

# Estudo de estabilidade de amostras no laboratório clínico: garantia de qualidade dos resultados e da segurança para o paciente

*Study of specimen stability in clinical laboratories: ensuring quality of results and patients' safety*

---

Maria Elizabete Mendes

Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HCUSP), São Paulo, São Paulo, Brasil.

Erros na fase pré-analítica podem explicar os resultados que levam a testes clínicos desnecessários, induzindo decisões clínicas inadequadas, trazendo danos aos pacientes e aumentando os custos. Isso justifica uma maior conscientização sobre a importância e a necessidade de um gerenciamento mais preciso nesta etapa do ciclo de testes laboratoriais. A sistematização e o monitoramento dessas variáveis caracterizam laboratórios organizados e eficientes, que primam pela qualidade dos serviços e se esforçam por melhorar a segurança dos seus pacientes.

Algumas das principais fontes de variabilidade pré-analítica são transporte e armazenamento de amostras, associadas à preparação para as análises laboratoriais. A boa governança dessa fase implica avaliação dos riscos, estabelecimento de políticas para prevenir erros e acidentes com o material biológico coletado, aumento e diversificação das barreiras de proteção, bem como a diminuição da vulnerabilidade do processo<sup>(1)</sup>.

Na prática, o uso de laboratórios de referência tornou-se rotina para exames especializados e de baixa demanda, realizados em diversos materiais, como o líquido cefalorraquidiano (LCR). O transporte para essa finalidade depende de vários tipos de logística e segue parâmetros bem definidos para acondicionamento das amostras. Esse cuidado visa assegurar que os resultados obtidos nessas amostras sejam comparáveis com aqueles resultantes de dosagens efetuadas imediatamente após a coleta, sem que haja comprometimento de sua qualidade<sup>(2)</sup>. Assim, as variações pré-analíticas relacionadas com o tempo de armazenamento e a temperatura, bem como as condições de transporte das amostras, são relevantes<sup>(3)</sup>.

Estudar a estabilidade das amostras é uma boa prática no laboratório clínico, como observado no trabalho de Domingues *et al.*<sup>(4)</sup> (2019), que se destaca por avaliar a estabilidade em material nobre, cujo interesse tem sido crescente nas últimas décadas devido às análises para o diagnóstico neuroquímico nas investigações das doenças neurodegenerativas: a doença de Alzheimer é a mais comum<sup>(5)</sup>. Também é relevante nos estudos colaborativos para a investigação do LCR em doenças neuroinflamatórias, como a esclerose múltipla, na busca por bandas oligoclonais de imunoglobulina da classe G (IgG) ou por síntese de IgG intratecal.

Outra aplicação para esse tipo de estudo é a utilização de materiais armazenados por longos períodos de tempo em biobancos para fins de pesquisas clínicas, visando assegurar que o poder estatístico obtido por um grande número de amostras não seja comprometido por fatores pré-analíticos, possibilitando comparações entre resultados de diferentes laboratórios. Essa padronização permite aos pesquisadores replicar estudos com amostras que correspondam aos dados pilotos iniciais<sup>(7)</sup>. Os LCRs armazenados têm sido utilizados nas pesquisas com biomarcadores moleculares, como nos estudos de proteoma para moléculas de baixo peso molecular<sup>(8, 9)</sup> ou de metabolômica, que utilizam técnicas de elevada exatidão (como a espectrometria de massas), mas requerem a verificação de amostras, dada a sua necessidade de amostras íntegras<sup>(10-12)</sup>.

Vários autores têm quantificados os efeitos dos fatores pré-analíticos em LCR, incluindo: a influência de diferentes tipos de agulha para a punção<sup>(13)</sup>; o horário da punção; o sítio de punção (sendo a punção lombar mais comumente empregada, como no artigo de Domingues *et al.*); os tubos para a coleta e armazenamento de amostras<sup>(14)</sup>; a manipulação da amostra e a forma de armazenamento.

Na avaliação da estabilidade do LCR, estudou-se a influência da centrifugação em LCR atraumático (eritrócitos < 500/mm<sup>3</sup>), além de tipos de fracionamento de amostras, temperatura de transporte (2-8°C, -20°C, gelo seco) e efeitos de temperatura de congelamento (-20°C, -80°C, uso de nitrogênio líquido), estabilidade do tempo de congelamento das amostras, demora para congelar o LCR e ciclos de descongelamento<sup>(15-17)</sup>.

Para as análises laboratoriais de LCR, a padronização da fase pré-analítica é imprescindível porque garante a obtenção de amostras com padrão de qualidade definido, com resultados confiáveis que garantam resultados clínicos adequados, melhorando a segurança do paciente.

## REFERÊNCIAS

---

1. Lippi G, Chance JJ, Chuch S, et al. Preanalytical quality improvement: from dream to reality. *Clin Chem Lab Med*. 2011; 49: 1113-26.
2. CLSI. Procedures for the handling and processing of blood specimens for common laboratory tests; approved guideline – fourth edition. CLSI document GP44-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
3. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? *Clin Chem Lab Med*. 2006; 44: 750-9.
4. Domingues R, Brunale F, Bruniera G, Senne C. Assessment of cytological and biochemical parameters stability in cerebrospinal fluid. *J Bras Patol Med Lab*. 2019; 55(3): 258-66.
5. Lewczuk P, Wiltfang J. Neurochemical dementia diagnostics: state of the art and research perspectives. *Proteomics*. 2008; 8: 1292-1301.
6. Vanderstichele H, Bibl M, Engelborgs S, et al. Standardization of preanalytical aspects of cerebrospinal fluid biomarkers testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimers Dement*. 2012; 8: 65-73.
7. Willems EAJ, Uffelen KWJ, van de Flier WM, Teunissen CE. Effect of long-term storage in biobanks on cerebrospinal fluid biomarker Abeta1-42, T-tau and P-tau values. *Alzheimer's Dement*. 2017; 8: 45-50.
8. Berven FS, Kroksveen AC, Berle M, et al. Pre-analytical influence on the low molecular weight cerebrospinal fluid proteome. *Proteomics Clin Appl*. 2007; 1: 699-711.
9. Simonsen AH, Bahal JMC, Danborg PB, et al. Pre-analytical factors influencing the stability of cerebrospinal fluid proteins. *J Neurosci Met*. 2013; 215: 234-40.
10. Noga MJ, Zielman R, van Dongen RM, et al. Strategies to assess and optimize stability of endogenous amines during cerebrospinal fluid sampling. *Metabolomics*. 2018; 14: 44.
11. Rosenling TR, Stoop MP, Smolinska A, et al. The impact of delayed storage on the measured proteome and metabolome of human cerebrospinal fluid. *Clin Chem*. 2011; 57(12): 1703-11.
12. Greco V, Pieragostino D, Piras C, et al. Direct analytical sample quality assessment for biomarker investigation: qualifying cerebrospinal fluid samples. *Proteomics*. 2014; 14: 1954-62.
13. Teunissen CE, Petzold A, Bennett JL, et al. A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking. *Neurology*. 2009; 73: 1914-22.
14. Fourier A, Portweliu E, Zetterberg H, Blennow K, Quadrio I, Liaudet AP. Pre-analytical and analytical factors influencing Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarker variability. *Clin Chim Acta*. 2015; 449: 9-15.
15. Le Bastard N, De Deyn PP, Engelborghs S. Importance and impact of preanalytical variables on Alzheimer disease biomarker concentrations in cerebrospinal fluid. *Clin Chem*. 2015; 61(5): 734-43.
16. Zimmermann R, Lelental N, Ganslandt O, Maler JM, Kornhuber J, Lewczuk P. Preanalytical sample handling and sample stability testing for the neurochemical dementia diagnostics. *J Alzheimers Dis*. 2011; 25: 739-45.
17. Klener J, Hofbauerová K, Bartos A, Ricny J, Ripova D, Kopecky V. Instability of cerebrospinal fluid after delayed storage and repeated freezing: a holistic study by drop coating deposition Raman spectroscopy. *Clin Chem Lab Med*. 2014; 52(5): 657-64.

## AUTOR CORRESPONDENTE

---

Maria Elizabete Mendes  0000-0001-9835-8761  
e-mail: m.mendes@hc.fm.usp.br



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.