

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Karine da Silva Rosa

**Validação dos intervalos de referência dos exames bioquímicos da Unidade de
Laboratório de Análises Clínicas do HU/UFSC**

Florianópolis

2019

Karine da Silva Rosa

**Validação dos intervalos de referência dos exames bioquímicos da Unidade de
Laboratório de Análises Clínicas do HU/UFSC**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina apresentado como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.
Orientadora: Prof. Dr^a. Flávia Martinello.

Florianópolis
2019

Ficha de identificação da obra

Rosa, Karine da Silva
Validação dos valores de referência dos exames
bioquímicos da Unidade de Laboratório de Análises Clínicas do
HU/UFSC / Karine da Silva Rosa ; orientadora, Flávia
Martinello, 2019.
52 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2019.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Validação dos valores de referência. 3.
Análises Clínicas. I. Martinello, Flávia . II. Universidade
Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III.
Título.

Karine da Silva Rosa

**Validação dos intervalos de referência dos exames bioquímicos da Unidade de
Laboratório de Análises Clínicas do HU/UFSC**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Bacharel e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia

Florianópolis, 28 de Novembro de 2019.

Prof. Dr^a. Marení Rocha Farias
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Dr^a. Flávia Martinello - Orientadora
Depto. Análises Clínicas - UFSC

Prof. Dr. Roberto Ferreira de Melo - Membro
Depto. Análises Clínicas - UFSC

Esp. Jean Dival dos Santos - Membro
Lab. Análises Clínicas - HU/UFSC

Este trabalho é dedicado a Deus, minha família, meu esposo, aos meus amigos e ao meu tio Maureci (*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus pela vida e por ter me proporcionado mais esta conquista. Sem Ele nada disso seria possível, sou eternamente grata por cada momento vivido e por cada pessoa que Ele colocou na minha trajetória.

Aos meus pais, Alenir e Maurílio que apoiaram todas as minhas escolhas, que acreditaram na educação e na saúde pública. Que me ensinaram a dar valor ao caminho, aprendendo com as derrotas e comemorando as vitórias.

À minha irmã e melhor amiga Tuany que esteve sempre comigo em todos os momentos. Que em muitas madrugadas, fez cafuné para que a insônia e as angústias de provas e trabalhos fossem embora.

Ao meu esposo, que está comigo desde o início da minha vida universitária, que sempre foi muito paciente e parceiro em todos os momentos. Que madrugou diversas noites me ajudando a estudar e que me deu todo apoio e incentivo para ir atrás dos meus sonhos.

Gostaria de agradecer aos meus amigos e colegas que sempre acreditaram que no final, tudo daria certo. Que tornaram essa trajetória mais leve e que hoje comemoramos juntos, esta conquista.

À família Rodrigues, que me acolheu por um ano em sua casa, mas há anos em suas vidas.

À minha orientadora, professora Flávia, que antes mesmo de eu ser aluna da Farmácia me aceitou em suas aulas, que compartilhou o seu conhecimento, que respondeu minhas mensagens até durante os finais de semana para que eu pudesse entregar esse projeto antes do prazo e que se disponibilizou a me ajudar a fazer este trabalho à distância para que eu conseguisse realizar um sonho em outro estado.

A todos os professores, servidores e Universidade por todo o trabalho prestado aos alunos e a comunidade.

E todos que não mencionei, mas que de certa forma, me apoiaram e me acompanharam nesta trajetória.

“Sonhar grande e sonhar pequeno dá o mesmo trabalho.” (LEMANN, Jorge Paulo)

RESUMO

Objetivo: Realizar a validação dos intervalos de referência dos analitos bioquímicos da Unidade de Laboratório (ULAC) do HU-UFSC. Metodologia: O estudo seguiu o protocolo do CLSI-EP28. Foram incluídos no estudo voluntários adultos com idade entre 18 e 59 anos que se consideravam saudáveis e excluídos os voluntários que faziam uso de tabaco, uso crônico de álcool ou uso contínuo de medicamentos, gestantes e indivíduos com doenças crônicas como diabetes, obesidade e hipertensão. Uma amostra de sangue de cada voluntário foi colhida e analisada conforme os padrões de qualidade da ULAC. Resultados: 71 voluntários responderam o questionário de saúde: 7 não se consideravam saudáveis, 3 são tabagistas, 17 apresentavam IMC igual ou superior a 26 e 2 IMC inferior a 18,5. Foram selecionados 21 mulheres e 20 homens com IMC entre 18,73 e 25,93, de acordo com a idade para a distribuição mais homogênea possível entre as faixas etárias. Dos voluntários selecionados, 73,17% informaram que praticam atividades físicas, 12,2% utilizam anticoncepcional, 19,5% possuem restrições alimentares. 61,0% possuem algum distúrbio de saúde hereditário em sua família. 7,3% dos voluntários (2 homens e 1 mulher) apresentaram colesterol entre 247 e 249 mg/dL, 9,8% glicose entre 101 e 110 mg/dL, 19,5% alterações hematológicas. Conclusão: Os intervalos de referência dos analitos amilase, albumina, bilirrubina total e direta, ferro, fósforo, lipase, magnésio, potássio, proteínas totais, GGT, AST, creatinina, sódio e ureia foram validados. Os intervalos de referência dos analitos ácido úrico e fosfatase alcalina foram validados para o sexo masculino. Os parâmetros ALT, CK total e lactato desidrogenase não tiveram seu estudo concluído. O cálcio foi o único parâmetro não validado.

Palavras-chave: Validação; Verificação; Valores de referência; Análises clínicas, Parâmetros bioquímicos, Intervalos de referência, CLSI-EP-28.

ABSTRACT

Objective: To validate the reference values of biochemical analytes of the Laboratory Unit (ULAC) of the University Hospital of the Federal University of Santa Catarina. **Methodology:** The study followed the CLSI-EP28 standard. Volunteers between 18 and 59 years old who considered themselves healthy were included on the study and volunteers using, chronic use of alcohol or drugs, pregnant women and individuals with chronic diseases such as diabetes, obesity and hypertension were excluded. A blood sample from each volunteer was collected and analyzed according to ULAC quality standards. **Results:** 71 volunteers answered the health questionnaire: 7 did not consider themselves healthy, 3 are smokers, 17 presented a BMI equal to or higher than 26 and 2 presented BMI below 18.5. Twenty-one women and 20 men showing BMI between 18.73 and 25.93 were selected according to age for the most homogeneous distribution possible among age groups. Of the selected volunteers, 73.17% reported that they practice physical activities, 12.2% use contraception, 19.5% have dietary restrictions, 61.0% have some inherited health disorder in their family, 7.3% of volunteers (2 men and 1 woman) showed total cholesterol between 247 and 249 mg/dL, 9.8% showed glucose between 101 and 110 mg/dL and 19.5% showed hematological alterations. **Conclusion:** The reference values of the analytes amylase, albumin, total and direct bilirubin, iron, phosphorus, lipase, magnesium, potassium, total proteins, creatinine, GGT, AST, sodium and urea were validated. The reference values of the uric acid and alkaline phosphatase analytes were validated for males. The validation study of ALT, total CK and lactate dehydrogenase parameters was not completed. Calcium was the only non-validated parameter.

Keywords: Validation. Verification. Reference values. Clinical analysis. Reference interval. Biochemical parameters, CLSI-EP-28

LISTA DE FIGURAS

Figura 1– Seleção de indivíduos de referência para estudos de intervalo de referência.	24
Figura 2– Perfil dos participantes em relação ao sexo e faixa etária.....	28

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Questionário de saúde do voluntário.....	26
-----------------------------------------------------	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Intervalos de referência utilizados pela ULAC, obtidos das instruções dos fabricantes dos conjuntos diagnósticos e o respectivo número de indivíduos estudados, intervalos de referência descritos na literatura, e número de voluntários necessários para a validação dos intervalos de referência de cada teste de acordo com o sexo, além do respectivo método analítico. 22

Tabela 2 - Número de *outliers* encontrados por cada método de detecção e quais analitos apresentaram os intervalos de referência validados. 30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT Alanina aminotransferase

AST Aspartato aminotransferase

CK Creatina kinase

CLSI *Clinical and Laboratory Standards Institute*

GGT Gama glutamiltransferase

HU Hospital Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago

IFCC *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* ou, em português, Federação Internacional de Química Clínica e Medicina Laboratorial

IMC Índice de Massa Corporal

ND Não disponível

NI Não Informado

OMS Organização Mundial de Saúde

PNS Pesquisa de âmbito nacional e base domiciliar

SBPC Sociedade Brasileira de Patologia Clínica

IR Intervalo de referência

ULAC Unidade de Laboratório de Análises Clínicas

UFSC Universidade Federal de Santa Catarina

LISTA DE SÍMBOLOS

♀ Sexo femenino
♂ Sexo Masculino

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	JUSTIFICATIVA	18
3	OBJETIVOS	19
3.1	Objetivo geral	19
3.2	Objetivos específicos	19
4	METODOLOGIA.....	20
4.1	Tipo de estudo.....	20
4.2	Aspectos éticos da pesquisa.....	20
4.3	Local da pesquisa.....	20
4.4	Validação dos intervalos de referência	20
5	RESULTADOS	27
6	DISCUSSÃO	31
7	CONCLUSÃO.....	34
	REFERÊNCIAS.....	35
	Apêndice A - Resultados laboratoriais dos 20 voluntários utilizados para validação dos intervalos de referência dos parâmetros cujo intervalo de referência é independente do sexo.....	41
	Apêndice B - Resultados laboratoriais dos 20 voluntários utilizados para validação dos intervalos de referência dos parâmetros cujo intervalo de referência é dependente do sexo – sexo feminino.	43
	Apêndice C - Resultados laboratoriais dos 20 voluntários utilizados para validação dos intervalos de referência dos parâmetros cujo intervalo de referência é dependente do sexo – sexo masculino	45
	ANEXO – Parecer consubstanciado do cep	47

1 INTRODUÇÃO

Os intervalos de referência são valores descritos nos laudos laboratoriais de acordo com o analito avaliado. Esses intervalos são comumente utilizados pelos profissionais de saúde para avaliar se há alguma alteração metabólica e outras alterações do estado de saúde (RITCHIE; PALOMAKI, 2004). Para isso, se faz necessário que os intervalos sejam representativos da população que será submetida às análises. Neste sentido, cada laboratório de análises clínicas deve estudar os intervalos de referência da população onde está inserido ou realizar a validação daqueles utilizados, os quais podem ter origem na literatura ou nas instruções do fabricante dos conjuntos diagnósticos (*kits*) de cada teste laboratorial (JONES et al., 2018). Estes últimos podem ter sido obtidos em populações com origem étnica e hábitos de vida bastante diferentes, o que demonstra a importância da validação dos intervalos de referência na população local.

Os intervalos de referência eram chamados anteriormente de valores normais. Esse termo causava confusões devido à nomenclatura, uma vez que a palavra normal possui diferentes conotações. Assim, o termo tornou-se obsoleto e o uso do termo intervalos de referência passou a ser recomendado pelo IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* ou, em português, Federação Internacional de Química Clínica e Medicina Laboratorial), termo esse que será adotado neste projeto (BURTIS et al., 2008).

O intervalo de referência inclui o intervalo e os dois limites de referência, um superior e outro inferior, que incluem uma porcentagem específica dos resultados da população de estudo, que geralmente é de 95%. Para a maioria dos analitos, os limites inferior e superior de referência são estimados como os percentis 2,5 e 97,5 da distribuição dos resultados do teste para a população de referência, respectivamente. Em alguns casos, apenas um limite de referência é de importância médica, geralmente o limite superior, o percentil 97,5 (CLSI, 2008).

Além do termo limite de referência, existe o termo limite de decisão clínica. Segundo Burtis et. al (2008), os intervalos de referência são aqueles que “fornecem informação sobre a variação observada dos valores no grupo selecionado de indivíduos-referência”. Por outro lado, os limites de decisão clínica são utilizados para diagnóstico, visto que oferecem uma separação entre os grupos saudáveis e doentes (JONES et al., 2018).

Os intervalos de referência podem ser definidos, estabelecidos, transferidos e validados. Para adultos, são os 95% centrais de homens e mulheres com idade entre 18 e 65 anos aparentemente saudáveis. O estabelecimento deve selecionar um n maior de indivíduos de referência e detalhar o método analítico utilizado e concluir com a coleta e análise dos dados. A transferência é um processo que adapta um intervalo de referência pré-estabelecido a um novo método analítico ou a um novo local. A validação, método utilizado neste estudo, é o processo que garante, com razoável confiança, usando um n de 20 a 40, que o intervalo de referência estabelecido em outro lugar de estudo possa ser usado localmente (CLSI, 2008).

A determinação dos intervalos de referência deve ser realizada considerando uma diversidade de variáveis, como as biológicas, que podem ser divididas em ritmos biológicos, fatores constitucionais e fatores extrínsecos (FERREIRA; ANDRIOLO, 2008).

Os ritmos biológicos são os fatores mais significativos em relação aos exames laboratoriais, pois neles se incluem o ciclo circadiano, onde a concentração do analito varia no período de 24 horas; o ultradiano, no qual a variação ocorre em um período curto de tempo; e infradiano, que são aqueles analitos em que a variação da concentração ocorre em um período de 30 dias, como os hormônios sexuais femininos (FERREIRA; ANDRIOLO, 2008).

Os fatores extrínsecos são aqueles relacionados com o estilo de vida do indivíduo, prática de exercícios físicos, peso, dieta, postura, utilização de medicamentos com fins terapêuticos ou drogas recreativas, dentre outros hábitos de vida (FERREIRA; ANDRIOLO, 2008).

Nesse contexto, além da comparação do resultado do indivíduo com o valor referenciado para aquele analito, a interpretação dos resultados laboratoriais sequenciais deve ser realizada de forma cautelosa e com muita particularidade, pois deve-se considerar também a variação biológica interindividual, variações biológicas em relação a outros indivíduos, e intraindividual, ou seja, resultados diferentes para um mesmo analito em amostras coletadas em momentos distintos, essas mudanças muito se devem aos fatores extrínsecos (RICÓS et al., 2004; FERREIRA, 2008, AARSAND et al., 2018). Com o objetivo de auxiliar a interpretação dos resultados laboratoriais, a Wertgard QD (website) e a Federação Europeia de Medicina Laboratorial (EFLM) desenvolveram bancos de dados com as variações intra e interindividuais de diversos analitos (WESTGARD, 2018).

Os fatores constitucionais, como sexo e idade, são classificados como variáveis não controláveis. Em relação ao gênero, a maior variação ocorre após a puberdade, pois a influência dos hormônios é bastante distinta entre o sexo masculino e feminino. A idade, de

modo geral, é categorizada em quatro grupos, sendo elas recém-nascidos, crianças, adulto sexualmente maduro e adulto idoso (BURTIS et al., 2008).

Tendo em vista que a população brasileira é caracterizada por uma miscigenação de etnias, povos, culturas e segmentos tanto sociais quanto econômicos (ORTELAN; AUGUSTO; SOUZA, 2019) mais estudos devem ser realizados para a sociedade brasileira. Segundo Ferreira e Andriolo (2008), o laboratório pode estabelecer seus próprios intervalos de referência, validar dados dos manuais dos fabricantes dos reagentes ou utilizar dados disponíveis na literatura. Tanto para o estabelecimento do intervalo de referência quanto para a validação desses, a IFCC e o CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) preconizam como o processo deve ser realizado, desde a seleção de indivíduos até a análise estatística dos dados coletados.

O ideal é que os laboratórios criem seus próprios intervalos de referência, visto que representam melhor a população local. Porém, é mais trabalhoso e oneroso que os demais métodos de obtenção dos intervalos de referência. A alternativa compatível com as recomendações internacionais é a produção multicêntrica de intervalos de referência biológica. Para este fim, vários laboratórios da mesma região geográfica, e com procedimentos de medição intercambiáveis ou qualidade metrológica muito semelhante, compartilham o alcance de indivíduos de referência e a produção dos intervalos de referência com a consequente economia laboral e financeira (IFCC, 2011). Esse método envolve a participação de, no mínimo, 120 indivíduos considerados referência. Número menor de participantes pode ser permitido quando tratar-se de análises de alto custo ou parâmetros raros (HOROWITZ, 2008).

Em relação à validação dos intervalos de referência dos manuais dos fabricantes dos reagentes, essa possui a vantagem de ser mais econômica e de necessitar um número pequeno de indivíduos (no mínimo 20). Porém, é um método que não garante total segurança e sim de aproximadamente 95% (IFCC, 2011).

Quanto à utilização de dados disponíveis na literatura, Ferreira e Andriolo (2008) citam como vantagem que esses intervalos provêm de estudos clínicos que utilizam grande amostragem e que também realizam seguimento clínico dos indivíduos por variados períodos de tempo. De modo geral, o método apresenta intervalos consistentes. Porém, nem todos os países possuem estudos voltados para os seus habitantes, fazendo com que os laboratórios

utilizem dados de outros países, semelhante aos encartes de conjuntos de reagentes, que nem sempre representam a população.

Os intervalos de referência da literatura são, particularmente, importantes para o atendimento personalizado de pacientes infantis e geriátricos, visto que os demais métodos normalmente utilizam jovens e adultos como população de referência, excluindo a população pediátrica e geriátrica. Por este motivo, alguns estudos independentes são realizados para compreensão e determinação de intervalos de referência nessas populações (HUBER et al., 2006). Por exemplo, o estudo Vienna Transdanube Aging "VITA", um estudo de coorte prospectivo e interdisciplinar que utilizou indivíduos de 75 anos (FISCHER et al., 2002).

Os intervalos de referência podem ser determinados por métodos estatísticos paramétricos ou não paramétricos. O paramétrico é aquele que utiliza média e desvio padrão, ou seja, tem uma distribuição gaussiana. Desta forma, o limite de referência será determinado por dois desvios padrão abaixo e dois acima da média, envolvendo 95% dos resultados (BURTIS et al., 2008).

Por outro lado, o método não paramétrico é bastante utilizado e até recomendado pelo CLSI quando os dados não possuem uma distribuição gaussiana. Nesse método, os valores só podem ser excluídos se detectados pelo critério de Dixon (teste de *outliers*) (IQBAL et al., 2013). A determinação dos intervalos de referência pelo método não paramétrico se dá com base em dados ordenados de forma crescente de magnitude, os valores recebem uma classificação e os percentis 2,5 e 97,5 são determinados (BURTIS et al., 2008).

A tabela 1 apresenta os intervalos de referência utilizados pela ULAC, obtidos das instruções dos fabricantes dos *kits* de reagentes do autoanalisador Dimension RXL MAX - Siemens Healthcare (EUA) e os descritos por Burtis et. al (2008), que é a principal referência bibliográfica na área de bioquímica clínica. Além disto, a tabela 1 também apresenta o número de voluntários necessários para a validação do intervalo de referência de cada teste de acordo com o sexo, caso influencie no intervalo de referência e o número de indivíduos utilizados para o estabelecimento do intervalo de referência descrito nas instruções dos fabricantes do kit de reagentes.

2 JUSTIFICATIVA

A Unidade de Laboratório de Análises Clínicas (ULAC) utiliza os intervalos de referência informados nos manuais dos fabricantes dos reagentes dos testes laboratoriais, exceto para o perfil glicêmico e lipídico, os quais são oriundos das diretrizes da Sociedade

Brasileira de Diabetes e da atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose, respectivamente. No entanto, até a presente data a ULAC não realizou a validação desses intervalos de referência. Além de ser um requisito obrigatório pelas normas de acreditação, a validação dos intervalos de referência contribui para a garantia da qualidade da interpretação inequívoca dos resultados laboratoriais. Resultados estes que contribuem em 70 % das decisões médicas, apresentando uma tendência de crescimento em sua utilização (CAMPANA; OPLUSTIL; FARO, 2011). Esta preocupação com a validação dos intervalos de referência também adveio de comentários de profissionais médicos do HU-UFSC de que “não utilizam os intervalos de referência indicados pela ULAC para os testes aspartato e alanina aminotransferases (AST e ALT), pois esses são muito altos”. Nesse contexto, este estudo se destina a realizar a validação dos intervalos de referência utilizados pela ULAC oriundos dos manuais dos fabricantes.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste estudo foi realizar a validação dos intervalos de referência dos analitos bioquímicos da ULAC do Hospital Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Analisar os resultados dos parâmetros bioquímicos cujo intervalo de referência utilizado pela ULAC é recomendado pelo fabricante dos *kits* diagnósticos: Ácido úrico; Alanina aminotransferase (ALT); Albumina; Amilase; Aspartato aminotransferase (AST); Bilirrubina direta; Bilirrubina total; Cálcio; CK total; Creatinina; Ferro; Fosfatase alcalina; Fósforo; Gama glutamiltransferase (GGT); Lactato desidrogenase; Lipase; Magnésio; Potássio; Proteínas totais; Sódio e Ureia de voluntários que atendam os critérios de inclusão do estudo.

Verificar se os intervalos de referência utilizados pela ULAC são compatíveis com o a população local.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

A pesquisa se caracteriza por um estudo observacional, descritivo e transversal. No estudo observacional, o pesquisador não impõe qualquer tratamento para um grupo de pessoas, mas usa as informações sobre os voluntários. O estudo descritivo apresenta os dados do estudo de forma organizada e o estudo transversal é realizado em um determinado instante de tempo e não ao longo do tempo. A combinação dos métodos produz a triangulação metodológica que, contribui para aumentar o conhecimento sobre determinado tema, alcançar os objetivos traçados e observar e compreender a realidade estudada (MINAYO et al., 2005).

4.2 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Seguindo recomendações da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº466 de 12 de dezembro de 2012, o presente projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC e aprovado no dia 21/05/2019 sob o CAAE: 11414919.6.00000121 (Anexo A).

4.3 LOCAL DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada na Unidade de Laboratório de Análises Clínicas (ULAC) do Hospital Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). A ULAC/HU/UFSC caracteriza-se por prestar serviços aos pacientes do Hospital Universitário, bem como a comunidade em geral. O servidor chefe da ULAC, Alexandro Rafael Beseke, assim como a gestora da qualidade, Clarice Iomara Silva, e a farmacêutica do Setor de Bioquímica, Patrícia Casas Souza concordaram com a realização deste estudo.

4.4 VALIDAÇÃO DOS INTERVALOS DE REFERÊNCIA

Os analitos e respectivos intervalos de referência utilizados na ULAC, o número de voluntários utilizados no estabelecimento dos intervalos de referência descritos pelos

fabricantes e as respectivas metodologias analíticas estão descritos na tabela 1. A tabela 1 também apresenta o número de indivíduos necessários para a validação dos intervalos de referência descritos pelos fabricantes dos conjuntos diagnósticos e os intervalos de referência da literatura Burtis et. al. (2008) para os respectivos analitos.

Tabela 1- Intervalos de referência utilizados pela ULAC, obtidos das instruções dos fabricantes dos conjuntos diagnósticos e o respectivo número de indivíduos estudados, intervalos de referência descritos na literatura, e número de voluntários necessários para a validação dos intervalos de referência de cada teste de acordo com o sexo, além do respectivo método analítico.

Analitos	IR do manual do fabricante / ULAC Homens	IR do manual do fabricante / ULAC Mulheres	Número de indivíduos utilizados no estabelecimento dos IR dos manuais dos fabricantes	IR Tietz* Homens	IR Tietz* Mulheres	Número de voluntários necessários para a validação do IR	Método Analítico
Ácido úrico (mg/dL)	3,5 - 7,2	2,6 - 6,0	NI	3,5 - 7,2	2,6 - 6,0	20 ♂ e 20 ♀	Uricase modificado por kalckarl
ALT (U/L)	16,0 - 63,0	14,0 - 59,0	125 ♂ e 144 ♀	< 45	< 34	20 ♂ e 20 ♀	L-alanina e lactato desidrogenase
Albumina (g/dL)	3,4 - 5,0	3,4 - 5,0	240 ♂ e 240 ♀	2,8 - 4,4	2,8 - 4,4	10 ♂ e 10 ♀	Vermelho de bromocresol adaptado
Amilase (U/L)	25,0 - 115,0	25,0 - 115,0	118	37,0 - 107,0	37,0 - 107,0	10 ♂ e 10 ♀	Cinético Colorimétrico
AST (U/L)**	15,0 - 37,0 / 10,0 - 40,0	15,0 - 37,0 / 10,0 - 40,0	245	< 35	< 31	20 ♂ e 20 ♀	L-aspartato e malatodesidrogenase*
Bilirrubina direta (mg/dL)	0 - 0,2	0 - 0,2	30	0 - 0,2	0 - 0,2	10 ♂ e 10 ♀	Colorimétrico de ponto final Doumas modificado
Bilirrubina total (md/dL)	0,2 - 1,0	0,2 - 1,0	30	0 - 2,0	0 - 2,0	10 ♂ e 10 ♀	Colorimétrico de ponto final Doumas modificado
Cálcio (mg/dL)	8,5 - 10,1	8,5 - 10,1	75 ♂ e 75 ♀	8,6 - 10,3	8,6 - 10,3	10 ♂ e 10 ♀	o-cresolftaleína complexona modificado
CK total (U/L)	39,0 - 308,0	26,0 - 192,0	NI	46,0 - 171,0	34,0 - 145,0	20 ♂ e 20 ♀	Enzimático acoplado Padronizado pelo IFCC
Creatinina (mg/dL)	0,70 - 1,30	0,55 - 1,02	NI	0,9 - 1,3	0,6 - 1,1	20 ♂ e 20 ♀	Reação cinética de Jaffé modificada
Ferro (µg/dL)	65,0 - 175,0	50,0 - 170,0	NI	NI	NI	20 ♂ e 20 ♀	Ensaio direto de ferro de Smith et al. Adaptado
Fosfatase Alcalina (U/L)	46,0 - 116,0	46,0 - 116,0	132	53,0 - 128,0	42,0 - 98,0	20 ♂ e 20 ♀	Cinético colorimétrico Padronizado pelo IFCC
Fósforo (mg/dL)**	2,6 - 4,7 / 2,5 - 4,9	2,6 - 4,7 / 2,5 - 4,9	70 ♂ e 70 ♀	2,5 - 4,5	2,5 - 4,5	10 ♂ e 10 ♀	Fosfomolibdato de Fyske e Subbarow modificado

Continua

Continuação

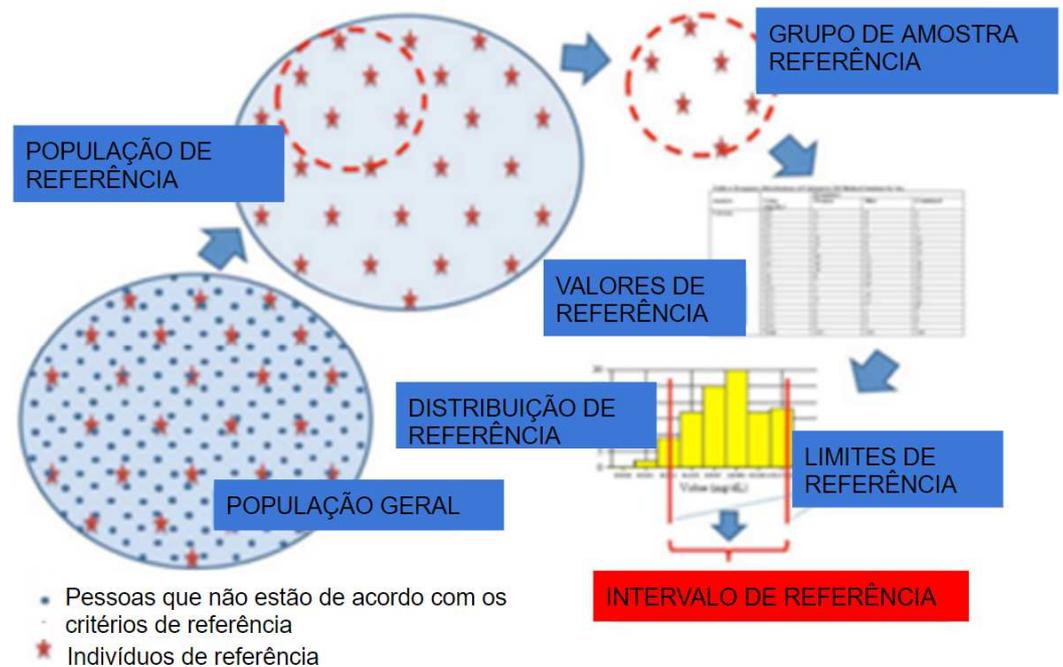
Análitos	IR do manual do fabricante / ULAC Homens	IR do manual do fabricante / ULAC Mulheres	Número de indivíduos utilizados no estabelecimento dos IR dos manuais dos fabricantes	IR Tietz* Homens	IR Tietz* Mulheres	Número de voluntários necessários para a validação do IR	Método Analítico
GGT (U/L)	15,0 - 85,0	5,0 - 55,0	112 ♂ e 121 ♀	< 55	< 38	20 ♂ e 20 ♀	Cinético Colorimétrico Padronizado pelo IFCC
Lactato desidrogenase (U/L)	85,0 - 227,0	81,0 - 234,0	270	125,0 - 220,0	125,0 - 220,0	20 ♂ e 20 ♀	Cinético Colorimétrico Padronizado pelo IFCC
Lipase (U/L)	73,0 - 393,0	73,0 - 393,0	68 ♂ e 76 ♀	<38	<38	10 ♂ e 10 ♀	Método Colorimétrico adaptado
Magnésio (mg/dL)**	1,8 - 2,4 / 1,6 - 2,4	1,8 - 2,4 / 1,6 - 2,4	61 ♂ e 57 ♀	1,6 - 2,6	1,6 - 2,6	10 ♂ e 10 ♀	Azul de metiltimol adaptado
Potássio (mmol/L)	3,5 - 5,1	3,5 - 5,1	NI	3,5 - 5,0	3,5 - 5,0	10 ♂ e 10 ♀	Eletrodo íon seletivo
Proteínas totais (g/dL)	6,4 - 8,2	6,4 - 8,2	118 ♂ e 108 ♀	6,4 - 8,3	6,4 - 8,3	10 ♂ e 10 ♀	Reação de Biureto modificado
Sódio (mmol/L)	136,0 - 145,0	136,0 - 145,0	NI	135,0 - 145,0	135,0 - 145,0	10 ♂ e 10 ♀	Eletrodo íon seletivo
Ureia (mg/dL)	15,0 - 39,0	15,0 - 39,0	110 ♂ e 110 ♀	6,0 - 20,0	6,0 - 20,0	10 ♂ e 10 ♀	Urease/glutamato desidrogenase

ALT: Alanina aminotransferase; AST: Aspartato aminotransferase; CK: Creatina kinase; GGT: Gama glutamiltransferase; HU: Hospital Universitário Prof. Polidoro Ernani de São Thiago; IR: Intervalo de referência; NI; Não Informado. * BURTIS et al., (2008); **Testes cujos intervalos de referência utilizados pela ULAC não coincidem com os intervalos descritos nas instruções dos fabricantes e na literatura pesquisada.

Fonte: Elaborada pela autora.

A figura 1 demonstra esquematicamente a seleção dos indivíduos para validação do intervalo de referência.

Figura 1– Seleção de indivíduos de referência para estudos de intervalo de referência.



Fonte: Adaptado de AYTEKIN, EMERK, 2008.

Foram considerados critérios de inclusão de participação no estudo os voluntários adultos com idade entre 18 e 60 anos que se consideravam saudáveis. Foram considerados critérios de exclusão de participação no estudo os voluntários que faziam uso de tabaco, uso crônico de álcool ou uso contínuo de medicamentos, gestantes, indivíduos com doenças crônicas como diabetes, obesidade e hipertensão e voluntários que tivessem IMC inferior a 18,5 e igual ou superior a 26.

Os voluntários foram orientados para fazer jejum de 2 a 8 horas, conforme as normas da ULAC. Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e preenchimento do questionário de saúde do participante (Quadro 1), uma amostra de sangue de cada voluntário foi colhida de acordo com os padrões da SBPC (Sociedade Brasileira de Patologia Clínica) e dos procedimentos operacionais padrão descritos para a fase pré-analítica da ULAC. As amostras foram processadas e analisadas no autoanalisador Dimension RXL MAX - Siemens Healthcare (EUA) de acordo com as instruções dos fabricantes e com os procedimentos padrão da ULAC para cada teste laboratorial. Todas as fases laboratoriais

foram realizadas pela ULAC. A garantia da qualidade da fase analítica foi assegurada pelos resultados dos controles internos e externos da qualidade.

Quadro 1 - Questionário de saúde do voluntário.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido		
Li este documento (ou tive este documento lido para mim por uma pessoa de confiança) e optei por livre e espontânea vontade participar da pesquisa.	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Nome completo		
Qual a sua altura?		
Qual o seu peso?		
Você tem algum problema crônico de saúde? (por exemplo, pressão alta, problema de tireoide, doença no fígado ou outras?)	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim. Se sim, qual(is)?
Você se considera saudável?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Você se exercita regularmente?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim. Se sim, com qual frequência? (em dias por semana)
Quais modalidades de exercícios?		
Você usa alguma medicação continuamente?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim. Se sim, qual(is)?
Você toma suplementos vitamínicos ou remédios à base de plantas?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim. Se sim, qual(is)?
Você é fumante?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Você costuma beber bebidas alcoólicas?	<input type="checkbox"/> Não costumo beber bebidas alcoólicas	
	<input type="checkbox"/> Costumo beber diariamente	
	<input type="checkbox"/> Costumo beber socialmente	
	<input type="checkbox"/> Costumo beber uma vez por semana	
	<input type="checkbox"/> Costumo beber apenas nos finais de semana	
Você faz alguma restrição de alimentos na sua dieta rotineiramente? (por exemplo, é vegetariano, vegano, celíaco, intolerante à lactose, alérgico à proteína do leite, etc.)	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim. Se sim, qual(is) alimentos?
Há algum distúrbio de saúde hereditário em sua família, como diabetes, doenças cardíacas, câncer ou outras?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim. Se sim, qual(is)?
Você esteve doente no último mês?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim. Se sim, escreva o que você apresentou.
Você gostaria de receber o resultado dos seus exames que serão realizados nessa pesquisa?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Caso tenha alguma dúvida, por favor, descreva ao lado que uma das pesquisadoras irá entrar em contato com você.		

Fonte: Elaborada pela autora.

Os dados foram armazenados em uma planilha Excel. Os resultados foram estatisticamente avaliados pelas próprias pesquisadoras através do software MedCalc® Statistical Software versão 11.4.2.0 (Bélgica) e da calculadora online ControlFreak®. Para avaliar possíveis resultados discrepantes (*outliers*), os métodos Reed, Dixon e Tukey foram utilizados. O método Reed utiliza de estimativas de percentis juntamente com intervalos de confiança para dados não paramétricos (REED; HENRY; MASON, 1971). O método Dixon avalia se o valor extremo é um *outlier*, sendo este rejeitado quando a distância entre o valor extremo e o segundo maior ou menor extremo for maior que 1/3, identificando apenas um valor como *outlier*. O teste Tukey avalia se além dos mais extremos, outros valores encontrados podem ser possíveis *outliers*, utilizando a mediana da amostra (IFCC, 2008). Os *outliers* identificados foram eliminados e novos voluntários foram selecionados, de modo que se obtivesse 20 resultados de testes sem *outliers*. Os intervalos de referência apresentados pelo fabricante dos *kits* foram considerados válidos (validados) para aplicação na ULAC, quando não mais do que dois dos 20 resultados dos sujeitos avaliados (ou 10% dos resultados) se apresentassem fora desses limites.

5 RESULTADOS

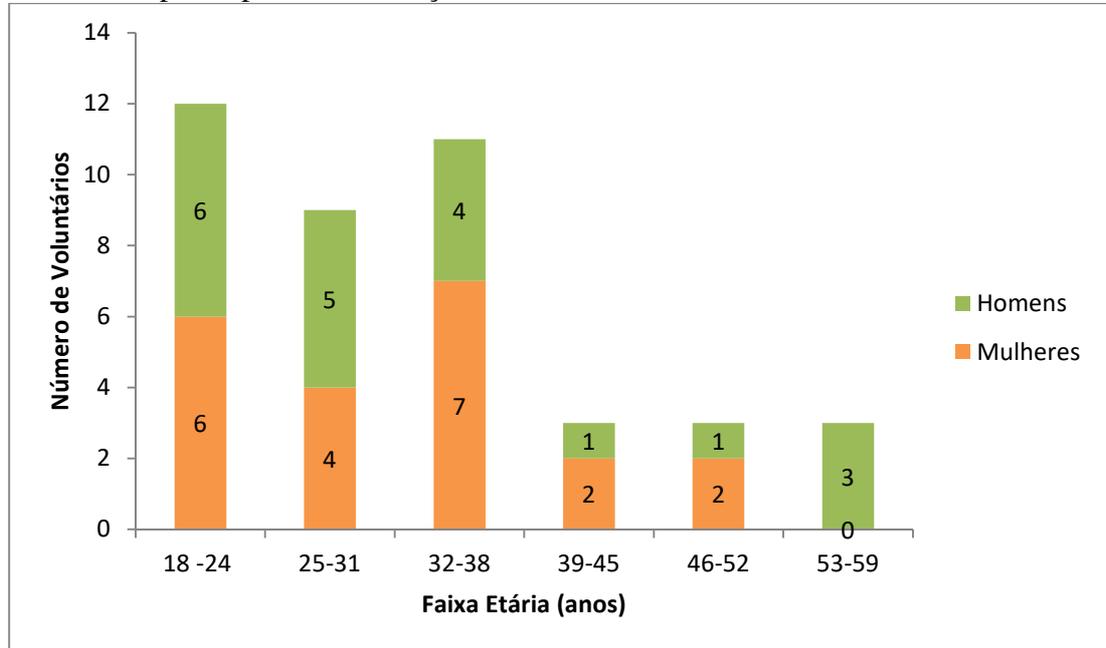
Centenas de pessoas foram convidadas a participar do estudo. 112 pessoas demonstraram interesse em participar da pesquisa, algumas foram excluídas antes mesmo de preencherem o questionário de saúde. Dos 71 voluntários que responderam o questionário de saúde, 7 foram excluídos por não se considerarem saudáveis, 3 pelo tabagismo, 17 por índice de massa corpórea (IMC) igual ou superior a 26 e 2 por IMC inferior a 18,5. Foram selecionados 21 mulheres e 21 homens com IMC entre 18,73 e 25,93, de acordo com a idade para a distribuição mais homogênea possível entre as faixas etárias.

Além dos analitos bioquímicos avaliados, para análise do estado de saúde, foram analisados os exames hemograma, perfil lipídico e glicemia. Após a avaliação do resultado destes parâmetros, um voluntário do sexo masculino foi excluído por apresentar colesterol total de 371 mg/dL, resultando 41 voluntários na pesquisa.

Os apêndices A, B e C apresentam os resultados laboratoriais de todos os voluntários.

A figura 2 apresenta o perfil de voluntários participantes do estudo quanto ao sexo e idade.

Figura 2– Perfil dos participantes em relação ao sexo e faixa etária.



Fonte: Elaborada pela autora.

Dos voluntários selecionados para o estudo, 30 (73,2%) informaram que praticam atividades físicas pelo menos duas vezes por semana, 5 (12,2%) voluntárias utilizam anticoncepcional, 8 (19,5%) voluntários responderam que possuem restrições alimentares, sendo todos de carne vermelha.

Quanto ao histórico familiar, 25 (61,0%) indivíduos mencionaram que possuem algum distúrbio de saúde hereditário em sua família, sendo diabetes, hipertensão e câncer os majoritários. Alguns voluntários relataram ter estado doente nos últimos 30 dias que antecederam a coleta, sendo 4 (9,8%) gripados/resfriados e outros 2 (4,9%) com dores de garganta e dores musculares. E para os 6 (14,6%) indivíduos que relataram utilizar suplementos ou remédios a base de plantas, foi solicitado que fizesse o uso destes depois da coleta.

Sobre o perfil lipídico, 3 (7,3%) voluntários (2 homens e 1 mulher) apresentaram colesterol entre 247 e 249 mg/dL (IR das instruções do fabricante < 240 mg/dL).

Em relação à glicemia, para a qual não foi exigido jejum de 8 horas, 4 (9,8%) voluntários (2 homens e 2 mulheres) apresentaram glicose entre 101 e 110 mg/dL (IR \geq 200 mg/dL com sintomas inequívocos de hiperglicemia).

E em relação ao hemograma, 8 (19,5%) voluntários (5 homens e 3 mulheres) apresentaram alterações hematológicas, sendo as mulheres com alteração no hematócrito (3), hemoglobina, HCM, CHCM, RDW, monócitos e alterações eritrocitárias (1) e os homens com alterações no CHCM (2), nos leucócitos (2), nas hemácias, HCM (1) e eosinófilos (1).

A tabela 2 apresenta o número de *outliers* encontrados por cada método de detecção e quais analitos apresentaram os intervalos de referência utilizados pela ULAC e os descritos na literatura validados.

Os analitos que necessitam de um grupo de 40 voluntários para validação dos intervalos de referência e que apresentaram resultados *outliers* (Alanina aminotransferase, Creatina kinase e Lactato desidrogenase) necessitam ter estes resultados substituídos por resultados de novos voluntários que devem ser selecionados. Como não houve tempo hábil para recrutamento e seleção de novos voluntários, estes intervalos de referência não foram validados neste estudo.

Tabela 2 - Número de *outliers* encontrados por cada método de detecção e quais analitos apresentaram os intervalos de referência validados.

Analitos	Intervalo de referência validado						
	Tukey	Reed	Dixon	ULAC		TIETZ	
				Mulheres	Homens	Mulheres	Homens
Ácido úrico	0	0	0	Não	Sim	Não	Sim
ALT	2	0	0	*	*	*	*
Albumina	0	0	0	Sim	Sim	Não	Não
Amilase	1	1	1	Sim	Sim	Sim	Sim
AST	1	0	1	Sim	Sim	Sim	Sim
Bilirrubina direta	0	1	0	Sim	Sim	Sim	Sim
Bilirrubina total	0	0	0	Sim	Sim	Sim	Sim
Cálcio	0	0	0	Não	Não	Sim	Sim
CK total	2	0	1	*	*	*	*
Creatinina	0	0	0	Sim	Sim	Sim	Não
Ferro	0	0	0	Sim	Sim	ND	ND
Fosfatase Alcalina	0	0	0	Não	Sim	Sim	Sim
Fósforo	1	0	0	Sim	Sim	Sim	Sim
GGT	1	1	1	Sim	Sim	Não	Sim
Lactato desidrogenase	3	0	1	*	*	*	*
Lipase	1	0	0	Sim	Sim	Sim	Sim
Magnésio	1	0	0	Sim	Sim	Sim	Sim
Potássio	0	0	0	Sim	Sim	Sim	Sim
Proteínas totais	0	0	0	Sim	Sim	Sim	Sim
Sódio	0	0	0	Sim	Sim	Sim	Sim
Ureia	0	0	0	Sim	Sim	Não	Não
Total de testes	9	3	5	15	17	13	14

* Necessária seleção de mais voluntários para continuidade do estudo de validação dos intervalos de referência.

ND – Não disponível

Fonte: Elaborada pela autora.

Dos 21 analitos, 10 apresentaram *outliers*, desses, 7 tiveram resultados *outliers* substituídos e foram validados (magnésio, lipase, GGT, fósforo, bilirrubina direta, AST e amilase). Para os demais três (3) analitos (ALT, CK total e LDH) são necessários mais resultados de novos voluntários para completar o estudo de validação. Dos 11 analitos que não apresentaram *outliers*, 8 foram validados para ambos os sexos (albumina, bilirrubina total,

ferro, potássio, proteínas totais e frações, creatinina, sódio e ureia), 2 apenas para o sexo masculino (ácido úrico e fosfatase alcalina) e um (cálcio) único analito não foi validado. O cálcio não apresentou resultados *outliers* nos dois grupos de 20 voluntários estudados e em ambas as análises não foi possível validar o intervalo de referência.

6 DISCUSSÃO

Os intervalos de referência são descritos nos laudos laboratoriais de acordo com o analito avaliado, sendo comumente utilizados pelos profissionais de saúde para interpretar os resultados (ORTELAN; AUGUSTO; SOUZA, 2019). Esses intervalos normalmente são fornecidos pelos fabricantes dos testes que utilizam estudos restritos a países desenvolvidos e costumam ser empregados como parâmetros globais (HILAL et al., 2019). Por este motivo, se faz necessário que os intervalos de referência sejam validados com indivíduos locais.

O presente estudo selecionou voluntários residentes na Grande Florianópolis-SC para validar 21 analitos bioquímicos da ULAC. A maior dificuldade do estudo foi encontrar voluntários “de referência” que representassem toda a faixa etária adulta, que se considerassem saudáveis, que não fizessem uso contínuo de medicamentos ou suplementos vitamínicos, e, além disso, que não estivessem acima do peso conforme IMC. Outros estudos também relatam dificuldades em encontrar controles e/ou não descrevem detalhadamente o perfil dos indivíduos considerados saudáveis (OLIVEIRA, 2001). O CLSI sugere a aplicação de um questionário com alguns critérios para avaliar os indivíduos referência, considerando saúde uma condição relativa sem definição universal. Aonde definir o que será considerado saudável é um problema em qualquer estudo (CLSI, 2008). Estes motivos fizeram com que de 112 indivíduos interessados, apenas 41 fossem selecionados para participar do estudo. Contudo, 8 indivíduos selecionados apresentaram pequenas alterações no hemograma e não foram excluídos devido a sensibilidade deste parâmetro de apresentar alterações em estados muitas vezes fisiológicos, como no período menstrual, em exercícios musculares exaustivos e também em secreção de adrenalina nos casos de *stress*, medo e dor (HUMEREZ et al., 1975).

No entanto, não conseguimos evitar a participação de voluntários com colesterol total levemente alterado. O número de indivíduos “saudáveis” com colesterol elevado observado na população do nosso estudo (31,7%) corrobora a prevalência (32,7%) de

colesterol total acima de 200 mg/dL observada na população adulta relatada em um estudo recente que utilizou dados dos exames laboratoriais da PNS (pesquisa de âmbito nacional e base domiciliar realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, mediante parceria com o Ministério da Saúde) entre os anos de 2014 e 2015 (SOUZA; SOUZA; PINTO, 2019). Além disso, alguns estudos utilizaram a denominação de indivíduos adultos hipercolesterolêmicos saudáveis sem, contudo, definir o que seria exatamente essa situação de saúde (MORAIS et al., 2009; CHIU et al., 2016; CHIU et al., 2017).

Nesse contexto, o nosso estudo incluiu 3 voluntários saudáveis com colesterol total até 249 mg/dL, pois o valor definido pelo fabricante dos testes bioquímicos e pela V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (XAVIER et al., 2013) para colesterol total alto é maior ou igual a 240 mg/dL. Além disto, devem-se considerar as variações analíticas e biológicas. Por esses motivos, foi excluído apenas o voluntário com colesterol total de 371 mg/dL.

Neste sentido, realizamos uma comparação dos resultados de validação dos analitos cujo intervalo de referência é independente do sexo, ou seja, necessitam de apenas 20 indivíduos para o estudo. Comparamos os resultados de um grupo de 20 indivíduos com colesterol acima de 200 mg/dL em relação à 20 indivíduos com colesterol abaixo de 200 mg/dL. Diferentemente do observado utilizando o grupo misto, o cálcio seria validado para o grupo hipercolesterolêmico saudável, mas não para o grupo com 20 indivíduos com colesterol abaixo de 200 mg/dL (resultados não mostrados). Estudos recentes, mas não conclusivos, buscam uma relação entre o cálcio e o colesterol sérico (WANG, 2017).

Na população de estudo, dependendo do método de detecção de *outliers* utilizado, foram observadas diferentes quantidades de *outliers* (tabela 2). Apesar de o CLSI e o IFCC recomendarem o uso de um dos três métodos utilizados em nosso estudo, o MedCalc®, que é um software estatístico de referência na área da saúde, dispõe apenas dos métodos Tukey e Reed para análise estatística de estudo de intervalos de referência. Esta ferramenta do software segue o padrão CLSI C28-A3. O método Reed é mais adequado para estabelecimento de intervalos de referência, para o qual é recomendado o número mínimo de 120 indivíduos para estimar um intervalo normal com intervalo de confiança de 90%. (REED; HENRY; MASON, 1971). A calculadora online ControlFreak® que foi utilizada para o método Dixon, aponta quando mais de um valor é suspeito de *outlier*, recomendando que outros *post tests* sejam utilizados, já que este método detecta apenas um *outlier*. Sendo o método Tukey um diferencial, pois não avalia apenas os valores extremos da amostra.

Os analitos ácido úrico e fosfatase alcalina necessitam de resultados de mais voluntários para finalizar o estudo de validação. Esses analitos apresentaram o IR validado para apenas para o sexo masculino.

Para o ácido úrico, dos 20 resultados obtidos para o sexo feminino, 5 estavam fora do intervalo de referência recomendado pelo fabricante dos kits laboratoriais, sendo 4 (20%) abaixo deste intervalo (2,6 – 6,0 mg/dL). Esse percentual está acima do observado no estudo Europeu de Hipertensão e Proteção Cardiovascular que mostrou que 9156 (7%) pacientes saudáveis apresentavam níveis séricos de ácido úrico igual ou inferiores a 3 mg/dL num grupo de 122.253 indivíduos, principalmente mulheres (LEIBA et al., 2012). A baixa concentração de ácido úrico observada entre 4 as voluntárias do nosso estudo não está correlacionada com o consumo de carne vermelha, visto que apenas uma delas é vegetariana.

O cálcio foi o único analito não validado em duas análises com grupos de 20 indivíduos, sendo 10 homens e 10 mulheres. Segundo Naoum et al. (2007), as doenças que afetam o metabolismo do cálcio estão geralmente associadas a alterações na fosfatase alcalina e no fósforo. Porém, 3 homens e 2 mulheres que apresentaram seus resultados fora do intervalo de referência sugerido pelo fabricante dos *kits* diagnósticos não apresentaram alterações nesses parâmetros, apenas uma voluntária apresentou valor acima para a fosfatase alcalina. Outro fator que poderia ser avaliado é se a população que apresenta resultados de cálcio acima do intervalo de referência apresenta hiperparatireoidismo, uma vez que não foi realizado nenhum exame para avaliar esta situação. Apesar de os voluntários se considerarem saudáveis, não foram descartadas doenças pré-existent desconhecidas pelos indivíduos, caso fossem conhecidas, esses voluntários não participariam do estudo. Por outro lado, seria validado o intervalo de referência do cálcio apresentado por Burtis et al. (2008) (Tabela 2). O intervalo de referência do cálcio descrito por Naoum et al. (2007), de 8,6 a 10,2 mg/dL, também seria validado neste estudo, apesar de ambos representarem uma população distinta.

Desta forma, é aconselhável que a ULAC avalie o desempenho analítico do parâmetro cálcio, reexamine o intervalo de referência utilizado para o cálcio, considerando possíveis diferenças nas características biológicas das populações e considere o desenvolvimento do próprio valor de referência.

Para os parâmetros que não tiveram seu intervalo de referência validado, seja para um ou ambos os sexos, sugere-se fazer um estudo detalhado das populações utilizadas nos

estudos que os fabricantes dos *kits* diagnósticos realizaram para estabelecer os intervalos de referência.

Para tal, é necessário conhecer as características da população do Estado de Santa Catarina, pois segundo o IBGE, em 2018, 43,1% da população brasileira era branca; 9,3%, preta; e 46,5%, parda (IBGE, 2019). No presente estudo, os voluntários eram em sua maioria, brancos e estudos de validação já demonstraram que há diferenças raciais nos intervalos de referência para alguns parâmetros (ZEMLIN et al., 2013). Logo, destaca-se a importância de estudar a diversidade brasileira que pode ser observada além da cor da pele, mas no clima, na natureza, na geografia, na população, na música, na religião, e em muitos outros aspectos, tendo grande contribuição a colonização europeia, os africanos e asiáticos (MARQUES, 2014).

7 CONCLUSÃO

Conclui-se que os intervalos de referência dos analitos amilase, albumina, bilirrubina total e direta, ferro, fósforo, lipase, magnésio, potássio, proteínas totais, creatinina, AST, GGT, sódio e ureia foram validados e podem continuar sendo utilizados pela ULAC.

Os intervalos de referência dos analitos ácido úrico e fosfatase alcalina foram validados para o sexo masculino, sendo necessário, em estudos futuros, a coleta de material biológico de novos 20 voluntários do sexo feminino.

Os parâmetros ALT, CK total e lactato desidrogenase não tiveram seu estudo concluído por não haver um grupo de voluntários selecionados sem *outliers*, necessitando também de 20 novas amostras do sexo masculino e 20 do sexo feminino.

O cálcio foi o único parâmetro não validado.

REFERÊNCIAS

AARSAND AK; RORAAS T; BARTLETT WA; et al. Harmonization initiatives in the generation, reporting and application of biological variation data. European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Working Group on Biological Variation. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine** [S.l.], v. 56, n. 10, p.1629-1636, 25 sep. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. RDC 302: REGULAMENTO TÉCNICO PARA FUNCIONAMENTO DE LABORATÓRIOS CLÍNICOS. [S.l.]: **Ministério da Saúde**, 2005. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_302_2005_COMP.pdf/7038e853-afae-4729-948b-ef6eb3931b19. Acesso em: 16 fev. 2019

ARDERIU, XF. Intervalos de referencia biológicos: Estimación, adopción y validación de intervalos de referencia. **Noticonaquic**, San Pedro Cholula, p.1-10, 2011. Disponível em: <http://www.ifcc.org/media/215857/Intervalos%20de%20referencia%20biol%C3%B3gicos%20DIV.pdf>. Acesso em: 16 fev. 2019.

AYTEKIN, M; EMERK K. Accurate reference intervals are required for accurate diagnosis and monitoring of patients. **Electronic Journal of IFCC**, 2008, 19 (2).

BURTIS, CA; ASHWOOD, ER; BRUNS DE. **Tietz: Fundamentos de Química Clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

CATTANEO, S; (Org.). **Biological variation of EFLM**. 2019. Disponível em: https://biologicalvariation.eu/meta_calculations. Acesso em: 15 nov. 2019.

CAMPANA, GA; OPLUSTIL, CP; FARO, LB. Tendências em medicina laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. São Paulo, p. 399-408. 20 ago. 2011.

CHIU, H; et al. Hypocholesterolemic efficacy of royal jelly in healthy mild hypercholesterolemic adults. **Pharmaceutical Biology**, [s.l.], v. 55, n. 1, p. 497-502, dec. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/13880209.2016.1253110>.

CHIU, H; et al. Cardioprotective Efficacy of Red Wine Extract of Onion in Healthy Hypercholesterolemic Subjects. **Phytotherapy Research**, [s.l.], v. 30, n. 3, p.380-385, 3 dec. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.5537>.

CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Third Edition CLSI document C28-A3. **Clinical and Laboratory Standards Institute**, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2008

FERREIRA, CES; ANDRIOLO A. Intervalos de referência no laboratório clínico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 44, p.11-15, fev. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpm/v44n1/a04v44n1.pdf>. Acesso em: 12 fev. 2019.

FERREIRA, VBM. **Varição Biológica na Interpretação dos Resultados Laboratoriais dos Pacientes do Ipec Portadores de AIDS/HIV**. 2008. 89 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2008. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/9245/1/viviani_ferreira_ipec_mest_2008.pdf. Acesso em: 17 jun. 2019

FISCHER, P; et al. Vienna Transdanube Aging "VITA": study design, recruitment strategies and level of participation. **Journal of Neural Transmission. Supplementa**. Viena. 2002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12456056>. Acesso em: 19 jun. 2019.

HILAL, FA; et al. Social determinants of pulmonary tuberculosis in Argentina. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [s.l.], v. 22, p.1-13, 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1980-549720190003>

HOROWITZ, GL. Reference intervals: Practical aspects. **Electronic Journal of IFCC**. Boston, p. 95-105. set. 2008. Disponível em: <<http://www.ifcc.org/media/476878/ejifcc2008vol19no2pp095-105.pdf>>. Acesso em: 19 jun. 2019.

HUBER, KR; et al. Clinical chemistry reference values for 75-year-old apparently healthy persons. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, [s.l.], v. 44, n. 11, p.1355-1360, 1 jan. 2006. Disponível em: <<https://www.degruyter.com/view/j/cclm.2006.44.issue-11/cclm.2006.247/cclm.2006.247.xml>>. Acesso em: 19 jun. 2019.

HUMEREZ, DC; et al. INFLUÊNCIA DA INGESTÃO ALIMENTAR SOBRE O HEMOGRAMA. **Revista Brasileira de Enfermagem**, [s.l.], v. 28, n. 2, p.54-59, jun. 1975. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0034-716719750002000008>. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71671975000200054>. Acesso em: 18 nov. 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. (Ed.). **Pretos ou pardos estão mais escolarizados, mas desigualdade em relação aos brancos permanece**. 2019. Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/25989-pretos-ou-pardos-estao-mais-escolarizados-mas-desigualdade-em-relacao-aos-brancos-permanece>>. Acesso em: 20 nov. 2019.

IQBAL, S; et al. Verification and Determination of the Thyroid Peroxidase Antibody Reference Interval: Insight Into the CLSI Guideline. **Laboratory Medicine**, [s.l.], v. 44, n. 2, p.37-43, may 2013.

JONES, G.R; et al. Indirect methods for reference interval determination – review and recommendations. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, [s.l.], v. 57, n. 1, p.20-29, apr 2018.

LEIBA, A; et al . Healthy subjects with low uric acid levels followed up for 10 years have a decreased incidence diabetes and hypertension. **Journal of Hypertension**; vol 30, E-supplement A, April 2012, E50. Disponível em: <http://congresso.cardiol.br/esh12/artigos.asp?Id_noticia=72>. Acesso em: 10 nov. 2019.

MARQUES, W; Brasil, terra de contrastes. **Avaliação: Revista da Avaliação da Educação Superior** (Campinas), [s.l.], v. 19, n. 3, p.749-771, nov. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1414-40772014000300011>. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-40772014000300011>. Acesso em: 20 nov. 2019.

MINAYO, MCS; et al. Avaliação por triangulação de métodos: abordagem de programas sociais. Rio de Janeiro. Ed. Fiocruz, p. 71- 104; 2005.

MORAIS, EC; et al. Consumption of Yerba Mate (*Ilex paraguariensis*) Improves Serum Lipid Parameters in Healthy Dyslipidemic Subjects and Provides an Additional LDL-Cholesterol Reduction in Individuals on Statin Therapy. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [s.l.], v. 57, n. 18, p.8316-8324, 23 sep. 2009. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jf901660g>.

NAOUM, PC; et al. Doenças que alteram os exames bioquímicos. São José do Rio Preto: Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, SP, 2007. 161 p. Disponível em: <http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/livros/aceso_gratuito/Livro_completo%20-%20doencas-que-alteram-o-exame-bioquimico.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2019.

OLIVEIRA, TMV. Amostragem não Probabilística: Adequação de Situações para uso e Limitações de amostras por Conveniência, Julgamento e Quotas. **Fundação Escola de Comércio Álvares Penteado**, São Paulo, v. 2, n. 3, p.1-15, jul. 2001. Disponível em:

<https://pesquisa-eaesp.fgv.br/sites/gvpesquisa.fgv.br/files/arquivos/veludo_-_amostragem_ao_probabilistica_adequacao_de_situacoes_para_uso_e_limitacoes_de_amost ras_por_conveniencia.pdf>. Acesso em: 18 nov. 2019.

ORTELAN, N; AUGUSTO, RA; SOUZA, JMP. Fatores associados à evolução do peso de crianças em programa de suplementação alimentar. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [s.l.], v. 22, p.1-12, 21 fev. 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1980-549720190002>.

OZARDA, Y; HIGGINS, V; ADELI, K. Verification of reference intervals in routine clinical laboratories: practical challenges and recommendations. **Clinical Chemistry And Laboratory Medicine**, [S.l.], p.30-37, 5 may 2018. Disponível em: <<https://www.degruyter.com/doi/10.1515/cclm-2018-0059>>. Acesso em: 19 jun. 2019.

REED, AH.; HENRY, RJ.; MASON, WB. Influence of Statistical Method Used on the Resulting Estimate of Normal Range. **Clinical Chemistry**, [s.l.], v. 17, n. 4, p.275-284, 1 fev. 1971. Disponível em: <<http://clinchem.aaccjnls.org/content/clinchem/17/4/275.full.pdf>>. Acesso em: 12 nov. 2019.

RICÓS, C. et al. The reference change value: a proposal to interpret laboratory reports in serial testing based on biological variation. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, [S.l.], v. 64, n. 3, p.175-184, jun. 2004.

RITCHIE, Robert F.; PALOMAKI, Glenn. Selecting clinically relevant populations for reference intervals. **Clinical Chemistry And Laboratory Medicine**, [s.l.], v. 42, n. 7, p. 702-709, 5 jan. 2004. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.1515/cclm.2004.120>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **DIRETRIZES 2017-2018**: Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Clannad, 2017. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>>. Acesso em: 18 nov. 2019.

WANG, W; et al. Loss of Calreticulin Uncovers a Critical Role for Calcium in Regulating Cellular Lipid Homeostasis. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 7, n. 1, p.1-15, 19 jul. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-05734-x>.

WESTGARD, S. **The New Era of Biological Variation: EUBIVAS: EuBIVAS: a NEW (EU) Era in Biologic Variation.** 2018. Disponível em: <<https://www.westgard.com/eubivas.htm>>. Acesso em: 17 jun. 2019.

XAVIER, HT; et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s.l.], v. 101, n. 4, p.01-22, out. 2013. Sociedade Brasileira de Cardiologia. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.2013s010>. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2013004100001>. Acesso em: 18 nov. 2019.

ZEMPLIN, A; et al. Verification of serum reference intervals for free light chains in a local South African population. **Journal Of Clinical Pathology**, [s.l.], v. 66, n. 11, p.992-995, 25 jun. 2013. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2013-201511>.

APÊNDICE A - Resultados laboratoriais dos 20 voluntários utilizados para validação dos intervalos de referência dos parâmetros cujo intervalo de referência é independente do sexo.

Idade (anos)	Hemograma	Colesterol (mg/dL)	Glicose (mg/dL)	Amilase (U/L)	Albumina (g/dL)	BT (md/dL)	BD (mg/dL)	Ca (mg/dL)	K (mmol/L)	Lipase (U/L)	Mg (mg/dL)	Na (mmol/L)	P (mg/dL)	PT (g/dL)	Ureia (mg/dL)
18	Dentro IR	CT=192	82	48	4,0	0,4	0,1	9,8	3,8	128	1,8	134	4,2	7,9	33
19	Dentro IR	Dentro IR	78	70	3,9	0,3	0,1	9,4	3,9	206	2,1	138	4,4	7,2	28
20	Alterações	Dentro IR	92	39	4,8	1,7	0,3	10,5	3,7	101	2,2	137	4,0	7,9	25
22	Dentro IR	CT=202	92	57	4,0	1,5	0,2	9,4	4,1	442	2,1	135	4,0	7,0	22
24	Dentro IR	Dentro IR	89	81	4,5	0,6	0,2	10,1	4,1	75	2,4	140	4,0	7,7	32
28	Dentro IR	Dentro IR	86	34	4,3	0,3	0,1	10,2	4,2	166	2,3	137	4,0	7,2	43
29	Dentro IR	CT=192 LDL=140	89	49	4,3	0,6	0,1	9,6	4,1	120	2,0	136	3,7	7,3	36
30	Dentro IR	CT=238 LDL=184	98	58	4,6	0,7	0,2	9,7	4,0	285	2,1	140	4,5	7,7	38
32	Dentro IR	Dentro IR	94	73	4,2	0,5	0,1	10,1	4,2	119	2,2	138	2,7	7,3	29
34	Dentro IR	Dentro IR	85	43	4,4	0,9	0,2	10	3,8	132	2,0	137	3,6	7,4	33
35	Dentro IR	CT=197 LDL=138	99	78	4,3	0,1	0,1	9,6	4,5	235	2,2	139	4,0	7,5	36
37	Dentro IR	Dentro IR	81	72	4,3	1,0	0,2	9,6	4,0	151	2,2	137	4,6	7,6	36
38	Dentro IR	Dentro IR	102	63	4,5	0,5	0,1	10,3	3,7	157	2,2	136	3,3	7,8	28
41	Dentro IR	Dentro IR	93	46	4,0	1,2	0,2	9,5	4,1	185	2,4	138	3,8	7,5	25
42	Dentro IR	CT= 202 LDL=134	91	212	4,1	0,6	0,1	9,2	4,4	88	2,0	140	3,8	7,7	22

Continua

Continuação

Idade (anos)	Hemograma	Colesterol (mg/dL)	Glicose (mg/dL)	Amilase (U/L)	Albumina (g/dL)	BT (md/dL)	BD (mg/dL)	Ca (mg/dL)	K (mmol/L)	Lipase (U/L)	Mg (mg/dL)	Na (mmol/L)	P (mg/dL)	PT (g/dL)	Ureia (mg/dL)
48	Dentro IR	CT=234 LDL=139 HDL=29 TG=425	101	51	4,0	0,3	0,1	9,7	4,4	86	2,2	139	3,5	7,3	53
49	Dentro IR	Dentro IR	90	38	3,6	0,5	0,1	9,8	4,4	115	2,2	138	3,7	6,9	20
54	Dentro IR	CT=200 LDL=136	91	73	3,8	0,4	0,1	10,1	4,3	157	2,1	140	3,4	6,7	29
58	Dentro IR	CT=247 LDL=188	103	73	4,1	0,4	0,1	9,7	4,2	344	2,2	138	3,7	7,8	46
59	Dentro IR	CT=196 LDL=133 TG=297	100	45	4,0	1,5	0,3	10,1	4,1	151	2,3	139	2,4	6,8	31

BD: bilirrubina direta; BT: bilirrubina total; Ca: cálcio; CT: colesterol total; HDL: colesterol da lipoproteína de alta densidade; K: potássio; LDL: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; Mg: magnésio; Na: sódio; P: fósforo; PT: proteínas totais; TG: triglicérides; IR: intervalo de referência.

Fonte: Elaborada pela autora (2019).

APÊNDICE B - Resultados laboratoriais dos 20 voluntários utilizados para validação dos intervalos de referência dos parâmetros cujo intervalo de referência é dependente do sexo – SEXO FEMININO.

Idade (anos)	Hemograma	Colesterol (mg/dL)	Glicose (mg/dL)	FAL (U/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	Creatinina (mg/dL)	Fe (µg/dL)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	CK (U/L)	Ácido úrico (mg/dL)
24	Dentro IR	CT=227 LDL=136	87	52	16	23	0,74	144	19	217	228	3,7
24	Alterações	CT=222	91	58	24	31	0,83	96	20	153	459	4,2
22	Dentro IR	CT=202	92	66	14	13	0,7	120	23	126	50	4,2
30	Dentro IR	CT=238 LDL=184	98	79	12	15	0,8	91	18	142	42	3,7
34	Dentro IR	CT=220 LDL=136	110	48	14	16	0,84	116	30	152	97	2,1
34	Dentro IR	TG= 179	94	61	15	14	0,93	62	27	118	54	4,1
51	Dentro IR	CT=210	89	46	11	8	0,59	59	32	139	55	3
18	Dentro IR	CT=192	82	41	16	17	0,63	82	18	165	141	4,8
39	Dentro IR	CT=224 LDL=139	98	68	17	16	0,69	76	21	143	51	2,2
32	Dentro IR	CT=216 LDL=131	92	69	19	18	0,83	50	63	113	56	4,1
21	Alterações	Dentro IR	79	53	13	17	1,02	103	4	120	46	3,8
41	Dentro IR	Dentro IR	93	52	14	17	0,72	66	26	139	161	2,4
49	Dentro IR	Dentro IR	90	79	36	22	0,68	130	52	152	68	4,2
19	Dentro IR	Dentro IR	78	91	17	20	0,79	85	30	141	60	2,3
36	Dentro IR	Dentro IR	94	52	11	13	0,51	75	6	168	44	3,1

Continua

Continuação

Idade (anos)	Hemograma	Colesterol (mg/dL)	Glicose (mg/dL)	FAL (U/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	Creatinina (mg/dL)	Fe (µg/dL)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	CK (U/L)	Ácido úrico (mg/dL)
38	Dentro IR	Dentro IR	102	67	16	15	0,66	110	27	143	46	2,4
25	Dentro IR	Dentro IR	89	65	68	35	0,81	138	53	142	50	3,5
37	Dentro IR	Dentro IR	81	63	6	15	0,73	69	21	166	56	6,1
34	Dentro IR	Dentro IR	85	42	14	20	0,84	112	27	139	71	3,7
28	Dentro IR	Dentro IR	86	126	27	24	0,64	85	26	159	183	3,8

ALT: Alanina aminotransferase; AST: Aspartato aminotransferase; CK: creatina kinase; FAL: fosfatase alcalina; Fe: ferro; GGT: Gama glutamiltransferase; CT: colesterol total; HDL: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDH: lactato desidrogenase; LDL: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicédeos; IR: intervalo de referência.

Fonte: Elaborada pela autora (2019).

APÊNDICE C - Resultados laboratoriais dos 20 voluntários utilizados para validação dos intervalos de referência dos parâmetros cujo intervalo de referência é dependente do sexo – SEXO MASCULINO

Idade (anos)	Hemograma	Colesterol (mg/dL)	Glicose (mg/dL)	FAL (U/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	Creatinina (mg/dL)	Fe (µg/dL)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	CK (U/L)	Ácido úrico (mg/dL)
34	Alterações	Dentro IR	86	50	18	16	1,06	117	24	145	86	4,7
21	Dentro IR	Dentro IR	89	83	18	18	0,83	78	28	128	188	4,5
22	Dentro IR	Dentro IR	98	88	31	23	1,13	93	52	194	273	3,9
21	Alterações	Dentro IR	90	88	20	24	0,81	142	27	162	81	6,6
25	Dentro IR	Dentro IR	89	103	38	21	0,84	111	41	146	95	5,7
20	Alterações	Dentro IR	92	101	48	23	0,71	67	59	146	54	3,1
24	Dentro IR	Dentro IR	89	88	26	19	0,89	99	24	153	108	4,8
32	Dentro IR	Dentro IR	94	58	28	26	1,4	85	41	154	111	5,1
26	Dentro IR	Dentro IR	83	90	20	23	1,16	66	26	158	89	4,4
32	Alterações	Dentro IR	94	72	19	19	1,08	114	29	150	138	4,7
30	Dentro IR	CT=249 LDL=174	90	83	24	26	1,2	101	35	154	275	4,6
31	Dentro IR	LDL=139	98	62	28	22	0,83	114	48	152	330	4,5
29	Dentro IR	CT=192 LDL=140	89	104	14	15	1,11	97	25	164	141	5,4
35	Dentro IR	CT=197 LDL=138	99	59	19	15	1,03	56	31	145	193	4,8
58	Dentro IR	CT=247 LDL=188	103	80	25	18	1,06	76	106	159	132	5,7

Continua

Continuação

Idade (anos)	Hemograma	Colesterol (mg/dL)	Glicose (mg/dL)	FAL (U/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	Creatinina (mg/dL)	Fe (µg/dL)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	CK (U/L)	Ácido úrico (mg/dL)
54	Dentro IR	CT=200 LDL=136	91	82	34	26	1,03	93	47	173	194	7
59	Dentro IR	CT=196 LDL=133 TG=297	100	84	33	22	0,9	93	50	149	76	7,3
24	Alterações	Dentro IR	87	66	20	37	1,06	83	27	192	1577	5,7
48	Dentro IR	CT=234 LDL=139 HDL=29 TG=425	101	87	28	18	0,93	56	52	173	66	5,5
42	Dentro IR	CT= 202 LDL=134	91	93	19	18	1,21	91	33	146	56	6,4

ALT: Alanina aminotransferase; AST: Aspartato aminotransferase; CK: creatina kinase; FAL: fosfatase alcalina; Fe: ferro; GGT: Gama glutamiltransferase; CT: colesterol total; HDL: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDH: lactato desidrogenase; LDL: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicérides; IR: intervalo de referência.

Fonte: Elaborada pela autora (2019).

ANEXO – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Validação dos valores de referência dos exames bioquímicos realizados pela Unidade de Laboratório de Análises Clínicas do HU/UFSC

Pesquisador: Flávia Martinello

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 11414919.6.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.338.624

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa docente-departamental de Flávia Martinello, com participação de estudante de graduação.

Local de pesquisa: O local de pesquisa será a Unidade de Laboratório de Análises Clínicas (ULAC) do Hospital Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

Estão previstos 20 participantes, que fornecerão amostras de sangue para análise.

Os resultados dos testes serão estatisticamente avaliados pelas próprias pesquisadoras para garantir que representem um grupo homogêneo, ou seja, nenhum dos resultados poderá ser discrepante. Para testar possíveis resultados discrepantes (outliers), os métodos Reed / Dixon ou Tukey serão aplicados. Os outliers identificados serão eliminados e novos voluntários serão selecionados, de modo que 20 resultados de testes não tenham nenhum outlier. Os limites de referência do fabricante podem ser considerados válidos para aplicação na ULAC, se não mais do que dois dos 20 resultados dos sujeitos testados (ou 10% dos resultados do teste) estiverem fora dos limites originalmente relatados. Se três ou quatro resultados do teste estiverem fora desses limites, outras 20 amostras de referência devem ser obtidas, novamente livres de valores

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:** FLORIANÓPOLIS
Telefone: (48)3721-8094 **E-mail:** cep.proposico@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Formulário: 3.336.024

discrepantes. Se não mais que dois desses novos resultados estiverem fora dos limites de referência referenciados pelo fabricante, este último pode ser considerado aceitável para uso no laboratório. No entanto, se três ou mais ficarem fora dos limites (ou se cinco ou mais no conjunto original), o laboratório deve reexaminar os procedimentos analíticos utilizados, considerar as possíveis diferenças nas características biológicas das amostras das populações e considerar se o laboratório deve desenvolver seu próprio intervalo de referência de acordo com as diretrizes internacionais.

Critério de Inclusão: Serão considerados critérios de inclusão de participação no estudo os voluntários adultos com idade entre 18 e 50 anos, considerados saudáveis, e sem fatores de risco para doenças crônicas como obesidade e hipertensão.

Critério de Exclusão: Serão considerados critérios de exclusão de participação no estudo os voluntários que não concordarem em participar da pesquisa, que estiverem fazendo algum tratamento medicamentoso, que façam uso de álcool ou tabaco ou que tenham algum estado fisiopatológico específico, como estar gestando.

As pesquisadoras abordarão pessoas próximas aos seus convívios (amigos, familiares, colegas de trabalho/estudo) para serem voluntários na pesquisa. Serão abordadas pessoas que morem e/ou que desenvolvam atividades em torno da UFSC para que não haja custo extra de transporte para os voluntários ou para as pesquisadoras. Chegando à UFSC as próprias pesquisadoras encaminharão os voluntários ao local do estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O objetivo deste projeto é realizar a validação do valor de referência dos analitos bioquímicos da Unidade de Laboratório de Análises Clínicas (ULAC) do Hospital Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Neste projeto, compete ao participante, voluntário da pesquisa, a doação de uma amostra

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Retórica II, R. Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade CEP: 88.040-400
UF: SC Município: FLORIANÓPOLIS
Telefone: (48)3721-8094 E-mail: cnp.propes@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 3.336.524

de sangue para realização de testes bioquímicos. A amostra de sangue será coletada e analisada pelas pesquisadoras que têm experiência neste procedimento. Os possíveis riscos à integridade física do indivíduo são apenas relacionados à coleta de sangue, como dor no local da punção e formação de hematoma. Além disso, pode causar aborrecimento pelo tempo exigido para responder o questionário.

Benefícios: A legislação brasileira não permite que o indivíduo tenha qualquer compensação pela participação na pesquisa. Mas caso algum prejuízo extraordinário associado à pesquisa venha a ocorrer, o indivíduo será ressarcido. O benefício em participar é que, se desejar, receberá os resultados dos testes laboratoriais. Além disso, estará contribuindo para a garantia da qualidade do serviço prestado pela ULAC, auxiliando na conduta médica para um diagnóstico fidedigno e conseqüentemente a segurança do paciente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentários adicionais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto assinada pela pesquisadora responsável e pela chefe do departamento de análises clínicas da UFSC.

Declaração da gerente de ensino e pesquisa do HU-UFSC.

O cronograma informa que a coleta de dados ocorrerá entre 31/05/2019 e 26/02/2021

O orçamento informa despesas de R\$ 110,00 com financiamento próprio.

O TCLE está bem redigido, é claro quanto aos objetivos, procedimentos e riscos, e contempla essencialmente todas as exigências da res. 466/12.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

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.propexa@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Contribuição do Parecer: 3.336.524

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1328023.pdf	02/05/2019 17:38:56		Aceito
Outros	CartaComitedeEtica.pdf	02/05/2019 17:37:57	Flávia Martinello	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_2.pdf	02/05/2019 17:37:20	Flávia Martinello	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	03/04/2019 19:14:14	Flávia Martinello	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	03/04/2019 18:47:40	Flávia Martinello	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	HU.pdf	03/04/2019 17:59:24	Flávia Martinello	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	03/04/2019 12:52:36	Flávia Martinello	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANÓPOLIS, 21 de Maio de 2019

Assinado por:
Maria Luiza Bazzo
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Rectoria II, R. Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade CEP: 88.040-400
UF: SC Município: FLORIANÓPOLIS
Telefone: (48)3721-8094 E-mail: cep.propex@contato.ufsc.br