de 1970;16(12):1028–32.
32. Statistical Bases of Reference Values in Laboratory Medicine [Internet]. CRC Press; 1995 [citado 9 de abril de 2021]. Disponível em: <https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.1201/9781482273151/statistical-bases-reference-values-laboratory-medicine-eugene-harris-james-boyd>
33. Fraser CG. The application of theoretical goals based on biological variation data in proficiency testing. *Arch Pathol Lab Med.* abril de 1988;112(4):404–15.
34. Biological Variation: From Principles to Practice | AACC.org [Internet]. [citado 9 de abril de 2021]. Disponível em: <https://www.aacc.org/store/books/1500/biological-variation-from-principles-to-practice>
35. Fraser CG, Kallner A, Kenny D, Petersen PH. Introduction: strategies to set global quality specifications in laboratory medicine. *Scand J Clin Lab Invest.* novembro de 1999;59(7):477–8.
36. Nairo Massakazu Sumita et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) : boas práticas em laboratório clínico. Manole, 2020; 2020.
37. BRASIL. Resolução RDC nº 302, de 13 de outubro de 2005 [Internet]. 2005. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2005/res0302_13_10_2005.html
38. Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) [Internet]. Disponível em: <http://www.abnt.org.br/>
39. Instituto Nacional de Metrologia Normalização e Qualidade Industrial (Inmetro) [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/inmetro/pt-br/assuntos/acreditacao/cgcre/acreditacao>
40. 14:00-17:00. ISO 15189:2012 [Internet]. ISO. [citado 16 de abril de 2021]. Disponível em: <https://www.iso.org/cms/render/live/en/sites/isoorg/contents/data/standard/05/61/56115.html>

41. Lee SG, Chung HJ, Park JB, Park H, Lee EH. Harmonization of laboratory results by data adjustment in multicenter clinical trials. *Korean J Intern Med.* 1º de novembro de 2018;33(6):1119–28.
42. Adriana Costa e Forti, Antonio Carlos Pires, Bianca de Almeida Pittito, Fernando Gerchman, José Egídio Paulo de Oliveira, Lenita Zajdenverg, et al. DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2019-2020. Clannad editora científica;
43. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care.* março de 2010;33(3):676–82.
44. HAPO Study Cooperative Research Group. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* julho de 2002;78(1):69–77.
45. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: A World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract.* março de 2014;103(3):341–63.
46. Organization WH, Federation ID. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia : report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization; 2006. p.
47. Trujillo J, Vigo A, Reichelt A, Duncan BB, Schmidt MI. Fasting plasma glucose to avoid a full OGTT in the diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* setembro de 2014;105(3):322–6.
48. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab.* dezembro de 2008;93(12):4774–9.
49. Schmidt MI, Duncan BB, Castilhos C, Wendland EM, Hallal PC, Schaan BD, et al. Lifestyle INTERvention for Diabetes prevention After pregnancy (LINDA-Brasil): study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* dezembro de 2016;16(1):68.
50. Yang JJ, Yang JH, Kim J, Cho LY, Park B, Ma SH, et al. Reliability of quadruplicated serological parameters in the korean genome and epidemiology study. *Epidemiol Health.* 2011;33:e2011004.
51. Bergmeyer HU. *Methods of enzymatic analysis.* 6: Metabolites 1: carbohydrates. 3. ed., repr. with corr. Weinheim: Verl. Chemie; 1988. 701 p.
52. Travis JC. *Clinical radioimmunoassay: state-of-the-art.* 1st ed. Anaheim, CA: Scientific Newsletters; 1980. 160 p.
53. Davis JE, McDonald JM, Jarett L. A high-performance liquid chromatography method for hemoglobin A1c. *Diabetes.* fevereiro de 1978;27(2):102–7.

54. Little RR. Glycated Hemoglobin Standardization – National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) Perspective. 16 de setembro de 2003;41(9):1191–8.
55. The European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). EFLM Biological Variation Database [Internet]. Disponível em: <https://biologicalvariation.eu/>
56. Campbell LD, Astrin JJ, DeSouza Y, Giri J, Patel AA, Rawley-Payne M, et al. The 2018 Revision of the ISBER Best Practices: Summary of Changes and the Editorial Team’s Development Process. *Biopreservation Biobanking*. fevereiro de 2018;16(1):3–6.
57. Elliott P, Peakman TC, on behalf of UK Biobank. The UK Biobank sample handling and storage protocol for the collection, processing and archiving of human blood and urine. *Int J Epidemiol*. 1º de abril de 2008;37(2):234–44.
58. Gislefoss RE, Grimsrud TK, Mørkrid L. Stability of selected serum hormones and lipids after long-term storage in the Janus Serum Bank. *Clin Biochem*. 1º de abril de 2015;48(6):364–9.
59. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*. junho de 2011;57(6):e1–47.
60. Hirayama A, Sugimoto M, Suzuki A, Hatakeyama Y, Enomoto A, Harada S, et al. Effects of processing and storage conditions on charged metabolomic profiles in blood. *ELECTROPHORESIS*. 1º de setembro de 2015;36(18):2148–55.
61. Retnakaran R, Ye C, Kramer CK. Stability of insulin and C-peptide measurement with long-term frozen storage of serum: Implications for diabetes research studies. *Diabetes Obes Metab*. abril de 2019;21(4):1058–60.

6. ARTIGO

CONTROLE DE QUALIDADE DAS DETERMINAÇÕES LABORATORIAIS DO ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO LINDA-BRASIL

QUALITY CONTROL OF LABORATORY DETERMINATIONS OF THE LINDA-BRASIL RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

Jainara Zeni Spagiari¹
Paula Bracco²
Cristina Castilhos²

1. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
2. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina e Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

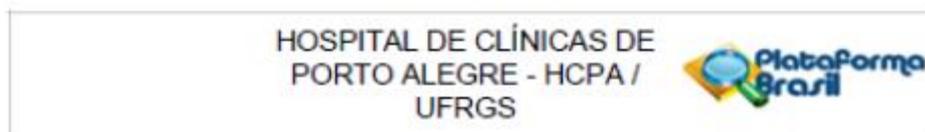
Autor correspondente: Paula Bracco, R. Ramiro Barcelos, 2600/518, Porto Alegre, RS 90035-003 paula.abracco@gmail.com – telefone +55 51 3308 5073

Artigo a ser submetido ao *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*.

8. ANEXOS

- a. Aprovação pelo Comitê da Ética em Pesquisa
- b. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- c. Certificados de proficiência da Controllab
- d. Certificados de rastreabilidade do NGSP

a. Aprovação pelo Comitê da Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVENÇÃO DO DIABETES EM MULHERES COM DIABETES GESTACIONAL
PRÉVIO: ESTUDO MULTICENTRICO DE MUDANÇAS INTENSIVAS DE ESTILO DE VIDA: LINDA-BRASIL (Lifestyle INtervention for Diabetes prevention After pregnancy)

Pesquisador: ADRIANA COSTA E FORTI

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 00914312.0.2005.5327

Instituição Proponente: CENTRO DE ESTUDOS EM DIABETES E HIPERTENSÃO

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS
CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 304.030-0

Data da Relatoria: 05/06/2013

Apresentação do Projeto:

Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, anteriormente aprovado, cujo centro coordenador é o HCPA e um dos centros participantes o CENTRO DE ESTUDOS EM DIABETES E HIPERTENSÃO (CEDH). A gestação e o puerpério apresentam-se como boa oportunidade para a identificação de mulheres em risco de desenvolver diabetes tipo 2, oportunizando a possibilidade de prevenção primária da doença. Entretanto, a modificação de hábitos de vida com ênfase em estímulo à amamentação, mudanças de hábitos alimentares e de atividade física nestas pacientes deve levar em conta as particularidades deste grupo populacional, já que a adesão a este tipo de intervenção pode ser especialmente difícil para mulheres que ainda estão amamentando e muitas vezes têm outros filhos pequenos. A utilização de estratégias motivacionais pode trazer um diferencial na intervenção a ser aplicada a essas pacientes. O ensaio clínico em questão será de grande importância para a verificação da efetividade de um programa de intervenção para a prevenção do diabetes tipo 2 em mulheres jovens de alto risco como as mulheres com história prévia de DMG.

O projeto é relevante pra a atenção primária de saúde e está bem elaborado.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Bom Fim **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)359-7640 **Fax:** (51)359-7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.ufrgs.br

Continuação do Parecer: 304.030-0

Objetivo da Pesquisa:

Geral

Investigar a efetividade de um programa de mudanças intensivas de estilo de vida, factível de ser implementado na atenção primária à saúde, para retardar ou prevenir o desenvolvimento de diabetes tipo 2, em mulheres que apresentaram DMG prévio, num seguimento médio de 3 anos.

Específicos

- . Investigar a efetividade de um programa de mudança de estilo de vida, baseado em modificação de estilo de vida (de hábitos alimentares e de atividade exercício física), no nível da atenção primária, utilizando-se de estratégias motivacionais, para a redução da incidência de diabetes tipo 2 e melhora dos parâmetros metabólicos, antropométricos e indicadores de gordura corporal;
- . Analisar a motivação das pacientes incluídas no estudo e estabelecer estratégia de maximização da aderência às intervenções de mudança de estilo de vida;
- . Desenvolver e testar abordagens de prevenção primária do diabetes e instrumentos a serem utilizados nessas abordagens, em mulheres com diagnóstico recente de DMG, a partir de estratégias inovadoras, de fácil aplicabilidade e potencialmente muito relevantes;
- . Contribuir para políticas públicas de prevenção do diabetes em atenção básica de saúde, através da promoção da formação de pesquisadores em doenças crônicas, com especial ênfase no diabetes, empregando metodologias para estudos de grande porte e com potencial aplicação no SUS;
- . Criar um grupo de estudos sólido para o seguimento das pacientes a fim de avaliar o efeito da intervenção na prevenção real do diabetes tipo 2;
- . Identificar estratégias que maximizem a aderência a estilos saudáveis de alimentação e atividade física deste grupo vulnerável, através da avaliação das características clínicas e psico-sociais destas mulheres na linha de base;
- . Identificar estratégias que maximizem a aderência a programas para redução de peso e manutenção de peso perdido, através da avaliação das características clínicas e psico-sociais destas mulheres na linha de base.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são aceitáveis, limitando-se essencialmente ao desconforto de coletas de sangue e TTG. Pode haver algum desconforto pela prática de atividade física.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto já se encontra aprovado por este CEP, inclusive tendo sido elencado o CEDH como centro participante do estudo.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)359-7640 Fax: (51)359-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.ufrgs.br

Continuação do Parecer: 304.030-0

Objetivo da Pesquisa:

Geral

Investigar a efetividade de um programa de mudanças intensivas de estilo de vida, factível de ser implementado na atenção primária à saúde, para retardar ou prevenir o desenvolvimento de diabetes tipo 2, em mulheres que apresentaram DMG prévio, num seguimento médio de 3 anos.

Específicos

- . Investigar a efetividade de um programa de mudança de estilo de vida, baseado em modificação de estilo de vida (de hábitos alimentares e de atividade exercício física), no nível da atenção primária, utilizando-se de estratégias motivacionais, para a redução da incidência de diabetes tipo 2 e melhora dos parâmetros metabólicos, antropométricos e indicadores de gordura corporal;
- . Analisar a motivação das pacientes incluídas no estudo e estabelecer estratégia de maximização da aderência às intervenções de mudança de estilo de vida;
- . Desenvolver e testar abordagens de prevenção primária do diabetes e instrumentos a serem utilizados nessas abordagens, em mulheres com diagnóstico recente de DMG, a partir de estratégias inovadoras, de fácil aplicabilidade e potencialmente muito relevantes;
- . Contribuir para políticas públicas de prevenção do diabetes em atenção básica de saúde, através da promoção da formação de pesquisadores em doenças crônicas, com especial ênfase no diabetes, empregando metodologias para estudos de grande porte e com potencial aplicação no SUS;
- . Criar um grupo de estudos sólido para o seguimento das pacientes a fim de avaliar o efeito da intervenção na prevenção real do diabetes tipo 2;
- . Identificar estratégias que maximizem a aderência a estilos saudáveis de alimentação e atividade física deste grupo vulnerável, através da avaliação das características clínicas e psico-sociais destas mulheres na linha de base;
- . Identificar estratégias que maximizem a aderência a programas para redução de peso e manutenção de peso perdido, através da avaliação das características clínicas e psico-sociais destas mulheres na linha de base.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são aceitáveis, limitando-se essencialmente ao desconforto de coletas de sangue e TTG. Pode haver algum desconforto pela prática de atividade física.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto já se encontra aprovado por este CEP, inclusive tendo sido elencado o CEDH como centro participante do estudo.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)359-7640 Fax: (51)359-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.ufrgs.br

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS

PROJETO DE PESQUISA

Título: PREVENÇÃO DO DIABETES EM MULHERES COM DIABETES GESTACIONAL PRÉVIO: ESTUDO MULTICENTRICO DE MUDANÇAS INTENSIVAS DE ESTILO DE VIDA: LINDA-BRASIL (Lifesyle INtervention for Diabetes prevention After pregnancy)

Pesquisador: Maria Ines Schmidt

Versão: 1

Instituição: Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS

CAAE: 00914312.0.1001.5327

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 6648

Data da Relatoria: 18/04/2012

Apresentação do Projeto:

Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, com três centros brasileiros. O projeto é relevante pra a atenção primária de saúde e bem elaborado.

Objetivo da Pesquisa:

Investigar a efetividade de um programa de mudanças intensivas de estilo de vida, factível de ser implementado na atenção primária à saúde, para retardar ou prevenir o desenvolvimento de diabetes tipo 2, em mulheres que apresentaram DMG prévio, num seguimento médio de 3 anos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são aceitáveis, limitando-se essencialmente ao desconforto de coletas de sangue e TTG. Pode haver algum desconforto pela prática de atividade física.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme sugerido anteriormente, foi adicionado nos critérios de exclusão mães com HIV positivo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores precisam verificar as observações descritas no campo abaixo "conclusões ou pendências e lista de inadequações".

Recomendações:

Os pesquisadores precisam verificar as observações descritas no campo abaixo "conclusões ou pendências e lista de inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A versão do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de 09/04/2012 foi aprovada, no entanto, é necessário que seja retirado o grifo em amarelo antes de ser entregue aos participantes e que no TCLE fase 2, última folha, seja corrigida a frase na qual comenta sobre o projeto ELSA Brasil. Além disso, sugere-se que os campos com o nome da instituição, endereço/serviço de origem e telefone sejam preenchidos.

Projeto aprovado versão de 09/04/2012.

TCLE aprovado versão de 09/04/2012.

PORTO ALEGRE, 19 de Abril de 2012

Assinado por:
José Roberto Goldim

b. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prevenção do diabetes em mulheres com diabetes gestacional prévio:

**Estudo multicêntrico de mudanças intensivas de estilo de vida: LINDA-Brasil
(Lifestyle Intervention for Diabetes prevention After pregnancy)**

Etapa Inicial

Você está sendo convidada a participar do LINDA-Brasil que ocorre em múltiplos centros do Brasil¹ e irá acompanhar mulheres que tiveram diabetes gestacional. Mulheres com diabetes gestacional apresentam maior risco de desenvolver diabetes futuramente e o objetivo do estudo é reduzir esse risco.

Antes de concordar em participar do estudo, é necessário que você compreenda as informações e instruções contidas neste documento. Fique à vontade para perguntar o que não está claro. Sua participação é totalmente voluntária.

O estudo será realizado em duas etapas: A etapa inicial ocorre enquanto você está grávida e logo após o parto. Na segunda etapa, chamada ensaio clínico randomizado, serão feitas orientações sobre mudanças de hábitos alimentares e de atividade física que podem ajudar na prevenção do diabetes.

Você está sendo convidada a participar agora da etapa inicial. O objetivo desta etapa é acompanhar mulheres com diabetes gestacional até o período pós-parto. Aquelas que forem identificadas como de maior risco de diabetes, poderão ser convidadas mais tarde para participar da segunda etapa, quando serão acompanhadas dois grupos de prevenção, um de forma mais semelhante ao que é realizado nos serviços de saúde, e outro com abordagem mais intensiva. Nos dois grupos será verificado periodicamente quem desenvolveu diabetes.

Sua participação nesta etapa envolverá:

1. Responder questionários com dados de identificação e contato, bem como aspectos de saúde, hábitos de vida (alimentação e atividade física) e características socioeconômicas.
2. Responder ligações telefônicas breves para saber como está a sua saúde e do seu bebê durante sua gravidez e no pós-parto, e também para agendar sua vinda ao Centro de Pesquisa.
3. Verificar como está o seu diabetes após o parto. Para tanto, será realizado um teste oral de tolerância à glicose (TTG), em que você ingere um líquido doce e faz coleta de sangue em jejum e após a ingestão do líquido. Você será informada se o resultado estiver alterado (maior risco de diabetes ou diabetes). Aquelas identificadas como de maior risco serão examinadas mais detalhadamente, envolvendo coleta de sangue (TTG) e urina, questionários, medidas antropométricas simples (altura, circunferência da cintura, quadril, entre outras) pressão arterial, e testes de capacidade física (força da mão, flexibilidade). Será consultada sua carteirinha e a de seu bebê. Serão realizados os seguintes exames de sangue: hemoglobina (anemia), glicemia em jejum e 2h pós-carga (maior risco de diabetes ou diabetes) e, quando necessário, TSH e T4livre (função da tireoide).

Parte do material biológico coletado será armazenada para, dependendo da disponibilidade financeira, realizar exames laboratoriais relacionados aos objetivos deste estudo (prevenção do diabetes). Por exemplo, glicose, insulina, triglicerídeos, HDL-colesterol, HbA1C e estudos genéticos. Esses estudos poderão auxiliar no conhecimento sobre o diabetes ou outras doenças crônicas relacionadas. Durante o acompanhamento poderá ser necessário consulta ao seu prontuário ou de seu bebê.

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Universidade Federal de Pelotas/RS, Centro de Estudos em Diabetes e Hipertensão, Fortaleza/CE.

Rubrica: _____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prevenção do diabetes em mulheres com diabetes gestacional prévio:

Estudo multicêntrico de mudanças intensivas de estilo de vida: LINDA-Brasil (*Lifesytle INtervention for Diabetes prevention After pregnancy*)

Etapa Inicial

Você está sendo convidada a participar do LINDA-Brasil que ocorre em múltiplos centros do Brasil¹ e irá acompanhar mulheres que tiveram diabetes gestacional. Mulheres com diabetes gestacional apresentam maior risco de desenvolver diabetes futuramente e o objetivo do estudo é reduzir esse risco.

Antes de concordar em participar do estudo, é necessário que você compreenda as informações e instruções contidas neste documento. Fique à vontade para perguntar o que não está claro. Sua participação é totalmente voluntária.

O estudo será realizado em duas etapas: A etapa inicial ocorre enquanto você está grávida e logo após o parto. Na segunda etapa, chamada ensaio clínico randomizado, serão feitas orientações sobre mudanças de hábitos alimentares e de atividade física que podem ajudar na prevenção do diabetes.

Você está sendo convidada a participar agora da etapa inicial. O objetivo desta etapa é acompanhar mulheres com diabetes gestacional até o período pós-parto. Aquelas que forem identificadas como de maior risco de diabetes, poderão ser convidadas mais tarde para participar da segunda etapa, quando serão acompanhados dois grupos de prevenção, um de forma mais semelhante ao que é realizado nos serviços de saúde, e outro com abordagem mais intensiva. Nos dois grupos será verificado periodicamente quem desenvolveu diabetes.

Sua participação nesta etapa envolverá:

1. Responder questionários com dados de identificação e contato, bem como aspectos de saúde, hábitos de vida (alimentação e atividade física) e características socioeconômicas.
2. Responder ligações telefônicas breves para saber como está a sua saúde e do seu bebê durante sua gravidez e no pós-parto, e também para agendar sua vinda ao Centro de Pesquisa.
3. Verificar como está o seu diabetes após o parto. Para tanto, será realizado um teste oral de tolerância à glicose (TTG), em que você ingere um líquido doce e faz coleta de sangue em jejum e após a ingestão do líquido. Você será informada se o resultado estiver alterado (maior risco de diabetes ou diabetes). Aquelas identificadas como de maior risco serão examinadas mais detalhadamente, envolvendo coleta de sangue (TTG) e urina, questionários, medidas antropométricas simples (altura, circunferência da cintura, quadril, entre outras) pressão arterial, e testes de capacidade física (força da mão, flexibilidade). Será consultada sua carteirinha e a de seu bebê. Serão realizados os seguintes exames de sangue: hemoglobina (anemia), glicemia em jejum e 2h pós-carga (maior risco de diabetes ou diabetes) e, quando necessário, TSH e T4livre (função da tireoide).

Parte do material biológico coletado será armazenada para, dependendo da disponibilidade financeira, realizar exames laboratoriais relacionados aos objetivos deste estudo (prevenção do diabetes). Por exemplo, glicose, insulina, triglicérides, HDL-colesterol, HbA1C e estudos genéticos. Esses estudos poderão auxiliar no conhecimento sobre o diabetes ou outras doenças crônicas relacionadas. Durante o acompanhamento poderá ser necessário consulta ao seu prontuário ou de seu bebê.

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Universidade Federal de Pelotas/RS, Centro de Estudos em Diabetes e Hipertensão, Fortaleza/CE.

Rubrica: _____

CONTEÚDO
 1. História natural e geológica da região.
 2. Aspectos físicos, biológicos e culturais.
 3. Aspectos econômicos e sociais.
 4. Aspectos políticos e administrativos.
 5. Aspectos jurídicos e legais.
 6. Aspectos ambientais e ecológicos.
 7. Aspectos educacionais e culturais.
 8. Aspectos artísticos e recreativos.
 9. Aspectos turísticos e de lazer.
 10. Aspectos de infraestrutura e serviços.
 11. Aspectos de segurança e defesa.
 12. Aspectos de saúde e bem-estar.
 13. Aspectos de comunicação e mídia.
 14. Aspectos de tecnologia e inovação.
 15. Aspectos de sustentabilidade e desenvolvimento.
 16. Aspectos de governança e administração pública.
 17. Aspectos de relações internacionais e cooperação.
 18. Aspectos de patrimônio cultural e histórico.
 19. Aspectos de identidade e valores.
 20. Aspectos de futuro e perspectivas.

CONTEÚDO
 1. História natural e geológica da região.
 2. Aspectos físicos, biológicos e culturais.
 3. Aspectos econômicos e sociais.
 4. Aspectos políticos e administrativos.
 5. Aspectos jurídicos e legais.
 6. Aspectos ambientais e ecológicos.
 7. Aspectos educacionais e culturais.
 8. Aspectos artísticos e recreativos.
 9. Aspectos turísticos e de lazer.
 10. Aspectos de infraestrutura e serviços.
 11. Aspectos de segurança e defesa.
 12. Aspectos de saúde e bem-estar.
 13. Aspectos de comunicação e mídia.
 14. Aspectos de tecnologia e inovação.
 15. Aspectos de sustentabilidade e desenvolvimento.
 16. Aspectos de governança e administração pública.
 17. Aspectos de relações internacionais e cooperação.
 18. Aspectos de patrimônio cultural e histórico.
 19. Aspectos de identidade e valores.
 20. Aspectos de futuro e perspectivas.

2019

Certificado de Proficiência em Ensaios Laboratoriais

Certificamos que o(a)

Serviço de Diagnóstico Laboratorial

Rua Ramiro Barcelos, 2350
Porto Alegre/RS

Wilson

Wilson Scholnik
SBPC - ML

Marta

Marta Mendes Blazoli
Controlab



INSTITUTO DE FÍSICA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO



SOCIEDADE BRASILEIRA DE FÍSICA
COMISSÃO DE METROLOGIA



KOSLAS
LABORATÓRIO DE ENSAIOS

Atividade de Avaliação em 2019
 SBPC - ML
 Comissão de Metrologia
 22/04/2019 - 05/05/2019

CERTIFICADO DE PROFICIÊNCIA 2021

em Ensaios Laboratoriais

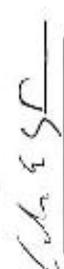


Certificamos que

Serviço de Diagnóstico Laboratorial

Rua Ramiro Barcelos, 2.350
Porto Alegre/RS

durante o ano participou com assiduidade do Ensaio de Proficiência Clínico e obteve o desempenho requerido nos **316 ensaios** listados via leitura do QR Code.


Carlos Eduardo dos Santos Ferreira
Presidente da SBPC/ML




Márcio Mendes Blasoli
Fundador Controllab - In Memoriam*

*Realizou o acompanhamento das avaliações referentes a este certificado

Vinícius de Almeida Blasoli
Diretor Executivo Controllab



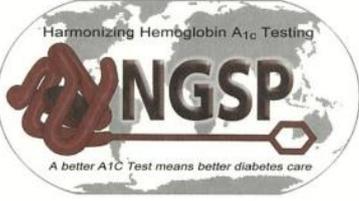
Reconhecimento Controllab
ISO 17 043 - Ensaio de Proficiência
ISO 17 023 - Bioquímica
ISO 17 025 - Calorimetria
ISO 17 024 - Materiais de Referência
ISO 9001 - Sistema de Gestão Integrado
RUA RAMIRO BARCELOS, 2350
PORTO ALEGRE-RS

De acordo com os escopos publicados em www.controllab.com



000022-2020022 - 648497000 - 000206

d. Certificados de rastreabilidade do NGSP



Certificate of Traceability

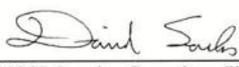
Level II Laboratory Certification

This certifies that **Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, using **Bio-Rad Variant II Turbo** has participated in and successfully completed NGSP Level II Laboratory certification and is traceable to the **Diabetes Control and Complications Trial** Reference method. The comparison was performed with: **University of Missouri SRL#9**

The system evaluated was:

Instrument: Variant II Turbo	Calibrator Lot: 64086358, 64086359	Column Lot: 50285AC
Reagent Lot: 64093325, 64096614, 6483751	Calibrator Assigned Values: 5.4%, 10.5%	

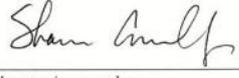
Date of Certification: December 1, 2017 Certification Expires: December 1, 2018



 NGSP Steering Committee Chair



 NGSP Network Coordinator



 SRL director/ supervisor



Certificate of Traceability

Level II Laboratory Certification

This certifies that **Serviço de Diagnóstico Laboratorial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, using **Bio-Rad Variant II Turbo** has participated in and successfully completed NGSP Level II Laboratory certification and is traceable to the **Diabetes Control and Complications Trial** Reference method. The comparison was performed with: **University of Missouri SRL#9**

The system evaluated was:

Instrument: Variant II Turbo	Calibrator Lot: 64169095, 64169098	Column Lot: 70234J
Reagent Lot: 64198063, 64187407, 64219653	Calibrator Assigned Values: 5.2%, 10.3%	

Date of Certification: May 1, 2019 Certification Expires: May 1, 2020



 NGSP Steering Committee Chair



 NGSP Network Coordinator



 SRL director/ supervisor