

Auto-imunidade tiroideia e infertilidade em mulheres submetidas a técnicas de reprodução medicamente assistida

Thyroid autoimmunity and infertility in women undergoing assisted reproductive techniques

Marta Alves¹, Celestino Neves¹, Sandra Soares², Ana Margarida Póvoa², Lucinda Calejo², Pedro Xavier², Maria José Madureira², Cláudia Coelho², Renata Leite², Andreia Carvalho², David Stevenson², Miguel Pereira¹, Davide Carvalho¹, Sónia Sousa²

¹ Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de São João, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto

² Unidade de Medicina da Reprodução, Serviço de Ginecologia, Hospital de São João, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto

Correspondência: Marta Alves › Serviço de Endocrinologia › Hospital de São João › Alameda Prof. Hernâni Monteiro › 4200-319 PORTO › marta.mfa@gmail.com

RESUMO

Introdução: Alguns estudos mostram que a taxa de gravidez é significativamente menor em mulheres com anticorpos anti-tiroideus positivos, sugerindo interferência da autoimunidade tiroideia com a implantação. Outros estudos negam esta associação. **Objectivo:** Comparar o sucesso (gravidez clínica) de diferentes técnicas de reprodução medicamente assistida (RMA) em mulheres com anticorpos anti-tiroideus positivos e negativos. **Material e Métodos:** Analisaram-se os dados de 235 mulheres candidatas à realização de técnicas de RMA (ICSI – microinjecção intracitoplasmática, FIV – Fertilização in vitro, DGPI – diagnóstico genético pré-implantatório, ou IIU – inseminação intrauterina) ao longo de 7 meses. Os doseamentos de TSH, T4L, T3L, anti-TPO e anti-Tg foram realizados previamente ao início do tratamento. Conseguiram-se ciclos completos em 195 mulheres (ICSI - 125, FIV - 31, IIU – 22, DGPI – 17). Os resultados são expressos em média±DP (mín-máx) e em percentagem. Fez-se ainda análise estatística com o teste de correlação de Pearson e Spearman; os resultados com valor de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. **Resultados:** A maioria apresenta TSH normal (96,9%) e 92,8% apresentam TSH $< 2,5 \mu\text{UI/mL}$. Os anticorpos anti-TPO foram positivos em 14,8% e os anti-Tg em 23,6% da amostra total. A taxa de gravidez clínica global foi de 37,4%. Este valor foi maior para a ICSI (44%), seguido da FIV (35,5%), DGPI (23,5%) e IIU (13,6%). Verificou-se uma menor percentagem de gravidez clínica entre as mulheres “anti-TPO+”, comparativamente às “anti-TPO+ e/ou anti-Tg+” e sem TAI (“anti-TPO- e anti-Tg-”). Esta diferença, observada quando se usam apenas os anti-TPO para definir TAI, dilui-se quando se comparam os grupos “sem TAI” e “anti-TPO e/ou anti-Tg positivo”. Contudo, aplicando o teste de correlação de Spearman, não se verificou significância estatística no que concerne à influência da positividade ou negatividade dos anticorpos “anti-TPO” e dos “anti-TPO e/ou anti-Tg” na obtenção de gravidez clínica. **Conclusões:** Apesar de os resultados não serem estatisticamente significativos, facto para o qual poderá contribuir o reduzido número mulheres com anticorpos positivos e o reduzido número de gravidezes clínicas nestas mulheres, a percentagem de gravidez clínica parece ser afectada pela positividade para anticorpos anti-TPO. No entanto, esta influência dilui-se quando os anticorpos anti-Tg também são utilizados para definir TAI. Estes resultados permitem-nos supor que qualquer

possível interferência com a possibilidade de engravidar possa estar, fundamentalmente, na dependência da influência directa ou indirecta dos anticorpos anti-TPO.

PALAVRAS-CHAVE

Reprodução medicamente assistida; Auto-imunidade; Tiróide.

ABSTRACT

Introduction: Some studies show that pregnancy rate is significantly lower in women with positive anti-thyroid antibodies, suggesting interference of thyroid autoimmunity with embryo implantation. Other studies deny this association. Objective: To compare the success (clinical pregnancy) of different assisted reproductive technologies (ART) in women with positive and negative anti-thyroid antibodies. Material and Methods: We analyzed data from 235 women candidates for the realization of ART (ICSI - intracytoplasmic microinjection, IVF - in vitro fertilization, PGD - Preimplantation genetic diagnosis, or IUI - intrauterine insemination) over 7 months. Determination of TSH, FT4, FT3, anti-TPO and anti-Tg was performed prior to initiation of treatment. Completed cycles occurred in 195 women (ICSI - 125, IVF - 31, IUI - 22, PGD - 17). Results are expressed as mean \pm SD (min-max) and percentage. Statistical analysis with the Pearson correlation test and Spearman were done; results with $p < 0.05$ were considered statistically significant. Results: The majority had normal TSH (96.9%) and 92.8% had TSH $< 2.5 \mu\text{UI} / \text{mL}$. Anti-TPO antibodies were positive in 14.8% and anti-Tg antibodies in 23.6% of the total sample. The overall clinical pregnancy rate was 37.4%. This value was higher for ICSI (44%), followed by IVF (35.5%), PGD (23.5%) and IUI (13.6%). There was a lower percentage of clinical pregnancy in women "anti-TPO +" compared to "anti-TPO + and / or anti-Tg +" and without AIT. This difference, observed when using only the anti-TPO to set AIT, is diluted when comparing the groups "without AIT" and "anti-TPO+ and/or anti-Tg+". However, applying the Spearman correlation test, there was no statistical significance regarding the influence of antibody positivity or negativity of "anti-TPO" and "anti-TPO and/or anti-Tg" in achieving clinical pregnancy. Conclusions: Although results were not statistically significant, a fact which may be related to the low number of women with positive antibodies and the small number of clinical pregnancies in these women, the clinical pregnancy rate seems to be affected by positivity for anti-TPO antibodies. However, this influence is diluted when the anti-Tg antibodies are also used to define AIT. These results allow us to assume that any possible interference with the ability to become pregnant may be fundamentally dependent on the direct or indirect influence of anti-TPO antibodies.

KEYWORDS

Assisted reproductive technologies; Autoimmunity; Thyroid.

INTRODUÇÃO

A doença auto-imune da tiróide apresenta uma prevalência entre 5 a 15% e representa o distúrbio endócrino mais frequente em mulheres em idade reprodutiva. A presença de anticorpos anti-tiroideus circulantes constitui um marcador de tiroidite auto-imune (TAI), também designada de

tiroidite de Hashimoto. É a doença auto-imune específica de órgão mais frequente ^{1,2}.

Os anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO) são mais sensíveis que os anti-tireoglobulina (anti-Tg) para o diagnóstico de doença auto-imune da tiróide, sendo considerados o principal marcador diagnóstico para a identificação de auto-imunidade tiroideia ^{3,4}. De facto, em doentes com TAI os

doseamentos de anti-Tg são menos vezes positivos relativamente aos de anti-TPO. No entanto, em alguns casos, soros anti-Tg positivos podem ser negativos para anti-TPO. Portanto, a determinação conjunta de ambos os tipos de anticorpos anti-tiroideus constitui uma forma mais sensível de diagnóstico de auto-imunidade tiroideia³.

A disfunção tiroideia e a positividade para anticorpos anti-tiroideus aumentam, de forma independente, o risco de infertilidade e de abortamento. Durante o primeiro trimestre, a mulher com TAI apresenta um maior risco de abortamento comparativamente a mulheres sem TAI, mesmo quando eutiroideias⁵.

Nas mulheres inférteis, a prevalência de auto-imunidade tiroideia é significativamente elevada relativamente aos controlos, especialmente se existir endometriose e disfunção ovárica, sobretudo síndrome do ovário poliquístico^{5,6}. De facto, os níveis de T3 modulam a acção das gonadotropinas (FSH e LH) na biosíntese esteróide e vários locais de ligação da T3 foram identificados em células estromais e da granulosa de mamilíferos e em ovócitos humanos⁷. A disfunção tiroideia, por si só, interfere com o normal funcionamento ovárico e é mais frequente em mulheres com anti-TPO positivos⁶.

Foi ainda demonstrado que a hiperestimulação ovárica controlada na preparação para a Reprodução Medicamente Assistida (RMA) tem um impacto significativo na função tiroideia, particularmente na presença de TAI⁵. Em mulheres sem TAI estas alterações são transitórias, mas naquelas com evidência de auto-imunidade, a estimulação estrogénica pode levar a alterações da função tiroideia que se prolongam durante toda a restante gravidez⁸. Por estes motivos é recomendada a aferição da função tiroideia e dos níveis de anticorpos anti-tiroideus em mulheres inférteis, antes da aplicação de técnicas de RMA, e o seguimento destes parâmetros durante a gravidez nos casos de auto-imunidade positiva⁵.

A taxa de gravidez de mulheres subme-

tidas a técnicas de RMA parece ser significativamente menor em mulheres com positividade para auto-anticorpos órgão-específicos, tais como os anti-tiroideus e os anti-ovário⁹. Há, contudo, também, estudos que mostram taxas de gravidez comparáveis em mulheres com e sem TAI submetidas a técnicas de RMA, sugerindo não existir interferência da auto-imunidade com a implantação^{8,10-12}.

A interpretação dos dados disponíveis é difícil por várias razões, entre as quais se incluem a heterogeneidade das amostras estudadas, o facto de muitos estudos não serem controlados, serem retrospectivos e as amostras serem insuficientes. As diferenças resultantes da utilização de diferentes métodos para a detecção de anticorpos anti-tiroideus e, finalmente, as diferenças geográficas da disponibilidade e aporte de iodo também dificultam esta interpretação².

Os mecanismos subjacentes à interferência dos anticorpos anti-tiroideus na gravidez não estão esclarecidos, mas foram colocadas 3 hipóteses: (i) os abortamentos em mulheres com anticorpos anti-tiroideus positivos podem dever-se a défices subtis dos níveis de hormonas tiroideias; (ii) podem existir efeitos directos dos anticorpos anti-tiroideus na placenta; (iii) estes anticorpos podem ser marcadores de um estado imunitário alterado, responsável por uma implantação instável do embrião¹³. À semelhança, as questões levantadas relativamente aos anticorpos anti-tiroideus em mulheres que se submetem a técnicas de RMA são (i) se estes constituem apenas um marcador de auto-imunidade; (ii) se são directamente responsáveis por redução das taxas de gravidez/natalidade; ou (iii) se constituem um sinal indirecto de ligeira disfunção tiroideia¹⁴.

OBJECTIVO

O objectivo do nosso estudo é determinar se mulheres com tiroidite auto-imune

(anticorpos anti-tiroideus positivos) submetidas a tratamentos de RMA apresentam menores taxas de sucesso do que as que não têm anticorpos anti-tiroideus positivos.

MATERIAL E MÉTODOS

Ao longo de 7 meses (Março a Outubro de 2010), na Unidade de Medicina da Reprodução do Hospital de São João, 235 mulheres foram seleccionadas para diferentes técnicas de RMA [ICSI (injecção intracitoplasmática), FIV (fertilização in vitro), IIU (inseminação intra-uterina) e DGPI (diagnóstico genético pré-implantatório)]. Foram colhidas amostras de sangue para doseamento de tireotrofina (TSH), T4 livre (T4L), T3 livre (T3L), anti-TPO e anti-Tg antes do início do tratamento.

Os parâmetros de referência laboratorial são: TSH - 0,35 a 4,94 μ UI/mL, T4L - 0,7 a 1,48ng/dL, T3L - 1,71 a 3,71 pg/mL, anti-Tg <4,11UI/mL, anti-TPO <5,61UI/mL. Os doseamentos foram feitos por quimioluminescência.

Foram excluídos os casos em que os ciclos foram cancelados por inadequada estimulação ovárica, os casos em que os embriões não cumpriam critérios de qualidade para transferência e outras situações em que não se concretizou a transferência de embriões.

Foi iniciada terapêutica com levotiroxina nas mulheres com alterações da função

tiroideia de modo a se obterem níveis de TSH entre 1,5 e 2,5 μ UI/mL.

Foram avaliados os resultados (presença ou ausência de gravidez clínica) das diferentes técnicas de RMA nas mulheres com anti-tiroideus positivos vs negativos.

A análise estatística foi efectuada com o teste t-Student e com o teste de Fisher. Os resultados são expressos em média \pm DP (mín-máx) e em percentagem. Os resultados com valor de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

Na tabela I estão representadas as idades das mulheres submetidas às técnicas de RMA. A média de idades é mais elevada no grupo ICSI e menor no grupo IIU, com uma diferença estatisticamente significativa (34,35 \pm 4,07 vs 31,63 \pm 3,77 anos; $p = 0,005$).

TABELA I: Idades (anos) por técnica de RMA

	Média \pm DP (mín-máx)
ICSI	34,35 \pm 4,07 (24-42)
FIV	33,94 \pm 4,05 (24-41)
IIU	31,63 \pm 3,77 (23-37)
DGPI	33,41 \pm 3,57 (24-40)

Na tabela II estão representados os parâmetros analíticos, relativamente à função tiroideia e os níveis de anticorpos anti-tiroideus.

TABELA II: Características analíticas da amostra. Os dados são expressos em média \pm DP (mínimo-máximo).

	TSH (μ UI/mL)	T4L (ng/dL)	T3L (pg/mL)	Anti-TPO (UI/mL)	Anti-Tg (UI/mL)
DGPI	1,54 \pm 0,77 (0,44-3,31)	1,24 \pm 0,17 (1,01-1,63)	3,01 \pm 0,44 (2,3-3,79)	65,6 \pm 241,8 (0-1000)	88,12 \pm 199,97 (0,4-587,3)
FIV	1,33 \pm 0,67 (0,48-2,52)	1,23 \pm 0,16 (0,99-1,63)	2,96 \pm 0,32 (2,44-3,64)	83,11 \pm 196,02 (0-1000)	51,96 \pm 180,43 (0,7-969,8)
ICSI	1,38 \pm 1,37 (0,05-13,73)	1,26 \pm 0,15 (0,94-1,85)	3,14 \pm 0,46 (1,94-4,43)	33,82 \pm 148,43 (0-1000)	10,43 \pm 34,37 (0,4-243,8)
IIU	1,36 \pm 0,51 (0,77-2,71)	1,16 \pm 0,11 (0,96-1,36)	2,67 \pm 0,48 (1,77-3,54)	38,74 \pm 149,97 (0-694)	77,87 \pm 231,61 (0,4-1000)

Na maioria das mulheres (96,9%) os níveis de TSH eram normais, sendo elevados em 2 e baixos em 4 mulheres submetidas a poliovulação controlada para ICSI. Estes 6 valores alterados de TSH, no grupo ICSI (6/126), foram os seguintes: 13,73 μ UI/mL (T4L 1,12ng/dL; anti-Tg+); 6,34 μ UI/mL (T4L 1,33ng/dL; anti-Tg+); 0,31 μ UI/mL (T4L 1,23ng/dL; anti-Tg+); 0,27 μ UI/mL (T4L 1,33ng/dL; anti-Tg+); 0,17 μ UI/mL (T4L 1,48ng/dL; anti-Tg+); 0,05 μ UI/mL (T4L 1,85ng/dL; anti-Tg+). Todas as mulheres com hipotireoidismo subclínico e a mulher com hipertireoidismo clínico foram tratadas previamente à realização da técnica de RMA. Apresentavam TSH inferior a 2,5 μ UI/mL, 92,8% das mulheres da amostra. O valor médio de TSH foi mais elevado no grupo DGPI [1,54 \pm 0,77 (0,44-3,31)]; no entanto, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os valores de TSH dos diferentes grupos.

Na tabela III mostram-se o número de ciclos realizados, o número de ciclos cancelados e o número de ciclos completados (transferência de embriões para ICSI, FIV e DGPI) para cada técnica.

As taxas de sucesso das diferentes técnicas de RMA descrevem-se na tabela IV. Os resultados apresentados respeitam unica-

TABELA III: Número de ciclos realizados

	Nº ciclos total	Cancelados	Completados
ICSI	147	22	125
FIV	35	4	31
IIU	27	5	22
DGPI	26	9	17
Totais	235	40	195

TABELA IV: Taxas de sucesso das técnicas de RMA

	Ciclos (N)	Gravidez clínica (N)	Gravidez clínica (%)
ICSI	125	55	44
FIV	31	11	35,5
IIU	22	3	13,6
DGPI	17	4	23,5
Totais	195	73	37,4

mente aos ciclos completados. A taxa de gravidez clínica global foi de 37,4%.

Considerando como critério de diagnóstico de tireoidite auto-imune, a positividade para anticorpos “anti-TPO e/ou anti-Tg” temos uma frequência de doença auto-imune de 27,2% e de apenas 14,8% quando apenas se considera a positividade para anticorpos anti-TPO (tabela V).

Na tabela VI estão representadas as taxas de sucesso das técnicas de RMA, com as respectivas taxas de gravidez clínica observadas nos diferentes grupos de técnicas de RMA.

TABELA V: Frequência de anticorpos anti-tiroideus positivos por técnica de RMA

	Ciclos (N)	Anti-TPO+ e/ou Anti-Tg+ (N/%)	Anti-TPO+ (N/%)	Anti-Tg+ (N/%)
ICSI	125	32	14	29
FIV	31	12	10	8
IIU	22	6	2	6
DGPI	17	3	3	3
Totais	195	53/27,2	29/14,8	46/23,6

TABELA VI: Gravidez clínica em função dos doseamentos de anticorpos anti-tiroideus

	Anti-TPO- e anti-Tg- (%)	Anti-TPO+ e/ou anti-Tg+ (%)	Anti-TPO+ (%)	Anti-TPO- (%)
ICSI	43	46,9	35,7	45
FIV	36,8	33,3	30	38,1
IIU	18,8	0	0	15
DGPI	28,6	0	0	28,6

Verificou-se uma menor frequência de gravidez nas mulheres “anti-TPO+”, comparativamente às “anti-TPO-“, em todos os grupos de tratamento. De notar, ainda, uma menor percentagem de gravidez clínica entre as mulheres “anti-TPO+”, comparativamente às “anti-TPO+ e/ou anti-Tg+”. Nos diferentes grupos de tratamentos, a percentagem de gravidez clínica nas mulheres “anti-TPO+” foi também inferior à obtida em mulheres sem TAI, “anti-TPO- e anti-Tg-”.

Esta diferença, observada quando se usam apenas os anticorpos anti-TPO para diagnosticar TAI, dilui-se quando se compararam os grupos “anti-TPO- e/ou anti-Tg-” e “anti-TPO+ e/ou anti-Tg+”.

No entanto, aplicando o teste de correlação de Spearman, não se verificou significância estatística no que concerne à influência da positividade ou negatividade dos anticorpos anti-TPO para a obtenção de gravidez clínica [(ICSI $r = -0,04$, $p = 0,65$; FIV $r = -0,07$, $p = 0,67$; IIU $r = -0,12$, $p = 0,57$, DGPI $r = -0,25$; $p = 0,32$]. De igual modo, também não se verificou a existência de correlação entre a positividade e a negatividade dos anticorpos “Anti-TPO e/ou Anti-TG” e o sucesso da gravidez [(ICSI $r = 0,04$, $p = 0,60$; FIV $r = -0,03$, $p = 0,84$; IIU $r = -0,24$, $p = 0,27$; DGPI $r = -0,25$, $p = 0,32$].

DISCUSSÃO

A taxa de gravidez clínica foi superior para a ICSI (44%), seguida da FIV (35,5%), DGPI (23,5%) e IIU (13,6%). Na literatura, a FIV é habitualmente a técnica que apresenta maior taxa de gravidez (40%), seguida da ICSI (30-35%), DGPI (20%) e IIU (10%). Obteve-se maior sucesso com a ICSI e menor com a FIV, facto que se pode dever ao reduzido número da amostra, especialmente do grupo submetido a FIV.

A média de idades foi mais elevada no grupo ICSI e menor no grupo IIU, com significado estatisticamente significativo. Este facto é expectável pelas diferentes indica-

ções dos tratamentos.

A maioria das mulheres (96,9%) apresentava TSH normal, e em 92,8% o valor de TSH era adequado para engravidar (1,5-2,5 μ UI/mL). O valor médio de TSH foi mais elevado no grupo DGPI; no entanto, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Apesar de se incluírem duas situações com TSH elevado (13,73 μ UI/mL; 6,34 μ UI/mL) ambas foram corrigidas antes do início da técnica de RMA. Quanto aos valores de TSH diminuído, três casos dizem respeito a situações subclínicas (0,31 μ UI/mL; 0,27 μ UI/mL; 0,17 μ UI/mL) e num outro, a TSH era de 0,05 μ UI/mL (T4L 1,85ng/dL). Este caso de hipertireoidismo clínico foi tratado previamente à realização de ICSI, tendo-se verificado a gravidez clínica.

Entre as mulheres com TSH alterada, de notar que em 3 mulheres com TSH inferior ao limite da normalidade e numa com TSH elevado, os níveis de anti-Tg, mas não os de anti-TPO, estavam alterados. Ao contrário da maioria dos dados da literatura, verificou-se, nesta amostra, uma frequência superior de anticorpos anti-Tg positivos, relativamente à positividade dos anticorpos anti-TPO^{16,17}.

Contudo, é importante relembrar que não são conhecidas acções biológicas concretas para os anti-Tg, pensando-se que não tenham uma acção patogénica. Esta informação é apoiada pela presença de níveis elevados de anti-Tg em indivíduos normais, em doentes com gamapatia monoclonal, bem como pela ausência de correlação entre as concentrações de anti-Tg e a actividade da doença em doentes com TAI⁴. Múltiplas configurações antigénicas da tireoglobulina são produzidas com a sua iodacção, resultando em moléculas funcionalmente activas, mas imunologicamente distintas³. A importância patogénica dos anti-TPO é também pouco conhecida, mas a evidência, em comparação com os anti-Tg, é claramente superior. Os níveis séricos destes anticorpos correlacionam-se com a fase activa da doença em doentes com TAI e

estudos *in vitro* mostram capacidade de fixação do complemento e de ligação aos tireócitos, promovendo a sua destruição e o desenvolvimento de hipotireoidismo, ocorrendo uma perda gradual da função tiroideia de 5% por ano. Os efeitos desta disfunção tiroideia na evolução da gravidez são bem conhecidos e foram já referidos^{15,18-20}.

Neste contexto, é importante salientar que muitos trabalhos têm em consideração apenas a positividade para anti-TPO. Tendo em conta este facto e as informações descritas no parágrafo anterior, sobretudo a maior especificidade dos anticorpos anti-TPO no que respeita ao diagnóstico de TAI, fez-se uma avaliação independente dos dados para estes anticorpos.

Quando se comparam as percentagens de gravidez clínica nos diferentes procedimentos de acordo com a presença ou ausência de anticorpos anti-tiroideus, e anti-TPO em particular, verificam-se percentagens semelhantes nos grupos sem TAI (“anti-TPO e anti-Tg não reactivos”) e “anti-TPO não reactivo” isolado e percentagens muito diferentes entre os grupos sem TAI (“anti-TPO e anti-Tg não reactivos”) e “anti-TPO+”, tendo sido mais baixas no último grupo. Verificou-se, ainda, uma menor percentagem de gravidez clínica nos grupos ICSI e FIV entre as mulheres “anti-TPO+”, comparativamente às “anti-TPO+ e/ou anti-Tg+”. Esta diferença, observada quando se usam apenas os anti-TPO para definir TAI, dilui-se quando se comparam os grupos sem TAI (“anti-TPO e anti-Tg não reactivos”) e “anti-TPO+ e/ou anti-Tg+”, que têm em consideração a positividade ou negatividade para os anticorpos anti-Tg. Estes resultados permitem-nos supor que qualquer possível interferência com a possibilidade de engravidar possa estar, fundamentalmente, na dependência da influência directa ou indirecta (marcador de auto-imunidade) dos anticorpos anti-TPO.

Os autores apontam como limitação deste trabalho o reduzido número de casos com anticorpos anti-tiroideus positivos, par-

ticularmente no que respeita às técnicas IIU e DGPI, o que não permite, nestes casos, tirar ilações. A existência de diferença estatisticamente significativa entre as idades de diferentes grupos constitui outra limitação do nosso estudo. Contudo, e apesar de as taxas de sucesso das diferentes técnicas também predizerem esta tendência, não deixa de ser curioso que a taxa de gravidez tenha sido tanto maior quanto maior a média de idades dos diferentes grupos, isto é, menor para a IIU, seguida da DGPI, FIV e ICSI.

CONCLUSÕES

Este trabalho remete-nos para a problemática da auto-imunidade e infertilidade, cujos contornos persistem pouco esclarecidos. Apesar de os resultados não serem estatisticamente significativos, facto para o qual poderá contribuir o reduzido número de mulheres com anticorpos positivos e o reduzido número de gravidezes clínicas nestas mulheres, a percentagem de gravidez clínica parece ser afectada pela positividade para anticorpos anti-TPO. No entanto, esta influência dilui-se quando os anticorpos anti-Tg também são utilizados para definir TAI, observando-se, neste caso, taxas de gravidez semelhantes em mulheres com e sem TAI. Estes resultados permitem-nos supor que qualquer possível interferência com a possibilidade de engravidar possa estar, fundamentalmente, na dependência da influência directa ou indirecta (marcador de auto-imunidade) dos anticorpos anti-TPO.

BIBLIOGRAFIA

1. Poppe K, Glinoyer D, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, Haentjens P, Velkeniers B 2007 Thyroid autoimmunity and female infertility. In: Wiersinga W, Drexhage H, Weetman A, Butz S, eds. *The thyroid and autoimmunity*. New York: Georg Thieme Verlag; 143–152.
2. Poppe K, Velkeniers B, Glinoyer D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:309–321.
3. Sinclair D. Analytical aspects of thyroid antibodies estimation. *Autoimmunity* 2008; 41(1):46-54.
4. Werner, Ingbar, Braverman LE, et al. *Thyroid – a fundamental and clinical text*. 9th edition, Lippincott Williams&Wilkins, 2005.
5. Negro R, Formoso G, Coppola L, Presicce G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D. Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: The role of autoimmunity and thyroid function. *J Endocrinol Invest* 2007; 30:3-8.
6. Poppe K, Velkeniers B. Thyroid and infertility. *Verh K Acad Geneesk Belg*. 2002;64(6):389-99.
7. Wakim AN, Polizotto SL, Buffo MJ, Marrero MA, Burholt DR. Thyroid hormones in human follicular fluid and thyroid hormone receptors in human granulosa cells. *Fertil Steril* 1993; 59:1187–1190.
8. Poppe K, Velkeniers B, Glinoyer D; Medscape. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008 Jul;4:3 94-405.
9. Geva E, Vardinon N, Lessing JB, Lerner-Geva L, Azem F, Yovel I, Burke M, Yust I, Grunfeld R and Amit A. Organ-specific autoantibodies are possible markers for reproductive failure: a prospective study in an in vitro fertilization–embryo transfer programme. *Hum Reprod* 1996; 11, 1627–1631.
10. Kuttah WH, Schoolcraft WB and Scott RT. Antithyroid antibodies do not affect pregnancy outcome in women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod* 1999; 14:2886–2890.
11. Muller AF, Verhoeff A, Mantel MJ and Berghout A. Thyroid autoimmunity and abortion: a prospective study in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999; 71:30–34.
12. Rushworth FH, Backos M, Rai R, Chilcott IT, Baxter N and Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod* 2000; 15: 1637–1639.
13. Abramson J and Stagnaro-Green A. Thyroid antibodies and fetal loss: an evolving story. *Thyroid* 2001; 11: 57–63.
14. Negro R, Mangieri T, Coppola L, et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Human Reproduction* 2005; 20: 1529–1533.
15. Krassas GE, Poppe K, Glinoyer D. Thyroid Function and Human Reproductive Health. *Endocr Rev* 2010; 23:702-55.
16. Jorge Z, Nobre EL, Santana A, Jácome de Castro J. *Acta Med Port* 2005; 18: 88-92.
17. Viggianol D, Silvall N, Montandon II A, Barbosall V. Prevalência de doenças tireoidianas auto-imunes em pacientes com lúpus eritematoso sistémico. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52: 531-536.
18. Alves M, Neves C, Delgado L, Medina JL. Disfunção tiroideia na gravidez. *Rev Port End Diab Metab* 2007;2: 47-56.
19. Neves C, Alves M, Delgado L, Medina JL. Tireoidite Pós-Parto. *Acta Med Port* 2009; 22: 599-608.
20. Weiwei Wang, Weiping Teng, Zhongyan Shan, et al. The prevalence of thyroid disorders during early pregnancy in China: the benefits of universal screening in the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 263-268.

Comparação dos resultados do doseamento de hemoglobina A1c obtidos por sistemas portáteis com o método de referência

Comparison of results of hemoglobin A1c obtained by portable systems with the reference method

Teresa Azevedo¹, Sara Pinto², José Carlos Oliveira³, Isabel Mangas Palma⁴

¹ Interna de Formação Específica de Endocrinologia do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Instituto Português de Oncologia de Coimbra.

² Enfermeira Graduada do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto.

³ Chefe de Serviço do Serviço de Química Clínica do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto.

⁴ Assistente Hospitalar do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto.

Correspondência: Teresa Cristina Maia Ferreira Azevedo · Avenida Bissaya Barreto, n° 98 · 3000-075 COIMBRA · tcmfazevedo@gmail.com

RESUMO

Introdução: A HbA1c é uma excelente ferramenta na avaliação do doente diabético. Existem disponíveis no mercado cada vez mais aparelhos portáteis de medição da HbA1c.

Objectivo: Comparar o resultado do doseamento de dois sistemas de análise de HbA1c portáteis: DCA2000 e Quo-Test com o método de referência.

Tipo de Estudo: Prospectivo.

População: Cinquenta e dois doentes da Consulta de Terapêutica Educacional da Diabetes do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Santo António.

Métodos: Colheita de sangue capilar para doseamento de HbA1c pelos sistemas DCA2000 e Quo-Test e de sangue venoso para doseamento laboratorial de HbA1c. Comparação entre os resultados de HbA1c obtidos por cada analisador portátil e o resultado laboratorial.

Resultados: Para valores laboratoriais de HbA1c \leq 10%, encontrou-se uma correlação linear positiva e estatisticamente significativa entre os resultados obtidos pelos aparelhos portáteis e os valores laboratoriais: para DCA2000 e laboratório $r=0,973$, $p<0,001$; para Quo-Test e laboratório $r=0,922$, $p<0,001$. Relativamente à concordância entre os resultados, a diferença entre os valores obtidos pelo sistema DCA2000 e o laboratório foi em média 0,044% inferior pelo método portátil, IC95%=[-0,128;0,041], $p=0,304$; a diferença entre os valores obtidos pelo sistema Quo-Test e o laboratório foi em média 0,378% inferior pelo sistema portátil, IC95%=[-0,522;-0,235], $p<0,001$ (viés sistemático). Para valores de HbA1c $>$ 10%, a correlação encontrada entre os valores obtidos pelo sistema DCA2000 e os do laboratório não foi estatisticamente significativa ($r=0,742$, $p=0,091$), enquanto que o sistema Quo-Test forneceu resultados com correlação linear positiva e estatisticamente significativa com os do laboratório ($r=0,987$, $p<0,001$) tendo-se verificado concordância entre eles IC95%=[-0,318;0,351], $p=0,903$.

Conclusões: O objectivo dos equipamentos portáteis não é o de substituírem o laboratório, mas sim o de fornecerem uma resposta capaz e rápida, não dispensando a confirmação laboratorial com periodicidade adaptada à situação clínica, pelo que importa conhecer as características que os distinguem do método de referência. Os resultados do presente estudo sugerem que o equipamento baseado na técnica de imunoensaio (DCA2000) é mais fiável do que o equipamento baseado em metodologia de afinidade ao boronato (Quo-Test), excepto para os valores de HbA1c superiores a 10%.

PALAVRAS-CHAVE

Diabetes mellitus; Hemoglobina glicada; HbA1c; Sistemas de análise portáteis.

ABSTRACT

Introduction: *HbA1c measurement is an excellent tool for the management of diabetic patients. There are many portable devices for measuring HbA1c.*

Aim: *To compare two portable devices for measuring HbA1c: DCA2000 and Quo-Test with the reference method.*

Design: *Prospective.*

Population: *Fifty-two diabetic patients of the Endocrinology Department of Santo António Hospital.*

Methods: *Finger-stick blood samples for measurement of HbA1c by DCA2000 and Quo-Test systems and venous blood sample for laboratory measurement of HbA1c were collect. The results obtained by each portable analyzer were compared individually with those reported by lab.*

Results: *For laboratory values of HbA1c ≤ 10%, we found a linear positive and statistically significant correlation between HbA1c values obtained by each of the portable devices and the laboratory values: for DCA2000 analyzer and lab $r=0.973$, $p < 0.001$; for Quo-Test analyzer and lab $r=0.922$, $p < 0.001$. Regarding the agreement between the results: for DCA2000 analyzer, the difference between its values and those reported by lab was on average 0.044% HbA1c lower for the portable device, $95\%CI = [-0.128; 0.041]$, $p = 0.304$; for Quo-Test analyzer, the difference between its values and those reported by lab was on average 0.378% HbA1c lower for the portable device, $95\% CI = [-0.522; -0.235]$, $p < 0.001$ (systematic bias). For HbA1c > 10%, the correlation between HbA1c values obtained by DCA2000 and lab was not statistically significant ($r=0.742$, $p=0.091$), while the Quo-Test values had a linear positive and statistically significant correlation with the laboratory values ($r=0.987$, $p < 0.001$) and there was agreement between them $95\%CI = [-0.318; 0.351]$, $p=0.903$.*

Conclusions: *The purpose of portable equipment is not to replace the lab, but rather provide an able and quick answer, not leaving aside the laboratory confirmation with intervals adapted to the clinical situation and is important to know the characteristics that distinguish them from the reference method. The results of this study suggest that the equipment based on immunoassay technique (DCA2000) is more reliable than equipment based on methodology of affinity to boronate (Quo-Test), except for HbA1C values above 10%.*

KEYWORDS

Diabetes mellitus; Glycated hemoglobin; HbA1c; Portable analyser systems.

INTRODUÇÃO

A hemoglobina glicada, denominada de forma genérica por HbA1c ou A1c, foi identificada por Rahbar e colaboradores em 1960¹ e é usada na prática clínica desde a década de 1980 para avaliar o controlo glicémico dos doentes diabéticos². A hemoglobina A (HbA) é a principal forma de hemoglobina (Hb), englobando a HbA₀ (principal componente; fracção não-glicada) e a HbA₁ (fracção glicada). Existem três subtipos de HbA₁ distintos, separáveis por eletroforese:

HbA_{1a}, HbA_{1b} e HbA_{1c}. A fracção A1c diz respeito à hemoglobina glicada propriamente dita, com interesse clínico na diabetes mellitus, estando o seu aminoácido valina da porção terminal da cadeia beta ligado à glicose através de uma ligação não-enzimática, estável e irreversível²⁻³. O eritrócito é livremente permeável à molécula de glicose, o que faz com que a formação de hemoglobina glicada seja directamente proporcional à concentração de glicose no sangue⁴. Uma vez que a HbA1c se acumula no interior dos eritrócitos, a sua semivida está

dependente da destes, sendo em média cerca de 120 dias^{2,4}. Em pessoas normais, a HbA1c corresponde a cerca de 3 a 6% da Hb total, podendo alcançar os 20% em diabéticos mal controlados⁴. Existem diversas situações que podem interferir com o valor de hemoglobina glicada. Por exemplo, o valor de HbA1c pode estar diminuído em situações de anemias hemolíticas, hemoglobinopatias, deficiência de eritropoietina, comprometimento da medula óssea, défices vitamínicos, doença hepática crónica, esplenomegalia, artrite reumatóide ou uso de antiretrovirais, assim como pode estar aumentado em determinadas hemoglobinopatias, anemias ferropénicas, alcoolismo crónico, esplenectomia, existência de hemoglobina carbamylada (ligação de ureia à hemoglobina na insuficiência renal crónica) ou situações que promovem o aumento do número de eritrócitos^{2,5}.

Os ensaios clínicos DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) em 1993 e UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) em 1998 demonstraram que um controlo glicémico intensivo reduz as complicações crónicas microvasculares e eventualmente macrovasculares em doentes com diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, respectivamente⁶⁻⁸. Desde então o controlo glicémico assumiu um papel muito importante e, uma vez que a HbA1c traduz os níveis de glicemia médios dos últimos 2 a 3 meses^{6-7,9}, o seu doseamento tornou-se uma excelente ferramenta na avaliação do doente diabético. Contudo, como a HbA1c não fornece informações acerca da variabilidade glicémica ao longo do dia, a monitorização da glicemia capilar assume um papel de destaque para distinguir hiperglicemias pré ou pós-prandiais e para identificar hipoglicemias⁵. O conceito de glicose média estimada, ainda que com algumas limitações¹⁰⁻¹¹, foi introduzido com vista a tentar transformar o valor de HbA1c numa informação mais facilmente compreendida pelo doente com o objectivo de aumentar a sua adesão ao tratamento e calcula-se através da seguinte equação matemá-

tica⁹: glicose média estimada (mg/dL) = $28,7 \times \text{HbA1c} - 46,7$. Assim a HbA1c é útil para monitorizar o controlo glicémico, para ajustar a terapêutica, para prever o risco de aparecimento de complicações crónicas e também para efectuar o diagnóstico de diabetes mellitus¹². A utilização da hemoglobina glicada tem como vantagens o facto de o seu doseamento não necessitar de jejum¹², de haver pouca variabilidade intraindividual¹¹ e de haver padronização da sua metodologia de análise¹³ e tem como desvantagens o custo (apesar de ter vindo a decrescer) e a existência de condições que interferem com o seu valor real como foi descrito anteriormente.

Actualmente, existem diversas metodologias disponíveis comercialmente para doseamento da HbA1c que têm por base diferenças de carga iónica e/ou diferenças nas características estruturais entre as fracções glicadas e não-glicadas da hemoglobina^{3,4}. Os laboratórios devem utilizar métodos certificados pelo National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), sendo a escolha dependente da relação custo/eficácia de cada método considerando o risco potencial das interferências e a prevalência de determinadas patologias na população alvo^{3,4,14}. Apesar de o doseamento da HbA1c em laboratório por HPLC de troca iónica (“High Performance Liquid Chromatography”) ser considerado o *goldstandard*, a medição da HbA1c de forma rápida em aparelhos portáteis com uma amostra de sangue capilar tem apresentado crescente interesse clínico pela portabilidade dos aparelhos, rapidez de resultados e comodidade no seu uso¹⁵⁻¹⁶. Com a crescente e variada oferta comercial deste tipo de equipamentos torna-se necessário saber qual será o mais adequado para a prática clínica num Serviço de Endocrinologia que diariamente assiste inúmeros diabéticos, tanto no âmbito de internamento como de consulta externa.

O objectivo do presente estudo foi comparar dois sistemas portáteis de doseamento de HbA1c: DCA2000 e Quo-Test, cujas características estão sumarizadas no Quadro I¹⁷⁻¹⁸.

QUADRO I: Principais características dos sistemas portáteis de medição de HbA1c: DCA2000 e Quo-Test.

Nome do aparelho	Casa Comercial	Metodologia	Dimensões (cm)	Peso (Kg)	Tempo para fornecer resultado (minutos)
DCA2000®	Siemens Healthcare Diagnostics	Imunoensaio	27,2x24,1x23,9	5	6
Quo-Test®	Quotient Diagnostics	Afinidade ao ácido borónico	13,5x20,5x20,5	1,5	4

MÉTODOS

Estudo prospectivo realizado na Consulta de Terapêutica Educacional da Diabetes (CTED) do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto, entre os meses de Abril e Novembro de 2010. A população estudada consistiu em 52 doentes seguidos na CTED. Para cada doente foi efectuada uma colheita de amostra de sangue capilar para doseamento de HbA1C pelos sistemas DCA2000 e Quo-Test e de uma amostra de sangue venoso em tubo com anticoagulante (EDTA) para doseamento laboratorial de HbA1c por HPLC de troca iónica.

O aparelho DCA2000 (Siemens Healthcare Diagnostics) utiliza técnicas de imunoensaio, através de um anticorpo monoclonal que se liga à glicose da hemoglobina, sendo este complexo anticorpo-antígeno quantificado. O aparelho Quo-Test (Quotient Diagnostics) tem como metodologia a cromatografia por afinidade ao ácido borónico, uma vez que este reage com compostos cis dióis (compostos que apresentam dois hidroxilas no mesmo lado, como a molécula de glicose), permitindo a separação das fracções glicada e não-glicada da hemoglobina. O doseamento laboratorial de HbA1c por HPLC de troca iónica (Menarini HA-8160 – Menarini Diagnostics), tem por base diferenças de carga iónica (a hemoglobina não-glicada apresenta uma carga positiva quando comparada com a hemoglobina glicada).

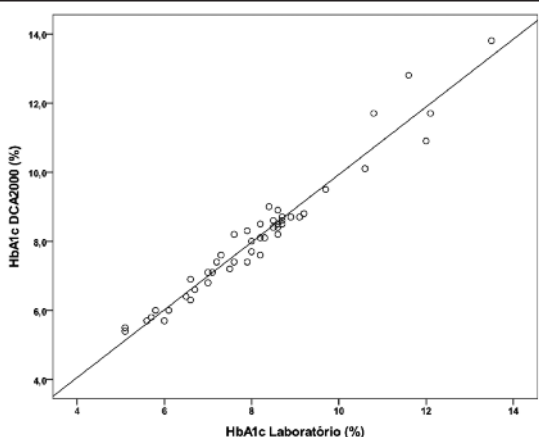
O tratamento estatístico dos dados foi realizado com a versão 18.0 do SPSS.

Procedeu-se à comparação, para cada doente, entre os resultados de HbA1c de cada analisador portátil e o resultado obtido laboratorialmente. Dividiu-se a amostra em 2 grupos de acordo com o valor da HbA1c laboratorial: um primeiro grupo com valores de HbA1c $\leq 10\%$ e um segundo grupo com valores de HbA1c $> 10\%$. Utilizou-se o teste de correlação de *Pearson*, a regressão segundo *Passing e Bablok* e a metodologia de *Bland-Altman* para avaliar a concordância¹⁹, tendo sido calculada a diferença entre os valores obtidos por cada um dos aparelhos portáteis e o resultado da HbA1c laboratorial, foi posteriormente avaliado se esta diferença de valores era ou não estatisticamente significativa através do teste *t Student*. Foi considerado como nível de significância $p < 0,05$.

RESULTADOS

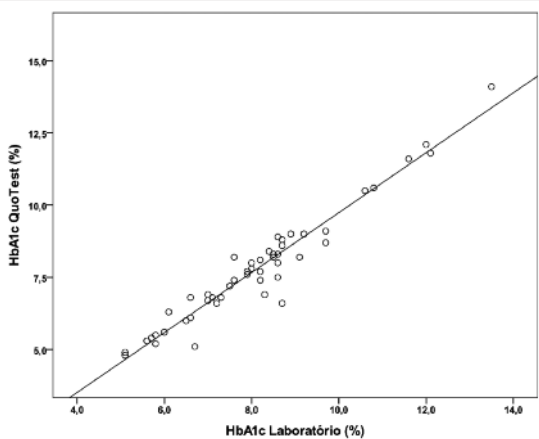
Nos 52 diabéticos estudados, o valor médio da HbA1c foi de $8,08 \pm 1,79\%$ (5,4 - 13,8%) pelo sistema DCA2000; de $7,78 \pm 1,91\%$ (4,8 - 14,1%) pelo Quo-Test e de $8,11 \pm 1,71\%$ (5,1 - 13,5%) pelo método laboratorial. Comparando os valores de HbA1c obtidos em cada um dos aparelhos portáteis com os valores obtidos laboratorialmente encontrou-se uma correlação linear positiva e estatisticamente significativa. Para o sistema DCA2000 e para o laboratório, o coeficiente de correlação de *Pearson* foi de $r = 0,98$, $p < 0,001$ (Figura 1), e na regressão segundo *Passing e Bablok* obteve-se um declive de 0,96 (IC a 95% de 0,897 a 1,0) e

FIGURA 1: Gráfico de dispersão para as variáveis: HbA1c obtida por DCA2000 (imunoensaio) e HbA1c laboratorial. $y = 0,143 + 0,979x$. $r=0,98$. $n=52$ doentes.



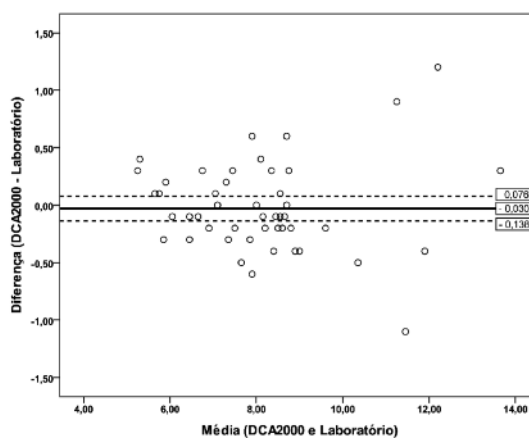
uma intercepção de 0,23 (IC a 95% de -0,10 a 0,76), resultados que demonstram concordância entre os resultados fornecidos por este equipamento e os resultados fornecidos pelo método de referência. Para o analisador Quo-Test e o laboratório, o coeficiente de correlação de Pearson foi de $r=0,97$, $p<0,001$ (Figura 2), e na regressão segundo

FIGURA 2: Gráfico de dispersão para as variáveis: HbA1c obtida por Quo-Test (afinidade ao boronato) e HbA1c laboratorial. $y = - 0,638 + 1,038x$. $r=0,97$. $n=52$ doentes.



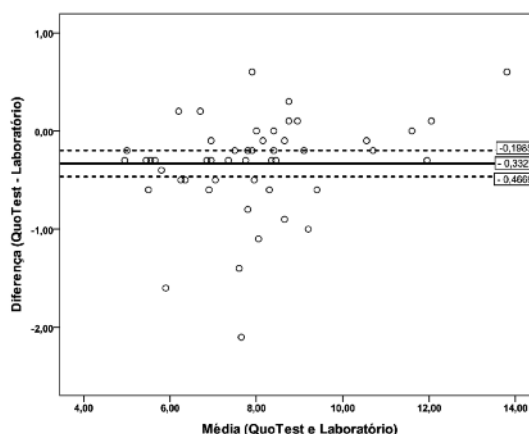
Passing e Bablok obteve-se um declive de 1,05 (IC a 95% de 1,0 a 1,109) e uma intercepção de -0,65 (IC a 95% de -1,14 a -0,30), resultados que demonstram um desvio negativo sistemático em relação ao método de referência. A diferença entre os valores obtidos pelo sistema DCA2000 e pelo método laboratorial foi em média 0,031% infe-

FIGURA 3: Gráfico de Bland-Altman para avaliação da concordância entre as variáveis: HbA1c obtida por DCA2000 (imunoensaio) e HbA1c laboratorial. $n=52$ doentes. A linha a negro representa o viés e as linhas a tracejado representam o intervalo de confiança a 95%.



rior pelo método portátil, IC a 95% de -0,138 a 0,077, $p=0,574$ (Figura 3), ou seja, verificou-se concordância uma vez que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os valores de HbA1c obtidos pelo DCA2000 ou pelo laboratório. A diferença entre os valores obtidos pelo sistema Quo-Test e pelo laboratório foi em média 0,333% inferior pelo sistema portátil, IC a 95% de -0,467 a -0,199, $p<0,001$ (Figura 4), logo não se verificou concordância porque houve

FIGURA 4: Gráfico de Bland-Altman para avaliação da concordância entre as variáveis HbA1c obtida por Quo-Test (afinidade ao boronato) e HbA1c laboratorial. $n=52$ doentes. A linha a negro representa o viés e as linhas a tracejado representam o intervalo de confiança a 95%.



diferenças estatisticamente significativas entre os valores de HbA1c obtidos por Quo-Test e pelo método de referência, confirman-

do-se o viés sistemático negativo: o aparelho Quo-Test forneceu resultados de HbA1c mais baixos, em média, 0,333%.

Com o objectivo de perceber se estes resultados se mantinham independentemente do valor quantitativo da HbA1c, dividiu-se a amostra em 2 grupos de acordo com o valor da HbA1c laboratorial: um primeiro grupo com valores de HbA1c $\leq 10\%$ (46 dos 52 doentes) e um segundo grupo com valores de HbA1c $> 10\%$ (6 dos 52 doentes). Fazendo o mesmo tipo de análise estatística, no grupo de doentes com HbA1c $\leq 10\%$ encontraram-se resultados sobreponíveis: para os valores do sistema DCA2000 e do laboratório identificou-se um coeficiente de correlação de Pearson de $r=0,973$, $p<0,001$ (correlação linear positiva) e uma diferença entre os valores estatisticamente não significativa, sendo inferior para o sistema portátil em média 0,044%, IC a 95% de -0,128 a 0,041, $p=0,304$ (existe concordância entre os valores); para o sistema Quo-Test e laboratório observou-se um coeficiente de correlação de Pearson de $r=0,922$, $p<0,001$ (correlação linear positiva) e uma diferença entre os valores obtidos pelos diferentes métodos estatisticamente significativa, sendo inferior para o sistema portátil em média 0,378%, IC a 95% de -0,522 a -0,235, $p<0,001$ (não existe concordância entre os valores). Relativamente ao grupo de 6 doentes com valores laboratoriais de HbA1c $> 10\%$, obtiveram-se resultados diferentes: a correlação encontrada entre os valores obtidos pelo sistema DCA2000 e os do laboratório não foi estatisticamente significativa (coeficiente de correlação de Pearson de $r=0,742$, $p=0,091$) como é perceptível na extremidade direita da Figura 1; os resultados obtidos pelo sistema Quo-Test apresentaram correlação linear positiva e estatisticamente significativa com os resultados laboratoriais (coeficiente de correlação de Pearson de $r=0,987$, $p<0,001$) e verificou-se concordância entre eles, sendo os valores obtidos pelo analisador portátil em média 0,017% superiores, IC a 95% de -0,318 a 0,351, $p=0,903$.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os resultados de HbA1c obtidos pelos sistemas DCA2000 e Quo-Test apresentam uma forte correlação linear positiva com os resultados do laboratório, ou seja, verificou-se que quanto maiores os valores laboratoriais de HbA1c, maiores os valores obtidos por cada um dos aparelhos portáteis. Mas, para além disso, importa também averiguar a veracidade destes valores, isto é, será que o valor obtido em minutos pelo aparelho portátil é exacto? Será que é concordante com o valor obtido laboratorialmente que é considerado o *goldstandard*? Qual dos aparelhos estudados apresenta resultados mais fiáveis?

Foi com o objectivo de responder a estas questões que efectuamos o presente estudo. Assim, para valores de HbA1c $\leq 10\%$ verificou-se exactidão nos resultados obtidos pelo sistema DCA2000, isto é, concordância com os valores de HbA1c do laboratório, o que não se verificou nos resultados obtidos pelo sistema Quo-Test. Com este último método houve um viés sistemático no sentido de valores de HbA1c em média 0,378% mais baixos relativamente aos valores laboratoriais.

Quando analisamos os doentes com valores de HbA1c $> 10\%$, o analisador Quo-Test forneceu resultados correlacionados e concordantes com os do laboratório (ainda que ligeiramente superiores), tendo-se revelado o método mais exacto quando estamos perante valores de HbA1c mais elevados.

Em suma, neste estudo concluiu-se que, para valores de HbA1c $\leq 10\%$, os resultados obtidos por DCA2000 e por laboratório são correlacionados e concordantes ao passo que os valores de HbA1c obtidos por Quo-Test e por laboratório são correlacionados mas não-concordantes. No entanto, para valores de HbA1c mais elevados, observou-se que o aparelho Quo-Test apresentou valores mais fiáveis em comparação com o DCA2000.

Importante seria verificar a reprodutibilidade destes equipamentos, particularmen-

te com vários lotes de reagentes, uma vez que é conhecida a dependência da sua calibração em relação ao lote de reagente, no entanto não houve neste estudo disponibilidade para o fazer.

Tendo em mente que o objectivo destes equipamentos portáteis não é o de substituírem o laboratório clínico, mas sim o de fornecerem uma resposta capaz e rápida, não dispensando a confirmação laboratorial com periodicidade adaptada à situação clínica, importa conhecer as características que os distinguem do método de referência. O equipamento baseado na técnica de imunoensaio (DCA2000) mostrou ser mais fiável do que o equipamento baseado em metodologia de afinidade ao boronato (Quo-Test), excepto para os valores de HbA1c superiores a 10% que são menos frequentes na prática clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney HM. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun.* 1969; 36: 838–43.
2. Gallagher EJ et al. A1c in the management of diabetes. *J Diab.* 2009;1:9–17.
3. Netto AP et al. Actualização sobre hemoglobina glicada (HbA1c) para avaliação do controlo glicémico e para o diagnóstico da diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. *J Bras Patol Med Lab.* 2009. 45(1): 31-48.
4. Goldstein DE et al. Tests of Glycemia in Diabetes. *Diabetes Care.* 2004. 27:1761-73.
5. Dailey G. Assessing glycemic control with self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c measurements. *Mayo Clin Proc.* 2007. 82:229-236.
6. DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulindependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993. 329:977-86.
7. Holman RR et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet.* 1998. 352:837-53.
9. Nathan DM et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care.* 2008. 31:1473-8.
10. Leslie RDG, Kilpatrick ES. Response to Translation the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care.* 2009. 321:e11.
11. Little RR et al. HbA1c: how do we measure it and what does it mean? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009. 16:113-118.
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2010. *Diabetes Care.* 2010. 33(Suppl. 1):S12–54.
13. The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. Consensus

- Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1C Measurement. *Diabetes Care*. 2007. 30: 2399-400.
14. Little RR. Glycated hemoglobin standardization – National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) perspective. *Clin Chem Lab Med*. 2003. 41(9):1191-8.
 15. Mettewal A et al. A1cNow® InView™: A New Simple Method for Office-Based Glycohemoglobin Measurement. *J Diabetes Sci Technol*. 2007. 1:879-84.
 16. Lenters-Westra E, Slingerland RJ. Six of eight hemoglobin A1c point-of-care instruments do not meet the general accepted analytical performance criteria. *Clinical Chemistry*. 2010. 56:44-52.
 17. Quotient Diagnostics website. <http://www.quotientdiagnostics.com>
 18. Siemens website. <http://www.medical.siemens.com>
 19. Hirakata VN, Camey SA. Análise de concordância entre métodos de Bland-Altman. *Rev HCPA*. 2009;29(3):261-268.
 20. Shemest T et al. Agreement between laboratory results and on-site pathology testing using Bayer DCA2000+ and Cholestech LDX point-of-care methods in remote Australian Aboriginal communities. *Clin Chim Acta*. 2006. 367:69-76.
 21. Hawkins RC. Comparison of four point-of-care HbA1c analytical systems against central laboratory analysis. *Singapore Med J*. 2003. 44:8-11.
 22. Bode BW et al. Advances in Hemoglobin A1c Point of Care Technology. *J Diabetes Sci Technol*. 2007. 1: 319-25.