



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

ADALTO JOÃO DOS SANTOS FILHO

Verificação do intervalo de referência da creatina quinase (CK) em pacientes saudáveis de um laboratório da Grande Florianópolis

Florianópolis
2019

Adalto João dos Santos Filho

Verificação do intervalo de referência da creatina quinase (CK) em pacientes saudáveis de um laboratório da Grande Florianópolis

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a conclusão do Curso de Graduação em Farmácia

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Sherlley Casimiro Onofre
Coorientadora: Ms. Camila Acordi da Silva

Florianópolis

2019

RESUMO

VERIFICAÇÃO DO INTERVALO DE REFERÊNCIA DA CREATINA QUINASE (CK) EM PACIENTES SAUDÁVEIS DE UM LABORATÓRIO DA GRANDE FLORIANÓPOLIS

O intervalo de referência (IR) é um componente padrão que relata um resultado de laboratório de análises clínicas e é importante para transformar um valor numérico em informação clinicamente significativa. Os IR servem como base de testes de laboratório e ajudam o médico a diferenciar entre o paciente saudável e doente. Para definir um IR, o pesquisador/laboratório deve realizar ampla revisão da literatura nacional e internacional perante cada parâmetro a ser avaliado. A seguir é necessário definir se o laboratório irá criar seus próprios valores, validar dados de bulas de reagentes ou utilizar dados disponíveis na literatura. Além de que cada teste deve ser avaliado separadamente e que um mesmo laboratório pode utilizar de todos os tipos de ferramentas para definir os seus IR. Os marcadores laboratoriais são uma parte importante da decisão clínica na avaliação dos resultados, e é realizado em relação aos IR fornecidos pelos laboratórios. Um marcador laboratorial bastante utilizado é a creatina quinase (CK), que é uma enzima presente no tecido e em células que demandam energia, como os músculos esqueléticos e cardíacos, e é considerado o melhor marcador para detecção e monitoramento de doenças do músculo esquelético. O objetivo deste trabalho foi estabelecer um intervalo de referência para o ensaio creatina quinase (CK) a partir da avaliação dos resultados dos pacientes saudáveis disponível no banco de dados de um laboratório privado da Grande Florianópolis. Para isso, foram utilizados critérios de inclusão e exclusão e a CK foi analisada pelo sistema bioquímico ADVIA® 1800. A seguir foi feito um levantamento dos dados e foram plotados no software EP Evaluator®, e comparados com o IR dos valores fornecidos pelo fabricante SIEMENS®. Obteve-se um total de 16.782 pacientes e após os critérios estabelecidos obteve-se 8.284, sendo 4.643 mulheres e 3.641 homens. Na primeira análise foi ultrapassando o limite aceito de 10% para ambos os sexos e foi proposto um novo IR, sendo 28 a 276 U/L de 95% para mulheres e 36 a 502 U/L de 95% para homens. Infere-se, portanto, que os IR da CK analisados da população da Grande Florianópolis demonstraram ter uma tendência aumentada comparada com a bula fornecida pelo fabricante, podendo resultar em interpretações clínicas não fidedignas. Dessa forma, novas análises devem ser realizadas no intuito de identificar possíveis vieses nos critérios de exclusão, a fim de confirmar este aumento nos níveis normais de CK da população local.

Palavras-chave: Intervalo de referência. Creatina quinase. Método Indireto.

ABSTRACT

VERIFICATION OF THE CREATINE KINASE (CK) REFERENCE RANGE IN HEALTHY PATIENTS OF A GREAT FLORIANOPOLIS LABORATORY

The reference range (IR) is a standard component that reports a clinical analysis laboratory result and is important for turning a numerical value into clinically meaningful information. IRs serve as the basis for laboratory testing and help the doctor differentiate between the healthy and sick patient. To define an IR, the researcher / laboratory must perform a comprehensive review of national and international literature against each parameter to be evaluated. Next you need to define whether the laboratory will create its own values, validate reagent package data, or use data available in the literature. In addition, each test must be evaluated separately and the same laboratory can use all types of tools to define their IR. Laboratory markers are an important part of the clinical decision in the evaluation of results, and are performed in relation to the IR provided by the laboratories. A widely used laboratory marker is creatine kinase (CK), which is an enzyme present in tissue and energy-demanding cells, such as skeletal and cardiac muscles, and is considered the best marker for detecting and monitoring skeletal muscle disease. The aim of this study was to establish a reference range for the creatine kinase (CK) assay from the assessment of healthy patient outcomes available in the database of a private laboratory in Greater Florianópolis. For this, inclusion and exclusion criteria were used and CK was analyzed by the ADVIA® 1800 biochemical system. Data were then collected and plotted in the EP Evaluator® software, and compared with the IR of the values provided by the manufacturer SIEMENS. ®. A total of 16,782 patients were obtained and after the established criteria 8,284 were obtained, being 4,643 women and 3,641 men. In the first analysis it was exceeded the accepted limit of 10% for both sexes and a new IR was proposed, being 28 to 276 U/L 95% for women and 36 to 502 U/L 95% for men. It is inferred, therefore, that the CK IR analyzed from the Greater Florianópolis population showed an increased tendency compared to the manufacturer's package leaflet, which may result in unreliable clinical interpretations. Thus, further analyzes should be performed to identify possible biases in the exclusion criteria in order to confirm this increase in normal CK levels of the local population.

Keywords: Reference Range. Creatine kinase. Indirect Method.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema da determinação do intervalo de referência	07
Figura 2 – Resultado da comparação do IR das pacientes mulheres.....	21
Figura 3 – Resultado da comparação do IR dos pacientes homens.....	22
Figura 4 – Resultado de o novo IR para mulheres.....	23
Figura 5 – Resultado de o novo IR para homens.....	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADP - Adenosina difosfato

ATP - Adenosina trifosfato

CLSI – *Clinical and Laboratory Standards Institute* (Instituto de Padronização Clínica e Laboratorial)

CK - Creatinina quinase

C-RIDL - Comitê da IFCC sobre Intervalos de Referência e Limites de Decisão

IAM - Infarto agudo do miocárdio

IFCC - Federação Internacional de Química Clínica

IR - Intervalo de referência

IRMD - Intervalo de referência pelo método direto

IRMI - Intervalo de referência pelo método indireto

TGO - Transaminase glutâmico-oxalacética

OMS - Organização Mundial de Saúde

POP - Procedimentos Operacionais Padrão

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	06
1.1. Intervalo de referência.....	06
1.1.1. Intervalo de referência pelo método direto.....	09
1.1.2. Intervalo de referência pelo método indireto.....	10
1.1.2.1. Banco de dados para avaliar intervalos de referência pelo método indireto.....	11
1.2. Creatina quinase (CK).....	11
1.2.1. Fatores que interferem a CK.....	12
2. JUSTIFICATIVA	16
3. OBJETIVOS	17
3.1. Objetivos gerais.....	17
3.2. Objetivos específicos.....	17
4. MATERIAIS E MÉTODOS	18
4.1. Critério de inclusão.....	18
4.2. Critério de exclusão.....	18
4.3. Análise da CK_L.....	18
4.4. Análise dos dados.....	19
4.5. Análise estatística.....	19
5. RESULTADOS	21
6. DISCUSSÃO	25
7. CONCLUSÃO	28
8. REFERÊNCIAS	29
9. ANEXO	35

1. INTRODUÇÃO

1.1. Intervalo de referencia

O intervalo de referência (IR) é um componente padrão que relata o resultado de laboratório de análises clínicas e é importante para transformar um valor numérico em informação clinicamente significativa (MILLER *et al.*, 2016). O conceito de IR atualmente está bem estabelecido e é baseado na inclusão de uma percentagem fixa de uma população de referência dentro do intervalo descrito por limites de referência superiores e inferiores. A população de referência estudada é geralmente constituída por um número estatisticamente significativo de sujeitos livre de condições pré-definidas, mas o conceito pode ser aplicado a qualquer população definida (JONES *et al.*, 2019). A interpretação dos resultados dos testes fornecidos por laboratórios clínicos serve para apoiar os dados referentes às doenças, tais como são os produzidos em áreas de bioquímica e imunologia clínica. Os IR podem ser determinados de algumas formas e a determinação cuidadosa da especificidade do IR por um laboratório é extremamente importante (BAKAN *et al.*, 2016).

Os IR servem como base de testes de laboratório e ajudam o médico a diferenciar entre o paciente saudável e doente. Os métodos padrões para determinar o IR são definir e obter uma população saudável de pelo menos 120 indivíduos e usar estimativas não paramétricas do IR de 95% confiabilidade. Esse método é menos preciso se o tamanho do grupo for significativamente menor e não permitir a exclusão de *outliers*. Para superar essas limitações, muitos autores na literatura atual relatam IR após o tratamento dos dados ou usam cálculos paramétricos inapropriados. Argumenta-se que o uso de remoção de valores discrepantes, com ou sem transformação para a normalidade, corrige as deficiências do método padrão e elimina a necessidade de empregar métodos menos válidos. Para testar esses métodos de análise são necessários grupos de teste bem definidos. Em alguns estudos, o estado de saúde determinado pelo médico é fornecido para cada sujeito, juntamente com os analitos comumente medidos (HORN; PESCE 2003). Para interpretar o resultado do teste de laboratório do paciente utilizando um IR, um clínico simplesmente tem de verificar se o resultado do exame do paciente se enquadra no IR ou não. Se o resultado estiver dentro do IR, então o resultado é liberado dentro do valor de referência normal como a maioria dos valores da população que define IR (DALY *et al.*, 2017).

A Organização Mundial de Saúde (OMS), o Instituto de Padronização Clínica e Laboratorial (*Clinical and Laboratory Standards Institute* – CLSI) e a Federação Internacional de Química Clínica (IFCC) recomendam que cada laboratório tenha seus próprios valores de referência e estime as respectivas IR de acordo com procedimentos definidos (SOLBERG,

1987). Para definir um IR, o pesquisador/laboratório deve realizar ampla revisão da literatura nacional e internacional perante cada parâmetro a ser avaliado. A seguir é necessário definir se o laboratório irá criar seus próprios valores, validar dados de bulas de reagentes ou utilizar dados disponíveis na literatura. Além de que cada teste deve ser avaliado separadamente e que um mesmo laboratório pode utilizar de todos os tipos de ferramentas para definir seus IR. O CLSI publicou em 2010 a diretriz C28-A3 para descrever as recomendações sobre IR (CLSI document, 2010). Esta diretriz intitulada “Definir, Estabelecer e Verificar Intervalos de Referência no Laboratório Clínico” fornece as etapas necessárias principalmente para a seleção de indivíduos de referência, considerações pré-analíticas e analíticas e análise de valores de referência para um estudo de estabelecimento do IR (**Figura 1**). Na diretriz C28-A3, para realizar um estudo multicentro de IR, os critérios precisam ser descritos com os tópicos bem definidos (seleção antecipada de assuntos de referência, definição clara das fases pré-analíticas, demonstração da rastreabilidade dos resultados e padronização, e programa de controle de qualidade) (CLSI document, 2008).

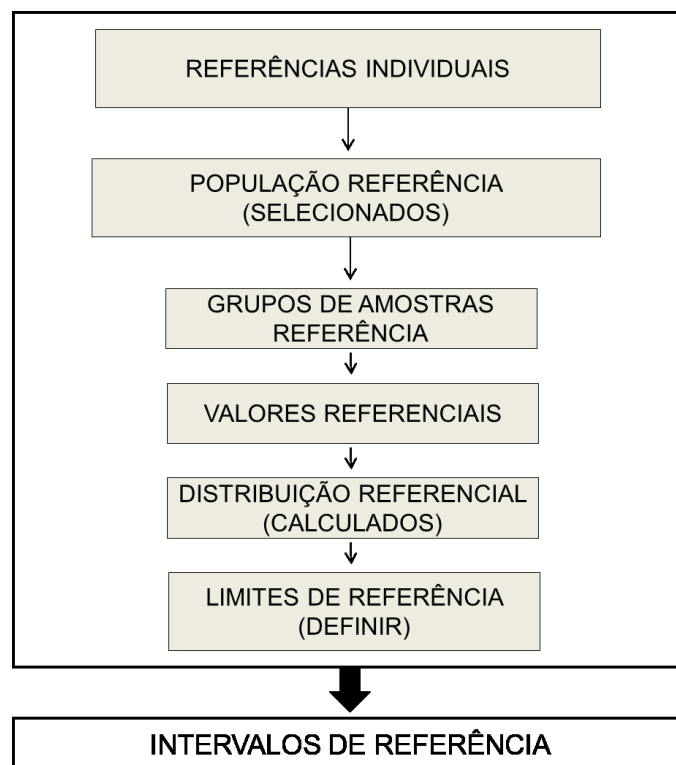


Figura 1 – Esquema da determinação de intervalo de referência (CLSI, 2010).

Entretanto, o IR ainda é estabelecido por laboratório utilizando abordagens variáveis não baseadas em evidências: por exemplo, com base em informação a partir da bula de

produtos dos fabricantes, a partir da literatura ou a partir de controles saudáveis analisados pelo próprio laboratório. Como um resultado, IR diferem de acordo com o fabricante, o princípio do método ou o método de geração e muitas vezes são baseadas em condições mais rigorosas de pré-analíticos, em comparação com as aplicadas na prática clínica diária, levando a maior variação entre laboratório em IR do que a variação analítica nos resultados de medição. Isto dificulta a utilização de IR nacional em diretrizes clínicas, e impede a adequada interpretação dos resultados dos testes de laboratório, além de conduzir a um tratamento incorreto e desigual dos pacientes (ELZEN *et al.*, 2019). Porém, nos últimos anos, os conhecimentos adicionais à Diretriz vieram dos estudos multicêntricos do IR, especialmente aqueles conduzidos pela IFCC. No entanto, a maioria dos laboratórios clínicos não é capaz de implementar seus IR devido à dificuldade em obter um número suficiente de indivíduos de referência de uma população representativa e subpopulações, e os altos custos de numerosos testes a serem realizados por laboratórios individuais. Assim, na prática, apenas alguns laboratórios clínicos produzem seus próprios IR, enquanto a grande maioria utiliza os IR relatados na literatura ou nas bulas informativas do fabricante.

A necessidade de rever o conceito de IR foram recentemente discutidas e tentativas foram feitas para superar essas dificuldades por meio da produção multicêntrica de IR (CERIOTTI *et al.*, 2008). A determinação multicêntrica de IR é uma boa alternativa para a determinação individual do IR do laboratório. Como a padronização e rastreabilidade comuns são cruciais durante a produção de valores de referência, cada etapa da aplicação pré-analítica, analítica e estatística segue um protocolo bem definido. Nos últimos anos, o Comitê da IFCC sobre Intervalos de Referência e Limites de Decisão (C-RIDL) foi dedicado à determinação de IRs comuns ou harmonizado. Recentemente, o C-RIDL incluiu um protocolo e procedimentos operacionais padrão (POP) abrangentes (OZARDA *et al.*, 2013), com indicações sobre a utilidade de um painel de soros para o alinhamento de resultados de testes entre laboratórios em estudos multicêntricos (ICHIHARA *et al.*, 2013). Os requisitos para a condução do estudo multicêntrico, fase a fase, podem ser resumidos como: seleção a priori de sujeitos de referência (critérios de exclusão, etnia e questionário), definição clara da fase pré-analítica (coleta de sangue, amostragem, armazenamento e transporte), definição clara da fase analítica (requisitos para laboratórios centrais, controle de qualidade, padronização de ensaios), procedimentos estatísticos para análise de dados e relatórios de resultados (validação de dados, análise de fontes de variação, critérios de particionamento e derivação de IR) (OZARDA *et al.*, 2013). Contudo, o uso global de POPs abrangentes e um protocolo comum é provavelmente a maneira mais eficaz de investigar IRs aplicáveis globalmente (BAKAN *et al.*, 2016). Infere-se, portanto, a necessidade de incentivar os laboratórios a obterem novos IR para cada novo analito, para um grupo de diferentes indivíduos, ou para um novo método analítico com melhor sensibilidade e especificidade.

1.1.1. Intervalo de referência pelo método direto

A abordagem tradicional para o estabelecimento de IR tem sido chamado de abordagem direta (CLSI document, 2010). É feita a partir da seleção dos resultados de uma população de referência por critérios predeterminados, que são independentes da grandeza mensurada de interesse. Geralmente, é da responsabilidade dos laboratórios para validar qualquer IR derivado em outro local ou determinar o seu próprio intervalo para uso com a população e os métodos analíticos (JONES *et al.*, 2019). A amostragem direta requer uma série de passos estruturados que, juntos, exigem recursos significativos. Estes passos incluem o seguinte: definição da referência da população; membros de posicionamento/recrutamento de referência à população; obtenção do consentimento informado; recolha de amostras, de processamento e de armazenamento; a análise da amostra; avaliação estatística (incluindo exclusão *outlier*); e desenvolvimento de IR para o uso rotineiro (ADELI *et al.*, 2015).

A amostragem a priori é um método que requer critérios de exclusão e particionamento bem definidos antes da seleção dos indivíduos de referência. Este é um método melhor aplicado a procedimentos laboratoriais bem estudados e estabelecidos. Com métodos estabelecidos, uma pesquisa detalhada da literatura deve identificar fontes conhecidas de variação biológica. As informações da literatura são então traduzidas em uma lista de critérios de exclusão e particionamento apropriados para o estudo em desenvolvimento (HICKMAN *et al.*, 2019). Depois que esses critérios são estabelecidos, um questionário é tipicamente desenvolvido para usar em conjunto com uma entrevista para excluir certas pessoas do processo de amostragem e particionar as pessoas selecionadas em suas subclasses. Todo esse processo ocorre antes que qualquer amostra de sangue seja coletada. O número de indivíduos de referência selecionados para análise deve ser um número adequado para ser estatisticamente válido. Em uma amostragem a posterior, o processo de exclusão e particionamento também ocorrem, mas em uma ordem diferente (após a amostragem e o teste do analito, e não anteriormente). A abordagem a posterior pode ser especialmente apropriada para procedimentos laboratoriais que são novos ou pouco estudados e para os quais a literatura contém poucas informações (CLSI document, 2010). Como os fatores que definem uma subclasse podem não ser conhecidos inicialmente, o questionário para essa abordagem pode precisar ser mais completo do que aquele projetado para o processo de amostragem a priori (CLSI document, 2010).

1.1.2. Intervalo de referência pelo método indireto

A abordagem indireta, é uma abordagem alternativa além do método direto é a de executar a análise dos resultados gerados como parte de teste de rotina e utilizar dados estatísticos apropriados para determinar os IR. Essa abordagem tem algumas vantagens potenciais em comparação com métodos diretos, pois os processos são mais rápidos, mais baratos e não envolvem inconveniência ao paciente, desconforto ou os riscos associados com a geração de novas informações de saúde do paciente (ICHIHARA *et al.*, 2010).

Os métodos indiretos também usam as mesmas técnicas de pré-analíticos e analíticos utilizados para o paciente e pode fornecer números muito grandes para avaliação. O IFCC C-RIDL pretende incentivar a utilização de métodos indiretos para determinar e verificar os IR, para promover a publicação de tais intervalos com uma explicação clara do processo utilizado e também para suportar o desenvolvimento de melhores técnicas estatísticas para estudos clínicos (INAL *et al.*, 2010).

Em técnicas indiretas de amostragem, os valores laboratoriais de um banco de dados estabelecido para outros fins (por exemplo, um sistema padrão de informações laboratoriais) são usados para estimar os IR. Essas técnicas são usadas quando é considerado muito difícil coletar amostras de indivíduos saudáveis (por exemplo, pediatria). Embora essa abordagem seja relativamente simples e relativamente barata, é preciso tomar precauções extras para não incluir um grande número de valores de indivíduos não saudáveis que possam estar presentes no banco de dados. As técnicas indiretas de amostragem baseiam-se na suposição, confirmada pela observação, de que os resultados, mesmo em pacientes do hospital e da clínica, parecem "normais". Vários métodos são usados para excluir indivíduos não saudáveis, e abordagens estatísticas estão disponíveis para extrair valores de referência de dados hospitalares (CLSI document, 2010). Em muitos estudos, os dados de todos os pacientes do hospital (ou todos os pacientes ambulatoriais) são usados para estimar IR, mas as técnicas são talvez mais apropriadamente empregadas usando dados de indivíduos que são relativamente saudáveis:

- Doadores de sangue
- Indivíduos submetidos a exames físicos de rotina para exames periódicos de saúde;
- Indivíduos submetidos à triagem de chumbo;
- Pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos menores; e
- Indivíduos submetidos à triagem genética.

Uma vez que os dados são extraídos da população do estudo aplicando critérios de exclusão e de particionamento, métodos estatísticos podem ser usados para estimar IR (CLSI document, 2010).

1.1.2.1. Banco de dados para avaliar intervalos de referência pelo método indireto

A mineração de dados, ou “Big Data”, é o processo de utilização de dados gerados anteriormente para identificar novas informações. As bases de dados de análises clínicas de rotina, muitas vezes contêm resultados de milhares de pacientes, que podem ser usados dessa maneira. Usando os dados para o objetivo de determinação de IR da população por técnicas indiretas é um exemplo de exploração de dados. (KOURI *et al* 1994). As bases de dados além de definir IR, podem ser utilizadas para controle de qualidade interno (FLEMING *et al.*, 2015), avaliação da qualidade externa (DE GRANDE *et al.*, 2015), validação do IR (JONES,2014) e determinação dos dados de variação biológicos. Além desses fatores relacionados à qualidade do laboratório, a mineração de dados pode ser utilizada para observar as mudanças fisiológicas, as relações entre analitos, os efeitos de interferências, e utilização em laboratório (JONES *et al.*, 2019). Após a mineração de dados, existem softwares que auxiliam a correta análise dos resultados, como o software EP Evaluator®. Este software (Standard for Quality Assurance) foi projetado para avaliar e fornece relatórios claros, concisos e prontos para inspetores, atendendo a todos os requisitos do CLIA, CAP, JCAHO e COFRAC. O EP Evaluator® foi projetado por um químico clínico certificado pelo conselho especificamente para atender às necessidades do laboratório clínico e é o principal pacote de software e validação de instrumentos e métodos na indústria *in vitro* (DATA INNOVATIONS, 2019).

1.2. Creatina quinase (CK)

Marcador laboratorial é uma parte importante da decisão clínica na avaliação dos resultados e é realizado em relação aos IR fornecidos pelos laboratórios. Estes IR são muitas vezes baseados em indivíduos saudáveis normalmente na faixa etária de 20 a 50 anos de idade (HELMERSSON *et al.*, 2016). Os marcadores cardíacos têm sido empregados rotineiramente para a detecção de enfermidades miocárdicas em medicina, sobretudo para o diagnóstico de infartos agudos do miocárdio (IAM) (SILVA, 2011). Um marcador laboratorial bastante utilizado é a creatina quinase (CK), que é uma molécula constituída por duas subunidades, M e B (LOPES, 2005; FREITAS, 2014). A CK é uma enzima presente no tecido e em células que demandam energia, como os músculos esqueléticos e cardíacos e é considerada o melhor marcador para detecção e

monitoramento de doenças do músculo esquelético (WU, 1992; KOCH, 2014). A sua isoenzima MB (CK-MB) é específica para os eventos de hipóxia de miocárdio (FREITAS, 2014). Quando ocorre necrose do miocárdio, há liberação da isoenzima CK-MB para o meio extracelular e sua dosagem representa um recurso importante para a detecção de lesão cardíaca. A concentração sanguínea da CK tem sido um dos marcadores de dano muscular mais estudado, e tem sido considerada um bom marcador (CLARKSON e HUBAL, 2002; BRANCACCIO *et al.*, 2008; ISPIRLIDIS *et al.*, 2008). Após ser liberada, a enzima CK chega à corrente sanguínea com uma elevada concentração comparada as outras proteínas, sua avaliação é de baixo custo e o seu pico de liberação pode ocorrer entre 24 e 48h após o exercício físico (FOSCHINI *et al.*, 2007; CLARKSON e HUBAL, 2002).

A função da CK na célula é regular as concentrações de adenosina difosfato (ADP) e adenosina trifosfato (ATP), pois ela é responsável por catalisar a reação reversível entre a fosfocreatina e o ADP. A CK é uma proteína dimérica globular composta de duas subunidades, com massa molecular de 43 kilodaltons (kDa) cada. Existem pelo menos cinco isoformas da CK: três isoenzimas no citoplasma conhecidas como CK-BB ou CK 1, CK-MB ou CK 2 e CK-MM ou CK3, e duas isoenzimas (sarcoméricas e não sarcoméricas) na mitocôndria (HORTOBÁGYI e DENAHAN, 1989; BRANCACCIO, MAFFULLI, LIMONGELLI, 2007). Essas duas isoenzimas mitocondriais são proteínas octoméricas, conhecidas como macro-CK, devido aos seus elevados pesos moleculares (BRANCACCIO, MAFFULLI, LIMONGELLI, 2007). As isoenzimas (CK-BB, CK-MB e CK-MM) compõem a chamada CK-total e cada uma fornece informações específicas do tecido lesionado (percentual das concentrações de CK de cada tecido). A CK-MB é específica do músculo cardíaco e encontra-se elevada no sangue quando há infarto agudo do miocárdio (KATIRIJI e MOHAMED, 2001). A CK-BB é específica do tecido cerebral e se apresenta elevada no sangue em caso de lesão cerebral e durante a vida fetal. A CK-MM é encontrada especificamente ligada as miofibrilas localizadas na estrutura da linha-M no músculo esquelético. Em adultos, a CK total é formada predominantemente pela CK-MM oriunda do músculo esquelético e se apresenta elevada no sangue no caso de danos no músculo esquelético (KATIRIJI e MOHAMED, 2001; BRANCACCIO, MAFFULLI, LIMONGELLI, 2007; KOCH, 2014).

1.2.1. Fatores que influenciam a CK

A CK é uma enzima de vazamento podendo haver um aumento de suas taxas no soro em casos de lesão muscular reversível ou na necrose muscular (DUNCAN, 1982). Esse aumento ocorre poucas horas após a lesão e atinge valores máximos em 12 horas, voltando ao normal 24 a 48 horas depois de cessar a alteração de permeabilidade muscular. Assim, altas taxas de CK sérica indicam doença muscular ativa ou de ocorrência recente, enquanto valores persistentemente altos refletem a continuidade da doença. Injeções intramusculares também podem aumentar a atividade desta enzima, caso ocorra necrose muscular localizada. Por isso, os níveis de CK encontram-se normalmente altos na miosite, distrofia muscular, traumatismo muscular, após exercício moderadamente intenso, após cirurgia ou convulsões. A quantidade de enzima liberada após a infiltração intramuscular de um medicamento depende das propriedades da solução injetada e também dos fatores musculares, como da atividade da enzima nas diferentes espécies, dependendo ainda do fluxo sanguíneo e local muscular da aplicação do medicamento. A CK pode chegar a altos índices quando ocorrem distrofias musculares, no entanto, mesmo com um mínimo de lesão celular já se percebe alterações nos seus índices, o que a torna um indicativo importante de adaptação ao exercício. Isso porque a CK é uma enzima citoplasmática, sujeita a uma rápida liberação na circulação como resultado de uma pequena lesão (SOARES, 2004).

Os valores de CK podem ser alterados em várias condições clínicas associadas à lesão muscular aguda ou a esforço muscular intenso. Além disso, amostras mal coletada e manuseada inadequadamente também podem resultar em um aumento nos valores de CK, já que uma punção venosa inadequada pode lesionar as fibras musculares circundantes, contaminando a amostra; a hemólise "*in vitro*" ou, ainda, a demora em remoção do soro também pode produzir uma falsa elevação nos valores da referida enzima, porque os eritrócitos contêm substâncias como adenilatoquinase e glicose-6-fosfato que interferem com os resultados de CK (STOCKHAM, 1995). Os valores de CK determinados podem variar com atividade física, idade, sexo, medicamentos, e pode ser influenciado por aumento nos valores de referência de outros analitos, como exemplo potássio, creatina e TGO (CARDINET, 1997).

Sabe-se que indivíduos que experimentam períodos de exercício intenso tais como corredores de maratona, podem experimentar um estado necrótico crônico de fibra muscular, levando a um aumento na CK-MB (SIEGEL, 1983). Em miopatias destrutivas, como distrofia muscular de Duchenne, polmiosite, e indivíduos com doença renal crônica, esta enzima é aumentada juntamente com CK total (RICCHIUTI *et al.*, 2004).

As estatinas são uma classe de medicamentos hipolipemiantes que atuam inibindo a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A(HMG-CoA) redutase, que catalisa um passo

limitante no processo de síntese de colesterol (GRUNDY, 1988). As estatinas são bem toleradas; no entanto, alguns estudos atribuíram estatinas a vários efeitos colaterais incluindo, aumento da creatina quinase (CK) e aumento discreto incidência de diabetes (RICHARDSON *et al.*, 2013; MANCINI *et al.*, 2016). Os sintomas musculares associados às estatinas podem comprometer a qualidade de vida do paciente e adesão à medicação e, conseqüentemente, seu desfecho em eventos cardiovasculares (PASTERNAK *et al.*, 2002).

O potássio é um mineral que, além de participar da manutenção do equilíbrio ácido-básico e da pressão osmótica das células, é o cofator da enzima piruvato quinase e ativa várias enzimas do metabolismo. O potássio, quando presente no fluido extracelular está relacionado com o processo de excitação nervosa e muscular, podendo influenciar nos valores de CK.

A creatinina plasmática é derivada, praticamente em sua totalidade, do catabolismo da creatina presente no tecido muscular. Na forma de fosfocreatina, o metabólito creatina é utilizado para armazenar energia no músculo, e sua degradação para creatinina ocorre de maneira constante, ao redor de 2% do total de creatina diariamente. A conversão de fosfocreatina em creatinina é uma reação não enzimática e irreversível, os quais dependem de fatores estequiométricos. A concentração sanguínea de creatinina é proporcional à massa muscular. Sendo assim, em casos de atrofia muscular e outras doenças relacionadas, ocorre uma diminuição do teor de creatinina plasmática (GONZÁLEZ e SILVA, 2006). Sua excreção só se dá por via renal, uma vez que não é reabsorvida nem reaproveitada pelo organismo. Por este motivo os níveis de creatinina plasmática refletem a taxa de filtração renal, de forma que níveis altos de creatinina indicam uma deficiência na funcionalidade renal. Segundo González e Scheffer (2002), as causas de aumento plasmático da creatinina são: fluxo renal reduzido, hipotensão, desidratação, doenças renais, obstrução urinária, síndrome hepato-renal, dano muscular e exercício intenso. Já entre as causas de diminuição nos níveis de creatinina no plasma são: insuficiência hepática, hidratação excessiva e doenças musculares.

O TGO é uma enzima que catalisa a transaminação reversível de aspartato e 2-cetoglutarato em oxaloacetato e glutamato, tendo como cofator o piridoxal-fosfato. É uma enzima mitocondrial e citosólica, e necessita de uma lesão maior para ser liberada na corrente sanguínea. Em contrapartida, CK, por ser citosólica e de tamanho pequeno, consegue ultrapassar a membrana celular, mesmo que não exista um dano tecidual grande. Seu uso é como indicador de dano nesses tecidos (GONZÁLEZ e SILVA, 2006). O aumento do TGO ocorre de maneira mais lenta quando comparada a CK, sendo que os valores máximos desta enzima são encontrados no sangue 24 a 36 horas após a ocorrência da lesão. Portanto, quando existem injúrias que resultam em lesão da membrana celular e perda dos componentes citoplasmáticos e mitocondriais para o plasma, pode-se observar aumento nos níveis desta enzima (SOARES, 2004).

Por isso se faz necessário uma coleta e processamento adequados das amostras, e a história clínica correta do paciente é importante na avaliação da atividade enzimática dos analitos.

2. JUSTIFICATIVA

Com o progresso tecnológico ocorrido nas últimas décadas, os testes laboratoriais sofreram e continuam sofrendo, mudanças significativas. O impacto dessas mudanças precisa ser analisado para que o analista clínico possa utilizar com critérios as informações oriundas dos laudos de exames laboratoriais. Para que o resultado de um teste laboratorial se transforme em informação fidedigna e seja útil a diagnóstico, monitoramento, estadiamento ou predição de alguma doença, ele precisa ser analisado criteriosamente em vários aspectos. O teste deve ter sido suficientemente avaliado em diferentes populações e o intervalo de referência deve ter sido estabelecido, com a maior segurança possível. A partir desses intervalos a interpretação dos resultados se tornará possível e útil.

Portanto, estabelecer o intervalo de referência da creatina quinase na população saudável da Grande Florianópolis é importante e necessário, e poderá promover uma interpretação precisa e específica dos valores de CK. Com isto, auxiliará em uma maior conscientização entre os médicos na conduta terapêutica e os valores determinados neste trabalho poderão ser utilizados como fonte de consulta para futuras pesquisas.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos gerais

Estabelecer um intervalo de referência para o ensaio creatina quinase (CK) a partir da avaliação dos resultados dos pacientes saudáveis disponível no banco de dados de um laboratório privado da Grande Florianópolis.

3.2. Objetivos específicos

- Selecionar no banco de dados amostras do ensaio creatinina quinase de pacientes saudáveis atendidos no Laboratório Médico Santa Luzia no período de novembro de 2018 a abril de 2019.
- Analisar os resultados do banco de dados do equipamento ADVIA1800® no software EP Evaluator®.
- Comparar os resultados obtidos pelo laboratório do equipamento ADVIA1800® com os valores fornecidos pelo fabricante SIEMENS® e com os da literatura.
- Estabelecer um intervalo de referência adequado ao perfil dos pacientes da Grande Florianópolis atendidos em um laboratório de alto rendimento.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Critério de inclusão

Serão incluídos neste estudo todos os pacientes que realizaram exames bioquímicos ambulatoriais de CK no Laboratório Médico Santa Luzia no período de primeiro de novembro de 2018 a trinta de abril de 2019. O projeto foi submetido e aprovado pelo Certificado de apresentação para Apreciação Ética (CAAE): 19546119.0.0000.0121 o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Universidade Federal de Santa Catarina (ANEXO 1).

4.2. Critério de exclusão

Para realizar o critério de exclusão foram observados no banco de dados do ADVIA 1800® as informações cadastradas do paciente como: data da realização do exame; local de realização da coleta; protocolo utilizado; idade; sexo; solicitante do exame; valores concomitante de creatina, potássio e TGO; observações adicionais como doenças crônicas; e medicamentos utilizados. A partir disso, foram excluídos:

Pacientes que utilizaram a classe de medicamentos das estatinas, anticonvulsivantes e relaxantes musculares;

Pacientes que realizaram exames nos hospitais da Grande Florianópolis;

Solicitações de médicos preparadores físicos;

Pacientes que tiveram valores de referência alterados: baixos ou elevados de creatina, potássio e transaminase glutâmico-oxalacética (TGO);

Pacientes com insuficiência renal crônica e

Pacientes que relataram a prática de exercícios físicos constantes.

4.3. Análise da CK

A creatina quinase foi analisada pelo sistema bioquímico ADVIA® 1800 (SIEMENS), que consiste em um analisador clínico automatizado com capacidade para processar testes de soro, plasma ou urina de origem humana nos modos *random access* (acesso aleatório),

batch (lote) e *STAT* (urgência), a uma taxa de transferência de 1200 testes fotométricos por hora e 600 testes de eletrólito por hora (SIEMENS, 2019). A metodologia dos testes dos ensaios de química clínica baseia-se na alteração de cor que resulta da reação do analito com os reagentes específicos do método. O método CK baseia-se na creatina quinase reagindo com fosfato de creatina e difosfato de adenosina para formar trifosfato de adenosina, que é acoplado à reação hexoquinase-G6PD (deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase), gerando NADPH (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido). A concentração de NADPH é medida pelo aumento na absorção a 340/596 nm. Em todos os casos, as análises de CK foram realizadas de acordo com as instruções do fabricante em um laboratório clínico de rotina da Grande Florianópolis.

4.4. Análise dos dados

Foi plotado em uma planilha do Excel o relatório de dados do equipamento ADVIA 1800®, e foi feita a mineração, retirando os pacientes que realizaram o exame em unidades hospitalares; solicitantes preparadores físicos; pacientes que tomam algumas destas classes de medicamentos: estatinas, anticonvulsivantes e relaxantes musculares; pacientes com insuficiência renal crônica e crise convulsiva.

Primeiramente foram excluídos pacientes que concomitante realizaram exames de potássio fora do valor de referência (>1 ano 3,5 a 5,1 mg/dl), pacientes com resultados de TGO fora do valor de referência (até 3 anos ≤ 57 U/l e maiores de 3 anos ≤ 42 U/l). Após esse procedimento foi realizado a partição com obtenção de duas planilhas, uma com pacientes masculinos e outra com pacientes femininos. Separado os sexos dos pacientes foram excluídos aqueles que concomitante realizaram exames de creatinina e que estiveram fora do valor de referência (masculino 0,70 a 1,30 mg/dl e feminino 0,50 a 1,10 mg/dl). A partir destes levantamentos foram plotados os dados no software EP Evaluator®, e comparados com o IR dos valores fornecidos pelo fabricante SIEMENS®, sendo verificado se o valor para creatina quinase masculino é de 46–171 U/l, e o IR feminino de 34–145 U/l.

4.5. Análise estatística

Para determinar as diferentes partições do intervalo de referência (sexo, idade) os resultados foram avaliados estatisticamente através de histograma, utilizando um intervalo

de confiança de 95 percentis, com auxílio do software EP Evaluator®. Os dados foram apresentados como a média \pm desvio padrão.

5. RESULTADOS

A distribuição da atividade de CK nos pacientes analisados foi não gaussiano, com acentuada distorção em relação aos valores mais altos, tanto para homens quanto para as mulheres. Obteve-se um total de 16.782 pacientes, os quais foram retirados do banco de dados do ADVIA1800®. Primeiramente, foi realizado o processo de exclusão de possível interferentes da CK, obteve-se 8.284 pacientes sendo, 4.643 mulheres e 3.641 homens. Posteriormente, foi verificado se o IR fornecido pelo fabricante estava de acordo com os resultados das análises dos pacientes. Entretanto, não houve concordância em ambos os sexos, apesar do limite de tolerância ser até 10%.

Para as mulheres foi proposto pelo fabricante estar na faixa entre 34 a 145 u/l (**Figura 2**) obtendo por comparação com os valores dos pacientes 17,9% ultrapassando o limite aceito de 10%.

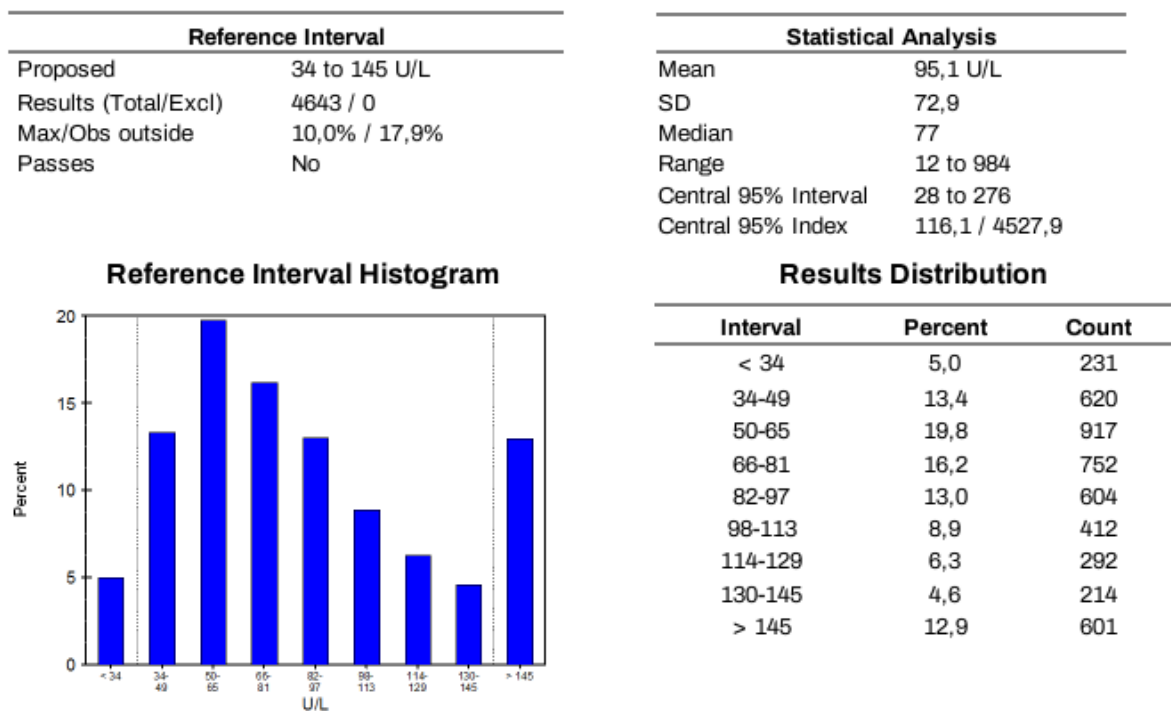
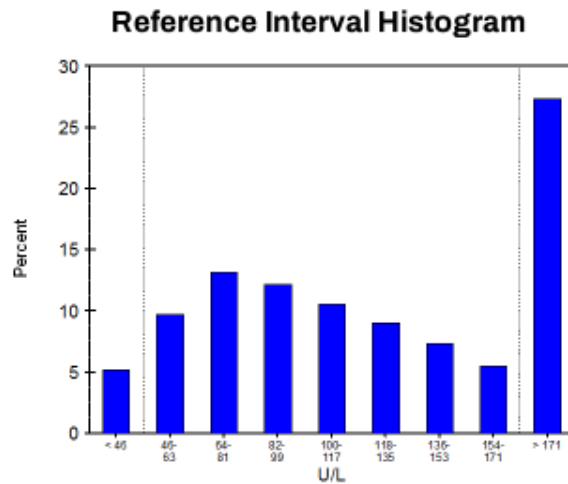


Figura 2 – Resultado da comparação do IR das pacientes mulheres

Para os pacientes homens foi proposto pelo fabricante estar na faixa entre 46 a 171 u/l (**Figura 3**) obtendo por comparação com os valores dos pacientes 32,6% ultrapassando o limite aceito de 10%.

Reference Interval	
Proposed	46 to 171 U/L
Results (Total/Excl)	3642 / 0
Max/Obs outside	10,0% / 32,6%
Passes	No

Statistical Analysis	
Mean	152,9 U/L
SD	123,3
Median	116,0
Range	15 to 986
Central 95% Interval	36 to 505
Central 95% Index	91,1 / 3551,9



Results Distribution		
Interval	Percent	Count
< 46	5,2	189
46-83	9,7	353
84-117	13,2	480
118-153	12,2	443
154-171	10,6	385
> 171	27,4	997

Figura 3 – Resultado da comparação do IR dos pacientes homens

Com a proposta de realizar o próprio IR, seguindo a normativa do CLSI C28-A foi proposto um novo IR para homens e mulheres.

Para o IR das mulheres (Figura 4) foi utilizado um n=4643 com intervalos de 12 a 984 (média de 95,1 U/L com mediana de 77,0) o qual forneceu um novo IR de 28 a 276 U/L de 95% para mulheres.

Central 95% Interval (N = 4643)					
	Lower		Upper		Confidence Ratio
	Value	90% CI	Value	90% CI	
Nonparametric (CLSI C28-A)	28	26 to 29	276	263 to 298	0,08
Alternatives					
Transformed Parametric	26	26 to 27	241	236 to 247	0,03
Parametric	-48	-51 to -45	238	235 to 241	0,02

Confidence Limits for Nonparametric CLSI C-28A method computed by exact formula.

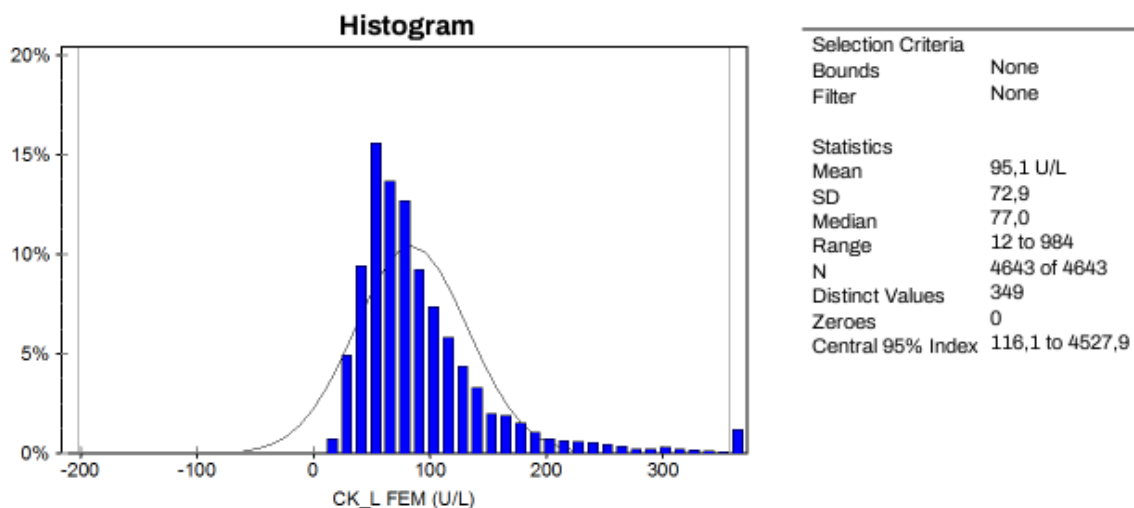


Figura 4 – Resultado do novo IR para mulheres

Em seguida foi realizado o IR para homens (Figura 5), sendo utilizado um n=3641 com intervalos de 15 a 972 (média de 152,7 U/L com mediana de 116,0) o qual forneceu um novo IR de 36 a 502 U/L de 95% para homens.

Central 95% Interval (N = 3641)					
	Value	Lower 90% CI	Value	Upper 90% CI	Confidence Ratio
Nonparametric (CLSI C28-A)	36	35 to 38	502	470 to 540	0,08
Alternatives					
Transformed Parametric	33	32 to 34	441	427 to 454	0,04
Parametric	-88	-93 to -82	393	387 to 399	0,02

Confidence Limits for Nonparametric CLSI C-28A method computed by exact formula.

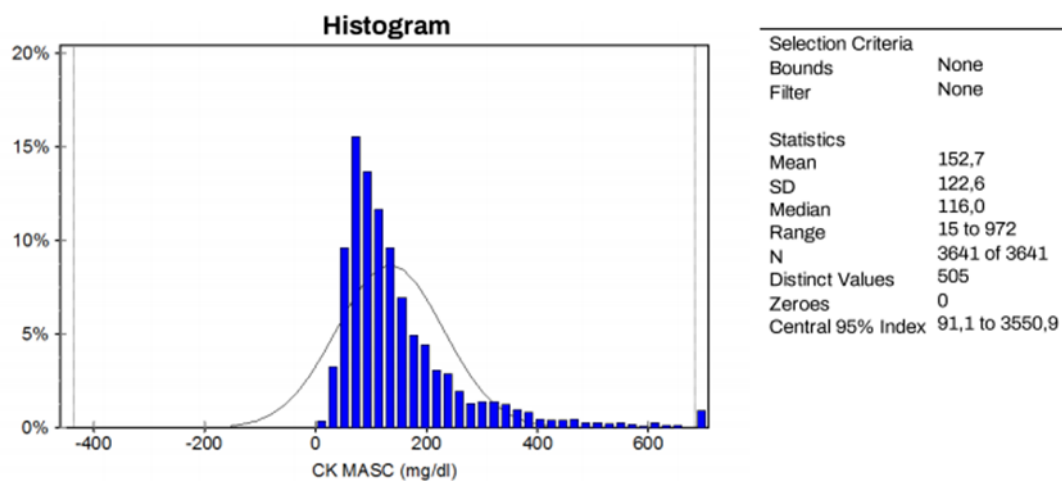


Figura 5 – Resultado do novo IR para homens

6. DISCUSSÃO

No presente estudo, foram calculados valores regionais de referência do exame bioquímico creatina quinase (CK) e foi determinado o IR específico por idade (acima de 21 anos) e sexo (masculino e feminino). Um total de 8.284 ensaios químicos no sistema ADVIA1800® sugere que as atividades relativamente altas de CK comumente ocorrem na população da Grande Florianópolis. As diretrizes utilizadas incluem IR que abrangem 95% da população sem relato de diagnóstico anterior de doença renal e sem prática de exercícios extensa. Os resultados mostraram diferenças por sexo, com os homens apresentando valores superiores às mulheres. Isso deve estar relacionado provavelmente ao aumento da massa muscular e da estrutura anatômica corporal (GEORGE, 2016). Destaca-se que, para chegar a esses resultados, aplicaram-se critérios para exclusão da população que utilizava medicamentos da classe das estatinas, anticonvulsivantes, relaxantes musculares, portadores de doenças renais crônicas e que relataram a prática extensa de atividade física, os quais pudessem alterar os resultados dos exames estudados, e também houve a tentativa de eliminar os *outliers*. Portanto, foi calculado os IR que permitiram determinar os limites específicos da população local. No entanto, para esta avaliação, apesar da idade dos pacientes ser relatada acima de 21 anos, não houve critério de exclusão para pacientes idosos. Portanto, acredita-se que os valores de referência para os idosos podem diferir das pessoas mais jovens em função do processo de envelhecimento, além de doenças subclínicas e comorbidades comuns entre idosos, podendo o IR refletir nos estilos de vida adotados, como dieta, sedentarismo e obesidade (RAO, 2016).

Quando se buscam informações sobre IR da CK na área da medicina laboratorial atual, são poucos os artigos encontrados na literatura, principalmente quando se fala da comparabilidade de dados. Entretanto, mesmo com a escassez na literatura sabe-se que o IR é um elemento imprescindível de um exame laboratorial, visto que auxilia os profissionais na interpretação dos resultados, no atendimento, cuidado, diagnóstico e tratamento de doenças (LEWIS, 2006; HOROWITZ, 2008). Contudo, a origem desses intervalos raramente é especificada pelos laboratórios e tais valores muitas vezes são utilizados sem se observar a aplicabilidade para a população. Por isto, os laboratórios clínicos deveriam possuir um próprio IR de CK de acordo com os pacientes locais, isto facilitaria a correta interpretação dos dados em diagnósticos clínicos (ADELI, 2015). Assim, não seria necessário utilizar os IR fornecidos pelos fabricantes ou retirados da literatura europeia e/ou americana que não condizem com a comunidade regional. Principalmente pelo fato de que a população brasileira possui uma alta miscigenação de uma diversidade de raças, etnias e povos, influenciando no aumento dos níveis de CK (BREWSTER, *et al*, 2012).

Na literatura científica, foram encontradas evidências que podem explicar os valores aumentados de CK através dos resultados de alguns trabalhos a seguir. Segundo Lev, a distribuição normal de CK foi determinada em 428 homens com idade média de 21,5 e 540 mulheres com idade média 20,2 (LEV, 1999). A distribuição de CK normal (fora da curva de Gauss) inclina-se para valores mais altos, 18,9% dos homens e 4,6% das mulheres apresentando valores acima dos limites de referência definidos pelo fabricante do teste comercial. O valor médio foi de 532 U/L para homens e 248 U/L para mulheres. Já na população noroeguesa o IR da CK com uma amostra de 3737 mulheres foi de 37 – 207 U/L, e em 1149 homens foi de 57 – 395 U/L, o que demonstra que o IR possui tendência elevada (LILLENG, *et al*, 2012). Em um estudo da população de Amsterdã, na Holanda, de 3000 pessoas (1000 Caucasiano e 2000 pessoas surinameses com idades entre 34-60 anos) foi avaliado o IR da CK comparados com proposto pelo fabricante e os limites superiores de referência calculados para as mulheres e os homens, sendo consideradas duas a cinco vezes maiores do que o recomendado pelo fabricante do ensaio. Respectivamente 13% dos europeus brancos, 23% dos sul-asiáticos, e 49% dos negros tinham atividades de CK no soro acima dos limites fornecidos pelo fabricante (BREWSTER *et al*, 2012). Todos estes estudos avaliados não indicaram a maneira pela qual seus laboratórios determinaram seus IR para CK. Normalmente, muitos laboratórios determinam seus limites de referência realizando o teste direto em um pequeno número de voluntários, frequentemente recrutados pela equipe técnica do laboratório, o que resulta em um grupo tendencioso ou pelo menos restrito composto principalmente por mulheres e contendo relativamente poucos representantes de grupos raciais não brancos. Alguns pesquisadores sugeriram que os negros têm maiores proporções de massa muscular esquelética/massa corporal total do que os brancos, portanto, através destas influências observadas é importante avaliar a etnia dos pacientes antes da realização dos exames de CK (OLERUD, 1976; GEORGE, 2016).

A variação na atividade de CK da população da Grande Florianópolis também pode estar relacionada ao fato de ser uma cidade litorânea propícia à prática de exercícios, e isto explicaria o ajustamento para cima do IR. (DEL, *et al*, 2014). Além disto, destaca-se o aumento do uso de suplementos vitamínicos como aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA), creatinina e outros que não foram relatados no momento da coleta do exame, e que também podem estar relacionados ao aumento dos níveis de CK (MATSUMOTO, 2015).

Assim, recomenda-se a realização de uma melhora nas observações feitas na pré-coleta ao paciente, no intuito de coletar informações relevantes, a fim de incluir a análise da diferença do IR segundo sexo, faixas etárias, raça/cor, doenças, medicações e suplementações em uso, e qualquer relação com a atividade física e hábitos de vida, antes da utilização da base de dados do laboratório. Já que é através das observações feitas na pré-coleta que são realizados os critérios de exclusão para estudos de estabelecimento do

IR. Destaca-se ainda que os métodos empregados na análise laboratorial poderão variar conforme os fabricantes e podem alterar os valores de CK.

7. CONCLUSÃO

A determinação dos intervalos de referência é um exercício desafiador para os laboratórios de análises clínicas. Os IR fornecidos pelas bulas dos fabricantes é a opção de menor custo, pois utiliza informações da literatura. Entretanto, a verificação de intervalos próprios é a melhor escolha para a grande maioria dos analitos, inclusive da CK, uma vez que reflete a condição da população para a qual os testes serão aplicados no dia-a-dia, sendo, porém, a mais dispendiosa. Os IR da CK analisados da população da Grande Florianópolis demonstraram ter uma tendência aumentada comparada com a fornecida pelo fabricante, podendo resultar em interpretações clínicas não fidedignas. Dessa forma, novas análises devem ser realizadas no intuito de identificar possíveis vieses nos critérios de exclusão, a fim de confirmar este aumento nos níveis normais de CK locais.

8. REFERÊNCIAS

ADELI K, RAIZMAN JE, CHEN Y, HIGGINS V, NIEUWESTEEG M, ABDELHALEEM M, et al. Complex biological profile of hematologic markers across pediatric, adult, and geriatric ages: establishment of robust pediatric and adult reference intervals on the basis of the Canadian health measures survey. **ClinChem**, v. 61, n. 10, p. 75-86, 2015.

BAKAN E. *et al.* A reference interval study for common biochemical analytes in Eastern Turkey: a comparison of a reference population with laboratory data mining. **Biochemia Medica**, v. 26, n. 2, p. 10-23, 2016.

BRANCACCIO, P.; MAFFULLI, N.; LIMONGELLI, F.M. Creatine Kinase monitoring in sport medicine. **British Medical Bulletin Advance**, v. 81, n. 82, p. 209-230, 2007.

BRANCACCIO, P.; *et al.* Serum Enzyme monitoring in sports medicine. **Clinics In Sports Medicine**, v.27, n.1, p.1-18, 2008.

BREWSTER, M. L. Distribution of creatine kinase in the general population: Implications for statin therapy. **American Heart Journal**, v.154, n. 4, 2012.

CARDINET, G.H.; KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. Clinical biochemistry of domestic animals. 5 ed. London: **Academic Press**, p 407-440, 1997.

CERIOTTI F, HINZMANN R, PANTEGHINI M. Reference intervals: the way forward. **Ann ClinBiochem**, n. 46, p. 8-17. 2009.

CLARKSON, P.M.; HUBAL, M.J. Exercise induced muscle damage in humans. **American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation**, v.81, n.11, p. 52-69, 2002.

CLSI and IFCC. C28-A3 document; Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline – third edition, 28:1-76, 2008.

CLINICAL LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory: Approved guideline – third edition. **CLSI document**, C28-A3. Wayne, PA, USA: CLSI, 2010.

DALY C. H. *et al.* Reference interval estimation: Methodological comparison using extensive simulations and empirical data. **Clinical Biochemistry**, 2017.

DATA INNOVATIONS. EP Evaluator Brochure. Document ID: 1275 I Version 8.0, 2019.

DE GRANDE LA, GOOSSENS K, VAN UYTFANGHE K, STÖCKL D, THIENPONT LM. The Empower project – a new way of assessing and monitoring test comparability and stability. **Clin Chem Lab Med**, v. 53, n. 1, p. 197-204, 2015.

DEL, J. F. D. Atividade física no lazer entre adultos de Florianópolis, SC, Brasil: estudo populacional sobre as características das práticas e de seus praticantes. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, p. 4595-4604, 2014.

DUNCAN, J.R.; PRASSE, K.W.; MAHAFFEY, E.A. Veterinary laboratory medicine, ed. Iowa: Iowa State University – **clinical pathology**, v. 3, p. 300, 1994.

DYBKAER, R.; SOLBERG, H. E. Approved recommendations (1987) on the theory of reference values. Part 6. Presentation of observed values related to reference values. **J Clin Chem Clin Biochem**, v. 25, p. 657-62, 1987.

ELZEN D. *et al.*: NUMBER: standardized reference intervals in the Netherl and using a ‘big data’ approach. **Clin Chem Lab Med**, v. 57, n. 1, p. 42-56, 2019.

FREITAS MV, FERREIRA FS, BARRETTO FL, BAPTISTA CB. Creatinofosfoquinase-isoenzima MB (CK-MB) e Troponina I (cTnI) em cães Revisão de Literatura. MEDVEP. **Revista Científica de Medicina veterinária**. Pequenos Animais e Animais de Estimação, v. 11, p. 156-165, 2014.

FERREIRA, S. E. C.; ANDRIOLO, A. Intervalos de referência no laboratório clínico. **J Bras Patol Med Lab**, v. 44, n. 1, p. 11-16, 2008.

FLEMING JK, KATAYEV A. Changing the paradigm of laboratory quality control through implementation of real-time test results monitoring: for patients by patients. **ClinBiochem**, v. 48, n. 50, p. 8-13, 2015.

FORSMAN, R. W. Why is the laboratory an after thought for managed care organizations? **Clin Chem**, v. 42, n. 5, p. 813-817, 1996.

FOSCHINI, D. PRESTES, J. CHARRO, M.A. Relação entre exercício físico, dano muscular e dor muscular de início tardio. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**, v. 9, n.1, p.101-106, 2007.

GALLAHER, M. P. *et al.* The impact of calibration error in medical decision making: final report. Gaithersburg, MD: **National Institute of Standards and Technology**, 2004.

GEORGE, M. D. *et al.* Creatine Kinase in the U.S. population. **Medicine**, v.95, n. 33, 2016.

GRUNDY, S. M. HMG-Co A reductase inhibitors for treatment hypercholesterolemia. **N. Engl. J. Med**, v. 319, p. 24-33, 1988.

HELMERSSON J.K. *et al.* Reference values for 34 frequently used laboratory tests in 80-year-old men and women. **Maturitas**, v.92, p.97-10, 2016.

HICKMAN, P.E, KOERBIN G, POTTER JM, ABHAYARATNA WP. Statistical considerations for determining high-sensitivity cardiotropon in reference intervals. **ClinBiochem**, v. 50, n. 50 p. 2-5, 2017.

HOROWITZ GL. Reference Intervals: Practical Aspects. **EJIFCC**, v. 19, n. 2, p. 95-105, 2008.

HORN P.S., PESCE A.J. Reference intervals: na update. **Clinica Chimica**, v. 334, p. 5-23, 2003.

HORTOBÁGYI, T.; DENAHAN, T. Variability in creatine kinase: methodological, exercise and clinically related factors. **International Journal Of Sports Medicine**, v.10, n.22, p.69-80, 1989.

ICHIHARA K, Boyd JC, IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL). Anappraisal of statistical procedures used in derivation of reference intervals. **Clin Chem Lab Med**, v. 48, n. 15, p. 37-51, 2010.

ICHIHARA K, OZARDA Y, KLEE G, STRASESKI J, BARTH JH, BAUMANN N, *et al.* Utility of panel of sera for alignment test results in the world wide multicenter study on reference values. **Clin Chem Lab Med**, v. 51, n. 10, p.7-25, 2013.

ISPIRLIDIS, I.; *et al.* Time-course of changes in inflammatory and performance responses following a soccer game. **Clinical Journal Sport Medicine**, v.18, n.5, p. 423-431, 2008.

INAL, T.C. SERTESER M, COŞKUN A, ÖZPINAR A, ÜNSAL I. Indirect reference intervals estimated from hospitalized population for thyrotropin and free thyroxine. **ClinSci**, v. 51, n. 1, p. 24-30, 2010.

JONES G.R. Validating common reference intervals in routine laboratories. **Clin Chimv**. 42, n.32, p. 19-21, 2014.

JONES, D. R.G.DALY. Indirect methods for reference interval determination – review and recommendations. **Clin Chem Lab Med**, v. 57, n. 1, p. 20-29, 2019.

KATIRIJI, B.; MOHAMED, M, A. Creatine kinase revisited. **Journal Clinical Neuromuscular**, v.2, n.3, p.158-163, 2001.

KOCH, J. A. *et al.* The creatine kinase response to resistance exercise. **J Musculoskelet. Neuronal Interact**, v.14, n.1, p. 68-77, 2014.

KOURI T. *et al.* Reference Intervals Developed from Data for Hospitalized Patients: Computerized Method Based on Combination of Laboratory and Diagnostic Data. **Clinical Chemistry**, v.40, n.12, 1994.

LEV., I. E. Distribution of serum creatine kinase activity in young healthy persons. **Clinica Chimica Acta**, v. 279, p. 107-115, 1999.

LEWIS MS. Reference ranges and normal values. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I, editores. **Dacie and Lewis Practical Haematology**. 10^a ed. Filadélfia: Churchill Livingstone. p. 11-24, 2006.

LILLENG, H. *et al.* Are the currently used reference intervals for creatine kinase (CK) reflecting the general population? The tromso Study. **Clin Chem Lab Med**, v. 50, n.5, p. 879-884, 2012.

LOPESSTA, FRANCISCATO C, TEIXEIRA LV, OLIVEIRA TGM, GARMATZ BC, VEIGA APM, MAZZANTI A. Determinação da Creatina Quinase em Cães. **Revista da FZVA**, v. 12, n. 1, p. 116-122, 2005.

MANCINI, G. B, *et al.* Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). **Can. J. Cardiol**, v. 32, n.7, p. 35-65, 2016.

MATSUMOTO, A; SAMPAIO, G. R; BASTOS, H. D. Vitamin and mineral supplements: regulation, consumption, and health implications. **Cad Saude Publica.**, v. 7, p. 1371-80, 2015.

MILLER, G. W, *et al.* Reference Intervals: Strengths, Weaknesses, and Challenges. **Clinical Chemistry**, v.62, n. 7, p. 916-923, 2016.

NOSAKA, K.; CLARKSON, P.M. Variability in serum creatine kinase response after eccentric exercise of the elbow flexors. **International Journal of Sports Medicine**, v.17, n.2, p.120-127, 1996.

OLERUD, J. E. Incidence of acute exertional rhabdomyolysis. **Arch Intern Med**, n. 136, p. 692-697, 1976.

OZARDA Y, ICHIHARA K, BARTH JH, KLEE G. Committee Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL), International Federation of Clinical Chemistry. Protocol and standard operating procedures for common use in world wide multicenter study on reference values. **Clin Chem Lab Med**, v. 51, n. 10, p.27-40, 2013.

OZARDA Y, ICHIHARA K, ASLAN D, AYBEK H, ARI Z, TANELI F, *et al.* A multicenter nationwide reference intervals study for common biochemical analytes in Turkey using Abbott analyzers. **Clin Chem Lab Med**, v. 52, n. 18, p. 23-33, 2014.

PASTERNAK RC, *et al.* ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. **Stroke**, v.33, n.9, p.2337-2341, 2002.

RAO, L. Fatores que influenciam os exames laboratoriais. In: Williamson MA, Snyder LM. Wallach - Interpretação de exames laboratoriais. 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; p. 1225, 2016.

RICHARDSON K, *et al.* Statin and cognitive function: a systematic review. **Ann. Intern. Med**, v. 159, p. 688-697, 2013.

RICCHIUTI V, VOSS EM, NEY A, ODLAND M, APPLE FS. Skeletal muscle expression of creatine kinase-B in end-stage renal disease. **Clin. Proteomics**, v.1, n.1, p. 33-39, 2004.

RIDKER, P. M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. **Circulation**, v. 107, n. 36, p. 81-90, 2003.

SIEGEL, A, *et al.* Elevates skeletal muscle creatine kinase MB isoenzyme levels in marathon runners. **JAMA**, v. 250, n.20, p. 2835-2837, 1983.

SIEMENS HEALTHCARE DIAGNÓSTICOS S.A. ©2019 – Guia do Operador ADVIA1800.ISO15189:2012. Medical laboratories – requirements for quality and competence.

SILVA SH, MORESCO RN. Biomarcadores cardíacos na avaliação da síndrome coronariana aguda. **Scientia Medica**, v. 21, n. 3, p. 132-142, 2011.

SOARES, E. C. Indicadores hematológicos e bioquímicos na avaliação da performance de equinos atletas. **UFRGS**, 2004.

SOLBERG HE. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). Approved recommendation on the theory of reference values. Part 1.The concepts of reference values. **J Clin Chem Clin Biochem**, v. 25, n. 4, p. 337-34, 1987.

STOCKHAM, S.L. Interpretation of equine serum biochemical profile results. In: MESSER, N.T. The veterinary clinics of North America - equine practice.Philadelphia: W. B. **Saunders Company**, p.391-414, 1995.

WU, A.H., PERRYMAN, M.B. Clinical applications of muscle enzyme sand proteins. **Curr. Opin. Rheumatol**, v.4, n. 6, p. 815-820, 1992.

9. ANEXO – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Verificação do intervalo de referência da creatina quinase em pacientes saudáveis de um laboratório da Grande Florianópolis

Pesquisador: Alexandre Sherlley Casimiro Onofre

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 19546119.0.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.649.971

Apresentação do Projeto:

Estudo retrospectivo através dos resultados de exames bioquímicos ambulatoriais de creatinina quinase (CK) obtidos do armazenamento de informações (software) do Laboratório Médico Santa Luzia para avaliar intervalos de referência pelo método indireto. Serão analisados os resultados de pacientes que realizaram esse exame no período de primeiro de novembro de 2018 a trinta de abril de 2019. Critério de Inclusão:

Pacientes que realizaram exames bioquímicos ambulatoriais de creatinina quinase (CK) no Laboratório Médico Santa Luzia no período de primeiro de novembro de 2018 a trinta de abril de 2019. Critério de Exclusão:

Para realizar o critério de exclusão serão observadas nas bases de informações (software) do ADVIA 1800®, as informações cadastradas do paciente como idade; sexo; valores concomitante de creatina, potássio e TGO; observações adicionais como doenças crônicas; e medicamentos utilizados; todos preenchidos na hora de registro do paciente no sistema. A partir disso, utilizando o template do sistema de busca eletrônica, serão excluídos pacientes que utilizarem a classe de medicamentos das estatinas, anticonvulsivantes e relaxantes musculares; pacientes que realizarem exames nos hospitais da Grande Florianópolis; pacientes que tiverem valores de referência alterados da creatina, potássio e transaminase glutâmico -oxalacética (TGO); e pacientes com insuficiência renal crônica.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401

Bairro: Trindade

CEP: 88.040-400

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3721-6094

E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br