

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 eritrócitos²⁻⁵.

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-antigénio 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).

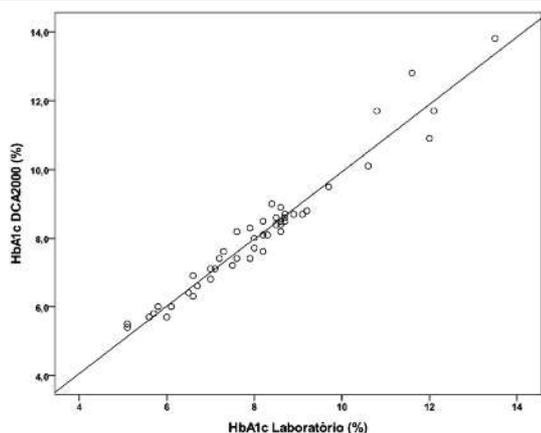
O tratamento estatístico dos dados foi realizado com a versão 18.0 do SPSS.

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

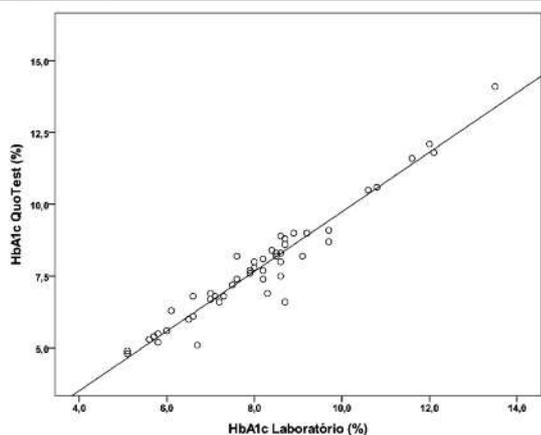
Nos 52 diabéticos estudados, o valor médio da HbA1c foi de $8,08 \pm 1,79\%$ (5,4 - 13,8%) pelo sistema DCA2000; de $7,78 \pm 1,91\%$ (4,8 - 14,1%) pelo Quo-Test e de $8,11 \pm 1,71\%$ (5,1 - 13,5%) pelo método laboratorial. Comparando os valores de HbA1c obtidos em cada um dos aparelhos portáteis com 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.



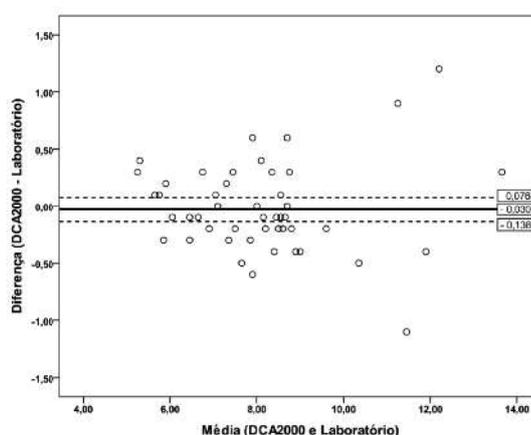
uma intercepção de 0,23 (IC a 95% de -0,10 a 0,76), resultados que demonstram concordância entre os resultados fornecidos por este equipamento e os resultados fornecidos pelo método de referência. Para o analisador Quo-Test e o laboratório, o coeficiente de correlação de Pearson foi de $r=0,97$, $p<0,001$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



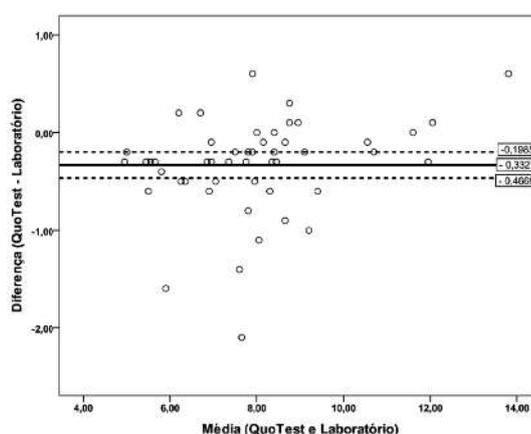
Passing e Bablok obteve-se um declive de 1,05 (IC a 95% de 1,0 a 1,109) e uma intercepção de -0,65 (IC a 95% de -1,14 a -0,30), resultados que demonstram um desvio negativo sistemático em relação ao método de referência. A diferença entre os valores obtidos pelo sistema DCA2000 e pelo método laboratorial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