

Valores de referência para exames laboratoriais de colesterol, hemoglobina glicosilada e creatinina da população adulta brasileira

Reference values for laboratory tests of cholesterol, glycosylated hemoglobin and creatinine of the Brazilian adult population

Célia Landmann Szwarcwald^I , Deborah Carvalho Malta^{II} , Cimar Azeredo Pereira^{III}, André William Figueiredo^{III}, Wanessa da Silva de Almeida^I , Isís Eloah Machado^{IV} , Nydia Strachman Bacal^V , Alanna Gomes da Silva^{IV} , Jarbas Barbosa da Silva Júnior^{VI} , Luiz Gastão Rosenfeld^{V*}

RESUMO: *Introdução:* Este artigo teve o objetivo de estimar valores de referência de exames laboratoriais de colesterol, hemoglobina glicosilada e creatinina para a população adulta brasileira. *Métodos:* Estudo descritivo realizado com os dados laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS). Foram coletadas amostras de sangue e urina em subamostra da PNS constituída de 8.952 indivíduos de 18 anos ou mais. Para determinar os valores de referência, aplicaram-se critérios de exclusão, como a presença de doenças prévias e dos *outliers*, definidos pelos valores fora do intervalo estimado pela média $\pm 1,96 \times$ desvio padrão. Posteriormente, foram calculados os valores de referência segundo sexo, faixa etária e raça/cor. *Resultados:* Observaram-se diferenças nos valores de referência de acordo com o sexo. O colesterol total, a lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL-c) e a lipoproteína de alta densidade colesterol (HDL-c) apresentaram valores mais elevados entre as mulheres. A hemoglobina glicosilada alcançou valores semelhantes segundo sexo, e a creatinina foi mais elevada entre os homens. Os valores médios de referência foram mais altos na população idosa, de 60 anos ou mais. A média e os limites inferiores e superiores do colesterol total e frações dos indivíduos não brancos foram ligeiramente mais baixos. Não houve diferença segundo raça/cor para hemoglobina glicosilada nem para creatinina. *Conclusão:* O estabelecimento de parâmetros nacionais de referência de exames laboratoriais, adaptados às características sociodemográficas e geográficas, fornece subsídios relevantes para a avaliação do diagnóstico e tratamento de doenças crônicas no Brasil.

Palavras-chave: Valores de referência. Colesterol. Hemoglobina glicada. Creatinina. Inquéritos epidemiológicos.

^IInstituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

^{II}Departamento de Enfermagem Materno Infantil e Saúde Pública, Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte (MG), Brasil.

^{III}Diretoria de Pesquisas, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

^{IV}Programa de Pós-graduação da Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte (MG), Brasil.

^VCentro de Hematologia de São Paulo, Hospital Israelita Albert Einstein – São Paulo (SP), Brasil.

^{VI}Organização Pan-Americana da Saúde – Washington, D.C., Estados Unidos.

*in memoriam.

Autor correspondente: Deborah Carvalho Malta, Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem, Departamento de Enfermagem Materno Infantil e Saúde Pública, Avenida Professor Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, CEP: 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil. E-mail: dcmalta@uol.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar – **Fonte de financiamento:** Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde (TED 147).

ABSTRACT: Introduction: This article aims to estimate reference values for laboratory tests of cholesterol, glycosylated hemoglobin and creatinine for the Brazilian adult population. **Methods:** A descriptive study carried out with laboratory data from the National Health Survey (*Pesquisa Nacional de Saúde* – PNS). Samples of blood and urine were collected in a PNS subsample of 8,952 individuals aged 18 years old or older. To determine the reference values, exclusion criteria were applied: presence of previous diseases and outliers, defined by values outside the range estimated by the mean \pm $1.96 \times$ standard deviation. Subsequently, reference values were calculated according to gender, age group and race/skin color. **Results:** Differences in reference values according to gender were observed. Women had higher values of total cholesterol, LDL-c and HDL-c. Glycosylated hemoglobin showed similar values in relation to gender, and creatinine was higher among men. The mean reference values were higher in the elderly population, aged 60 years old or older. The mean, lower and upper limits of total cholesterol and fractions of non-white people were slightly lower. There was no difference according to race/skin color for glycosylated hemoglobin and creatinine. **Conclusion:** The establishment of national reference parameters for laboratory tests, adapted to the sociodemographic and geographic characteristics, provides relevant information for evaluation of diagnosis and treatment of chronic diseases in Brazil. **Keywords:** Reference values. Cholesterol. Glycated hemoglobin A. Creatinine. Health surveys.

INTRODUÇÃO

Os exames laboratoriais são importantes na prática clínica e promovem melhores evidências e critérios para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento de doenças^{1,2}.

Um dos elementos mais importantes de um exame laboratorial é o valor de referência, por auxiliar os profissionais de saúde a interpretar os resultados³, entretanto as pesquisas que originam os valores de referência raramente são especificadas pelos laboratórios⁴⁻⁷. Além disso, tipicamente, adotam os valores fornecidos pelos fabricantes dos testes e não verificam a aplicabilidade para os seus clientes³.

Ao estabelecer intervalos de referência para qualquer parâmetro, algumas características devem ser consideradas: idade, sexo, raça, fatores ambientais, estado nutricional, grau de atividade física, período de ciclo menstrual, uso de medicamentos e existência de doença crônica⁸, levando em conta, por outro lado, as variações na coleta de amostras, no manuseio e no erro de medição laboratorial⁹.

Para estimar os valores de referência, são feitos estudos com base em uma amostra aleatória de indivíduos de determinada população, por meio de modelagem estatística⁴, sendo utilizados com frequência estudos transversais ou longitudinais. Tais estudos são realizados, predominantemente, em países desenvolvidos e seus valores são usados como padrão de referência global^{1,10-12}. O estudo Canadian Health Measures Survey², por exemplo, coletou mais de 40 biomarcadores em crianças, adultos e idosos no Canadá e tornou-se referência de exames bioquímicos para as populações canadense e mundial, contudo esses estudos podem não corresponder à realidade de outros países, em decorrência das distintas características populacionais.

Determinar os valores de referência de exames laboratoriais constitui um grande desafio, pois exige metodologia adequada, que inclui uma amostra representativa da população e cuidados na

coleta, no processamento, no transporte e nas análises bioquímica e estatística¹. Por isso, a estimativa de parâmetros específicos para cada população ainda não é realizada na maioria dos países^{13,14}.

No Brasil, ainda são empregados os valores de referência de outros países, o que pode ocasionar interpretações nem sempre fidedignas dos exames, visto que a população brasileira se caracteriza pela miscigenação de uma diversidade de raças, etnias, povos, segmentos sociais e econômicos. Torna-se, assim, muito importante a obtenção de valores próprios de referência. Com a realização da pesquisa de exames laboratoriais em uma subamostra de indivíduos adultos entrevistados anteriormente, na Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), nos anos de 2014 e 2015, foi possível obter os primeiros valores nacionais de referência da população adulta brasileira.

O objetivo deste estudo consistiu em descrever valores de referência para exames laboratoriais de colesterol, hemoglobina glicosilada e creatinina da população adulta brasileira com base nos resultados da PNS.

MÉTODOS

Tratou-se de estudo descritivo utilizando dados dos exames laboratoriais da PNS entre os anos de 2014 e 2015. A PNS é uma pesquisa de base domiciliar, de âmbito nacional, que usa amostras probabilísticas em três estágios. As unidades primárias de amostragem (UPAs) foram os setores censitários (ou conjunto de setores). Em cada UPA, selecionaram-se aleatoriamente de 10 a 14 domicílios, e, em cada domicílio, foi escolhido um morador de idade igual ou maior que 18 anos. A PNS foi realizada em 69.954 domicílios e foram entrevistados 60.202 indivíduos adultos, selecionados em cada domicílio com equiprobabilidade¹⁵.

A seleção da subamostra para a coleta de material biológico ocorreu em 25% dos setores censitários, escolhidos com probabilidade proporcional ao tamanho, sendo este medido pelo inverso da distância mínima entre um município de pequeno porte e um município de grande porte populacional, obedecendo à estratificação da amostra da PNS. Supondo-se a taxa de não resposta de 20%, o número esperado de indivíduos com dados laboratoriais era de aproximadamente 12 mil, entretanto os exames laboratoriais deram-se em uma amostra de 8.952 indivíduos, com perda maior do que a esperada. Entre as limitações, destacam-se: a dificuldade de localização do endereço pelo laboratório contratado; a recusa do morador selecionado em realizar a coleta de material biológico; o longo tempo decorrido entre a aplicação do questionário e a visita do agente do laboratório; as dificuldades operacionais de transporte do material biológico, além da natureza desse levantamento, que requer mais do que informações referidas pelo participante e, reconhecidamente, tem grande taxa de recusas¹⁶.

Tendo em vista que as taxas de não resposta foram distintas segundo os estratos da PNS, foi necessário utilizar procedimento de pós-estratificação com base na amostra total da PNS. Estimaram-se pesos de pós-estratificação conforme sexo, idade, grau de instrução, raça/cor e macrorregião geográfica, com base nos dados dos moradores selecionados para as entrevistas individuais na etapa inicial da PNS. Apesar das perdas, a subamostra de mais de oito mil pessoas permitiu encontrar, pela primeira vez no Brasil, valores de referência para vários marcadores biológicos.

Os participantes da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), receberam explicações sobre a coleta de sangue periférico e urina e foram orientados sobre a forma de recebimento do laudo contendo os resultados dos exames. As coletas foram realizadas a qualquer hora do dia, sendo utilizados tubos com ácido etilendiamino tetra-acético (EDTA) e tubos com soro gel. Avaliaram-se amostras por meio do analisador automático de células. Os detalhes completos do procedimento de coleta para os exames estão disponíveis no manual de procedimentos de coleta e envio de amostras¹⁷.

O colesterol total, a lipoproteína de baixa densidade (LDL) e a lipoproteína de alta densidade (HDL) foram coletados em tubo gel. Aguardaram-se 30 minutos para a retração do coágulo e, posteriormente, foi realizada a centrifugação. A amostra foi encaminhada sob refrigeração de 2 a 8°C, com controle da temperatura nas diversas etapas. Esses parâmetros foram dosados por método enzimático/colorimétrico automatizado. A hemoglobina glicosilada foi coletada em tubo com EDTA e dosada por cromatografia líquida de alta performance por troca iônica (HPLC). A creatinina, por sua vez, foi coletada em tubo gel e foi dosada pelo método de Jaffé sem desproteinização.

Para determinar os valores de referência, excluíram-se inicialmente os indivíduos que não tiveram informação de resultado do exame, aqueles com diagnóstico referido de certas doenças e mulheres grávidas, uma vez que os resultados dos exames laboratoriais dessas pessoas poderiam afetar os valores nacionais de referência. Considerando as questões da PNS sobre situação de gravidez e relativas ao diagnóstico de doenças crônicas não transmissíveis, citadas entre parênteses, os critérios de exclusão aplicados foram:

- Colesterol total, LDL-c e HDL-c: exclusão de quem aponta gravidez (P005), doença cardíaca (Q063), diabetes (Q030), acidente vascular cerebral (Q068), e taxa de filtração glomerular (TFG) estimada $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (1.521 casos para o colesterol total, 1.538 casos para HDL-c e 1.520 casos para LDL-c);
- Hemoglobina glicosilada: exclusão de quem indica diabetes (Q030), acidente vascular cerebral (Q068) e TFG estimada $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (1.191 casos);
- Creatinina: exclusão de quem menciona insuficiência renal (Q124) e TFG estimada $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (665 casos).

Após a exclusão dos casos, a base de população sem diagnóstico prévio de certas doenças foi estratificada segundo sexo (masculino e feminino), faixa etária (18 a 59 anos e 60 anos ou mais) e raça/cor (pretos, pardos e brancos). Para cada estrato, foram calculados a média, o desvio padrão (DP), os valores mínimos e máximos e a curva de distribuição. Os dados de cada estrato passaram, então, pelo processo de retirada de *outliers*, definidos como os valores acima ou abaixo do intervalo [média \pm 1,96 DP].

Após a exclusão dos *outliers*, foi obtida uma base de dados da população sem diagnóstico prévio de certas doenças, estratificada por sexo, faixa de idade e raça/cor, permitindo estimar os valores de referência (valor médio da distribuição estratificada) e os limites inferiores (média - 1,96 DP) e superiores (média + 1,96DP) segundo sexo, faixa de idade e raça/cor. As análises foram realizadas no *software* Statistical Analysis System (SAS).

RESULTADOS

Foram calculados os valores de referência para os seguintes exames bioquímicos: colesterol total, HDL-c, LDL-c, hemoglobina glicosilada e creatinina. No exemplo da Figura 1, podemos observar o comportamento da distribuição do colesterol total com a normalização dos valores segundo sexo. Após exclusão de mulheres grávidas, indivíduos com doença cardíaca, diabetes ou acidente vascular cerebral (AVC) e aqueles com TFG estimada menor que 60 mL/min/1,73 m², a média de colesterol total para o sexo masculino foi de 181,6 mg/dL (Figura 1A), e para o sexo feminino, de 187,0 mg/dL (Figura 1C). Com a exclusão dos *outliers*, têm-se o achatamento da curva e a modificação dos valores: médias de 178,8 mg/dL para o sexo masculino (Figura 1B) e de 184,2 mg/dL para o sexo feminino (Figura 1D).

Na Tabela 1, estão os valores de referência de marcadores bioquímicos para a população segundo o sexo. As mulheres apresentaram valores médios superiores aos homens no que tange ao colesterol total, HDL-c e LDL-c. Os valores obtidos para hemoglobina glicosilada foram semelhantes, contudo para a creatinina os valores foram mais elevados para o sexo masculino, com limite inferior (LI) de 0,7 mg/dL e limite superior (LS) de 1,2 mg/dL (média 1,0 mg/dL) do que para o feminino, que demonstrou LI de 0,5 mg/dL e LS de 1,0 mg/dL (média 0,8 mg/dL).

A Tabela 2 mostra os valores de referência para o sexo masculino segundo faixa etária. No que tange ao colesterol total, o LI e o LS para os indivíduos de 18 a 59 anos foram 112,5 e 241,4 mg/dL, respectivamente (média 176,9 mg/dL), e para aqueles com 60 anos ou mais, os valores aumentaram para 131,2 e 246,8 mg/dL (média 189,0 mg/dL). Quanto ao HDL-c, os limites e valores médios para os grupos etários foram semelhantes. Em relação ao LDL-c, os idosos tiveram valores mais elevados, com limites de LDL-c de 62,1 mg/dL e 156,0 mg/dL (média 109,1 mg/dL). Para a hemoglobina glicosilada, os LI e LS e valores médios apresentaram valores próximos entre as faixas etárias, porém pouco mais elevados entre os idosos (média de 5,3% para indivíduos de 18 a 59 anos e de 5,5% para indivíduos de 60 anos ou mais). Para a creatinina, os valores foram semelhantes; o valor médio foi 1,0 mg/dL para ambos os grupos etários analisados, com limites de 0,7 e 1,2 mg/dL para os indivíduos de 18 a 59 anos, e entre os idosos, limites de 0,7 e 1,3 mg/dL.

Na Tabela 3, há os valores de referência dos marcadores bioquímicos para o sexo feminino, segundo faixa etária. Praticamente todos os exames apontaram limites e valores médios mais elevados para o grupo etário de 60 anos ou mais. Para o colesterol total, a população do sexo feminino de 18 a 59 anos alcançou média de 180,3 e de 202,4 mg/dL entre as idosas. O HDL-c mostrou valores semelhantes, independentemente da faixa etária. O LDL-c apresentou média de 100,7 mg/dL (LI = 53,3 mg/dL e LS = 148,1 mg/dL) entre as mulheres de 18 a 59 anos, e no grupo de 60 anos ou mais, a média foi de 114,9 mg/dL (LI = 66,4 mg/dL e LS = 163,3 mg/dL). A hemoglobina glicosilada exibiu valores semelhantes aos encontrados na população masculina. A creatinina foi menor entre as mulheres, com média de 0,7 mg/dL para o grupo de 18 a 59 anos e de 0,8 mg/dL para o grupo de 60 anos ou mais.

Para ambos os sexos, os valores médios da maior parte dos exames aumentaram no grupo etário de 60 anos ou mais. Para o colesterol total, HDL-c e LDL-c, os valores médios

e os limites estimados para a população feminina foram maiores do que os encontrados para a população masculina.

Quanto à raça/cor, podemos observar que os valores médios e os LI do colesterol total, LDL-c e HDL-c são mais elevados entre as mulheres. Os indivíduos de cor parda de ambos os sexos apresentaram os menores valores de referência para a maioria dos exames realizados.

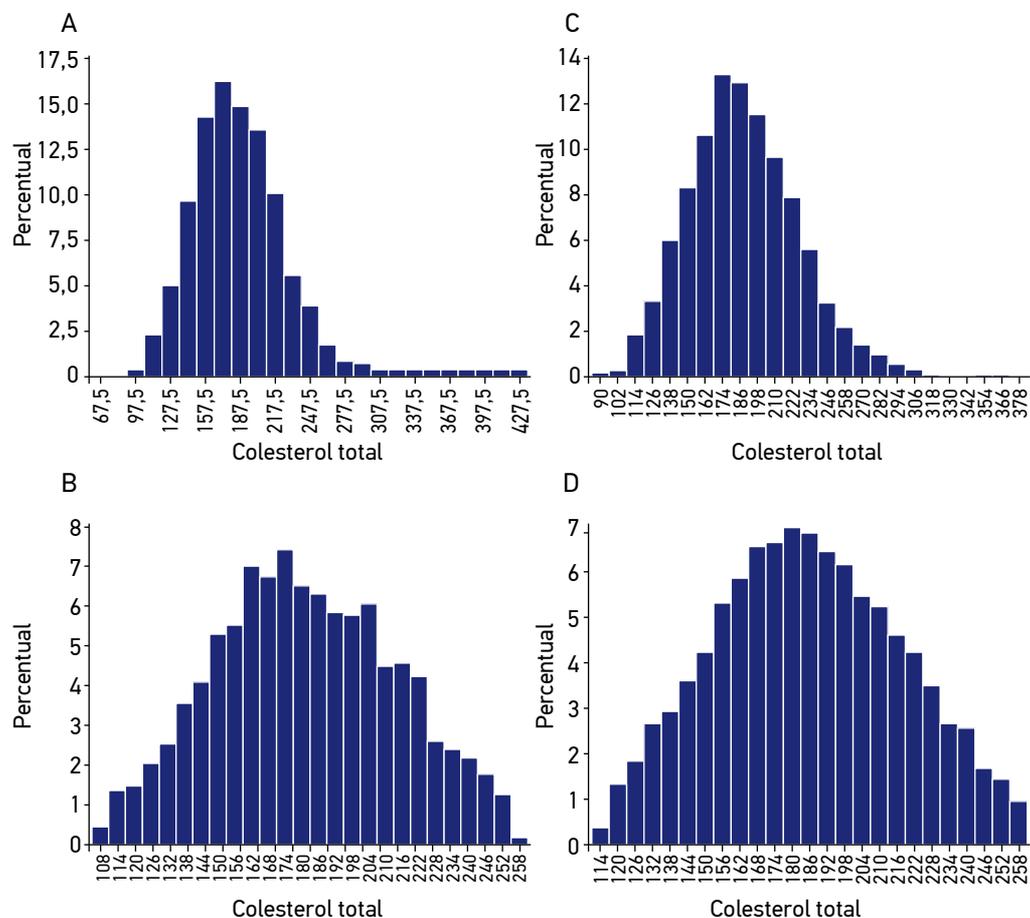


Figura 1. Exemplificação da metodologia de cálculo dos valores de referência para colesterol total: (A) após exclusão de doença cardíaca, diabetes e acidente vascular cerebral (AVC) e as pessoas com taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 / sexo masculino: média = 181,6 mg/dL, desvio padrão (DP) = 38,5 mg/dL; mínimo = 68 mg/dL; máximo = 433 mg/dL; total de observações = 3.607; (B) após exclusão de *outliers* (média \pm 1,96 DP) / sexo masculino: média = 178,8 mg/dL, desvio padrão (DP) = 32,8 mg/dL; mínimo = 107 mg/dL; máximo = 257 mg/dL; total de observações = 3.468; (C) após exclusão de gravidez, doença cardíaca, diabetes e AVC e pessoas com TFG < 60 / sexo feminino: média = 187,0 mg/dL, desvio padrão (DP) = 37,1 mg/dL; mínimo = 84 mg/dL; máximo = 379 mg/dL; total de observações = 3.825; (D) após a primeira exclusão de *outliers* (média \pm 1,96 DP) / sexo feminino: média = 184,2 mg/dL, desvio padrão (DP) = 32,3 mg/dL; mínimo = 115 mg/dL; máximo = 259 mg/dL; total de observações = 3.658.

Tabela 1. Valores de referência de marcadores bioquímicos segundo sexo, Brasil, Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), 2014–2015.

Exames	Sexo	Média	LI	LS	Mín.	Máx.	DP	Amostra
Colesterol total (mg/dL)	Masculino	178,8	114,5	243,0	107,0	257,0	32,8	3.468
	Feminino	184,2	121,0	247,5	115,0	259,0	32,3	3.658
HDL colesterol (mg/dL)	Masculino	42,0	23,0	61,0	20,0	66,0	9,7	3.430
	Feminino	48,8	27,4	70,3	24,0	76,0	10,9	3.659
LDL colesterol (mg/dL)	Masculino	100,8	51,0	150,5	46,0	159,0	25,4	3.460
	Feminino	103,3	54,7	151,8	49,0	163,0	24,8	3.639
Hemoglobina glicosilada (%)	Masculino	5,3	4,5	6,1	4,1	6,7	0,4	3.667
	Feminino	5,3	4,4	6,2	4,1	6,7	0,4	3.922
Creatinina (mg/dL)	Masculino	1,0	0,7	1,2	0,7	1,3	0,1	3.805
	Feminino	0,8	0,5	1,0	0,5	1,0	0,1	4.146

LI: limite inferior (intervalo de confiança de 2,5% — IC2,5% unilateral à esquerda); LS: limite superior (IC2,5% unilateral à direita); Mín.: valor mínimo; Máx.: valor máximo; DP: desvio padrão; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade.

Tabela 2. Valores de referência de marcadores bioquímicos segundo grupo etário e sexo masculino, Brasil, Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), 2014–2015.

Exames	Sexo masculino							
	Grupo etário	Média	LI	LS	Mín.	Máx.	DP	Amostra
Colesterol total (mg/dL)	18 a 59 anos	176,9	112,5	241,4	104,0	256,0	32,9	2.887
	60 anos ou mais	189,0	131,2	246,8	123,0	254,0	29,5	572
HDL colesterol (mg/dL)	18 a 59 anos	42,1	23,1	61,0	20,0	66,0	9,7	2.851
	60 anos ou mais	41,4	22,7	60,1	20,0	65,0	9,6	575
LDL colesterol (mg/dL)	18 a 59 anos	99,2	49,7	148,8	45,0	158,0	25,3	2.879
	60 anos ou mais	109,1	62,1	156,0	55,0	165,0	23,9	575
Hemoglobina glicosilada (%)	18 a 59 anos	5,3	4,5	6,1	4,2	6,5	0,4	3.011
	60 anos ou mais	5,5	4,6	6,5	4,0	7,2	0,5	657
Creatinina (mg/dL)	18 a 59 anos	1,0	0,7	1,2	0,7	1,2	0,1	3.001
	60 anos ou mais	1,0	0,7	1,3	0,6	1,4	0,2	752

LI: limite inferior (intervalo de confiança de 2,5% — IC2,5% unilateral à esquerda); LS: limite superior (IC2,5% unilateral à direita); Mín.: valor mínimo; Máx.: valor máximo; DP: desvio padrão; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade.

A média de colesterol total dos indivíduos brancos do sexo masculino foi de 180,3 mg/dL (LI = 114,2 mg/dL e LS = 246,4 mg/dL), enquanto a média dos indivíduos pretos foi de 179,3 mg/dL (LI = 120,3 mg/dL e LS = 238,2 mg/dL) e dos pardos de 177,5 mg/dL (LI = 113,2 mg/dL e LS = 241,8 mg/dL). Para o sexo feminino, o colesterol total também apresentou diferença segundo raça/cor. O HDL-c entre indivíduos de raça/cor preta obteve média de 42,7 mg/dL para a população masculina, enquanto pretos e pardos mostraram valores menores. Para o LDL-c do sexo masculino, tivemos um gradiente de decréscimo entre brancos (102,4 mg/dL), pretos (102,0 mg/dL) e pardos (99,3 mg/dL), respectivamente, com limites variando de 49,8 a 153,0 mg/dL. Entretanto, para o sexo feminino, a raça/cor preta foi a que mostrou o menor valor médio para o LDL-c (branca: 104,3 mg/dL; preta: 100,7 mg/dL; parda: 102,6 mg/dL), com limites variando de 53,3 a 153,0 mg/dL. Para a hemoglobina glicosilada, os intervalos de referência não indicaram diferenças segundo sexo e raça/cor. A creatinina, apesar de menor entre as mulheres, também não mostrou diferenças por raça/cor (Tabela 4).

DISCUSSÃO

No presente estudo, foram calculados valores nacionais de referência de exames bioquímicos segundo sexo, idade e raça/cor para colesterol total e frações, hemoglobina glicosilada e creatinina. As diretrizes utilizadas incluem intervalos de referência que abrangem 95% da população sem relato de diagnóstico anterior de certas doenças, tais como diabetes, AVC ou insuficiência renal.

Tabela 3. Valores de referência de marcadores bioquímicos segundo grupo etário e sexo feminino, Brasil, Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), 2014–2015.

Exames	Sexo feminino							
	Grupo etário	Média	LI	LS	Mín	Máx	DP	Amostra
Colesterol total (mg/dL)	18 a 59 anos	180,3	119,2	241,5	113,0	254,0	31,2	3.005
	60 anos ou mais	202,4	142,5	262,3	133,0	274,0	30,6	638
HDL colesterol (mg/dL)	18 a 59 anos	48,8	27,3	70,4	24,0	76,0	11,0	3.025
	60 anos ou mais	49,1	27,6	70,6	24,0	78,0	11,0	640
LDL colesterol (mg/dL)	18 a 59 anos	100,7	53,3	148,1	47,0	159,0	24,2	3.002
	60 anos ou mais	114,9	66,4	163,3	58,0	174,0	24,7	638
Hemoglobina glicosilada (%)	18 a 59 anos	5,2	4,4	6,1	4,0	6,6	0,4	3.219
	60 anos ou mais	5,6	4,7	6,5	4,3	6,9	0,4	703
Creatinina (mg/dL)	18 a 59 anos	0,7	0,5	1,0	0,5	1,0	0,1	3.294
	60 anos ou mais	0,8	0,5	1,1	0,5	1,2	0,1	907

LI: limite inferior (intervalo de confiança de 2,5% — IC2,5% unilateral à esquerda); LS: limite superior (IC2,5% unilateral à direita); Mín.: valor mínimo; Máx.: valor máximo; DP: desvio padrão; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade.

Os resultados mostraram diferenças por sexo, com as mulheres apresentando valores superiores aos homens no que tange ao colesterol total e HDL-c, relacionados provavelmente aos fatores hormonais e à menopausa em função da redução dos estrogênios^{18,19}. Quanto ao LDL-c, os valores médios foram semelhantes. Esse resultado chama a atenção, uma vez que o LDL-c tem sido considerado o principal marcador e preditor de risco cardíaco, devendo ser monitorado²⁰.

Inquérito realizado na população geral do Canadá, o Canadian Health Measures Survey², encontrou em 2015 valores de referência do HDL-c de 31 a 70 mg/dL, mediana de 46 mg/dL entre homens de 15 a 79 anos e, em mulheres, valores de 35 a 89 mg/dL (mediana de 58 mg/dL).

No que diz respeito ao LDL-c, estudo realizado no Canadá² mostrou limites de referência para a faixa etária de 25 a 49 anos de 62 e 189 mg/dL (mediana de 124 mg/dL) para os homens e de 50 a 178 mg/dL (mediana de 104 mg/dL) para as mulheres. Para a faixa etária entre 50 e 79 anos, os valores de LDL-c foram iguais para homens e mulheres, 73 a 189 mg/dL (mediana de 127 mg/dL). No Brasil, apesar de os valores de referência para o LDL-c terem sido estimados para faixas etárias distintas das usadas no estudo do Canadá², os valores de

Tabela 4. Valores de referências de marcadores bioquímicos, segundo raça/cor e sexo, Brasil, PNS, 2014-2015.

Exames	Raça/ Cor	Masculino					Feminino				
		Média	LI	LS	DP	Amostra	Média	LI	LS	DP	Amostra
Colesterol Total (mg/dL)	Branca	180,3	114,2	246,4	33,7	1.615	186,2	121,3	251,1	33,1	1.738
	Preta	179,3	120,3	238,2	30,1	325	185,4	130,9	239,9	27,8	329
	Parda	177,5	113,2	241,8	32,8	1.506	182,6	119,6	245,6	32,2	1.544
HDL Colesterol (mg/dL)	Branca	41,8	23,0	60,6	9,6	1.583	49,9	27,7	72,1	11,3	1.719
	Preta	42,7	21,8	63,7	10,7	327	49,5	28,8	70,1	10,5	337
	Parda	41,8	23,4	60,2	9,4	1.480	47,5	27,2	67,9	10,4	1.551
LDL Colesterol (mg/dL)	Branca	102,4	51,7	153,0	25,9	1.595	104,3	55,6	153,0	24,8	1.713
	Preta	102,0	54,8	149,2	24,1	326	100,7	55,9	145,4	22,8	332
	Parda	99,3	49,8	148,7	25,2	1.510	102,6	53,3	151,9	25,2	1.551
Hemoglobina glicosilada (%)	Branca	5,3	4,5	6,1	0,4	1.707	5,3	4,5	6,1	0,4	1.837
	Preta	5,4	4,7	6,2	0,4	332	5,4	4,4	6,5	0,5	355
	Parda	5,3	4,5	6,1	0,4	1.577	5,3	4,4	6,2	0,5	1.667
Creatinina (mg/dL)	Branca	1,0	0,7	1,2	0,1	1.759	0,8	0,5	1,0	0,1	1.993
	Preta	1,0	0,7	1,3	0,2	357	0,8	0,5	1,1	0,1	406
	Parda	1,0	0,7	1,2	0,1	1.619	0,8	0,5	1,0	0,1	1.727

LI: limite inferior (intervalo de confiança de 2,5% — IC2,5% unilateral à esquerda); LS: limite superior (IC2,5% unilateral à direita); DP: desvio padrão; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade.

referência para o total da população foram inferiores e seguiram a mesma tendência de aumento nos grupos etários mais idosos.

Os valores apresentados neste artigo reforçam a necessidade de mais estudos a respeito dos alvos terapêuticos, especialmente para indivíduos com risco cardiovascular. De acordo com a Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose²¹, os indivíduos devem manter o nível de LDL-c < 130 mg/dL para serem considerados de baixo risco cardiovascular. Pelos valores de referência aqui encontrados, com limites críticos superiores de aproximadamente 150 mg/dL, 13% da população seria elegível ao uso de estatinas pelas diretrizes atuais, apesar de estarem dentro do intervalo de referência.

O *Guideline* da American College of Cardiology / American Heart Association (ACC / AHA)²², na sua atualização, não adota alvos terapêuticos, e sim calculadoras de risco, para estimar o risco de alguma complicação cardiovascular em 10 anos. Portanto, sugere-se que esses resultados sejam avaliados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, para uma discussão mais aprofundada sobre os protocolos de risco e de tratamento medicamentoso.

A hemoglobina glicosilada é um importante marcador de diabetes e pré-diabetes²³. Com base nos dados da PNS, não foram encontradas diferenças por sexo nem por raça / cor para a população brasileira.

No Canadá², os valores de creatinina para homens com idade entre 16 e 79 anos foram de 0,7 e 1,2 mg/dL, com mediana de 0,9 mg/dL, e para as mulheres, de 0,6 a 1,0 mg/dL, com mediana 0,7 mg/dL. No Brasil, os valores foram semelhantes aos encontrados no Canadá, pouco mais elevados para os homens do que para as mulheres, o que pode ocorrer por causa da maior massa muscular dos homens.

O estudo atual também apontou que a creatinina tem valores de referência similares por raça / cor, diferindo dos achados em estudos realizados nos Estados Unidos, que propuseram mudanças na fórmula de cálculo da estimativa da TFG pela Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)^{24,25} entre indivíduos afrodescendentes. Assim como outras pesquisas brasileiras²⁶ que fizeram estudos transversais da população sobre níveis séricos de creatinina, os achados do presente estudo mostram que não se justifica usar fórmulas diferentes para estimativa de cálculo da TFG segundo raça / cor. Nesse sentido, outros estudos são necessários, especialmente comparando a creatinina, considerando as especificidades entre as diferentes categorias de raça / cor e entre pessoas que já tenham acometimento da função renal.

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 idosos¹⁸. Os marcadores lipídicos (colesterol total, LDL-c e HDL-c) mostraram valores médios de referência superiores entre os idosos, podendo estar refletindo os estilos de vida adotados, como dieta, sedentarismo e obesidade¹. Marcadores renais como a creatinina podem aumentar com a idade, pelo envelhecimento fisiológico dos rins, e ser decorrentes de doenças, tais como diabetes *mellitus* e hipertensão arterial²⁷.

Entre as limitações do presente trabalho, cita-se que, apesar da exclusão de indivíduos diagnosticados previamente com certas doenças, a população elegível para o estudo não pode ser considerada como saudável, uma vez que podem ter sido incluídas pessoas doentes sem diagnóstico prévio, além de obesos ou usuários de drogas, o que pode afetar os valores de referência. No entanto,

este estudo, pioneiro na iniciativa de cálculo dos valores de referência por meio das informações de inquérito populacional de saúde, contribuirá para uma discussão mais ampla sobre o uso de marcadores bioquímicos estimados nacionalmente, para monitoramento de certos agravos de saúde.

CONCLUSÃO

A PNS possibilitou realizar o primeiro estudo nacional que estabelece os parâmetros de referência de exames laboratoriais adaptados às características étnicas, socioculturais, ambientais, genéticas e, portanto, mais adequados à população do Brasil. Nesse sentido, adotar padrões de referência do próprio país representa uma importante medida na prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. 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; 2016. 1225 p.
2. Adeli K, Higgins V, Nieuwesteeg M, Raizman JE, Chen Y, Wong SL, et al. Biochemical marker reference values across pediatric, adult, and geriatric ages: establishment of robust pediatric and adult reference intervals on the basis of the Canadian Health Measures Survey. *Clin Chem* 2015; 61(8): 1049-62. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.240515>
3. Horowitz GL. Reference intervals: practical aspects. *EJIFCC* 2008; 19(2): 95-105.
4. Tsang CW, Lazarus R, Smith W, Mitchell P, Koutts J, Burnett L. Hematological indices in an older population sample: derivation of healthy reference values. *Clin Chem* 1998; 44(1): 96-101.
5. Bain BJ. Blood cells: a practical guide. 6ª ed. Oxford: Wiley Blackwell; 2015.
6. Lewis MS. Reference ranges and normal values. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I, editores. *Dacie and Lewis Practical Haematology*. 10ª ed. Filadélfia: Churchill Livingstone; 2006. p. 11-24.
7. Giorno R, Clifford JH, Beverly S, Rossing RG. Hematology reference values. Analysis by different statistical technics and variations with age and sex. *Am J Clin Pathol* 1980; 74(6): 765-70. <https://doi.org/10.1093/ajcp/74.6.765>
8. Almeida AS, Faleiros ACG, Teixeira DNS, Cota UA, Chica JEL. Valores de referência de parâmetros bioquímicos no sangue de duas linhagens de camundongos. *J Bras Patol Med Lab* 2008; 44(6): 429-32. <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442008000600006>
9. Solberg HE. Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *Clin Chim Acta* 1987; 165(1): 111-8. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(87\)90224-5](https://doi.org/10.1016/0009-8981(87)90224-5)
10. Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, Daly CH, Brinc D, Venner AA, et al. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: a CALIPER database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. *Clin Chem* 2012; 58(5): 854-68. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.177741>
11. Bevilacqua V, Chan MK, Chen Y, Armbruster D, Schodin B, Adeli K. Pediatric population reference value distributions for cancer biomarkers and covariate-stratified reference intervals in the CALIPER cohort. *Clin Chem* 2014; 60(12): 1532-42. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.229799>
12. Konforte D, Shea JL, Kyriakopoulou L, Colantonio D, Cohen AH, Shaw J, et al. Complex biological pattern of fertility hormones in children and adolescents: a study of healthy children from the CALIPER cohort and establishment of pediatric reference intervals. *Clin Chem* 2013; 59(8): 1215-27. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.204123>
13. Kueviakoe IM, Segbena AY, Jouault H, Vovor A, Imbert M. Hematological Reference Values for Healthy Adults in Togo. *ISRN Hematology* 2011; 2011(ID 736062): 1-5. <http://dx.doi.org/10.5402/2011/736062>
14. Tremblay M, Wolfson M, Gorber SC. Canadian Health Measures Survey: rationale, background and overview. *Health Rep* 2007; 18(Supl.): 7-20.
15. Souza Júnior PRB, Freitas MPS, Antonaci GA, Szwarcwald CL. Desenho da amostra da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Epidemiol Serv Saúde* 2015; 24(2): 207-16. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742015000200003>

16. Brasil. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Saúde. Nota Técnica – Dados dos exames laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde - PNS. Brasil: Ministério da Saúde; 2018.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Saúde. Manual de Procedimentos de Coleta e Envio de Amostras - Pesquisa Nacional de Saúde [Internet]. Brasil: Ministério da Saúde; 2013 [acessado em 21 jan. 2018]. Disponível em: <https://www.pns.icict.fiocruz.br/arquivos/Material%20Informativo/Manual%20de%20Coleta%20Laboratorial.pdf>
18. Brown SA, Hutchinson R, Morrisett J, Boerwinkle E, Davis CE, Gotto AM Jr., et al. Plasma lipid, lipoprotein cholesterol, and apoprotein distributions in selected US communities. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb* 1993; 13(8): 1139-58.
19. Subbiah MTR. Estrogen replacement therapy and cardioprotection: mechanisms and controversies. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35(3): 271-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2002000300001>
20. Mellerio H, Alberti C, Druet C, Capelier F, Mercat I, Josserand E, et al. Novel modeling of reference values of cardiovascular risk factors in children aged 7 to 20 years. *Pediatrics* 2012; 129(4): e1020-9. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0449>
21. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(2 Supl. 1): 1-76.
22. Naylor M, Vasan RS. Recent Update to the US Cholesterol Treatment Guidelines: A Comparison with International Guidelines. *Circulation* 2016; 133(18): 1795-806. <https://dx.doi.org/10.1161%2FCIRCULATIONAHA.116.021407>
23. Imbeault P, Prins JB, Stolic M, Russell AW, O'Moore-Sullivan T, Després JP, et al. Aging per se does not influence glucose homeostasis: in vivo and in vitro evidence. *Diabetes Care* 2003; 26(2): 480-4. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2.480>
24. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(6): 461-70. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002>
25. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 604-12. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
26. Barcellos RC, Matos JP, Kang HC, Rosa ML, Lugon JR. Comparison of serum creatinine levels in different color/race categories in a Brazilian population. *Cad Saúde Pública* 2015; 31(7): 1565-9. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00150814>
27. Bastos MG, Abreu PF. Doença renal crônica em pacientes idosos. *Braz J Nephrol* 2009; 31(Supl. 1): 59-65.

Recebido em: 08/01/2019

Versão final apresentada em: 11/03/2019

Aprovado em: 19/03/2019

Contribuição dos autores: C. L. S. coordenou a análise estatística dos dados. A. W. F. e W. S. A. foram responsáveis pela elaboração dos resultados e tabelas. D. C. M. elaborou a discussão dos resultados. Todos os autores participaram da elaboração do texto.

