

Valores de referência para exames laboratoriais de hemograma da população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde

Reference values for blood count laboratory tests in the Brazilian adult population, National Health Survey

Luiz Gastão Rosenfeld^{I*}, Deborah Carvalho Malta^{II,III} , Célia Landmann Szwarcwald^{IV} , Nydia Strachman Bacal^I , Maria Alice Martins Cuder^V , Cimar Azeredo Pereira^{VI}, André William Figueiredo^{VI}, Alanna Gomes da Silva^{III} , Ísis Eloah Machado^{III} , Wanessa Almeida da Silva^{IV}, Gonzalo Vecina Neto^{VII}, Jarbas Barbosa da Silva Júnior^{VIII} 

RESUMO: *Objetivo:* Descrever valores de referência para exames laboratoriais de hemograma da população adulta brasileira segundo os resultados laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) estratificados por sexo, faixa etária e cor da pele. *Métodos:* A amostra foi constituída inicialmente de 8.952 adultos. Para determinar os valores de referência, excluíram-se indivíduos com doenças prévias e os *outliers*. Valores médios, desvio padrão e limites foram estratificados por sexo, faixa etária e cor da pele. *Resultados:* Para glóbulos vermelhos, os homens apresentaram valor médio de 5,0 milhões por mm³ (limites: 4,3–5,8) e as mulheres 4,5 milhões por mm³ (limites: 3,9–5,1). Valores de hemoglobina entre homens exibiram média de 14,9 g/dL (13,0–16,9) e entre mulheres de 13,2 g/dL (11,5–14,9). A média dos glóbulos brancos entre os homens foi de 6.142/mm³ (2.843–9.440) e entre as mulheres de 6.426/mm³ (2.883–9.969). Outros parâmetros mostraram valores próximos entre os sexos. Com relação a faixas etárias e cor da pele, valores médios, desvio padrão e limites dos exames apontaram pequenas variações. *Conclusão:* Os valores de referência hematológicos com base em inquérito nacional permitem a definição de limites de referência específicos por sexo, idade e cor da pele. Os resultados aqui expostos podem contribuir para o estabelecimento de melhores evidências e critérios para o cuidado, diagnóstico e tratamento de doenças.

Palavras-chave: Contagem de células sanguíneas. Leucócitos. Testes hematológicos. Hemoglobinas. Inquéritos epidemiológicos.

^ICentro de Hematologia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

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

^{III}Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte (MG), Brasil.

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

^VDasa Diagnósticos da América – Barueri (SP), Brasil.

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

^{VII}Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

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

*in memoriam.

Autor correspondente: Deborah Carvalho Malta. Departamento de Enfermagem Materno Infantil e Saúde Pública, Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, 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- 2018).

ABSTRACT: *Objective:* To describe reference values for blood counts obtained from laboratory tests in the Brazilian adult population according to laboratory results from the National Health Survey (*Pesquisa Nacional de Saúde* — PNS), by gender, age group and skin color. *Methods:* The initial sample consisted of 8,952 adults. To determine the reference values, individuals with prior diseases and outliers were excluded. Mean values, standard deviation and limits were stratified by gender, age group and skin color. *Results:* For red blood cells, men presented a mean value of 5.0 million per mm^3 (limits: 4.3–5.8) and women, 4.5 million per mm^3 (limits: 3.9–5.1). Hemoglobin levels were higher among men with a mean of 14.9 g/dL (13.0–16.9), and in women, 13.2 g/dL (11.5–14.9). The mean number of white blood cells among men was 6.142/ mm^3 (2.843–9.440) and 6.426/ mm^3 (2.883–9.969) for women. Other parameters showed close values between the genders. Regarding age groups and skin color, mean values, standard deviation and limits of the exams presented small variations. *Conclusion:* Hematological reference values based on the national survey allow for the establishment of specific reference limits for gender, age and skin color. The results presented here may contribute to the establishment of better evidence and criteria for the care, diagnosis and treatment of diseases.

Keywords: Blood cell count. Leukocytes. Hematologic tests. Hemoglobin. Health surveys.

INTRODUÇÃO

A assistência à saúde deve ser baseada em evidências científicas, incluindo parâmetros adequados para os exames bioquímicos¹. O valor de referência é um dos elementos mais importantes de um exame laboratorial, visto que auxilia os profissionais de saúde na interpretação dos resultados, no atendimento, cuidado, diagnóstico e tratamento de doenças², contudo a origem desses valores raramente é especificada pelos laboratórios e tais valores muitas vezes são utilizados sem se observar a aplicabilidade para a população³⁻⁶. Os valores de referência podem ser influenciados por fatores individuais, populacionais e ecológicos, como idade, sexo, raça, nível socioeconômico, presença de fatores de risco, estado fisiológico, geografia, exposição a agentes químicos, físicos e biológicos. Por isso, devem ser diferentes entre as populações⁷⁻⁹.

Para estimar os valores de referência, torna-se importante realizar estudos com base em pesquisas representativas da população, para interpretação correta dos resultados¹. Esses valores podem ser obtidos por meio de estudos transversais ou longitudinais, nos quais os indivíduos são acompanhados ao longo do tempo¹⁰.

Determinar os valores de referência de exames laboratoriais é um grande desafio, pois exige metodologia adequada, que inclui a amostragem representativa da população e cuidados metodológicos na coleta, no processamento, no transporte e na análise bioquímica e estatística¹⁰. Portanto, estimar parâmetros específicos para cada população ainda não constitui a realidade de alguns países, sendo restrito aos países desenvolvidos, que conduzem inquéritos populacionais os quais, por esse motivo, são empregados como parâmetros globais^{9,11}.

Para obter estimativas adequadas à sua população, alguns países adotam inquéritos específicos, como, por exemplo, o Canadian Laboratory Initiative on Paediatric Reference Intervals

(CALIPER)¹²⁻¹⁴ ou o Canadian Health Measures Survey (CHMS)^{14,15}. Na Austrália, os laboratórios matriculados no Programa de Garantia de Qualidade do Royal College of Pathologists of Australasia definiram parâmetros sobre os intervalos de referência em hematologia¹⁶.

No Brasil, ainda são utilizados os valores de referência de outros países, entretanto a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) incluiu no seu escopo a coleta de exames bioquímicos de sangue e urina¹⁷, para assim, entre outros objetivos, obter os primeiros valores de referência da população adulta brasileira. O estabelecimento dos valores de referência específicos da população brasileira pode fornecer informações importantes que permitam a interpretação mais fidedigna e adequada dos resultados dos exames laboratoriais. Além disso, evita o uso de valores de referências de outros países, principalmente pelo fato de a população brasileira caracterizar-se pela miscigenação de uma diversidade de raças, etnias, povos, segmentos sociais e econômicos.

Em razão da importância da padronização dos valores de referências, este estudo teve como objetivo descrever valores de referência para exames laboratoriais de hemograma da população adulta brasileira segundo os resultados laboratoriais da PNS.

MÉTODOS

Tratou-se de estudo descritivo, utilizando base de 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; as unidades secundárias, os domicílios; e as unidades terciárias, os residentes adultos com idade igual ou maior que 18 anos. Detalhes sobre o processo de amostragem e ponderação são fornecidos nas publicações sobre os resultados da PNS^{17,18}.

A PNS foi realizada em 69.954 domicílios, e foram entrevistados 60.202 indivíduos adultos, selecionados em cada domicílio. A seleção da subamostra para o laboratório foi definida em 25% dos setores censitários, obedecendo à estratificação da amostra da PNS, entretanto vários fatores ocasionaram perda maior na subamostra de indivíduos indicados para a realização dos exames laboratoriais. Entre esses fatores, destacam-se a dificuldade de localização do endereço pelo laboratório contratado e a recusa do morador selecionado em participar da coleta de material biológico. Assim, a amostra foi constituída de 8.952 pessoas e foram adotados pesos de pós-estratificação segundo sexo, idade, escolaridade e região. Apesar das perdas, a subamostra permitiu encontrar, pela primeira vez no Brasil, valores de referência para exames laboratoriais, entre eles o hemograma.

Os participantes da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e foram orientados sobre a forma de recebimento do laudo contendo os resultados dos exames. Posteriormente, ocorreram as coletas de sangue periférico.

As coletas foram feitas a qualquer hora do dia, sendo utilizados para tal tubos com ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA). Examinaram-se as amostras por meio do analisador automático de células. Os detalhes completos do procedimento de coleta para realização dos exames estão disponíveis no manual de procedimentos de coleta e envio de amostras¹⁹.

A coleta e a análise do material biológico deram-se por um consórcio de laboratórios privados, os quais foram escolhidos por atenderem aos critérios de controle de qualidade do Ministério da Saúde, além de assegurarem o cumprimento das normas vigentes para coleta, transporte e processamento do material biológico¹⁹.

Para o cálculo dos valores de referência, foram excluídos da base de dados mulheres que relataram estar grávidas na ocasião da pesquisa, aqueles com diagnóstico de doença médica grave ou doenças crônicas como doença cardiovascular (DCV) – infarto, angina, acidente vascular cerebral –, câncer e artrite, doença renal crônica (taxa de filtração glomerular < 60). Para o cálculo dos valores de referência para a série vermelha, também foram excluídos indivíduos que apresentavam alguma hemoglobinopatia.

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 da pele (pretos, pardos e brancos). Para cada estrato, foram calculados a média, o desvio padrão (DP), os valores mínimos e os valores máximos. 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 + 1,96 DP) segundo sexo, faixa de idade e raça/cor. As análises foram realizadas no *software* Statistical Analysis System (SAS).

Os seguintes itens foram avaliados nos exames: glóbulos vermelhos, hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), amplitude de distribuição dos eritrócitos (*red blood cell distribution width* – RDW), glóbulos brancos, neutrófilos absolutos, neutrófilos, eosinófilos absolutos, eosinófilos, basófilos absolutos, basófilos, linfócitos absolutos, linfócitos, monócitos absolutos, monócitos, plaquetas e volume plaquetário.

A PNS foi aprovada pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde. A participação do adulto na pesquisa foi voluntária e a confidencialidade das informações garantida. Os indivíduos selecionados para a investigação forneceram o consentimento informado para todos os procedimentos, incluindo a entrevista e a coleta de sangue e urina.

RESULTADOS

Os glóbulos vermelhos em homens tiveram a média de 5,0 milhões/mm³ (limites: 4,3–5,8). Esses valores foram inferiores para o sexo feminino, com a média de 4,5 milhões/mm³ (limites: 3,9–5,1). Os valores de hemoglobina entre homens alcançaram a média de 14,9 g/dL (limites: 13,0–16,9) e entre mulheres de 13,2 g/dL (limites: 11,5–14,9). O hematócrito foi mais elevado entre homens, com média de 45,8% (limites: 39,7–52,0), do que em mulheres, com média de 40,7% (limites: 35,3–46,1). O VCM em homens atingiu a média de 91,2 fL (limites: 81,8–100,6) e

em mulheres de 90,6 fl (limites: 81,0–100,2). O valor médio da HCM em homens foi de 29,8 pg (limites: 26,9–32,6) e nas mulheres de 29,4 pg (limites: 26,3–32,4). A CHCM em homens foi 32,6 g/dL (limites: 30,6–34,6) e entre as mulheres 32,4 g/dL (limites: 30,5–34,3). A média do RDW entre homens foi de 13,6% (limites: 12,0–15,3) e entre mulheres de 13,7% (limites: 11,9–15,5) (Tabela 1).

Para a série branca do sangue, a média dos glóbulos brancos entre os homens foi de 6.142 por mm^3 (limites: 2.843–9.440) e para mulheres de 6.426 por mm^3 (limites: 2.883–9.969). Os valores absolutos de neutrófilos entre homens teve a média de 3.273 por mm^3 (limites: 576–5.971); e para os eosinófilos, a média foi de 258 por mm^3 (limites: 0–660). Para basófilos, a média ficou em 29 por mm^3 (limites: 0–62); e linfócitos apresentaram média de 2.045 por mm^3 (limites: 720–3.370). Para monócitos, viu-se média de 412 por mm^3 (limites: 11–812). Os valores absolutos entre mulheres foram: para neutrófilos, média de 3.543 por mm^3 (limites: 612–6.474); para eosinófilos, média de 210 por mm^3 (limites: 0–550); para basófilos, média de 31 por mm^3 (limites: 0–72); para linfócitos, média de 2.105 por mm^3 (limites: 796–3.414); e para os monócitos, média de 357 por mm^3 (limites: 22–692). Em relação às plaquetas, a média entre homens ficou em 213.975 por mm^3 (limites: 128.177–299.774), e para as mulheres, em 239.325 plaquetas por mm^3 (limites: 135.606–343.044).

Tabela 1. Valores de referência de marcadores hematológicos da série vermelha do sangue segundo sexo. Pesquisa Nacional de Saúde, Brasil, 2014–2015.

Exames	Masculino					Feminino				
	Média	Limite inferior	Limite superior	Desvio padrão	Amostra	Média	Limite inferior	Limite superior	Desvio padrão	Amostra
Glóbulos vermelhos (milhões/ mm^3)	5,0	4,3	5,8	0,4	3.232	4,5	3,9	5,1	0,3	3.303
Hemoglobina (g/dL)	14,9	13,0	16,9	1,0	3.251	13,2	11,5	14,9	0,9	3.289
Hematócrito (%)	45,8	39,7	52,0	3,2	3.262	40,7	35,3	46,1	2,8	3.278
Volume corpuscular médio (fL)	91,2	81,8	100,6	4,8	3.239	90,6	81,0	100,2	4,9	3.264
Hemoglobina corpuscular média (pg)	29,8	26,9	32,6	1,5	3.251	29,4	26,3	32,4	1,5	3.280
Concentração de hemoglobina corpuscular média (g/dL)	32,6	30,6	34,6	1,0	3.218	32,4	30,5	34,3	1,0	3.278
Amplitude de distribuição dos eritrócitos (RDW) (%)	13,6	12,0	15,3	0,8	3.324	13,7	11,9	15,5	0,9	3.337

O volume plaquetário para os homens foi de 10,2 fL (limites: 8,0–12,4), e para mulheres, de 10,3 fL (limites: 8,0–12,5) (Tabela 2).

Concernente à série vermelha do sangue e ao grupo etário, nos homens os glóbulos vermelhos apresentaram, no grupo etário de 18 a 59 anos, o valor médio de 5,1 milhões (limites: 4,4–5,8 milhões por mm^3), e no grupo de 60 anos ou mais, a média foi de 4,8 milhões (limites: 4,0–5,6 milhões por mm^3), enquanto para as mulheres a média foi de 4,5 milhões para ambos os grupos etários (limites: 3,9–5,1 milhões por mm^3 para as mais jovens e 3,8–5,1 milhões por mm^3 para as idosas). Os demais valores por idade estão descritos na Tabela 3.

No que se refere à série branca segundo faixa etária, a média dos valores absolutos de glóbulos brancos nos homens foi mais elevada entre os idosos (média: 6.246; limites: 2.818–9.675) ao compará-la com a do grupo mais jovem (média: 6.124; limites: 2.844–9.403). No caso das mulheres, a média foi maior para a faixa etária de 18 a 59 anos (média: 6.478; limites: 2.908–10.047), comparada com a do grupo de 60 anos ou mais (média: 6.197; limites: 2.971–9.424).

Tabela 2. Valores de referência de marcadores hematológicos da série branca do sangue segundo sexo. Pesquisa Nacional de Saúde, Brasil, 2014–2015.

Exames	Masculino					Feminino				
	Média	Limite inferior	Limite superior	Desvio padrão	Amostra	Média	Limite inferior	Limite superior	Desvio padrão	Amostra
Glóbulos brancos (mm^3)	6.142	2.843	9.440	1.683	3.160	6.426	2.883	9.969	1.808	3.223
Neutrófilos absolutos (mm^3)	3.273	576	5.971	1.376	3.136	3.543	612	6.474	1.495	3.208
Eosinófilos absolutos (mm^3)	258	0	660	205	3.109	210	0	550	174	3.140
Basófilos absolutos (mm^3)	29	0	62	17	2.928	31	0	72	21	3.059
Linfócitos absolutos (mm^3)	2.045	720	3.370	676	3.124	2.105	796	3.414	668	3.151
Monócitos absolutos (mm^3)	412	11	812	204	3.157	357	22	692	171	3.221
Plaquetas (mm^3)	213.975	128.177	299.774	43.775	3.126	239.325	135.606	343.044	52.918	3.279
Volume plaquetário (fL)	10	8	12	1	2.560	10	8	13	1	2.761

A média dos valores absolutos de plaquetas para os mais jovens do sexo masculino foi de 215.301 (limites: 128.418–302.183), e para os idosos, de 206.421 (limites: 128.926–283.915). Para as mulheres mais jovens, a média foi de 241.312 (limites: 137.881–344.744), e para 60 anos ou mais, de 229.056 (limites: 126.639–331.474). Os demais resultados estão na Tabela 4.

Quanto à raça, a média dos glóbulos vermelhos na população masculina branca, preta e parda foi igual a 5,0 milhões, com pequenas variações dos valores de referência (limites branca: 4,3–5,7 milhões de hemácias por mm^3 ; limites preta: 4,1–5,8 milhões por mm^3 ; limites parda: 4,3–5,7 milhões por mm^3). As mulheres brancas, pretas e pardas apresentaram média de

Tabela 3. Valores de referência de marcadores hematológicos da série vermelha do sangue segundo sexo e grupo etário. Pesquisa Nacional de Saúde, Brasil, 2014–2015.

Exames	Grupo etário	Masculino					Feminino				
		Média	Limite inferior	Limite superior	Desvio padrão	Amostra	Média	Limite inferior	Limite superior	Desvio padrão	Amostra
Glóbulos vermelhos (milhões/ mm^3)	18 a 59 anos	5,1	4,4	5,8	0,4	2.723	4,5	3,9	5,1	0,3	2.747
	60 anos ou mais	4,8	4,0	5,6	0,4	510	4,5	3,8	5,1	0,3	539
Hemoglobina (g/dL)	18 a 59 anos	15,0	13,1	16,9	1,0	2.738	13,2	11,5	14,8	0,9	2.749
	60 anos ou mais	14,5	12,3	16,8	1,1	519	13,2	11,3	15,1	1,0	545
Hematócrito (%)	18 a 59 anos	46,0	39,9	52,1	3,1	2.747	40,7	35,4	45,9	2,7	2.722
	60 anos ou mais	44,7	38,0	51,4	3,4	517	40,9	35,1	46,7	3,0	539
Volume corpuscular médio (fl)	18 a 59 anos	90,9	81,5	100,2	4,8	2.726	90,5	81,0	100,1	4,9	2.730
	60 anos ou mais	92,7	83,6	101,8	4,6	509	91,0	81,2	100,7	5,0	537
Hemoglobina corpuscular média (pg)	18 a 59 anos	29,7	26,9	32,5	1,4	2.734	29,3	26,3	32,3	1,5	2.735
	60 anos ou mais	30,3	27,6	33,1	1,4	515	29,5	26,3	32,6	1,6	547
Concentração de hemoglobina corpuscular média (g/dL)	18 a 59 anos	32,6	30,6	34,6	1,0	2.702	32,4	30,5	34,3	1,0	2.742
	60 anos ou mais	32,5	30,6	34,5	1,0	510	32,4	30,5	34,3	1,0	537
Amplitude de distribuição dos eritrócitos (RDW) (%)	18 a 59 anos	13,6	12,0	15,2	0,8	2.804	13,7	11,9	15,4	0,9	2.775
	60 anos ou mais	14,1	12,1	16,0	1,0	536	13,9	12,2	15,7	0,9	556

4,5 milhões de glóbulos vermelhos por mm^3 (limites_{branca}: 3,9–5,1; limites_{preta}: 3,9–5,2; limites_{parda}: 3,9–5,1). Em relação à série branca do sangue, em homens, a média dos valores absolutos de leucócitos em brancos foi de 6.221 por mm^3 (limites: 2.960–9.483), em pretos de 6.016 por mm^3 (limites: 3.181–8.850) e em pardos de 6.093 por mm^3 (limites: 2.681–9.506). Nas mulheres

Tabela 4. Valores de referência de marcadores hematológicos da série branca do sangue segundo sexo e grupo etário. Pesquisa Nacional de Saúde, Brasil, 2014–2015.

Exames	Grupo etário	Masculino					Feminino				
		Média	Limite inferior	Limite superior	Desvio padrão	Amostra	Média	Limite inferior	Limite superior	Desvio padrão	Amostra
Glóbulos brancos mm^3	18 a 59 anos	6.124	2.844	9.403	1.673	2.651	6.478	2.908	10.047	1.821	2.682
	60 anos ou mais	6.246	2.818	9.675	1.749	512	6.197	2.971	9.424	1.646	529
Neutrófilos absolutos mm^3	18 a 59 anos	3.230	552	5.909	1.367	2.633	3.577	597	6.557	1.520	2.671
	60 anos ou mais	3.528	724	6.332	1.431	508	3.366	728	6.005	1.346	536
Eosinófilos absolutos mm^3	18 a 59 anos	255	0	649	201	2.610	208	0	546	172	2.618
	60 anos ou mais	272	0	718	228	499	217	0	574	182	522
Basófilos absolutos mm^3	18 a 59 anos	29	0	62	17	2.459	31	0	73	22	2.546
	60 anos ou mais	29	0	60	16	464	29	0	62	17	496
Linfócitos absolutos mm^3	18 a 59 anos	2.086	767	3.405	673	2.610	2.122	825	3.419	662	2.623
	60 anos ou mais	1.835	582	3.088	639	508	2.039	716	3.362	675	520
Monócitos absolutos mm^3	18 a 59 anos	410	13	807	203	2.648	353	19	688	171	2.688
	60 anos ou mais	423	2	845	215	509	375	43	707	170	532
Plaquetas mm^3	18 a 59 anos	215.301	128.418	302.183	44.328	2.628	241.312	137.881	344.744	52.771	2.742
	60 anos ou mais	206.421	128.926	283.915	39.538	495	229.057	126.639	331.474	52.254	536
Volume plaquetário (fL)	18 a 59 anos	10	8	13	1	2.145	10	8	13	1	2.300
	60 anos ou mais	10	8	12	1	412	10	8	12	1	460

brancas, a média foi de 6.608 por mm^3 (limites: 3.143–10.074), nas pretas de 6.165 por mm^3 (limites: 2.430–9.900) e nas pardas de 6.288 por mm^3 (limites: 2.772–9.803) (Tabela 5).

DISCUSSÃO

A PNS possibilitou realizar o primeiro estudo nacional que estabelece os parâmetros para valores de referência laboratoriais, com base em uma amostra representativa da população adulta brasileira e adaptada às características étnicas, socioculturais, ambientais e genéticas, podendo então estimar valores de referência e assim auxiliar na identificação do atual estado de saúde da população do país.

Destaca-se que, para chegar a esses resultados, aplicaram-se critérios para exclusão de população doente ou portadora de condições que pudessem alterar os resultados dos exames estudados, e também foram removidos os *outliers*. Portanto, foram calculados intervalos de referência que permitiram determinar os limites segundo sexo, grupos etários e cor da pele específicos da população brasileira.

Tabela 5. Valores de referência de marcadores hematológicos da série vermelha e branca do sangue segundo sexo e cor. Pesquisa Nacional de Saúde, Brasil, 2014–2015.

Exames	Cor ou raça	Masculino					Feminino				
		Média	Limite inferior	Limite superior	Desvio padrão	Amostra	Média	Limite inferior	Limite superior	Desvio padrão	Amostra
Glóbulos vermelhos (milhões/ mm^3)	Branco	5,0	4,3	5,7	0,4	1.488	4,5	3,9	5,1	0,3	1.543
	Preta	5,0	4,1	5,8	0,4	318	4,5	3,9	5,2	0,4	319
	Parda	5,0	4,3	5,7	0,4	1.398	4,5	3,9	5,1	0,3	1.389
Hemoglobina (g/dL)	Branco	15,1	13,2	16,9	1,0	1.490	13,3	11,7	14,9	0,8	1.549
	Preta	14,6	12,2	17,1	1,2	325	12,9	11,2	14,6	0,9	321
	Parda	14,8	13,0	16,7	1,0	1.409	13,1	11,3	14,8	0,9	1.382
Glóbulos brancos (mm^3)	Branco	6.221	2.960	9.483	1.664	1.438	6.608	3.143	10.074	1.768	1.539
	Preta	6.016	3.181	8.850	1.446	311	6.165	2.430	9.900	1.906	305
	Parda	6.093	2.681	9.506	1.741	1.377	6.288	2.772	9.803	1.793	1.333
Neutrófilos absolutos (mm^3)	Branco	3.362	651	6.074	1.383	1.439	3.693	860	6.527	1.446	1.524
	Preta	3.112	693	5.530	1.234	310	3.221	534	5.908	1.371	300
	Parda	3.224	475	5.974	1.403	1.363	3.441	389	6.493	1.557	1.342
Plaquetas (mm^3)	Branco	212.076	128.770	295.382	42.503	1.427	244.413	141.488	347.337	52.513	1.542
	Preta	227.742	135.387	320.096	47.119	307	240.890	138.140	343.640	52.423	313
	Parda	210.861	129.733	291.989	41.392	1.338	234.053	129.497	338.609	53.345	1.384

O conhecimento dos parâmetros hematológicos de referência é fundamental para a avaliação do estado de saúde e do padrão de adoecimento da população. A preocupação em avaliar o nível de saúde da população por meio de parâmetros hematemétricos e definir os índices de normalidade teve surgimento no Brasil na década de 1930, contudo estudos atuais são essenciais, visto que a população está vivendo em ambientes que contêm substâncias capazes de modificar o padrão hematológico, e, do ponto de vista da saúde pública, o reconhecimento da existência desses fatores e o seu controle sanitário devem ser enfatizados²⁰.

Os objetivos do hemograma são avaliar a clínica geral e diagnosticar anemias, policitemias, aplasias medulares, processos infecciosos, leucemias/leucoses, trombocitose e trombocitopenia²¹. O hemograma é uma das análises mais utilizadas na prática médica, pois seus dados gerais permitem uma avaliação extensa da condição clínica do paciente²².

Intervalos de referência específicos por sexo são essenciais, uma vez que a literatura aponta que existem diferenças estatisticamente significativas entre os sexos nos parâmetros de hemoglobina, hematócrito, HCM, CMHC, plaquetas, volume plaquetário e eritrocitos²³. É descrito que homens apresentam um nível mais elevado de hemácias, hemoglobina e hematócrito do que as mulheres^{24,25}. Essa diferença pode ter a influência de fatores como hormônio androgênico na eritropoiese e perdas de sangue durante o período menstrual nas mulheres^{25,26}. Em contrapartida, as mulheres apresentam contagem plaquetária e de glóbulos brancos maiores em comparação aos homens²⁴. Nos valores de referência aqui descritos, as diferenças foram em parte confirmadas em relação à média, mas sem diferenças nos limites.

Na literatura científica, foi encontrada evidência de que a idade pode influenciar os valores de hemoglobina, resultando em menores valores de referência em idosos em comparação com adultos, o que pode ser explicado por fatores da própria senescência, tais como: redução da reserva de progenitores hematopoiéticos, dos fatores de crescimento hematopoiéticos e da produção de eritropoietina²⁷. Na PNS, a concentração de hemoglobina foi menor para os homens idosos e não existiram diferenças entre os glóbulos vermelhos segundo idade entre as mulheres.

Destaca-se que os valores de RDW também aumentaram com a idade. O RDW consiste em um parâmetro laboratorial que mede a diferença de tamanho dos eritrócitos circulantes no sangue, sendo utilizado no diagnóstico diferencial de doenças hematológicas e como preditor independente de gravidade em pacientes com DCV²⁸ e de mortalidade em idosos^{29,30}. O mecanismo não é totalmente claro, mas essa associação depende de vários fatores, incluindo respostas inflamatórias, anemia, estado nutricional e doenças concernentes à idade. A literatura aponta que os valores do RDW se elevam com a idade e predizem fortemente a mortalidade, sendo concebível que a anisocitose possa refletir o comprometimento de múltiplos sistemas fisiológicos relacionados ao processo de envelhecimento e doenças pertinentes à idade^{29,30}. Salienta-se que, entre mulheres, não foram observadas diferenças entre adultas e idosas para RDW, sendo notado pequeno aumento entre homens na PNS.

Ressalta-se que diferenças raciais/étnicas em relação aos valores de referência de vários testes laboratoriais têm sido reconhecidas e documentadas, principalmente entre negros e brancos. A literatura descreve que, em comparação com os brancos, os negros apresentam valores

de plaquetas, hematócrito, HCM e hemoglobina significativamente maiores³¹, enquanto leucócitos totais e contagem de neutrófilos são menores. A PNS não encontrou diferenças segundo raça/cor para série vermelha e constatou discreta redução dos valores médios entre pretos e pardos na série branca. Torna-se importante verificar variações naturais na distribuição de resultados de testes laboratoriais entre grupos raciais/étnicos³².

Entre os limites do estudo, primeiramente se destacam as perdas amostrais, entretanto os pesos de pós-estratificação adotados permitiram estimar com grau de certeza de 95%, reduzindo possíveis vieses. Em segundo lugar, a metodologia adotada no presente trabalho baseia-se em distribuições amostrais, o que é útil para a definição de valores de referência, entretanto, nos casos em que se faz necessário identificar pessoas em maior risco de adoecimento ou que requeiram tratamento, a prática clínica deverá definir os procedimentos adequados. Os critérios de exclusão da amostra foram autorreferidos, e, dessa forma, podem ter sido incluídas na pesquisa pessoas com doenças não conhecidas pelos participantes, o que possivelmente tenha afetado os resultados, no entanto a exclusão de *outliers* reduz esse viés, retirando os valores extremos.

Na análise segundo raça/cor, foram excluídos outros grupos raciais (indígenas, amarelos), pelo pequeno número amostral. Além disso, a amostra para pretos foi de cerca de 600 participantes. Salienta-se ainda que a cor da pele foi autorreferida para todos os participantes, podendo haver diferenças entre o declarado e o observado.

Este é o primeiro estudo sobre intervalos de referência laboratoriais da PNS. Logo, torna-se importante ressaltar que, na literatura, se encontram estudos que aplicaram outras metodologias calculando-se a mediana, e não a média, além de outras técnicas para exclusão de *outliers*¹.

Assim, recomenda-se no futuro a realização de novos estudos utilizando a base de dados do laboratório da PNS, com aplicação de diferentes técnicas e incluindo a análise da diferença dos intervalos de referência segundo sexo, faixas etárias e raça/cor. Destaca-se ainda que os métodos bioquímicos empregados na análise laboratorial poderão variar conforme o fabricante e alterar os valores aqui encontrados.

CONCLUSÃO

Os valores de referência hematológicos específicos para a população brasileira não estavam disponíveis, o que poderia resultar em interpretações clínicas não fidedignas, principalmente por tratar-se de um país em desenvolvimento, com grupos populacionais distintos no que se refere a genética, padrões alimentares e fatores ambientais. Determinar valores de referência específicos por sexo, idade e cor da pele também é essencial, uma vez que existem diferenças entre os parâmetros desses grupos.

O estudo laboratorial da PNS permitiu obter valores de referência por sexo, grupos etários e raça específicos, representativos da população brasileira adulta, os quais poderão ser utilizados para melhoria da prática clínica, promoção de melhores evidências e critérios para o cuidado, diagnóstico, tratamento e controle de doenças.

REFERÊNCIAS

- 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. <http://doi.org/10.1373/clinchem.2015.240515>
- Katayev A, Balciza C, Seccombe DW. Establishing Reference Intervals for Clinical Laboratory Test Results: Is There a Better Way? *Am J Clin Pathol* 2010; 133(2): 180-6. <https://doi.org/10.1309/AJCPN5BMTSF1CDYP>
- Horowitz GL. Reference Intervals: Practical Aspects. *EJIFCC* 2008; 19(2): 95-105.
- 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.
- 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.
- 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>
- Kueviakoe IM, Segbena AY, Jouault H, Vovor A, Imbert M. Hematological Reference Values for Healthy Adults in Togo. *ISRN Hematology* 2011; 2011: 1-5. <http://doi.org/10.5402/2011/736062>
- Adetifa IM, Hill PC, Jeffries DJ, Jackson-Sillah D, Ibang HB, Bah G, et al. Haematological values from a Gambian cohort — possible reference range for a West African population. *Int J Lab Hematol* 2009; 31(6): 615-22. <http://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2008.01087.x>
- Odhiambo C, Oyaro B, Odipo R, Otieno F, Alemnji G, Williamson J, et al. Evaluation of Locally Established Reference Intervals for Hematology and Biochemistry Parameters in Western Kenya. *PLoS One* 2015; 10(4): e0123140. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0123140>
- Rao LV. Fatores que influenciam os exames laboratoriais. In: Williamson M, Snyder LM, editores. *Wallach-Interpretação de exames laboratoriais*. 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogam; 2016. 1225 p.
- Yalew A, Terefe B, Alem M, Enawgaw B. Hematological reference intervals determination in adults at Gondar university hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Res Notes* 2016. <http://doi.org/10.1186/s13104-016-2288-8>
- 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. <http://doi.org/10.1373/clinchem.2014.229799>
- 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. <http://doi.org/10.1373/clinchem.2013.204123>
- Statistics Canada. Canadian Health Measures Survey (CHMS) data user guide: cycle 2 [Internet]. Ottawa: Statistics Canada; 2012 [acessado em 16 jan. 2018]. Disponível em: http://www23.statcan.gc.ca/imdb-bmdi/pub/document/5071_D2_T1_V2-eng.htm
- Tremblay M, Wolfson M, Gorber SC. Canadian Health Measures Survey: rationale, background and overview. *Health Rep* [Internet]. 2007 [acessado em 16 jan. 2018]; 18: 7-20. Disponível em: <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-003-s/2007000/article/10361-eng.pdf>
- Sinclair L, Hall S, Badrick T. A survey of Australian haematology reference intervals. *Pathology* 2014; 46(6): 538-43. <http://dx.doi.org/10.1097/PAT.0000000000000148>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa nacional de saúde 2013: acesso e utilização dos serviços de saúde, acidentes e violências: Brasil, grandes regiões e unidades da federação [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2015 [acessado em 16 jan. 2018]. 100 p. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv94074.pdf>
- Szwarcwald CL, Malta DC, Pereira CA, Vieira MLFP, Conde WL, Souza Júnior PRB, et al. Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil: concepção e metodologia de aplicação. *Ciênc Saúde Coletiva* 2014; 19(2): 333-42. <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232014192.14072012>
- Szwarcwald CL, Malta DC, Azevedo C, Souza Júnior PRB, Rosenfeld LG. Exames laboratoriais da pesquisa nacional de saúde: Metodologia de amostragem, coleta, e análise dos dados. *Rev Bras Epidemiol* 2019. (no prelo).
- Karazawa EHI, Jamma M. Parâmetros hematológicos normais. *Rev Saúde Pública* 1989; 23(1): 58-66. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89101989000100008>
- Angulo IL. Interpretação do hemograma clínica e laboratorial [Internet]. Hemocentro de Ribeirão Preto; 2018 [acessado em 18 abr. 2018]. Disponível em: <http://www.sogab.com.br/hemograma2.pdf>

22. Laboratório de Pesquisa Clínica Oswaldo Cruz. Exames Hemograma [Internet]. 2018 [acessado em 18 abr. 2018]. Disponível em: <http://oswaldocruz.net/site/exames/>
23. Subhashree AR, Parameaswari PJ, Shanthi B, Revathy C, Parijatham BO. The Reference Intervals for the Haematological Parameters in Healthy Adult Population of Chennai, Southern India. *J Clin Diagn Res* 2012; 6(10): 1675-80. <http://doi.org/10.7860/JCDR/2012/4882.2630>
24. Koram K, Addae M, Ocran J, Adu-Amankwah S, Rogers W, Nkrumah F. Population Based Reference Intervals for Common Blood Haematological and Biochemical Parameters in the Akuapem North District. *Ghana Med J* 2007; 41(4): 160-6.
25. Menard D, Mandeng MJ, Tothy MB, Kelembho EK, Gresenguet G, Talarmin A. Immunohematological Reference Ranges for Adults from the Central African Republic. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10(3): 443-5. <http://doi.org/10.1128/CDLI.10.3.443-445.2003>
26. Tsegaye A, Messele T, Tilahun T, Hailu E, Sahlu E, Doorly R, et al. Immunohematological Reference Ranges for Adult Ethiopians. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6(3): 410-14.
27. Mugisha JO, Seeley J, Kuper H. Population based haematology reference ranges for old people in rural South-West Uganda. *BMC Res Notes* 2016; 9(1): 433. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2217-x>
28. Barbosa BM, Lueneberg ME, Silva RL, Fattah T, Bregagnollo GH, Moreira DM. Correlação entre RDW, Tamanho do Infarto e Fluxo Coronariano após Angioplastia Primária. *Int J Cardiovasc Sci* 2015; 28(5): 357-62. <https://doi.org/10.5935/2359-4802.20150053>
29. Martínez-Velilla N, Ibáñez B, Cambra K, Alonso-Renedo J. Red blood cell distribution width, multimorbidity, and the risk of death in hospitalized older patients. *Age (Dordr)*. 2012; 34(3): 717-23. <http://doi.org/10.1007/s11357-011-9254-0>
30. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red Cell Distribution Width and the Risk of Death in Middle-aged and Older Adults. *Arch Intern Med* 2009; 169(5): 515-23. <http://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.11>
31. Bain BJ. Ethnic and sex differences in the total and differential white cell count and platelet count. *J Clin Pathol* 1996; 49(8): 664-6. <https://dx.doi.org/10.1136%2Fjcp.49.8.664>
32. Lim E, Miyamura J, Chen JJ. Racial/Ethnic-Specific Reference Intervals for Common Laboratory Tests: A Comparison among Asians, Blacks, Hispanics, and White. *Hawaii J Med Public Health* 2015; 74(9): 302-10.

Recebido em: 22/12/2018

Versão final apresentada em: 14/03/2019

Aprovado em: 22/03/2019

Contribuição dos autores: Rosenfeld L. G. coordenou a coleta de campo, a concepção e o planejamento do estudo laboratorial de PNS, na definição de parâmetros laboratoriais, no planejamento do estudo e na revisão. Malta D. C. participou da concepção e do planejamento do estudo laboratorial de PNS, participou do planejamento, da concepção, da análise e da interpretação dos dados, elaborou a primeira versão do manuscrito e aprovou a versão final do manuscrito. Szwarwald C. L. participou da concepção e do planejamento do estudo laboratorial de PNS, participou do planejamento do estudo, da concepção, da análise e da interpretação dos dados, aprovou a versão final do manuscrito. Bacal N. S. participou do planejamento do estudo, da concepção, da análise e da interpretação dos dados, assim como na revisão crítica do conteúdo e aprovação da versão final do manuscrito. Machado I. E. e Figueiredo A. W. participaram do planejamento do estudo, processaram as análises estatísticas, participaram da análise e interpretação dos dados, realizaram a revisão crítica do conteúdo e aprovaram a versão final do manuscrito. Pereira A. C. participou da concepção e do planejamento do estudo laboratorial de PNS, participou do planejamento do estudo, contribuiu com a análise e interpretação dos dados, assim como com a revisão crítica do conteúdo e aprovação da versão final do manuscrito. Silva A. G., Silva A. W., Cuder M. A., Vecina Neto G. e Silva Júnior J. B. contribuíram na análise e interpretação dos dados, assim como na revisão crítica do conteúdo e aprovação da versão final do manuscrito.

