

ANÁLISE DOS FATORES PRÉ-ANALÍTICOS INTERFERENTES NOS EXAMES LABORATORIAIS DO COAGULOGRAMA COMPLETO: REVISÃO SISTEMÁTICA^I

ANALYSIS OF PRE-ANALYTICAL FACTORS INTERFERING IN LABORATORY TESTS OF THE COMPLETE COAGULOGRAM: SYSTEMATIC REVIEW

Brunna Watilla Aparecida Miranda^{II}

Dejanira Jose Da Silva^{III}

Maria De Fátima Alencar Macedo^{IV}

Douglas Mroginski Weber^V

RESUMO: O laboratório de análises clínicas tem a responsabilidade de oferecer diagnósticos confiáveis e ao mesmo tempo assegurar que os resultados reflitam a clínica do paciente. Para isso tornar-se importante o uso das normas que visam prevenir erros durante a execução dos testes bem como monitorar suas fontes. Este estudo tem por finalidade realizar uma revisão sistemática, a fim de analisar os principais interferentes e erros que ocorrem na fase pré-analítica na execução dos testes do coagulograma. O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática, conduzido conforme a metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A partir dos descritores, o processo de busca nas bases de dados resultou em um total de 16 publicações. Após a leitura dos resumos foram selecionados 12 artigos para a leitura na íntegra, aqueles que não atenderem à questão norteadora da pesquisa foram excluídos, sendo classificados apenas aqueles que atenderam aos critérios de inclusão dados pelo método PRISMA, obtendo assim um número total de 5 artigos. Onde foi possível observar que a base PubMed apresentou o maior número de artigos selecionados, totalizando 37,5% (n=6), enquanto, MEDLINE com 25% (n=4) e BVS apresentou 25% (n=4) seguidos por ScIELO com 6,25% (n=1) e LILACS com 6,25% (n=1). Concluiu-se que a fase pré-analítica é onde se concentra o maior número de erros laboratoriais, dentre eles se destacam a falta de padronização e a inexistência de automação, sendo estes os fatores determinantes para ocorrência de falhas na execução dos testes do coagulograma.

PALAVRAS-CHAVES: Testes Laboratoriais. Coagulação. Análises Clínicas. Erros Pré-analíticos.

Data de aprovação: 30.11.2020

^I Artigo apresentado como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. Ano 2020.

^{II} Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: brunnewattila18@outlook.com

^{III} Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: dejane85@gmail.com

^{IV} Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: mariaalencar542@gmail.com

^V Docente da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: douglasbiomed@outlook.com

INTRODUÇÃO

O laboratório de análises clínicas tem a responsabilidade de oferecer diagnósticos confiáveis e ao mesmo tempo assegurar que os resultados reflitam a clínica do paciente. Para isso tornar-se importante o uso das normas que visam prevenir erros durante a execução dos testes bem como monitorar suas fontes ¹. Com isso, o laboratório constantemente vem aperfeiçoando as normas de gestão da qualidade, aplicando metodologias padronizadas garantindo assim, a confiabilidade dos resultados minimizando erros e interferências ².

Sendo assim, para melhor entender os erros presentes no laboratório, precisa-se compreender as fases existentes na execução dos testes laboratoriais. Essas fases separam-se em pré-analítica, analítica e pós-analítica. A fase pré-analítica está associada á processamento de amostra (numeração, preparação do paciente, verificação e centrifugação) ^{3,4}.

Os interferentes desta etapa incluem condições de jejum inadequado, omissão do paciente a respeito das informações fornecidas ao laboratório, tempo de armazenamento, tempo de torniquete, tubo inadequado e uso de fármacos ou drogas de abuso ⁵. Nesta fase a alta taxa de falhas, está relacionada à complexidade das etapas envolvidas, à inexistência de automação e padronização dos serviços como também participação de diversos profissionais de saúde ^{6,7}.

Já a fase analítica equivale ao período de realização do teste e a interpretação dos resultados, existindo maiores possibilidades de aplicação de técnicas de controle, que analisam a relação entre tipo de amostra, duração do ensaio, precisão, exatidão, sensibilidade, especificidade, linearidade e estabilidade dos reagentes, garantindo assim credibilidade dos resultados ^{8,9}. Logo na fase pós-analítica incluem ações de validação e liberação dos resultados efetuados na fase analítica, além da emissão de laudos. A existência de equívocos nessa etapa é devido às falhas na liberação de laudos, erros de digitação ou pelo não cumprimento do prazo de entrega dos resultados ^{10,11}.

Estes interferentes em análise laboratorial tendem a levar a diagnósticos errôneos, gerando complicações graves ao paciente. Tais alterações surgem em decorrência dos interferentes presentes durante o processo de realização do exame. Um dos testes que lida com essas alterações, é o coagulograma. O qual é rotineiramente empregado na investigação de doenças hemorrágicas e trombóticas. Sendo utilizado para avaliar todos os componentes da hemostasia ^{12,13}.

O coagulograma possui uma ampla aplicabilidade na clínica médica, usados na investigação de sangramentos espontâneos, entre outros distúrbios que possam interferir na coagulação sanguínea, além de ser fundamental no pré-operatório. Qualquer alteração gerada por um interferente pode induzir a uma terapia medicamentosa inadequada, ou consequências mais graves. Os exames que compõem o coagulograma como, tempo de ativação da protrombina (TP), Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TT-PA), retração do coágulo (RC) e contagem de plaquetas são os mais utilizados atualmente ^{13,14,15}.

Os testes de TP e TT-PA são considerados exames de triagem. Onde o TP, é um ensaio usado para definir o tempo de coagulação de um plasma na presença de tromboplastina tecidual e cálcio. Sendo mais sensível às falhas dos fatores VII, X e V do que a carência

de protrombina. Este teste não é capaz de detectar diminuições reguladas de fibrinogênio, porém quando o fibrinogênio encontra muito baixo ou possui um forte inibidor da reação trombina-fibrinogênio, é obtido um TP prolongado^{16,17}. Já o TT-PA, é empregado para medir ausência de fator VIII, IX, XI e XII ou a presença de seus inibidores¹⁸.

No que se diz respeito à contagem de plaquetas é utilizado para definir o número de plaquetas por mm³ do sangue, fundamental na avaliação de risco de hemorragias espontâneas e em formação de trombos. São empregadas duas técnicas para contagem de plaquetas, estes procedimentos são caracterizados como direta e indireta. Por fim, a retração de coágulo é um teste simples de coagulação, que avalia a função plaquetária, e possui baixo valor de detecção de sangramentos de leves a moderados¹⁹.

Os exames do coagulograma são empregados na prática médica diária, no qual tem uma importância fundamental no pré-operatório antecedendo qualquer procedimento médico que implique em sangramento, seu uso na clínica médica é solicitado para pesquisar sangramentos espontâneos e para análise de patologias hematológicas com distúrbios dos fatores de coagulação. Porém a execução de uma metodologia inadequada interferirá no resultado da análise. Este estudo tem por finalidade realizar uma revisão sistemática, a fim de analisar os principais interferentes e erros que ocorrem na fase pré-analítica na execução dos testes do coagulograma.

MATERIAIS e MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática, conduzido conforme a metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)²⁰. O foco dessa revisão sistemática é o universo de erros em testes laboratoriais do coagulograma que ocorrem na fase pré-analítica. Nesta revisão incluíram-se artigos publicados em inglês e línguas neolatinas, esses artigos foram pesquisados nas seguintes plataformas online: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências de Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) Scientific Eletronic Libray Online (SciELO), Biblioteca virtual em saúde (BVS), e National Library of medicine (PubMed)²¹. Utilizando-se os descritores, em português e inglês, testes laboratoriais, coagulação, testes de coagulação, normas de laboratório, análises clínicas e erros pré-analíticos, todos extraídos das bases de dados descritores em Ciências da Saúde (DeCs)¹.

As buscas dos artigos inicialmente foram realizadas nas bases de dados eletrônicas nacionais e internacionais que abordassem a temática, interferentes laboratoriais, normas laboratoriais, fases pré-analítica, analítica e pós-analítica, e testes do coagulograma. Através destes procedimentos de busca, foram identificadas, inicialmente, 343 publicações potencialmente elegíveis, para inclusão nesta revisão¹⁵.

A partir dos artigos identificados, foram selecionados aqueles que parecessem preencher os critérios para sua inclusão considerando a leitura dos títulos e resumos pelos revisores. Logo todos os artigos selecionados foram avaliados pelos revisores considerando a leitura e a análise criteriosa do texto completo²².

Para os critérios de inclusão utilizados levaram em consideração o conteúdo, idioma de publicação inglês e línguas neolatinas, o ano de publicação e se estavam relacionados com os objetivos propostos. Enquanto os critérios de exclusão consistem em artigos publicados fora do período de janeiro de 2010 a agosto de 2020, indisponíveis na forma

completa e que não abordassem o assunto. Nesta revisão optou-se por não incluir teses, dissertações e monografias ²³.

Para exatidão dos dados dos artigos, elaborou-se uma tabela contendo as seguintes informações: título, autores, ano de publicação, tipo de estudo e objetivo.

RESULTADOS

A partir dos descritores, o processo de busca nas bases de dados resultou em um total de 16 publicações. Após a leitura dos resumos foram selecionados 12 artigos para a leitura na íntegra, aqueles que não atenderem à questão norteadora da pesquisa foram excluídos, sendo classificados apenas aqueles que atenderam aos critérios de inclusão dados pelo método PRISMA, obtendo assim um número total de 5 artigos como apresentados na figura 1.

A tabela 01 demonstra a quantidade de artigos encontrados de acordo com a temática estabelecida, onde foi possível observar que a base PubMed apresentou o maior número de artigos selecionados, totalizando 37,5% (n=6), enquanto, MEDLINE com 25% (n=4) e BVS apresentou 25% (n=4) seguidos por ScIELO com 6,25% (n=1) e LILACS com 6,25% (n=1). Os 5 artigos selecionados que delinearam o desenvolvimento deste estudo estão dispostos na Tabela 02, classificados segundo o título, autor, ano de publicação, tipo de estudo e seu objetivo.

Em relação ao idioma, 80% (n=4) estão em inglês ^{18,24, 25,26} e 20% (n=1) em português ⁵. Quanto ao tipo de estudo, 40% (n=2) são estudos de revisão 20% (n=1) referem-se a relatório técnico, ou outros 20% (n=1) e estudo transversal prospectivo e por fim 20% (n=1) e estudo original.

DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática buscou-se entender melhor os erros presentes na fase pré-analítica dos exames da coagulação sanguínea, baseando-se, em fatos pesquisados em bases de dados. Assim, os cinco artigos utilizados nessa discussão, objetivaram compreender a análise do coagulograma completo ^{5,18,24,25,26}. Dos estudos selecionados quatro foram publicados na língua inglesa ^{18,24,25,26}. Por esta língua ser um idioma que possui uma maior visibilidade e conseqüentemente possibilita um maior número de citações e valorização do estudo. Apenas um dos cinco artigos utilizados nesta discussão encontra-se na língua portuguesa ⁵.

Estudos relatam que a fase pré-analítica abrange todos os processos desde da solicitação do teste até o momento da análise, incluindo-se a coleta, transporte e o armazenamento. A ocorrência de erros neste exame é frequente devido à complexidade das etapas que o envolve ^{5,18,24,25,26}. Sendo assim, para o controle desses processos é necessário que os laboratórios desenvolvam metodologias padronizadas, afim de minimizar os possíveis erros e garantir a confiabilidade dos resultados das análises ^{18,24,25,26}.

A maioria dos erros que ocorrem na fase pré-analítica muitas vezes só serão perceptíveis nas fases analítica e pós-analítica, por esta razão os mecanismos de controle devem ser rigorosos para evitar ou reduzir risco de falhas ²⁴. Em estudo realizado por Assiva, 2019 ²⁴ corrobora com os dados descritos acima, pois na sua pesquisa evidenciou-se que erros na coleta podem levar a falhas na exatidão do processo como um todo, por tanto engloba tanto a fase analítica como a pós-analítica ²⁴.

Estudos ^{24,25}, relatam que a fase pré-analítica possui uma taxa de erro entre 60% e 70%. Além disso, Assiva 2019 ²⁴ aponta que a fase pré-analítica equivale a 19% dos gastos da análise e ocupa 37% do tempo gasto para a realização dos testes. Para obtenção desses dados Assiya 2019 ²⁴ utilizou em seu estudo os métodos de AMDEC (análise de modo de falha, seus efeitos e sua crítica) e o 5M (consiste em identificar os riscos e classificar), por meio desses métodos foram possíveis a identificação dos seguintes fatores de interferências na fase pré-analítica dos exames da hemostasia, tempo de transporte para o laboratório, gestão da amostra, automação e identificação dos pacientes.

Artigos recentes ^{5,18} evidenciaram que a fase pré-analítica possui várias etapas com destaque para a coleta. E ainda através de pesquisa realizada por Bronić 2019 ¹⁸, constatou-se que a coleta de sangue é o procedimento mais complexo durante a fase pré-analítica de testes do coagulograma, sendo mais suscetível a erros em virtude da falta de padronização do procedimento.

Para obtenção dos dados mencionados acima o estudo de Bronić 2019 ¹⁸ realizou buscas de dados publicados em bases eletrônicas tais como, PubMed e Ovidbases, bem como publicações relevantes da Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI), Reino Unido Sociedade de Hematologia (BSH) e Internacional Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) ¹⁸. Já Wolf 2017 ⁵ realizou revisão da literatura científica descritiva.

Todas as literaturas aplicadas nesta discussão concluíram que, a fase pré-analítica é suscetível a erros em consequência das complexidades das etapas que o compõem, necessitando de padronização e automação dos processos laboratoriais ^{5,18,24,25,26}. Aral 2011 ²⁶ destaca que os testes de coagulação podem ser facilmente influenciados por fatores biológicos pré-analíticos e analíticos. Em razão da sensibilidade peculiar da metodologia de ensaio e da consequência clínica potencialmente adversa gerando falsos resultados. De acordo com o estudo o comitê americano CLSI, ressalta a importância da padronização dos processos da fase pré-analítica ²⁶.

CONCLUSÃO

Concluiu-se que a fase pré-analítica é onde se concentra o maior número de erros laboratoriais, dentre eles se destacam a falta de padronização e a inexistência de automação, sendo estes os fatores determinantes para ocorrência de falhas na execução dos testes do coagulograma. A ocorrência de erros na realização dos exames do coagulograma está relacionado a diversos interferentes tais como, técnica de punção venosa, tubos de coleta inadequados, tempo de torniquete e armazenamento da amostra biológica. Portanto, para o controle desses processos é necessário que os laboratórios desenvolvam metodologias padronizadas, afim de minimizar os possíveis erros e garantir a confiabilidade dos resultados das análises.

REFERÊNCIAS

- 1 Costa VG, Moreli ML. Principais parâmetros biológicos avaliados em erros na fase pré-analítica de laboratórios clínicos: revisão sistemática. J Bras Patol Med Lab. 2012 Mar; 48(3): 168-163.
- 2 Santos AP, Junior GZ. Controle de qualidade em laboratórios clínicos. Revista Uningá. 2015 Set; 45(1): 67-60.
- 3 Aragão DP, Araújo RML. Orientação ao paciente antes da realização de exames laboratoriais. Rev Bras Anal Clin. 2019 Jun; 51(2): 102-98.
- 4 Pimenta DZ, Júnior GZ. Principais fatores pré-analíticos interferentes nos exames laboratoriais do coagulograma completo. Revista Uningá. 2016 Mar; 25(3): 61-56.
- 5 Wolf, J.M, Wolf, L.M. Fases pré-analítica, analítica e pós-analítica no monitoramento laboratorial da anticoagulação com antagonistas da vitamina K. Clin Biomed Res. 2017 jul; 37(2): 131-125.
- 6 Ramos LR, Oliveira MV, Souza CL. Avaliação de variáveis pré-analíticas em exames laboratoriais de pacientes atendidos no Laboratório Central de Vitória da Conquista, Bahia, Brasil. J Bras Patol Med Lab. 2020 Jan; 56(1): 8-1.
- 7 Oliveira CF, Fernandes TRL. Análise da fase pré-analítica em laboratório particular de patologia da cidade de Maringá-PR, Brasil. J. Bras. Patol Med Lab. 2016 Abr; 52(2): 150-141.
- 8 Barbosa LO, Mansour SM. Projeto de implantação da gestão da qualidade com base na norma PALC e metodologia ONA em um laboratório de análises clínicas. Rev Bras Anal Clin. 2018 Nov; 50(4): 370-365.
- 9 Viera KF, Shitara ES, Mendes ME, Sumita NM. A utilidade dos indicadores da qualidade no gerenciamento de laboratórios clínicos. J Bras Patol Med Lab. 2011 Jun; 47(3): 210-201.
- 10 Teixeira JCC, Chicote SEM, Daneze ER. Não conformidades identificadas durante as fases pré-analítica, analítica e pós-analítica de um laboratório público de análises clínicas. Nucleus, 2016 Abr; 13(1): 260-251.
- 11 Hingioka AS, Martins JM, Martinello F. Avaliação de serviço de análises clínicas prestado a uma unidade de emergência. J Bras Patol Med Lab. 2019 Fev; 55(1): 19-12.
- 12 Zhang H, Li J, Chen H, Wu X. Establishing reference intervals of coagulation indices based on the ACL Top 700 system for children in Southwestern Fujian, China. Clinical Biochemistry. 2020 Jan; 75(1):82-78.
- 13 González YZ. Pruebas del coagulograma y componentes de la hemostasia. Utilidad para diagnosticar las diátesis hemorrágicas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2012 abr; 28(2): 150-141.
- 14 Cruz GW, Barbosa CR, Yamaguchi UM. Interpretação e aplicação do coagulograma na clínica médica. CESUMAR. 2011 Out; 1(1):6-1.
- 15 Maria LFR, Jorge JJ, Garcia VA, Yamamoto GA, Tahan GM, Resende LR, et al. Estudo do coagulograma em pacientes com idade entre 30 e 40 anos de um ambulatório

de avaliação pré-anestésica de um hospital- escola do noroeste paulista. *Cuid Enferm*. 2019 dez; 13(2): 136-131.

16 Oliveira BR, Cruz BR, Moss MF, Borato DCK. Influência do tempo de centrifugação em testes de coagulação: Tempo de protrombina e Tempo de tromboplastina Parcial, *Rev Bras Anal Clin*. 2019 Mar; 51(1): 57-52.

17 Rezende SM, Distúrbios da hemostasia: doenças hemorrágicas. *Rev Med Minas Gerais*. 2010 Agos; 20(4): 553-534.

18 Bronić A, Herak DC, Margetić S, Milić M. Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine: national recommendations for blood collection, processing, performance and reporting of results for coagulation screening assays prothrombin time, activated partial thromboplastin time: National recommendations for blood collection, processing, performance and reporting of results for coagulation screening assays prothrombin time, activated partial thromboplastin time. *Biochemia Médica*. 2019 Abr; 29(2): 283-262.

19 Dzirba TA, Dionísio LM, Fabro JR, Langoski GA, Cruz BR, Bittencourt JIM, et al. Comparative analysis of platelet count between electrical impedance and optical platelet count methods in blood samples from hospitalized individuals. *Rev Bras Anal Clin*. 2018 Nov; 50(2): 178-174.

20 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2015 jul;151(4):264-9.

21 Costa EG, Cavalini LT, Lourenco P, Silva I, Nogueira J. Systematic review as a tool to propose a terminology of preanalytical errors in laboratory medicine. *Rev Bras Anal Clin*. 2019 Abr; 50(1): 16-9.

22 Pedrasa DF, Rocha ACD, Sale MC. Deficiência de micronutrientes e crescimento linear: revisão sistemática de estudos observacionais. *Ciênc saúde coletiva*. 2013 nov; 18(11): 347-333.

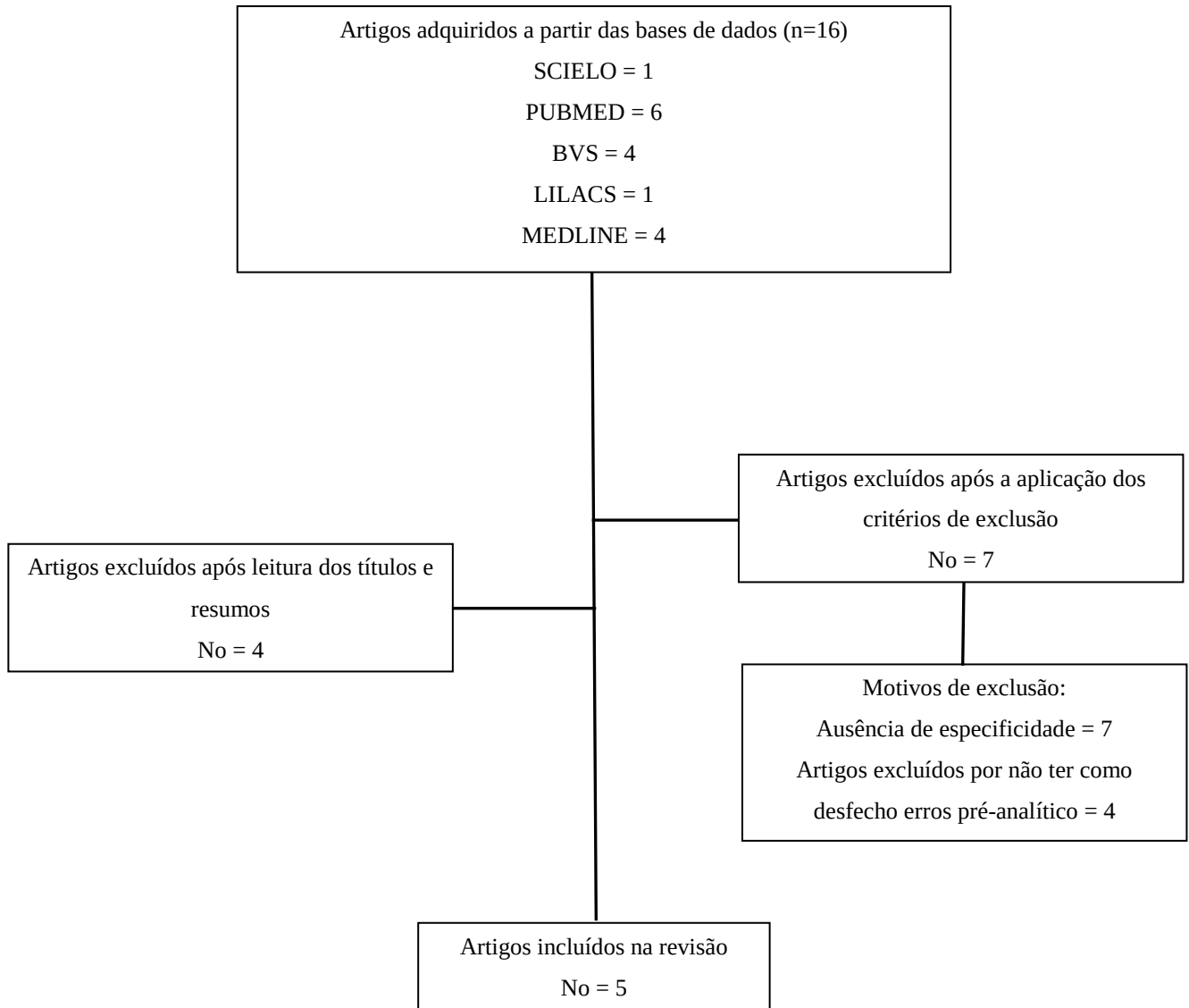
23 Ricelli B, Amaral JG. Gestão da qualidade no processo de automação laboratorial. *Rev Adm Saúde*. 2019 Set; 19(76):184-1.

24 Assiya El Kettani, Mohammed Nady, Bouchra Oukkache. Analyse et gestion des risques de la phase pré-analytique en hémostase. *Annales de Biologie Clinique*. 2019;77(1):94-87.

25 Adcock DM, Mammen J, Nair SC, Montalvao LSA. Problemas laboratoriais de qualidade em distúrbios hemorrágicos. *Haemophilia*. 2016 Abril; 22(5):89-84.

26 Aral H, Usta M. Influência do uso de um misturador de rolos em amostras rejeitadas em testes de coagulação. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2011 abril; 33(1):619-617.

Figura 01. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos para revisão sistemática sobre fatores pré-analíticos interferentes do coagulograma, considerando publicações de janeiro de 2010 a agosto de 2020. Dados apresentados em número absoluto. No = Número. 2020, Redenção, Pará, Brasil.



Fonte: Próprios autores.

Tabela 01. Resultados de buscas em bases de dados conforme temática estabelecida, 2020, Redenção, Pará, Brasil.

Bases de dados	Publicações encontradas	Resumos lidos	Trabalhos inicialmente incluídos	Incluídos
SCIELO	1	1	1	1
PUBMED	6	6	4	3
BVS	4	4	3	1
LILACS	1	1	1	0
MEDLINE	4	4	3	0

Fonte: Próprios autores.

Tabela 02. Classificação metodológica dos artigos selecionados para revisão sistemática sobre fatores pré-analíticos interferentes do coagulograma, 2020, Redenção, Pará, Brasil.

Título	Autores	Ano de publicação	Tipo de estudo	Objetivo
Análise de risco e gestão da fase pré-analítica em hemostasia	Assiya; Mohammed; Bouchra	2019	Estudo transversal prospectivo	Realizar uma análise de risco da fase pré-analítica da hemostasia de rotina no laboratório de hematologia do Hospital Universitário Ibn Rochd em Casablanca, a fim de reduzir o impacto das atividades identificadas como crítica dos resultados.
Sociedade Croata de Bioquímica Médica e Medicina Laboratorial: Recomendações nacionais r / * para coleta de sangue, processamento, desempenho e relatórios de resultados para tempo de protrombina, ensaios de triagem de coagulação parcialmente ativada, tempo de tromboplastina, tempo de trombina, fibrinogênio e dímero-D	Bronić et al	2019	Artigo de revisão	Ajudar os laboratórios a gerar resultados de teste precisos e confiáveis
Fases pré-analítica, analítica e pós-analítica no monitoramento laboratorial da anticoagulação com antagonistas da vitamina K	Wolf; Wolf	2017	Artigo de revisão da literatura científica descritiva	Descrever as possíveis variáveis pré-analíticas, analíticas e pós-analíticas no monitoramento laboratorial da terapêutica com AVK

Continuação

Problemas laboratoriais de qualidade em distúrbios hemorrágicos	Adcock et al	2016	Artigo original	Descrever as possíveis variáveis pré-analíticas, analíticas e pós-analíticas no monitoramento laboratorial da terapêutica com AVK
Influência do uso de um misturador de rolos em amostras descartadas em testes de coagulação	Aral; Usta	2011	Relatório técnico	Avaliar a influência da mistura do tubo primário usando um misturador de rolos logo após a coleta de sangue na proporção de amostras rejeitadas por causa da coagulação em ambulatório ics.

Fonte: Próprios autores.