

# Determinação sérica de lipídeos: variações interlaboratoriais

## Determination serica of lipids: variations interlaboratoriais

Elaine Cristina Cabral<sup>1</sup>, Glausiani Erbs da Costa<sup>1</sup>, Edneia Casagrande Bueno<sup>2</sup>,  
Juliana Bernardon Pretto Gonçalves<sup>3</sup> & Darlene Camati Persuhn<sup>4</sup>

**RESUMO** - A aterosclerose encontra-se em primeiro lugar dentre as várias causas de morte no mundo ocidental; distribuída em todo mundo, ela vem alcançando proporções epidêmicas alarmantes. A determinação laboratorial das concentrações de triglicerídeos, colesterol total (CT), HDL-colesterol (HDL-C) e LDL-colesterol (LDL-C) é pré-requisito importante na avaliação do risco que um indivíduo apresenta de desenvolver doenças relacionadas à aterosclerose. O objetivo deste trabalho foi avaliar a variabilidade interlaboratorial na determinação destes analitos. Para isso, foram enviados aos laboratórios de análise clínicas (LACs) participantes do estudo 10 amostras de soro de origem humana, para determinação de triglicerídeos, CT, HDL-C e LDL-C. A metodologia foi planejada a fim de eliminar variáveis pré-analíticas, permitindo assim quantificar a variação da mesma determinação entre os LACs participantes. A determinação de CT foi a que apresentou a menor dispersão de resultados, sendo este dado evidenciado pela inexpressiva quantidade de valores fora da linha de  $\pm 2SD$ . A análise de dispersão de HDL-C mostrou que 50% dos indivíduos analisados receberia resultados com interpretações clínicas diferentes por diferentes LACs. Esta porcentagem foi de 40% no LDL-C e de 40% para triglicerídeos. Os resultados obtidos permitem concluir que a variabilidade laboratorial na determinação de lipídeos pode ser um fator importante na interpretação de resultados sequenciais.

**PALAVRAS-CHAVE** - Laboratório Clínico, Lipídeos, Variabilidade Interlaboratorial.

**SUMMARY** - The atherosclerosis is in first place, among the several death causes in the western world, distributed in everybody she is reaching alarming epidemic proportions. The determination laboratorial of the triglycerides concentrations, total cholesterol (CT), HDL-cholesterol (HDL-C) and LDL-cholesterol (LDL-C) it is important pre-requirement in the evaluation of the risk that an individual presents of developing diseases related to the atherosclerosis. The objective of this work was to evaluate the variability interlaboratorial in the determination of these analitos. For that, they were correspondents to the laboratories of analysis clinics (LACs) participants of the study 10 samples of serum of human origin for triglycerides determination, CT, HDL-C and LDL-C. The samples were obtained starting from individuals previously selected, using as criterion of inclusion values of lipids dosage previously obtained. The methodology was drifted in order to eliminate pre-analytic variables, allowing like this to quantify the variation of the same determination among participant LACs. The determination of CT was the one that it presented the smallest dispersion of results being this die evidenced out by the inexpressive amount of values of the line of  $\pm 2SD$ . The analysis of dispersion of HDL-C showed that 50% of the analyzed individuals would receive results with different clinical interpretations for different LACs. This percentage was of 40% in LDL-C and of 40% for triglycerides. The obtained results allow concluding that the choice of the laboratory of clinical analyses may be an important aspect in sequential lipids determination results.

**KEYWORDS** - Clinic Laboratory, Lipids, variability interlaboratorial.

## INTRODUÇÃO

A doença artério-coronariana permanece como a principal causa de mortalidade e morbidade no mundo industrializado. A doença progride silenciosa e lentamente por décadas, levando a sérias manifestações clínicas na forma de infarto do miocárdio ou morte súbita. Por este motivo, os fatores de risco para estas doenças são amplamente investigados. Juntamente com fatores clínicos, vários marcadores laboratoriais são alvos de análise: entretanto, somente 5 testes fazem parte da prática clínica de rotina: CT, LDL-C, HDL-C, triglicerídeos e colesterol não-HDL (RIFAI; WARNICK, 2004).

Segundo o Programa Nacional dos EUA para a Educação sobre o colesterol, é necessário classificar apropriadamente os pacientes segundo níveis e estratégias de tratamento e que, para isso, torna-se imprescindível medições exatas dos componentes do perfil lipídico (WARNICK *et al.*, 2002). Os exames realizados pelos LACs passam por três fases distintas antes da liberação do resultado final. A Norma Brasileira (NBR)14500:2000 define como processo pré-analítico as etapas que se iniciam em ordem cronológica a par-

tir da solicitação do clínico, (e que incluem a requisição do exame e orientação sobre coleta, a preparação e coleta do material do paciente), o transporte e o cadastramento. O processo analítico é o conjunto de operações, usadas na realização de exames de acordo com o determinado método. Finalmente, o processo pós-analítico são as etapas que têm início após execução do exame e que incluem análise de consistência dos resultados, consultoria técnica, liberação de laudos, armazenamento de material ou amostra do paciente, transmissão e arquivo de resultados.

Existe uma grande tendência no LAC de controlar os fatores relacionados à fase analítica das determinações laboratoriais, embora a maior parte dos erros detectados em estudos específicos demonstre que as fases mais críticas no que tange ao erro são a pré-analítica e a pós-analítica (BONINI *et al.*, 2002). O controle da qualidade, em qualquer setor produtivo, é o conjunto de técnicas e atividades operacionais que são usadas para cumprir pré-requisitos da qualidade. No LAC, utiliza-se basicamente dois tipos de controle da qualidade: interno e externo. O controle interno da qualidade consiste nos procedimentos conduzidos em associação com o exame das amostras dos pacientes, para avaliar se o siste-

Recebido em 09/10/2008

Aprovado em 14/01/2010

NiqFar - Núcleo de Investigação Químico-Farmacêutica - Curso de Farmácia - UNIVERSIDADE DO VALE DO ITAJAÍ  
Projeto financiado pelo Artigo 170/SC - UNIVALI.

<sup>1</sup>Acadêmicas do Curso de Farmácia da Universidade do Vale do Itajaí.

<sup>2</sup>Professora PhD dos Cursos de Farmácia e Mestrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Vale do Itajaí.

<sup>3</sup>Professora MSc. do Curso de Farmácia da Universidade do Vale do Itajaí.

<sup>4</sup>Professora Dra. dos Cursos de Farmácia e Medicina da Universidade do Vale do Itajaí.

ma analítico está operando dentro dos limites de tolerância pré-definidos. O controle externo da qualidade refere-se à determinação do desempenho dos exames clínicos através de comparações interlaboratoriais (ABNT, 2000).

O controle da qualidade intralaboratorial avalia a precisão dos ensaios e deve ser uma avaliação diária, fazendo parte da rotina do LAC. Por outro lado, o controle da qualidade interlaboratorial faz parte da avaliação externa e, normalmente, é realizada periodicamente a fim de avaliar exatidão dos resultados (BURTIS; ASHWOOD, 2001)

Alguns autores vêm realizando trabalhos no sentido de esclarecer a magnitude das variações interlaboratoriais na determinação de parâmetros bioquímicos e hematológicos (PICHETH *et al.*, 2001; HAUSER *et al.*, 2004), assim como suas implicações na interpretação dos resultados que são emitidos nos laudos laboratoriais.

Picheth e colaboradores (2001) avaliaram a determinação sérica de glicose em 36 LACs da Região Sul do Brasil. Os autores utilizaram como amostra soluções de glicose em concentrações de decisão clínica. Apenas 14 LACs (38,8% do total) atingiram a performance desejada nas três amostras do estudo; a pesquisa preconizou que a maioria dos participantes (cerca de 60%) dos LACs necessita aprimorar os procedimentos de Controle da Qualidade objetivando eficiência analítica e relevância clínica dos resultados.

Por outro lado, quando se avaliou a variabilidade nos resultados de parâmetros hematimétricos em 14 LACs de Curitiba e Região Metropolitana em relação aos equipamentos utilizados e o emprego de Programas Interno e Externo da Qualidade, observou-se que a maioria dos LACs apresentou resultados hematimétricos entre os limites superiores e inferiores de controle. Houve menor ocorrência de erros para os LACs que realizavam controle externo e interno da qualidade. Os resultados indicaram que a população de Curitiba está sendo bem atendida quando se refere à determinação de valores hematimétricos e tais resultados incentivam os LACs à utilização de programas de controle da qualidade em laboratório (HAUSER *et al.*, 2004). Tendo em vista todos estes aspectos, o objetivo deste trabalho foi avaliar a variação interlaboratorial na determinação sérica de lipídeos num município do Vale do Itajaí.

## MATERIAL E MÉTODOS

### População e amostra

Participaram do estudo 8 LACs, todos sediados no mesmo município, totalizando 100% dos LACs do local.

### Coleta de amostras biológicas

O sangue obtido, a partir de indivíduos previamente convidados a participar do estudo, foi coletado por punção venosa, utilizando seringa plástica de 10 mL. Após 30 minutos de repouso, completada a coagulação sanguínea, o soro foi separado através de centrifugação (3.000rpm por 15 minutos). Alíquotas de 200 microlitros foram separadas em tubos plásticos com tampa, mantidos sob refrigeração em isopor e encaminhados aos LACs participantes.

As amostras de soro de origem humana, foram enviadas aos LACs sempre no mesmo dia e horário. Não foram definidos critérios de inclusão ou exclusão para pacientes tendo em vista que o foco do trabalho era a variabilidade dos resultados dos LACs. As amostras dos pacientes serviram somente como ferramenta para a coleta destes dados.

### Coleta de dados

Cada LAC participante recebeu 10 amostras de soro obtidas conforme o procedimento acima indicado. Cabe salientar que cada amostra incluída no projeto foi analisada no mesmo

dia por todos os laboratórios e que as mesmas chegaram aos LACs sempre antes de 9:30h e haviam sido coletadas e processadas imediatamente antes da distribuição. Estes cuidados permitiram excluir do estudo as variáveis pré-analíticas.

### Análise dos dados

Os resultados de cada paciente foram analisados individualmente, sendo obtidas médias, desvio padrão e coeficiente de variação para os dados. Posteriormente, os mesmos foram plotados em gráficos contendo os valores de referência para determinação de lipídeos como intervalos de comparação. Estas análises permitiram concluir se houve diferença na interpretação dos resultados dos pacientes quanto ao risco de aterosclerose dependendo do LAC onde a análise foi realizada.

### Aspectos éticos

Este projeto foi analisado e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da UNIVALI.

Tanto os LACs quanto os pacientes doadores das amostras foram esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa e convidados a aderir ao projeto através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os resultados foram devolvidos aos LACs na forma de relatório e aos pacientes na forma de laudo não identificado, para que os LACs desconhecem as identidades dos pacientes e vice-versa.

Os LACs participantes não foram informados da identidade dos demais, garantindo assim, sigilo absoluto.

## RESULTADOS

Os resultados obtidos para cada um dos pacientes pelos LACs participantes foram plotados em gráficos de dispersão. Analisou-se também cada determinação individualmente em cada paciente. Para isso, a tabela 1 mostra os valores máximos e mínimos fornecidos como resultado para cada amostra distribuída e o LAC que realizou a análise. Através desta avaliação, foi possível determinar a moda estatística correspondente aos LACs mais incidentes em resultados extremos em todos os parâmetros submetidos a análise.

A partir dos resultados de todos os LACs para cada determinação de cada paciente, excluindo-se os valores extremos, calculou-se a média e desvio padrão (SD). Foi possível, a partir destes dados, encaixar os resultados de cada LAC nos intervalos  $\pm 1SD$ ,  $\pm 2SD$  ou maior ou igual  $\pm 3SD$  (tabelas 2-5).

**TABELA I**  
Valores mínimos e máximos, e moda estatística para cada participante do estudo.

Participante	colesterol total				triglicerídeos				HDL - colesterol				LDL - colesterol			
	valor máx.	lab	valor mín.	lab	valor máx.	lab	valor mín.	lab	valor máx.	lab	valor mín.	lab	valor máx.	lab	valor mín.	lab
1	310	7	222	3	670	5	359	3	93	5	28	4	182,4	7	34	5
2	183	2	165	6	110	3	70	5	89	5	40	4	114	2	70	5
3	230	7	207	3	475	5	300	4	63	5	26	4	126	4	58	5
4	158	2	145	4	118	5	40	2	80	5	52	3	83	2	48	5
5	289	2	239	3/6	191,1	1	137	4	88	5	50	3	164,6	4	133	5
6	300,6	5	244	3	195	8	113	6	82	1	53	4	212	5	149,6	3
7	227,8	5	186	8	119	8	85	6	63	3	44	4	149	5	108,2	3
8	187	7	161	4/6	114	8	41,8	5	88,3	1	45	5	119	5	85,2	8
9	255	7	203,3	5	203	8	113,8	5	50	1	26	4	185	7	131,8	3
10	156,3	5	130	4	184	8	110	6	49	3	27	4	84	5	60	8
Moda		7		3		8		5,6		5		4		5		5

**TABELA II**  
Dispersão dos resultados de Colesterol Total de cada laboratório em relação a média dos participantes

Laboratórios	Média $\pm 1$	Média $\pm 2$	Média $\pm 3$
	SD	SD	SD
1	10	0	0
2	6	4	0
3	5	4	1
4	8	2	0
5	7	3	0
6	7	3	0
7	6	3	1
8	8	2	0

**TABELA III**  
**Dispersão dos resultados de HDL colesterol de cada laboratório em relação a média dos participantes**

Laboratórios	Média ± 1 SD	Média ± 2 SD	Média ± 3 SD
1	2	7	1
2	10	0	0
3	5	4	1
4	1	3	6
5	3	3	4
6	10	0	0
7	9	1	0
8	9	1	0

**TABELA IV**  
**Dispersão dos resultados de triglicerídeos de cada laboratório em relação a média dos participantes**

Laboratórios	Média ± 1 SD	Média ± 2 SD	Média ± 3 SD
1	6	3	1
2	8	2	0
3	5	4	1
4	5	5	0
5	2	2	6
6	5	4	1
7	10	0	0
8	4	3	3

**TABELA V**  
**Dispersão dos resultados de LDL Colesterol de cada laboratório em relação a média dos participantes**

Laboratórios	Média ± 1 SD	Média ± 2 SD	Média ± 3 SD
1	8	2	0
2	7	3	0
3	6	2	2
4	6	4	0
5	2	4	4
6	7	3	0
7	7	1	2
8	6	3	1

## DISCUSSÃO

O objetivo deste trabalho foi analisar a variação dos resultados que compõem o perfil lipídico, muito utilizado para avaliar o risco que um indivíduo tem de apresentar problemas vasculares, entre diferentes LACs de um mesmo município. A metodologia foi planejada a fim de eliminar variáveis pré-analíticas, permitindo assim quantificar a variação da mesma determinação entre os LACs participantes. Por se tratar da mesma amostra, o esperado seria coletar resultados muito semelhantes entre os diferentes LACs, para todas as determinações ou, no mínimo, a mesma interpretação clínica para todas elas.

A determinação de CT foi a que apresentou a menor dispersão de resultados, sendo este dado evidenciado pela inexpressiva quantidade de valores fora da linha de  $\pm 2SD$  (tabela 2). Este resultado era de certa forma esperado, pois CT é a determinação que exibe menor CV. O conceito de CV é a variação que ocorre entre determinações sucessivas no mesmo LAC utilizando a mesma metodologia. Trata-se de uma variação prevista em qualquer método analítico e deve ser considerada para efeito de interpretação.

A análise de dispersão de HDL-C mostra que 50% dos indivíduos analisados receberia resultados com interpretações clínicas diferentes em diferentes LACs. Observa-se que em alguns casos o distanciamento entre o valor máximo e o mínimo obtidos para a mesma amostra chega a 3 vezes (tabela 1). O mesmo paciente (1) recebeu resultados de 90 mg/dL e 28 mg/dL. Destacam-se os LACs 4 e 5 com

respectivamente 60% e 40% das determinações em valores situados em  $\pm 3SD$  (tabela 3). São os mesmos LACs que apareceram com o maior número de valores máximos (LAC 5) e valores mínimos (LAC 4) de HDL-C (tabela 1). O erro total aceito pela literatura para o HDL-C é de 13% (MARANHÃO, 2001; SBC, 2007). Sendo assim, os resultados apontam para a necessidade de revisão dos critérios de qualidade no que diz respeito à determinação de HDL-C, assim como intensificar esforços no sentido de controlar os resultados por programas externos.

O laboratório 5 aparece como o que apresenta, também, o maior número de resultados máximos e mínimos de LDL-C (tabela 1). Estes resultados foram conflitantes com os demais (LACs), estando com 40% das determinações na faixa de  $\pm 3SD$  (tabela 4). Este mesmo LAC mostra-se pouco exato quanto a determinação de triglicerídeos, apresentando 60% dos resultados na faixa de  $\pm 3SD$  (tabela 5). Os demais LACs destacaram-se por apresentar a maioria absoluta dos resultados dentro da faixa de  $\pm 2SD$ .

Em laboratórios bem padronizados a variabilidade analítica de LDL-C situa-se entre 2,7 a 6,8%, podendo chegar a 12% em LACs de rotina (RIFAI; WARNICK, 2004). Nos pacientes 1 e 6 a variação entre os LACs chegou a 500% e 30% respectivamente, o que denota que pelo menos alguns deles apresentam variabilidade analítica bem acima do desejado.

O método utilizado para determinação do LDL-C em consensos médicos internacionais é o cálculo através da fórmula de Friedwald, que inclui os valores de CT, HDL-C e triglicerídeos e que compila as variabilidades analítica e biológica de todos os demais. Isso explica a elevada diferença encontrada entre os valores deste analito. A fim de contornar estes problemas, alguns LACs estão usando ensaios homogêneos para a avaliação direta deste analito. Os métodos homogêneos para LDL-C são altamente precisos e representam uma melhoria na medida deste marcador na presença de alta concentração de triglicerídeos. Entretanto, assuntos relativos ao desempenho em amostras de pacientes, não obtiveram sucesso; assim, o efeito destes métodos na classificação precisa de pacientes em categorias de risco necessita de estudos adicionais (RIFAI; WARNICK, 2004).

A análise dos triglicerídeos demonstra que para 40% das amostras avaliadas, dependendo do LAC que realizou a determinação, a interpretação clínica é completamente diferente, podendo situar-se desde normal até acima do limite máximo (tabela 1). Observa-se que o laboratório 5 apresenta 60% das determinações acima de  $\pm 3SD$  (tabela 5). Este resultado está de acordo com a elevada discordância do laboratório 5 com os demais quanto ao LDL-C cujo cálculo depende também do resultado de triglicerídeos (tabela 4).

Estes resultados demonstram que existe imprecisão na determinação interlaboratorial de lipídeos, o que torna válida a orientação da Sociedade Brasileira de Cardiologia de realizar determinações seriadas no mesmo LAC (SBC, 2001; SBC, 2007). Existe uma tendência clara de alguns LACs em obter resultados mais elevados e outros mais baixos (tabela 1). No caso de LDL-C, o mesmo LAC evidencia-se em ambos os casos, denotando imprecisão nos resultados e um "bias" elevado.

Um adequado controle interno e externo da qualidade tende a reduzir a amplitude da variação interlaboratorial, uma vez que permite ao LAC a clara comparação do seu resultado com valores-alvo. Estas análises deverão servir como norteadores que orientam o administrador acerca das melhorias necessárias em busca da qualidade.

## CONCLUSÕES

Embora o número de amostras analisadas tenha sido pequena, os resultados obtidos neste trabalho permitem sugerir que a variabilidade interlaboratorial na determinação de lipídeos mostrou-se relevante para a interpretação clínica dos resultados.

## SUPORTE FINANCEIRO

Artigo 170/SC – UNIVALI.

## REFERÊNCIAS

1. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR14500:2000 – Gestão da qualidade no laboratório clínico. Rio de Janeiro, 2000.
2. BONINI, P.; PLEBANI, M.; CERIOTTI, F.; RUBBOLI, F. Erros em laboratório clínico. *Clinical Chemistry*, Rio de Janeiro, v.48, n.5, p.691-698, jun. 2002. Disponível em: <[http://www.pncq.org.br/participantes/atualizacao\\_baixo\\_008.asp](http://www.pncq.org.br/participantes/atualizacao_baixo_008.asp)>. Acesso em: 13 set. 2005.
3. BURTIS, C. A., ASHWOOD, E. R. Tietz. Fundamentos de química clínica. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
4. HAUSER, A., LEONART, M. S. S., NASCIMENTO, A. J., PROCHASKA, C. L. Programa de Controle de Qualidade externo em hematologia: variações interlaboratoriais para eritrograma e plaquetas em Curitiba e Região Metropolitana, PR. *Revista Bras Análises Clínicas*. 2004; 36(4):155-8.
5. MARANHÃO, R. C. Metabolismo lipídico: III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*. São Paulo, v. 77, p. 9-10, 2001.

6. PICHETH, G. FADEL-PICHETH, C. M. T., YOKOO, A. A., REGO, F. G. M., COSTA, C. D., MELO, S. F. Controle de qualidade da glicemia: um estudo interlaboratorial. *Revista Bras de Análises Clínicas*. 2001, 33(4): 171-4.
7. RIFAI, N., WARNICK, G. Quality specifications and the assessment of the biochemical risk of atherosclerosis. *Clinical Chimica Acta*. Boston, v.1, n.346, p.55-64, ago. 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>>. Acesso em 13 de mar. de 2007.
8. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*. São Paulo; 2001.
9. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*. São Paulo; 2007.
10. WARNICK, G. R.; MYERS, G. L.; COOPER, G. R.; RIFAI, N. Impact of the third cholesterol report from the adult treatment panel of the national cholesterol education program on the clinical laboratory. *Clinical Chemistry*. Rio de Janeiro, v. 48, n.1, p. 07-11, jan. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>>. Acesso em: 10 de maio de 2006.

## ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Darlene Camati Persuhn  
Rua Uruguai, 458  
CEP: 88302-202 Caixa Postal 360 Itajaí-SC  
e-mail: darlene@univali.br  
Fax: (047)33417678  
Fone: (047) 33417804

## Acreditação de Sistema de Qualidade de Laboratórios Clínicos e de Organizações Prestadoras de Serviços de Saúde.



DICQ



Instituição Acreditadora da



**O mais completo organismo de acreditação de laboratórios clínicos da América Latina**

Saiba mais. Acesse: [www.dicq.org.br](http://www.dicq.org.br) ou entre em contato conosco pelo telefone 21 2187-0822 [acreditacao@dicq.org.br](mailto:acreditacao@dicq.org.br) e [acreditacaodicqona@dicq.org.br](mailto:acreditacaodicqona@dicq.org.br)