

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Gustavo Oliveira Gonçalves

**DETERMINAÇÃO DE INTERVALOS DE REFERÊNCIA DE EXAMES
LABORATORIAIS BIOQUÍMICOS NA PESSOA IDOSA POR MÉTODOS DIRETO
E INDIRETO**

BELO HORIZONTE

2024

Gustavo Oliveira Gonçalves

**DETERMINAÇÃO DE INTERVALOS DE REFERÊNCIA DE EXAMES
LABORATORIAIS BIOQUÍMICOS NA PESSOA IDOSA POR MÉTODOS DIRETO
E INDIRETO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da
Faculdade de Medicina da Universidade Federal
de Minas Gerais, como requisito para obtenção do
título de Doutor em Ciências da Saúde.

Professor Orientador: Leonardo de Souza
Vasconcellos

Linha de Pesquisa: Gestão da assistência em
saúde.

BELO HORIZONTE

2024

Gonçalves, Gustavo Oliveira.

G643d Determinação de intervalos de referência de exames laboratoriais bioquímicos na pessoa idosa por métodos direto e indireto [recursos eletrônicos]. / Gustavo Oliveira Gonçalves. - - Belo Horizonte: 2024.
192f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Leonardo de Souza Vasconcellos.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Valores de Referência. 2. Biomarcadores. 3. Testes Laboratoriais. 4. Saúde do Idoso. 5. Dissertação Acadêmica. I. Vasconcellos, Leonardo de Souza. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.
III. Título.

NLM: WT 101



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO
ATA DE DEFESA DE TESE

Às **08:30** horas do dia 26 de Abril de 2024, na Faculdade de Medicina da UFMG, Av. Professor Alfredo Balena 190 - SALA 029 - Andar térreo, realizou-se a sessão pública para a defesa de tese de **GUSTAVO OLIVEIRA GONÇALVES**, número de registro **2019753531**, graduado no curso de **BIOMEDICINA**, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em **CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**. A presidência da sessão coube ao **Prof. Leonardo de Souza Vasconcellos**, orientador principal. Inicialmente, o presidente fez a apresentação dos demais componentes da Comissão Examinadora, assim constituída: **Prof. Leonardo de Souza Vasconcellos - ORIENTADOR (UFMG)**, **Profa. Karina Braga Gomes Borges (UFMG)**, **Profa. Ana Paula Lucas Mota (FAFAR-UFMG)**, **Profa. Nancy Scardua Binda (UFOP)**, **Profa. Juliana Figueira da Silva (UFOP)**, **Profa. silvana Maria Eloi Santos (UFMG)**. Em seguida, o candidato fez a apresentação de sua Tese de Doutorado, intitulada: **"DETERMINAÇÃO DE INTERVALOS DE REFERÊNCIA DE EXAMES LABORATORIAIS BIOQUÍMICOS NO IDOSO POR MÉTODOS DIRETO E INDIRETO VIA ALGORITMOS DE MINERAÇÃO DE DADOS"**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e, logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença do candidato e do público, e decidiu considerar a tese **APROVADA**. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão, sendo lavrada a presente ata que, depois de lida e aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 26 de abril de 2024.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Karina Braga Gomes Borges, Professora do Magistério Superior**, em 29/04/2024, às 16:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Nancy Scardua Binda, Usuária Externa**, em 02/05/2024, às 11:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Figueira da Silva, Usuária Externa**, em 02/05/2024, às 15:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Leonardo de Souza Vasconcellos, Professor do Magistério Superior**, em 02/05/2024, às 21:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

https://sei.ufmg.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=3447908&infra_sistema... 1/2

06/05/2024, 10:24

SEI/UFMG - 3190984 - Ata de defesa de Dissertação/Tese



Documento assinado eletronicamente por **Silvana Maria Eloi Santos, Professor(a)**, em 03/05/2024, às 00:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Paula Lucas Mota, Professora do Magistério Superior**, em 06/05/2024, às 09:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3190984** e o código CRC **38590EDF**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Profa. Dra. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-reitor: Prof. Dr. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-reitora de Pós-graduação: Profa. Dra. Isabela Almeida Pordeus

Pró-reitor de Pesquisa: Prof. Dr. Fernando Marcos dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretora: Profa. Dra. Alamanda Kfoury Pereira

Vice-diretora: Profa. Dra. Cristina Gonçalves Alvim

Coordenador do Centro de Pós-graduação: Profa. Dra. Ana Cristina Simões e Silva

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Profa. Dra. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Coordenadora: Profa. Dra. Luciana Costa Faria

Subcoordenadora: Profa. Dra. Gilda Aparecida Ferreira

Colegiado:

Profa. Dra. Adriana Maria Kakehasi

Profa. Dra. Claudia Alves Couto

Profa. Dra. Luciana Costa Faria

Profa. Dra. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari

Profa. Dra. Melissa Orlandin Premaor

Profa. Dra. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Este trabalho foi desenvolvido pelo Grupo de Pesquisa em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial da Universidade Federal de Minas Gerais (GPPCML/CNPq).

Agradecimentos

À Deus, que é o criador e desenvolvedor da ciência maior, fortaleza e segurança em todos os momentos.

Aos meus pais, Amélia e Joubert, por demonstrarem o grande valor da educação na vida das pessoas.

Ao Gustavo Alvarenga, meu amado, motivador e por entender as ausências ao longo desta jornada.

Ao Benjamin, que chegou no meio deste projeto e me surpreende a cada dia, mostrando a importância do amor e afeto no desenvolvimento de qualquer atividade.

À minha irmã, Fabiana, que sempre ficou na torcida por minha formação acadêmica e sucesso profissional.

Ao Prof. Dr. Leonardo de Souza Vasconcellos, exemplo de mestre. Agradeço imensamente por seu incentivo, orientação e participação ativa desde o processo seletivo até o *grand finale*. Vamos que vamos!

Ao Daniel Bücker e time do HC-UFGM pelo apoio e acesso aos dados utilizados nesta pesquisa.

Ao Alan Dias pelo desenvolvimento do algoritmo LabRI e por apoiar na aplicação prática da ferramenta e nas discussões em vários momentos.

Por fim, aos meus queridos alunos, que são o foco desta jornada acadêmica e me incentivam diariamente a buscar melhorias para nossa profissão.

Resumo

As análises laboratoriais são essenciais para a tomada de decisão clínica. A partir dos resultados laboratoriais é possível confirmar um diagnóstico, excluir uma hipótese e avaliar o prognóstico de uma patologia. O uso dos intervalos de referência estimados para adultos na interpretação de resultados laboratoriais na pessoa idosa pode levar a interpretação inadequada e gerar tratamentos desnecessários já que os aspectos da senescência e da senilidade podem afetar consideravelmente os resultados das dosagens dos biomarcadores. Há diferentes metodologias para determinar o intervalo de referência. Na abordagem direta é realizada seleção de indivíduos saudáveis a partir de uma avaliação clínica. Já a abordagem indireta os dados laboratoriais utilizados no estabelecimento de intervalo de referência são obtidos do banco de dados do laboratório. O objetivo geral deste trabalho foi determinar os intervalos de referência de exames laboratoriais bioquímicos frequentemente utilizados na avaliação da pessoa idosa pelo método direto e indireto utilizando algoritmos de mineração de dados. Trata-se de um estudo epidemiológico analítico, quantitativo do tipo observacional e de caráter transversal. Este trabalho obteve aprovação dos departamentos envolvidos e do Comitê de Ética em Pesquisa. A população deste estudo foi composta por pacientes com idade superior a 60 anos, de ambos os sexos, atendidos no Núcleo de Geriatria e Gerontologia do HC-UFG entre 2010 e 2019 e que realizaram coleta de amostra biológica para análise laboratorial. A coleta de dados desta pesquisa pode ser subdividida em duas etapas principais: (a) coleta de dados no Plano de cuidado e (b) extração de relatórios do Sistema de Informação Laboratorial. Para abordagem do método direto incluiu identificação dos outliers, realização de estatística descritiva, verificação de normalidade dos dados, determinação de intervalos de referência estimados pelos percentis 2,5% e 97,5% adotando IC95%. Para a abordagem pelo método indireto foram utilizados modelos estatísticos robustos aplicados a partir de algoritmos de Mineração de Dados desenvolvidos em linguagem de programação: R e o RStudio, JAVA, Python e C. Neste estudo foi determinado o intervalo de referência para 24 biomarcadores a partir da abordagem direta e 3 biomarcadores a partir de algoritmo de mineração de dados frequentemente utilizados na avaliação laboratorial da pessoa idosa. O procedimento de amostragem e a análise estatística robusta resultaram em intervalos de referência adequados à população brasileira. A partir da comparação entre os intervalos de referência determinados para a pessoa idosa a partir da abordagem direta com o método indireto usando diferentes ferramentas e algoritmos de mineração de dados foi possível observar concordância entre os diferentes algoritmos. A abordagem metodológica é replicável e o método indireto constitui importante ferramenta para que os laboratórios atualizem o IR de forma sistemática.

Palavras-Chave: Valores de Referência; Biomarcadores; Testes Laboratoriais; Testes de Química Clínica; Idoso; Saúde do Idoso; Segurança do Paciente.

Abstract

Laboratory analyzes are essential for clinical decision making. From laboratory results it is possible to confirm a diagnosis, exclude a hypothesis and evaluate the prognosis of a pathology. The use of reference intervals estimated for adults in the interpretation of laboratory results in elderly people can lead to inadequate interpretation and generate unnecessary treatments as aspects of senescence and senility can considerably affect the results of biomarker measurements. There are different methodologies for determining the reference range. In the direct approach, healthy individuals are selected based on a clinical assessment. In the indirect approach, laboratory data used to establish the reference interval are obtained from the laboratory database. The general objective of this work was to determine the reference intervals of biochemical laboratory tests frequently used in the evaluation of elderly people by the direct and indirect method using data mining algorithms. This is an analytical, quantitative, observational, cross-sectional epidemiological study. This work was approved by the departments involved and the Research Ethics Committee. The population of this study was made up of patients over the age of 60, of both sexes, treated at the Geriatrics and Gerontology Center at HC-UFG between 2010 and 2019 and who collected a biological sample for laboratory analysis. Data collection for this research can be subdivided into two main stages: (a) data collection in the Care Plan and (b) extraction of reports from the Laboratory Information System. The direct method approach included identification of outliers, carrying out descriptive statistics, checking data normality, determining reference intervals estimated by the 2.5% and 97.5% percentiles adopting 95% CI. For the indirect method approach, robust statistical models were used applied from Data Mining algorithms developed in programming languages: R and RStudio, JAVA, Python and C. In this study, the reference range for 24 biomarkers was determined from the direct approach and 3 biomarkers from a data mining algorithm frequently used in the laboratory assessment of elderly people. The sampling procedure and robust statistical analysis resulted in reference intervals suitable for the Brazilian population. From the comparison between the reference intervals determined for the elderly person from the direct approach with the indirect method using different data mining tools and algorithms, it was possible to observe agreement between the different algorithms. The methodological approach is replicable and the indirect method is an important tool for laboratories to update the IR systematically.

Keywords: Reference Values; Biomarkers; Laboratory Tests; Clinical Chemistry Tests; Aged; Health of the Elderly; Patient safety.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Apresentação visual do diagnóstico clínico-funcional baseado no IVCF-20.	26
Figura 2 - Relação entre o IVCF-20 e a Escala Visual de Fragilidade.....	26
Figura 3 - Principais características do método direto e método indireto para determinação de intervalos de referência.....	43
Figura 4 - Quadro sinóptico das principais publicações sobre intervalos de referência na pessoa idosa.....	45
Figura 5 - Fluxograma do processo de amostragem usado para determinar os intervalos de referência dos vinte e quatro biomarcadores bioquímicos utilizados na avaliação laboratorial em geriatria.....	57
Figura 6 - Árvore de Decisão para agrupamento da amostra por subgrupos de sexo e faixa etária	59
Figura 7 - Principais atividades realizadas na análise dos dados	59
Figura 8 - Exemplos de estimativa de intervalo de referência utilizando o algoritmo Kosmic. Fonte: Zierk <i>et al.</i> (2020).....	68
Figura 9 - Exemplos de estimativa de intervalo de referência utilizando o algoritmo refineR. Fonte: Ammer <i>et al.</i> (2023).....	70
Figura 10 - Exemplos de estimativa de intervalo de referência utilizando o algoritmo LabRI. A- Formato dos dados antes do pré-processamento; B- Formato dos dados após pré-processamento; C- Transformação Box-Cox; D- intervalo de referência utilizando o algoritmo LabRI.	71
Figura 11 - <i>Boxplot</i> Alanina Aminotransferase - ALT/TGP (U/L) nos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.	75
Figura 12 - <i>Boxplot</i> da concentração de Aspartato Aminotransferase - AST/TGO (U/L) nos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.....	77
Figura 13 - <i>Boxplot</i> da concentração de Gama Glutamilttransferase - GGT (U/L) em indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.	79
Figura 14 - <i>Boxplot</i> da concentração de Bilirrubina Total (mg/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.	81
Figura 15 - <i>Boxplot</i> da concentração de Bilirrubina Direta (mg/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.	83
Figura 16 - <i>Boxplot</i> da concentração de Bilirrubina Indireta (mg/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.	84

Figura 17 - <i>Boxplot</i> da concentração de Proteínas Totais (g/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.	86
Figura 18 - <i>Boxplot</i> da concentração de Albumina (g/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.	88
Figura 19 - <i>Boxplot</i> da concentração de Globulina (g/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.	90
Figura 20 - <i>Boxplot</i> da Relação Albumina / Globulina (g/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.	92
Figura 21 - <i>Boxplot</i> da concentração de Ácido úrico (mg/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.	93
Figura 22 - <i>Boxplot</i> da concentração de Creatinina (mg/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.	95
Figura 23 - <i>Boxplot</i> da concentração de Glicose (mg/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.	97
Figura 24 - <i>Boxplot</i> da concentração de Hemoglobina glicada (%A1c) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.	99
Figura 25 - <i>Boxplot</i> da concentração de Colesterol Total (mg/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.	101
Figura 26 - <i>Boxplot</i> da concentração de Colesterol HDL (mg/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.	103
Figura 27 - <i>Boxplot</i> da concentração de Colesterol LDL (mg/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.	105
Figura 28 - <i>Boxplot</i> da concentração de Triglicérides (mg/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.	107
Figura 29 - <i>Boxplot</i> da concentração de Sódio (mmol/L) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.	109
Figura 30 - <i>Boxplot</i> da concentração de Potássio (mmol/L) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.	111
Figura 31 - <i>Boxplot</i> da concentração de Cálcio Total (mg/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.	113
Figura 32 - <i>Boxplot</i> da concentração de Cloretos (mmol/L) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.	114
Figura 33 - <i>Boxplot</i> da concentração de Ácido Fólico (ng/mL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.	116

Figura 34 - <i>Boxplot</i> da concentração de Vitamina B12 (pg/mL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.	118
Figura 35 - <i>Boxplot</i> da concentração de Hormônio Estimulante da Tireóide – TSH (μ IU/mL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.	120
Figura 36 – Diagrama de algoritmos de mineração de dados para o estabelecimento de intervalo de referência do Ácido fólico (ng/mL) na pessoa idosa em ambos os sexos	131
Figura 37 – Diagrama de algoritmos de mineração de dados para o estabelecimento de intervalo de referência da Vitamina B12 (pg/mL) na pessoa idosa em ambos os sexos	133
Figura 38 – Diagrama de algoritmos de mineração de dados para o estabelecimento de intervalo de referência do Hormônio Estimulante da Tireóide – TSH (μ IU/mL) na pessoa idosa em ambos os sexos.....	135
Figura 39 - Matriz do método do <i>Bias Ratio (BR)</i> e Intervalo de Equivalência (IE) usado para comparação dos intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados do Limite Inferior para Ácido fólico (ng/mL) na pessoa idosa em ambos os sexos	136
Figura 40 - Matriz do método do <i>Bias Ratio (BR)</i> e Intervalo de Equivalência (IE) usado para comparação dos intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados do Limite Superior para Ácido fólico (ng/mL) na pessoa idosa em ambos os sexos	136
Figura 41 - Matriz do método do <i>Bias Ratio (BR)</i> e Intervalo de Equivalência (IE) usado para comparação dos intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados do Limite e a referência comparativa (IR em uso e disponível na literatura científica para Ácido fólico (ng/mL) na pessoa idosa em ambos os sexos	137
Figura 42 - Matriz do método do <i>Bias Ratio (BR)</i> e Intervalo de Equivalência (IE) usado para comparação dos intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados do Limite Inferior para Vitamina B12 (pg/mL) na pessoa idosa em ambos os sexos	138
Figura 43 - Matriz do método do <i>Bias Ratio (BR)</i> e Intervalo de Equivalência (IE) usado para comparação dos intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados do Limite Superior para Vitamina B12 (pg/mL) na pessoa idosa em ambos os sexos	138
Figura 44 - Matriz do método do <i>Bias Ratio (BR)</i> e Intervalo de Equivalência (IE) usado para comparação dos intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados e a referência comparativa (IR em uso e disponível na literatura científica para Vitamina B12 (pg/mL) na pessoa idosa em ambos os sexos.....	139

Figura 45 - Matriz do método do <i>Bias Ratio (BR)</i> e Intervalo de Equivalência (IE) usado para comparação dos intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados do Limite Inferior para Hormônio Estimulante da Tireóide – TSH ($\mu\text{IU/mL}$) na pessoa idosa em ambos os sexos	140
Figura 46 - Matriz do método do <i>Bias Ratio (BR)</i> e Intervalo de Equivalência (IE) usado para comparação dos intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados do Limite Superior para Hormônio Estimulante da Tireóide – TSH ($\mu\text{IU/mL}$) na pessoa idosa em ambos os sexos	140
Figura 47 - Matriz do método do <i>Bias Ratio (BR)</i> e Intervalo de Equivalência (IE) usado para comparação dos intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados do Limite e a referência comparativa (IR em uso e disponível na literatura científica para Hormônio Estimulante da Tireóide – TSH ($\mu\text{IU/mL}$) na pessoa idosa em ambos os sexos	141

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Método e imprecisão média indicada pelo coeficiente de variação percentual (CV%) do sistema analítico VITROS® 5600 e VITROS® 5,1 FS utilizado para a determinação de níveis dos biomarcadores bioquímicos na Unidade Funcional Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais	53
Tabela 2 - Quantidade de amostras incluídas por biomarcador após realização da exclusão dos <i>outliers</i> e separados por sexo e subgrupo etário	61
Tabela 3 - Perfil clínico das 848 pessoas idosas incluídas na amostra da pesquisa	74
Tabela 4 - Resultado da comparação da mediana da concentração dos biomarcadores entre sexo e faixa etária, baseado no Teste de Mann-Whitney, quando $p < 0,05$ foi considerado significativo	122
Tabela 5 - Intervalo de referência calculado de acordo com os grupos etários e por sexo considerando percentis 2,5% e 97,5% com intervalo de confiança de 95%	123
Tabela 6 - Proposta de Intervalo de referência determinado para a pessoa idosa considerando percentis 2,5% e 97,5% com intervalo de confiança de 95%.....	127
Tabela 7 - Intervalo de referência calculado para a pessoa idosa em comparação com o intervalo de referência no adulto	128
Tabela 8 - Intervalos de referência para o Ácido Fólico (ng/mL) estabelecido por diferentes algoritmos de mineração de dados de pessoas idosas em ambos os sexos considerando percentis 2,5% e 97,5% com intervalo de confiança de 95%	130
Tabela 9 - Intervalo de referência para Vitamina B12 (pg/mL) estabelecido por diferentes algoritmos de mineração de dados de pessoas idosas em ambos os sexos considerando percentis 2,5% e 97,5% com intervalo de confiança de 95%	132
Tabela 10 - Intervalo de referência para Hormônio Estimulante da Tireóide – TSH (μ IU/mL) estabelecido por diferentes algoritmos de mineração de dados de pessoas idosas em ambos os sexos considerando percentis 2,5% e 97,5% com intervalo de confiança de 95%.....	134

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFOL	Ácido fólico
AGA	Avaliação Geriátrica Ampla
ALB	Albumina
AURI	Ácido úrico
AVD	Atividades de Vida Diária
B12	Vitamina B12
BILID	Bilirrubina Direta
BILII	Bilirrubina Indireta
BILIT	Bilirrubina Total
CALC	Cálcio total
CLOR	Cloretos
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CMV	Centro Mais Vida
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COLESA	Colesterol Total
CREA	Creatinina
DP	Desvio Padrão
EFLM	<i>European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i>
GGT	Gama glutamiltransferase
GLIC	Glicose
GLICHE	Hemoglobina glicada
GLOB	Globulina
GPPCML	Grupo de Pesquisa em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial
Hb	Hemoglobina
HC	Hospital das Clínicas
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HDL	Colesterol HDL
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
Hm	Hematócrito
IFCC	<i>International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i>
IR	Intervalo de Referência
ITU	Infecção do Trato Urinário
IVCF-20	Índice de Vulnerabilidade Clínico-Funcional
LDL	Colesterol LDL
n	Número amostral
NA	Não avaliado
NUGG	Núcleo de Geriatria e Gerontologia
NS	Não significativo
POTSA	Potássio
PT	Proteínas Totais
SIL	Sistema de Informação Laboratorial
SODSA	Sódio
T4L	Fração Livre do Hormônio Tiroxina
TGO/AST	Aspartato Aminotransferase
TGP/ALT	Alanina Aminotransferase
TRIG	Triglicérides
TSH	Hormônio Estimulante da Tireóide
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
ULAC	Unidade Funcional Laboratório de Análises Clínicas
UREI	Ureia
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

%A1c	Fração Hemoglobina Glicada
μIU/mL	Microunidades Internacionais por mililitro
g/dL	grama por decilitro
L	Litro
mg	miligrama
mg/dL	miligramas por decilitro
mL	mililitro
mmol	milimolar
mmol/L	milimoles por Litro
ng/mL	nanogramas por mililitro
pg/mL	Picograma por mililitro
U/L	Unidade por Litro
=	Igual
>	Maior
≥	Maior ou igual
<	Menor
%	Porcentagem

Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	21
2 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	23
2.1 ENVELHECIMENTO.....	23
2.1.1 Avaliação Multisistêmica da Pessoa Idosa	24
2.1.2 Índice de Vulnerabilidade Clínico-Funcional (IVCF-20).....	25
2.1.3 Plano de Cuidados	27
2.1.4 Fisiologia do envelhecimento	28
2.1.5 Avaliação Laboratorial em Geriatria	29
2.1.6 Interferentes analíticos	34
2.2 INTERVALOS DE REFERÊNCIA	38
2.2.1 Metodologias para determinação de Intervalos de Referência	40
2.2.1.1 Método direto	41
2.2.1.2 Método indireto	41
2.2.1.3 Principais características dos métodos direto e indireto	43
2.3 PRINCIPAIS TRABALHOS DA LITERATURA CIENTÍFICA.....	43
3 OBJETIVOS.....	46
3.1 OBJETIVO GERAL	46
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	46
4 METODOLOGIA.....	47
4.1 ASPECTOS ÉTICOS	47
4.2 DELINEAMENTO DA PESQUISA	47
4.3 CASUÍSTICA.....	48
4.3.2 Núcleo de Geriatria e Gerontologia (NUGG).....	49
4.3.3 Unidade Funcional Laboratório de Análises Clínicas (ULAC).....	50
4.3.2.1 Sistema de Informação Laboratorial - SIL.....	51
4.3.3.2 Amostras de sangue	51
4.3.3.3 Sistema analítico: Instrumento de medição e Gestão da Qualidade	52
4.4 COLETA DE DADOS.....	54
4.4.1 Coleta de dados no Plano de Cuidado	54
4.4.2 Extração de Relatórios do Sistema de Informação Laboratorial	55
4.4.3 Construção do <i>Dataset</i>	55
4.4.4 Tamanho amostral.....	56

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	57
4.5.1 Abordagem pelo Método direto	58
4.5.1.1 Critérios de inclusão e exclusão da amostra	58
4.5.1.2 Agrupamento das amostras	59
4.5.1.3 Identificação de Outliers	60
4.5.1.4 Estatística descritiva.....	61
4.5.1.5 Verificação de Normalidade.....	61
4.5.1.6 Comparação dos subgrupos por sexo e faixa etária	62
4.5.1.7 Determinação dos intervalos de referência Intervalo de Confiança 95%.....	63
4.5.1.8 Apresentação dos dados	63
4.5.1.9 Programa estatístico utilizado	63
4.5.2 Abordagem pelo Método Indireto.....	64
4.5.2.1 Critérios de inclusão e exclusão para seleção da amostra	64
4.5.2.2 Limpeza e pré-processamento dos dados	65
4.5.2.3 Algoritmos de mineração de dados	66
4.5.4 Comparação de intervalos de referência determinado com referencial externo	72
5 RESULTADOS	74
5.1 ABORDAGEM PELO MÉTODO DIRETO	74
5.1.1 BIOMARCADORES DA FUNÇÃO HEPÁTICA.....	75
5.1.1.1 Alanina Aminotransferase - ALT / TGP	75
5.1.1.2 Aspartato Aminotransferase - AST / TGO.....	77
5.1.1.3 Gama Glutamiltransferase - GGT.....	79
5.1.1.4 Bilirrubina Total.....	81
5.1.1.5 Bilirrubina Direta.....	83
5.1.1.6 Bilirrubina Indireta	84
5.1.1.7 Proteínas Totais.....	86
5.1.1.8 Albumina.....	88
5.1.1.9 Globulina	90
5.1.1.10 Relação Albumina/Globulina	92
5.1.2 BIOMARCADORES DA FUNÇÃO RENAL	93
5.1.2.1 Ácido Úrico	93
5.1.3 BIOMARCADORES DO PERFIL GLICÊMICO E LIPÍDICO	97
5.1.3.1 Glicose	97
5.1.3.2 Hemoglobina glicada	99

5.1.3.3 <i>Colesterol Total</i>	101
5.1.3.4 <i>Colesterol HDL</i>	103
5.1.3.5 <i>Colesterol LDL</i>	105
5.1.3.6 <i>Triglicérides</i>	107
5.1.4 ELETRÓLITOS DE IMPORTÂNCIA CLÍNICA	109
5.1.4.1 <i>Sódio</i>	109
5.1.4.2 <i>Potássio</i>	111
5.1.4.3 <i>Cálcio Total</i>	113
5.1.4.4 <i>Cloretos</i>	114
5.1.5 DEMAIS BIOMARCADORES	116
5.1.5.1 <i>Ácido fólico</i>	116
5.1.5.2 <i>Vitamina B12</i>	118
5.1.5.3 <i>Hormônio Estimulante da Tireóide - TSH</i>	120
5.1.6 SÍNTESE DOS RESULTADOS - MÉTODO DIRETO	122
5.2 SÍNTESE DOS RESULTADOS - MÉTODO INDIRETO	130
5.2.1 <i>Ácido fólico</i>	130
5.2.2 <i>Vitamina B12</i>	132
5.2.3 <i>Hormônio Estimulante da Tireóide - TSH</i>	134
5.3 COMPARAÇÃO DOS INTERVALOS DE REFERÊNCIA DETERMINADOS.....	136
5.3.1 <i>Ácido fólico</i>	136
5.3.2 <i>Vitamina B12</i>	138
5.3.3 <i>Hormônio Estimulante da Tireóide - TSH</i>	140
6 DISCUSSÃO	142
6.1 BIOMARCADORES DA FUNÇÃO HEPÁTICA.....	147
6.1.1 <i>Alanina Aminotransferase - ALT/TGP</i>	147
6.1.2 <i>Aspartato Aminotransferase - AST/TGO</i>	148
6.1.3 <i>Gama Glutamilttransferase - GGT</i>	148
6.1.4 <i>Bilirrubina Total e Frações</i>	149
6.1.5 <i>Proteínas Totais e Frações</i>	149
6.2 BIOMARCADORES DA FUNÇÃO RENAL	150
6.2.1 <i>Ácido Úrico</i>	151
6.2.2 <i>Creatinina</i>	152
6.3 BIOMARCADORES DO PERFIL GLICÊMICO E LIPÍDICO.....	153
6.3.1 <i>Glicose</i>	154

6.3.2 Hemoglobina glicada	155
6.3.3 Colesterol Total e Frações	156
6.3.4 Triglicérides	157
6.4 ELETRÓLITOS DE IMPORTÂNCIA CLÍNICA	159
6.4.1 Sódio	160
6.4.2 Potássio	160
6.4.3 Cálcio Total.....	161
6.4.4 Cloretos	161
6.5 DEMAIS BIOMARCADORES	162
6.5.1 Ácido fólico	162
6.5.2 Vitamina B12	162
6.5.3 Hormônio Estimulante da Tireóide - TSH.....	163
6.6 ABORDAGEM PELO MÉTODO INDIRETO.....	165
6.7 LIMITAÇÕES DA PESQUISA	167
7 CONCLUSÕES	168
8 PERSPECTIVAS	169
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	170
APÊNDICE A – Dados da Estatística Descritiva.....	182
ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.....	185
ANEXO B – Questionário versão profissional da saúde.....	190
ANEXO C – Atividades Realizadas Durante o Doutorado	191

1 INTRODUÇÃO

Sabe-se que os profissionais que atuam na assistência ao paciente, dentro do ecossistema de saúde, público ou privado, dependem cada vez mais do apoio diagnóstico e o grande desafio é fazer com que o laboratório clínico seja protagonista na medicina personalizada e na segurança assistencial. A partir das análises laboratoriais é possível tomar decisões clínicas importantes que terão como resultado a confirmação de um diagnóstico, a exclusão de uma hipótese, o monitoramento terapêutico e o prognóstico de uma patologia (HALLWORTH, 2011; NAYUPE; MBULAJE; MUNHARO; PATEL *et al.*, 2023; PLEBANI, 2004; ROHR; BINDER; DIETERLE; GIUSTI *et al.*, 2016).

O laudo laboratorial precisa estar em consonância com os aspectos clínico-epidemiológicos do paciente. A utilização de intervalos de referência (IR) adequados à população atendida passa a ser uma prioridade da medicina laboratorial para atendimento às normas regulamentadoras e à crescente demanda por maior precisão na interpretação dos resultados das análises laboratoriais (OZARDA; HIGGINS; ADELI, 2018; VASARHELYI; DEBRECZENI, 2017).

Intervalo de referência pode ser definido como a faixa de normalidade esperada para um determinado biomarcador em uma dada população (BURTIS; BURNS, 2016). A estimativa de IR específicos é uma tarefa difícil, trabalhosa e onerosa para os laboratórios clínicos, por isto, na maioria das vezes são utilizados intervalos que foram definidos pelo fabricante do reagente, baseado em uma população diferente daquela que é atendida na instituição (OZARDA, 2016).

Há, na literatura científica, e nas diretrizes internacionais, diferentes metodologias para determinar o IR que será alvo deste estudo e discutido posteriormente. Neste momento, é importante entender que um laudo laboratorial com IR específico para a população idosa, por exemplo, pode ser mais adequado para interpretação já que os aspectos da senescência e da senilidade podem afetar consideravelmente os resultados das dosagens dos biomarcadores laboratoriais.

Dados do Censo Demográfico 2022 (Segunda Apuração) realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) apontam que a população de pessoas idosas no Brasil vem crescendo nas últimas décadas. A população com 60 anos ou mais de idade chegou a 32.113.490 (15,6%), um aumento de 56,0% em relação a 2010, quando era de 20.590.597 (10,8%) (IBGE,

2023). A literatura científica, ainda é carente de trabalhos que visam estabelecer IR específicos desta faixa etária. Segundo Melillo (1993), a comparação de resultados laboratoriais de pessoas idosas utilizando intervalos estimados para adultos pode levar a interpretação inadequada e, muitas vezes, gerando tratamentos desnecessários devido ao diagnóstico incorreto. O apoio à interpretação de testes laboratoriais com base nos IR devidamente validados para a população idosa é uma das principais preocupações dos laboratórios médicos (ABEBE; MELKU; ENAWGAW; BIRHAN *et al.*, 2018; HUBER; MOSTAFAIE; STANGL; WOROFKA *et al.*, 2006; MELILLO, 1993; NILSSON; EVRIN; TRYDING; BERG *et al.*, 2003).

Ozarda (2016) realizou revisão da literatura para avaliar os trabalhos sobre IR e concluiu que há um problema na validação para a população geriátrica, já que se torna muito difícil diferenciar os efeitos da idade, do envelhecimento ou de uma condição patológica (ADELI; RAIZMAN; CHEN; HIGGINS *et al.*, 2015; HENNY; VASSAULT; BOURSIER; VUKASOVIC *et al.*, 2016; OZARDA, 2016; TATE; SIKARIS; JONES; YEN *et al.*, 2014; VASARHELYI; DEBRECZENI, 2017). É preciso atender aos critérios de inclusão e exclusão para definição de indivíduos saudáveis como referência (CLSI, 2010). No caso das pessoas em idade avançada, o desafio ainda é maior, já que a grande maioria não atenderia aos critérios. Para transpor este desafio, nesta pesquisa foram utilizados o Índice de Vulnerabilidade Clínico-Funcional (IVCF-20) como forma de selecionar indivíduos de referência sem fragilidade.

Espera-se, portanto, que a definição de IR específicos para a população em idade avançada possa ajudar na interpretação mais adequada dos resultados dos exames laboratoriais, possibilitando aos geriatras não apenas uma avaliação mais fidedigna dos resultados obtidos como, também, opções por condutas mais condizentes com a realidade da população de pessoas idosas.

2 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

2.1 ENVELHECIMENTO

O envelhecimento populacional é uma realidade em todo o mundo e já é considerado como um desafio do século XXI. Em 2050, a população de pessoas idosas, acima de 60 anos, representará cerca de 30% da população brasileira. Atualmente o índice de envelhecimento considerando-se a população com 60 anos ou mais chegou a 80,0 em 2022, com 80 pessoas idosas para cada 100 crianças de 0 a 14 anos (BRASIL, 2021).

É importante considerar não só o crescimento do número de pessoas idosas, mas também que a expectativa de vida está aumentando, diretamente proporcional, aos avanços da medicina, às ações de saúde, mudanças de estilo de vida e outros fatores como acesso à informação, tecnologia e saneamento ambiental, por exemplo. De acordo com IBGE (2023) os dados publicados do Censo Demográfico 2022 (Segunda Apuração), 15,1% da população brasileira é composta por pessoa em idade avançada. A população de pessoas idosas residente no Brasil é de 32.113.490 pessoas, representando um acréscimo de 56,0% em relação àquela recenseada em 2010. Dessa população total, 17.887.737 (55,7%) eram mulheres e 14.225.753 (44,3%) eram homens (IBGE, 2023; KÜCHEMANN, 2012).

Embora o envelhecimento não seja sinônimo de doença, é conhecido que a pessoa idosa tende a apresentar um maior número de condições patológicas, demandando, assim, crescente busca por cuidados de saúde. Diante desta realidade, é essencial que os serviços de saúde estejam atentos e preparados para atender às necessidades intrínsecas desta população, exigindo a implementação de políticas públicas e ações inovadoras que levem em consideração as características e particularidades da pessoa idosa, estabelecendo estratégias para o envelhecimento (MORAES, 2018; PERRACINI, 2019).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) propõe uma definição de envelhecimento a partir de uma visão mais ampla – o entendimento do curso da vida e da funcionalidade. A Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa está fundamentada neste conceito ampliado e, dentre as diretrizes norteadoras estão: a promoção do envelhecimento ativo e saudável, por meio do estímulo à atenção integral, integrada e com ações intersetoriais realizadas com cooperação nacional e internacional na área da atenção à saúde da pessoa idosa (BRASIL, 2021; PERRACINI, 2019).

2.1.1 Avaliação Multissistêmica da Pessoa Idosa

O envelhecimento humano não ocorre de maneira isolada. É necessário entender que é um processo biopsicossocial, complexo, multidimensional, diverso e heterogêneo. Os determinantes socioculturais, econômicos e ambientais exercem grande influência nas experiências individuais e coletivas (MORAES; CARMO; MORAES; AZEVEDO *et al.*, 2016; VENCIO, 2014).

O modelo de cuidado da pessoa idosa é centrado no princípio da capacidade funcional, o que implica em perceber o paciente de forma integral, diverso e com foco na realização das Atividades de Vida Diária (AVD). Nesta perspectiva, é importante compreender o declínio nas atividades diárias como parte do processo fisiológico do envelhecer (AMORIM, 2022; VENCIO, 2014). A pessoa idosa com bom estado de saúde pode ter independência funcional, sendo capaz de gerir sua própria vida e decidir seus interesses (AMORIM, 2022; GOULART, 2013).

A capacidade funcional, de acordo com a Classificação Internacional de Funcionalidade, engloba aspectos da atividade e participação das pessoas idosas, associada à independência e autonomia para realização de tarefas, comunicação, mobilidade, autocuidado, vida doméstica, relações interpessoais, dentre outros (AMORIM, 2022; PERRACINI, 2019). Moraes *et al.* (2016) define a fragilidade multidimensional como sendo a “redução da reserva homeostática ou da capacidade de adaptação às agressões biopsicossociais e, conseqüentemente, ao declínio funcional e suas conseqüências” (MORAES; CARMO; MORAES; AZEVEDO *et al.*, 2016).

A utilização de instrumentos gerenciais baseados em medidas de capacidade funcional deve ser implementada nos serviços de saúde. É importante ressaltar que a avaliação multissistêmica não é um simples exame clínico. Trata-se de uma avaliação nas diversas dimensões: clínica, funcional e psicossocial, permitindo o entendimento do paciente de forma integral (BRASIL, 2021).

De acordo com Perracini (2019) a “Avaliação multidimensional faz parte do manejo clínico da pessoa idosa e tem como objetivo quantificar e qualificar os múltiplos problemas e necessidades clínicas, funcionais e socioambientais dos idosos” (PERRACINI, 2019). Moraes

et al. (2016) afirma que a Avaliação Geriátrica Ampla (AGA) é a “principal ferramenta utilizada para identificar o idoso frágil e deve ser aplicada por equipe geriátrico-gerontológica”, para verificar a saúde da pessoa idosa de forma integral. Por se tratar de uma consulta especializada, não está disponível em todas as unidades prestadoras de assistência à saúde, possui alto custo e muitas vezes dispendiosa de recursos (MORAES; CARMO; MORAES; AZEVEDO *et al.*, 2016).

Existem vários instrumentos, escalas e testes que auxiliam a equipe interdisciplinar que atua no atendimento à saúde da pessoa idosa na realização da avaliação multissistêmica, dentre eles o IVCF-20. Para garantir uma aplicação prática e reduzir a subjetividade no processo de avaliação da pessoa idosa Ribeiro *et al.* (2020) avaliaram e demonstraram em seu estudo grande correlação entre a AGA e o IVCF-20 (RIBEIRO; MENDOZA; MORAES; ALVARENGA *et al.*, 2020).

2.1.2 Índice de Vulnerabilidade Clínico-Funcional (IVCF-20)

O Índice de Vulnerabilidade Clínico-Funcional (IVCF-20) é uma ferramenta de rastreio que avalia a dimensão física, cognitiva e psicológica da pessoa idosa, ou seja, aborda os aspectos multidimensionais da condição de saúde desta população. Cintra *et al.* (2022), citou em seu trabalho que as dimensões consideradas preditoras de declínio funcional nas pessoas em idade avançada são: “cognição, humor, mobilidade, continência esfincteriana, comunicação, idade, autopercepção em saúde, polifarmácia, polipatologias e hospitalização recente” (CANÇADO, 2020; CINTRA; BENTO; BRANCO; SOUSA *et al.*, 2022; RIBEIRO; MENDOZA; MORAES; ALVARENGA *et al.*, 2020).

As unidades de saúde vão, em algum momento, admitir diferentes perfis de pacientes em idade avançada. A caracterização da funcionalidade é usada para descrever efetivamente o delineamento das particularidades da pessoa idosa e com isto propor ações de saúde pertinentes às condições envelhecimento. Perracini (2019) definiu que a pessoa idosa frágil é aquela que, clinicamente, apresenta alterações que traduzem um maior risco. (PERRACINI, 2019). Moraes (2014) descreveu, no modelo conceitual da avaliação multidimensional, que as pessoas idosas consideradas não-frágeis são aqueles indivíduos independentes para AVD básicas e instrumentais. Esses indivíduos podem possuir doenças crônicas e/ou degenerativas, mas não apresentam nenhum déficit para a realização de suas atividades diárias (MORAES, 2014).

O IVCF-20 é constituído por 20 questões que abordam sobre os diversos domínios da saúde, contemplando os aspectos multidimensionais da condição de saúde. O modelo de questionário aplicado está disponível no ANEXO B. Possui um total de 40 pontos, identificando a condição clínico-funcional da pessoa idosa como não-frágil, em risco de fragilização e frágil (MORAES, 2018; RIBEIRO; MENDOZA; CINTRA; BICALHO *et al.*, 2022; RIBEIRO; MENDOZA; MORAES; ALVARENGA *et al.*, 2020).

A **Figura 1** demonstra a apresentação visual do diagnóstico clínico-funcional baseado no IVCF-20 proposto por Moraes (2018).



Figura 1 - Apresentação visual do diagnóstico clínico-funcional baseado no IVCF-20.

Fonte: Moraes, 2018

A **Figura 2** apresenta a relação do IVCF-20 e a Escala Visual de Fragilidade, além de demonstrar a diferença entre o envelhecimento fisiológico (senescência) e o envelhecimento patológico (senilidade).

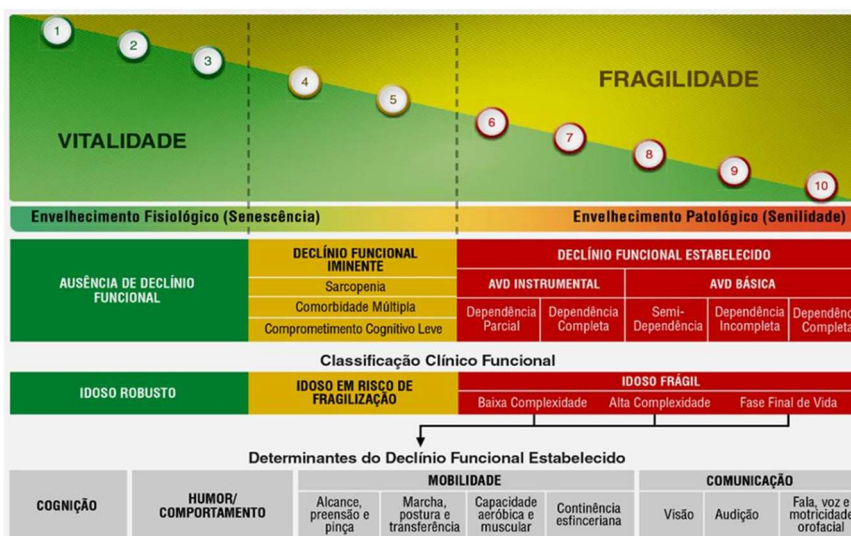


Figura 2 - Relação entre o IVCF-20 e a Escala Visual de Fragilidade

Fonte: Moraes, 2018

Quanto maior a pontuação do IVCF-20, pior será a condição clínico-funcional da pessoa idosa. De 0 a 6 pontos, é considerado não-frágil; de 7 a 14 pontos, está em risco de fragilização; e 15 pontos ou mais, frágil. O instrumento é de rápida e fácil aplicação, foi construído por equipe multidisciplinar especializada na atenção à pessoa idosa e a partir dos resultados é possível definir o plano de cuidados e a priorização para realização das ações de saúde (MORAES, 2018; RIBEIRO; MENDOZA; CINTRA; BICALHO *et al.*, 2022; RIBEIRO; MENDOZA; MORAES; ALVARENGA *et al.*, 2020).

2.1.3 Plano de Cuidados

O Plano de Cuidados é um conjunto de orientações e prescrições, com a finalidade de estabelecer de forma segura e resolutiva o acompanhamento da pessoa idosa. Trata-se de um instrumento de interação entre os diferentes níveis de atenção da rede de cuidados, já que este documento é responsável por nortear as estratégias da assistência à saúde da pessoa em idade avançada (GOULART, 2013; SILVA, 2013).

De acordo com Silva (2013), o “instrumento registra um retrato clínico da pessoa idosa assistida, o diagnóstico funcional global, e problemas de saúde/diagnósticos” (SILVA, 2013). Trata-se de “uma estratégia utilizada para a organização do cuidado onde se definem claramente quais são os problemas de saúde do paciente” e como a equipe interdisciplinar abordará clinicamente/assistencialmente, visando a manutenção ou recuperação da saúde da pessoa idosa atendida.

Após realização de atendimento por equipe interdisciplinar, as informações são registradas em prontuário, analisadas pela equipe do Núcleo de Geriatria e Gerontologia/Centro Mais Vida que é responsável por elaborar o plano de cuidados. Este documento contém o registro de dados do paciente e as informações do processo saúde-doença, avaliação da equipe, resultados de exames complementares, quando necessário e as prescrições de forma individualizada com foco na integralidade da assistência. O plano de cuidados é encaminhado à atenção primária, com orientações e indicações envolvendo ações preventivas e/ou promocionais, curativas e/ou paliativas e até mesmo reabilitadoras, com finalidade de estabelecer de forma segura e resolutiva o acompanhamento da pessoa idosa na unidade de saúde de origem (BENTO, 2022; GOULART, 2013).

2.1.4 Fisiologia do envelhecimento

O envelhecimento é um processo biológico natural, progressivo, caracterizado pelo declínio gradual da função celular e molecular, bem como por alterações estruturais em inúmeros órgãos e sistemas que acarreta uma série de mudanças, tanto morfológicas quanto funcionais. O indivíduo torna-se mais vulnerável devido à perda progressiva da adaptabilidade fisiológica do metabolismo e da redução da capacidade de manutenção da homeostase. Muitas vezes, diminuindo a capacidade de enfrentar a demanda necessária para manter as atividades de vida diárias (PERRACINI, 2019; VENCIO, 2014).

Diferentes teorias são aceitas quando o assunto é a fisiopatologia do envelhecer. Teixeira; Guariento (2010) apresentaram em seu trabalho intitulado “Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas” exemplos e explicações das três principais teorias e mecanismos biológicos do envelhecimento: (I) Teoria Evolutiva; (II) Teoria Molecular-celular e (III) Teoria Sistêmica. Independente dos princípios teóricos, o mais importante, para esta pesquisa, é compreender que o envelhecimento é um processo complexo, multidimensional e heterogêneo. A abordagem deste estudo se concentrará no entendimento dos aspectos fisiopatológicos do envelhecer e como estes influenciarão na avaliação laboratorial em geriatria (TEIXEIRA; GUARIENTO, 2010).

A senescência é resultante das alterações orgânicas, funcionais e socioemocionais do avançar da idade. Este é considerado envelhecimento fisiológico, já que é um processo gradual e irreversível, que, pela diminuição da capacidade do organismo em manter a homeostase, pode resultar, no aumento às doenças e aos problemas de saúde (TEIXEIRA; GUARIENTO, 2010).

O envelhecimento fisiológico abrange uma série de mudanças complexas e interrelacionadas que ocorrem no organismo à medida que envelhecemos, afetando a saúde e o funcionamento geral do indivíduo, especialmente sistemas que respondem aos estímulos externos e internos (PERRACINI, 2019; TEIXEIRA; GUARIENTO, 2010).

O acúmulo de danos ao DNA, o estresse oxidativo, a redução na capacidade de reparo e da imunidade celular, levam a uma diminuição progressiva das funções fisiológicas, como, por exemplo, a redução: (I) do desempenho do sistema imunológico no combate das doenças; (II)

da eficiência do metabolismo; (III) da resistência física; e (IV) da capacidade cognitiva (FERNANDES, 2016; MORAES, 2014; TEIXEIRA; GUARIENTO, 2010).

O sistema musculoesquelético pode sofrer perda de massa muscular e densidade óssea e maior propensão a fraturas (AMORIM, 2022; BARREIRO, 2021; BROCK; BETTINELLI; DOBNER; STOBBE *et al.*, 2016; FERNANDES, 2016; VISEU, 2017). O sistema nervoso também é afetado, com uma diminuição gradual das células nervosas e das conexões entre elas, o que pode levar a declínios cognitivos e alterações na função motora (BROCK; BETTINELLI; DOBNER; STOBBE *et al.*, 2016).

A senilidade é caracterizada pelo declínio cognitivo, funcional e outros fatores associados às condições de saúde patológicas (agudas ou crônicas), que frequentemente acometem as pessoas idosas. Podem resultar em: (I) problemas de memória; (II) diminuição da capacidade de aprendizado; e (III) comprometimento das habilidades motoras. Envolve mudanças adversas no organismo que ocorrem além do que seria esperado no envelhecimento natural (PERRACINI, 2019; TEIXEIRA; GUARIENTO, 2010).

Diferentemente do envelhecimento fisiológico, o envelhecimento patológico está associado a um maior risco de desenvolver doenças crônicas e condições relacionadas à idade, como doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas e câncer. Essas condições podem se manifestar precocemente e apresentar um impacto significativo na saúde e na qualidade de vida das pessoas (AYUS; ARIEFF, 1996; PERRACINI, 2019; PULCHINELLI JUNIOR; CURY JR; GIMENES, 2012; TEIXEIRA; GUARIENTO, 2010).

Existem várias causas potenciais para o envelhecimento patológico, incluindo fatores genéticos, exposição a substâncias tóxicas, estresse oxidativo, inflamação crônica e outros desequilíbrios no organismo (KÜCHEMANN, 2012; PERRACINI, 2019; TEIXEIRA; GUARIENTO, 2010).

2.1.5 Avaliação Laboratorial em Geriatria

Pulchinelli Junior; Cury Jr.; Gimenes (2012) concluíram em seu artigo *Clinical laboratory findings in the elderly* que as “alterações fisiológicas causadas pelo envelhecimento interferem significativamente no funcionamento de órgãos e sistemas”. Com o avançar da idade, há acúmulo gradual de danos moleculares e celulares que leva à redução das reservas

homeostáticas do organismo ou da capacidade de adaptação às agressões biopsicossociais e, consequentemente, no aumento da vulnerabilidade ao declínio funcional (MORAES, 2018; PULCHINELLI JUNIOR; CURY JR; GIMENES, 2012).

Todas as alterações fisiopatológicas apresentadas podem refletir nos resultados laboratoriais, em qualquer idade específica, então a interpretação dos testes laboratoriais depende, diretamente, da análise das características clínicas, funcionais e sociais da pessoa idosa (BARREIRO, 2021; FERNANDES, 2016; MORAES, 2018; VISEU, 2017).

Vásárhelyi e Debreczeni (2017) descreveram os principais achados de exames laboratoriais na pessoa idosa, que podem estar associados a diferentes fatores. Eles reafirmam a importância de definir intervalos de referência específicos para geriatria já que "a determinação da faixa de referência específica na pessoa idosa é um grande apoio para a avaliação assistencial", contudo entendem que não é uma tarefa fácil. Ácido úrico, colesterol, GGT, triglicérides, aumentam com o avançar da idade. Por outro lado, a Vitamina B12, HDL-colesterol, cálcio (total), depuração da creatinina, reduzem (VASARHELYI; DEBRECZENI, 2017).

O envelhecimento está associado a alterações graduais da estrutura e funções hepáticas, podendo aumentar o risco de incidência de várias patologias e ser um fator de mau prognóstico, causando um aumento da taxa de morbimortalidade (VISEU, 2017). Segundo Cabrerizo *et al.* (2015) os baixos níveis de albumina estão associados a pior recuperação após patologias agudas (CABRERIZO; CUADRAS; GOMEZ-BUSTO; ARTAZA-ARTABE *et al.*, 2015).

Kubota *et al.* (2012) e Cabrerizo *et al.* (2015) concordam que a albumina é um bom marcador do estado nutricional, por isto é comumente utilizada na prática clínica. Inclusive há uma associação entre níveis baixos deste biomarcador e a perda de massa muscular. Sabe-se que o nível de albumina é menor na pessoa em idade avançada quando comparado com o nível em pessoas mais jovens. É possível considerar que a "desnutrição proteico-calórica é um distúrbio comum na pessoa idosa" (CABRERIZO; CUADRAS; GOMEZ-BUSTO; ARTAZA-ARTABE *et al.*, 2015; KUBOTA; KADOMURA; OHTA; KOYAMA *et al.*, 2012).

O nível de albumina sérica diminui com o avanço da idade, mas foi mantido até certo ponto na pessoa idosa não-frágil (CABRERIZO; CUADRAS; GOMEZ-BUSTO; ARTAZA-ARTABE *et al.*, 2015).

Dong *et al.* (2010) observaram em seu estudo com 2.364 pacientes (30 a 93 anos) que a albumina sérica diminui com o aumento da idade, talvez relacionado a um declínio na massa muscular. A GGT sérica não diminuiu com o aumento da idade em análises não ajustadas, mas após o ajuste para correlatos metabólicos, também mostrou uma diminuição com a idade e a bilirrubina aumentou com o envelhecimento (DONG; BETTENCOURT; BARRETT-CONNOR; LOOMBA, 2010).

A função renal começa a entrar em declínio a partir dos 30 anos. Pode ser avaliada por meio de diferentes biomarcadores, sendo os principais: Ácido úrico, Creatinina, Ureia, Microalbuminúria, Taxa de filtração glomerular estimada, Proteinúria, Cistatina C. O envelhecimento renal é um processo multifatorial complexo e saber até que ponto as lesões renais na pessoa idosa representam o curso da vida (BOLIGNANO; MATTACE-RASO; SIJBRANDS; ZOCCALI, 2014; ESPOSITO; DAL CANTON, 2010; VISEU, 2017).

Entender as alterações renais induzidas pelo envelhecimento pode ajudar a prevenir doenças renais com risco de morte, visto que, estudos em que há seleção de indivíduos sem doença renal ou processos conhecidos por afetar a função renal têm demonstrado que as alterações renais do envelhecimento são menos pronunciadas na pessoa idosa não-frágil (BOLIGNANO; MATTACE-RASO; SIJBRANDS; ZOCCALI, 2014; ESPOSITO; DAL CANTON, 2010).

Sabe-se que há aumento na incidência de doença renal com o avanço da idade devido à perda de massa tubular e glomerular (AYUS; ARIEFF, 1996; BARREIRO, 2021). Na pessoa em idade avançada, o número de néfrons funcionais diminui 30% a 45%; isso é acompanhado pela redução da taxa de filtração glomerular, portanto o *clearance* da creatinina, a taxa de filtração glomerular (GFR) e o fluxo sanguíneo renal são parâmetros que diminuem com o envelhecimento (FERNANDES, 2016; VASARHELYI; DEBRECZENI, 2017).

Pulchinelli Junior; Cury Jr.; Gimenes (2012) e Barreiro (2021) consideraram que ocorre uma diminuição de função renal em cerca de 50% das pessoas idosas devido a uma diminuição progressiva da taxa de filtração glomerular (BARREIRO, 2021; PULCHINELLI JUNIOR; CURY JR; GIMENES, 2012).

As concentrações séricas de creatinina, embora dentro dos valores normais, se situarem perto do limite superior, podem esconder uma disfunção renal precoce na pessoa idosa, então, caso a

função renal esteja comprometida, ocorrerá o aumento da creatinina no plasma. Se a produção de creatinina estiver diminuída, como acontece nos indivíduos com mais idade, esse aumento será muito mais lento (BOLIGNANO; MATTACE-RASO; SIJBRANDS; ZOCCALI, 2014; VISEU, 2017), Isto vem de encontro com o descrito por Viseu (2017) que citou a importância de estabelecer intervalo de referência para a creatinina específico para a pessoa idosa, já que, se for utilizado o mesmo IR dos jovens saudáveis, poderá ser considerado, inadequadamente elevado (MUSSO; MICHELÁNGELO; VILAS; REYNALDI *et al.*, 2009; VISEU, 2017).

O rim perde progressivamente a sua capacidade para manter o equilíbrio sódio/potássio devido à redução na secreção tubular de sódio e absorção de potássio (FERNANDES, 2016), portanto um fator metabólico importante é a ocorrência de distúrbios hidroeletrólíticos, como hipernatremia ou hiponatremia, que, quando associados a outras comorbidades, estão associados a pior prognóstico (morbimortalidade) (PULCHINELLI JUNIOR; CURY JR; GIMENES, 2012).

A hiponatremia é observada em todas as faixas etárias, mas há diferenças importantes na pessoa idosa (AYUS; ARIEFF, 1996). A hiponatremia é definida como uma concentração sérica de sódio inferior a 137 mmol/L. Estima-se que cerca de 7% das pessoas em idade avançada não-frágeis tenham concentrações séricas de sódio de 137 mmol/L ou menos (KUGLER; HUSTEAD, 2000).

A hipernatremia é principalmente um defeito na ingestão de água e geralmente implica um comprometimento no mecanismo da sede ou falta de acesso à ingestão adequada de líquidos (KUGLER; HUSTEAD, 2000).

O processo fisiológico do envelhecimento inclui alterações no metabolismo basal, na composição bioquímica dos tecidos, redistribuição da massa corporal magra que acarretam, por exemplo, na perda de massa óssea e muscular, redução da absorção de vitaminas e da água total corporal e no aumento acentuado de tecido adiposo no abdome, que é um fator de risco para doenças cardiovasculares e outras comorbidades associadas (BARREIRO, 2021; PULCHINELLI JUNIOR; CURY JR; GIMENES, 2012; VISEU, 2017).

Pacientes com maior massa gorda apresentam níveis aumentados de glicose, lipídios, transaminases, insulina e cortisol (PULCHINELLI JUNIOR; CURY JR; GIMENES, 2012). A

homeostase da glicose tende ao desequilíbrio com o aumento da idade. Já está descrito na literatura que os níveis de glicose plasmática em jejum aumenta em aproximadamente 0,99 mg/dL por década, começando já na quarta década de vida, e as concentrações de glicose 2 h após um teste oral de tolerância à glicose de 75 g também aumentam gradualmente (VAN DEN BELD; KAUFMAN; ZILLIKENS; LAMBERTS *et al.*, 2018).

Vásárhelyi; Debreczeni (2017) afirmaram que “Os níveis séricos de glicose aumentam proporcionalmente à idade, enquanto a tolerância à glicose está diminuindo. O intervalo de referência da glicemia de jejum é mais amplo na pessoa idosa (70–120,7 mg/dL)”. Frequentemente os níveis séricos de insulina também aumentam, o que indica resistência à insulina; responsável pela intolerância à glicose observada em até 25% dos pacientes acima de 75 anos (VASARHELYI; DEBRECZENI, 2017).

“Pelo menos 25% das pessoas com mais de 65 anos têm diabetes mellitus (DM), que pode ser detectado apenas com base em um teste oral de tolerância à glicose de 2 h (≥ 198 mg/dL) em 58% das pessoas”, Van den Beld *et al.* (2018) disseram que o teste mais indicado para triagem do DM é o teste de Hemoglobina glicada (HbA1c), devido à facilidade de realização do teste (jejum de 12 horas não é necessário) e pode detectar 14,5% dos casos não diagnosticado (VAN DEN BELD; KAUFMAN; ZILLIKENS; LAMBERTS *et al.*, 2018).

O declínio da produção hormonal é uma das causas do envelhecimento e ocorre pela diminuição da mensagem que o sistema nervoso central envia às glândulas, bem como pelo próprio envelhecimento glandular. O aumento do Hormônio Estimulante da Tireóide (TSH) dentro do intervalo de referência normal durante o envelhecimento é uma questão clínica controversa, pois diferentes fatores podem influenciar (VAN DEN BELD; KAUFMAN; ZILLIKENS; LAMBERTS *et al.*, 2018).

O hipotireoidismo aparece em 4% da população idosa, e está presente na forma subclínica em 5%. Há aumento da resistência periférica do T4 e T3, e essa resistência explica o fato do TSH permanecer dentro da faixa de referência (PULCHINELLI JUNIOR; CURY JR; GIMENES, 2012).

Fatores ambientais e condições de saúde podem interferir nos níveis dos hormônios tireoidianos. Pulchinelli Junior; Cury; Gimenes (2018) descreveram que pacientes expostos ao

frio constante, por exemplo, podem ter aumento do hormônio estimulante da tireoide (TSH) e diminuição do hormônio tiroxina (T4). O estresse também pode diminuir os hormônios tireoidianos (TSH, T3 e T4) (PULCHINELLI JUNIOR; CURY JR; GIMENES, 2012).

Os níveis de B12 também podem ser alterados em função do envelhecimento. As pessoas idosas apresentam um risco aumentado de desenvolver deficiência de vitamina B12 (cobalamina), sendo presente em 12% da população idosa (MENEGARDO; FRIGGI; SANTOS; DEVENS *et al.*, 2020; RISCH; MEIER; SAKEM; MEDINA ESCOBAR *et al.*, 2015). A deficiência de vitamina B12, além da associação com o envelhecimento típico, pode estar aumentada em 4,5 vezes naqueles que fazem uso de medicamentos como os inibidores de bomba de prótons e antagonista dos receptores H2 (MENEGARDO; FRIGGI; SANTOS; DEVENS *et al.*, 2020).

Menegardo *et al.* (2020) realizaram estudo transversal com população em idade avançada (≥ 60 anos) residentes em uma Instituição Geriátrica Filantrópica de Longa Permanência e concluíram que a detecção precoce da deficiência de vitamina B12 é fundamental na busca de melhor qualidade de vida e redução de custos de saúde pública (MENEGARDO; FRIGGI; SANTOS; DEVENS *et al.*, 2020). Um pouco mais da metade dos participantes da pesquisa apresentavam algum grau de dependência funcional (52,3%) sem associação com hipovitaminose B12. A dosagem sérica de vitamina B12 foi analisada e classificada em: normal (≥ 299 pg/mL), limítrofe (200 a 298 pg/mL) e deficiência (< 200 pg/mL). Torna-se, cada vez mais importante, a inclusão de dosagem da vitamina B12 na rotina de exames laboratoriais desse grupo, mesmo na ausência de sintomatologia, para um diagnóstico precoce da deficiência de B12 (MENEGARDO; FRIGGI; SANTOS; DEVENS *et al.*, 2020).

2.1.6 Interferentes analíticos

Os interferentes analíticos fazem parte da rotina da medicina laboratorial. Trata-se da influência que certas substâncias, presentes nas amostras biológicas (sangue, urina ou outros fluidos corporais) têm de modificar os resultados dos exames laboratoriais. A gestão do laboratório clínico precisa estar atenta aos elementos que podem induzir resultados incorretos e ações efetivas precisam ser implantadas para minimizar ou até mesmo eliminar as fontes de variabilidade nas diferentes fases do processo laboratorial (pré-analítica, analítica e pós-analítica) (PLEBANI, 2006; ZORBOZAN; ZORBOZAN, 2022).

Os métodos diagnósticos estão evoluindo e o aumento da sensibilidade e especificidade dos testes laboratoriais tem acompanhado a inovação tecnológica. Os laboratórios clínicos têm se tornando cada vez mais sofisticados, o que exige dos profissionais conhecimento para prevenir a imprecisão e inexatidão das análises (HAWKINS, 2012; PLEBANI; CARRARO, 1997).

Sciacovelli *et al.* (2019), Plebani (2006) afirmaram, apoiado na experiência e na literatura científica, que “a maioria dos erros se deve a fatores pré-analíticos (46-68,2%), enquanto uma alta taxa de erro (5-47%) também foi encontrada na fase pós-analítica”. O empoderamento dos pacientes e a atuação dos profissionais da saúde para garantir a segurança do processo laboratorial é importante, necessária e urgente (PIVA; TOSATO; PLEBANI, 2015; PLEBANI, 2006; SCIACOVELLI; LIPPI; SUMARAC; DEL PINO CASTRO *et al.*, 2019).

Na pessoa idosa, a interferência em exames laboratoriais é um assunto particularmente relevante, já que há aumento do risco de imprecisão das análises devido à prevalência da polifarmácia, polipatologias e recorrência de hospitalização, situações frequentemente encontradas nestes pacientes.

Já foi apresentado que os aspectos fisiológicos do envelhecimento podem afetar consideravelmente nos resultados das dosagens dos biomarcadores laboratoriais. Um fator a mais, a ser considerado na interpretação dos testes laboratoriais é o uso de medicamento. Os medicamentos que estão em uso podem interferir no resultado do exame laboratorial, portanto o conhecimento profundo destes fármacos é fundamental para segurança na interpretação dos laudos, especialmente na pessoa idosa que frequentemente se expõe à polifarmácia (SHER, 1982; ZREIK; KATO; BAILEY; BIGGS *et al.*, 2023).

Polifarmácia é o termo utilizado quando há administração de múltiplos medicamentos (geralmente mais de cinco medicamentos diferentes), comumente encontrado na pessoa idosa que muitas vezes enfrentam condições de saúde que adotam tratamentos farmacológicos específicos. Ainda precisa ser detalhado na literatura os interferentes laboratoriais quando há combinação de terapia medicamentosa e esta preocupação torna-se cada vez mais presente nos serviços de saúde. Sabe-se que a polifarmácia está associada ao aumento do risco de ocorrência de problemas relacionados a medicamentos, incluindo interações entre medicamentos e testes laboratoriais e resultados adversos à saúde que podem levar a erros de diagnóstico, agravamento de condições de saúde e tomadas de decisões inadequadas (KATANIC; STANIMIROV;

SEKERUS; DANIC *et al.*, 2023; SILVA; DOMINGUETI; TINOCO; VELOSO *et al.*, 2021; ZIDAN; AWAISU, 2023).

Katanić *et al.* (2023) afirmaram que “a prevalência de interações medicamentosas-exames laboratoriais chega a 43% dos pacientes”. Estas interações podem ser fisiológicas, quando o uso de determinado medicamento altera resposta do organismo (aumentando ou diminuindo) a produção de algum biomarcador, ou analíticas (ou *in vitro*) quando a droga pode produzir um resultado falsamente positivo ou negativo em determinado parâmetro, aumentando a chance de erros no processo analítico laboratorial e consequências clínicas importantes (KATANIC; STANIMIROV; SEKERUS; DANIC *et al.*, 2023).

Alguns medicamentos podem alterar a função ou os níveis de certos componentes do sangue, como enzimas hepáticas, eletrólitos, hormônios ou células sanguíneas. Além disso, podem afetar a absorção, metabolismo ou excreção de outros medicamentos, levando a níveis sanguíneos mais altos ou mais baixos do que o esperado. Esses efeitos podem resultar em resultados laboratoriais que não refletem com precisão o estado clínico real do paciente. O uso de paracetamol, sinvastatina, atorvastatina podem aumentar o nível glicêmico, ácido ascórbico pode aumentar o nível de creatinina e diminuir o colesterol total, triglicérides, bilirrubina total e ácido úrico (KATANIC; STANIMIROV; SEKERUS; DANIC *et al.*, 2023; NIVATTI; HALDER; GOEL; GUPTA *et al.*, 2022; SHER, 1982; SILVA; DOMINGUETI; TINOCO; VELOSO *et al.*, 2021).

Além da polifarmácia, as alterações fisiológicas do envelhecimento podem ser mais intensas na pessoa idosa frágil, aumentando os fatores de riscos relacionados às polipatologias e comorbidades. Entende-se por polipatologia “o acometimento de uma pessoa por mais de cinco morbidades ou doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como hipertensão arterial sistêmica (HAS), DM, acidente vascular cerebral (AVC), osteoporose, entre outras” (KATANIC; STANIMIROV; SEKERUS; DANIC *et al.*, 2023; SOUZA; VIEIRA; COSTA; LIMA, 2016).

A polipatologia constitui-se um assunto complexo no campo da geriatria e pode estar associada ao aumento da fragilidade da pessoa idosa e dependência para o desenvolvimento das atividades da vida diária, além de aumentar a possibilidade de interações medicamentosas, consequentemente, a alterações nos exames laboratoriais devido a diferentes mecanismos

fisiopatológicos. A interferência em exames laboratoriais ocorre quando a presença de uma patologia afeta os resultados de outro exame, levando a interpretações imprecisas e potencialmente geradas em diagnósticos errados ou incompletos (SOUZA; VIEIRA; COSTA; LIMA, 2016; VELOSO; FIGUEREDO; BARROSO; NASCIMENTO *et al.*, 2019).

A presença de doenças múltiplas pode levar a uma complexa interação entre os órgãos e sistemas do corpo, afetando os resultados dos exames laboratoriais (KATANIC; STANIMIROV; SEKERUS; DANIC *et al.*, 2023; SOUZA; VIEIRA; COSTA; LIMA, 2016; VELOSO; FIGUEREDO; BARROSO; NASCIMENTO *et al.*, 2019).

Frequentemente, a pessoa idosa está sujeita à polifarmácia, são acometidos por polipatologias e suas complicações fazem com que eles estejam em constante contato com o ambiente hospitalar. O simples fato de estar hospitalizado pode gerar alterações emocionais e estresse físico que, juntamente com a interrupção da rotina diária e possíveis alterações na dieta, pode levar a variações nos resultados dos exames laboratoriais (CARVALHO; VALLE; JACINTO; MAYORAL *et al.*, 2018; FREITAS; BONOLO; MORAES; MACHADO, 2015).

A partir do momento em que a pessoa idosa passa pelo processo de hospitalização, pode ocorrer redução da independência funcional e aumento da fragilidade. A perda de funcionalidade se dá devido a doença propriamente dita, que gerou o motivo de internação, às condições clínicas prévias, procedimentos aos quais a pessoa idosa é submetida durante o processo de hospitalização e às fragilidades inerentes ao processo de envelhecimento. A equipe assistencial precisa estar atenta ao contexto clínico socioeconômico e ambiental do paciente (BROSKA JÚNIOR; FOLCHINI; RUEDIGER, 2013; CARVALHO; VALLE; JACINTO; MAYORAL *et al.*, 2018; FREITAS; BONOLO; MORAES; MACHADO, 2015).

Durante a hospitalização, os níveis de diferentes biomarcadores laboratoriais podem sofrer alteração. A reposição de fluidos intravenosos, realizada rotineiramente em pacientes hospitalizados, pode, por exemplo, afetar nos níveis de eletrólitos (sódio, potássio e cálcio). Além disto, os resultados dos exames que avaliam a função renal, função hepática e outros sistemas podem, temporariamente ou não, serem afetados pelo uso de medicamentos e própria condição clínica do paciente durante a internação hospitalar (BROCK; BETTINELLI; DOBNER; STOBBE *et al.*, 2016; CARVALHO; VALLE; JACINTO; MAYORAL *et al.*, 2018).

Uma avaliação nutricional adequada é essencial para identificar o estado nutricional da pessoa idosa. O Índice de Massa Corpórea (IMC), circunferência da panturrilha e o nível sérico de albumina são medidas frequentemente utilizadas nesta avaliação. É importante considerar sempre a abordagem multidimensional da pessoa idosa, levando em conta diversos fatores, como ingestão alimentar, perda de peso, alterações nas medidas antropométricas, capacidade funcional e os biomarcadores, uma vez que, um IMC normal não quer dizer necessariamente que a pessoa idosa não esteja desnutrida, pois o resultado pode está sendo influenciado pelo aumento da gordura corporal (BROCK; BETTINELLI; DOBNER; STOBBE *et al.*, 2016; CARVALHO; VALLE; JACINTO; MAYORAL *et al.*, 2018; CINTRA; BENTO; BRANCO; SOUSA *et al.*, 2022).

Cintra *et al.* (2022) apresentaram em seu trabalho os diferentes preditores clínicos associados com a fragilidade na pessoa idosa. Trata-se de um mecanismo complexo e multidimensional onde a idade é um dos fatores com maior correlação com a fragilidade. Outros aspectos, como o estado nutricional também precisam ser avaliados e neste mesmo estudo observou-se que menor circunferência da panturrilha e maiores escores de IMC se associam à pessoa idosa frágil (CINTRA; BENTO; BRANCO; SOUSA *et al.*, 2022).

Carvalho *et al.* (2018) demonstraram que na pessoa idosa com baixo peso ($IMC < 22,9 \text{ kg/m}^2$) há forte associação com a piora da funcionalidade. Cintra *et al.* (2022) adicionaram a avaliação da circunferência da panturrilha (CP) para avaliação antropométrica definindo que o ponto de corte para sarcopenia é $< 31 \text{ cm}$ (CARVALHO; VALLE; JACINTO; MAYORAL *et al.*, 2018; CINTRA; BENTO; BRANCO; SOUSA *et al.*, 2022).

2.2 INTERVALOS DE REFERÊNCIA

A observação de intervalos de referência (IR) é parte fundamental para a interpretação correta, segura e precisa dos resultados das dosagens laboratoriais. O *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) define IR como um valor (resultado) obtido pela observação ou mensuração quantitativa de um biomarcador em um indivíduo selecionado, com base em critérios bem definidos. Este representa uma faixa de variação considerada normal para uma determinada análise laboratorial e que será utilizada para comparar com os resultados encontrados e definir se está dentro ou não dos limites estabelecidos (CLSI, 2010).

Os intervalos de referência podem ser ajustados de acordo com as características específicas do paciente, permitindo uma personalização a partir da determinação de IR de acordo com o sexo, faixa etária, região geográfica, porém, comumente os laboratórios clínicos adotam como IR os valores definidos pelos fabricantes de kits diagnósticos, que foram definidos utilizando uma população que, muitas vezes, não condiz com a realidade local (BURTIS; BURNS, 2016; CLSI, 2010; SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ, 2007).

Henny *et al.* (2016) sintetizaram os fundamentos de intervalos de referência baseado nas diretrizes atualizadas da *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)* e do *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* e descreveram que:

O intervalo de referência é o intervalo especificado na distribuição de valores obtidos de populações de indivíduos saudáveis. Isso geralmente é definido como um intervalo correspondente a 95% da população, centrado na mediana. Pode variar dependendo do tipo de amostra da população primária e do método analítico. Em alguns casos, apenas um limite de referência pode ser usado, geralmente um limite superior. A determinação do intervalo de referência é baseada em cálculos estatísticos (HENNY; VASSAULT; BOURSIER; VUKASOVIC *et al.*, 2016).

A inobservância de intervalos de referência específicos para população idosa, por exemplo, pode levar a intervenções capazes de piorar a saúde, reduzindo a segurança assistencial e aumentando os eventos adversos, conhecido como iatrogenia (BURTIS; BURNS, 2016; OZARDA, 2016; SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ, 2007).

Ryden; Lind; Larsson (2012) fizeram uma pesquisa com a população idosa da Suécia e recomendam que os valores de referência utilizados para interpretar os resultados devem ser específicos por sexo e idade. Considerando as mudanças na sociedade e do sistema de saúde, é importante reduzir os erros causados por interpretação errada de resultados (RYDEN; LIND; LARSSON, 2012).

Para uma interpretação adequada dos resultados laboratoriais é necessário que eles sejam comparados ao IR determinado a partir de uma população similar à do indivíduo que se submeteu a realização dos exames ou por meio de estudos epidemiológicos que, posteriormente, são recomendados em consensos por autoridades nacionais ou internacionais. Na geriatria não existe padronização e os IR são calculados a partir da população jovem e saudável. Helmersson-Karlqvist *et al.* (2016) apontam que além da idade, é importante avaliar a condição de saúde

dos indivíduos, já que a população idosa frequentemente possui doenças crônicas e comorbidades (HELMERSSON-KARLQVIST; RIDEFELT; LIND; LARSSON, 2016).

Sabe-se que a definição de IR apropriados à população atendida pelo laboratório é um desafio, mas que aumenta a qualidade assistencial e, conseqüentemente, auxilia os profissionais da saúde no diagnóstico e monitoramento de doenças, especialmente em populações específicas, como, por exemplo, na pessoa idosa. Ceriotti; Hinzmann; Panteghini (2009) discutiram os aspectos teóricos e principais desafios para responder "Qual caminho deve ser seguido para determinação dos intervalos de referência?", reforçando a possibilidade de estabelecimento de IR por meio de método direto ou indireto (CERIOTTI; HINZMANN; PANTEGHINI, 2009).

2.2.1 Metodologias para determinação de Intervalos de Referência

Diferentes estratégias metodológicas podem ser adotadas com a finalidade de determinar intervalos de referência. O *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) aprovou a Diretriz EP28-A3c, que descreve as etapas para definir, estabelecer e verificar os IR no laboratório clínico (CLSI, 2010; OZARDA; ICHIHARA; JONES; STREICHERT *et al.*, 2021).

A legislação brasileira não traz nenhuma obrigatoriedade em estabelecer intervalos de referência, mas os programas de acreditação brasileiros se direcionam para a importância de interpretar adequadamente os laudos laboratoriais.

O Manual Brasileiro de Acreditação da Organização Nacional de Acreditação estabelece na subseção específica de Análises clínicas que o laboratório deve conhecer o perfil da população atendida, pois assim estabelecerá os processos considerando as particularidades do perfil assistencial. Para garantia da segurança e redução dos riscos, deve-se estabelecer critérios para liberação dos resultados tendo como referência as diretrizes científicas.

O Manual do Sistema Nacional de Acreditação, vinculado à Sociedade Brasileira de Análises Clínicas define conceitualmente que os intervalos de referências devem ser obtidos a partir de uma população de referência biológica, considerando o intervalo central de 95%.

Já a norma do Programa de Acreditação do Laboratório Clínico, vinculado à Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial determina que os laboratórios deverão

adequar os intervalos de referência para correta interpretação do laudo laboratorial. O estabelecimento de IR devem ser baseados em “população de tamanho e características adequados, seguindo procedimentos estatísticos válidos (incluindo porções por sexo, idade e outras, quando apropriadas)”.

O laboratório precisa documentar os critérios, metodologia e etapas utilizadas na definição dos intervalos de referência. Haeckel *et al.* (2023), Coskun *et al.* (2022), Yang; Su; Zhao (2022) e muitos outros autores descreveram os diferentes métodos que podem ser empregados no laboratório clínico para determinação dos intervalos de referência (COSKUN; SANDBERG; UNSAL; SERTESER *et al.*, 2022; HAECKEL; ADELI; JONES; SIKARIS *et al.*, 2023; YANG; SU; ZHAO, 2022).

2.2.1.1 Método direto

O método direto é aquele em que há uma seleção de população referência aplicando-se critérios de inclusão e exclusão previamente definidos para eleger indivíduos saudáveis. Este método já foi publicado em diferentes trabalhos de autores como Ozarda (2016); Henny *et al.* (2016) e Adeli *et al.* (2017) que descreveram em seus estudos a dificuldade em aplicar todos os critérios definidos na diretriz, especialmente no caso de estudos envolvendo pacientes pediátricos e pessoa idosa (ADELI; HIGGINS; TRAJCEVSKI; WHITE-AL HABEEB, 2017; CLSI, 2010; HENNY; VASSAULT; BOURSIER; VUKASOVIC *et al.*, 2016; OZARDA, 2016).

Essa metodologia, também conhecida como método direto com seleção *a priori* ou *a posteriori* de membros da população de referência, tem sido amplamente utilizada e padronizada especialmente em função da recomendação da diretriz internacional emitida pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*, porém é trabalhosa e cara, conforme descrito por Martínez-Sánchez *et al.* (2021) (MARTÍNEZ-SÁNCHEZ; MARQUES-GARCÍA; OZARDA; BLANCO *et al.*, 2021; OZARDA, 2016; OZARDA; ICHIHARA; JONES; STREICHERT *et al.*, 2021).

2.2.1.2 Método indireto

Os primeiros trabalhos publicados abordando o método indireto data da década de 1960 e houve um grande avanço nos últimos anos em função da inovação tecnológica e da aplicação

prática da ciência de dados. Yang; Su; Zhao (2022) concluíram em seu estudo que o método indireto é “simples, fácil e promissor para a pesquisa de intervalos de referência” e que os riscos são compensados pelos benefícios envolvidos com a agilidade e economia do uso dos bancos de dados para o estabelecimento de IR. É claro que ainda é preciso elucidar alguns pontos e sua implementação necessita de uma verificação assertiva na prática assistencial (YANG; SU; ZHAO, 2022).

Jones *et al.* (2018) e Ozarda *et al.* (2021) descreveram em seus trabalhos a aplicação prática do método indireto consiste em utilizar dados que já estão disponíveis no Sistema de Informação Laboratorial – SIL de pacientes que foram atendidos na instituição. O emprego do método indireto possui vantagens como maior agilidade na geração do IR, redução do custo e não envolvem inconveniência, desconforto ou riscos associados à geração de novas informações de saúde do paciente (JONES; HAECKEL; LOH; SIKARIS *et al.*, 2018; MA; ZOU; HOU; YIN *et al.*, 2022; OZARDA; ICHIHARA; JONES; STREICHERT *et al.*, 2021; VELEV; LEBIEN; ROCHE-LIMA, 2023; ZHONG; MA; HOU; YIN *et al.*, 2023).

Atualmente, os valores de referência fazem parte da prática corrente em todos os laboratórios clínicos. Várias técnicas indiretas foram desenvolvidas e agora estão sendo utilizadas para estimar intervalos de referência. Posteriormente serão apresentadas as características de cada algoritmo e discutida a utilização destas de acordo com as análises estatísticas utilizadas (OZARDA, 2016; OZARDA; ICHIHARA; JONES; STREICHERT *et al.*, 2021).

2.2.1.3 Principais características dos métodos direto e indireto

A **Figura 3** apresenta um quadro com a síntese com as principais características de cada método utilizado na determinação do intervalo de referência.

	MÉTODO DIRETO	MÉTODO INDIRETO
Fonte de dados	Dados de exames clínicos dos indivíduos de referência que foram recrutados para a pesquisa.	Dados dos resultados das análises laboratoriais disponíveis e armazenados no Sistema de Informação Laboratorial (<i>software</i>).
VANTAGENS	Por se tratar de uma avaliação clínico-laboratorial é possível investigar o estado de saúde dos indivíduos e informações relevantes, como histórico familiar de doenças, uso de medicamentos, tabagismo, etilismo e outros interferentes analíticos.	Economia de tempo, despesas, trabalho e redução da necessidade de pessoal técnico envolvido no recrutamento de indivíduos de referência saudáveis, levantamento epidemiológico, coleta de amostras e outras etapas do processo.
	O grupo dos indivíduos de referência saudáveis é bem caracterizado, controlado e representativo.	Método adequado para pediatria, geriatria e outros grupos especiais, como líquido cefalorraquidiano. Pode ser repetida a qualquer momento, sem a necessidade de recrutar novos indivíduos.
	A definição dos valores de referência e o protocolo são padronizados, incluindo todos os indivíduos de referência na análise e cálculo.	Tem um alto potencial de estratificação, bem como a possibilidade de derivar limites de referência contínuos (dinâmicos), de modo que a verificação da transferência não seja necessária por padrão.
	Os métodos estatísticos simples podem ser realizados para calcular os intervalos de referência direta (ou seja, método não paramétrico).	Eliminação da possibilidade de iatrogenia e desconfortos ao paciente gerados pela coleta das amostras biológicas.
	A qualidade dos dados é controlada durante todo o processo, garantindo precisão dos resultados.	Processamento dos dados garantindo a confidencialidade, pois a identidade do paciente é tratada de forma sigilosa, o que evita questões éticas.
DESVANTAGENS	Definir claramente quais são os critérios de inclusão e exclusão especialmente pela subjetividade e controvérsias do conceito de saúde.	O possível efeito de subpopulações doentes nos intervalos de referência derivados.
	Obter número suficiente de indivíduos que concordem com a coleta da amostra biológica ou recrutamento de indivíduos em idades extremas (pediátricas e geriátricas).	Ausência de padronização validada para verificar se os intervalos de referência obtidos são corretos e válidos.
	Pode ocorrer viés de seleção, devido à complexidade da seleção e ao tamanho relativamente pequeno da amostra.	Alterações ou inconsistências no processo laboratorial que podem levar a possíveis erros.
	Não é viável determinar intervalos de referência dependentes de idade/sexo para testes que altera com a idade e difere entre homens e mulheres.	O método de exclusão de outliers pode afetar o resultado do IR, pois esses valores extremos têm potencial de serem afetados por doença ou pelo estado subclínico.
	O processo de obtenção de indivíduos de referência na fase inicial é pesado e complexo. Composto por muitas etapas, consumindo recursos (tempo, despesas e trabalho).	Vários métodos estatísticos foram propostos, mas ainda não há consenso ou recomendações oficiais sobre “qual método usar quando”.

Figura 3 - Principais características do método direto e método indireto para determinação de intervalos de referência
Fonte: Martínez-Sánchez *et al.* (2020); Ozarda *et al.* (2021); Yang; Su; Zhao (2022).

2.3 PRINCIPAIS TRABALHOS DA LITERATURA CIENTÍFICA

A literatura científica está repleta de trabalhos abordando a temática de intervalos de referência. Alguns com foco teórico e outros com aplicação prática em laboratórios clínicos, porém é carente de pesquisas específicas para a população idosa.

A **Figura 4** apresenta um quadro com os principais artigos nacionais e internacionais publicados, nos últimos 10 anos, sobre intervalos de referência na pessoa idosa.

Nº	ANO	TÍTULO DO ARTIGO	OBJETIVOS PRINCIPAIS	METODOLOGIA			
				Método	Amostra	Faixa etária	Analizador
1	2006	<i>Clinical chemistry reference values for 75-year-old apparently healthy persons</i> (HUBER; MOSTAFAIE; STANGL; WOROFA et al., 2006)	Estabelecer intervalos de referência para 45 analitos dos participantes do estudo <i>Vienna Transdanube Aging (VITA)</i> .	Direto	600	75	Hitachi 917
2	2010	<i>Reference values for 27 clinical chemistry tests in 70-year-old males and females</i> (CARLSSON; LIND; LARSSON, 2010)	Validar os valores de referência do NORIP (<i>Nordic Reference Interval Project</i>) em uma população de 70 anos.	Direto	1.016	≥70	Architect Ci8200
3	2012	<i>Laboratory values in a Spanish population of older adults: a comparison with reference values from younger adults</i> (MILLAN-CALENTI; SANCHEZ; LORENZO-LOPEZ; MASEDA, 2012)	Examinar os índices laboratoriais em uma população com 65 anos ou mais e compará-los com os valores de referência utilizados para adultos jovens.	Direto	600	≥65	Advia analyzer
4	2012	<i>Reference values of thirty-one frequently used laboratory markers for 75-year-old males and females</i> (RYDEN; LIND; LARSSON, 2012)	Estabelecer valores de referência para testes de química clínica comuns em homens e mulheres saudáveis de 75 anos.	Direto	727	75	VITROS® 5,1 FS
5	2015	<i>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</i> (ADELI; HIGGINS; NIEUWESTEEG; RAIZMAN et al., 2015)	Apresentar valores de referência abrangentes para 24 biomarcadores químicos de rotina.	Direto	1.000 indivíduos / grupo etário	3-5 6-11 12-19 20-39 40-59 60-79	VITROS® 5600
6	2017	<i>SENIORLAB: a prospective observational study investigating laboratory parameters and their reference intervals in the elderly</i> (RISCH; NYDEGGER; RISCH, 2017)	Avaliar diferentes parâmetros laboratoriais em intervalos de referência relacionados à idade	Direto	1.467	≥60	-

Continua...

...Continuação

Nº	ANO	TÍTULO DO ARTIGO	OBJETIVOS PRINCIPAIS	METODOLOGIA			
				Método	Amostra	Faixa etária	Analizador
7	2017	<i>Biochemistry reference intervals for healthy elderly population in Asmara, Eritrea</i> (ACHILA; SEMERE; ANDEMICAHEL; GHEREZGHIHER <i>et al.</i> , 2017)(ACHILA; SEMERE; ANDEMICAHEL; GHEREZGHIHER <i>et al.</i> , 2017)	Estabelecer intervalo de referência para idosos para alguns parâmetros bioquímicos comumente utilizados.	Direto	255	60-80	Beckman Coulter: AU 480
8	2018	<i>The SENIORLAB study in the quest for healthy elderly patients</i> (RISCH; SAKEM; RISCH; NYDEGGER, 2018)	Listar os IRs calculados com dados do SENIORLAB para análises frequentemente solicitadas.	Direto	1.711	60-84 ≥85	-
9	2019	Valores de referência para exames laboratoriais de colesterol, hemoglobina glicosilada e creatinina da população adulta brasileira (ROSENFELD; MALTA; SZWARCOWALD; BACAL <i>et al.</i> , 2019)	Descrever valores de referência para exames laboratoriais de colesterol, hemoglobina glicosilada e creatinina da população adulta brasileira com base nos resultados da PNS.	Direto	8.952	18-59 ≥60	-
10		Valores de referência para exames laboratoriais de hemograma da população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde	Descrever valores de referência para exames laboratoriais de hemograma da população adulta brasileira segundo os resultados laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS).	Direto	8.952	18-59 ≥60	-
11	2020	<i>Reference Intervals for Platelet Counts in the Elderly: Results from the Prospective SENIORLAB Study</i> (HERMANN; RISCH; GREBHARDT; NYDEGGER <i>et al.</i> , 2020)	Definir e validar intervalos de referência (IR) para contagens de plaquetas no âmbito do estudo prospectivo SENIORLAB.	Direto Indireto	1.203 51.687	60-69 70-79 ≥ 80	Sysmex XE 5000
12	2021	<i>Comparison of reference intervals derived by direct and indirect methods based on compatible datasets obtained in Turkey</i> (OZARDA; ICHIHARA; JONES; STREICHERT <i>et al.</i> , 2021)	Validar os IRs que foram derivados por quatro métodos indiretos usando dados combinados com aqueles usados para determinar os IRs diretamente.	Direto Indireto	3.066 22.409.761	18-65	Architect 8000®
13	2023	<i>Blood count reference intervals for the Brazilian adult population: National Health Survey</i> (SÁ; BACAL; GOMES; SILVA <i>et al.</i> , 2023)	Estimar os intervalos de referência (IR) de parâmetros de hemograma completo na população adulta brasileira.	Direto	2.803	≥18	-

Figura 4 - Quadro sinóptico das principais publicações sobre intervalos de referência na pessoa idosa

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Determinar os intervalos de referência de exames laboratoriais bioquímicos frequentemente utilizados na avaliação da pessoa idosa pelo método direto e indireto utilizando algoritmos de mineração de dados.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar os intervalos de referência na pessoa idosa para os seguintes biomarcadores bioquímicos: Ácido fólico; Ácido úrico; Alanina Aminotransferase; Albumina; Aspartato Aminotransferase; Bilirrubina Direta; Bilirrubina Indireta; Bilirrubina Total; Cálcio total; Cloretos; Colesterol HDL; Colesterol LDL; Colesterol Total; Creatinina; Gamaglutamiltransferase; Glicose; Hemoglobina glicada; Globulina; Hormônio Estimulante da Tireóide; Potássio; Proteínas Totais; Sódio; Triglicérides; Vitamina B12 utilizando a abordagem direta.
- Estabelecer os intervalos de referência na pessoa idosa para os seguintes biomarcadores bioquímicos: Ácido fólico; Hormônio Estimulante da Tireóide e Vitamina B12, utilizando a abordagem indireta, aplicando algoritmos de mineração de dados disponível em diferentes ferramentas e/ou pacotes de *softwares* com linguagens de programação distintas.
- Comparar os intervalos de referência definidos para a pessoa idosa, determinados nesta pesquisa (abordagem direta e indireta), com os intervalos de referência utilizados para a população adulta, atualmente liberados nos laudos da Unidade Funcional Laboratório de Análises Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e com os intervalos de referência encontrados na literatura científica.

4 METODOLOGIA

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho obteve aprovação do Núcleo de Geriatria e Gerontologia (NUGG), da Unidade Funcional Laboratório de Análises Clínicas (ULAC) e da Gerência de Ensino e Pesquisa (GEP) do HC-UFMG, do Departamento de Propedêutica Complementar (PRO) da Faculdade de Medicina da UFMG e do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG (Anexo A) em 14/08/2019 cujo registro no CAAE é: 15188619.1.0000.5149.

Por se tratar de coleta de dados realizada por meio da análise dos registros nos planos de cuidados (prontuários) e de banco de dados gerado a partir dos resultados das dosagens laboratoriais dos pacientes provenientes do Núcleo de Geriatria e Gerontologia, não houve previsão de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos participantes desta pesquisa. Os membros do grupo de pesquisa assinaram o Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD) se responsabilizando pela integridade, garantia da confidencialidade dos dados e da privacidade dos pacientes que tiveram suas informações acessadas.

A identificação dos participantes foi preservada por meio da anonimização. Os dados foram processados, analisados e interpretados de forma coletiva.

4.2 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Trata-se de um estudo epidemiológico analítico, quantitativo do tipo observacional e de caráter transversal.

A escolha desta abordagem metodológica foi pela necessidade de analisar a associação entre a variável de interesse, que são os níveis dos diferentes biomarcadores bioquímicos laboratoriais em pacientes com mais de 60 anos a fim de verificar se os intervalos de referência em uso são adequados para a pessoa idosa.

A abordagem é quantitativa pois as variáveis numéricas coletadas permitem a utilização de métodos estatísticos para uma análise mais precisa e objetiva da comparação entre grupos e/ou variáveis de interesse.

O estudo é do tipo observacional pois foi realizado sem nenhum tipo de intervenção do pesquisador na população estudada.

Por fim, o estudo é de caráter transversal, pois utilizou dados armazenados no sistema de informação da instituição que foram coletados em um único momento.

4.3 CASUÍSTICA

Este estudo é continuidade do trabalho desenvolvido pelo Grupo de Pesquisa em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial da Universidade Federal de Minas Gerais (GPPCML/CNPq), cujo trabalho inicial culminou na dissertação intitulada “DETERMINAÇÃO DE INTERVALOS DE REFERÊNCIA PARA O HEMOGRAMA EM IDOSOS DA REGIÃO METROPOLITANA DE BELO HORIZONTE”, apresentada e defendida no ano de 2020 (CANÇADO, 2020).

Diante do pioneirismo do estudo, gerou-se mais indagações acerca da adequabilidade dos intervalos de referência na pessoa idosa, demonstrando assim, a necessidade de desenvolver novos estudos abordando outros biomarcadores. Os biomarcadores bioquímicos incluídos nesta pesquisa foram: Ácido fólico; Ácido úrico; Alanina Aminotransferase; Albumina; Aspartato Aminotransferase; Bilirrubina Direta; Bilirrubina Indireta; Bilirrubina Total; Cálcio total; Cloretos; Colesterol HDL; Colesterol LDL; Colesterol Total; Creatinina; Gama glutamiltransferase; Glicose; Hemoglobina glicada; Globulina; Hormônio Estimulante da Tireóide; Potássio; Proteínas Totais; Sódio; Triglicérides; Vitamina B12.

A escolha destes biomarcadores bioquímicos se deu pela disponibilidade de resultado laboratorial em quantidade suficiente para a determinação do intervalo de referência, seguindo as diretrizes internacionais. A equipe multidisciplinar do Núcleo de Geriatria e Gerontologia realiza atendimento com foco individual e solicita a propedêutica complementar (laboratorial e/ou de imagem) somente quando necessário.

4.3.2 Núcleo de Geriatria e Gerontologia (NUGG)

O Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) é um hospital universitário, público, terciário, geral e integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS). Trata-se de unidade de saúde para prestação de atendimento ambulatorial, internação e urgência / emergência responsável por atender as diversas especialidades médica. É referência nacional em transplantes, tratamentos oncológicos e quimioterapia, maternidade e berçário de alto risco, cirurgia cardíaca, entre outras (FEITOSA, 2016; GONÇALVES, 2016; GOULART, 2013).

O HC-UFMG realiza atendimento especializado à pessoa idosa desde 1996, quando foi criado o Ambulatório de Geriatria. Desde então, vem atuando de forma interdisciplinar e multiprofissional com diversas atividades e olhar voltado para o envelhecimento. Em setembro de 2010, o então Núcleo de Geriatria e Gerontologia do HC-UFMG, foi credenciado pela Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais (SES-MG) como Centro Mais Vida (CMV), vinculado, ao Programa Mais Vida do governo estadual. O objetivo é promover a melhoria da qualidade de vida da pessoa idosa, manutenção da capacidade funcional e autonomia do indivíduo, além do diagnóstico precoce de patologias (BENTO, 2022; CANÇADO, 2020; GONÇALVES, 2016; SILVA, 2013).

O CMV é um Centro de Referência em Assistência à Saúde da Pessoa Idosa que faz parte da Rede de Atenção à Pessoa Idosa no Estado. Por se tratar de um serviço de atenção secundária, os pacientes são encaminhados pela Atenção Primária à Saúde (APS) para o atendimento especializado por equipe multiprofissional composta por médicos geriatras, enfermeiros e profissionais de reabilitação que utilizam o “Protocolo de Avaliação Multidimensional do Idoso no Centro Mais Vida” a fim de executar o diagnóstico clínico e funcional por meio da avaliação multidimensional. A pessoa idosa é então classificada em frágil, em risco de fragilização e não-frágil de acordo com critérios envolvendo a condição de saúde de cada paciente (CANÇADO, 2020; GOULART, 2013).

Nas consultas, são realizados rotineiramente: entrevista (anamnese), exame físico detalhado, requisição de exames laboratoriais e de imagem, quando necessários. Após a avaliação, é elaborado um plano de cuidados individualizado com a finalidade de garantir a integralidade do cuidado (GOULART, 2013; MORAES, 2018; SILVA, 2013).

O plano de cuidados é então disponibilizado eletronicamente para os profissionais da APS que serão responsáveis por implementar as ações propostas a fim de melhorar a qualidade de vida, manutenção e/ou recuperação da saúde, garantindo a integralidade e continuidade do cuidado dos pacientes atendidos (BENTO, 2022).

4.3.3 Unidade Funcional Laboratório de Análises Clínicas (ULAC)

Os pacientes que necessitam de exame laboratorial são encaminhados para a Unidade Funcional Laboratório de Análises Clínicas (ULAC) do HC-UFGM que atende pacientes de todo complexo hospitalar, incluindo pacientes atendidos pelo Núcleo de Geriatria e Gerontologia/Centro Mais Vida. Nesta unidade são liberados, em média, 142.000 exames mensais, sendo 42.000 (30%) de pacientes internados e 100.000 (70%) de pacientes ambulatoriais. Deste total de exames, cerca de 7.000 (5%) são exames dos pacientes provenientes do Centro Mais Vida.

Os pacientes do Núcleo de Geriatria e Gerontologia/Centro Mais Vida são atendidos em um local destinado para coleta de sangue e outros materiais biológicos. No prédio da coleta ambulatorial, eles são cadastrados no Sistema de Informação Laboratorial (SIL), onde são inseridos os dados sociodemográficos, os exames a serem realizados e outras informações pertinentes, como usos de medicamentos, jejum e outras condições clínicas. São geradas etiquetas de código de barras com as informações inseridas no SIL, tantas quantas necessárias para identificar os tubos de coleta de sangue. Quando os tubos chegam ao laboratório, é feito registro para confirmação desta etapa no SIL. Os dados de cada tubo, como identificação do paciente e os exames a serem realizados, são enviados ao *middleware* e aos equipamentos, onde são processados os exames.

Todos os exames realizados na ULAC do HC-UFGM já foram configurados previamente no SIL com as características técnicas, intervalos de referência, tubos adequados de coleta e equipamentos onde os testes são realizados. Os IR reportados nos laudos liberados são, em sua maioria, das bulas e instruções de uso dos sistemas analíticos, no caso dos biomarcadores bioquímicos e hormonais, do Sistema Integrado VITROS® 5600 e do Sistema Químico VITROS® 5,1 FS da *Ortho Clinical Diagnostics (QuidelOrtho Corporation, Raritan, New Jersey, USA)*.

O detalhamento do percurso metodológico será apresentado posteriormente. É importante ressaltar que as informações clínico-epidemiológicas e sociodemográficas dos pacientes incluídos na pesquisa foram coletadas a partir dos registros realizados nos planos de cuidados (prontuários) dos pacientes atendidos no Núcleo de Geriatria e Gerontologia/Centro Mais Vida do HC-UFG e os resultados das dosagens laboratoriais foram extraídos do Sistema de Informação Laboratorial (SIL) da Unidade Funcional Laboratório de Análises Clínicas do HC-UFG.

4.3.2.1 Sistema de Informação Laboratorial - SIL

O Sistema de Informação laboratorial (SIL) é composto pelo *software* de gestão laboratorial Matrix DIAGNOSIS® (Matrix Sistemas e Serviços LTDA, São Paulo, Brasil). A informatização da Unidade Funcional Laboratório de Análises Clínicas (ULAC) aconteceu em 2010. Desde então todos os equipamentos laboratoriais estão conectados ao SIL e os resultados das dosagens laboratoriais são armazenados em um banco de dados. É realizado *backup* incremental de toda produção do serviço de medicina laboratorial, incluindo pacientes provenientes do Núcleo de Geriatria e Gerontologia/Centro Mais Vida.

4.3.3.2 Amostras de sangue

O processo laboratorial inicia com a coleta das amostras biológicas. Esta etapa não foi alvo do projeto de pesquisa já que se utilizou os resultados das análises laboratoriais constantes no SIL, porém é importante ressaltar que todas as coletas laboratoriais das pessoas idosas atendidas no Núcleo de Geriatria e Gerontologia/Centro Mais Vida são realizadas em posto de coleta próprio, localizado no prédio do Instituto Jenny de Andrade Faria e atende exclusivamente no turno da manhã, entre 07:00 e 12:00 horas.

Todos os colhedores que trabalham no posto de coleta são profissionais colaboradores da ULAC, que foram treinados e capacitados segundo as boas práticas de laboratório, direcionados por procedimentos padronizados e descritos em Instruções de Trabalho validadas pelo Sistema de Gestão da Qualidade do HC-UFG.

Após a coleta, os tubos com a amostra foram encaminhados para o setor de distribuição, onde passaram por inspeção para verificar a qualidade do material biológico. Critérios de aceitação

e rejeição foram aplicados de acordo com cada biomarcador a ser analisado para reduzir os interferentes pré-analíticos, a saber: identificação da amostra; presença de coágulos; volume coletado; correta relação sangue/anticoagulante; presença de hemólise, lipemia, icterícia e proteção à luz, caso necessário.

Para análise dos biomarcadores bioquímicos Ácido fólico; Ácido úrico; Alanina Aminotransferase; Albumina; Aspartato Aminotransferase; Bilirrubina Direta; Bilirrubina Indireta; Bilirrubina Total; Cálcio total; Cloretos; Colesterol HDL; Colesterol LDL; Colesterol Total; Creatinina; Gama glutamiltransferase; Globulina; Hormônio Estimulante da Tireóide; Potássio; Proteínas Totais; Sódio; Triglicérides e Vitamina B12 as amostras foram colhidas em tubo SST[®] II Advance[®] com ativador de coágulo e gel separador da marca *BD Vacutainer[®]* (*Becton Dickinson Vacutainer Systems, Franklin Lakes, New Jersey, USA*). As amostras foram centrifugadas após retração total do coágulo e armazenadas sob temperatura ambiente ($22\pm 2^{\circ}\text{C}$) até o processamento do soro no sistema analítico.

Para dosagem de Glicose, as amostras foram colhidas em tubo jateado na parede interna com anticoagulante Fluoreto/EDTA da marca *BD Vacutainer[®]* (*Becton Dickinson Vacutainer Systems, Franklin Lakes, New Jersey, USA*), centrifugadas e armazenadas sob temperatura ambiente ($22\pm 2^{\circ}\text{C}$) até o processamento do plasma no sistema analítico.

As amostras para dosagem de Hemoglobina glicada, a coleta foi realizada em tubo jateado na parede interna com anticoagulante EDTA K2 da marca *BD Vacutainer[®]* (*Becton Dickinson Vacutainer Systems, Franklin Lakes, New Jersey, USA*) e armazenadas sob temperatura ambiente ($22\pm 2^{\circ}\text{C}$) até o processamento do sangue total no sistema analítico.

Após a realização do exame, as amostras foram refrigeradas ($2-8^{\circ}\text{C}$) por 48 horas para os casos que se mostrarem necessária confirmação dos resultados.

4.3.3.3 Sistema analítico: Instrumento de medição e Gestão da Qualidade

O processamento das amostras biológicas dos pacientes foi realizado integralmente utilizando os kits de reagentes da *Ortho Clinical Diagnostics (QuidelOrtho Corporation, Raritan, New Jersey, USA)*, conforme metodologia analítica disponível nos módulos do Sistema Integrado VITROS[®] 5600 e do Sistema Químico VITROS[®] 5,1 FS.

A gestão da qualidade analítica incluiu o monitoramento do processo analítico por meio do uso de Controle Interno da Qualidade (CIQ) e controle Externo da Qualidade (CEQ). O CIQ é o procedimento executado para avaliar a precisão do sistema analítico. Foi realizado diariamente antes do processamento das amostras dos pacientes utilizando amostra controle comercial da *Ortho Clinical Diagnostics (Quidel Ortho Corporation, Raritan, New Jersey, USA)* em dois níveis. O algoritmo das regras múltiplas de Westgard foi aplicado para interpretar os resultados do controle interno. Para cada biomarcador foram calculados os desvios padrão e coeficiente de variação. A **Tabela 1** apresenta as informações sobre o sistema analítico utilizado nas dosagens dos biomarcadores bioquímicos incluídos nesta pesquisa. O coeficiente de variação (CV%) analítico refere-se ao resultado do controle interno da qualidade do laboratório (FEITOSA, 2016; RICOS; ALVAREZ; CAVA; GARCIA-LARIO *et al.*, 1999).

Tabela 1 - Método e imprecisão média indicada pelo coeficiente de variação percentual (CV%) do sistema analítico VITROS® 5600 e VITROS® 5,1 FS utilizado para a determinação de níveis dos biomarcadores bioquímicos na Unidade Funcional Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

BIOMARCADOR	SIGLA	UNIDADE DE MEDIDA	PRINCÍPIO DO MÉTODO	INTERVALO DE MEDIÇÃO	CV%*	Bias (%)	CV% VITROS***
Ácido fólico	AFOL	ng/mL	Ensaio de ligação competitivo	0,62–20,0	5,54	9,6	10,8
Ácido úrico	AURI	mg/dL	Colorimétrico	0,50–17,00	1,92	2,4	2,00
Alanina Aminotransferase	TGP/ALT	U/L	Taxa de pontos múltiplos	6–1000	9,83	11,48	6,60
Albumina	ALB	g/dL	Colorimétrico	1,00–6,00	2,70	7,0	2,40
Aspartato Aminotransferase	TGO/AST	U/L	Taxa de pontos múltiplos	6–1000	3,05	6,54	6,60
Bilirrubina Direta	BILID	mg/dL	Colorimétrico de ponto final	0,0–27,00	10,4	14,2	12,2
Bilirrubina Indireta	BILII	mg/dL	Colorimétrico de ponto final	0,0–27,00	7,00	-	12,2
Bilirrubina Total	BILIT	mg/dL	Colorimétrico	0,10–27,00	5,09	8,95	5,40
Cálcio total	CALC	mg/dL	Colorimétrico	1,00–14,00	1,75	4,7	2,00
Cloretos	CLOR	mmol/L	Potenciométrico	50,0–175,0	1,80	0,50	1,20
Colesterol HDL	HDL	mg/dL	Colorimétrico	5,0–110,0	3,85	5,61	2,70
Colesterol LDL	LDL	mg/dL	Ponto final	30–350	3,52	5,46	3,20
Colesterol Total	COLESA	mg/dL	Colorimétrico	50–325	2,45	4,1	1,80
Creatinina	CREA	mg/dL	Taxa de dois pontos	0,15–14,0	2,95	3,96	1,70
Gama glutamiltransferase	GGT	U/L	Taxa de pontos múltiplos	10–1400	2,93	11,06	1,90
Glicose	GLIC	mg/dL	Colorimétrico	20,0–625,0	2,04	2,34	1,50
Globulina	GLOB	g/dL	-	-	-	-	-
Hemoglobina glicada	GLICHE	%A1c	Ponto final	4–14	5,35	1,5	1,94
Hormônio Estimulante da Tireóide	TSH	μIU/mL	Imunométrico	0,010–150,0	3,59	3,9	5,30
Potássio	POTSA	mmol/L	Potenciométrico	1,00–14,00	1,93	4,1	1,07
Proteínas Totais	PT	g/dL	Colorimétrico	2,00–11,00	2,17	1,36	1,10
Sódio	SODSA	mmol/L	Potenciométrico	75,0–250,0	1,64	4,2	0,90
Triglicérides	TRIG	mg/dL	Colorimétrico	10–525	2,95	4,8	1,70
Ureia	UREI	mg/dL	Colorimétrico	2,0–120,0	2,14	2,8	6,50
Vitamina B12	B12	pg/mL	Ensaio de ligação competitivo	159–1000	4,81	17,7	5,70

CV: Coeficiente de Variação

Fonte: *Feitosa, 2016 **Ricos *et al.*, 1999. ***Instruções de Utilização do Sistema Integrado VITROS® 5600 e Sistema Químico VITROS® 5,1 FS

Para avaliar o desempenho do Sistema Integrado VITROS® 5600 e do Sistema Químico VITROS® 5,1 FS o CV% analítico obtido por meio das dosagens das amostra de controle comercial foi comparado com o *Bias* (%) definido nas especificações de desempenho desejáveis disponíveis no site WESTGARD QC (JO, 2014). Comparou-se também com o CV% fornecido nas instruções de uso de cada biomarcador do sistema analítico. Cabe afirmar que, os valores

de CV% são referenciais e precisam ser interpretados com cautela, pois algumas variáveis do ambiente laboratorial podem modificar a imprecisão do sistema analítico, sem comprometer o resultado das dosagens de amostras dos pacientes. Variáveis como, por exemplo, armazenamento da amostra de soro controle comercial, condições ambientais, manipulação do reagente e controles podem estar associadas à redução ou aumento da imprecisão analítica.

Os biomarcadores Cloretos, Hemoglobina glicada e Proteínas Totais ficaram com CV% analítico acima das especificações desejáveis para imprecisão, porém dentro da variação biológica. Ricós *et al.* (1999) definiram que a variação biológica para a Hemoglobina glicada é 5,7. Ricós *et al.* (2023) publicaram que, de acordo com a *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM)*, a variação biológica de Cloretos é 2,0 e das Proteínas Totais é 3,5 (RICOS; ALVAREZ; CAVA; GARCIA-LARIO *et al.*, 1999; RICOS; PERICH; BULLICH; VENTURA *et al.*, 2023).

O CEQ é o procedimento realizado para avaliar a exatidão do processo analítico. Foi executado conforme periodicidade definida pelo provedor de ensaio de proficiência. O laboratório participa há vários anos do Programa de Excelência para Laboratórios Médicos (PELM/ControlLab), vinculado à Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial (SBPC/ML).

4.4 COLETA DE DADOS

A população deste estudo foi composta por pacientes com idade superior a 60 anos, de ambos os sexos, atendidos no Núcleo de Geriatria e Gerontologia/Centro Mais Vida do HC-UFGM entre os anos de 2010 e 2019 e que realizaram coleta de amostra biológica para análise laboratorial.

A coleta de dados desta pesquisa pode ser subdividida em duas etapas principais: (a) coleta de dados no Plano de cuidado e (b) extração de relatórios do Sistema de Informação Laboratorial.

4.4.1 Coleta de dados no Plano de Cuidado

Foi realizada coleta de dados clínico-epidemiológicos e sociodemográficos por meio de pesquisa documental e busca ativa do registro da avaliação clínica (exame clínico) da equipe

multidisciplinar do Núcleo de Geriatria e Gerontologia/Centro Mais Vida nos Planos de Cuidados (prontuário). Informações clínicas, Idade, Sexo, Estilo de vida atual (tabagismo, etilismo ativos), Estado nutricional (obesidade, desnutrição), Diagnóstico principal, Comorbidades, Resultados de dosagens laboratoriais, Terapia medicamentosa e uso de medicamentos, Cirurgia prévia, Internação hospitalar, Índice de Vulnerabilidade Clínico-Funcional (IVCF-20) e possíveis interferentes das dosagens dos biomarcadores laboratoriais foram registradas em planilhas do Microsoft® 365 Excel® versão 2209 para a caracterização da amostra e criação do banco de dados para determinação dos intervalos de referência utilizando a abordagem do método direto.

4.4.2 Extração de Relatórios do Sistema de Informação Laboratorial

Foi realizada extração de relatórios com extensão do tipo CSV (*Comma-Separated Values*) gerados diretamente do banco de dados do Sistema de Informação Laboratorial contendo os dados brutos de resultados das dosagens dos biomarcadores laboratoriais dos pacientes provenientes do Núcleo de Geriatria e Gerontologia.

Utilizando o *software* Microsoft® 365 Excel® versão 2209 foi construído *Dataset* inicial contendo as variáveis de interesse deste projeto, sendo elas: biomarcador, sexo, idade e resultado da dosagem para determinação dos intervalos de referência utilizando abordagem do método indireto.

4.4.3 Construção do *Dataset*

Todos os dados coletados por meio da busca ativa nos planos de cuidados ou diretamente do SIL foram inseridos em planilha do *software* Microsoft® 365 Excel® versão 2209 para construção do *DataSet*. Define-se *dataset* como um conjunto de dados brutos, que são organizados em um formato padronizado para facilitar o processo de análise estatística. A base de dados específica deste estudo foi estruturada de forma a permitir o manuseio e tratamento dos dados com aplicação de filtros, critérios de inclusão e exclusão de acordo com as particularidades de cada biomarcador incluído neste estudo.

Foi realizada limpeza e pré-processamento dos dados, onde o pesquisador avaliou a qualidade dos dados com objetivo de identificar e corrigir erros, inconsistências e registros faltantes, além

de verificar o número mínimo para criação dos subgrupos por sexo (masculino e feminino) e faixa etária (60-74 anos, 75-91 anos) a serem analisados.

4.4.4 Tamanho amostral

A diretriz EP28-A3c do CLSI recomenda o número mínimo de 120 pacientes, por permitir estimar os percentis 2,5 e 97,5 com intervalo de confiança de 90% dos dados não-paramétricos (CLSI, 2010). Grupos e subgrupos foram pareados por sexo (masculino e feminino) e faixa etária (60-74 anos, 75-91 anos). A amostragem não-probabilística por julgamento foi de, no mínimo, 120 indivíduos de referência para cada subgrupo.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A **Figura 5** representa o processo de amostragem e coleta das variáveis de interesse deste projeto de pesquisa.

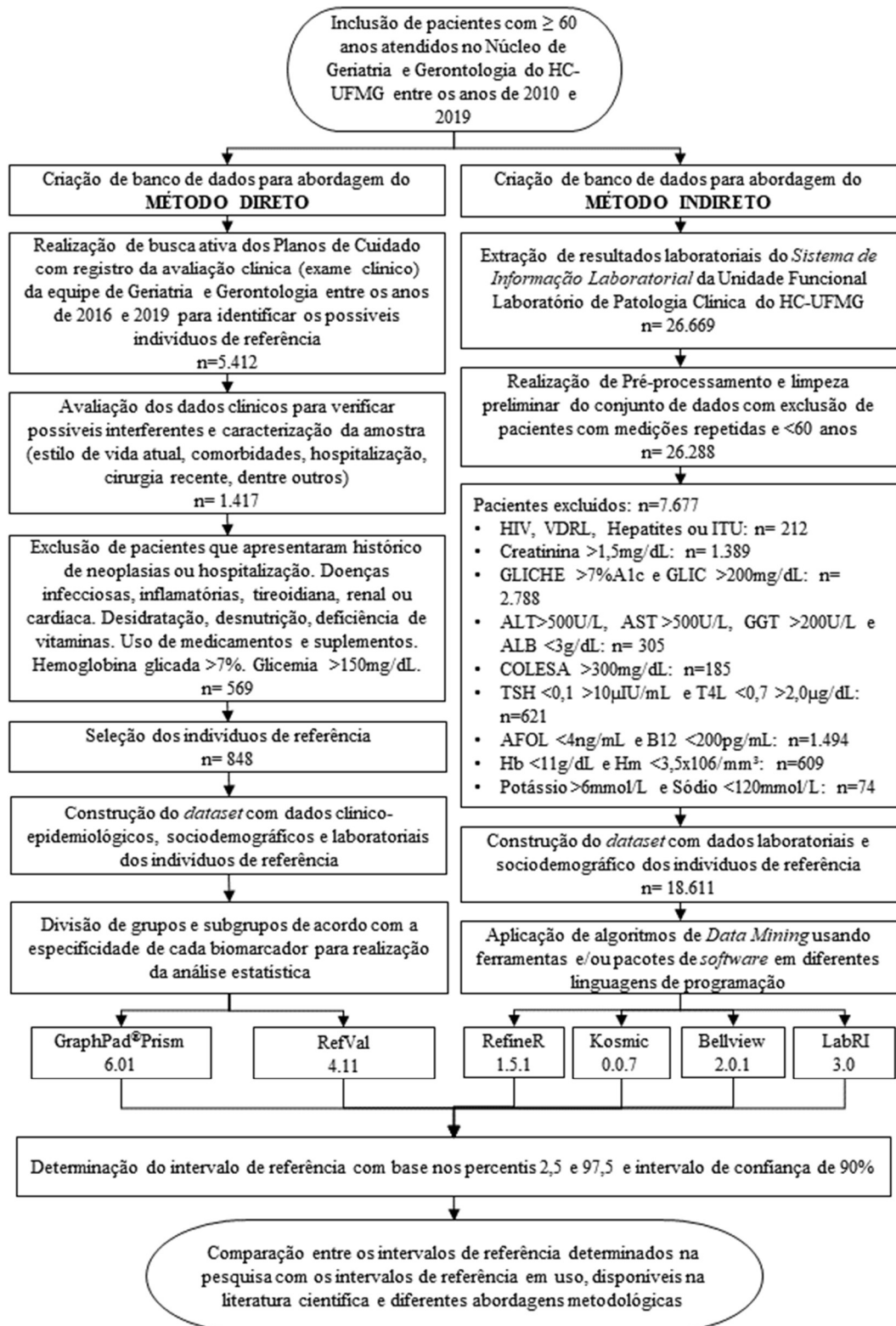


Figura 5 - Fluxograma do processo de amostragem usado para determinar os intervalos de referência dos vinte e quatro biomarcadores bioquímicos utilizados na avaliação laboratorial em geriatria
COEP: Comitê de Ética em Pesquisa. IVCF-20: Índice de Vulnerabilidade Clínico-Funcional. n: Número amostral.

4.5.1 Abordagem pelo Método direto

A análise estatística utilizada neste estudo seguiu o que está definido na diretriz EP28-A3c do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), sendo complementada por outras referências atualizadas (CLSI, 2010; ICHIHARA, 2014; SIEST; HENNY; GRASBECK; WILDING *et al.*, 2013).

4.5.1.1 Critérios de inclusão e exclusão da amostra

Foram incluídos para abordagem pelo método direto os pacientes com idade superior a 60 anos, de ambos os sexos, atendidos no Núcleo de Geriatria e Gerontologia/Centro Mais Vida do HC-UFMG entre os anos de 2016 e 2019, que realizaram coleta de amostra biológica para análise laboratorial do hemograma e obtiveram uma pontuação ≤ 14 no IVCF-20.

Os critérios de exclusão foram: Pacientes que apresentaram histórico de doenças hematológicas ou trombo hemorrágicas, esplenomegalia ou esplenectomia; Neoplasias nos últimos cinco anos; Hospitalização nas últimas quatro semanas; Doenças infecciosas (Vírus da Imunodeficiência Humana, Hepatite C, Chagas, Sífilis, Virose febris, *Helicobacter pylori*); Doenças inflamatórias (Lúpus Eritematoso Sistêmico, Artrite Reumatoide, Gota); Insuficiência renal crônica ou Insuficiência cardíaca descompensada; Doença tireoidiana descompensada; Doença pulmonar obstrutiva crônica; Síndrome de Apneia Noturna; Relato de edema de membros inferiores; Desidratação, Diarreia ou Hipernatremia; Desnutrição, deficiência de ferro, ácido fólico ou vitamina B12; Tabagismo e alcoolismo ativos, Uso oral de corticoides, anticoagulantes, antineoplásicos, agentes estimuladores da eritropoiese, antibióticos e suplementação com sulfato ferroso; Hemoglobina glicada $>7\%$, Glicemia $>150\text{mg/dL}$ Índice de Massa Corpórea (IMC) $<22\text{ Kg/m}^2$ ou $>33\text{ Kg/m}^2$ ou Circunferência da Panturrilha (CP) menor que 31 cm.

Cabe reafirmar que os indivíduos de referência incluídos neste estudo, são pacientes “capazes de gerenciar sua vida de forma independente e autônoma e não apresentam nenhuma incapacidade funcional ou condição crônica de saúde associada a maior vulnerabilidade” (MORAES, 2014). Possuem baixo ou moderado risco de funcional. Mesmo sabendo que foram avaliados por equipe multiprofissional, aplicou-se critérios de inclusão e exclusão, segundo as boas práticas de laboratório e diretriz internacional.

4.5.1.2 Agrupamento das amostras

Para a realização da análise estatística criou-se grupos com objetivo de avaliar o comportamento dos resultados em cada situação que pudesse interferir na determinação dos intervalos de referência. O agrupamento das amostras, para realização da análise estatística, foi realizado seguindo a árvore de decisão descrita na **Figura 6**. Primeiro foi realizada verificação da diferença entre os sexos (masculino e feminino). Em seguida realizou-se a análise da diferença particionando a amostra em subgrupos específicos em sexo (masculino e feminino) e por faixa etária (60-74 anos, 75-91 anos).

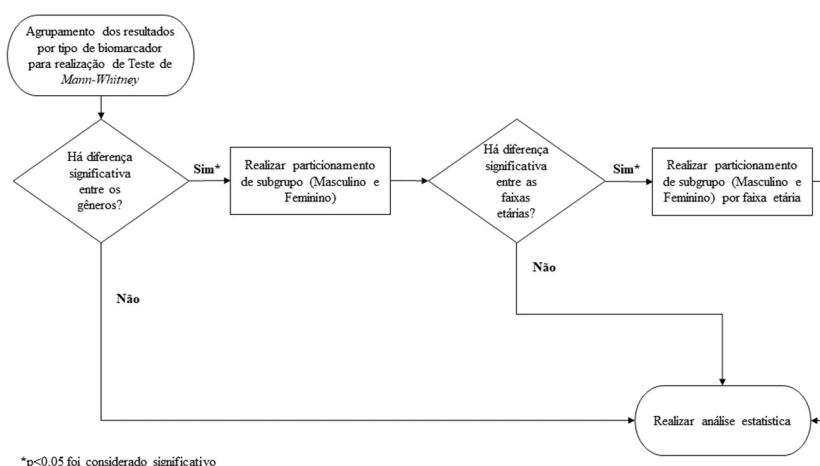


Figura 6 - Árvore de Decisão para agrupamento da amostra por subgrupos de sexo e faixa etária

A **Figura 7** apresenta, de forma geral, as principais atividades incluídas no processo de análise dos dados que foi iniciado com a coleta, limpeza dos dados brutos, passando pela análise descritiva e exploratória, modelagem, inferência e visualização dos resultados.



Figura 7 - Principais atividades realizadas na análise dos dados

4.5.1.3 Identificação de Outliers

O *outlier* pode ser definido como um valor atípico, apresentando distanciamento das demais medições. Estes valores podem interferir na interpretação dos resultados portanto é recomendado identificar corretamente os *outliers* e definir se haverá necessidade de algum tratamento da amostra antes da análise estatística.

Para determinação dos intervalos de referência é preciso tomar cuidado com a identificação correta dos *outliers* especialmente quando se trata de uma população referência composta por pessoas idosas onde se espera alguma alteração fisiopatológica que gerará resultados considerados “fora da normalidade” e um tanto discrepantes.

A escolha de um método estatístico para identificação dos *outliers* robusto é fundamental para evitar equívocos na interpretação dos resultados. Neste estudo foi utilizado o método ROUT, já descrito na literatura, como sistemática para reduzir a influência dos *outliers* em produzir resultados tendenciosos. Motulsky; Brown (2006) relataram que por se tratar de uma análise automatizada, a interferência do pesquisador é inteiramente minimizada.

A exclusão dos pontos identificados como discrepantes parte da verificação da distância do ponto da curva robusta por meio de uma avaliação da regressão não-linear. Este método apresenta bons resultados tanto em amostras com distribuição normal quanto em distribuição não-Gaussiana.

O método ROUT (*Robust Outlier Test*) é uma extensão do método de Tukey e é usado quando há suspeita de presença de *outliers* em uma amostra. O método ROUT estabelece um critério para identificar valores discrepantes e estima um valor crítico chamado Q para cada ponto de dados, que representa a probabilidade de um valor ser considerado um *outlier*. Os pontos de dados com valores de Q acima de um limite pré-determinado são considerados *outliers* (HORN; FENG; LI; PESCE, 2001; MOTULSKY; BROWN, 2006; SIEST; HENNY; GRASBECK; WILDING *et al.*, 2013).

O primeiro tratamento estatístico da amostra foi a exclusão de *outliers* (resultados discrepantes) conforme descrito na

Tabela 2. A coluna população refere-se a todos os indivíduos. Já a coluna n são os indivíduos de referência (após a exclusão dos *outliers*).

Tabela 2 - Quantidade de amostras incluídas por biomarcador após realização da exclusão dos *outliers* e separados por sexo e subgrupo etário

BIOMARCADOR	POPULAÇÃO	n	n	n	n	n
			Masculino	Feminino	60-74 anos	75-91 anos
Ácido fólico	555	555	223	332	277	278
Ácido úrico	685	684	259	425	348	336
Alanina Aminotransferase - TGP/ALT	577	567	247	320	283	284
Albumina	626	625	260	365	300	325
Aspartato Aminotransferase - TGO/AST	577	557	242	315	275	282
Bilirrubina Direta	432	423	191	232	210	213
Bilirrubina Indireta	432	423	191	232	210	213
Bilirrubina Total	432	423	191	232	210	213
Cálcio total	750	750	283	467	379	371
Cloretos	431	431	170	261	218	213
Colesterol HDL	556	552	210	342	293	259
Colesterol LDL	556	554	212	342	293	261
Colesterol Total	556	555	212	343	293	262
Creatinina	685	684	259	425	348	336
Gama glutamiltransferase - GGT	436	396	174	222	199	197
Glicose	534	511	193	318	262	249
Globulina	626	625	260	365	300	325
Hemoglobina glicada	690	663	252	411	333	330
Hormônio Estimulante da Tireóide - TSH	817	792	304	488	403	389
Potássio	750	750	283	467	379	371
Proteínas Totais	626	625	260	365	300	325
Sódio	750	750	283	467	379	371
Triglicérides	556	532	199	333	283	249
Vitamina B12	555	555	223	332	277	278

n: Número amostral.

4.5.1.4 Estatística descritiva

Após a identificação dos *outliers*, foi realizada análise da estatística descritiva por meio do cálculo das seguintes medidas: média, mediana, desvio padrão, coeficiente de variação, amplitude e percentil 2,5% e 97,5% adotando o nível de confiança de 95%. Isto possibilitou a interpretação inicial e observação de aspectos relevantes a partir da organização, resumo e verificação do comportamento dos dados (OZARDA, 2016; OZARDA; ICHIHARA; JONES; STREICHERT *et al.*, 2021; PETERSEN; JENSEN; BRANDSLUND, 2011).

4.5.1.5 Verificação de Normalidade

Para verificação da normalidade dos dados (distribuição Gaussiana) foi realizado os seguintes testes estatísticos: *D'Agostino & Pearson omnibus*, *Shapiro-Wilk* e *Kolmogorov-Sminov*. O

resultado do teste *D'Agostino & Pearson omnibus* foi considerado como referência por ser mais robusto ao trabalhar com conjunto de dados com número amostral superior a 100.

4.5.1.6 Comparação dos subgrupos por sexo e faixa etária

Fundamentado na análise dos resultados do teste *D'Agostino & Pearson omnibus*, foi possível concluir que o conjunto de dados, de forma geral, possui distribuição não normal, portanto adotou-se estatística não-paramétrica como critério para a comparação dos subgrupos (sexo e faixa etária).

O teste de Mann-Whitney foi escolhido pois é utilizado para comparar as medianas de duas amostras independentes e quando as suposições de normalidade e igualdade de variáveis não são atendidas (CERIOTTI; HINZMANN; PANTEGHINI, 2009; HENNY; VASSAULT; BOURSIER; VUKASOVIC *et al.*, 2016; ICHIHARA; BOYD; INTERVALS; DECISION, 2010; OZARDA; HIGGINS; ADELI, 2018).

Os dados foram analisados comparando os subgrupos que foram agrupados por sexo (masculino e feminino) e faixa etária (60-74 anos, 75-91 anos). Para verificar se apresentavam diferença significativa, utilizou-se o cálculo do valor-p. Se $p < 0,05$ foi considerado significativo, ou seja, há diferença significativa entre as medianas das duas amostras, conforme descrito abaixo:

1. Comparação entre os subgrupos por sexo, confrontando os resultados do masculino com os resultados do sexo feminino, para verificar se há diferença significativa entre homens e mulheres.
2. Comparação entre os subgrupos por faixa etária, independente do sexo, confrontando os resultados do subgrupo com idade entre 60-74 anos com os resultados dos pacientes com mais de 75 anos, para verificar se há diferença significativa entre os as pessoas idosas mais jovens com as pessoas idosas com idade mais avançada.
3. Comparação entre os sexos por faixa etária, confrontando, em ambos os sexos, os resultados do subgrupo com idade entre 60-74 anos com os resultados dos pacientes com mais de 75 anos, para verificar se há diferença significativa entre homens mais jovens com as pessoas idosas com idade mais avançada e mulheres mais jovens com idosas com idade mais avançada.
4. Comparação entre os subgrupos por faixa etária e sexo, confrontando a faixa etária específica em cada um dos sexos: do subgrupo com idade entre 60-74 anos (entre

masculino e feminino) e o subgrupo dos resultados dos pacientes com mais de 75 anos (entre masculino e feminino), para verificar se há diferença entre homens e mulheres com a mesma faixa etária.

4.5.1.7 Determinação dos intervalos de referência Intervalo de Confiança 95%

A determinação dos intervalos de referência seguiu as recomendações da literatura científica e diretrizes internacionais que estabelecem que em um método não-paramétrico os limites baixo e alto são estimados pelos percentis 2,5% e 97,5% para grupo amostral com mais de 120 indivíduos, neste estudo, agrupados em subgrupos por sexo (masculino e feminino) e faixa etária (60-74 anos, 75-91 anos) (OMUSE; ICHIHARA; MAINA; HOFFMAN *et al.*, 2020; RYDEN; LIND; LARSSON, 2012; SOLBERG, 1995).

4.5.1.8 Apresentação dos dados

Após realização dos testes e análises estatísticas foram construídos gráficos e tabelas para apresentação dos dados analisados. Optou-se por apresentar os resultados em gráficos do tipo *Boxplot* pelo potencial de melhor visualização do comportamento dos dados nos diferentes agrupamentos.

4.5.1.9 Programa estatístico utilizado

As análises da abordagem pelo método direto foram realizadas utilizando o *software* estatístico GraphPad® Prism6 para Windows Versão 6.01 (*GraphPad Software, La Jolla, CA, EUA*).

4.5.1.9.1 Método RefVal

Adicionalmente, para validação dos resultados de Ácido Fólico, Vitamina B12 e Hormônio Estimulante da Tireóide foi utilizado, de forma complementar, a versão RefVal 4.11. Esta ferramenta pode ser utilizada para determinar IR pela abordagem de amostragem direta. RefVal é um programa de computador que implementa as recomendações da IFCC sobre o tratamento estatístico de valores de referência. O programa realiza as seguintes tarefas principais: exibição gráfica da distribuição de valores de referência, identificação ou eliminação de outliers, teste de ajuste da distribuição à forma gaussiana (coeficientes de assimetria e curtose, teste de

Anderson-Darling, teste de Cramér-von Mises teste, teste de Kolmogorov-Smirnov), estimativa não paramétrica e paramétrica de limites de referência.

4.5.2 Abordagem pelo Método Indireto

Na abordagem pelo método indireto os resultados das dosagens laboratoriais para determinação de IR são extraídos diretamente do SIL. Mesmo empregando adequadamente as boas práticas laboratoriais nas etapas pré-analítica, analítica e pós-analítica é necessário aplicar critérios de seleção rigorosos e implementar modelos estatísticos robustos que minimizem a possibilidade de *viés* amostral (JONES; HAECKEL; LOH; SIKARIS *et al.*, 2018; MA; ZOU; HOU; YIN *et al.*, 2022; OZARDA; ICHIHARA; JONES; STREICHERT *et al.*, 2021; VELEV; LEBIEN; ROCHE-LIMA, 2023; ZHONG; MA; HOU; YIN *et al.*, 2023).

Yang; Su; Zhao (2022) resumiram o processo para estimar IR pelo método indireto em cinco etapas, a saber: (1) seleção das amostras no Sistema de Informação Laboratorial; (2) limpeza e pré-processamento dos dados; (3) transformação de dados; (4) tratamento de *outliers* e (5) o estabelecimento do IR (YANG; SU; ZHAO, 2022).

4.5.2.1 Critérios de inclusão e exclusão para seleção da amostra

Foram incluídos para abordagem pelo método indireto os pacientes com idade superior a 60 anos, de ambos os sexos, atendidos no Núcleo de Geriatria e Gerontologia/Centro Mais Vida do HC-UFMG entre os anos de 2010 e 2019 e realizaram coleta de amostra biológica para análise laboratorial de Ácido Fólico, Vitamina B12 e Hormônio Estimulante da Tireóide.

Os pacientes com disfunções nutricionais, patologias urinárias, metabólicas e endócrinas, avaliados a partir da análise dos níveis séricos dos biomarcadores laboratoriais, foram excluídos no processo de amostragem. Os limites adotados para exclusão de indivíduos de referência foram: Creatinina >1,5 mg/dL. Hemoglobina glicada >7%. Glicose >200 mg/dL. Alanina Aminotransferase >500 U/L. Aspartato Aminotransferase >500 U/L. Gama glutamiltransferase >200 U/L. Albumina <3 g/dL. Colesterol Total >300 mg/dL. Hormônio Estimulante da Tireóide <0,1 μ IU/mL e >10 μ IU/mL. T4L <0,7 e >2,0 μ g/dL. Ácido fólico <4 ng/mL. Vitamina B12 <200 pg/mL. Hemoglobina <11 g/dL. Hemácias <3,5x1.000.000/mm³. Potássio >6 mmol/L. Sódio <120 mmol/L.

O conjunto de dados foi limitado ao resultado de apenas uma dosagem (a amostra do último “episódio de saúde”) para reduzir a possibilidade de inclusão de sujeitos não saudáveis. Nos casos com medidas repetidas, apenas os dados iniciais foram utilizados na análise, pois indivíduos que possuem mais de 1 medida de analitos têm maior probabilidade de apresentar doenças (JONES; HAECKEL; LOH; SIKARIS *et al.*, 2018).

4.5.2.2 Limpeza e pré-processamento dos dados

A etapa de limpeza e pré-processamento dos dados consiste na preparação dos dados e atividades necessárias para verificação de inconsistências e organização com objetivo de aumentar a qualidade dos dados que serão incluídos no *dataset* – Conjunto de Dados antes de iniciar o *data mining* – Mineração de Dados (AMMER; SCHUTZENMEISTER; RANK; DOYLE, 2023; JONES; HAECKEL; LOH; SIKARIS *et al.*, 2018; MEYER; MÜLLER; HOFFMANN; SKADBERG *et al.*, 2023).

De acordo com Ammer *et al.* (2023) antes de iniciar a Mineração de Dados é necessário seguir alguns passos a fim de “remover resultados de testes inválidos, excluir resultados de determinados departamentos, filtrar resultados para incluir cada paciente apenas uma vez, definir divisão por sexo e idade” (AMMER; SCHUTZENMEISTER; RANK; DOYLE, 2023).

Chen *et al.* (2024) complementam que há necessidade de remoção de valores ausentes, conversão de resultados não numéricos e o tratamento adequado de caracteres especiais além de estabelecer processo de anonimização para proteger a privacidade dos indivíduos de referência (CHEN; FAN; YANG; YANG, 2024).

É essencial que se faça avaliação criteriosa dos dados que serão excluídos. Ammer *et al.* (2023) afirmaram que a exclusão arbitrária de valores discrepantes ou o truncamento de dados não são necessários pois o processamento nas diferentes ferramentas computacionais incluem, em sua maioria, o tratamento adequado dos *outliers* (AMMER; SCHUTZENMEISTER; RANK; DOYLE, 2023).

O conjunto de dados foi formado por resultados laboratoriais de 26.669 indivíduos de referência que foram recuperados do SIL. Após aplicação de rigoroso critério de inclusão e

exclusão e realização da limpeza e pré-processamento dos dados, foram selecionados 18.611 indivíduos de referência, sendo: 14.372 resultados de dosagens de Ácido Fólico, 15.773 de Vitamina B12 e 15.760 de Hormônio Estimulante da Tireóide. Esta amostra selecionada para compor o *dataset* a ser processado e analisado por quatro algoritmos de mineração de dados para geração de intervalos de referência: os métodos Bhattacharya, Kosmic, refineR e LabRi.

4.5.2.3 Algoritmos de mineração de dados

O início da aplicação de ferramentas computacionais para estimar IR por métodos indiretos foi na década de 60 com o desenvolvimento do método Hoffman em 1963. Neste algoritmo gráfico, os dados de distribuições mistas são apresentados em diferentes regiões lineares para identificar “indivíduos doentes”, utilizando assim conjuntos de dados não doentes para estabelecer intervalos de referência (MA; YU; QIU, 2023). Para aplicar o método Hoffmann, os dados devem ser normalmente distribuídos (YANG; LANG; WANG; FANG *et al.*, 2023). O método Bhattacharya foi desenvolvido em 1965. É um método gráfico que requer dados de distribuição gaussiana. Assim, é necessário normalização dos dados e remoção de *outliers* (YANG; SU; MU; DIAO *et al.*, 2023).

A revolução da automação e o aumento da complexidade dos dados tem gerado a necessidade de aplicação de metodologias estatísticas mais sofisticadas para identificar a distribuição não patológica na determinação de intervalos de referência (MARTÍNEZ-SÁNCHEZ; MARQUES-GARCÍA; OZARDA; BLANCO *et al.*, 2021; YANG; SU; ZHAO, 2022). Sabe-se que as técnicas tradicionais de análise de dados apresentam algumas limitações especialmente em grandes conjuntos de dados, portanto a implementação dos algoritmos de mineração de dados pode reduzir a interferência de resultados discrepantes (KODYTEK; BODZAS; ZIDEK, 2024; LIU; WILSON; BEDNY, 2024).

As abordagens mais recentes para estabelecer intervalos de referência aplicam algoritmos de mineração de dados usando *softwares* desenvolvidos em linguagem de programação: R e o RStudio (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), JAVA (Oracle Corporation, Califórnia, EUA), Python (Python Software Foundation, Delaware, EUA) e C (Bell Laboratories, Wisconsin, EUA). Entende-se por linguagem de programação um método padronizado, formado por um conjunto de regras e instruções precisas para implementação de um código fonte que levam à solução de um problema por meio da elaboração de modelos

estatísticos aplicados em um banco de dados. Este é o fundamento da abordagem por métodos indiretos para determinação de IR (LIU; WILSON; BEDNY, 2024; STAPLES, 2023; WINKEL, 1990; ZHONG; MA; HOU; YIN *et al.*, 2023).

O método Kosmic é a versão atualizada do algoritmo *Truncated Maximum Likelihood (TML)* foi desenvolvido em 2020 por Zierk *et al.* (2020). Este algoritmo primeiro aplica a transformação Box-Cox aos dados e depois ajusta uma distribuição gaussiana aos dados truncados (CHEN; FAN; YANG; YANG, 2024; ZIERK; ARZIDEH; KAPSNER; PROKOSCH *et al.*, 2020).

O método refineR e método LabRi também são exemplos de algoritmos robustos e resistentes que permitem a exploração dos dados com intuito de identificar padrões de interesse, a representação dos dados caracterizados por estes padrões e que estão disponíveis para a determinação de intervalos de referência pela abordagem indireta (AGARAVATT; KANSARA; KHUBCHANDANI; SANGHANI *et al.*, 2023; AMMER; SCHUTZENMEISTER; PROKOSCH; RAUH *et al.*, 2021; HOLMES; BUHR, 2019; SOLBERG, 2004; WOSNIOK; HAECKEL, 2019; YANG; LANG; WANG; FANG *et al.*, 2023; YANG; SU; MU; DIAO *et al.*, 2023; ZIERK; ARZIDEH; KAPSNER; PROKOSCH *et al.*, 2020).

4.5.2.3.1 Método de Bhattacharya

O algoritmo Bhattacharya foi desenvolvido em 1967 e é um método robusto, que pode utilizar muitos sujeitos em cada faixa etária, com limpeza adequada de dados, pois este é um método gráfico que requer dados de distribuição gaussiana. Os dados devem ser utilizados somente após normalização e remoção de *outliers* (HOLMES; BUHR, 2019; MOKHTAR, 2020). De acordo com Ozarda *et al.* (2021) trata-se de “um método gráfico é usado para identificar esta distribuição central e assume que a distribuição dos dados de origem do LIS consiste em pelo menos uma distribuição gaussiana, com a predominante representando indivíduos saudáveis” (MA; ZOU; HOU; YIN *et al.*, 2022; OZARDA; ICHIHARA; JONES; STREICHERT *et al.*, 2021).

O método de Bhattacharya utiliza o *software* Bellview versão 2.0.1, exigindo um ambiente Java (1.8 ou posterior). Os códigos R e pacotes para implementar a análise Bhattacharya estão

disponíveis em www.Lab-R-torian.com. Os processos de transformação logarítmica do conjunto de dados são realizados manualmente pelos autores, gerando muitas vezes, insegurança no momento da interpretação dos resultados apresentados (HOLMES; BUHR, 2019; OZARDA; ICHIHARA; JONES; STREICHERT *et al.*, 2021).

4.5.2.3.2 Método Kosmic

Este algoritmo usa modelagem de distribuição normal de potência. Primeiro aplica a transformação Box-Cox aos dados e depois ajusta uma distribuição gaussiana aos dados truncados. A distância Kolmogorov-Smirnov entre a distribuição truncada observada e a distribuição gaussiana foi calculada selecionando a menor distância como o IR de indivíduos saudáveis [9].

Zierk *et al.* (2020) descreveram que o algoritmo Kosmic é

baseado na suposição de que a proporção de amostras fisiológicas no conjunto de dados de entrada pode ser modelada com uma distribuição paramétrica (chamada Power Distribuição normal, uma distribuição gaussiana após a transformação Box-Cox dos dados, ou seja, uma distribuição que pode acomodar dados distorcidos), e que existe um intervalo de truncamento T dentro do conjunto de dados, no qual a proporção de resultados de testes anormais é insignificante. É importante ressaltar que não são feitas suposições sobre a distribuição de amostras patológicas (ZIERK; ARZIDEH; KAPSNER; PROKOSCH *et al.*, 2020).

A **Figura 8** apresenta exemplos de estimativa de intervalo de referência utilizando o algoritmo Kosmic (ZIERK; ARZIDEH; KAPSNER; PROKOSCH *et al.*, 2020).

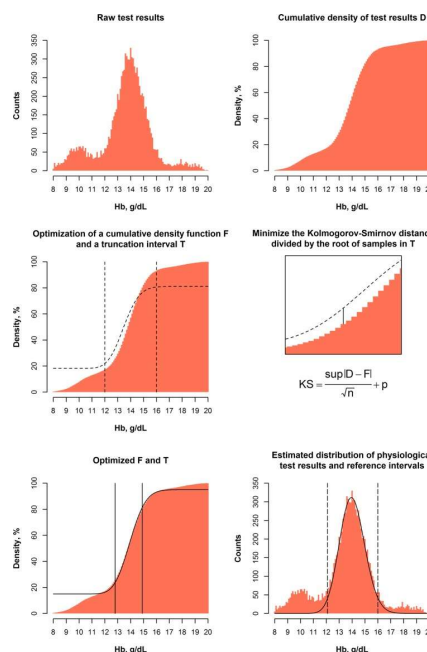


Figura 8 - Exemplos de estimativa de intervalo de referência utilizando o algoritmo Kosmic.
Fonte: Zierk *et al.* (2020)

Agaravatt *et al.* (2023) descreveram que a abordagem pelo algoritmo Kosmic utiliza uma combinação de resultados de testes patológicos e fisiológicos para estimar a distribuição dos resultados dos testes fisiológicos. Isto é conseguido por uma transformação Box-Cox e, em seguida, por uma distribuição gaussiana ajustada a uma parte dos dados que foi truncada (AGARAVATT; KANSARA; KHUBCHANDANI; SANGHANI *et al.*, 2023).

O algoritmo Kosmic está disponível como *software* de código aberto linguagem de programação Python em <https://gitlab.miracum.org/KOSMIC>. Uma ferramenta baseada na *web* acessível em <https://KOSMIC.diz.uk-erlangen.de> permite o uso do aplicativo Kosmic sem a necessidade de instalação local (AMMER; SCHUTZENMEISTER; PROKOSCH; ZIERK *et al.*, 2022; ZIERK; ARZIDEH; KAPSNER; PROKOSCH *et al.*, 2020).

4.5.2.3.3 Método RefineR

O algoritmo refineR foi desenvolvido em 2021 por Ammer *et al.* e utiliza o ambiente de linguagem de programação R para estimar os intervalos de referência de um conjunto de dados laboratoriais utilizando a abordagem pelo método indireto. Trata-se de um *software* livre que realiza um conjunto integrado de técnicas e recursos estatísticos robustos usando o pacote de código aberto do 'refineR', disponível em <https://CRAN.R-project.org/package=refineR> (AGARAVATT; KANSARA; KHUBCHANDANI; SANGHANI *et al.*, 2023; AMMER; SCHUTZENMEISTER; PROKOSCH; RAUH *et al.*, 2021).

Ammer *et al.* (2021) publicaram o primeiro artigo com a descrição detalhada da versão 1.0 do algoritmo (AMMER; SCHUTZENMEISTER; PROKOSCH; RAUH *et al.*, 2021):

O algoritmo refineR para a estimativa de intervalos de referência é baseado na suposição de que a maioria dos dados laboratoriais de rotina é composta de resultados de testes não patológicos. Além disso, assume-se que a distribuição destas amostras não patológicas pode ser modelada com uma distribuição normal transformada por Box-Cox, significando uma distribuição pode acomodar distribuições normais e distorcidas. Além disso, o algoritmo presume que existe um intervalo de resultados de testes onde a proporção de resultados de testes patológicos é insignificante (AMMER; SCHUTZENMEISTER; PROKOSCH; RAUH *et al.*, 2021).

Este método emprega um processo de modelagem inversa e imparcial de três etapas que começa determinando a área e o pico de pesquisa do parâmetro, seguido por uma pesquisa de grade multinível para encontrar os melhores parâmetros do modelo e, finalmente, extrai os intervalos de referência do modelo ideal (AGARAVATT; KANSARA; KHUBCHANDANI; SANGHANI *et al.*, 2023; AMMER; SCHUTZENMEISTER; PROKOSCH; RAUH *et al.*,

2021). Meyer *et al.* (2023) afirmaram que este algoritmo é semelhante ao método TML, já que uma distribuição normal transformada por Box-Cox é gerada para o cálculo dos intervalos de referência. O refineR estende o intervalo de valores lambda para ajustar também distribuições distorcidas à esquerda (MEYER; MÜLLER; HOFFMANN; SKADBERG *et al.*, 2023).

Ammer *et al.* (2023) afirmaram que para implementação do algoritmo refineR são necessárias medições de rotina de testes diagnósticos, contendo amostras patológicas e não patológicas como entrada. A ferramenta “utiliza métodos estatísticos robustos para derivar um modelo que descreve a distribuição das amostras não patológicas. Esta distribuição pode então ser usada para derivar intervalos de referência” (AMMER; SCHUTZENMEISTER; RANK; DOYLE, 2023).

O algoritmo pode estimar IRs a partir de dados do mundo real que consistem em uma distribuição mista de resultados de testes não patológicos e patológicos. Supõe-se que a maioria dos resultados dos testes no conjunto de dados de entrada não são patológicos e que a sua distribuição pode ser descrita por uma distribuição normal transformada por Box-Cox. Além disso, presume-se que existe uma região de concentrações de resultados de testes, onde a fração de resultados de testes patológicos é insignificante. A forma da distribuição dos resultados dos testes patológicos pode ser arbitrária (AMMER; SCHUTZENMEISTER; RANK; DOYLE, 2023).

A **Figura 9** apresenta exemplos de modelos estimados usando refineR (AMMER; SCHUTZENMEISTER; RANK; DOYLE, 2023).

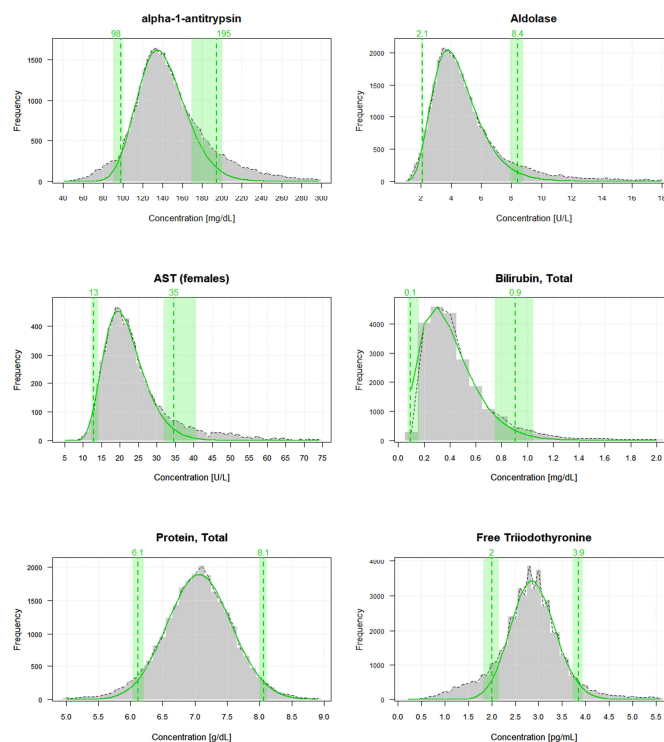


Figura 9 - Exemplos de estimativa de intervalo de referência utilizando o algoritmo refineR.
Fonte: Ammer *et al.* (2023)

O histograma mostra a distribuição dos dados de entrada. A curva representa o modelo estimado, ou seja, a distribuição estimada dos resultados dos exames não patológicos. As linhas tracejadas verticais e as regiões adjacentes mostram o IR inferior e superior ICs de 95%

4.5.2.3.4 Método LabRI

O método LabRI emprega uma abordagem multicritério automatizada, incorporando o algoritmo Expectation-Maximization (EM) e integrando vários algoritmos em diferentes estágios para identificar a distribuição de referência ótima relacionada à subpopulação de referência e calcular os limites de referência (RLs) juntamente com seus respectivos intervalos de confiança de 90%. O método automatiza o processo de limpeza de dados e, se necessário, realiza transformação de dados, desconvolução de misturas e truncamento de distribuição. O algoritmo LabRI utiliza o ambiente de linguagem R para estimar os intervalos de referência de um conjunto de dados laboratoriais utilizando a abordagem pelo método indireto pelo método LabRI. Trata-se de um *software* livre que realiza um conjunto integrado de técnicas e recursos estatísticos robustos.

A **Figura 10** apresenta exemplos de modelos estimados usando LabRI. Observe a mudança da curva de distribuição após aplicação do algoritmo de transformação.

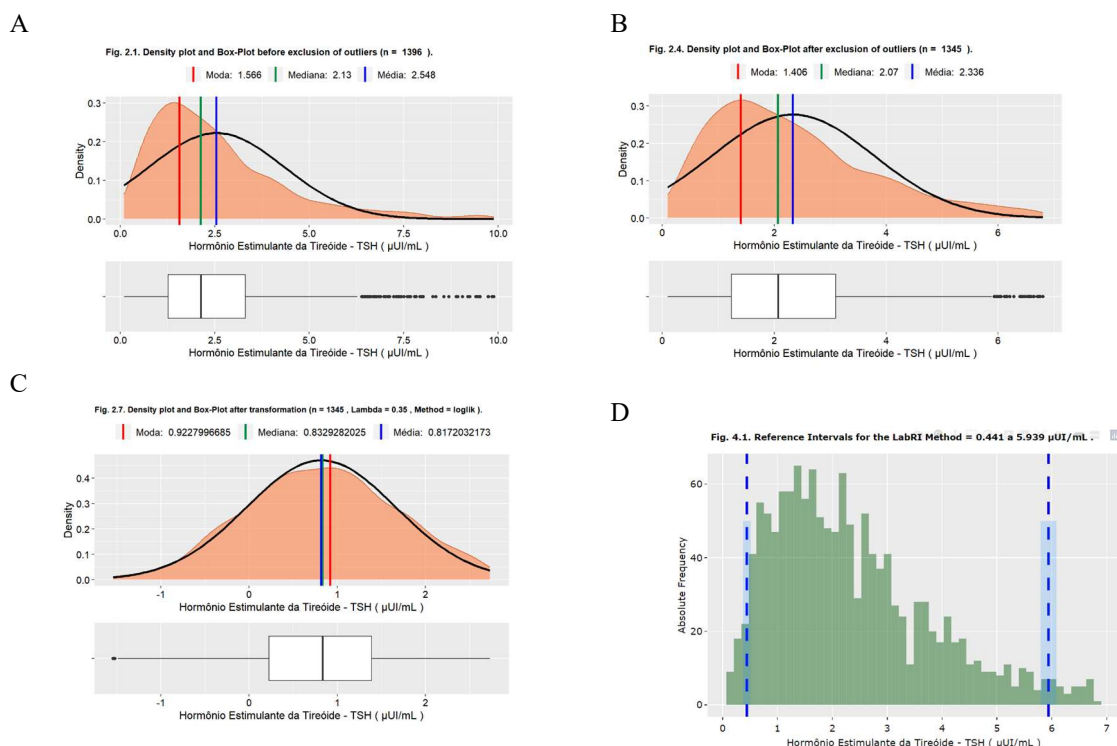


Figura 10 - Exemplos de estimativa de intervalo de referência utilizando o algoritmo LabRI. A- Formato dos dados antes do pré-processamento; B- Formato dos dados após pré-processamento; C- Transformação Box-Cox; D- intervalo de referência utilizando o algoritmo LabRI.

Após a aplicação dos critérios de exclusão mencionados acima, procedeu-se à estimação indireta dos IRs, empregando uma abordagem computacional que integra uma seleção de pacotes R para otimização e precisão. O pacote MixR foi utilizado para desconvolução de mistura, ehile modeest e multimode auxiliando na identificação e análise de modos dentro de distribuições. O pacote univOutl desempenhou um papel crucial na detecção e tratamento de outliers, garantindo a qualidade dos dados. Por último, o pacote de momentos facilitou os cálculos das principais medidas estatísticas, como assimetria e curtose. s instruções para acesso e utilização do pacote compactado, que inclui o arquivo *Rmarkdown* para instalação dos pacotes R necessários e a ferramenta LabRI, estão disponíveis em <https://grupolabr.com/tools.html>.

4.5.4 Comparação de intervalos de referência determinado com referencial externo

Após determinação dos intervalos de referência deste estudo foi realizado comparação entre o IR calculado neste estudo e a referência comparativa interna (intervalos de referência utilizados para a população adulta, atualmente liberados nos laudos da Unidade Funcional Laboratório de Análises Clínicas) e externa (intervalos encontrados na literatura científica) para verificar se havia diferença significativa entre os limites definidos.

Ozarda *et al.* (2021) realizaram um estudo comparando os resultados de intervalos de referência determinados por método direto e indireto utilizando os princípios da variação biológica. Avaliando-se o limite inferior e limite superior é possível fazer uma correspondência entre os dados, onde o *Bias Ratio* $\leq 0,375$ foi considerado uma boa combinação entre eles (OMUSE; ICHIHARA; MAINA; HOFFMAN *et al.*, 2020; OZARDA; ICHIHARA; JONES; STREICHERT *et al.*, 2021).

Para realização da comparação entre os intervalos de referência calculado e a referência comparativa (interna e/ou externa) adotou-se o protocolo utilizado por Ozarda *et al.* (2021), a saber:

Primeiro foi calculado o *Bias ratio* da referência comparativa (interna e/ou externa):

$$\text{Referência comparativa} = \frac{\text{Limite superior} - \text{Limite inferior}}{3,92}$$

Em seguida foi calculado a diferença (*Bias ratio*) entre os intervalos determinados neste estudo em comparação à referência comparativa.

$$Bias\ ratio = \frac{Limite\ inferior_{IR\ determinado} - Limite\ inferior_{IR\ comparativo}}{Referência\ comparativa}$$

$$Bias\ ratio = \frac{Limite\ superior_{IR\ determinado} - Limite\ superior_{IR\ comparativo}}{Referência\ comparativa}$$

O nível de decisão para estabelecer a necessidade de implementar novos intervalos de referência para a população idosa foi a razão entre *vieses* de 0,375, ou seja, a partir deste ponto de corte há indícios de que a diferença possa ser clinicamente significativa (ou relevante do ponto de vista prático) entre os intervalos determinados neste estudo em comparação à referência comparativa (interna ou externa) (OMUSE; ICHIHARA; MAINA; HOFFMAN *et al.*, 2020; OZARDA; ICHIHARA; JONES; STREICHERT *et al.*, 2021; YANG; SU; MU; DIAO *et al.*, 2023).

5 RESULTADOS

5.1 ABORDAGEM PELO MÉTODO DIRETO

Foram incluídos neste estudo o resultado laboratorial de 848 pacientes que passaram por Avaliação Geriátrica Ampla (AGA). Todos foram classificados com IVCF-20 ≤ 14 , ou seja, possuem baixo ou moderado risco de vulnerabilidade clínico-funcional. Dentre as pessoas idosas selecionados como indivíduo de referência desta pesquisa, 325 (38,3%) são do sexo masculino e 523 (61,7%) feminino com idade média de $75 \pm 6,77$ anos (variando entre 60 e 91 anos).

A **Tabela 3** apresenta o perfil clínico (principais condições de saúde) das pessoas idosas que compuseram a amostra desta pesquisa.

Tabela 3 - Perfil clínico das 848 pessoas idosas incluídas na amostra da pesquisa

ITEM AVALIADO	MASCULINO	FEMININO	TOTAL
Idade			
60-74 anos	137 (16,2%)	289 (34,1%)	426 (50,2%)
75-91 anos	188 (22,2%)	234 (27,6%)	422 (49,8%)
Diabetes Mellitus autodeclarado ou diagnosticado por meio da AGA	62 (7,3%)	114 (13,4%)	176 (20,8%)
Disfunção Tireoidiana autodeclarada ou diagnosticada por meio da AGA	24 (2,8%)	94 (11,1%)	118 (13,9%)
Alcoolismo ativo autodeclarado ou diagnosticado por meio da AGA	24 (2,8%)	0 (0,0%)	24 (2,8%)
Índice de Massa Corpórea (IMC)			
< 22	67 (7,9%)	71 (8,4%)	138 (16,3%)
23 a 32	222 (26,2%)	345 (40,7%)	567 (66,9%)
≥ 33	16 (1,9%)	77 (9,1%)	93 (11,0%)
NA	20 (2,4%)	30 (3,5%)	50 (5,9%)
Circunferência da Panturrilha (cm)			
< 30	10 (1,2%)	36 (4,2%)	46 (5,4%)
≥ 31	292 (34,4%)	456 (53,8%)	748 (88,2%)
NA	23 (2,7%)	31 (3,7%)	54 (6,4%)

AGA – Avaliação Geriátrica Ampla. NA – Não avaliado.

Os dados da estatística descritiva (População (N), *Outlier*, Amostra (n), Média, Mediana, Desvio Padrão, Coeficiente de Variação, Valores Mínimos, Máximos, Percentis 25% e 75%, Assimetria e Curtose) de cada biomarcador analisado por grupo, estão disponíveis no **Apêndice 1**. Nesta seção será apresentado os resultados das análises dos biomarcadores separados por grandes grupos, a saber: Biomarcadores da (I) Função Hepática; (II) Função Renal; (III) Perfil glicêmico e Lipídico; (IV) Eletrólitos de importância clínica; e (V) Demais Biomarcadores.

5.1.1 BIOMARCADORES DA FUNÇÃO HEPÁTICA

5.1.1.1 Alanina Aminotransferase - ALT / TGP

Os resultados da concentração da enzima hepática Alanina Aminotrasferase - ALT/TGP (U/L), dos indivíduos de referência incluídos neste estudo, distribuídos em grupos por sexo e faixa etária estão na **Figura 11**.

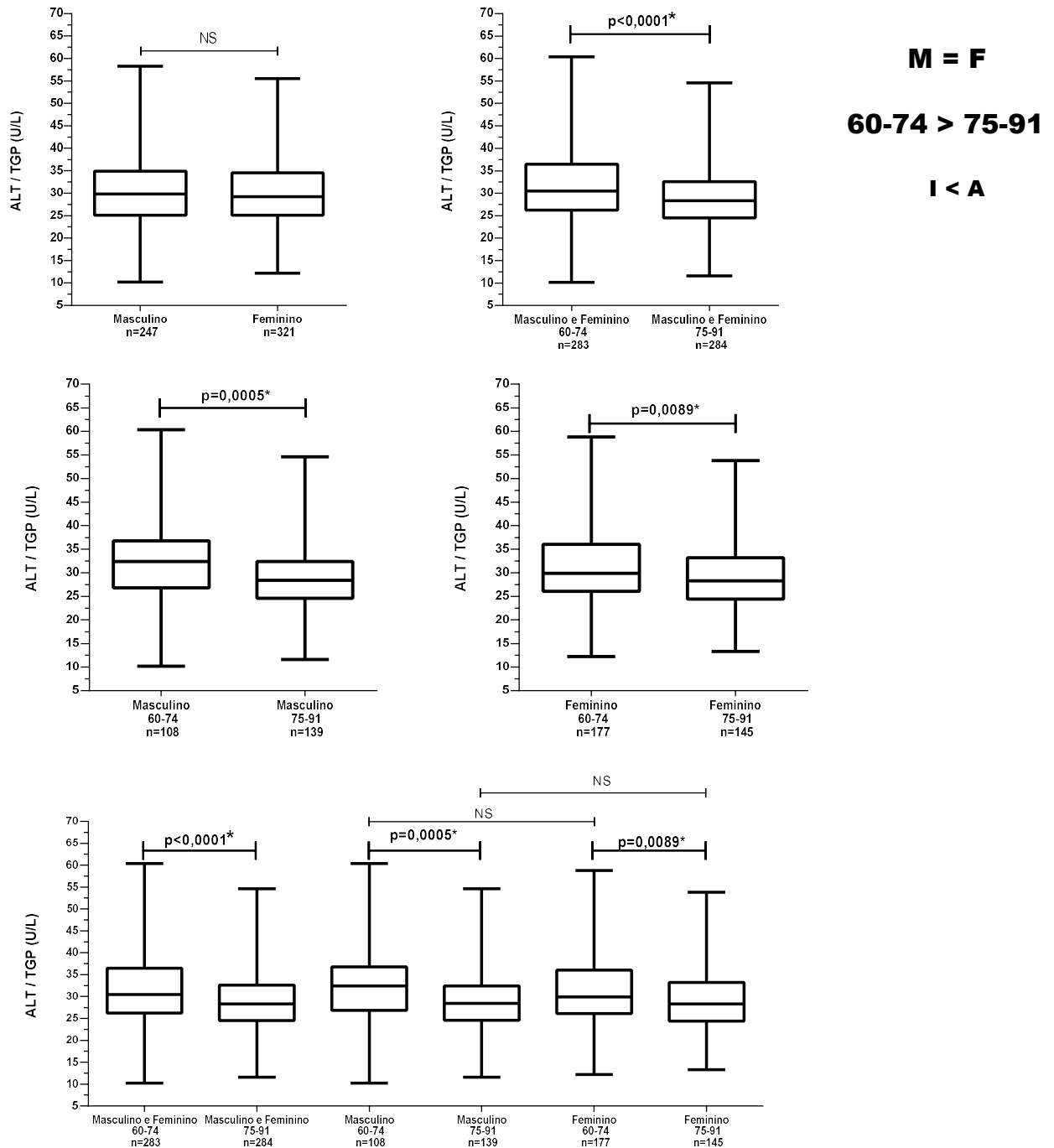


Figura 11 - Boxplot Alanina Aminotrasferase - ALT/TGP (U/L) nos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.

Teste de Mann-Whitney. *p<0,05 foi considerado significativo. NS: Não significativo. M: Masculino. F: Feminino. I: Pessoa Idosa. A: Adulto. >: Maior. <: Menor. =: Igual.

Para o biomarcador Alanina Aminotransferase - ALT/TGP (U/L), Observa-se ausência de diferença estatística entre os sexos, mas apresenta diferença estatística quando comparado entre as faixas etárias. Percebe-se que a concentração de ALT/TGP está mais baixa nos pacientes com mais de 75 anos, quando comparado com o grupo de pessoas idosas entre 60 e 74 anos, independente do sexo. O intervalo de referência determinado para pessoa idosa é menor que o estabelecido para adultos.

Para o biomarcador Aspartato Aminotransferase - AST/TGO (U/L) percebe-se que há diferença significativa ($p=0,0190$) entre os sexos, mas há ausência de diferença estatística quando comparado entre as faixas etárias, exceto, ao confrontar os resultados dos pacientes com mais de 75 anos ($p=0,0304$). Nestes, a concentração do AST/TGO está mais elevada nos homens em relação às mulheres na mesma faixa etária. O intervalo de referência determinado para pessoa idosa é menor que o estabelecido para adultos.

Para o biomarcador Gama Glutamiltransferase - GGT (U/L) observa-se que há diferença estatística quando comparada a concentração do biomarcador tanto entre os sexos, quando é avaliado entre as faixas etárias, exceto, no caso dos homens, que onde não há diferença significativa, independentemente da idade. O intervalo de referência determinado para pessoa idosa é menor que o estabelecido para adultos do sexo masculino. O intervalo de referência determinado para pessoa idosa é maior que o estabelecido para adultos do sexo feminino.

5.1.1.4 Bilirrubina Total

Os resultados da concentração de Bilirrubina Total (mg/dL), dos indivíduos de referência incluídos neste estudo, distribuídos em grupos por sexo e faixa etária estão na **Figura 14**.

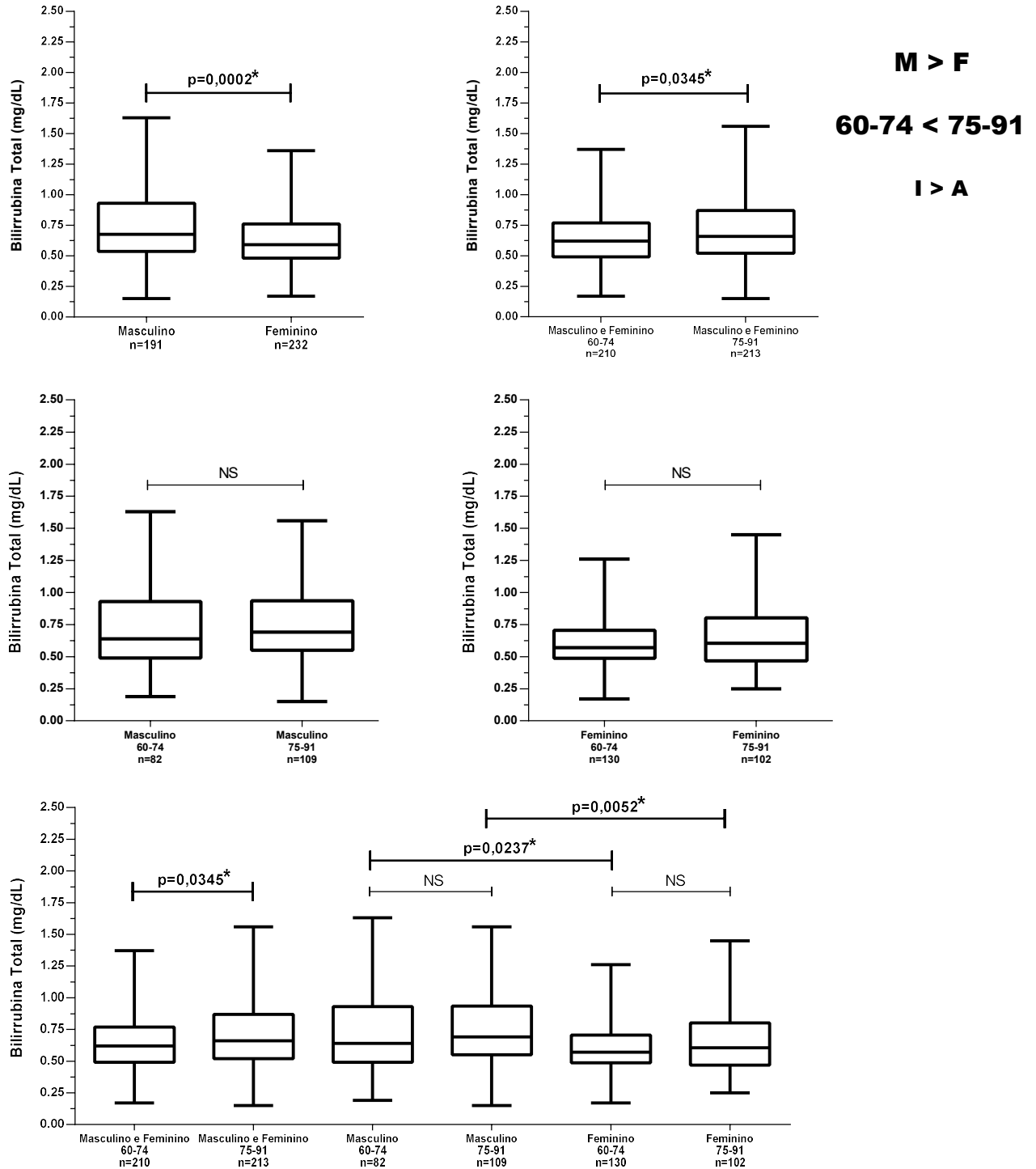


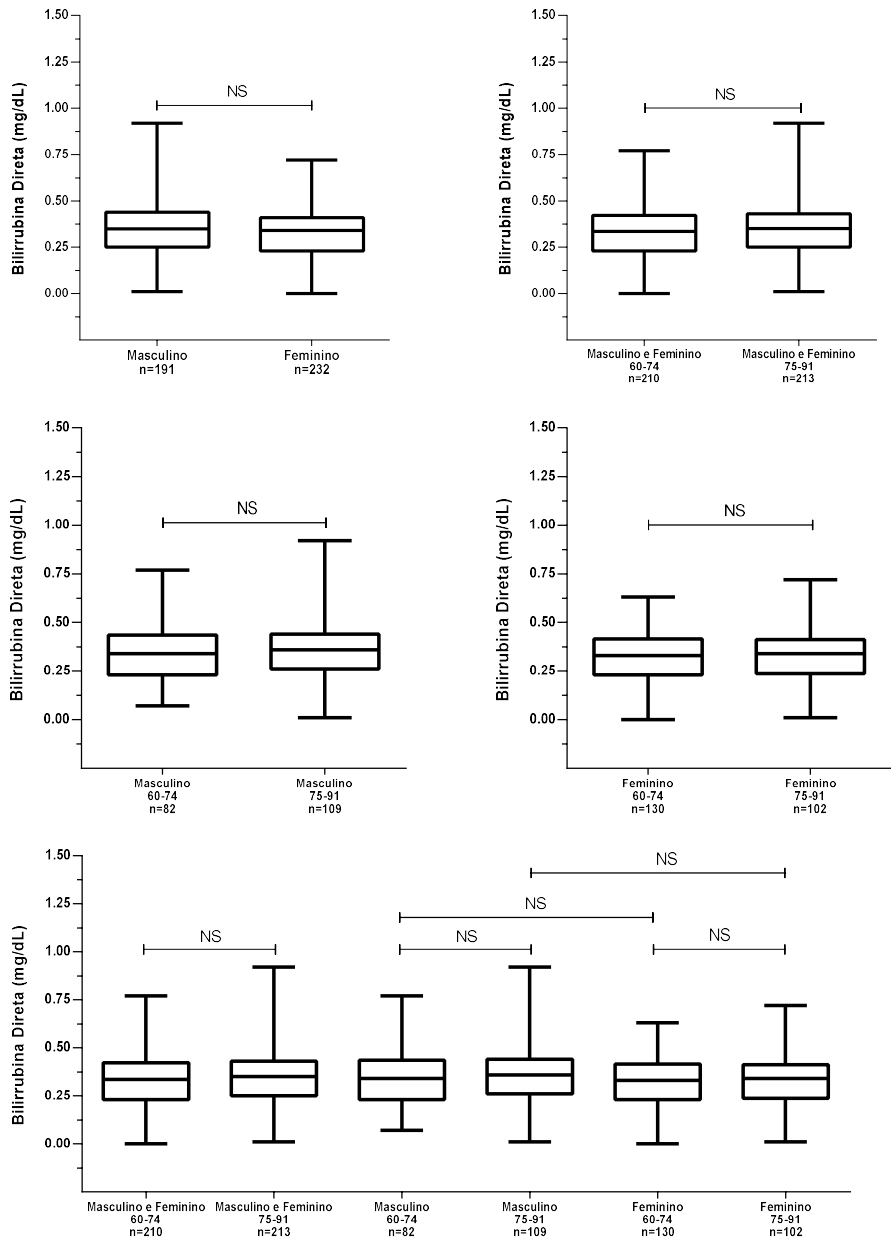
Figura 14 - Boxplot da concentração de Bilirrubina Total (mg/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.

Teste de Mann-Whitney. $*p<0,05$ foi considerado significativo. NS: Não significativo. M: Masculino. F: Feminino. I: Pessoa Idosa. A: Adulto. >: Maior. <: Menor. =: Igual.

Para o biomarcador Bilirrubina Total (mg/dL) observa-se que há diferença estatística quando comparada a concentração do biomarcador tanto entre os sexos e faixas etárias. Quando há separação de grupos etários por sexo, percebe-se que não há diferença significativa, independentemente da idade. Porém, quando há comparação entre os sexos, subdividindo em grupos etários, há diferença significativa. A concentração de Bilirrubina Total em mulheres idosas é ligeiramente menor quando comparado com os homens. O intervalo de referência determinado para pessoa idosa é maior que o estabelecido para adultos.

5.1.1.5 Bilirrubina Direta

Os resultados da concentração de Bilirrubina Direta (mg/dL), dos indivíduos de referência incluídos neste estudo, distribuídos em grupos por sexo e faixa etária estão na **Figura 15**.



M = F
60-74 = 75-91
I > A

Figura 15 - Boxplot da concentração de Bilirrubina Direta (mg/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.

Teste de Mann-Whitney. NS: Não significativo. M: Masculino. F: Feminino. I: Pessoa Idosa. A: Adulto. >: Maior. <: Menor. =: Igual.

Para o biomarcador Bilirrubina Direta (mg/dL) não foram observadas diferenças significantes quando comparado os resultados de Bilirrubina Direta entre os sexos e entre as faixas etárias. O intervalo de referência determinado para pessoa idosa é maior que o estabelecido para adultos.

5.1.1.6 Bilirrubina Indireta

Os resultados da concentração de Bilirrubina Indireta (mg/dL), dos indivíduos de referência incluídos neste estudo, distribuídos em grupos por sexo e faixa etária estão na **Figura 16**.

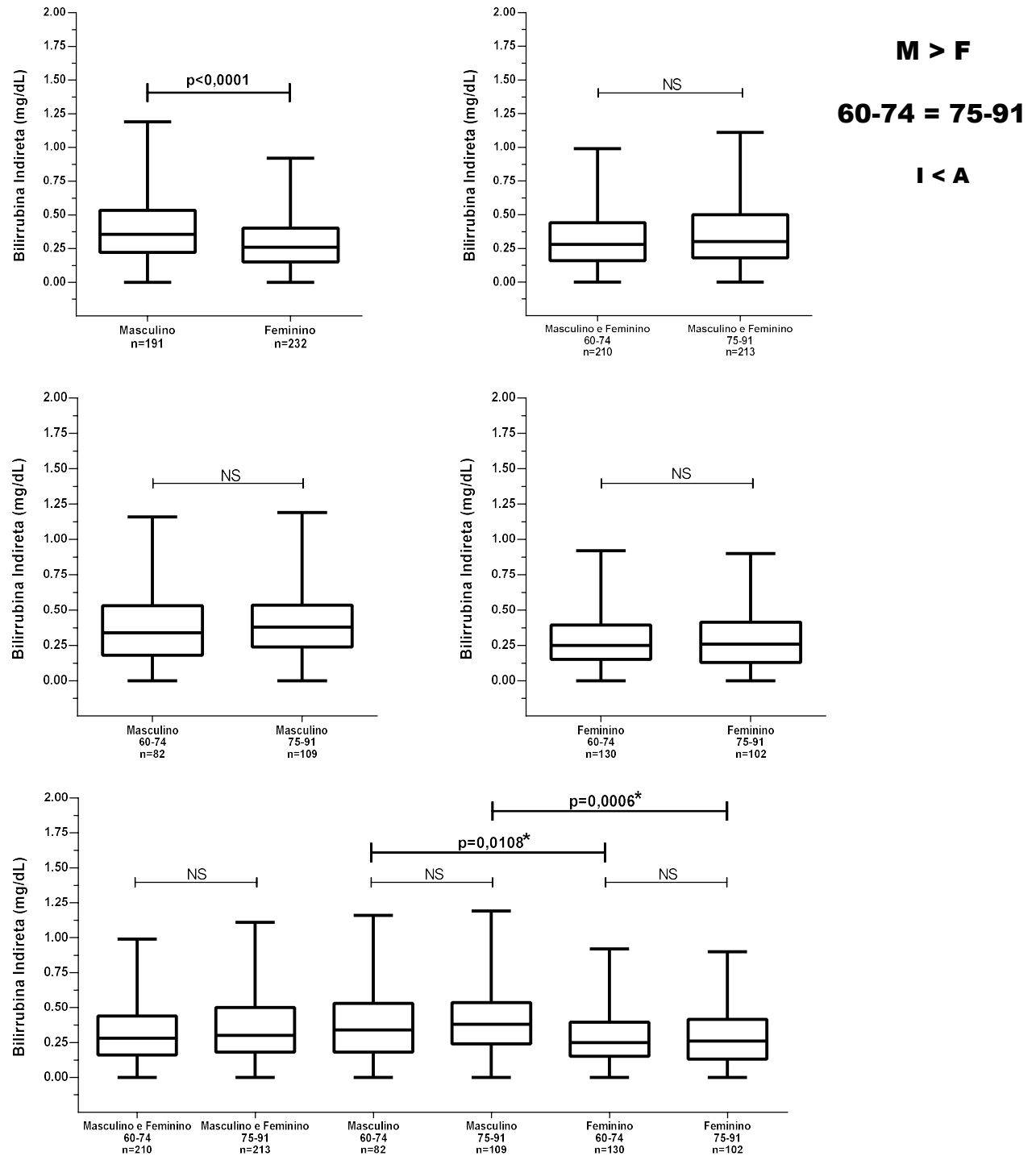


Figura 16 - Boxplot da concentração de Bilirrubina Indireta (mg/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.

Teste de Mann-Whitney. *p<0,05 foi considerado significativo. NS: Não significativo. M: Masculino. F: Feminino. I: Pessoa Idosa. A: Adulto. >: Maior. <: Menor. =: Igual.

Para o biomarcador Bilirrubina Indireta (mg/dL) foi observada diferença estatística quando os resultados de Bilirrubina Indireta foram comparados entre os sexos. Ao comparar os resultados entre as faixas etárias foi observada diferença estatística significativa somente entre os sexos, já que a concentração do biomarcador nos homens apresenta resultado mais elevado em relação às mulheres tanto na faixa etária de 60-74 anos quanto com mais de 75 anos. O intervalo de referência determinado para pessoa idosa é menor que o estabelecido para adultos.

5.1.1.7 Proteínas Totais

Os resultados da concentração de Proteínas Totais (g/dL), dos indivíduos de referência incluídos neste estudo, distribuídos em grupos por sexo e faixa etária estão na **Figura 17**.

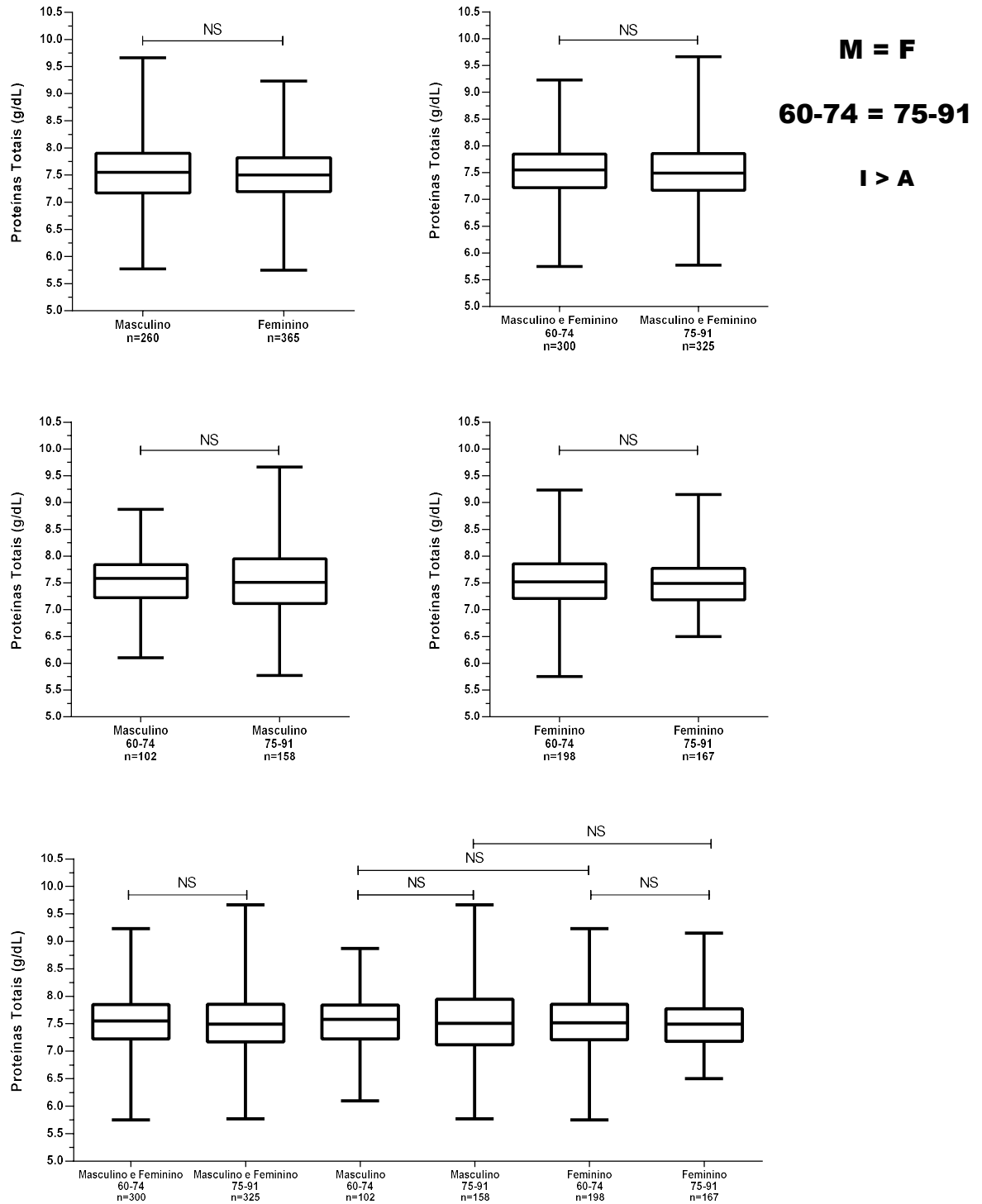


Figura 17 - Boxplot da concentração de Proteínas Totais (g/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.

Teste de Mann-Whitney. NS: Não significativo. M: Masculino. F: Feminino. I: Pessoa Idosa. A: Adulto. >: Maior. <: Menor. =: Igual.

Para o biomarcador Proteínas Totais (g/dL) não foram detectadas diferenças estatísticas quando comparado os resultados de Proteínas Totais entre os sexos e entre faixas etárias. O intervalo de referência determinado para pessoa idosa é maior que o estabelecido para adultos.

5.1.1.8 Albumina

Os resultados da concentração de Albumina (g/dL), dos indivíduos de referência incluídos neste estudo, distribuídos em grupos por sexo e faixa etária estão na **Figura 18**.

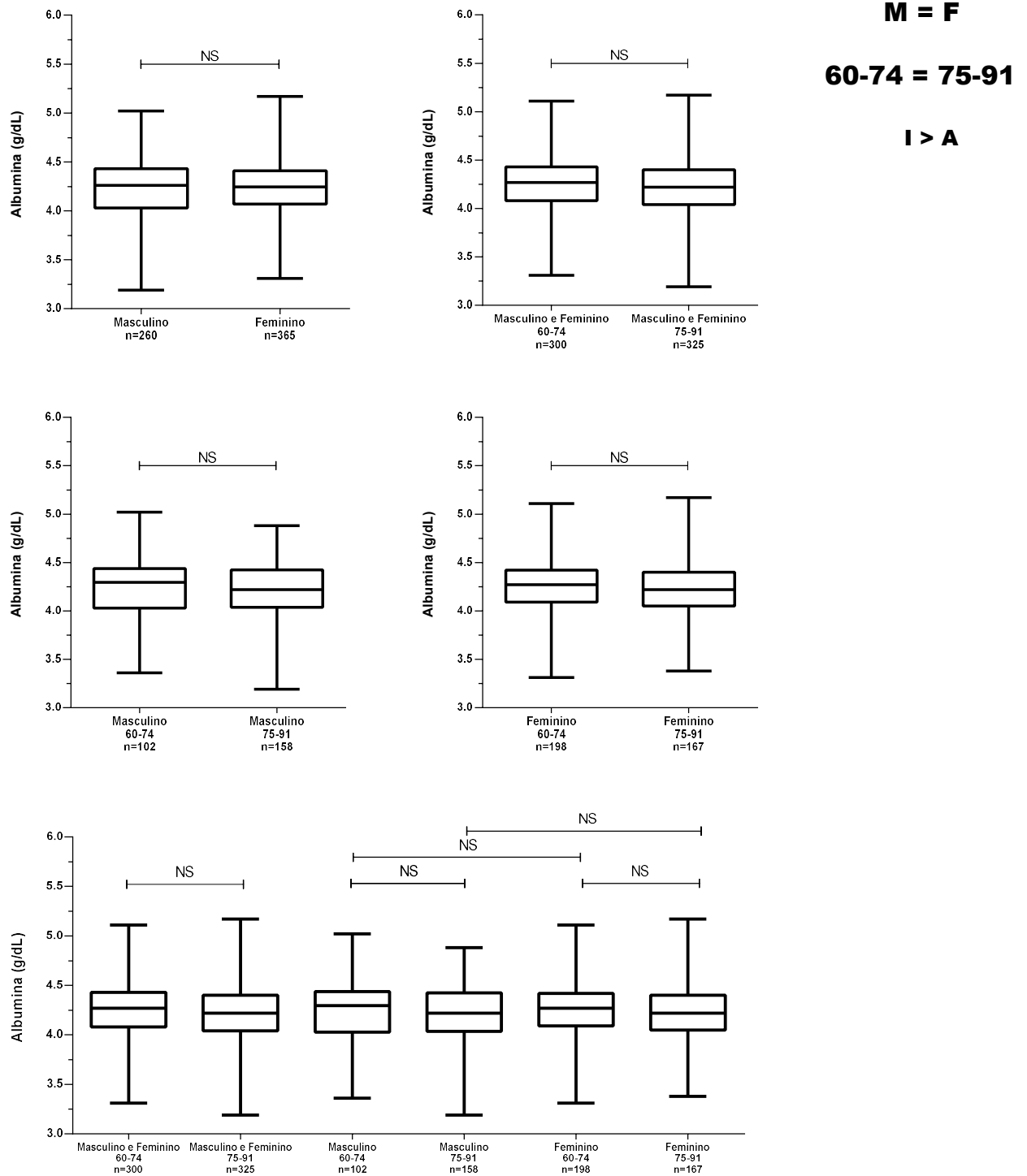


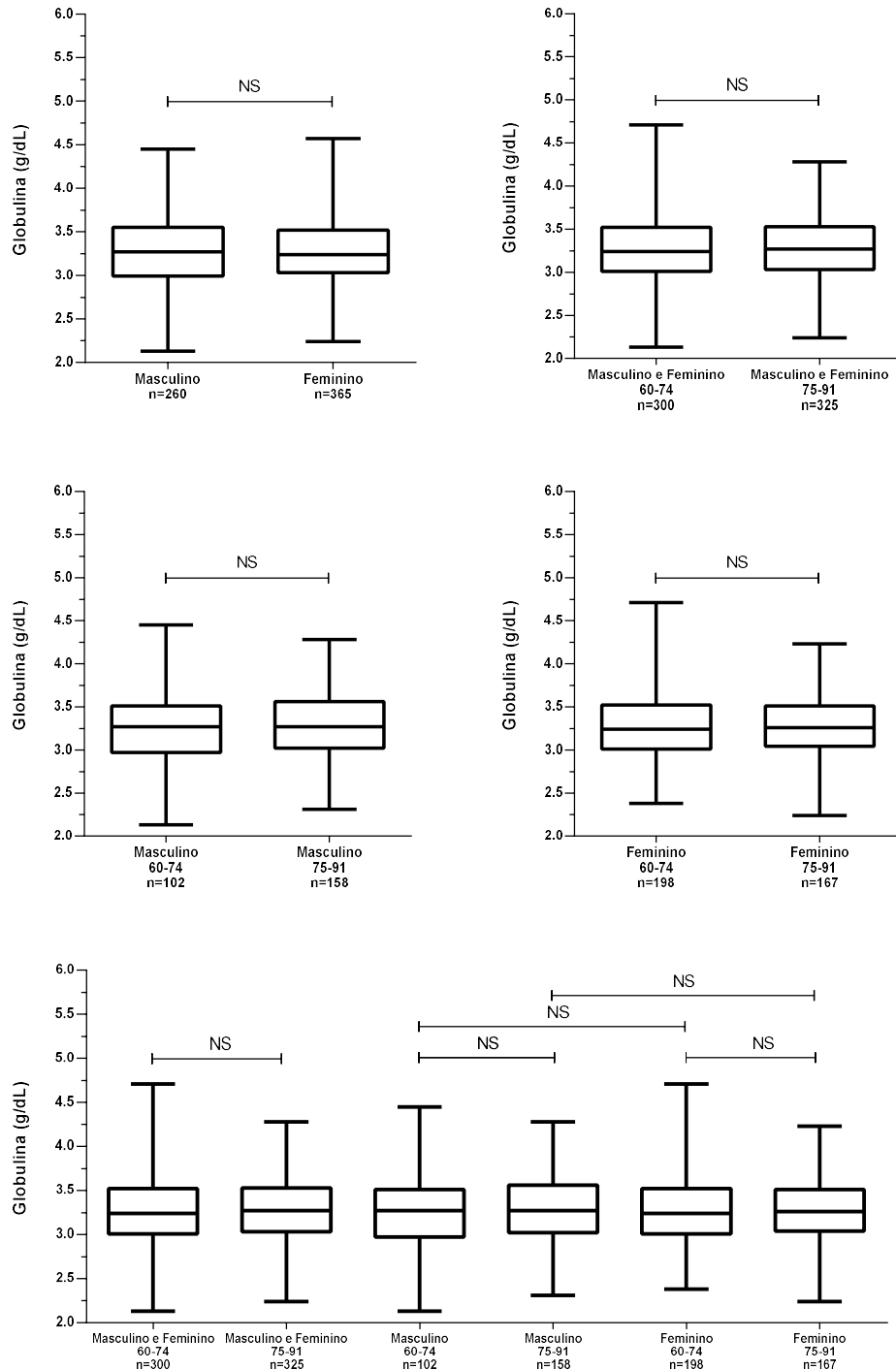
Figura 18 - Boxplot da concentração de Albumina (g/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.

Teste de Mann-Whitney. NS: Não significativo. M: Masculino. F: Feminino. I: Pessoa Idosa. A: Adulto. >: Maior. <: Menor. =: Igual.

Para o biomarcador Albumina (g/dL) observa-se ausência de diferença significativa quando comparado os resultados de Albumina entre os sexos e entre faixas etárias. O intervalo de referência determinado para pessoa idosa é maior que o estabelecido para adultos.

5.1.1.9 Globulina

Os resultados da concentração de Globulina (g/dL), dos indivíduos de referência incluídos neste estudo, distribuídos em grupos por sexo e faixa etária estão na **Figura 19**.



M = F

60-74 = 75-91

Figura 19 - Boxplot da concentração de Globulina (g/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.

Teste de Mann-Whitney. NS: Não significativo. M: Masculino. F: Feminino. I: Pessoa Idosa. A: Adulto. >: Maior. <: Menor. =: Igual.

Para o biomarcador Globulina (g/dL) observa-se ausência de diferença estatística quando comparado os resultados de Globulina entre os sexos e entre faixas etárias. Não há comparativo como estabelecer comparativo entre o resultado da pessoa idosa e adulto já que não consta atualmente o intervalo de referência para este analito.

5.1.1.10 Relação Albumina/Globulina

Os resultados da Relação Albumina/Globulina (mg/dL), dos indivíduos de referência incluídos neste estudo, distribuídos em grupos por sexo e faixa etária estão na **Figura 20**.

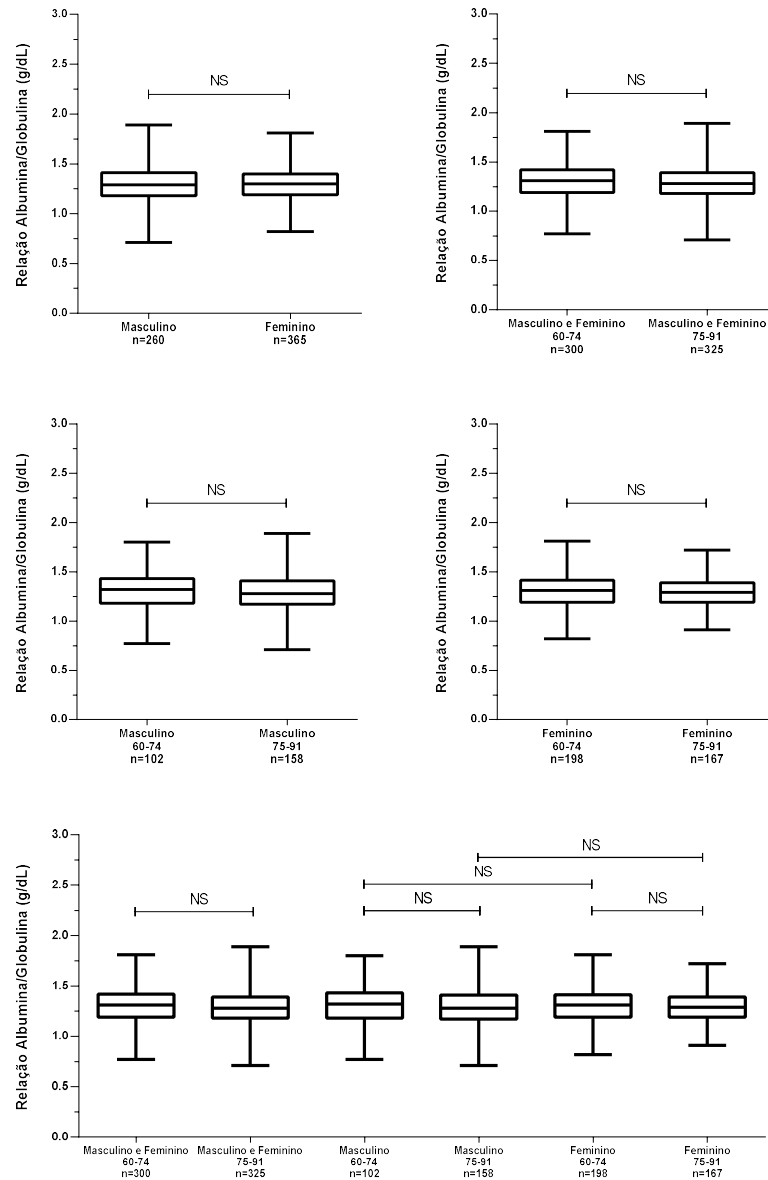


Figura 20 - Boxplot da Relação Albumina / Globulina (g/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.

Teste de Mann-Whitney. NS: Não significativo. M: Masculino. F: Feminino. I: Pessoa Idosa. A: Adulto. >: Maior. <: Menor. =: Igual.

Observa-se ausência de diferença estatística quando comparado os resultados da Relação Albumina/Globulina entre os sexos e entre faixas etárias. Não há comparativo como estabelecer comparativo entre o resultado da pessoa idosa e adultos já que não consta atualmente o intervalo de referência para este analito.

5.1.2 BIOMARCADORES DA FUNÇÃO RENAL

5.1.2.1 Ácido Úrico

Os resultados da concentração de Ácido úrico (mg/dL), dos indivíduos de referência incluídos neste estudo, distribuídos em grupos por sexo e faixa etária estão na **Figura 21**.

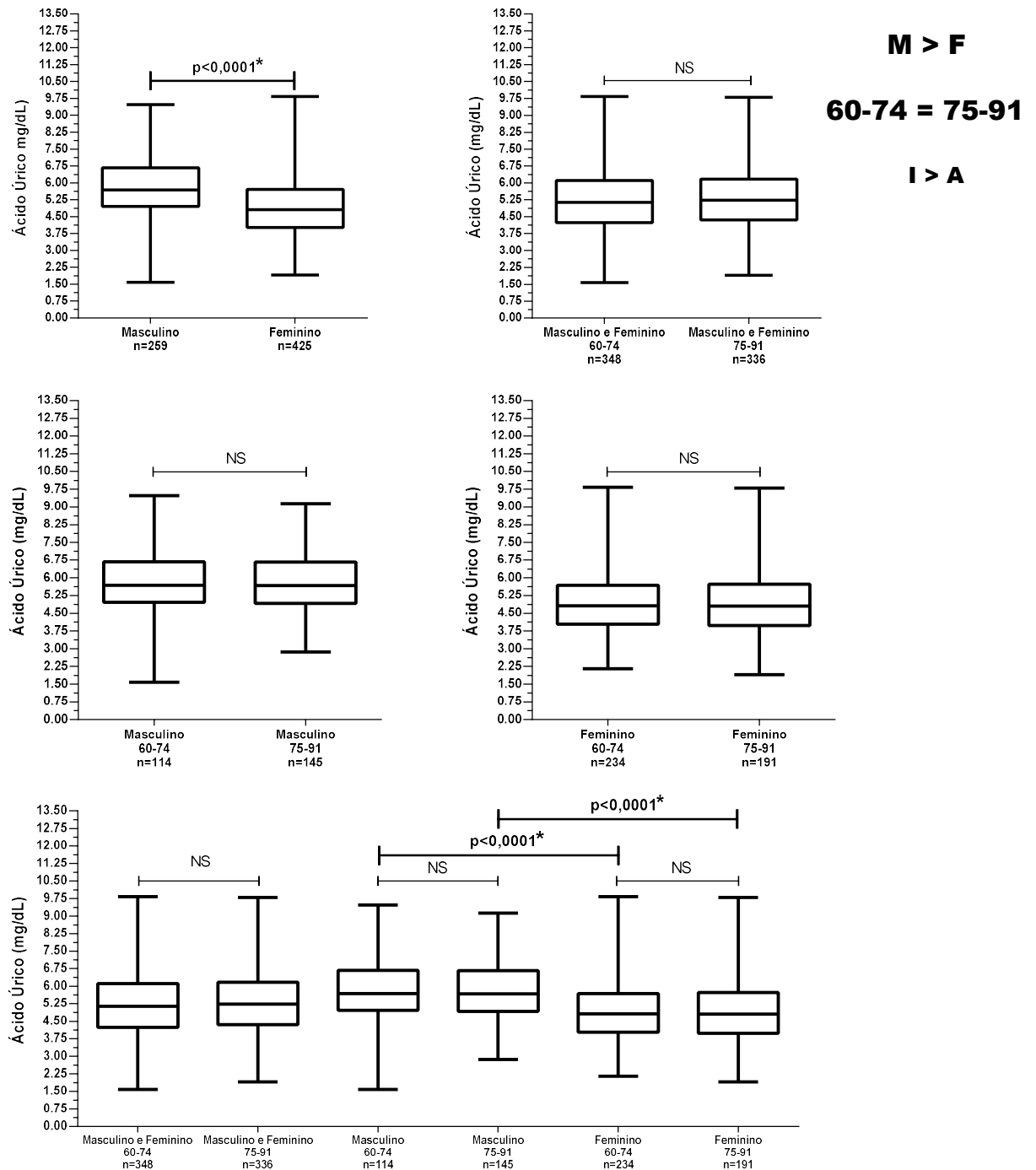


Figura 21 - Boxplot da concentração de Ácido úrico (mg/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.

Teste de Mann-Whitney. * $p < 0,05$ foi considerado significativo. NS: Não significativo. M: Masculino. F: Feminino. I: Pessoa Idosa. A: Adulto. >: Maior. <: Menor. =: Igual.

Para o biomarcador Ácido úrico (mg/dL) percebe-se que há diferença significativa ($p < 0,0001$) entre os sexos, há ausência de diferença estatística quando comparado todos os pacientes no subgrupo etário, entretanto, ao confrontar os resultados dos pacientes em subgrupos etários por sexo, observa-se diferença significativa entre homens e mulheres. A concentração de Ácido úrico nos homens está mais elevada em relação à concentração nas mulheres da mesma faixa etária. O intervalo de referência determinado para pessoa idosa é maior que o estabelecido para adultos.

5.1.2.2 Creatinina

Os resultados da concentração de Creatinina (mg/dL), dos indivíduos de referência incluídos neste estudo, distribuídos em grupos por sexo e faixa etária estão na **Figura 22**.

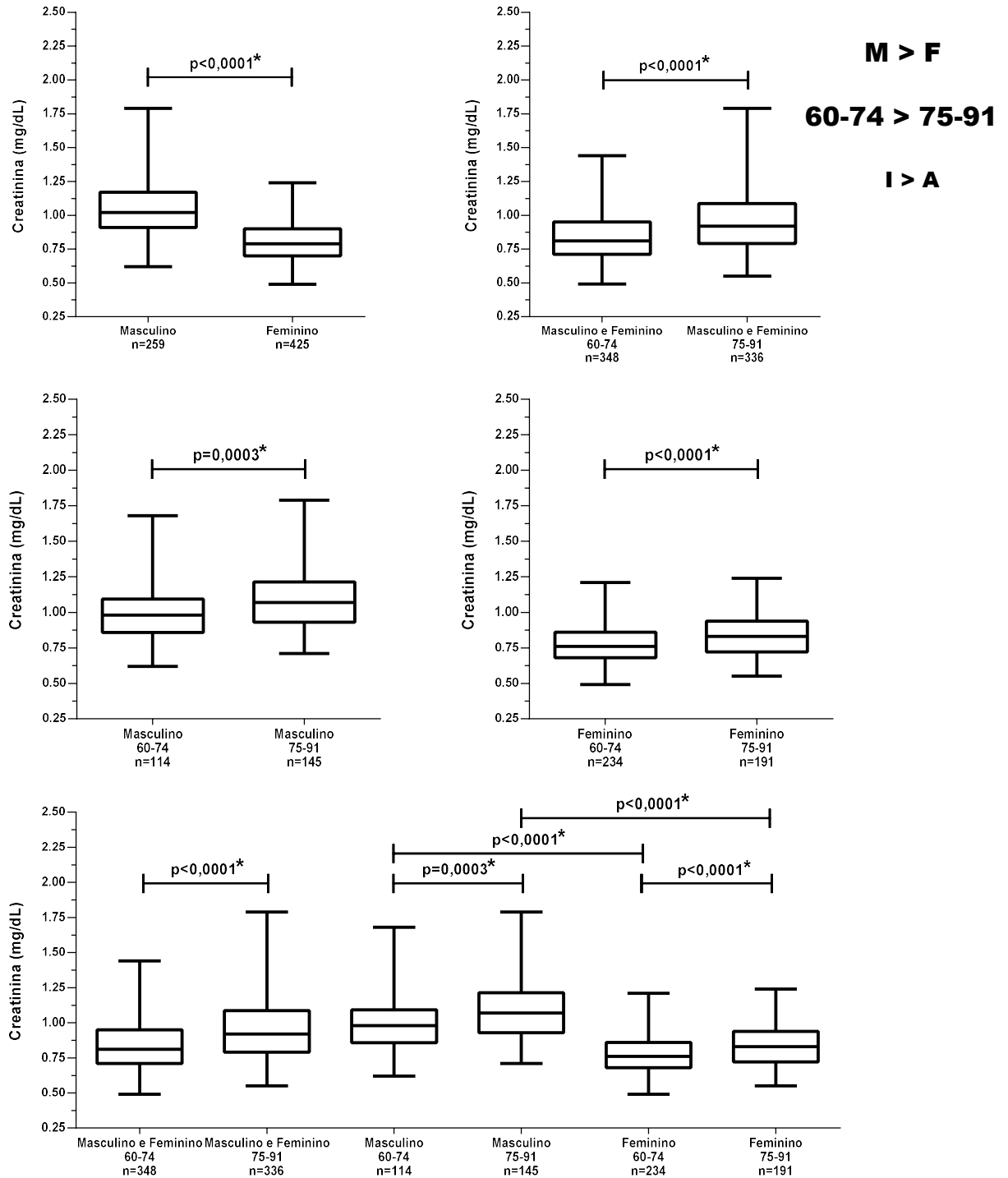


Figura 22 - Boxplot da concentração de Creatinina (mg/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.

Teste de Mann-Whitney. *p<0,05 foi considerado significativo. NS: Não significativo. M: Masculino. F: Feminino. I: Pessoa Idosa. A: Adulto. >: Maior. <: Menor. =: Igual.

Para o biomarcador Creatinina (mg/dL) percebe-se que há diferença significativa ($p < 0,0001$) entre os sexos e entre faixa etária. A concentração de Creatinina nos homens está mais elevada em relação à concentração nas mulheres da mesma faixa etária. O intervalo de referência determinado para pessoa idosa é maior que o estabelecido para adultos.

5.1.3 BIOMARCADORES DO PERFIL GLICÊMICO E LIPÍDICO

5.1.3.1 Glicose

Os resultados da concentração de Glicose (mg/dL), dos indivíduos de referência incluídos neste estudo, distribuídos em grupos por sexo e faixa etária estão na **Figura 23**.

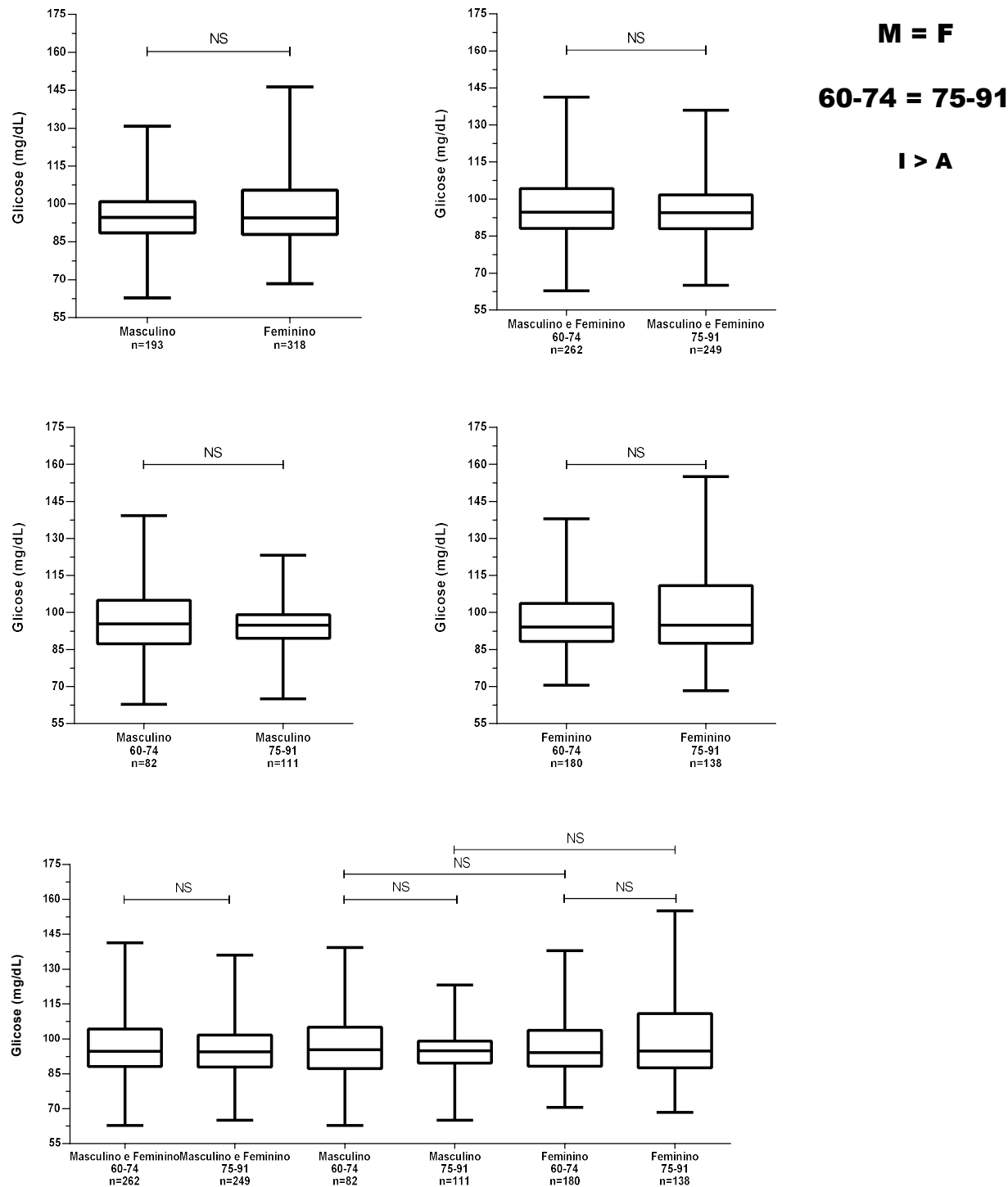


Figura 23 - Boxplot da concentração de Glicose (mg/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.

Teste de Mann-Whitney. NS: Não significativo. M: Masculino. F: Feminino. I: Pessoa Idosa. A: Adulto. >: Maior. <: Menor. =: Igual.

Para o biomarcador Glicose (mg/dL) observa-se ausência de diferença estatística quando comparado os resultados de Glicose entre os sexos e entre as faixas etárias. O intervalo de referência determinado para pessoa idosa é maior que o estabelecido para adultos.

5.1.3.2 Hemoglobina glicada

Os resultados da concentração de Hemoglobina glicada (%A1c), dos indivíduos de referência incluídos neste estudo, distribuídos em grupos por sexo e faixa etária estão na **Figura 24**.

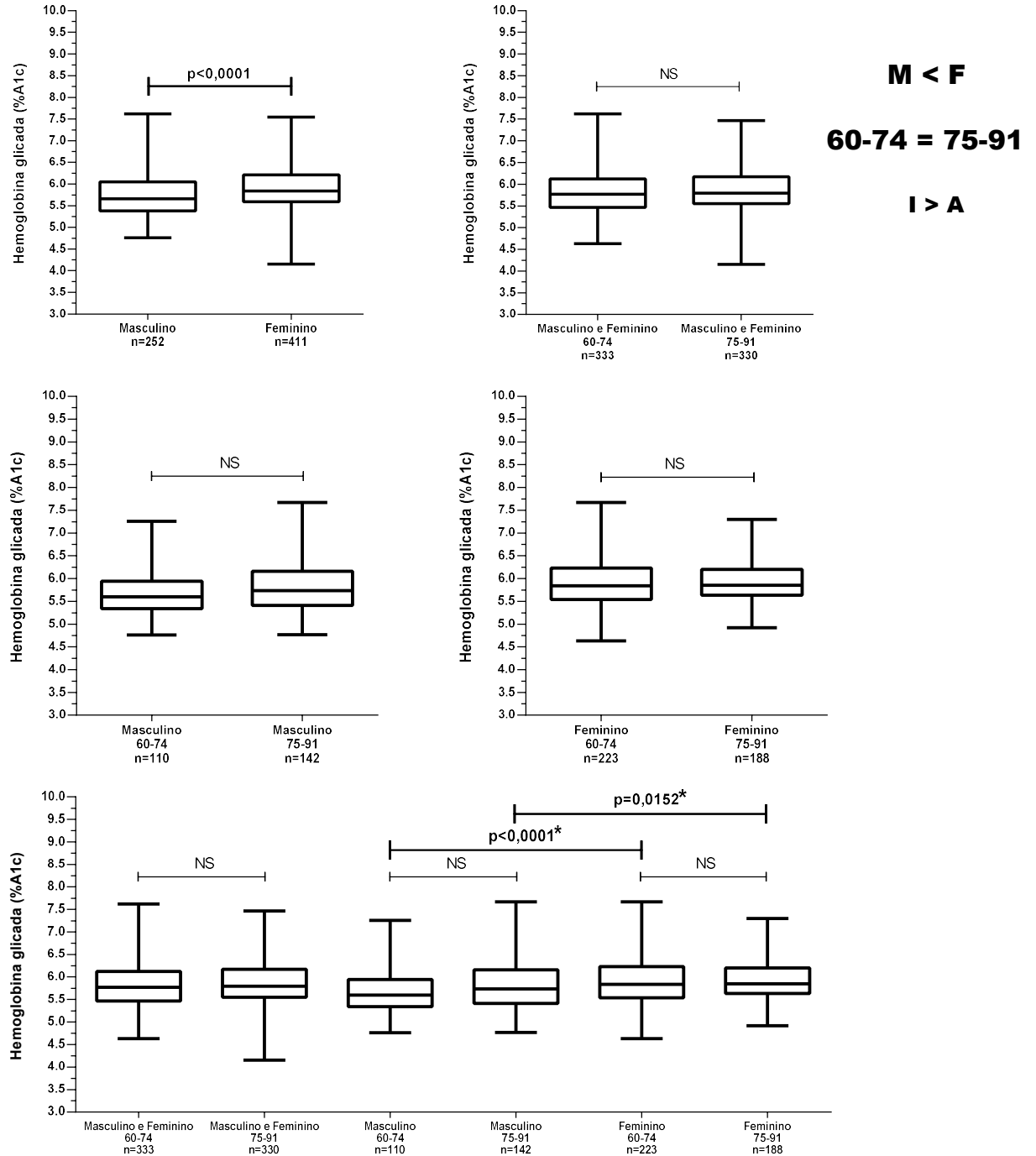


Figura 24 - Boxplot da concentração de Hemoglobina glicada (%A1c) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.

Teste de Mann-Whitney. * $p < 0,05$ foi considerado significativo. NS: Não significativo. M: Masculino. F: Feminino. I: Pessoa Idosa. A: Adulto. >: Maior. <: Menor. =: Igual.

Para o biomarcador Hemoglobina glicada (%A1c) percebe-se que há diferença estatística ($p < 0,0001$) entre os sexos, há ausência de diferença estatística quando comparado todos os pacientes no grupo etário, entretanto, ao confrontar os resultados dos pacientes em subgrupos etários por sexo, observa-se diferença significativa entre homens e mulheres. A concentração de hemoglobina glicada nas mulheres está mais elevada em relação à concentração nos homens da mesma faixa etária. O intervalo de referência determinado para pessoa idosa é maior que o estabelecido para adultos.

5.1.3.3 Colesterol Total

Os resultados da concentração de Colesterol Total (mg/dL), dos indivíduos de referência incluídos neste estudo, distribuídos em grupos por sexo e faixa etária estão na **Figura 25**.

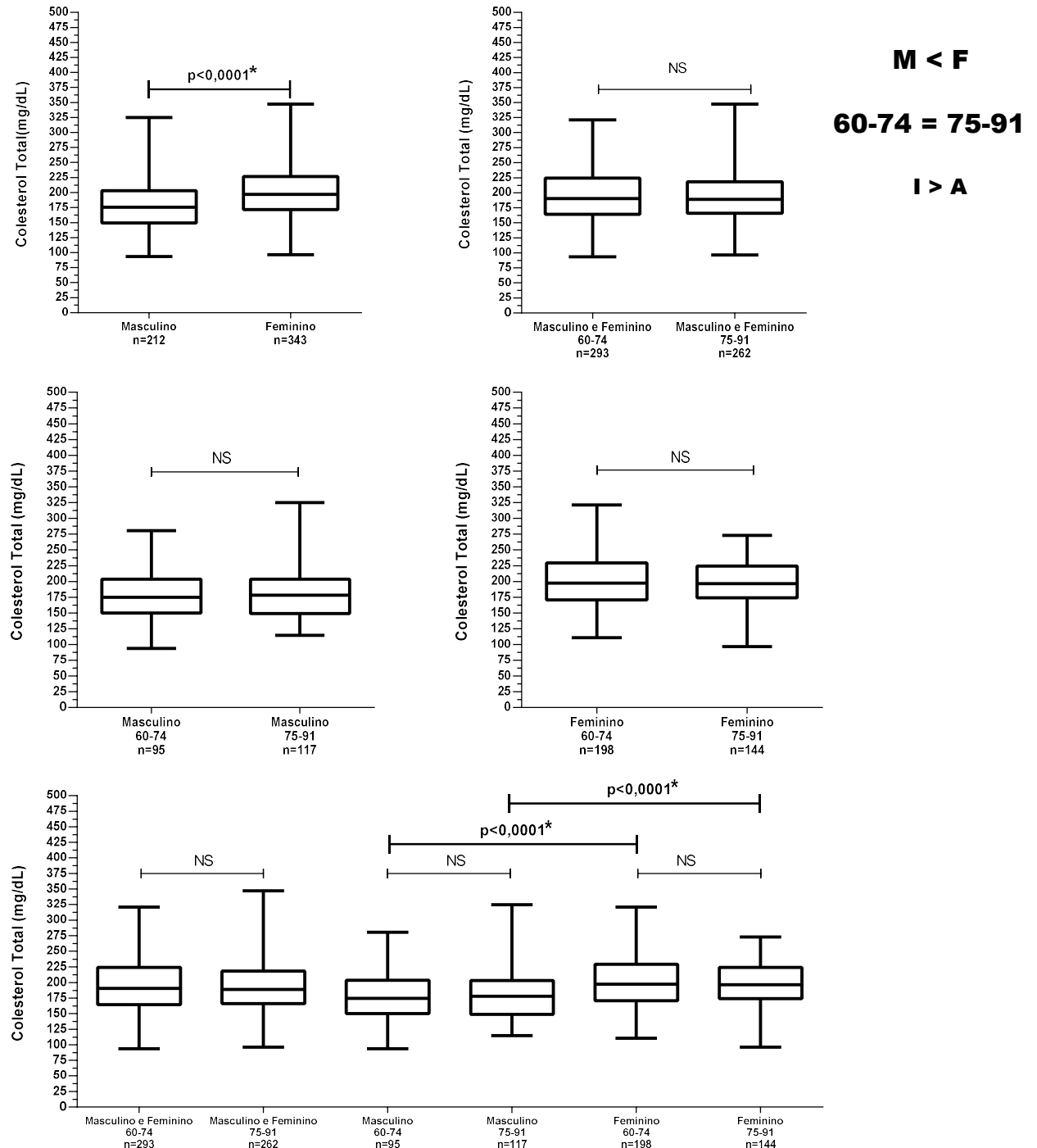


Figura 25 - Boxplot da concentração de Colesterol Total (mg/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.

Teste de Mann-Whitney. $*p < 0,05$ foi considerado significativo. NS: Não significativo. M: Masculino. F: Feminino. I: Pessoa Idosa. A: Adulto. >: Maior. <: Menor. =: Igual.

Para o biomarcador Colesterol Total (mg/dL) foi observada diferenças significantes quando comparado os resultados de Colesterol Total entre os sexos. Quando comparado os entre as faixas etárias foi observada diferença estatística entre os sexos, já que a concentração do biomarcador nas mulheres apresenta resultado mais elevado em relação aos homens tanto na faixa etária de 60-74 anos quanto com mais de 75 anos. O intervalo de referência determinado para pessoa idosa é maior que o estabelecido para adultos.

5.1.3.4 Colesterol HDL

Os resultados da concentração de Colesterol HDL (mg/dL), dos indivíduos de referência incluídos neste estudo, distribuídos em grupos por sexo e faixa etária estão na **Figura 26**.

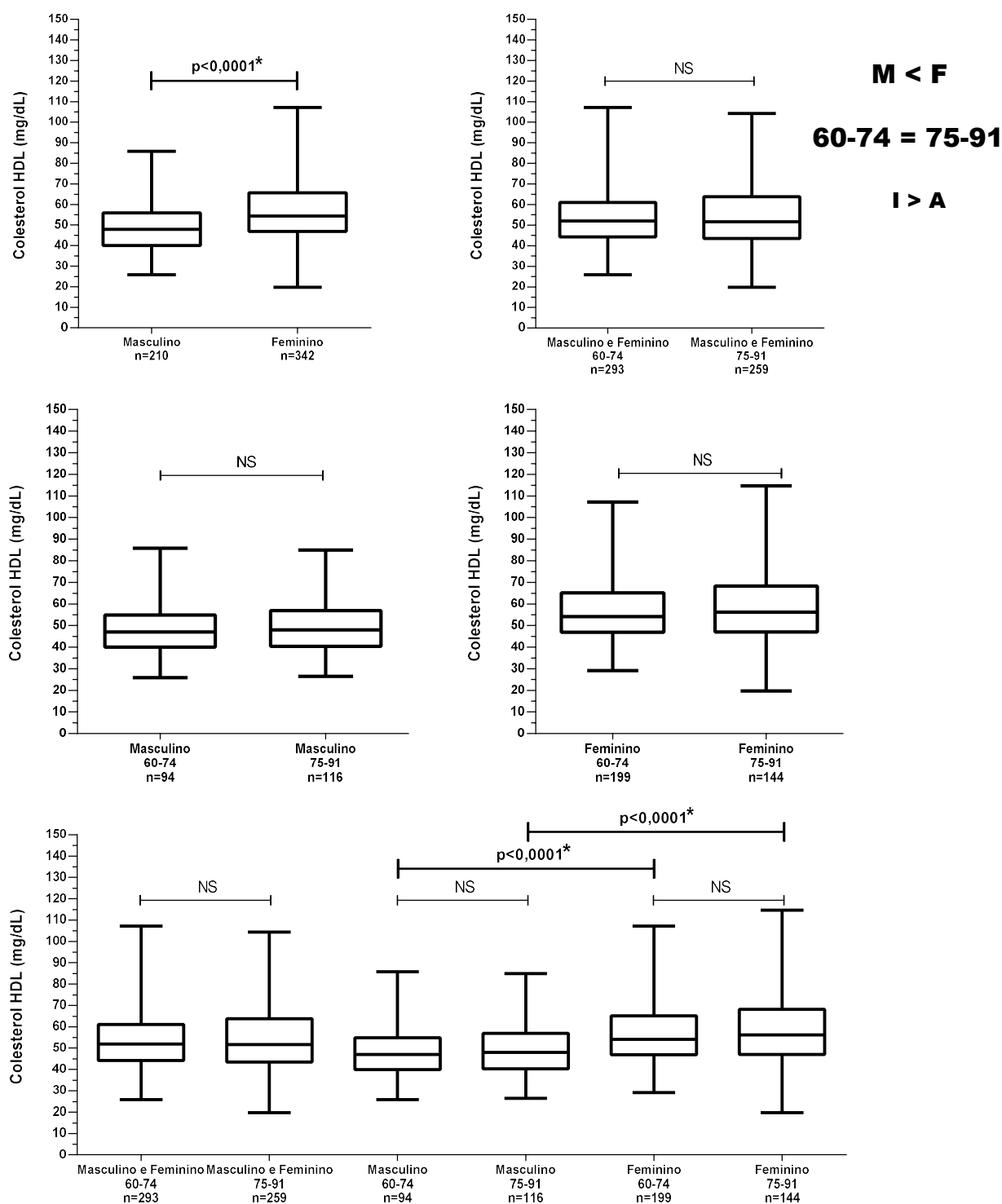


Figura 26 - Boxplot da concentração de Colesterol HDL (mg/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.

Teste de Mann-Whitney. * $p < 0,05$ foi considerado significativo. NS: Não significativo. M: Masculino. F: Feminino. I: Pessoa Idosa. A: Adulto. >: Maior. <: Menor. =: Igual.

Para o biomarcador Colesterol HDL (mg/dL) percebe-se que há diferença estatística ($p < 0,0001$) entre os sexos, há ausência de diferença estatística quando comparado todos os pacientes no subgrupo etário, entretanto, ao confrontar os resultados dos pacientes em subgrupos etários por sexo, observa-se diferença significativa entre homens e mulheres. A concentração de Colesterol HDL nas mulheres está mais elevada em relação à concentração nos homens da mesma faixa etária. O intervalo de referência determinado para pessoa idosa é maior que o estabelecido para adultos.

5.1.3.5 Colesterol LDL

Os resultados da concentração de Colesterol LDL (mg/dL), dos indivíduos de referência incluídos neste estudo, distribuídos em grupos por sexo e faixa etária estão na **Figura 27**.

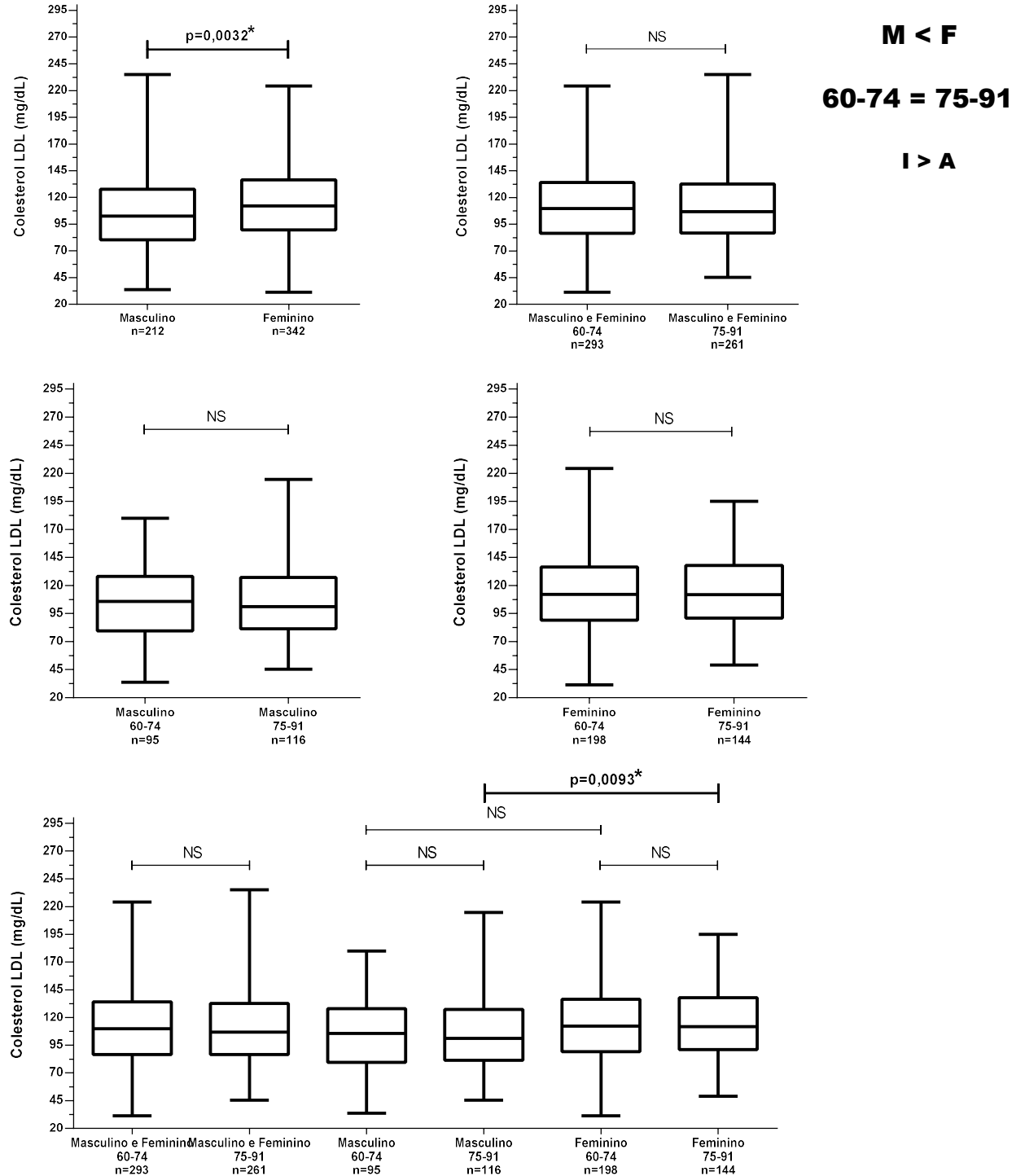


Figura 27 - Boxplot da concentração de Colesterol LDL (mg/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.

Teste de Mann-Whitney. * $p < 0,05$ foi considerado significativo. NS: Não significativo. M: Masculino. F: Feminino. I: Pessoa Idosa. A: Adulto. >: Maior. <: Menor. =: Igual.

Para o biomarcador Colesterol LDL (mg/dL) percebe-se que há diferença significativa ($p=0,0032$) entre os sexos, há ausência de diferença estatística quando comparado todos os pacientes no subgrupo etário, entretanto, ao confrontar os resultados dos pacientes em subgrupos etários por sexo, observa-se diferença significativa entre homens e mulheres com mais de 75 anos. A concentração de Colesterol LDL nas mulheres está mais elevada em relação à concentração nos homens da mesma faixa etária. O intervalo de referência determinado para pessoa idosa é maior que o estabelecido para adultos.

5.1.3.6 Triglicérides

Os resultados da concentração de Triglicérides (mg/dL), dos indivíduos de referência incluídos neste estudo, distribuídos em grupos por sexo e faixa etária estão na **Figura 28**.

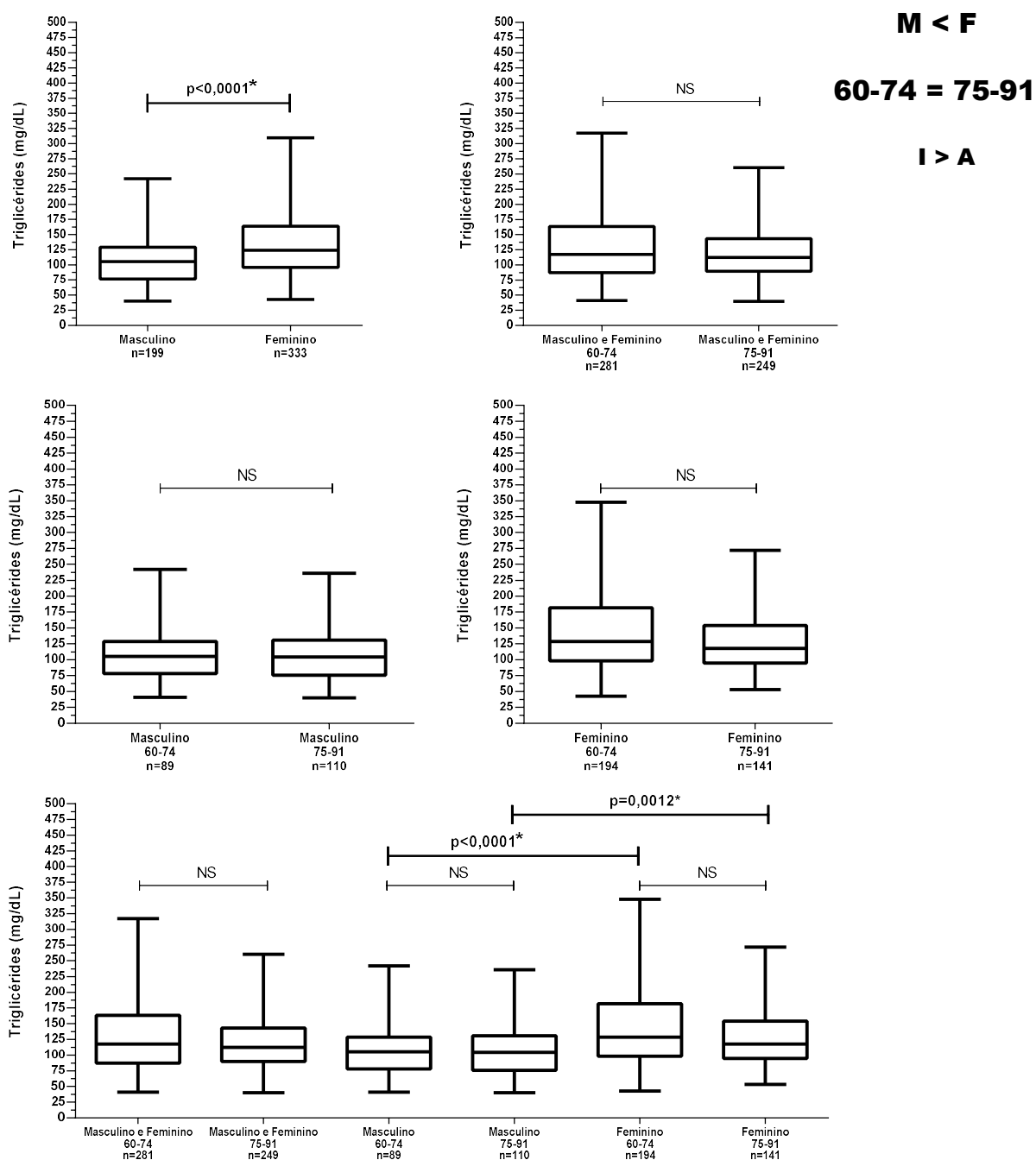


Figura 28 - *Boxplot* da concentração de Triglicérides (mg/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.

Teste de Mann-Whitney. * $p < 0,05$ foi considerado significativo. NS: Não significativo. M: Masculino. F: Feminino. I: Pessoa Idosa. A: Adulto. >: Maior. <: Menor. =: Igual.

Para o biomarcador Triglicérides (mg/dL) percebe-se que há diferença significativa ($p < 0,0001$) entre os sexos, há ausência de diferença estatística quando comparado todos os pacientes no subgrupo etário, entretanto, ao confrontar os resultados dos pacientes em subgrupos etários por sexo, observa-se diferença significativa entre homens e mulheres. A concentração de Triglicérides nas mulheres está mais elevada em relação à concentração nos homens da mesma faixa etária. bbb

5.1.4 ELETRÓLITOS DE IMPORTÂNCIA CLÍNICA

5.1.4.1 Sódio

Os resultados da concentração de Sódio (mmol/L), dos indivíduos de referência incluídos neste estudo, distribuídos em grupos por sexo e faixa etária estão na **Figura 29**.

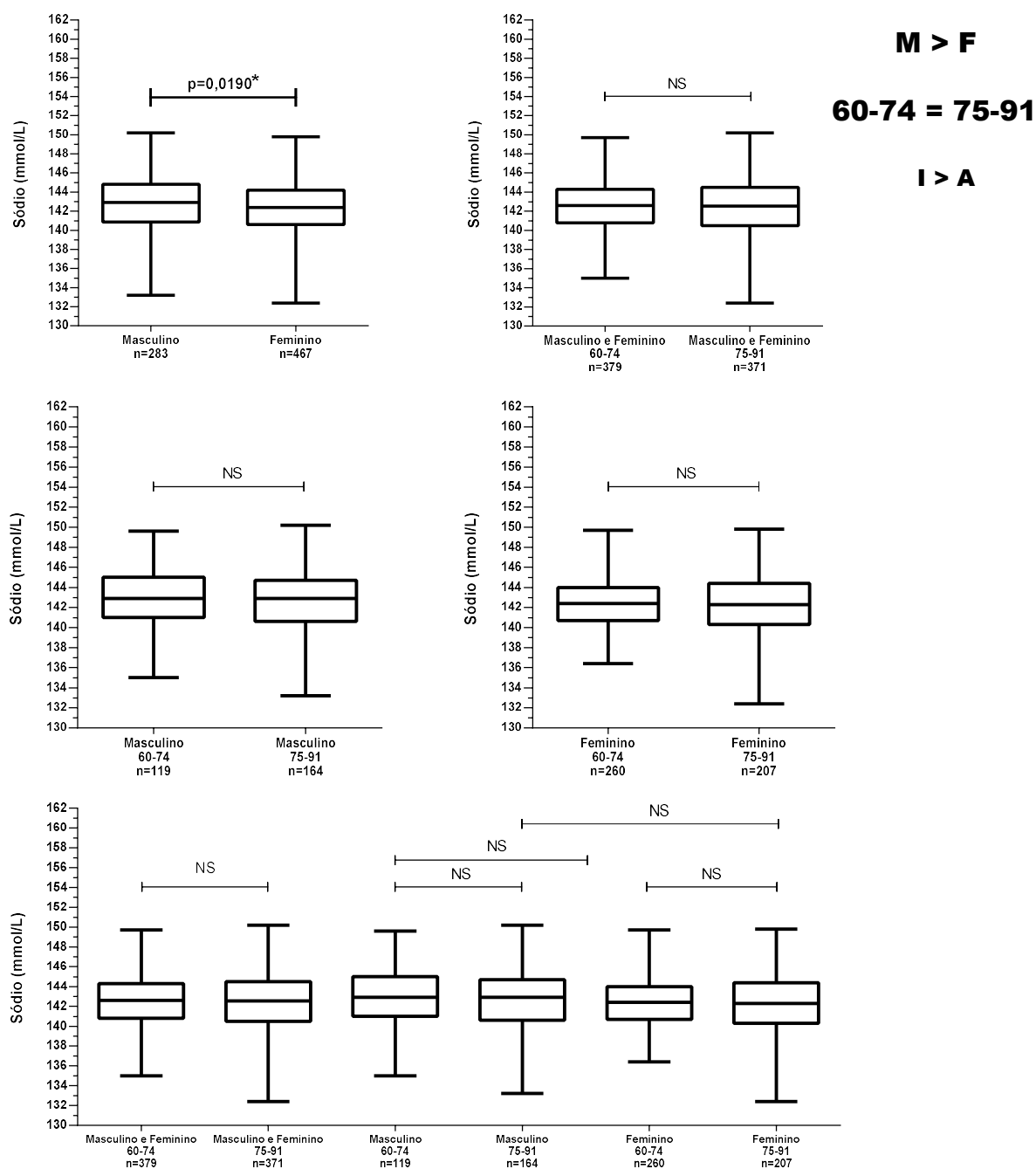


Figura 29 - Boxplot da concentração de Sódio (mmol/L) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.

Teste de Mann-Whitney. * $p < 0,05$ foi considerado significativo. NS: Não significativo. M: Masculino. F: Feminino. I: Pessoa Idosa. A: Adulto. >: Maior. <: Menor. =: Igual.

Para o biomarcador Sódio (mmol/L) observa-se diferença estatística quando comparado entre sexos, mas ausência de diferença estatística significativa entre os as faixas etárias. Percebe-se que a concentração de Sódio é ligeiramente mais elevada nos homens, quando comparado às mulheres, porém estatisticamente não é significativo quando subdivide-se em grupos etários, independente do sexo. O intervalo de referência determinado para pessoa idosa é maior que o estabelecido para adultos.

5.1.4.2 Potássio

Os resultados da concentração de Potássio (mmol/L), dos indivíduos de referência incluídos neste estudo, distribuídos em grupos por sexo e faixa etária estão na **Figura 30**.

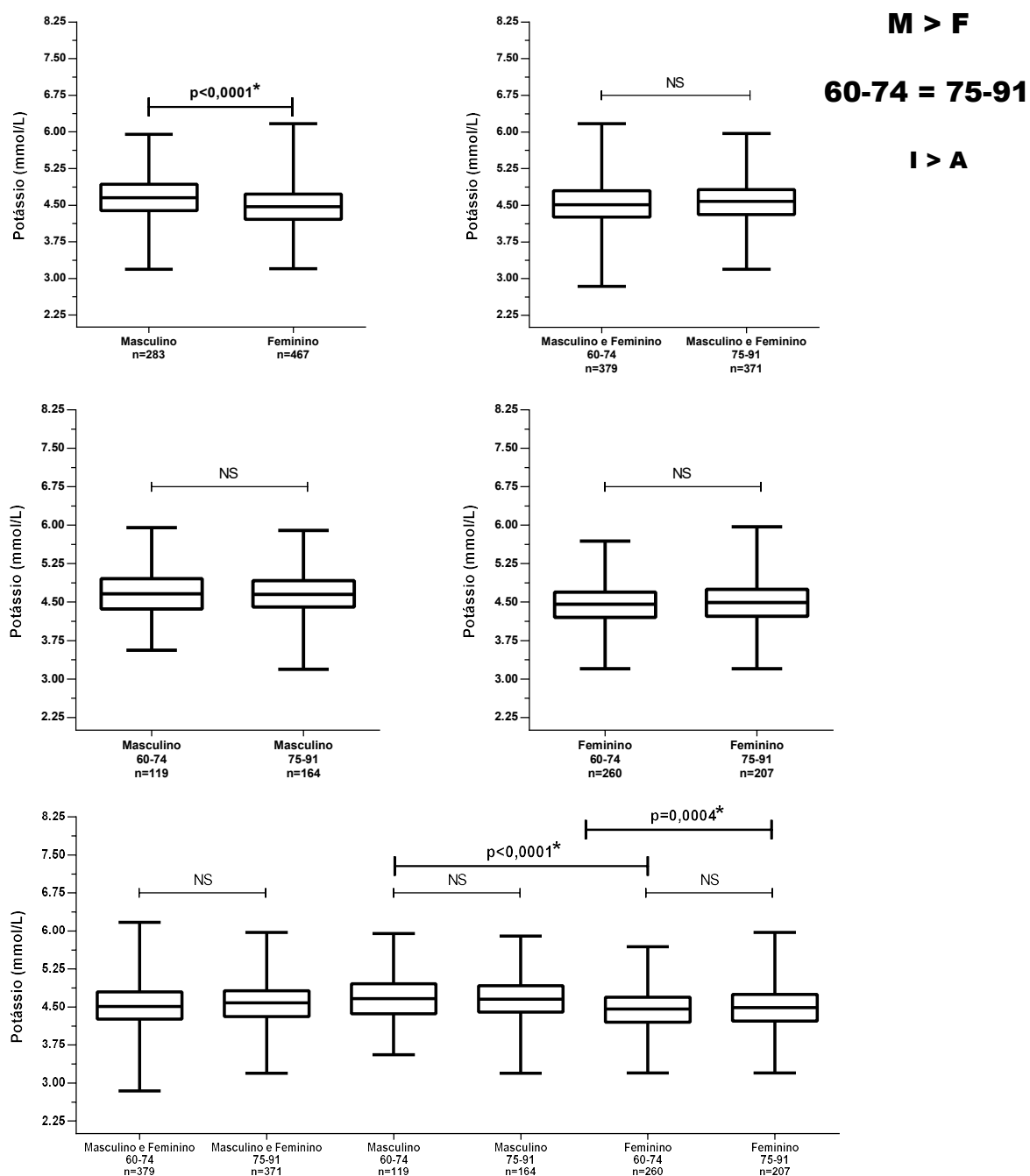


Figura 30 - Boxplot da concentração de Potássio (mmol/L) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.

Teste de Mann-Whitney. * $p < 0,05$ foi considerado significativo. NS: Não significativo. M: Masculino. F: Feminino. I: Pessoa Idosa. A: Adulto. >: Maior. <: Menor. =: Igual.

Para o biomarcador Potássio (mmol/L), percebe-se que há diferença significativa ($p < 0,0001$) entre os sexos, mas há ausência de diferença estatística quando comparado todos os pacientes no subgrupo etário, entretanto, ao confrontar os resultados dos pacientes em subgrupos etários por sexo, observa-se diferença significativa entre homens e mulheres. A concentração de Potássio nos homens está mais elevada em relação à concentração nas mulheres da mesma faixa etária. O intervalo de referência determinado para pessoa idosa é maior que o estabelecido para adultos.

5.1.4.3 Cálcio Total

Os resultados da concentração de Cálcio Total (mg/dL), dos indivíduos de referência incluídos neste estudo, distribuídos em grupos por sexo e faixa etária estão na **Figura 31**.

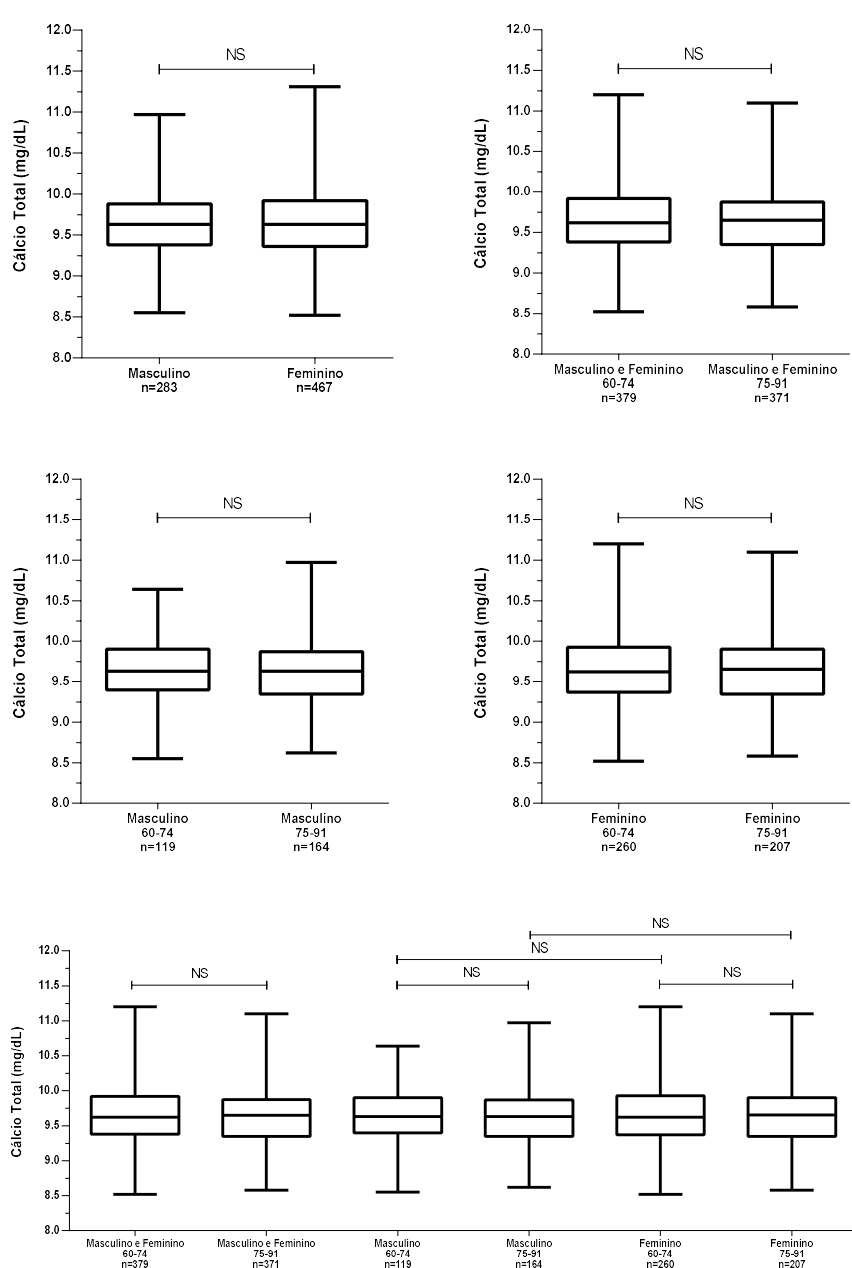


Figura 31 - Boxplot da concentração de Cálcio Total (mg/dL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.

Teste de Mann-Whitney. NS: Não significativo. M: Masculino. F: Feminino. I: Pessoa Idosa. A: Adulto. >: Maior. <: Menor. =: Igual.

Observa-se ausência de diferença estatística quando comparado os resultados de Cálcio Total entre os sexos e entre as faixas etárias. O intervalo de referência determinado para pessoa idosa é maior que o estabelecido para adultos.

5.1.4.4 Cloretos

Os resultados da concentração de Cloretos (mmol/L), dos indivíduos de referência incluídos neste estudo, distribuídos em grupos por sexo e faixa etária estão na **Figura 32**.

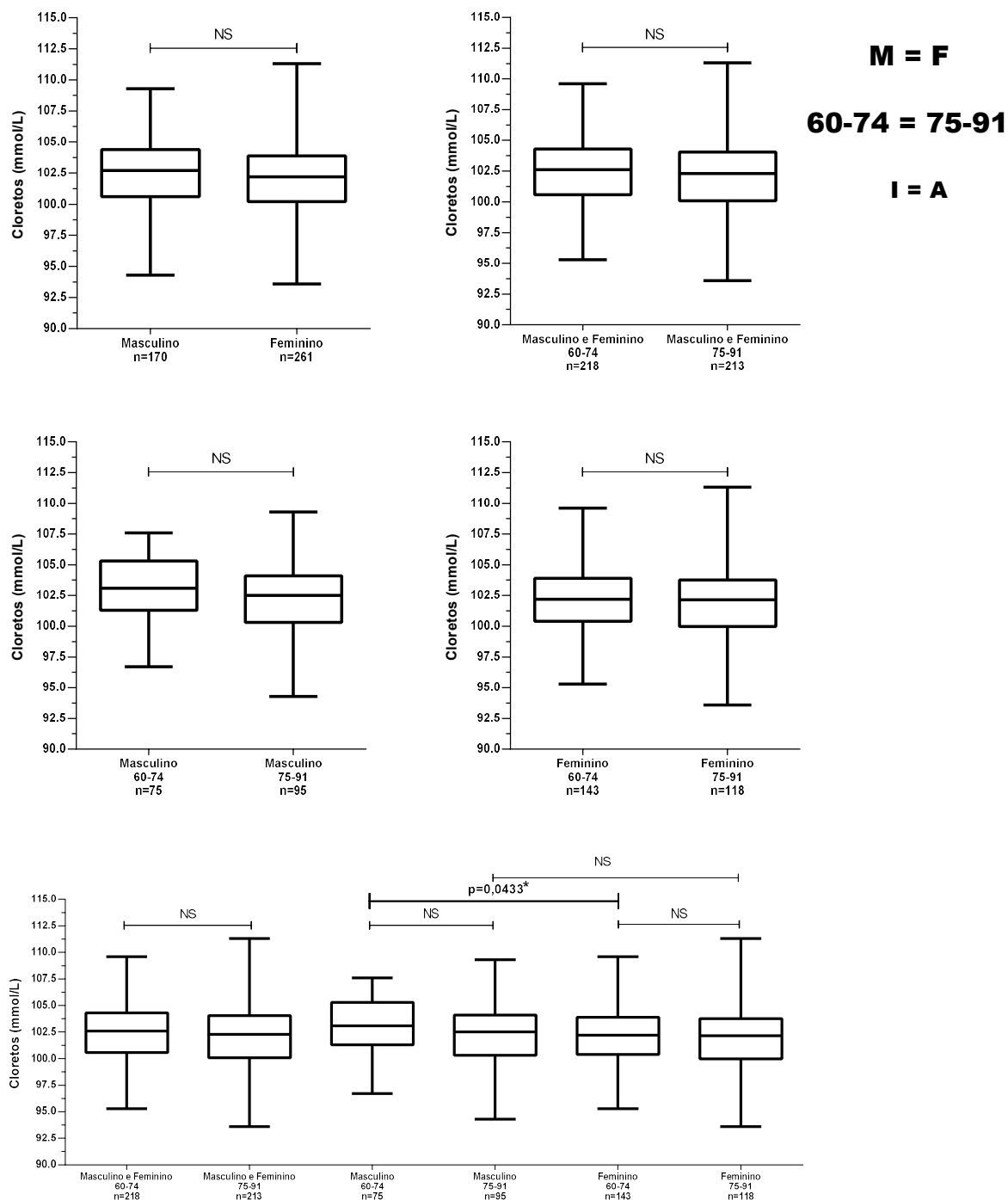


Figura 32 - Boxplot da concentração de Cloretos (mmol/L) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.

Teste de Mann-Whitney. NS: *p<0,05 foi considerado significativo. NS: Não significativo. M: Masculino. F: Feminino. I: Pessoa Idosa. A: Adulto. >: Maior. <: Menor. =: Igual.

Para o biomarcador Cloretos (mmol/L) observa-se ausência de diferença significativa entre os sexos e faixas etárias. Percebe-se que a concentração de Cloretos está mais baixa nas mulheres, especialmente com mais de 75 anos. Foi detectada diferença significativa quando comparado os resultados da concentração média de Cloretos entre homens e mulheres agrupados com idade entre 60-74 anos. Não há diferença entre o intervalo de referência determinado para pessoa idosa e o estabelecido para adultos.

5.1.5 DEMAIS BIOMARCADORES

5.1.5.1 Ácido fólico

Os resultados da concentração de Ácido Fólico (ng/mL), dos indivíduos de referência incluídos neste estudo, distribuídos em grupos por sexo e faixa etária estão na **Figura 33**.

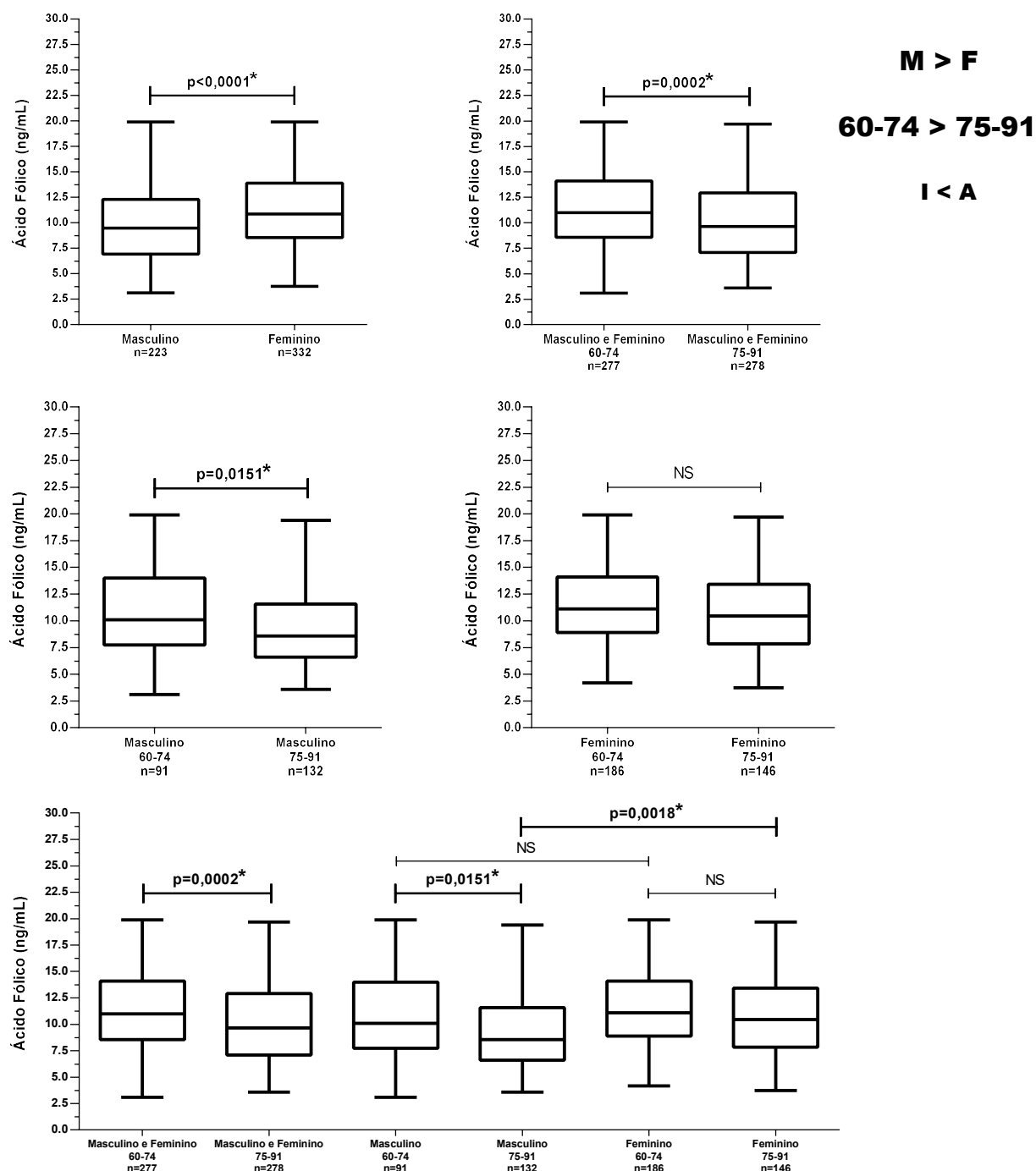


Figura 33 - Boxplot da concentração de Ácido Fólico (ng/mL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.

Teste de Mann-Whitney. * $p < 0,05$ foi considerado significativo. NS: Não significativo. M: Masculino. F: Feminino. I: Pessoa Idosa. A: Adulto. >: Maior. <: Menor. =: Igual.

Para o biomarcador Ácido Fólico (ng/mL) foi detectada diferenças significantes quando comparado os resultados de Ácido fólico entre os sexos e entre as faixas etárias. Foi observada diferença estatística significante entre os subgrupos etários de pacientes masculinos e ausência de diferença quando comparado os subgrupos etários de pacientes femininos. A concentração do biomarcador nas mulheres apresenta resultado mais elevado em relação aos homens, e na faixa etária com mais de 75 anos, apresentou diferença significativa. O intervalo de referência determinado para pessoa idosa é menor que o estabelecido para adultos.

5.1.5.2 Vitamina B12

Os resultados da concentração de Vitamina B12 (pg/mL), dos indivíduos de referência incluídos neste estudo, distribuídos em grupos por sexo e faixa etária estão na **Figura 34**.

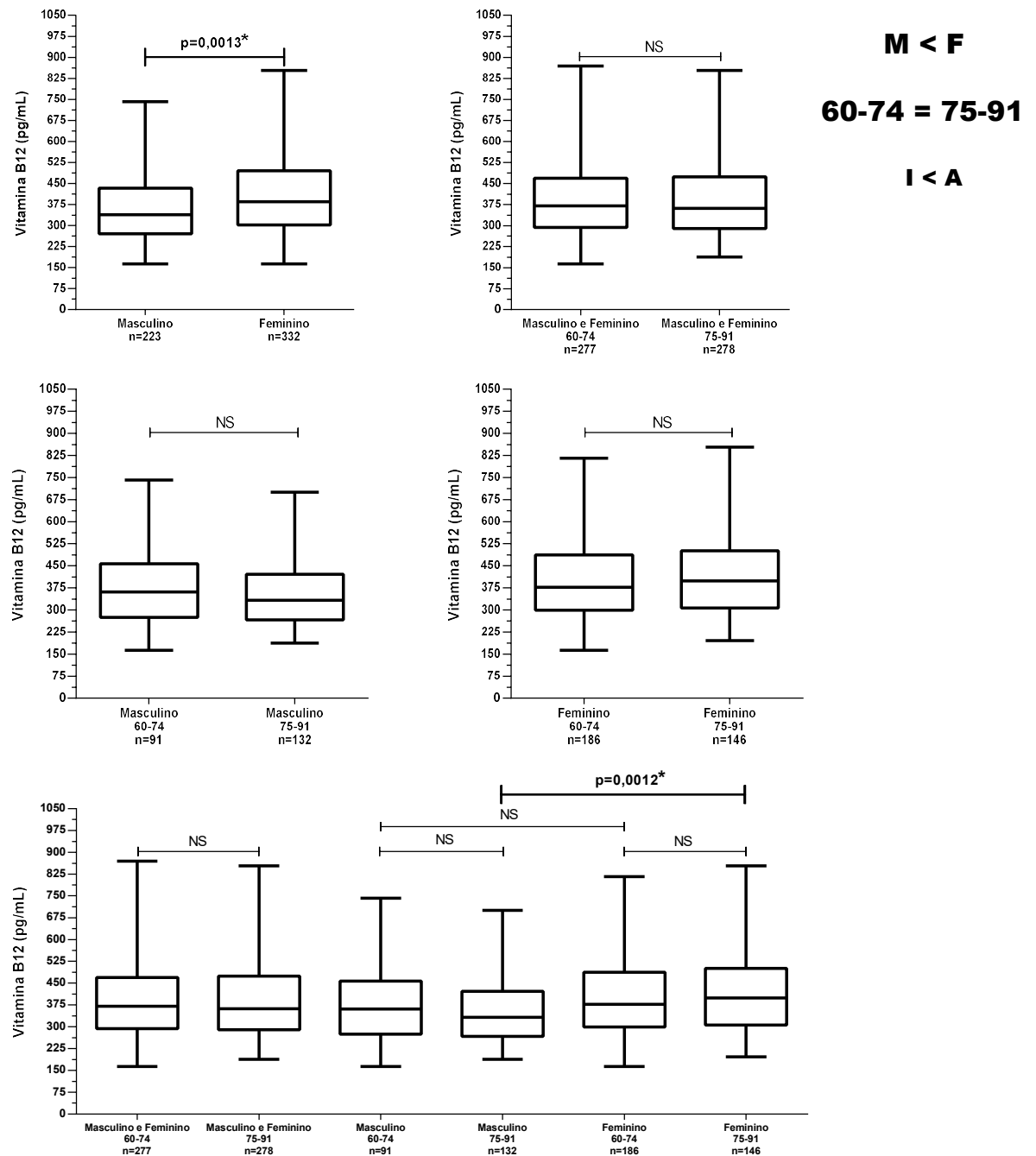


Figura 34 - Boxplot da concentração de Vitamina B12 (pg/mL) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.

Teste de Mann-Whitney. * $p < 0,05$ foi considerado significativo. NS: Não significativo. M: Masculino. F: Feminino. I: Pessoa Idosa. A: Adulto. >: Maior. <: Menor. =: Igual.

Para o biomarcador Vitamina B12 (pg/mL) percebe-se que há diferença significativa ($p=0,0013$) entre os sexos, há ausência de diferença estatística quando comparado todos os pacientes no subgrupo etário, entretanto, ao confrontar os resultados dos pacientes em subgrupos etários por sexo, observa-se diferença significativa entre homens e mulheres no grupo com mais de 75 anos. A concentração de Vitamina B12 nas mulheres está mais elevada em relação à concentração nos homens da mesma faixa etária. O intervalo de referência determinado para pessoa idosa é menor que o estabelecido para adultos.

5.1.5.3 Hormônio Estimulante da Tireóide - TSH

Os resultados da concentração de Hormônio Estimulante da Tireóide – TSH ($\mu\text{IU/mL}$), dos indivíduos de referência incluídos neste estudo, distribuídos em grupos por sexo e faixa etária estão na **Figura 35**.

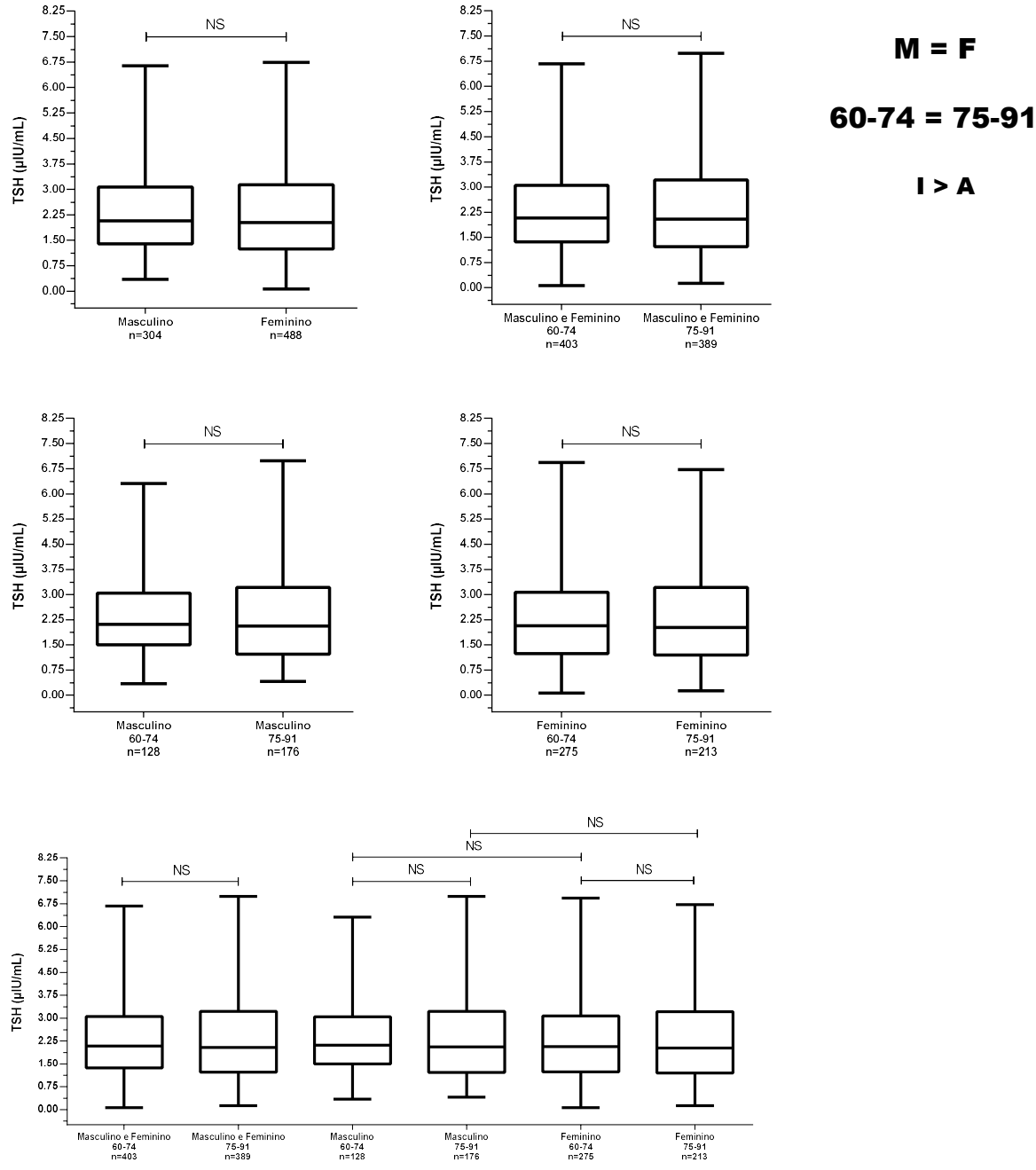


Figura 35 - Boxplot da concentração de Hormônio Estimulante da Tireóide – TSH ($\mu\text{IU/mL}$) dos indivíduos de referência distribuídos em grupos conforme sexo e faixa etária.
Teste de Mann-Whitney. NS: Não significativo. M: Masculino. F: Feminino. I: Pessoa Idosa. A: Adulto. >: Maior. <: Menor. =: Igual.

Para o biomarcador Hormônio Estimulante da Tireóide – TSH ($\mu\text{IU/mL}$) não foram detectadas diferenças estatísticas quando comparado os resultados de Hormônio Estimulante da Tireoide entre os sexos e entre as faixas etárias. O intervalo de referência determinado para pessoa idosa é maior que o estabelecido para adultos.

5.1.6 SÍNTESE DOS RESULTADOS - MÉTODO DIRETO

A **Tabela 4** apresenta a síntese dos resultados quando houve a comparação da mediana da concentração dos biomarcadores entre sexo e faixa etária, baseado no Teste de Mann-Whitney, considerando $p < 0,05$ significativo.

Tabela 4 - Resultado da comparação da mediana da concentração dos biomarcadores entre sexo e faixa etária, baseado no Teste de Mann-Whitney, quando $p < 0,05$ foi considerado significativo

BIOMARCADOR	COMPARAÇÃO ENTRE SEXO	COMPARAÇÃO ENTRE FAIXA ETÁRIA
Ácido fólico	M<F	60-74 > 75-91
Ácido úrico	M>F	60-74 = 75-91
Alanina Aminotransferase - TGP/ALT	M=F	60-74 > 75-91
Albumina	M=F	60-74 = 75-91
Aspartato Aminotransferase - TGO/AST	M>F	60-74 = 75-91
Bilirrubina Direta	M=F	60-74 = 75-91
Bilirrubina Indireta	M>F	60-74 = 75-91
Bilirrubina Total	M>F	60-74 < 75-91
Cálcio total	M=F	60-74 = 75-91
Cloretos	M=F	60-74 = 75-91
Colesterol HDL	M<F	60-74 = 75-91
Colesterol LDL	M<F	60-74 = 75-91
Colesterol Total	M<F	60-74 = 75-91
Creatinina	M>F	60-74 < 75-91
Gama glutamiltransferase - GGT	M>F	60-74 > 75-91
Glicose	M=F	60-74 = 75-91
Globulina	M=F	60-74 = 75-91
Hemoglobina glicada	M<F	60-74 = 75-91
Hormônio Estimulante da Tireóide - TSH	M=F	60-74 = 75-91
Potássio	M>F	60-74 = 75-91
Proteínas Totais	M=F	60-74 = 75-91
Sódio	M>F	60-74 = 75-91
Triglicérides	M<F	60-74 = 75-91
Vitamina B12	M<F	60-74 = 75-91

Legenda: M: Masculino | F: Feminino

A partir dos resultados da tabela é possível concluir que não houve diferença significativa entre sexos para os seguintes biomarcadores: Alanina Aminotransferase - TGP/ALT, Bilirrubina Direta, Proteínas Totais, Albumina e Globulina, Cálcio total, Cloreto, Glicose e Hormônio Estimulante da Tireóide - TSH. Na comparação entre os grupos etários foi observada diferença significativa nos seguintes biomarcadores: Bilirrubina Total, Alanina Aminotransferase - TGP/ALT, Gama glutamiltransferase – GGT, Creatinina e Ácido fólico.

A **Tabela 5** apresenta os intervalos de referência calculados para cada grupos etários e por sexo considerando percentis 2,5% e 97,5% com intervalo de confiança de 95%.

Tabela 5 - Intervalo de referência calculado de acordo com os grupos etários e por sexo considerando percentis 2,5% e 97,5% com intervalo de confiança de 95%

BIOMARCADOR	SEXO	FAIXA ETÁRIA	n	IR PARA A PESSOA IDOSA
Alanina Aminotransferase - ALT/TGP	Masculino	60-91	247	14-52
	Feminino	60-91	321	17-50
	Masculino e Feminino	60-74	283	16-53
	Masculino e Feminino	75-91	284	16-47
	Masculino	60-74	108	13-56
	Masculino	75-91	139	15-46
	Feminino	60-74	177	19-51
	Feminino	75-91	145	17-49
	Masculino	60-91	242	16-41
	Feminino	60-91	315	16-39
Aspartato Aminotransferase - AST/TGO	Masculino e Feminino	60-74	275	15-40
	Masculino e Feminino	75-91	282	17-40
	Masculino	60-74	104	16-40
	Masculino	75-91	139	17-43
	Feminino	60-74	173	15-39
	Feminino	75-91	142	17-39
	Masculino	60-91	174	13-63
	Feminino	60-91	222	14-47
	Masculino e Feminino	60-74	197	14-58
	Masculino e Feminino	75-91	196	13-48
Gama Glutamiltransferase - GGT	Masculino	60-74	76	13-73
	Masculino	75-91	101	13-63
	Feminino	60-74	124	14-49
	Feminino	75-91	99	13-44
	Masculino	60-91	191	0,3-1,5
	Feminino	60-91	232	0,3-1,3
	Masculino e Feminino	60-74	210	0,3-1,3
	Masculino e Feminino	75-91	213	0,3-1,5
	Masculino	60-74	82	0,2-1,5
	Masculino	75-91	109	0,3-1,5
Bilirrubina Total	Feminino	60-74	130	0,3-1,1
	Feminino	75-91	102	0,3-1,3
	Masculino	60-91	191	0,1-0,7
	Feminino	60-91	232	0,1-0,6
	Masculino e Feminino	60-74	210	0,1-0,6
	Masculino e Feminino	75-91	213	0,1-0,7
	Masculino	60-74	82	0,1-0,6
	Masculino	75-91	109	0,1-0,7
	Feminino	60-74	130	0,1-0,6
	Feminino	75-91	102	0,1-0,6
Bilirrubina Direta	Masculino	60-91	191	0,0-1,0
	Feminino	60-91	232	0,0-0,8
	Masculino e Feminino	60-74	210	0,0-0,9
	Masculino e Feminino	75-91	213	0,0-1,0
	Masculino	60-74	82	0,0-1,1
	Masculino	75-91	109	0,0-1,0
	Feminino	60-74	130	0,0-0,8
	Feminino	75-91	102	0,0-0,8
	Masculino	60-74	82	0,0-1,1
	Masculino	75-91	109	0,0-1,0
Bilirrubina Indireta	Feminino	60-74	130	0,0-0,8
	Feminino	75-91	102	0,0-0,8
	Masculino	60-74	82	0,0-1,1
	Masculino	75-91	109	0,0-1,0

Continua...

Tabela 5 - Intervalo de referência calculado de acordo com os grupos etários e por sexo considerando percentis 2,5% e 97,5% com intervalo de confiança de 95%

BIOMARCADOR	SEXO	FAIXA ETÁRIA	n	IR PARA A PESSOA IDOSA
Proteínas Totais	Masculino	60-91	260	6,4-8,5
	Feminino	60-91	365	6,6-8,6
	Masculino e Feminino	60-74	300	6,5-8,6
	Masculino e Feminino	75-91	325	6,6-8,6
	Masculino	60-74	102	6,2-8,4
	Masculino	75-91	158	6,5-8,6
	Feminino	60-74	198	6,6-8,6
	Feminino	75-91	167	6,7-8,6
	Masculino	60-91	260	3,5-4,8
	Feminino	60-91	365	3,7-4,8
Albumina	Masculino e Feminino	60-74	300	3,6-4,8
	Masculino e Feminino	75-91	325	3,6-4,8
	Masculino	60-74	102	3,5-4,8
	Masculino	75-91	158	3,5-4,8
	Feminino	60-74	198	3,8-4,8
	Feminino	75-91	167	3,6-4,9
	Masculino	60-91	260	2,5-4,1
	Feminino	60-91	365	2,6-4,1
Globulina	Masculino e Feminino	60-74	300	2,5-4,1
	Masculino e Feminino	75-91	325	2,6-4,1
	Masculino	60-74	102	2,4-4,2
	Masculino	75-91	158	2,5-4,1
	Feminino	60-74	198	2,6-4,1
	Feminino	75-91	167	2,7-4,1
	Masculino	60-91	260	1,0-1,7
	Feminino	60-91	365	1,0-1,6
	Masculino e Feminino	60-74	300	1,0-1,7
	Masculino e Feminino	75-91	325	1,0-1,6
Relação Albumina/Globulina	Masculino	60-74	102	0,9-1,7
	Masculino	75-91	158	1,0-1,7
	Feminino	60-74	198	1,0-1,7
	Feminino	75-91	167	1,0-1,6
	Masculino	60-91	259	3,4-8,6
	Feminino	60-91	425	2,9-7,4
	Masculino e Feminino	60-74	348	2,9-8,0
	Masculino e Feminino	75-91	336	3,0-8,4
	Masculino	60-74	114	2,7-8,5
	Masculino	75-91	145	3,4-8,8
Ácido úrico	Feminino	60-74	234	2,9-7,6
	Feminino	75-91	191	2,8-7,3
	Masculino	60-91	259	0,71-1,60
	Feminino	60-91	425	0,57-1,14
	Masculino e Feminino	60-74	348	0,58-1,27
	Masculino e Feminino	75-91	336	0,63-1,52
	Masculino	60-74	114	0,67-1,53
	Masculino	75-91	145	0,73-1,61
Creatinina	Feminino	60-74	234	0,55-1,12
	Feminino	75-91	191	0,60-1,19

Continua...

Tabela 5 - Intervalo de referência calculado de acordo com os grupos etários e por sexo considerando percentis 2,5% e 97,5% com intervalo de confiança de 95%

BIOMARCADOR	SEXO	FAIXA ETÁRIA	n	IR PARA A PESSOA IDOSA
Glicose	Masculino	60-91	193	76-122
	Feminino	60-91	318	77-138
	Masculino e Feminino	60-74	262	77-136
	Masculino e Feminino	75-91	249	76-128
	Masculino	60-74	82	73-137
	Masculino	75-91	111	77-117
	Feminino	60-74	180	77-134
	Feminino	75-91	138	74-143
	Masculino	60-91	252	5-7
	Feminino	60-91	411	5-7
Hemoglobina glicada	Masculino e Feminino	60-74	333	5-7
	Masculino e Feminino	75-91	330	5-7
	Masculino	60-74	110	5-7
	Masculino	75-91	142	5-7
	Feminino	60-74	223	5-7
	Feminino	75-91	188	5-7
	Masculino	60-91	212	116-261
	Feminino	60-91	343	130-278
	Masculino e Feminino	60-74	293	121-280
	Masculino e Feminino	75-91	262	125-271
Colesterol Total	Masculino	60-74	95	107-259
	Masculino	75-91	117	122-271
	Feminino	60-74	198	130-292
	Feminino	75-91	144	136-270
	Masculino	60-91	210	29-82
	Feminino	60-91	342	32-96
	Masculino e Feminino	60-74	293	30-87
	Masculino e Feminino	75-91	259	30-88
	Masculino	60-74	94	27-80
	Masculino	75-91	116	30-83
Colesterol HDL	Feminino	60-74	199	32-96
	Feminino	75-91	144	32-97
	Masculino	60-91	212	46-179
	Feminino	60-91	342	51-186
	Masculino e Feminino	60-74	293	44-188
	Masculino e Feminino	75-91	261	53-178
	Masculino	60-74	95	38-174
	Masculino	75-91	116	53-197
	Feminino	60-74	198	48-197
	Feminino	75-91	144	51-175
Colesterol LDL	Masculino	60-91	199	48-231
	Feminino	60-91	333	56-272
	Masculino e Feminino	60-74	281	53-279
	Masculino e Feminino	75-91	249	57-231
	Masculino	60-74	89	50-235
	Masculino	75-91	110	47-232
	Feminino	60-74	194	53-311
	Feminino	75-91	141	64-247
Globulina				

Continua...

A **Tabela 6** apresenta a proposta de intervalo de referência determinado para a pessoa idosa considerando percentis 2,5% e 97,5% com intervalo de confiança de 95%.

Tabela 6 - Proposta de Intervalo de referência determinado para a pessoa idosa considerando percentis 2,5% e 97,5% com intervalo de confiança de 95%

BIOMARCADOR	SEXO	FAIXA ETÁRIA	n	IR PARA A PESSOA IDOSA
Ácido fólico	Masculino e Feminino	≥60	555	4,5-18,8
Ácido úrico	Masculino	≥60	259	3,4-8,6
	Feminino	≥60	425	2,9-7,4
Alanina Aminotransferase - ALT/TGP	Masculino e Feminino	60-74	283	16-53
	Masculino e Feminino	≥75	284	16-47
Albumina	Masculino e Feminino	≥60	625	3,5-4,8
Aspartato Aminotransferase - AST/TGO	Masculino e Feminino	≥60	557	16-40
Bilirrubina Direta	Masculino e Feminino	≥60	423	0,1-0,7
Bilirrubina Indireta	Masculino e Feminino	≥60	423	0,0-1,0
Bilirrubina Total	Masculino e Feminino	≥60	423	0,3-1,5
Cálcio total	Masculino e Feminino	≥60	750	8,8-10,6
Cloretos	Masculino e Feminino	≥60	431	97-107
Colesterol HDL	Masculino	≥60	210	29-82
	Feminino	≥60	342	32-96
Colesterol LDL	Masculino	≥60	212	46-179
	Feminino	≥60	342	51-186
Colesterol Total	Masculino	≥60	212	116-261
	Feminino	≥60	343	130-278
Creatinina	Masculino	≥60	259	0,71-1,60
	Feminino	≥60	425	0,57-1,14
Gama Glutamilttransferase - GGT	Masculino	≥60	174	13-63
	Feminino	≥60	222	14-47
Glicose	Masculino	≥60	193	76-122
	Feminino	≥60	318	77-138
Globulina	Masculino e Feminino	≥60	625	2,5-4,1
Hemoglobina glicada	Masculino e Feminino	≥60	663	5-7
Hormônio Estimulante da Tireóide - TSH	Masculino e Feminino	≥60	817	0,355-5,774
Potássio	Masculino	≥60	283	3,7-5,6
	Feminino	≥60	467	3,6-5,4
Proteínas Totais	Masculino e Feminino	≥60	625	6,4-8,5
Relação Albumina/Globulina	Masculino e Feminino	≥60	625	1,0-1,7
Sódio	Masculino e Feminino	≥60	750	137-148
Triglicérides	Masculino	≥60	199	48-231
	Feminino	≥60	333	56-272
Vitamina B12	Masculino	≥60	223	193-670
	Feminino	≥60	332	209-756

A **Tabela 7** apresenta a comparação entre os intervalos de referência determinados para a pessoa idosa e o que está em uso na ULAC/HC-UFMG que foram estabelecidos pelo fabricante do kit diagnóstico.

Tabela 7 - Intervalo de referência calculado para a pessoa idosa em comparação com o intervalo de referência no adulto

BIOMARCADOR	INTERVALO DE REFERÊNCIA PARA PESSOA IDOSA	INTERVALO DE REFÊNCIA NO ADULTO	COMPARAÇÃO ENTRE O INTERVALO DE REFERÊNCIA	Bias Ratio
Ácido fólico (ng/mL)	4,5-18,8	2,76->20	I < A	3,3
Ácido úrico (mg/dL)	Masculino: 3,4-8,6 Feminino: 2,9-7,4	Masculino: 3,5-8,5 Feminino: 2,5-6,2	I > A	4,1 4,8
Alanina Aminotransferase (U/L)	60-74: 16-53 ≥75: 16-47	Adultos: 13-69	I < A	2,6 2,2
Albumina (g/dL)	3,5-4,8	3,5-5,0	I > A	3,4
Aspartato Aminotransferase (U/L)	16-40	Adultos: 13-69	I < A	1,7
Bilirrubina Direta (mg/dL)	0,1-0,7	0,0-0,3	I > A	7,8
Bilirrubina Indireta (mg/dL)	0,0-1,0	0,0-1,1	I < A	3,6
Bilirrubina Total (mg/dL)	0,3-1,5	0,2-1,3	I > A	4,3
Cálcio total (mg/dL)	8,8-10,6	8,4-10,2	I > A	3,9
Cloretos (mmol/L)	97-107	98-107	I = A	4,4
Colesterol HDL (mg/dL)	Masculino: 29-82 Feminino: 32-96	Baixa < 40,0 Alta ≥ 60,0 Ideal < 100	I > A	3,5 4,2
Colesterol LDL (mg/dL)	Masculino: 46-179 Feminino: 51-186	Próximo à acima de Ideal 100-129 Fronteira Elevado 130-159 Alta 160-189 Muito Elevada ≥ 190	I > A	5,2 5,3
Colesterol Total (mg/dL)	Masculino: 116-261 Feminino: 130-278	Desejável < 200 Fronteira Elevado 200-239 Alta ≥ 240	I > A	2,8 2,9
Creatinina (mg/dL)	Masculino: 0,71-1,60 Feminino: 0,57-1,14	Masculino 0,66-1,25 Feminino 0,52-1,04	I > A	5,9 4,3
Gama glutamiltransferase (U/L)	Masculino: 13-63 Feminino: 14-47	Masculino: 15-73 Feminino: 12-43	I < A I > A	3,4 4,2
Glicose (mg/dL)	Masculino: 76-122 Feminino: 77-138	Adultos em jejum: 74-106	I > A	5,6 7,5
Globulina (g/dL)	2,5-4,1	-	-	-
Hemoglobina glicada (%A1c)	5-7%	4-6%	I > A	3,9
Hormônio Estimulante da Tireóide (μIU/mL)	0,355-5,774	0,4001-4,049	I > A	5,8
Potássio (mmol/L)	3,7-5,6 3,6-5,4	3,5-5,1	I > A	4,4
Proteínas Totais (g/dL)	6,4-8,5	6,3-8,2	I > A	4,3
Relação Albumina/Globulina (g/dL)	1,0-1,7	-	-	+
Sódio (mmol/L)	137-148	137-145 Normal < 150	I > A	5,4
Triglicérides (mg/dL)	Masculino: 48-231 Feminino: 56-272	Fronteira Elevado 150-199 Elevado 200-499 Muito Elevado ≥ 500	I > A	4,8 5,6
Vitamina B12 (pg/mL)	Masculino: 193-670 Feminino: 209-756	239-931	I < A	2,7 3,1

I: Pessoa idosa. A: Adulto

Observa-se na **Tabela 7** que o IR determinado para a pessoa idosa é menor do que o IR do adulto que foi definido de acordo com a bula do kit diagnóstico em uso para os seguintes biomarcadores: Ácido fólico, Alanina Aminotransferase, Aspartato Aminotransferase, Bilirrubina Indireta, Gama glutamiltransferase e Vitamina B12. Não houve diferença entre os IR para o biomarcador Cloretos. Para os seguintes biomarcadores: Ácido úrico, Albumina, Bilirrubina Direta, Bilirrubina Total, Cálcio total, Colesterol HDL, Colesterol LDL, Colesterol Total, Creatinina, Glicose, Hemoglobina glicada, Hormônio Estimulante da Tireóide, Potássio, Proteínas Totais, Sódio e Triglicérides percebe-se que o IR na pessoa idosa é maior do que o IR do adulto.

A partir da realização do cálculo do *Bias Ratio* foi possível constatar que há indícios de que a diferença possa ser clinicamente significativa (ou relevante do ponto de vista prático) entre os intervalos determinados neste estudo em comparação à referência comparativa interna pois os resultados foram acima de 0,375.

A partir da comparação com o IR adotado foi possível identificar aumento do limite inferior e redução do limite superior nos biomarcadores Ácido úrico (em homens), TGO/AST e TGP/ALT em ambos os sexos. Para o GGT observou-se redução do limite inferior e superior em homens e o aumento do limite inferior e superior nas mulheres. Para a Creatinina e Ácido úrico (em mulheres) houve aumento do limite inferior e do limite superior do IR.

A partir da comparação com o IR adotado foi possível identificar aumento no limite inferior e superior do IR nos biomarcadores Potássio e Cálcio. Redução no limite inferior do IR no Cloretos. Aumento no limite superior do IR no Sódio.

5.2 SÍNTESE DOS RESULTADOS - MÉTODO INDIRETO

5.2.1 Ácido fólico

Os intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados de Ácido Fólico (ng/mL) nas pessoas idosas em ambos os sexos considerando percentis 2,5% e 97,5% com intervalo de confiança de 95% estão na **Tabela 8**.

Tabela 8 - Intervalos de referência para o Ácido Fólico (ng/mL) estabelecido por diferentes algoritmos de mineração de dados de pessoas idosas em ambos os sexos considerando percentis 2,5% e 97,5% com intervalo de confiança de 95%

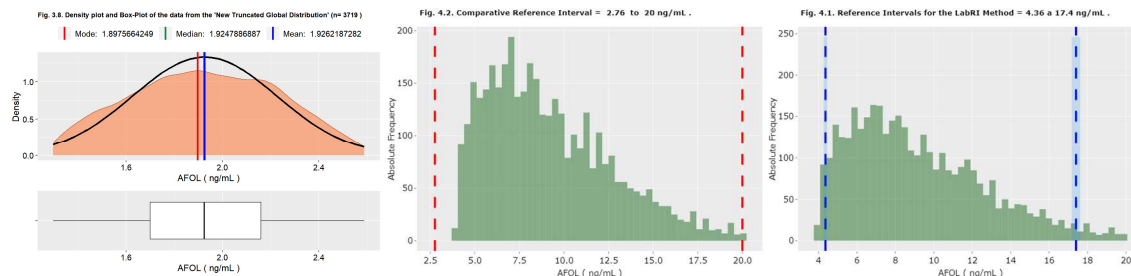
MÉTODO	FERRAMENTA	SEXO	n	95% RIs LL	95% RIs UL
Direto	GraphPad	M	215	4.3	18.9
		F	329	5.0	18.8
Direto	RefVal	M	223	4.32	18.50
		F	332	5.19	18.86
Indireto	RefineR	M	3.719	3.12	16.52
		F	10.653	3.58	19.74
Indireto	Kosmic	M	3.719	3.29	19.34
		F	10.653	5.12	18.83
Indireto	Bhattacharya	M	3.719	3.407	18.41
		F	10.653	3.957	17.89
Indireto	LabRI	M	3.719	4.36	17.4
		F	10.653	4.8	18.6

M: Masculino, F: Feminino, RIs: Intervalos de Referência; n: amostra, LL: Limite Inferior; UL: Limite Superior

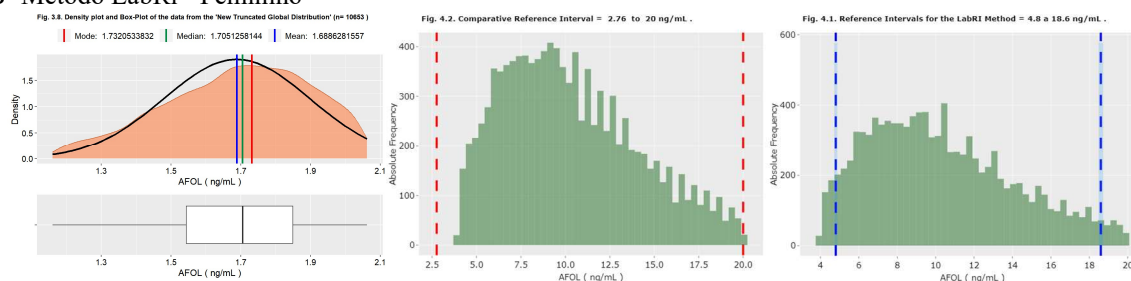
Os níveis de Ácido Fólico nas mulheres estão mais elevados em relação aos níveis nos homens nas análises realizadas nas diferentes ferramentas de cálculo de intervalos de referência utilizadas nesta pesquisa. O IR em uso é único para ambos os sexos. O limite inferior é 2,76 ng/mL e limite superior é >20 ng/mL. Observa-se que o limite inferior para a pessoa idosa é maior do que o definido pelo fabricante.

Os diagramas dos algoritmos de mineração de dados utilizados para o estabelecimento do intervalo de referência do Ácido Fólico (ng/mL) na pessoa idosa em ambos os sexos estão na **Figura 36**.

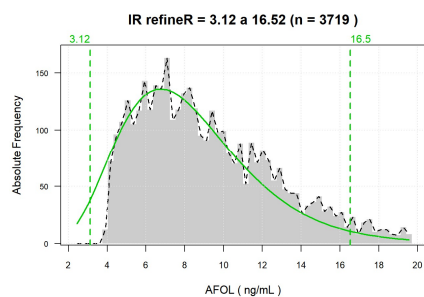
A- Método LabRi - Masculino



B- Método LabRi - Feminino



C- Método refineR - Masculino



D- Método refineR - Feminino

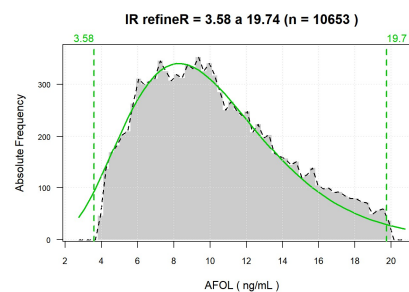


Figura 36 – Diagrama de algoritmos de mineração de dados para o estabelecimento de intervalo de referência do Ácido fólico (ng/mL) na pessoa idosa em ambos os sexos

5.2.2 Vitamina B12

Os intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados de Vitamina B12 (pg/mL) nas pessoas idosas em ambos os sexos considerando percentis 2,5% e 97,5% com intervalo de confiança de 95% estão na **Tabela 9**.

Tabela 9 - Intervalo de referência para Vitamina B12 (pg/mL) estabelecido por diferentes algoritmos de mineração de dados de pessoas idosas em ambos os sexos considerando percentis 2,5% e 97,5% com intervalo de confiança de 95%

MÉTODO	FERRAMENTA	SEXO	n	95% RIs LL	95% RIs UL
Direto	GraphPad	M	215	193	670
		F	329	209	756
Direto	RefVal	M	185	200	669
		F	329	210	725
Indireto	RefineR	M	4.051	160	608
		F	11.722	183	621
Indireto	Kosmic	M	-	-	-
		F	-	-	-
Indireto	Bhattacharya	M	4.051	293	715
		F	11.722	310	720
Indireto	LabRI	M	4.051	212	695
		F	11.722	217	852

M: Masculino, F: Feminino, RIs: Intervalos de Referência; n: amostra, LL: Limite Inferior; UL: Limite Superior

Os níveis de Vitamina B12 nas mulheres estão mais elevados em relação aos níveis nos homens nas análises realizadas nas diferentes ferramentas de cálculo de intervalos de referência utilizadas nesta pesquisa. O IR em uso é único para ambos os sexos. O limite inferior é 239 pg/mL e limite superior é 931 pg/mL. Observa-se que o limite inferior para a pessoa idosa é menor do que o definido pelo fabricante, exceto no método Bhattacharya.

Os diagramas dos algoritmos de mineração de dados utilizados para o estabelecimento do intervalo de referência da Vitamina B12 (pg/mL) na pessoa idosa em ambos os sexos estão na **Figura 37**.

A- Método LabRi - Masculino

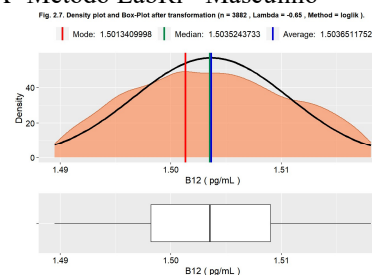


Fig. 4.1. Reference Intervals for the LabRi Method = 212 a 695 pg/mL .

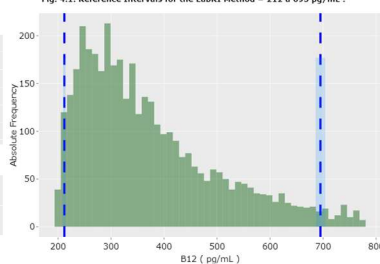
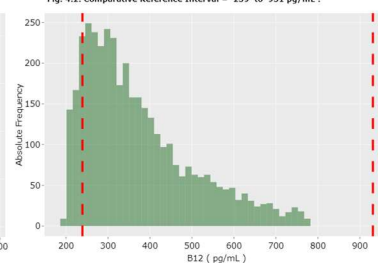


Fig. 4.2. Comparative Reference Interval = 239 to 931 pg/mL .



B- Método LabRi - Feminino

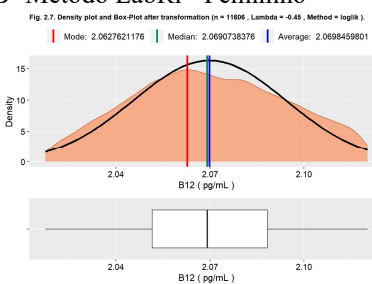


Fig. 4.1. Reference Intervals for the LabRi Method = 217.81 a 852 pg/mL .

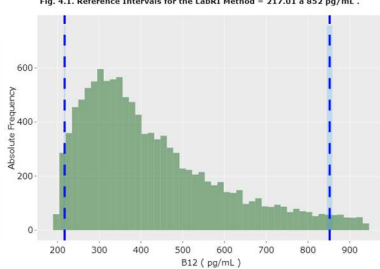
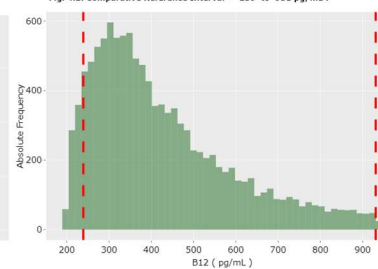
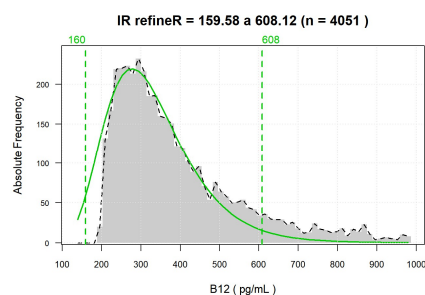


Fig. 4.2. Comparative Reference Interval = 239 to 931 pg/mL .



C- Método refineR - Masculino



D- Método refineR - Feminino

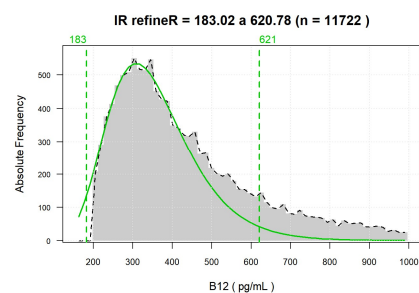


Figura 37 – Diagrama de algoritmos de mineração de dados para o estabelecimento de intervalo de referência da Vitamina B12 (pg/mL) na pessoa idosa em ambos os sexos

5.2.3 Hormônio Estimulante da Tireóide - TSH

Os intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados de Hormônio Estimulante da Tireóide – TSH ($\mu\text{IU/mL}$) nas pessoas idosas em ambos os sexos considerando percentis 2,5% e 97,5% com intervalo de confiança de 95% estão na **Tabela 10**.

Tabela 10 - Intervalo de referência para Hormônio Estimulante da Tireóide – TSH ($\mu\text{IU/mL}$) estabelecido por diferentes algoritmos de mineração de dados de pessoas idosas em ambos os sexos considerando percentis 2,5% e 97,5% com intervalo de confiança de 95%

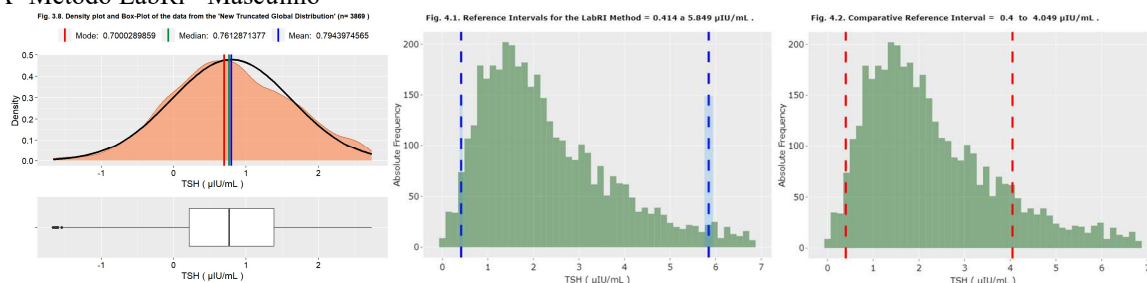
MÉTODO	FERRAMENTA	SEXO	n	95% RIs LL	95% RIs UL
Direto	GraphPad	M	303	0.574	5.812
		F	487	0.311	5.802
Direto	RefVal	M	303	0.619	5.624
		F	487	0.371	5.649
Indireto	RefineR	M	4.027	0.382	4.829
		F	11.733	0.373	7.091
Indireto	Kosmic	M	4.027	0.291	4.225
		F	11.733	0.331	6.613
Indireto	Bhattacharya	M	4.027	0.472	4.276
		F	11.733	0.421	7.865
Indireto	LabRI	M	4.027	0.414	5.849
		F	11.733	0.294	5.782

M: Masculino, F: Feminino, RIs: Intervalos de Referência; n: amostra, LL: Limite Inferior; UL: Limite Superior

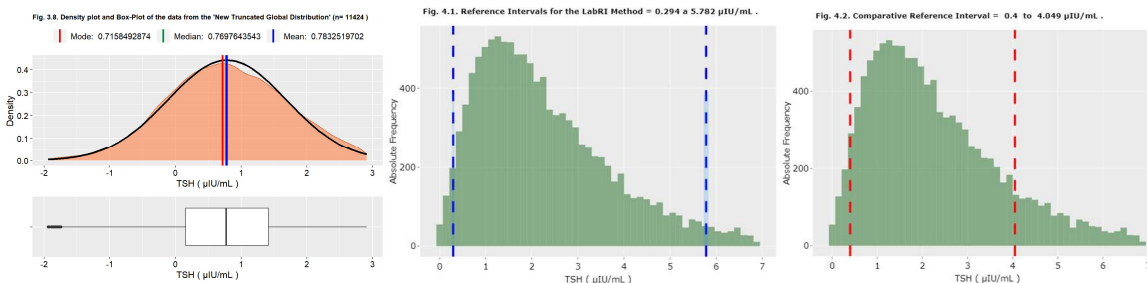
Os níveis de Hormônio Estimulante da Tireóide – TSH nas mulheres estão mais elevados em relação aos níveis nos homens, considerando o limite inferior, exceto no método Bhattacharya. Quanto ao limite superior não é possível determinar um padrão, ou seja, há uma variação de acordo com a metodologia utilizada no cálculo para o estabelecimento do intervalo de referência utilizadas nesta pesquisa. O IR em uso é único para ambos os sexos. O limite inferior é 0,4001 $\mu\text{IU/mL}$ e limite superior é 4,049 $\mu\text{IU/mL}$.

Os diagramas dos algoritmos de mineração de dados utilizados para o estabelecimento do intervalo de referência do Hormônio Estimulante da Tireóide – TSH ($\mu\text{IU/mL}$) na pessoa idosa em ambos os sexos estão na **Figura 38**.

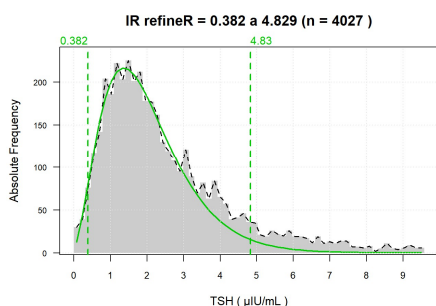
A- Método LabRi - Masculino



B- Método LabRi - Feminino



C- Método refineR - Masculino



D- Método refineR - Feminino

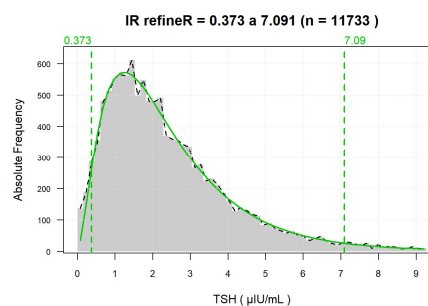


Figura 38 – Diagrama de algoritmos de mineração de dados para o estabelecimento de intervalo de referência do Hormônio Estimulante da Tireóide – TSH ($\mu\text{IU/mL}$) na pessoa idosa em ambos os sexos

5.3 COMPARAÇÃO DOS INTERVALOS DE REFERÊNCIA DETERMINADOS

5.3.1 Ácido fólico

A matriz do Bias Ratio e Intervalo de Equivalência usados para a comparação dos intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados do Limite Inferior para Ácido Fólico (ng/mL) nas pessoas idosas em ambos os sexos considerando percentis 2,5% e 97,5% com intervalo de confiança de 95% estão na **Figura 39**.

MÉTODO	FERRAMENTA	SEXO	n	RESULTADO	RefVal				RefineR				Kosmic				Bhattacharya			
					4.32		5.19		3.12		3.58		3.29		5.12		3.407		3.957	
					BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE
Direto	GraphPad	M	215	4.30	0,005	Y	0,250	Y												
		F	329	5.00	0,190	Y	0,050	Y												
Indireto	RefineR	M	3.719	3.12	0,314	N	0,556	N												
		F	10.653	3.58	0,197	Y	0,440	N												
Indireto	Kosmic	M	3.719	3.29	0,271	N	0,513	N	0,043	Y	0,074	Y								
		F	10.653	5.12	0,224	Y	0,020	Y	0,537	N	0,420	N								
Indireto	Bhattacharya	M	3.719	3.41	0,240	N	0,483	N	0,074	Y	0,044	Y	0,031	Y	0,463	N				
		F	10.653	3.96	0,097	Y	0,341	N	0,217	N	0,100	Y	0,174	Y	0,321	N				
Indireto	LabRI	M	3.719	4.36	0,011	Y	0,233	Y	0,325	N	0,208	Y	0,282	N	0,213	Y	0,252	N	0,109	Y
		F	10.653	4.80	0,133	Y	0,112	Y	0,446	N	0,329	N	0,404	N	0,091	Y	0,374	N	0,231	Y

Figura 39 - Matriz do método do *Bias Ratio* (BR) e Intervalo de Equivalência (IE) usado para comparação dos intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados do Limite Inferior para Ácido fólico (ng/mL) na pessoa idosa em ambos os sexos

M: Masculino, F: Feminino, n: amostra, BR: *Bias Ratio*, IE: Intervalo de Equivalência, Y: Sim, N: Não

A matriz do Bias Ratio e Intervalo de Equivalência usados para a comparação dos intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados do Limite Superior para Ácido Fólico (ng/mL) nas pessoas idosas em ambos os sexos considerando percentis 2,5% e 97,5% com intervalo de confiança de 95% estão na **Figura 40**.

MÉTODO	FERRAMENTA	SEXO	n	RESULTADO	RefVal				RefineR				Kosmic				Bhattacharya			
					18.50		18.86		16.52		19.74		19.34		18.83		18.41		17.89	
					BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE
Direto	GraphPad	M	215	18.9	0,109	Y	0,011	Y												
		F	329	18.8	0,082	Y	0,016	Y												
Indireto	RefineR	M	3.719	16.52	0,586	Y	0,683	Y												
		F	10.653	19.74	0,328	Y	0,230	Y												
Indireto	Kosmic	M	3.719	19.34	0,225	Y	0,127	Y	0,807	Y	0,103	Y								
		F	10.653	18.83	0,090	Y	0,008	Y	0,676	Y	0,238	Y								
Indireto	Bhattacharya	M	3.719	18.41	0,025	Y	0,123	Y	0,562	Y	0,353	Y	0,250	Y	0,115	Y				
		F	10.653	17.89	0,172	Y	0,270	Y	0,416	Y	0,499	Y	0,397	Y	0,262	Y				
Indireto	LabRI	M	3.719	17.4	0,316	Y	0,414	Y	0,273	Y	0,641	Y	0,540	Y	0,406	Y	0,291	Y	0,144	Y
		F	10.653	18.6	0,028	Y	0,071	Y	0,613	Y	0,301	Y	0,198	Y	0,063	Y	0,052	Y	0,200	Y

Figura 40 - Matriz do método do *Bias Ratio* (BR) e Intervalo de Equivalência (IE) usado para comparação dos intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados do Limite Superior para Ácido fólico (ng/mL) na pessoa idosa em ambos os sexos

M: Masculino, F: Feminino, n: amostra, BR: *Bias Ratio*, IE: Intervalo de Equivalência, Y: Sim, N: Não

A matriz do *Bias Ratio* e Intervalo de Equivalência usados para a comparação dos intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados para Ácido Fólico (ng/mL) nas pessoas idosas em ambos os sexos considerando percentis 2,5% e 97,5% com intervalo de confiança de 95% e a referência comparativa (IR em uso e disponível na literatura científica estão na **Figura 41**.

MÉTODO	FERRAMENTA	SEXO	95% RIs	n	RESULTADO	INTERVALO DE REFERÊNCIA NO PACIENTE ADULTO				Risch et al, 2015 ≥60y Idosos Suíços SENIORLAB study Abbott Architect i2000 Graphpad Prism				Solé-Enrech et al, 2018 19-83y Roche Cobas 8000 Program Medcalc®				Hepburn; Likhari; Twomey, 2018 39-70y Roche Cobas 8000 Analyse-It v4.51 para Microsoft Excel			
						2.76		20		3.6		18.8		3.89		26.8		2.4		17.5	
						BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE
Direto	GraphPad	M	LL	215	4.3	0,378	N			0,184	Y			0,084	Y			0,501	N		
			UL		18.9			0,261	Y			0,026	Y			1,601	N			0,351	Y
		F	LL	329	5.0	0,543	N			0,377	N			0,230	N			0,702	N		
			UL		18.8			0,285	Y			0,000	Y			1,625	N			0,327	Y
Direto	RefVal	M	LL	223	4.32	0,371	N			0,190	Y			0,088	Y			0,507	N		
			UL		18.50			0,360	Y			0,078	Y			1,696	N			0,254	Y
		F	LL	332	5.19	0,593	N			0,431	N			0,270	N			0,758	N		
			UL		18.86			0,271	Y			0,015	Y			1,611	N			0,341	Y
Indireto	RefineR	M	LL	3.719	3.12	0,083	Y			0,121	Y			0,130	Y			0,183	N		
			UL		16.52			0,884	N			0,639	N			2,181	N			0,266	Y
		F	LL	10.653	3.58	0,191	N			0,005	Y			0,053	Y			0,304	N		
			UL		19.74			0,060	Y			0,235	Y			1,407	N			0,546	Y
Indireto	Kosmic	M	LL	3.719	3.29	0,122	Y			0,079	Y			0,101	Y			0,238	N		
			UL		19.34			0,155	Y			0,137	Y			1,499	N			0,455	Y
		F	LL	10.653	5.12	0,574	N			0,411	N			0,216	N			0,772	N		
			UL		18.83			0,278	Y			0,008	Y			1,618	N			0,334	Y
Indireto	Bhattacharya	M	LL	3.719	3.41	0,151	Y			0,049	Y			0,081	Y			0,271	N		
			UL		18.41			0,383	Y			0,102	Y			1,717	N			0,232	Y
		F	LL	10.653	3.96	0,283	N			0,094	Y			0,012	Y			0,426	N		
			UL		17.89			0,515	Y			0,242	Y			1,842	N			0,101	Y
Indireto	LabRI	M	LL	3.719	4.36	0,381	N			0,200	Y			0,081	Y			0,543	N		
			UL		17.4			0,644	Y			0,378	Y			1,962	N			0,026	Y
		F	LL	10.653	4.8	0,492	N			0,321	N			0,159	Y			0,674	N		
			UL		18.6			0,335	Y			0,052	Y			1,672	N			0,278	Y

Figura 41 - Matriz do método do *Bias Ratio* (BR) e Intervalo de Equivalência (IE) usado para comparação dos intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados do Limite e a referência comparativa (IR em uso e disponível na literatura científica para Ácido fólico (ng/mL) na pessoa idosa em ambos os sexos

M: Masculino, F: Feminino, LL: Limite Inferior; UL: Limite Superior, n: amostra, BR: *Bias Ratio*, IE: Intervalo de Equivalência, Y: Sim, N: Não

A partir do resultado do *Bias Ratio* comparando o IR estabelecido neste estudo com o IR em uso (de acordo com a Instrução de Uso do fabricante) foi possível identificar que há indícios de diferença clinicamente significativa do IR para Ácido fólico (ng/mL) na pessoa idosa.

Quando o *BR* foi determinado a partir da comparação dos IR nos diferentes e algoritmos de mineração de dados (considerando os resultados do limite inferior), há concordância de 75% entre as ferramentas. Já no limite superior esta concordância é de 58%. A concordância quando comparado com o IR em uso foi de 58%. Realizando *benchmarking* externo a partir de trabalhos disponíveis na literatura científica a concordância foi de 65%. Por último, foi realizada comparação entre a abordagem direta e indireta demonstrando 80% de concordância entre as metodologias.

5.3.2 Vitamina B12

A matriz do Bias Ratio e Intervalo de Equivalência usados para a comparação dos intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados do Limite Inferior para Vitamina B12 (pg/mL) nas pessoas idosas em ambos os sexos considerando percentis 2,5% e 97,5% com intervalo de confiança de 95% estão na **Figura 42**.

MÉTODO	FERRAMENTA	SEXO	n	RESULTADO	RefVal				RefineR				Kosmic				Bhattacharya			
					200		210		193		209		-		-		293		310	
					BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE
Direto	GraphPad	M	215	193	0,058	Y	0,054	Y												
		F	329	209	0,070	Y	0,008	Y												
Indireto	RefineR	M	4.051	160	0,297	N	0,375	N												
		F	11.722	183	0,129	Y	0,207	Y												
Indireto	Kosmic	M	-	-	-	-	-	-												
		F	-	-	-	-	-	-												
Indireto	Bhattacharya	M	4.051	293	0,784	N	0,709	N	0,836	N	0,716	N	-	-	-	-				
		F	11.722	310	0,942	N	0,868	N	0,994	N	0,875	N	-	-	-	-				
Indireto	LabRI	M	4.051	212	0,094	Y	0,016	Y	0,147	Y	0,024	Y	-	-	-	-	0,697	N	0,819	N
		F	11.722	217	0,133	Y	0,056	Y	0,187	Y	0,063	Y	-	-	-	-	0,657	N	0,858	N

Figura 42 - Matriz do método do *Bias Ratio* (BR) e Intervalo de Equivalência (IE) usado para comparação dos intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados do Limite Inferior para Vitamina B12 (pg/mL) na pessoa idosa em ambos os sexos

M: Masculino, F: Feminino, n: amostra, BR: *Bias Ratio*, IE: Intervalo de Equivalência, Y: Sim, N: Não

A matriz do Bias Ratio e Intervalo de Equivalência usados para a comparação dos intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados do Limite Superior para Vitamina B12 (pg/mL) nas pessoas idosas em ambos os sexos considerando percentis 2,5% e 97,5% com intervalo de confiança de 95% estão na **Figura 43**.

MÉTODO	FERRAMENTA	SEXO	n	RESULTADO	RefVal				RefineR				Kosmic				Bhattacharya			
					669		725		608		621		-		-		715		720	
					BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE
Direto	GraphPad	M	215	670	0,008	Y	0,430	Y												
		F	329	756	0,658	Y	0,223	Y												
Indireto	RefineR	M	4.051	608	0,540	Y	0,969	N												
		F	11.722	621	0,419	Y	0,851	N												
Indireto	Kosmic	M	-	-	-	-	-	-												
		F	-	-	-	-	-	-												
Indireto	Bhattacharya	M	4.051	715	0,363	Y	0,075	Y	0,895	N	0,777	N	-	-	-	-				
		F	11.722	720	0,401	N	0,037	Y	0,932	N	0,814	N	-	-	-	-				
Indireto	LabRI	M	4.051	695	0,210	Y	0,229	Y	0,746	N	0,626	Y	-	-	-	-	0,154	Y	0,192	Y
		F	11.722	852	0,872	N	0,836	N	1,745	N	1,638	N	-	-	-	-	0,908	N	0,872	N

Figura 43 - Matriz do método do *Bias Ratio* (BR) e Intervalo de Equivalência (IE) usado para comparação dos intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados do Limite Superior para Vitamina B12 (pg/mL) na pessoa idosa em ambos os sexos

M: Masculino, F: Feminino, n: amostra, BR: *Bias Ratio*, IE: Intervalo de Equivalência, Y: Sim, N: Não

A matriz do *Bias Ratio* e Intervalo de Equivalência usados para a comparação dos intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados para Vitamina B12 (pg/mL) nas pessoas idosas em ambos os sexos considerando percentis 2,5% e 97,5% com intervalo de confiança de 95% e a referência comparativa (IR em uso e disponível na literatura científica estão na **Figura 44**.

MÉTODO	FERRAMENTA	SEXO	95% RIs	n	RESULTADO	INTERVALO DE REFERÊNCIA NO PACIENTE ADULTO				Risch et al, 2015 ≥60y Idosos Suíços SENIORLAB study Abbott Architect i2000 Graphpad Prism				Solé-Enrech et al, 2018 19-83y Roche Cobas 8000 Program Medcalc®				Abildgaard et al, 2022 65-82y Dinamarqueses Siemens ADVIA Centaur XPT Program Stata 17.0			
						239		931		161		630		197		771		190		741	
						BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE
Direto	GraphPad	M	LL	215	193	0,298	N			0,265	N			0,030	Y			0,023	Y		
			UL		670			1,749	N			0,320	Y			0,750	N			0,540	Y
		F	LL	329	209	0,166	Y			0,422	N			0,083	Y			0,138	Y		
			UL		756			1,106	N			0,921	N			0,104	Y			0,106	Y
Direto	RefVal	M	LL	185	200	0,215	Y			0,340	N			0,021	Y			0,072	Y		
			UL		669			1,757	N			0,312	Y			0,763	N			0,548	Y
		F	LL	329	210	0,161	Y			0,431	N			0,090	Y			0,145	Y		
			UL		725			1,330	N			0,717	Y			0,328	Y			0,116	Y
Indireto	RefineR	M	LL	3.719	160	0,423	N			0,008	Y			0,245	N			0,208	Y		
			UL		608			2,253	N			0,188	Y			1,283	N			1,069	N
		F	LL	10.653	183	0,305	N			0,188	Y			0,094	Y			0,049	Y		
			UL		621			2,145	N			0,076	Y			1,168	N			0,953	N
Indireto	Kosmic	M	LL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			UL		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		F	LL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			UL		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Indireto	Bhattacharya	M	LL	4.051	293	0,318	N			1,267	N			0,712	N			0,804	N		
			UL		715			1,405	N			0,648	Y			0,403	Y			0,190	Y
		F	LL	11.722	310	0,423	N			1,455	N			0,851	N			0,951	N		
			UL		720			1,367	N			0,683	Y			0,365	Y			0,153	Y
Indireto	LabRI	M	LL	4.051	212	0,150	Y			0,450	N			0,104	Y			0,160	Y		
			UL		695			1,556	N			0,506	Y			0,556	Y			0,342	Y
		F	LL	11.722	217	0,123	Y			0,497	N			0,139	Y			0,197	Y		
			UL		852			0,466	Y			1,472	N			0,517	Y			0,716	Y

Figura 44 - Matriz do método do *Bias Ratio* (BR) e Intervalo de Equivalência (IE) usado para comparação dos intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados e a referência comparativa (IR em uso e disponível na literatura científica para Vitamina B12 (pg/mL) na pessoa idosa em ambos os sexos

M: Masculino, F: Feminino, LL: Limite Inferior; UL: Limite Superior, n: amostra, BR: *Bias Ratio*, IE: Intervalo de Equivalência, Y: Sim, N: Não

A partir do resultado do *Bias Ratio* comparando o IR estabelecido neste estudo com o IR em uso (de acordo com a Instrução de Uso do fabricante) foi possível identificar que há indícios de diferença clinicamente significativa do IR para Vitamina B12 (pg/mL) na pessoa idosa.

Quando o *BR* foi determinado a partir da comparação dos IR nos diferentes e algoritmos de mineração de dados (considerando os resultados do limite inferior), há concordância de 53% entre as ferramentas. Já no limite superior esta concordância é de 32%. Quando Comparado com o IR em uso encontrou-se 50% de concordância. Realizando *benchmarking* externo a partir de trabalhos disponíveis na literatura científica a concordância foi de 61%. Por último, foi realizada comparação entre a abordagem direta e indireta demonstrando 56% de concordância entre as metodologias.

5.3.3 Hormônio Estimulante da Tireóide - TSH

A matriz do Bias Ratio e Intervalo de Equivalência usados para a comparação dos intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados do Limite Inferior para TSH ($\mu\text{IU/mL}$) nas pessoas idosas em ambos os sexos considerando percentis 2,5% e 97,5% com intervalo de confiança de 95% estão na **Figura 45**.

MÉTODO	FERRAMENTA	SEXO	n	RESULTADO	RefVal				RefineR				Kosmic				Bhattacharya			
					0.371		0.619		0.382		0.373		0.291		0.331		0.472		0.421	
					BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE
Direto	GraphPad	M	303	0.574	0,152	N	0,034	Y												
		F	487	0.311	0,044	Y	0,229	N												
Indireto	RefineR	M	4.027	0.382	0,008	Y	0,178	Y												
		F	11.733	0.373	0,001	Y	0,184	N												
Indireto	Kosmic	M	4.027	0.291	0,058	Y	0,243	Y	0,066	Y	0,060	Y								
		F	11.733	0.331	0,029	Y	0,215	N	0,037	Y	0,031	Y								
Indireto	Bhattacharya	M	4.027	0.472	0,075	Y	0,111	Y	0,067	Y	0,073	Y	0,133	N	0,104	Y				
		F	11.733	0.421	0,037	Y	0,149	Y	0,029	Y	0,035	Y	0,095	Y	0,066	Y				
Indireto	LabRI	M	4.027	0.414	0,032	Y	0,154	Y	0,024	Y	0,030	Y	0,090	Y	0,061	Y	0,043	Y	0,005	Y
		F	11.733	0.294	0,056	Y	0,241	N	0,064	Y	0,057	Y	0,002	Y	0,027	Y	0,130	Y	0,093	Y

Figura 45 - Matriz do método do *Bias Ratio* (BR) e Intervalo de Equivalência (IE) usado para comparação dos intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados do Limite Inferior para Hormônio Estimulante da Tireóide – TSH ($\mu\text{IU/mL}$) na pessoa idosa em ambos os sexos
M: Masculino, F: Feminino, n: amostra, BR: *Bias Ratio*, IE: Intervalo de Equivalência, Y: Sim, N: Não

A matriz do Bias Ratio e Intervalo de Equivalência usados para a comparação dos intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados do Limite Superior para TSH ($\mu\text{IU/mL}$) nas pessoas idosas em ambos os sexos considerando percentis 2,5% e 97,5% com intervalo de confiança de 95% estão na **Figura 46**.

MÉTODO	FERRAMENTA	SEXO	n	RESULTADO	RefVal				RefineR				Kosmic				Bhattacharya			
					5.624		5.649		4.829		7.091		4.225		6.613		4.276		7.865	
					BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE
Direto	GraphPad	M	303	5.812	0,142	Y	0,123	Y												
		F	487	5.802	0,077	Y	0,115	Y												
Indireto	RefineR	M	4.027	4.829	0,660	Y	0,678	Y												
		F	11.733	7.091	0,979	N	0,960	N												
Indireto	Kosmic	M	4.027	4.225	1,228	N	1,246	N	0,589	Y	2,102	N								
		F	11.733	6.613	0,691	Y	0,672	Y	1,328	N	0,296	Y								
Indireto	Bhattacharya	M	4.027	4.276	1,178	N	1,196	N	0,536	Y	2,058	N	0,054	Y	1,807	N				
		F	11.733	7.865	1,391	N	1,373	N	1,981	N	0,435	Y	2,460	N	0,728	Y				
Indireto	LabRI	M	4.027	5.849	0,169	Y	0,150	Y	0,826	Y	0,813	Y	1,391	N	0,523	Y	1,341	N	1,231	N
		F	11.733	5.782	0,120	Y	0,100	Y	0,778	Y	0,862	N	1,345	N	0,572	Y	1,295	N	1,277	N

Figura 46 - Matriz do método do *Bias Ratio* (BR) e Intervalo de Equivalência (IE) usado para comparação dos intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados do Limite Superior para Hormônio Estimulante da Tireóide – TSH ($\mu\text{IU/mL}$) na pessoa idosa em ambos os sexos
M: Masculino, F: Feminino, n: amostra, BR: *Bias Ratio*, IE: Intervalo de Equivalência, Y: Sim, N: Não

A matriz do *Bias Ratio* e Intervalo de Equivalência usados para a comparação dos intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados para TSH ($\mu\text{IU/mL}$) nas pessoas idosas em ambos os sexos considerando percentis 2,5% e 97,5% com intervalo de confiança de 95% e a referência comparativa (IR em uso e disponível na literatura científica estão na **Figura 3547**.

MÉTODO	FERRAMENTA	SEXO	95% RIs	n	RESULTADO	INTERVALO DE REFERÊNCIA NO PACIENTE ADULTO				Wang et al, 2018 $\geq 65y$ Chinese persons Siemens ADVIA Centaur XP				Drees et al, 2018 65-79y Siemens ADVIA Centaur XP EP Evaluator (Data Innovations)				Mokhtar, 2020 60-69y Abbott Architect i1000SR Bhattacharya			
						0,4001		4,049		0,43		5,39		0,54		4,84		0,42		5,1	
						BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE	BR	IE
Direto	GraphPad	M	LL	303	0,574	0,158	Y			0,111	Y			0,031	Y			0,131	Y		
			UL		5,812			1,477	N			0,315	Y			0,795	Y			0,546	Y
		F	LL	487	0,311	0,075	Y			0,089	Y			0,203	N			0,090	Y		
			UL		5,802			1,471	N			0,308	Y			0,788	Y			0,538	Y
Direto	RefVal	M	LL	303	0,619	0,192	Y			0,146	Y			0,073	Y			0,170	Y		
			UL		5,624			1,410	N			0,178	Y			0,655	Y			0,410	Y
		F	LL	487	0,371	0,031	Y			0,044	Y			0,151	Y			0,041	Y		
			UL		5,649			1,369	N			0,197	Y			0,674	Y			0,428	Y
Indireto	RefineR	M	LL	4,027	0,382	0,019	Y			0,036	Y			0,141	Y			0,032	Y		
			UL		4,829			0,743	N			0,463	Y			0,010	Y			0,231	Y
		F	LL	11,733	0,373	0,029	Y			0,043	Y			0,149	Y			0,039	Y		
			UL		7,091			2,186	N			1,121	N			1,598	N			1,337	N
Indireto	Kosmic	M	LL	4,027	0,291	0,115	Y			0,104	Y			0,221	Y			0,107	N		
			UL		4,225			0,182	Y			1,020	N			0,605	Y			0,794	Y
		F	LL	11,733	0,331	0,073	Y			0,074	Y			0,186	Y			0,074	Y		
			UL		6,613			1,948	N			0,844	Y			1,326	N			1,067	N
Indireto	Bhattacharya	M	LL	4,027	0,472	0,078	Y			0,032	Y			0,062	Y			0,044	Y		
			UL		4,276			0,233	N			0,971	N			0,551	Y			0,743	Y
		F	LL	11,733	0,421	0,023	Y			0,007	Y			0,107	Y			0,001	Y		
			UL		7,865			2,516	N			1,516	N			1,981	N			1,722	N
Indireto	LabRI	M	LL	4,027	0,414	0,015	Y			0,012	Y			0,113	Y			0,005	Y		
			UL		5,849			1,501	N			0,342	Y			0,822	Y			0,572	Y
		F	LL	11,733	0,294	0,112	Y			0,102	Y			0,218	N			0,104	Y		
			UL		5,782			1,458	N			0,294	Y			0,773	Y			0,524	Y

Figura 47 - Matriz do método do *Bias Ratio* (BR) e Intervalo de Equivalência (IE) usado para comparação dos intervalos de referência estabelecidos por diferentes algoritmos de mineração de dados do Limite e a referência comparativa (IR em uso e disponível na literatura científica para Hormônio Estimulante da Tireóide – TSH ($\mu\text{IU/mL}$) na pessoa idosa em ambos os sexos

M: Masculino, F: Feminino, LL: Limite Inferior; UL: Limite Superior, n: amostra, BR: *Bias Ratio*, IE: Intervalo de Equivalência, Y: Sim, N: Não

A partir do resultado do *Bias Ratio* comparando o IR estabelecido neste estudo com o IR em uso (de acordo com a Instrução de Uso do fabricante) foi possível identificar que há indícios de diferença significativa do IR para TSH ($\mu\text{IU/mL}$) na pessoa idosa.

Quando o *BR* foi determinado a partir da comparação dos IR nos diferentes e algoritmos de mineração de dados (considerando os resultados do limite inferior), há concordância de 100% entre as ferramentas. Já no limite superior esta concordância é de 40%. Quando comparado com o IR em uso, encontrou-se 58% de concordância. Realizando *benchmarking* externo a partir de trabalhos disponíveis na literatura científica, a concordância foi de 61%. Por último, foi realizada comparação entre a abordagem direta e indireta demonstrando 70% de concordância entre as metodologias.

6 DISCUSSÃO

De acordo com a publicação da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) intitulada “Panorama da resposta do sistema de saúde às necessidades das pessoas idosas” em 2023, *“O Brasil tem mais de 30 milhões de pessoas com 60 anos ou mais, o que representa 13% da população do país”. Eles afirmaram ainda que “a transição demográfica do Brasil é uma das mais rápidas do mundo” e que há “uma janela de oportunidade de 20 anos para adotar políticas que terão um impacto positivo sobre a população idosa” (SAÚDE, 2023).*

A OPAS conclui em sua análise situacional que se deve *“identificar necessidades, capacidades e recursos para implementar uma estratégia para melhorar a adaptação e a otimização do sistema de saúde a fim de acomodar a acelerada transição demográfica, epidemiológica e organizacional”* no Brasil, reforçando a primordialidade de realizar ações nos serviços de saúde, como esta pesquisa, que tem como objetivo determinar os intervalos de referência para os exames laboratoriais bioquímicos frequentemente utilizados na avaliação da pessoa idosa (SAÚDE, 2023).

O laboratório clínico desempenha um papel ativo e determinante para a correta interpretação dos resultados dos exames. Sabe-se que para obter um desfecho assistencial seguro, preciso e efetivo é essencial que os laboratórios estejam atentos ao contexto clínico-epidemiológico e social dos pacientes atendidos. Espera-se que se estructurem de forma a auxiliar a equipe multidisciplinar na tomada de decisão, no diagnóstico assertivo e no acompanhamento dos pacientes por meio das informações constantes no laudo laboratorial.

Plebani (1999) discutiu em seu artigo a necessidade de maior integração clínico-laboratorial para melhoria do atendimento ao paciente e como os laboratórios podem ser protagonistas na prática da medicina moderna, trabalhando em conjunto com a equipe assistencial para a interpretação dos achados de forma adequada, no desenvolvimento de diretrizes clínicas e na criação de algoritmos de diagnóstico, inserindo o paciente no centro do cuidado (PLEBANI, 1999).

O uso de intervalos de referência apropriados ao perfil dos pacientes é relevante e impulsionador da melhoria do cuidado à saúde e da prevenção aos riscos relacionados à assistência. É considerável mencionar que intervalo de referência é a faixa de valor que indica

a variação normal para um determinado biomarcador laboratorial em uma população saudável, em um determinado momento, levando em consideração fatores como idade, sexo, contexto demográfico e outras características significativas do indivíduo (CLSI, 2010; HENNY; VASSAULT; BOURSIER; VUKASOVIC *et al.*, 2016).

Dito isto, é especialmente importante o estabelecimento de intervalos de referência específico para o paciente geriátrico, que tem sido o foco dos serviços de saúde uma vez que o envelhecimento da população é realidade mundial. Um ponto a ser considerado é a possível presença de variações intra e interpopulacionais que podem influenciar o IR laboratorial.

Yesim Ozarda e colaboradores, do Departamento de Bioquímica da Universidade Yeditepe na Turquia, é uma importante pesquisadora na área de Intervalos de Referência. Possui diversas publicações científicas com grande relevância e impacto dentro da literatura internacional. Ela já afirmou em diferentes momentos que a dificuldade em estabelecer intervalo de referência para a pessoa idosa está relacionada à complexidade para atender aos critérios de seleção de indivíduos saudáveis dentro da população geriátrica. Nilsson *et al.* (2003) ratificou em sua publicação que os requisitos são difíceis de serem atendidos principalmente na pessoa idosa com idade mais avançada (NILSSON; EVRIN; TRYDING; BERG *et al.*, 2003; OZARDA, 2016)

Huber *et al.* (2006), Adeli *et al.* (2015), Achila *et al.* (2016), Ozarda (2016) e Vásárhelyi; Debreczeni (2017) concordam entre si que: (a) a literatura é escassa de trabalhos que determinam os intervalos de referência de exames laboratoriais para a pessoa idosa, ou seja, geralmente as publicações se limitam aos indivíduos de referência com idade ≤ 60 anos; (b) na prática assistencial, é percebido claramente a diferença do intervalo de referência para a pessoa idosa em comparação com as faixas etárias mais jovens; (c) a definição do IR específica para avaliação geriátrica seria um grande apoio para o diagnóstico laboratorial, porém, esta não é uma tarefa fácil, especialmente porque nesta faixa etária há prevalência, relativamente alta, de patologias crônicas, comorbidades e uso regular de medicamentos, dificultando o encontro de indivíduos de referência que atendam aos critérios das diretrizes (ACHILA; SEMERE; ANDEMICHAEL; GHEREZGHIHER *et al.*, 2017; ADELI; HIGGINS; NIEUWESTEEG; RAIZMAN *et al.*, 2015; HUBER; MOSTAFAIE; STANGL; WOROFKA *et al.*, 2006; OZARDA, 2016; VASARHELYI; DEBRECZENI, 2017).

Foi realizado levantamento bibliográfico nas bases de dados da literatura nacional e internacional com objetivo de localizar trabalhos que utilizaram a população brasileira como amostra para determinação de intervalos de referência. O resultado encontrado foi semelhante ao descrito anteriormente: Há escassez de publicações envolvendo a pessoa idosa.

Três publicações envolvendo amostra de população adulta brasileira (≥ 18 anos) foram encontradas. Dois trabalhos referentes ao IR do hemograma, publicados em 2019 e 2023 e um outro para determinar o IR dos seguintes analitos: colesterol, hemoglobina glicosilada e creatinina, publicado em 2019. Trata-se de indivíduos que foram recrutados dentro da Pesquisa Nacional de Saúde que incluiu no seu escopo a coleta de amostra de sangue e urina com objetivo de “obter os primeiros valores de referência da população adulta brasileira”. A amostra incluída foi de até 8.952 participantes, de ambos os sexos, particionados por faixa etária (18-59 anos e ≥ 60 anos) (ROSENFELD; MALTA; SZWARCOWALD; BACAL *et al.*, 2019; SÁ; BACAL; GOMES; SILVA *et al.*, 2023; SZWARCOWALD; MALTA; PEREIRA; FIGUEIREDO *et al.*, 2019).

Diante de todas as dificuldades e desafios para determinar os intervalos de referência para a pessoa idosa, torna-se, fundamental, avaliar o paciente de forma integral. Vásárhelyi; Debreczeni (2017) afirmaram que “os resultados dos testes laboratoriais podem ser usados como um auxílio e os resultados anteriores, juntamente com a história clínica, devem ser sempre considerados, pois não há certeza de que as alterações são devido à fisiologia” (VASARHELYI; DEBRECZENI, 2017).

Sabe-se que a expectativa de vida aumentou consideravelmente na segunda metade do século XX e atualmente, um brasileiro pode esperar viver em média 76,3 anos. Foi apresentado pela OPAS que a prevalência de doenças crônicas nas pessoas idosas no Brasil é de 76,3% com pelo menos uma doença e 53,6% vivem com diversas doenças crônicas (SAÚDE, 2023). Portanto, A utilização do IVCF-20 como forma de selecionar os indivíduos de referência, neste estudo, soluciona a problemática envolvendo a dúvida acerca do conceito de “saúde” aplicado à pessoa idosa, visto que, utiliza como critérios as atividades de vida diárias, independência funcional e outros.

Neste estudo foram incluídos como indivíduo de referência pacientes com mais de 60 anos classificados com baixo ou moderado risco de fragilização (IVCF-20: ≤ 14) que, mesmo

possuindo alguma comorbidade, doenças de base e/ou em uso de medicamentos, podem gerir a rotina diária, inferindo, portanto, que os resultados laboratoriais representarão adequadamente a população idosa brasileira.

Os resultados das medidas antropométricas mostram que o estado nutricional dos indivíduos de referência incluídos nesta pesquisa é bom, já que, o IMC de 66,9% ficou entre 23 e 32 e 88,2% das pessoas idosas possuem circunferência da panturrilha acima de 31 cm.

Após aplicação de critérios de inclusão e exclusão na seleção dos indivíduos de referência, pressupõe, que a amostra desta pesquisa seja representativa da população brasileira, dado que, a idade média dos indivíduos de referência foi de 75 anos (variando entre 60 e 91 anos), apenas 20,8% das pessoas idosas fizeram autodeclaração de *Diabetes Mellitus* e 13,9% de Disfunção Tireoidiana.

Para determinar o IR pode-se utilizar método direto ou indireto, descrito amplamente na literatura e nas diretrizes científicas internacionais. Independentemente do método escolhido, é importante realizar uma análise estatística adequada dos resultados obtidos para estabelecer os intervalos de referência de forma precisa e confiável. Nesta pesquisa, optou-se por realizar a abordagem indireta (não-paramétrica).

A escolha da metodologia não-paramétrica é recomendada em razão da maioria dos biomarcadores não apresentarem distribuição normal. Esta segue o protocolo utilizado em estudos realizados no Brasil e em outros países como Canadá, Índia, Quênia e Turquia (ADELI; RAZMAN; CHEN; HIGGINS *et al.*, 2015; OMUSE; ICHIHARA; MAINA; HOFFMAN *et al.*, 2020; OZARDA; ICHIHARA; JONES; STREICHERT *et al.*, 2021; SÁ; BACAL; GOMES; SILVA *et al.*, 2023; SHAH; ICHIHARA; DHERAI; ASHAVID, 2018). A literatura descreve inclusive que os resultados encontrados nos métodos paramétrico e não-paramétrico costumam ser semelhantes (OZARDA; ICHIHARA; JONES; STREICHERT *et al.*, 2021; SÁ; BACAL; GOMES; SILVA *et al.*, 2023).

Houve particionamento da amostra em subgrupos específicos por sexo (masculino e feminino) e faixa etária (60-74 anos, ≥ 75 anos). Não foi possível estabelecer separação por cor/raça e etnia por falta de dados.

A análise dos dados incluiu: (a) realização de testes estatísticos para identificação de *outliers* pelo Método ROUT; (b) verificação da normalidade utilizando o Teste D'Agostino & Pearson ($p < 0.05$) e, (c) avaliação da diferença significativa entre os subgrupos por meio da aplicação do Teste de Mann-Whitney ($p < 0.05$).

Mesmo com critérios para seleção dos pacientes sabidamente saudáveis, optou-se por identificar os *outliers* utilizando o Método ROUT (*Robust Outlier Test*) que é uma extensão do método de Tukey descrito por Ozarda; Higgins; Adeli (2018) e Abebe *et al.* (2018) (ABEBE; MELKU; ENAWGAW; BIRHAN *et al.*, 2018; OZARDA; HIGGINS; ADELI, 2018).

Nesta pesquisa, o percentual de *outliers* identificados foi de aproximadamente 1,5%, demonstrando que a amostra selecionada é homogênea, reforçando ainda, que foi aplicado método criterioso na escolha dos participantes, portanto, há indícios de que os resultados podem ser confiáveis e generalizáveis, pois, os dados coletados são representativos.

A partir das análises estatísticas foi possível verificar a diferença significativa entre os grupos etários e de sexo e estabelecer o IR utilizando os percentis 2,5 e 97,5 com IC de 95%, como já descrito na literatura (AHMED; ZIERK; SIDDIQUI; KHAN, 2021; HAECKEL; ADELI; JONES; SIKARIS *et al.*, 2023; JONES; HAECKEL; LOH; SIKARIS *et al.*, 2018; MARTÍNEZ-SÁNCHEZ; MARQUES-GARCÍA; OZARDA; BLANCO *et al.*, 2021).

Para melhor entendimento e interpretação dos resultados encontrados nesta pesquisa, a discussão foi dividida de acordo com grandes grupos de biomarcadores, a saber: Biomarcadores da (I) Função Hepática; (II) Função Renal; (III) Perfil glicêmico e Lipídico; (IV) Eletrólitos de importância clínica; e (V) Demais Biomarcadores.

6.1 BIOMARCADORES DA FUNÇÃO HEPÁTICA

O envelhecimento é um processo natural, individual e inevitável que afeta todos os órgãos e tecidos do corpo, incluindo o fígado. Trata-se da resposta adaptativa às diversas alterações estruturais e funcionais que ocorrem com o avançar da idade. O fígado, por exemplo, pode ter redução do seu volume entre 20% e 40% na pessoa idosa (TAJIRI; SHIMIZU, 2013). A senescência hepática pode ter como resultado a diminuição do número total de hepatócitos devido a processos de apoptose (morte celular programada), a redução do metabolismo e atividade funcional das células.

Tajiri; Shimizu (2013) e Viseu (2017) afirmaram que a senescência dos hepatócitos, incluem diminuição do volume, fluxo sanguíneo, metabolismo de drogas e capacidade regenerativa (TAJIRI; SHIMIZU, 2013; VISEU, 2017), podendo alterar, consideravelmente, os níveis das enzimas/biomarcadores da função hepática. O fígado de indivíduos mais velhos pode apresentar uma diminuição progressiva do tamanho e alterações relacionadas ao acúmulo de estresse oxidativo (DONG; BETTENCOURT; BARRETT-CONNOR; LOOMBA, 2010).

6.1.1 Alanina Aminotransferase - ALT/TGP

Sabe-se que a Alanina aminotransferase (ALT/TGP) sérica é um importante marcador de lesão hepática e reduz com o avançar da idade (DONG; BETTENCOURT; BARRETT-CONNOR; LOOMBA, 2010). Os resultados desta pesquisa concordam com o descrito na literatura científica. Há ausência de diferença entre os sexos, porém percebe-se que a concentração de ALT/TGP está mais baixa nos pacientes com mais de 75 anos, quando comparado com o grupo de pacientes entre 60-74 anos.

Dong *et al.* (2010) concluíram em seu estudo com 2.364 pacientes (30-93 anos) que “os níveis de ALT/TGP diminuem com a idade em homens e mulheres, independentemente dos componentes da síndrome metabólica, biomarcadores de sinalização de adiposidade e outros testes de função hepática” (DONG; BETTENCOURT; BARRETT-CONNOR; LOOMBA, 2010).

Dong *et al.* (2010) e Viseu (2017) afirmaram que diferentes possibilidades podem estar envolvidas com a diminuição do ALT/TGP e a mais plausível proposta por Dong *et al.* (2010)

é explicada pela redução da massa ou função do fígado normal (DONG; BETTENCOURT; BARRETT-CONNOR; LOOMBA, 2010; VISEU, 2017). Inclusive alguns autores consideram que a ALT/TGP pode ser um novo biomarcador do envelhecimento, já que poderia identificar redução da função hepática, mas os mecanismos fisiopatológicos precisam de maior esclarecimento (DONG; BETTENCOURT; BARRETT-CONNOR; LOOMBA, 2010).

6.1.2 Aspartato Aminotransferase - AST/TGO

A Aspartato Aminotransferase - AST/TGO é uma enzima transaminase que é encontrada principalmente no fígado, no coração, na musculatura esquelética e nos rins. Com base no levantamento bibliográfico realizado e artigos incluídos nesta pesquisa, não foi possível determinar o mecanismo fisiopatológico para esclarecer em profundidade o resultado encontrado.

Fernandes (2016) considerou que é possível observar tendência para ligeiro aumento da AST/TGO no envelhecimento (FERNANDES, 2016), o que vai de encontro com os resultados deste estudo. Foi possível perceber a diferença estatisticamente significativa entre os sexos, e que os níveis séricos desta aminotrasferase nos pacientes com mais de 75 anos está mais elevada nos homens em relação às mulheres na mesma faixa etária. Isto pode ser explicado devido às diferenças fisiológica entre sexos (níveis hormonais, metabolismo orgânico e à composição corporal).

6.1.3 Gama Glutamiltransferase - GGT

A Gama glutamiltransferase (GGT) está presente nas membranas celulares em todo o organismo, encontrada, em maior quantidade no fígado, nos rins e nas células pancreáticas (VISEU, 2017). Já está consolidado na literatura que com o envelhecimento há um decréscimo nos níveis séricos de GGT (BARREIRO, 2021). Dong *et al.* (2010) observaram em seu estudo com 2.364 pacientes (30-93 anos) que o GGT diminuiu com o avançar da idade (DONG; BETTENCOURT; BARRETT-CONNOR; LOOMBA, 2010).

O resultado do presente estudo está em consonância com o descrito na literatura. Observa-se que há diferença estatística significativa quando comparada a concentração do biomarcador tanto entre os sexos, quanto entre as faixas etárias.

6.1.4 Bilirrubina Total e Frações

A solicitação de análise laboratorial das bilirrubinas é um tanto comum dentro dos laboratórios clínicos. O seu uso é especialmente importante para avaliação da função hepática e provém dos eritrócitos senescentes (biossíntese e degradação do Grupo Heme). Os níveis de bilirrubina podem diminuir com a idade devido à redução na massa muscular e nas concentrações de hemoglobina (FERNANDES, 2016; TAJIRI; SHIMIZU, 2013; VISEU, 2017).

No presente trabalho, observou-se que há diferença estatisticamente significativa quando comparado o nível sérico de bilirrubinas tanto entre os sexos, quanto entre as faixas etárias. Foi possível perceber que as concentrações de bilirrubinas nos homens são maiores quando comparada com as mulheres e com o avançar da idade o nível sérico é maior do que na pessoa idosa mais jovens.

Dong *et al.* (2010) observaram que a bilirrubina aumentou com o avançar da idade (DONG; BETTENCOURT; BARRETT-CONNOR; LOOMBA, 2010). Fernandes (2016) afirmou que o aumento pode estar relacionado à presença de bilirrubina circulante associado à redução da função hepática na pessoa idosa (FERNANDES, 2016).

A bilirrubina tende a diminuir, devido à perda de massa muscular e da diminuição da concentração de hemoglobina (VISEU, 2017). Tanto a albumina quanto a bilirrubina fornecem informações sobre o estado funcional do fígado e são consideradas verdadeiros testes de função hepática, mas devido à complexidade deste biomarcador podem não refletir apenas situações relacionadas ao fígado (DONG; BETTENCOURT; BARRETT-CONNOR; LOOMBA, 2010).

6.1.5 Proteínas Totais e Frações

A proteína sérica refere-se à soma da concentração das proteínas circulantes: Albumina e Globulina. Sabe-se que a avaliação dos níveis séricos de albumina é importante para analisar o estado nutricional do paciente e ao melhor desfecho clínico, quando há uma hospitalização, por exemplo, como descrito por Carvalho *et al.* (2018), Brock *et al.* (2016) e outros autores (BROCK; BETTINELLI; DOBNER; STOBBE *et al.*, 2016; CARVALHO; VALLE; JACINTO; MAYORAL *et al.*, 2018).

De acordo com Kubota et al. (2012), é esperado diminuição do nível sérico de albumina no envelhecimento, mas é percebido que há manutenção das concentrações deste biomarcador em pessoas idosas consideradas saudáveis. Estes autores, fizeram um estudo para determinar o intervalo de referência da albumina com amostra de 1.561 pessoas idosas saudáveis (>65 anos) e a faixa de normalidade estabelecida foi de 3,6-4,8 g/dL, muito próxima dos resultados encontrados na presente pesquisa (KUBOTA; KADOMURA; OHTA; KOYAMA *et al.*, 2012).

Os resultados deste estudo também vão de encontro com o que foi descrito por Cabrerizo et al. (2015), Vászárhelyi; Debreczeni (2017), Brock *et al.* (2016) e Barreiro (2021), que demonstraram que existe uma redução progressiva na concentração de albumina sérica, sendo mais acentuada nos homens. Simultaneamente com o envelhecimento, diminuem os níveis de proteínas totais. Isso se deve em parte ao comprometimento das funções hepáticas e à dieta inadequada. Já está consolidado na literatura que o envelhecimento pode levar a um decréscimo nos níveis séricos de Albumina, sabe-se também que nos pacientes geriátricos a hipoalbuminemia pode ser fisiológica, reduzindo até 20% sua concentração em indivíduos com mais de 70 anos (BARREIRO, 2021; BROCK; BETTINELLI; DOBNER; STOBBE *et al.*, 2016; CABRERIZO; CUADRAS; GOMEZ-BUSTO; ARTAZA-ARTABE *et al.*, 2015; VASARHELYI; DEBRECZENI, 2017).

Vászárhelyi; Debreczeni (2017) ainda afirmou que há indícios de associação entre os baixos níveis séricos de albumina e níveis baixos de cálcio ou hormônio, já que a albumina é a principal proteína transportadora no sangue (VASARHELYI; DEBRECZENI, 2017).

6.2 BIOMARCADORES DA FUNÇÃO RENAL

Os rins são os órgãos responsáveis, principalmente, pela manutenção do equilíbrio ácido-base, volume de água, regulação da composição sanguínea e remoção dos resíduos dos produtos do metabolismo. Com o avançar da idade é esperado que as alterações anátomo-fisiológicas decorrentes do envelhecimento, leve à perda de massa tubular e glomerular, redução do fluxo sanguíneo renal e consequentemente diminuição da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e outros marcadores da função renal (BARREIRO, 2021; FERNANDES, 2016; VISEU, 2017).

A avaliação da função renal pode ser realizada por meio da dosagem sérica de diferentes biomarcadores laboratoriais. Os principais são: Ácido úrico, Creatinina e Ureia. Estes, denominados compostos nitrogenados não proteicos, resultam do catabolismo de ácidos nucleicos, creatina e proteínas (BARREIRO, 2021).

No presente estudo foram incluídos os resultados de Ácido úrico e Creatinina que, comumente, são solicitados dentro do Protocolo de Avaliação Multidimensional do Idoso no Centro Mais Vida. Por se tratar de um atendimento individualizado, a equipe faz as solicitações de exames complementares, quando necessário e a Ureia não foi incluída para a grande maioria dos indivíduos de referência (população estudada).

Entender as alterações nos rins induzidas pelo envelhecimento pode ajudar a prevenir as patologias renais. Sabe-se que o processo de envelhecimento resulta em mudanças notáveis nos rins. Essas alterações podem ser anatômicas e funcionais e têm sido consideradas como fator de risco para aumento da predisposição das pessoas idosas a desenvolverem uma insuficiência renal aguda ou crônica (BOLIGNANO; MATTACE-RASO; SIJBRANDS; ZOCCALI, 2014; ESPOSITO; DAL CANTON, 2010).

Barreiro (2021) descreveu que os níveis séricos de creatinina e ácido úrico apresentaram valores acima dos intervalos de referência, tanto em homens, quanto nas mulheres, mas notoriamente, vários estudos demonstraram que existe maior prevalência do aumento das concentrações séricas dos biomarcadores da função renal no sexo masculino (BARREIRO, 2021).

6.2.1 Ácido Úrico

Vásárhelyi; Debreczeni (2017), Barreiro (2021) concordam com outros autores e afirmaram que há uma tendência para o aumento das concentrações de ácido úrico no envelhecimento (BARREIRO, 2021; FERNANDES, 2016; VASARHELYI; DEBRECZENI, 2017).

No presente estudo, obteve-se resultado da concentração de ácido úrico mais elevada nos homens em relação às mulheres, mas não houve diferença quando comparado a faixa etária, ou seja, as pessoas idosas com mais de 75 anos, apresentaram resultado semelhante às pessoas idosas mais jovens. Demonstra que há indícios de aumento da ácido úrico no processo de envelhecimento, mas há manutenção destes níveis com o avançar da idade.

Quando comparado o intervalo de referência do ácido úrico nas pessoas idosas com o IR determinado para a população adulta, observa-se que há aumento considerável dos limites inferior e superior em ambos os sexos, reforçando a necessidade de estabelecer IR específicos para avaliação laboratorial em geriatria.

6.2.2 Creatinina

Musso *et al.* (2009) estudaram nove pacientes, dentre eles quatro pessoas idosas (65 a 73 anos) e constataram que a depuração da creatinina nas pessoas idosas foi significativamente menor do que nos jovens. Concluíram que "parece haver uma reabsorção líquida de creatinina nos túbulos renais de pessoas idosas saudáveis" (MUSSO; MICHELÁNGELO; VILAS; REYNALDI *et al.*, 2009).

Constata-se que houve diferenças estatisticamente significativas entre sexo e faixas etárias. Quando comparado entre sexos, percebe-se que a concentração de creatinina é mais elevada nos homens em relação às mulheres. Há observação de elevação da concentração de creatinina nas pessoas idosas com mais de 75 anos, independente do sexo, quando comparado com o grupo de 60-74 anos. Infere-se que há aumento da creatinina com o processo de envelhecimento.

A insuficiência renal aguda secundária à desidratação em pessoas idosas geralmente apresenta um padrão sérico diferente, que consiste em uma elevação não apenas do nível sérico de ureia, mas também da creatinina e ambos os valores alterados também se normalizam com a reidratação (MUSSO; MICHELÁNGELO; VILAS; REYNALDI *et al.*, 2009).

Vásárhelyi; Debreczeni (2017) defendem que para estimar a função renal na pessoa idosa é preferível utilizar o cálculo da Taxa de Filtração Glomerular. Afirmaram ainda que, apesar da redução em até 45% do número de néfrons funcionais no envelhecimento, os níveis de creatinina raramente mudam (VASARHELYI; DEBRECZENI, 2017). Carlsson; Lind; Larsson (2010) fizeram estudo envolvendo pessoas idosas suíças com 70 anos e encontraram níveis séricos de creatinina mais baixos do que o estudo *Nordic Reference Interval Project – NORIP* realizado por Rustad *et al.* (2004). A explicação indicada pelos autores relaciona-se à melhor função renal dos pacientes incluídos na coorte e menor massa muscular (CARLSSON; LIND; LARSSON, 2010; RUSTAD; FELDING; FRANZSON; KAIRISTO *et al.*, 2004).

Todavia esta redução dos níveis séricos de creatinina discorda do que foi descrito nos trabalhos de Millán-Calenti *et al.* (2012), Szwarcwald *et al.* (2019) e com os resultados encontrados no presente estudo (MILLAN-CALENTI; SANCHEZ; LORENZO-LOPEZ; MASEDA, 2012; SZWARCWALD; MALTA; PEREIRA; FIGUEIREDO *et al.*, 2019).

Szwarcwald *et al.* (2019) afirmaram que, quando comparado entre sexos, os valores de creatinina foram mais elevados nas pessoas idosas do sexo masculino. Os intervalos de referência para as pessoas idosas podem diferir das pessoas mais jovens em função do processo de envelhecimento, da presença de doenças subclínicas e comorbidades comuns nas pessoas idosas (SZWARCWALD; MALTA; PEREIRA; FIGUEIREDO *et al.*, 2019).

O estudo publicado por Szwarcwald *et al.* (2019) encontrou resultado de creatinina levemente elevado nos homens quando comparado com as mulheres dentro da população brasileira, concordando com Adeli *et al.* (2015) que realizou o estudo no Canadá (ADELI; HIGGINS; NIEUWESTEEG; RAIZMAN *et al.*, 2015; ROSENFELD; MALTA; SZWARCWALD; BACAL *et al.*, 2019; SZWARCWALD; MALTA; PEREIRA; FIGUEIREDO *et al.*, 2019).

No presente estudo, obteve-se resultado da concentração de creatinina mais elevada nos homens em relação às mulheres e elevação da concentração de creatinina nas pessoas idosas com mais de 75 anos, demonstrando que há indícios de aumento da creatinina no processo de envelhecimento. Quando comparado o intervalo de referência da creatinina em pessoas idosas com o IR determinado para a população adulta, observa-se que há aumento considerável dos limites inferior e superior em ambos os sexos.

Como há controvérsias na literatura científica estudada e sugestão de outras formas para realizar a avaliação da função renal, torna-se necessário a aprofundar a busca de outros estudos para elucidar os mecanismos fisiopatológicos e comparar também os níveis séricos da creatinina, considerando características importantes como raça/cor, etnia e condição da função renal.

6.3 BIOMARCADORES DO PERFIL GLICÊMICO E LIPÍDICO

Com o avançar da idade é possível perceber diversas alterações no organismo da pessoa idosa, dentre elas, pode-se destacar as situações relacionadas ao metabolismo da glicose e dos lipídeos.

Oliveira *et al.* (2020) afirmaram que “o envelhecimento é um importante fator de deterioração metabólica” e, juntamente com outras condições de saúde (dislipidemia, sedentarismo, sexo, obesidade, diabetes, hipertensão e outras doenças crônicas não transmissíveis) favorecem o desenvolvimento da síndrome metabólica, que são alterações metabólicas complexas, com alta prevalência mundial, chegando a alcançar mais de 40% nos indivíduos com idade ≥ 60 anos no Brasil (OLIVEIRA; SANTOS; MACHADO; MALTA *et al.*, 2020).

Os biomarcadores do perfil glicêmico e lipídico são especialmente importantes pois ajudam a no diagnóstico, monitoramento e tomada de decisão. Neste estudo foram incluídos os resultados de glicose e hemoglobina glicada na avaliação do perfil glicêmico e Colesterol Total, Colesterol HDL, Colesterol LDL e Triglicérides na avaliação do perfil lipídico.

6.3.1 Glicose

A homeostase da glicose tende ao desequilíbrio com o envelhecimento. Já está descrito na literatura que os níveis de glicose plasmática em jejum aumentam em aproximadamente 0,99 mg/dL a cada dez anos (VAN DEN BELD; KAUFMAN; ZILLIKENS; LAMBERTS *et al.*, 2018).

Vásárhelyi; Debreczeni (2017) afirmaram que “o intervalo de referência da glicemia de jejum é mais amplo nas pessoas idosas (70,3-120,7 mg/dL)”. Frequentemente os níveis séricos de insulina também aumentam, o que indica resistência à insulina; responsável pela intolerância à glicose observada em até 25% dos pacientes acima de 75 anos (VASARHELYI; DEBRECZENI, 2017).

Rustad *et al.* (2004) sugeriram, que o intervalo de referência para as pessoas idosas deve ser entre 75,7-113,5 mg/dL (RUSTAD; FELDING; FRANZSON; KAIRISTO *et al.*, 2004).

Ryden; Lind; Larsson (2012) determinaram o intervalo de referência para pessoas idosas de ambos os sexos com 75 anos é 68,4-118,9 mg/dL (RYDEN; LIND; LARSSON, 2012).

Os resultados do presente estudo vão de encontro com o que está descrito na literatura científica. Não foi encontrada diferença significativa entre sexos e / ou faixa etária, porém observa-se que

há um aumento progressivo dos níveis plasmáticos de glicose na pessoa idosa, consequentemente, gerando um intervalo de referência maior.

Mesmo sabendo que a referência do nível de glicose “normal” e os critérios para definição do Diabetes utilizados na prática assistencial serem consenso publicado pela Sociedade Brasileira de Diabetes, optou-se por seguir com a determinação do IR deste biomarcador exatamente para analisar o perfil do resultado na amostra criteriosamente selecionada e provocar novas reflexões acerca da necessidade de expandir o olhar para a pessoa idosa no que tange o monitoramento da glicose.

Van den Beld *et al.* (2018), afirmaram que o teste mais indicado para triagem do diabetes é o teste de concentração de hemoglobina glicada (HbA1c), devido à facilidade de teste (jejum não é necessário) e pode detectar 14,5% dos casos não diagnosticado (VAN DEN BELD; KAUFMAN; ZILLIKENS; LAMBERTS *et al.*, 2018).

6.3.2 Hemoglobina glicada

Os resultados do presente estudo vão de encontro com o que está descrito na literatura científica (nacional e internacional). Percebe-se que há diferença estatística significativa ($p < 0,0001$) entre os sexos. Ao confrontar os resultados dos pacientes em subgrupos etários por sexo, observa-se diferença estatisticamente significativa entre homens e mulheres. A concentração de hemoglobina glicada nas mulheres está mais elevada em relação à concentração nos homens da mesma faixa etária.

O estudo publicado por Szwarcwald *et al.* (2019) encontrou resultado de hemoglobina glicada elevado nas mulheres quando comparado com os homens dentro da população brasileira. Estimou o intervalo de referência do colesterol total na pessoa idosa (>60 anos): Homens: 4,6-6,5 %A1c mg/dL / Mulheres: 4,7-6,5 %A1c, concordando com (ADELI; HIGGINS; NIEUWESTEEG; RAIZMAN *et al.*, 2015; ROSENFELD; MALTA; SZWARCWALD; BACAL *et al.*, 2019; SZWARCWALD; MALTA; PEREIRA; FIGUEIREDO *et al.*, 2019).

Adeli *et al.* (2015) explica que as “diferenças de sexo também foram evidentes dentro de partições de idade específicas, com concentrações mais baixas em mulheres, provavelmente refletindo diferenças nas demandas energéticas e na função das células β pancreáticas”.

6.3.3 Colesterol Total e Frações

Mesmo sabendo que há critérios para estimar o risco cardiovascular utilizados na prática assistencial descritos na Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose publicada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, optou-se por seguir com a determinação do IR deste biomarcador exatamente para analisar o perfil do resultado na amostra criteriosamente selecionada e provocar novas reflexões acerca da necessidade de expandir o olhar para a pessoa idosa no que tange o monitoramento do perfil lipídico, já que, os valores referenciais e de alvo terapêutico do perfil lipídico foram estabelecidos considerando adultos com mais de 20 anos.

É importante ratificar que as lipoproteínas podem sofrer alterações ao longo do tempo, caracterizadas como variação biológica intraindividual. Kubota et al. (2012) fizeram um estudo com 1.561 pessoas idosas saudáveis (>65 anos) e constataram que “os níveis de colesterol foram todos mais altos em pacientes idosos”. Observaram ainda que “o colesterol aumentou linearmente com o avanço da idade, porém diminuiu gradativamente nos idosos mais velhos” (KUBOTA; KADOMURA; OHTA; KOYAMA *et al.*, 2012).

Vásárhelyi; Debreczeni (2017) afirmaram que “os níveis de colesterol total aumentam até 38,6 mg/dL aos 60 anos de idade e em indivíduos muito idosos, o nível deste biomarcador diminui” (VASARHELYI; DEBRECZENI, 2017).

Rustad et al. (2004) sugeriram, que o intervalo de referência para colesterol total nas pessoas idosas deve ser entre 112-235,8 mg/dL (RUSTAD; FELDING; FRANZSON; KAIRISTO *et al.*, 2004).

Kubota et al. (2012) estabeleceram que o intervalo de referência para colesterol total é 135-240 mg/dL. Este resultado é semelhante nas pessoas idosas com idade mais avançada e nas mais jovens (KUBOTA; KADOMURA; OHTA; KOYAMA *et al.*, 2012).

Adeli et al. (2015) realizaram o estudo com população canadense e estimou o intervalo de referência para colesterol em indivíduos de referência com idade entre 50-79 deve ser 139-274 mg/dL. E explicaram que o aumento do HDL nas mulheres é reforçado pelo “o papel do estrogênio na modulação do HDL, um mecanismo que explica, em parte, a proteção contra

doenças cardiovasculares em mulheres na pré-menopausa” (ADELI; HIGGINS; NIEUWESTEEG; RAIZMAN *et al.*, 2015).

Os resultados do presente estudo vão de encontro com o que está descrito na literatura científica (nacional e internacional). Foi detectada diferenças estatisticamente significantes quando comparado os resultados de Colesterol Total entre os sexos. Observa-se que há um aumento progressivo dos níveis plasmáticos de colesterol total na pessoa idosa, gerando, portanto, um intervalo de referência maior.

O estudo publicado por Szwarcwald *et al.* (2019) encontrou resultado de colesterol total elevado nas mulheres quando comparado com os homens dentro da população brasileira. Estimou o intervalo de referência do colesterol total nas pessoas idosas (>60 anos): Homens: 131,2-246,8 mg/dL / Mulheres: 142,5-262,3 mg/dL, concordando com Adeli *et al.* (2015) que realizou o estudo no Canadá (ADELI; HIGGINS; NIEUWESTEEG; RAIZMAN *et al.*, 2015; ROSENFELD; MALTA; SZWARCOWALD; BACAL *et al.*, 2019; SZWARCOWALD; MALTA; PEREIRA; FIGUEIREDO *et al.*, 2019).

Como critério para estimar a síndrome metabólica, Oliveira *et al.* (2020) utilizaram como referência do parâmetro colesterol ≥ 200 mg/dL. Considerando que o aumento dos níveis de colesterol é esperado no envelhecimento, é possível que haja um aumento no diagnóstico de síndrome metabólica induzido pelo intervalo de referência para a pessoa idosa desajustada às condições da fisiologia do envelhecimento. É sabido que para fechamento de um diagnóstico complexo utiliza-se outros elementos, mas o nível sérico de lipídeos é considerado (OLIVEIRA; SANTOS; MACHADO; MALTA *et al.*, 2020).

6.3.4 Triglicérides

Os resultados do presente estudo vão de encontro com o que está descrito na literatura científica. Percebe-se que há diferença estatística significativa entre os sexos, há ausência de diferença estatística quando comparado todos os pacientes no subgrupo etário, entretanto, ao confrontar os resultados dos pacientes em subgrupos etários por sexo, observa-se diferença estatisticamente significativa entre homens e mulheres. A concentração de Triglicérides nas mulheres está mais elevada em relação à concentração nos homens da mesma faixa etária.

Vásárhelyi; Debreczeni (2017) afirmaram que os níveis de triglicerídeos aumentam entre 30-50% em ambos os sexos, respectivamente, entre 30-80 anos de idade (VASARHELYI; DEBRECZENI, 2017).

Adeli *et al.* (2015) realizaram o estudo com população canadense e estimou o intervalo de referência para colesterol em indivíduos de referência com idade entre 30-79 deve ser 44-301 mg/dL (ADELI; HIGGINS; NIEUWESTEEG; RAIZMAN *et al.*, 2015).

Ryden; Lind; Larsson (2012) encontraram diferença entre os sexos e determinaram o seguinte intervalo de referência para triglicérides nas pessoas idosas: Homens: 55,7-258,4 mg/dL / Mulheres: 52,2-281,4 mg/dL (RYDEN; LIND; LARSSON, 2012).

Rustad *et al.* (2004) sugeriram, que o intervalo de referência para triglicérides nas pessoas idosas deve ser entre 39,8-230,1 mg/dL. Por outro lado, Millán-Calenti *et al.* (2004) estabeleceram o IR entre 26,5-203,5 mg/dL para este mesmo biomarcador (MILLAN-CALENTI; SANCHEZ; LORENZO-LOPEZ; MASEDA, 2012; RUSTAD; FELDING; FRANZSON; KAIRISTO *et al.*, 2004).

6.4 ELETRÓLITOS DE IMPORTÂNCIA CLÍNICA

A manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico é essencial para o funcionamento do organismo e envelhecimento saudável. Kalra *et al.* (2023) afirmaram que “nos idosos, o aumento da morbimortalidade está frequentemente associado aos distúrbios de fluidos e dos diferentes eletrólitos” que podem ser proveniente das alterações fisiológicas e/ou patológicas relacionadas com o avançar da idade (KALRA; KAPOOR; JACOB; AGARWAL *et al.*, 2023; PULCHINELLI JUNIOR; CURY JR; GIMENES, 2012).

O desequilíbrio hidroeletrolítico possui origem multifatorial e complexa. Muitas vezes relacionados à: (a) desidratação; (b) problemas renais; (c) desequilíbrios ácido-base; (d) alterações neurológicas, cardíacas e/ou musculares. A manutenção de um nível ideal de hidratação e dos níveis séricos dos eletrólitos auxilia na eficácia da terapia nas pessoas idosas, portanto a avaliação laboratorial dos eletrólitos de importância clínica pode possibilitar intervenções precoces, como correções na dieta, ajustes medicamentosos, reposição de fluidos e eletrólitos, prevenindo situações de emergência, complicações clínicas, hospitalizações desnecessárias e melhorando a qualidade de vida das pessoas idosas (BRUNO; COLLIER; HOLYDAY; LAMBERT, 2021; KALRA; KAPOOR; JACOB; AGARWAL *et al.*, 2023; MOLASCHI; PONZETTO; MASSAIA; VILLA *et al.*, 1997; SHEEHY; PERRY; CROMWELL, 1999).

A dosagem de eletrólitos (sódio, potássio, cálcio, cloretos, magnésio e fósforo) fornece informações importantes acerca do balanço hidroeletrolítico e tem capacidade de identificar distúrbios que podem afetar o funcionamento adequado de órgãos e sistemas. Torna-se, portanto, uma ferramenta essencial para a assistência integral ao paciente geriátrico (BRUNO; COLLIER; HOLYDAY; LAMBERT, 2021; MOLASCHI; PONZETTO; MASSAIA; VILLA *et al.*, 1997).

Neste estudo foram incluídos os seguintes eletrólitos: sódio, potássio, cálcio e cloretos que, comumente, são solicitados dentro do Protocolo de Avaliação Multidimensional do Idoso no Centro Mais Vida. Por se tratar de um atendimento individualizado, a equipe faz as solicitações de exames complementares, quando necessário.

6.4.1 Sódio

Observa-se diferença estatística quando comparado entre sexos, mas ausência de diferença estatística significativa entre os as faixas etárias, nos resultados do presente estudo. Percebe-se que a concentração de Sódio é ligeiramente mais elevada nos homens, quando comparado às mulheres, porém estatisticamente não é significativo quando subdivide-se em grupos etários, independente do sexo.

Carlsson; Lind; Larsson (2010) propuseram o IR para sódio, particionando por sexo e determinou que em homens a faixa de normalidade é 136-156 mmol/L e em mulheres é 137-158 mmol/L) (CARLSSON; LIND; LARSSON, 2010).

Rustad *et al.* (2004) e Adeli *et al.* (2015) determinaram o mesmo IR para ambos os sexos 137-145 mmol/L e 136-143 mmol/L, respectivamente (ADELI; HIGGINS; NIEUWESTEEG; RAIZMAN *et al.*, 2015; RUSTAD; FELDING; FRANZSON; KAIRISTO *et al.*, 2004).

Percebe-se que a literatura fornece uma discrepância nos intervalos de referência para o sódio, que pode ser por causa da diferença intra e interindividual dos pacientes que foram incluídos nos estudos. Nesta pesquisa, observou-se que o limite superior do IR na pessoa idosa para o Sódio é mais alto quando comparado com o IR determinado a partir da população adulta, como encontrado por Carlsson; Lind; Larsson (2010) (CARLSSON; LIND; LARSSON, 2010).

6.4.2 Potássio

A partir da análise dos resultados do IR para o Potássio determinados neste estudo, percebe-se que há diferença estatística significativa entre os sexos. O nível sérico de Potássio nos homens está mais elevado em relação à concentração nas mulheres da mesma faixa etária. Tanto o limite inferior quanto o superior do IR na pessoa idosa para o Potássio é mais alto quando comparado com o IR determinado a partir da população adulta.

Adeli *et al.* (2015) realizaram estudo com canadenses com idade entre 6 a 79 anos e determinaram que o IR para o Potássio em homens e mulheres seria de 3,8-4,9 mmol/L (ADELI; HIGGINS; NIEUWESTEEG; RAIZMAN *et al.*, 2015). Já Rustad *et al.* (2004)

estabeleceram que a faixa de normalidade em ambos os sexos para Potássio é 3,6-4,6 mmol/L) (RUSTAD; FELDING; FRANZSON; KAIRISTO *et al.*, 2004).

Carlsson; Lind; Larsson (2010) particionaram o IR de Potássio por sexo, ficando Homens: 3,2-4,5 mmol/L e Mulheres: 3,3-4,5 mmol/L (CARLSSON; LIND; LARSSON, 2010).

6.4.3 Cálcio Total

Observa-se ausência de diferença estatística significativa quando comparado os resultados de Cálcio Total entre os sexos e entre as faixas etárias. O IR da pessoa idosa é levemente mais alto quando comparado com o IR determinado a partir da população adulta.

Adeli *et al.* (2015) realizaram estudo de IR com população canadense com idade entre 40 e 79 anos e propuseram que, para o Cálcio Total, a faixa de referência seria, para ambos os sexos entre 9,0-10,2 mg/dL (ADELI; HIGGINS; NIEUWESTEEG; RAIZMAN *et al.*, 2015).

6.4.4 Cloretos

Observa-se ausência de diferença estatística significativa entre os sexos e faixas etárias. Percebe-se que a concentração de Cloretos está mais baixa nas mulheres, especialmente com mais de 75 anos. Foi detectada diferença significativa quando comparado os resultados da concentração média de Cloretos entre homens e mulheres agrupados com idade entre 60-74 anos.

Adeli *et al.* (2015) realizaram estudo de IR com população canadense com idade entre 30 a 79 anos e propuseram que, para Cloretos, a faixa de referência seria, para ambos os sexos entre 102-108 mmol/L) (ADELI; HIGGINS; NIEUWESTEEG; RAIZMAN *et al.*, 2015).

6.5 DEMAIS BIOMARCADORES

6.5.1 Ácido fólico

Foi detectada diferenças estatisticamente significantes quando comparado os resultados de Ácido fólico entre os sexos e entre as faixas etárias. Observado também que há diferença estatística significativa entre os subgrupos etários de pacientes masculinos e ausência de diferença quando comparado os subgrupos etários de pacientes femininos, pois a concentração do biomarcador nas mulheres apresenta resultado mais elevado em relação aos homens, e na faixa etária com mais de 75 anos, apresentou diferença estatisticamente significativa.

Solé-Enrech *et al.* (2019) empregaram técnicas estatísticas já descritas na literatura e diretrizes internacionais para estabelecer, de forma direta, os intervalos de referência em uma população saudável, sugerindo, para adultos com idade ≥ 45 anos o IR para Ácido Fólico, em ambos os sexos entre 3,89-26,8 ng/mL (SOLE-ENRECH; SAN-JOSE; ALISTE-FERNANDEZ; CANO-CORRES *et al.*, 2019).

Os resultados do presente estudo vão de encontro com o que está descrito na literatura científica internacional, onde é esperado a redução dos níveis séricos de ácido fólico no envelhecimento. O IR de Ácido Fólico para a pessoa idosa é levemente mais baixo quando comparado com o IR determinado a partir da população adulta.

6.5.2 Vitamina B12

Os resultados do presente estudo vão de encontro com o que está descrito na literatura científica internacional. A diferença estatística significativa entre os sexos é esperada pois a concentração de Vitamina B12 nas mulheres é mais elevada em relação à concentração nos homens da mesma faixa etária e o IR de Vitamina B12 para a pessoa idosa é mais baixo quando comparado com o IR determinado a partir da população adulta.

Vásárhelyi; Debreczeni (2017) afirmaram que a Vitamina B12 diminui com o envelhecimento, pois, frequentemente há comprometimento da absorção intestinal de ferro e vitamina B12 na pessoa idosa, o que pode levar à diminuição da hemoglobina, da síntese de eritrócitos além de ser comum perda de sangue oculto nas fezes e uma tendência aumentada para hemólise (VASARHELYI; DEBRECZENI, 2017).

Sobczyńska-Malefora *et al.* (2023) relataram ainda que além da diferença etária é importante considerar as discrepâncias étnicas pois as concentrações de Vitamina B12 são significativamente mais altas em pacientes negros ratificando ainda que o estabelecimento de IR específicos para idade, por exemplo, oferece a oportunidade de proteger contra a subnotificação de estados de deficiência de B12 e supernotificação de concentrações elevadas de B12 nesses pacientes (AGATA SOBCZYŃSKA-MALEFORA AND ALEXANDER KATAYEV AND DAVID STEED AND JESSICA O'LOGBON AND MARTIN CROOK AND DOMINIC, 2023).

Menegardo *et al.* (2020) realizaram estudo transversal com pessoas idosas (≥ 60 anos) residentes em uma Instituição Geriátrica Filantrópica de Longa Permanência e concluíram que a deficiência de vitamina B12 estava presente em 21,5% e valores limítrofes em 32,3% da amostra incluída (MENEGARDO; FRIGGI; SANTOS; DEVENS *et al.*, 2020).

Solé-Enrech *et al.* (2019) empregaram técnicas estatísticas já descritas na literatura e diretrizes internacionais para estabelecer, de forma direta, os intervalos de referência em uma população saudável, determinando, para adultos, o IR para Vitamina B12, em ambos os sexos entre 150-695 pg/mL (SOLE-ENRECH; SAN-JOSE; ALISTE-FERNANDEZ; CANO-CORRES *et al.*, 2019).

6.5.3 Hormônio Estimulante da Tireóide - TSH

Van den Beld *et al.* (2018), afirmaram que “o processo de envelhecimento modula a concentração de hormônios tireoidianos e que são altamente variáveis entre os indivíduos”. Sabe-se que a atividade geral do eixo dos hormônios tireoidianos parece diminuir com a idade, e esse declínio na atividade é refletido por um aumento no TSH e uma diminuição nas concentrações de outros biomarcadores da função tireoidiana (VAN DEN BELD; KAUFMAN; ZILLIKENS; LAMBERTS *et al.*, 2018).

Fatourechi (2001) afirmaram que o hipotireoidismo subclínico, definido como TSH sérico levemente elevado e níveis normais de tiroxina sérica, é a disfunção tireoidiana mais comum, porém não conseguimos em nosso estudo avaliar a possibilidade já que os resultados de T4 não estavam disponíveis por não terem sido solicitados (FATOURECHI, 2001).

O declínio da produção hormonal é uma das causas do envelhecimento e ocorre pela diminuição da mensagem que o sistema nervoso central envia às glândulas, bem como pelo próprio envelhecimento glandular. O aumento do TSH dentro do intervalo de referência normal durante o envelhecimento é uma questão clínica controversa, pois diferentes fatores pode influenciar (VAN DEN BELD; KAUFMAN; ZILLIKENS; LAMBERTS *et al.*, 2018).

Danchen *et al.* (2019) encontraram no seu estudo de intervalos de referência em população chinesa com mais de 65 anos que a mediana do TSH foi significativamente maior nas mulheres do que nos homens. O IR estabelecido foi particionado por sexo, sendo 0,530–5,240 mIU/L para os homens e 0,335–5,730 mIU/L para as mulheres (AL., 2019).

Vásárhelyi; Debreczeni (2017) afirmaram que o intervalo de referência do TSH é comparável ao da idade mais jovem, porém não foi o observado no presente estudo que encontrou resultado de limite inferior menor e limite superior maior quando comparado ao IR do adulto. Deve-se lembrar que os medicamentos usados comumente pelas pessoas idosas podem influenciar os níveis de hormônio tireoidiano (por exemplo, os hormônios glicocorticóides suprimem o TSH, enquanto o lítio inibe a secreção de tiroxina) (VASARHELYI; DEBRECZENI, 2017).

Não foram detectadas diferenças estatisticamente significantes quando comparado os resultados de Hormônio Estimulante da Tireóide entre os sexos e entre as faixas etárias.

O limite inferior do IR do TSH para a pessoa idosa é levemente mais baixo, já o limite superior é mais alto quando comparado com o IR determinado a partir da população adulta.

Millán-Calenti *et al.* (2012) propuseram que o IR para o TSH seja entre 0,26–5,84 mIU/L, concordando com o calculado nesta pesquisa (MILLAN-CALENTI; SANCHEZ; LORENZO-LOPEZ; MASEDA, 2012).

6.6 ABORDAGEM PELO MÉTODO INDIRETO

A utilização de algoritmos de mineração de dados é uma realidade que tem evoluído a partir do desenvolvimento tecnológico. Diretrizes internacionais já descrevem há alguns anos, porém o método direto ainda é o que muitos autores ainda sugerem para determinação dos intervalos de referência no laboratório clínico. Solé-Enrech *et al.* (2019) empregaram técnicas estatísticas já descritas na literatura e diretrizes internacionais para estabelecer, de forma direta, os intervalos de referência em uma população saudável (SOLE-ENRECH; SAN-JOSE; ALISTE-FERNANDEZ; CANO-CORRES *et al.*, 2019). Jones, *et al.* (2018) e Ozarda *et al.* (2021) demonstraram a aplicação prática do método indireto para determinação de intervalos de referência (JONES; HAECKEL; LOH; SIKARIS *et al.*, 2018; OZARDA; ICHIHARA; JONES; STREICHERT *et al.*, 2021).

A determinação de IR específicos é uma tarefa difícil, trabalhosa e onerosa para os laboratórios clínicos, por isto, na maioria das vezes são utilizados IR que foram definidos na instituição. Haeckel *et al.* (2023) descreveram as vantagens da aplicação do método indireto para determinação de intervalos de referência, pontuando também sobre os riscos de se estimar sem a seleção e estratificação adequada da amostra (HAECKEL; ADELI; JONES; SIKARIS *et al.*, 2023).

A partir da realização do cálculo do *Bias Ratio* (BR) é possível constatar se há indícios de que a diferença entre os intervalos de referências é clinicamente significativa (ou relevante do ponto de vista prático) quando os resultados do BR ficam acima de 0,375. Pode-se avaliar objetivamente e comparar os intervalos de referência estabelecidos por algoritmo de mineração de dados com os intervalos da referência comparativa interna, externa e entre as diferentes ferramentas.

Quando o BR foi determinado a partir da comparação dos IR nos diferentes e algoritmos de mineração de dados (considerando os resultados do limite inferior), há concordância de 75% entre as ferramentas. Já no limite superior esta concordância é de 58%. A concordância quando comparado com o IR em uso foi de 58%. Realizando benchmarking externo a partir de trabalhos disponíveis na literatura científica a concordância foi de 65%. Por último, foi realizada comparação entre a abordagem direta e indireta demonstrando 80% de concordância entre as metodologias.

Ammer *et al.* (2022) descreveram a importância da correta interpretação dos dados a partir de comparações entre ferramentas e *benchmarking*.

Todos os métodos indiretos modernos produzem resultados mais precisos com tamanho de amostra maior. Usar $n \geq 50.000$ pontos de dados leva a resultados superiores ao método direto para a maioria dos algoritmos modernos. Embora os métodos indiretos possam fornecer resultados robustos numa ampla variedade de ambientes, conjuntos de dados individuais desafiadores podem resultar em estimativas de IR com grandes desvios. Além disso, é importante enfatizar que a pontuação geral do *benchmark* representa uma avaliação de alto nível de um método indireto, e apenas a análise aprofundada, pode revelar uma descrição abrangente dos pontos fortes e pontos fracos de um algoritmo (AMMER; SCHUTZENMEISTER; PROKOSCH; ZIERK *et al.*, 2022).

Quando o BR foi determinado a partir da comparação dos IR nos diferentes e algoritmos de mineração de dados (considerando os resultados do limite inferior), há concordância de 53% entre as ferramentas. Já no limite superior esta concordância é de 32%. Quando Comparado com o IR em uso encontrou-se 50% de concordância. Realizando benchmarking externo a partir de trabalhos disponíveis na literatura científica a concordância foi de 61%. Por último, foi realizada comparação entre a abordagem direta e indireta demonstrando 56% de concordância entre as metodologias

Quando o BR foi determinado a partir da comparação dos IR nos diferentes e algoritmos de mineração de dados (considerando os resultados do limite inferior), há concordância de 100% entre as ferramentas. Já no limite superior esta concordância é de 40%. Quando Comparado com o IR em uso encontrou-se 58% de concordância. Realizando benchmarking externo a partir de trabalhos disponíveis na literatura científica a concordância foi de 61%. Por último, foi realizada comparação entre a abordagem direta e indireta demonstrando 70% de concordância entre as metodologias.

6.7 LIMITAÇÕES DA PESQUISA

O presente trabalho apresentou algumas limitações, a saber:

- Informações sobre medicamentos, cor/raça e etnia e outros interferentes analíticos que não foram descritas nos planos de cuidados o que limitou a avaliação profunda deste critério. Por outro lado, houve exame físico e aplicação de questionário objetivo sobre a condição de saúde dos indivíduos de referência além de incluir apenas pessoas idosas não-frágeis, o que poderia reduzir risco de *viés*.
- Ausência de resultados de outros biomarcadores que também são considerados na literatura e prática clínica para determinar relação entre eles, por exemplo: Ureia, Magnésio, Fósforo, T4 Livre, T3, dentre outros.
- Possíveis erros de cadastro no sistema de informática laboratorial e/ou falta de preenchimento de dados, fazendo com que o resultado de alguma análise fosse excluído do *dataset*.

7 CONCLUSÕES

Neste estudo foi determinado o intervalo de referência para 24 biomarcadores a partir da abordagem direta e 3 biomarcadores a partir de algoritmo de mineração de dados frequentemente utilizados na avaliação laboratorial da pessoa idosa. Acreditamos que os novos intervalos de referência possibilitarão uma prática clínica segura e mais adequada face às alterações da senilidade e senescência.

Ao comparar os intervalos de referência determinados para a pessoa idosa a partir da abordagem direta com o intervalo em uso que definido para adultos, foi possível observar que o intervalo de referência no idoso foi maior para os seguintes biomarcadores: Ácido úrico, Bilirrubina Direta, Bilirrubina Total, Cálcio total, Colesterol HDL, Colesterol LDL, Colesterol Total, Creatinina, Glicose, Hemoglobina glicada, Hormônio Estimulante da Tireóide, Potássio, Proteínas Totais, Sódio e Triglicérides. E menor para os seguintes biomarcadores: Ácido fólico, Alanina Aminotransferase, Albumina, Aspartato Aminotransferase, Bilirrubina Indireta, Vitamina B12, Gama glutamiltransferase.

Ao comparar os intervalos de referência determinados para a pessoa idosa a partir da abordagem direta com o método indireto usando diferentes ferramentas e algoritmos de mineração de dados, foi possível observar grande concordância entre os resultados, evidenciando que a abordagem metodológica é replicável e que o método indireto mostrou ser uma importante ferramenta para que os laboratórios atualizem o IR de forma sistemática.

Finalmente, ao comparar os resultados do presente estudo com dados bibliográficos dos últimos 10 anos, acreditamos que nossa casuística mostrou ser robusta e representativa, podendo os intervalos de referência obtidos serem extrapolados à população idosa brasileira.

8 PERSPECTIVAS

- Realizar estudo multicêntrico brasileiro em conjunto com redes laboratoriais com atuação em todo território nacional para estabelecer intervalos de referência nas diferentes faixas etárias, incluindo até os pacientes transgêneros.
- Estabelecer intervalos de referência para outros biomarcadores com algoritmos de mineração de dados e ampliação da abordagem indireta para outros biomarcadores laboratoriais que não foram incluídos neste estudo, como coagulação, hormônios e/ou exames imunológicos.
- Incluir o Cálculo da Taxa de Filtração Glomerular para estimar a função renal na pessoa idosa devido à redução da massa corporal, muitas vezes, fisiológica no envelhecimento.
- Realizar comparação dos intervalos de referência estabelecidos neste projeto com os determinados por outros algoritmos de mineração de dados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEBE, M.; MELKU, M.; ENAWGAW, B.; BIRHAN, W. *et al.* Reference intervals of routine clinical chemistry parameters among apparently healthy young adults in Amhara National Regional State, Ethiopia. **PLoS One**, 13, n. 8, p. e0201782, 2018.

ACHILA, O. O.; SEMERE, P.; ANDEMICHAE, D.; GHEREZGHIHER, H. *et al.* Biochemistry reference intervals for healthy elderly population in Asmara, Eritrea. **BMC Res Notes**, 10, n. 1, p. 748, Dec 19 2017.

ADELI, K.; HIGGINS, V.; NIEUWESTEEG, M.; RAIZMAN, J. E. *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**, 61, n. 8, p. 1049-1062, Aug 2015.

ADELI, K.; HIGGINS, V.; TRAJCEVSKI, K.; WHITE-AL HABEED, N. The Canadian laboratory initiative on pediatric reference intervals: A CALIPER white paper. **Crit Rev Clin Lab Sci**, 54, n. 6, p. 358-413, Sep 2017.

ADELI, K.; RAIZMAN, J. E.; CHEN, Y.; HIGGINS, V. *et al.* Complex biological profile of hematologic markers across pediatric, adult, and geriatric ages: establishment of robust pediatric and adult reference intervals on the basis of the Canadian Health Measures Survey. **Clin Chem**, 61, n. 8, p. 1075-1086, Aug 2015.

AGARAVATT, A.; KANSARA, G.; KHUBCHANDANI, A.; SANGHANI, H. *et al.* Verification of Reference Interval of Thyroid Hormones With Manual and Automated Indirect Approaches: Comparison of Hoffman, KOSMIC and refineR Methods. **Cureus**, 15, n. 5, p. e39066, May 2023.

AGATA SOBCZYŃSKA-MALEFORA AND ALEXANDER KATAYEV AND DAVID STEED AND JESSICA O'LOGBON AND MARTIN CROOK AND DOMINIC, J. H. Age- and ethnicity-related reference intervals for serum vitamin B12. **Clinical Biochemistry**, 111, p. 66-71, 2023.

AHMED, S.; ZIERK, J.; SIDDIQUI, I.; KHAN, A. H. Indirect determination of serum creatinine reference intervals in a Pakistani pediatric population using big data analytics. **World J Clin Pediatr**, 10, n. 4, p. 72-78, Jul 9 2021.

AL., D. E. Reference intervals for thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, and free triiodothyronine in elderly Chinese persons. **Clinica Chimica Acta**, 493, p. S335-S336, 2019.

AMMER, T.; SCHUTZENMEISTER, A.; PROKOSCH, H. U.; RAUH, M. *et al.* refineR: A Novel Algorithm for Reference Interval Estimation from Real-World Data. **Sci Rep**, 11, n. 1, p. 16023, Aug 6 2021.

AMMER, T.; SCHUTZENMEISTER, A.; PROKOSCH, H. U.; ZIERK, J. *et al.* Rlbench: A Proposed Benchmark for the Standardized Evaluation of Indirect Methods for Reference Interval Estimation. **Clin Chem**, 68, n. 11, p. 1410-1424, Nov 3 2022.

AMMER, T.; SCHUTZENMEISTER, A.; RANK, C. M.; DOYLE, K. Estimation of Reference Intervals from Routine Data Using the refineR Algorithm-A Practical Guide. **J Appl Lab Med**, 8, n. 1, p. 84-91, Jan 4 2023.

AMORIM, J. S. C. **Medidas de Desempenho Físico e Funcional de Pessoas Idosas**. Rio de Janeiro, RJ: MedBook Editora, 2022. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786557830918/>.

AYUS, J. C.; ARIEFF, A. I. Abnormalities of water metabolism in the elderly. **Semin Nephrol**, 16, n. 4, p. 277-288, Jul 1996.

BARREIRO, C. M. A. **O Laboratório em Geriatria**. Orientador: SILVA, M. 2021. (Mestre) - Faculdade de Farmácia, Laboratório do Hospital Central do Funchal, Universidade de Lisboa,, Lisboa. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10451/54790>. Acesso em: 26 jun 2023.

BENTO, B. M. A. **Preditores Associados à Fragilidade no Idoso em um Serviço De Atenção Secundária em Saúde do Idoso**. Orientador: BICALHO, M. A. C. e CINTRA, M. T. G. 2022. (Mestre) - Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/47974>. Acesso em: 03 jun.2023.

BOLIGNANO, D.; MATTACE-RASO, F.; SIJBRANDS, E. J.; ZOCCALI, C. The aging kidney revisited: a systematic review. **Ageing Res Rev**, 14, p. 65-80, Mar 2014.

BRASIL, M. D. S. **Guia de atenção à reabilitação da pessoa idosa**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021.

BROCK, F.; BETTINELLI, L. A.; DOBNER, T.; STOBBE, J. C. *et al.* Prevalence of hypoalbuminemia and nutritional issues in hospitalized elders. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, 24, 2016.

BROSKA JÚNIOR, C. A.; FOLCHINI, A. B. D.; RUEDIGER, R. R. D. Estudo comparativo entre o trauma em idosos e não idosos atendidos em um Hospital Universitário de Curitiba. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, 40, 2013.

BRUNO, C.; COLLIER, A.; HOLYDAY, M.; LAMBERT, K. Interventions to Improve Hydration in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, 13, n. 10, Oct 18 2021.

BURTIS, C. A.; BURNS, D. E. **Tietz Fundamentos de Química Clínica e Diagnóstico Molecular**. Tradução RODRIGUES, F. S. M. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2016.

CABRERIZO, S.; CUADRAS, D.; GOMEZ-BUSTO, F.; ARTAZA-ARTABE, I. *et al.* Serum albumin and health in older people: Review and meta analysis. **Maturitas**, 81, n. 1, p. 17-27, May 2015.

CANÇADO, A. L. **Determinação de intervalos de referência para o hemograma em idosos da região metropolitana de Belo Horizonte**. Orientador: VASCONCELLOS, L. S. e MALUF, C. B. 2020. (Mestre) - Programa de Pós-

Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/35628>. Acesso em: 29 mai. 2023.

CARLSSON, L.; LIND, L.; LARSSON, A. Reference values for 27 clinical chemistry tests in 70-year-old males and females. **Gerontology**, 56, n. 3, p. 259-265, 2010.

CARVALHO, T. C.; VALLE, A. P. D.; JACINTO, A. F.; MAYORAL, V. F. D. S. *et al.* Impact of hospitalization on the functional capacity of the elderly: A cohort study. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, 21, 2018.

CERIOTTI, F.; HINZMANN, R.; PANTEGHINI, M. Reference intervals: the way forward. **Ann Clin Biochem**, 46, n. Pt 1, p. 8-17, Jan 2009.

CHEN, J.; FAN, L.; YANG, Z.; YANG, D. Comparison of results and age-related changes in establishing reference intervals for CEA, AFP, CA125, and CA199 using four indirect methods. **Pract Lab Med**, 38, p. e00353, Jan 2024.

CINTRA, M. T. G.; BENTO, B. M. A.; BRANCO, B. V. C.; SOUSA, A. D. M. *et al.* Preditores clínicos de fragilidade em usuários de serviço de Atenção Secundária em Geriatria e Gerontologia. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1981-22562022025.220150.pt>.

CLSI, C. A. L. S. I. **EP28-A3c: Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guidelines - Third Edition**. Clinical and Laboratory Standards Institute, October 2010 2010.

COSKUN, A.; SANDBERG, S.; UNSAL, I.; SERTESER, M. *et al.* Personalized reference intervals: from theory to practice. **Crit Rev Clin Lab Sci**, p. 1-16, May 17 2022.

DONG, M. H.; BETTENCOURT, R.; BARRETT-CONNOR, E.; LOOMBA, R. Alanine aminotransferase decreases with age: the Rancho Bernardo Study. **PLoS One**, 5, n. 12, p. e14254, Dec 8 2010.

ESPOSITO, C.; DAL CANTON, A. Functional changes in the aging kidney. **J Nephrol**, 23 Suppl 15, p. S41-45, Sep-Oct 2010.

FATOURECHI, V. Subclinical thyroid disease. **Mayo Clin Proc**, 76, n. 4, p. 413-416; quiz 416-417, Apr 2001.

FEITOSA, M. S. **Implantação da verificação automatizada de resultados laboratoriais e seu impacto no tempo de atendimento total no serviço de medicina laboratorial do hospital das clínicas da universidade federal de minas gerais**. Orientador: VASCONCELLOS, L. S. e SANTOS, S. M. S. 2016. (Mestre) - Programa de Pós-Graduação em Patologia, da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Bo Horizonte, MG. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/BUBD-A9NG8K>. Acesso em: 29 mai. 2023.

FERNANDES, I. A. T. **A avaliação bioquímica em geriatria**. Orientador: SILVA, M. 2016. (Mestre) - Faculdade de Farmácia, Laboratório do Hospital Central do

Funchal, Universidade de Lisboa, Lisboa. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10451/27688>. Acesso em: 26 jun 2023.

FREITAS, M. G. D.; BONOLO, P. D. F.; MORAES, E. N. D.; MACHADO, C. J. Elderly patients attended in emergency health services in Brazil: a study for victims of falls and traffic accidents. **Ciência & Saúde Coletiva**, 20, 2015.

GONÇALVES, G. O. **Lean Healthcare: implantação da filosofia enxuta nas dosagens laboratoriais de gasometrias em um hospital universitário de alta complexidade**. Orientador: VASCONCELLOS, L. S. 2016. (Mestre) - Programa de Pós-Graduação em Patologia, da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/32504>. Acesso em: 29 mai. 2023.

GOULART, M. A. **Perfil clínico e funcional do idoso atendido no Centro Mais Vida do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil, 2011**. Orientador: DIAS, E. C. e MORAES, E. N. 2013. (Mestre) - Departamento de Medicina Preventiva e Social, da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/BUBD-9E3FSG>. Acesso em: 28 mai. 2023.

HAECKEL, R.; ADELI, K.; JONES, G.; SIKARIS, K. *et al.* Definitions and major prerequisites of direct and indirect approaches for estimating reference limits. **Clin Chem Lab Med**, 61, n. 3, p. 402-406, Feb 23 2023.

HALLWORTH, M. J. The '70% claim': what is the evidence base? **Ann Clin Biochem**, 48, n. Pt 6, p. 487-488, Nov 2011.

HAWKINS, R. Managing the pre- and post-analytical phases of the total testing process. **Annals of Laboratory Medicine**, 32, n. 1, p. 5-16, Jan 2012.

HELMERSSON-KARLQVIST, J.; RIDEFELT, P.; LIND, L.; LARSSON, A. Reference values for 34 frequently used laboratory tests in 80-year-old men and women. **Maturitas**, 92, p. 97-101, Oct 2016.

HENNY, J.; VASSAULT, A.; BOURSIER, G.; VUKASOVIC, I. *et al.* Recommendation for the review of biological reference intervals in medical laboratories. **Clin Chem Lab Med**, 54, n. 12, p. 1893-1900, Dec 1 2016.

HERMANN, W.; RISCH, L.; GREBHARDT, C.; NYDEGGER, U. E. *et al.* Reference Intervals for Platelet Counts in the Elderly: Results from the Prospective SENIORLAB Study. **J Clin Med**, 9, n. 9, Sep 3 2020.

HOLMES, D. T.; BUHR, K. A. Widespread Incorrect Implementation of the Hoffmann Method, the Correct Approach, and Modern Alternatives. **Am J Clin Pathol**, 151, n. 3, p. 328-336, Feb 4 2019.

HORN, P. S.; FENG, L.; LI, Y.; PESCE, A. J. Effect of outliers and nonhealthy individuals on reference interval estimation. **Clin Chem**, 47, n. 12, p. 2137-2145, Dec 2001.

HUBER, K. R.; MOSTAFAIE, N.; STANGL, G.; WOROFGA, B. *et al.* Clinical chemistry reference values for 75-year-old apparently healthy persons. **Clin Chem Lab Med**, 44, n. 11, p. 1355-1360, 2006.

IBGE, I. B. D. G. E. E. **Brasil: população por idade de 60 anos e mais e sexo.** Agência de Notícias IBGE., Brasília, DF, 2023. Disponível em: https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/media/com_mediaibge/arquivos/0c84737978791f626ea10b75eae18b3c.docx. Acesso em: 24 mar.

ICHIHARA, K. Statistical considerations for harmonization of the global multicenter study on reference values. **Clin Chim Acta**, 432, p. 108-118, May 15 2014.

ICHIHARA, K.; BOYD, J. C.; INTERVALS, I. C. O. R.; DECISION, L. An appraisal of statistical procedures used in derivation of reference intervals. **Clin Chem Lab Med**, 48, n. 11, p. 1537-1551, Nov 2010.

JO, W. **Desirable Specifications for Total Error, Imprecision, and Bias, derived from intra- and inter-individual biologic variation.** QUALITY REQUIREMENTS, 2014. Disponível em: <https://www.westgard.com/clia-a-quality/quality-requirements/238-biodatabase1.html>. Acesso em: 29 mar 2024.

JONES, G. R. D.; HAECKEL, R.; LOH, T. P.; SIKARIS, K. *et al.* Indirect methods for reference interval determination - review and recommendations. **Clin Chem Lab Med**, 57, n. 1, p. 20-29, Dec 19 2018.

KALRA, S.; KAPOOR, N.; JACOB, J. J.; AGARWAL, N. *et al.* Fluid Imbalance in Geriatrics: The Need for Optimal Hydration. **J Assoc Physicians India**, 71, n. 7, p. 11-12, Jul 2023.

KATANIC, J.; STANIMIROV, B.; SEKERUS, V.; DANIC, M. *et al.* Drug interference with biochemical laboratory tests. **Biochem Med (Zagreb)**, 33, n. 2, p. 020601, Jun 15 2023.

KODYTEK, P.; BODZAS, A.; ZIDEK, J. Automated code development based on genetic programming in graphical programming language: A pilot study. **PLoS One**, 19, n. 3, p. e0299456, 2024.

KUBOTA, K.; KADOMURA, T.; OHTA, K.; KOYAMA, K. *et al.* Analyses of laboratory data and establishment of reference values and intervals for healthy elderly people. **J Nutr Health Aging**, 16, n. 4, p. 412-416, Apr 2012.

KÜCHEMANN, B. A. Envelhecimento populacional, cuidado e cidadania: velhos dilemas e novos desafios. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-69922012000100010>. Acesso em: 04 jun. 2023.

KUGLER, J. P.; HUSTEAD, T. Hyponatremia and hypernatremia in the elderly. **Am Fam Physician**, 61, n. 12, p. 3623-3630, Jun 15 2000.

LIU, Y. F.; WILSON, C.; BEDNY, M. Contribution of the language network to the comprehension of Python programming code. **Brain Lang**, 251, p. 105392, Apr 2024.

MA, C.; YU, Z.; QIU, L. Development of next-generation reference interval models to establish reference intervals based on medical data: current status, algorithms and future consideration. **Crit Rev Clin Lab Sci**, p. 1-19, Dec 26 2023.

MA, C.; ZOU, Y.; HOU, L.; YIN, Y. *et al.* Validation and comparison of five data mining algorithms using big data from clinical laboratories to establish reference intervals of thyroid hormones for older adults. **Clin Biochem**, 107, p. 40-49, Sep 2022.

MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, L.; MARQUES-GARCÍA, F.; OZARDA, Y.; BLANCO, A. *et al.* Big data e intervalos de referencia: motivación, prácticas actuales, prerequisites de armonización y estandarización y futuras perspectivas en el cálculo de intervalos de referencia mediante métodos indirectos. **Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio**, 2, n. 1, p. 17-25, 2021.

MELILLO, K. D. Interpretation of laboratory values in older adults. **Nurse Pract**, 18, n. 7, p. 59-67, Jul 1993.

MENEGARDO, C. S.; FRIGGI, F. A.; SANTOS, A. D.; DEVENS, L. T. *et al.* Deficiência de vitamina B12 e fatores associados em idosos institucionalizados. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, 23, 2020.

MEYER, A.; MÜLLER, R.; HOFFMANN, M.; SKADBERG, Ø. *et al.* Comparison of three indirect methods for verification and validation of reference intervals at eight medical laboratories: a European multicenter study. 47, n. 4, p. 155-163, 2023.

MILLAN-CALENTI, J. C.; SANCHEZ, A.; LORENZO-LOPEZ, L.; MASEDA, A. Laboratory values in a Spanish population of older adults: a comparison with reference values from younger adults. **Maturitas**, 71, n. 4, p. 396-401, Apr 2012.

MOKHTAR, K. M. TSH continuous reference intervals by indirect methods: A Comparisons to Partitioned Reference Intervals. **Clin Biochem**, 85, p. 53-56, Nov 2020.

MOLASCHI, M.; PONZETTO, M.; MASSAIA, M.; VILLA, L. *et al.* Hypernatremic dehydration in the elderly on admission to hospital. **J Nutr Health Aging**, 1, n. 3, p. 156-160, 1997.

MORAES, E. N. **A Arte Da (des)prescrição No Idoso: A DUALIDADE TERAPÊUTICA**. Belo Horizonte, MG: Folium Editora, 2018. 9788584500338.

MORAES, E. N.; CARMO, J. A.; MORAES, F. L.; AZEVEDO, R. S. *et al.* Clinical-Functional Vulnerability Index-20 (IVCF-20): rapid recognition of frail older adults. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050006963>. Acesso em: 04 jun. 2023.

MORAES, P. **Avaliação Multidimensional do Idoso**. Belo Horizonte, MG: Folium Editora, 2014. 978-85-88361-74-4

MOTULSKY, H. J.; BROWN, R. E. Detecting outliers when fitting data with nonlinear regression - a new method based on robust nonlinear regression and the false discovery rate. **BMC Bioinformatics**, 7, p. 123, Mar 9 2006.

MUSSO, C. G.; MICHELÂNGELO, H.; VILAS, M.; REYNALDI, J. *et al.* Creatinine reabsorption by the aged kidney. 2009.

NAYUPE, S. F.; MBULAJE, P.; MUNHARO, S.; PATEL, P. *et al.* Medical laboratory practice in Malawi - Current status. **Afr J Lab Med**, 12, n. 1, p. 1921, 2023.

NILSSON, S. E.; EVRIN, P. E.; TRYDING, N.; BERG, S. *et al.* Biochemical values in persons older than 82 years of age: report from a population-based study of twins. **Scand J Clin Lab Invest**, 63, n. 1, p. 1-13, 2003.

NIVATTI, J.; HALDER, S.; GOEL, A.; GUPTA, R. *et al.* Elderly Population Has Higher Prevalence of Polypharmacy Associated with Poor Quality of Life and Low Compliance after Recovery from COVID-19. **J Midlife Health**, 13, n. 4, p. 288-293, Oct-Dec 2022.

OLIVEIRA, L. V. A.; SANTOS, B. N. S. D.; MACHADO, Í. E.; MALTA, D. C. *et al.* Prevalência da Síndrome Metabólica e seus componentes na população adulta brasileira. **Ciência & Saúde Coletiva**, 25, 2020.

OMUSE, G.; ICHIHARA, K.; MAINA, D.; HOFFMAN, M. *et al.* Determination of reference intervals for common chemistry and immunoassay tests for Kenyan adults based on an internationally harmonized protocol and up-to-date statistical methods. **PLoS One**, 15, n. 7, p. e0235234, 2020.

OZARDA, Y. Reference intervals: current status, recent developments and future considerations. **Biochem Med (Zagreb)**, 26, n. 1, p. 5-16, 2016.

OZARDA, Y.; HIGGINS, V.; ADELI, K. Verification of reference intervals in routine clinical laboratories: practical challenges and recommendations. **Clin Chem Lab Med**, 57, n. 1, p. 30-37, Dec 19 2018.

OZARDA, Y.; ICHIHARA, K.; JONES, G.; STREICHERT, T. *et al.* Comparison of reference intervals derived by direct and indirect methods based on compatible datasets obtained in Turkey. **Clin Chim Acta**, 520, p. 186-195, Sep 2021.

PERRACINI, M. R. F., C.M. **Funcionalidade e envelhecimento**. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2019. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527735896/>. Acesso em: 04 jun. 2023.

PETERSEN, P. H.; JENSEN, E. A.; BRANDSLUND, I. Analytical performance, reference values and decision limits. A need to differentiate between reference intervals and decision limits and to define analytical quality specifications. **Clin Chem Lab Med**, 50, n. 5, p. 819-831, Dec 23 2011.

PIVA, E.; TOSATO, F.; PLEBANI, M. Pre-analytical phase: The automated ProTube device supports quality assurance in the phlebotomy process. **Clin Chim Acta**, 451, n. Pt B, p. 287-291, Dec 7 2015.

PLEBANI, M. The clinical importance of laboratory reasoning. **Clin Chim Acta**, 280, n. 1-2, p. 35-45, Feb 1999.

PLEBANI, M. Towards quality specifications in extra-analytical phases of laboratory activity. **Clin Chem Lab Med**, 42, n. 6, p. 576-577, 2004.

PLEBANI, M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, 44, n. 6, p. 750-759, 2006.

PLEBANI, M.; CARRARO, P. Mistakes in a stat laboratory: types and frequency. **Clin Chem**, 43, n. 8 Pt 1, p. 1348-1351, Aug 1997.

PULCHINELLI JUNIOR, A.; CURY JR, A. J.; GIMENES, A. C. Clinical laboratory findings in the elderly. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, 48, 2012.

RIBEIRO, E. G.; MENDOZA, I. Y. Q.; CINTRA, M. T. G.; BICALHO, M. A. C. *et al.* Fragilidade no idoso: possibilidades de rastreio na Atenção Primária à Saúde. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0973>. Acesso em: 03 jun. 2023.

RIBEIRO, E. G.; MENDOZA, I. Y. Q.; MORAES, E. N.; ALVARENGA, M. R. M. *et al.* Propriedades psicométricas do Índice de Vulnerabilidade Clínico-funcional - 20 na Atenção Primária à Saúde. **Revista Mineira de Enfermagem**, Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/1415.2762.20200069> Acesso em: 03 jun. 2023.

RICOS, C.; ALVAREZ, V.; CAVA, F.; GARCIA-LARIO, J. V. *et al.* Current databases on biological variation: pros, cons and progress. **Scand J Clin Lab Invest**, 59, n. 7, p. 491-500, Nov 1999.

RICOS, C.; PERICH, C.; BULLICH, S.; VENTURA, M. *et al.* Compliance to specifications in an external quality assurance program: did new biological variation estimates of the European Federation of Laboratory Medicine (EFLM) affect the quality of laboratory results? **Adv Lab Med**, 4, n. 4, p. 379-386, Dec 2023.

RISCH, M.; MEIER, D. W.; SAKEM, B.; MEDINA ESCOBAR, P. *et al.* Vitamin B12 and folate levels in healthy Swiss senior citizens: a prospective study evaluating reference intervals and decision limits. **BMC Geriatr**, 15, p. 82, Jul 11 2015.

RISCH, M.; NYDEGGER, U.; RISCH, L. SENIORLAB: a prospective observational study investigating laboratory parameters and their reference intervals in the elderly. **Medicine (Baltimore)**, 96, n. 1, p. e5726, Jan 2017.

RISCH, M.; SAKEM, B.; RISCH, L.; NYDEGGER, U. E. The SENIORLAB study in the quest for healthy elderly patients. **Journal of Laboratory Medicine**, 42, n. 4, p. 109-120, 2018.

ROHR, U. P.; BINDER, C.; DIETERLE, T.; GIUSTI, F. *et al.* The Value of In Vitro Diagnostic Testing in Medical Practice: A Status Report. **PLoS One**, 11, n. 3, p. e0149856, 2016.

ROSENFELD, L. G.; MALTA, D. C.; SZWARCOWALD, C. L.; BACAL, N. S. *et al.* Valores de referência para exames laboratoriais de hemograma da população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 22, 2019.

RUSTAD, P.; FELDING, P.; FRANZSON, L.; KAIRISTO, V. *et al.* The Nordic Reference Interval Project 2000: recommended reference intervals for 25 common biochemical properties. **Scand J Clin Lab Invest**, 64, n. 4, p. 271-284, 2004.

RYDEN, I.; LIND, L.; LARSSON, A. Reference values of thirty-one frequently used laboratory markers for 75-year-old males and females. **Ups J Med Sci**, 117, n. 3, p. 264-272, Aug 2012.

SÁ, A. C. M. G. N. D.; BACAL, N. S.; GOMES, C. S.; SILVA, T. M. R. D. *et al.* Blood count reference intervals for the Brazilian adult population: National Health Survey. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 26, 2023.

SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ, M. A. Valores de referência ou valores de corte clínico: ¿que critério adotar no laboratório clínico atual? **Bioquímica**, 32(2), p. 37-38, 2007.

SAÚDE, O.-O. P.-A. D. **ANÁLISE SITUACIONAL: Panorama da resposta do sistema de saúde às necessidades das pessoas idosas no Brasil**. 2023. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/57113>. Acesso em: Jul 2023.

SCIACOVELLI, L.; LIPPI, G.; SUMARAC, Z.; DEL PINO CASTRO, I. G. *et al.* Pre-analytical quality indicators in laboratory medicine: Performance of laboratories participating in the IFCC working group "Laboratory Errors and Patient Safety" project. **Clin Chim Acta**, 497, p. 35-40, Oct 2019.

SHAH, S. A. V.; ICHIHARA, K.; DHERAI, A. J.; ASHAVID, T. F. Reference intervals for 33 biochemical analytes in healthy Indian population: C-RIDL IFCC initiative. **Clin Chem Lab Med**, 56, n. 12, p. 2093-2103, Nov 27 2018.

SHEEHY, C. M.; PERRY, P. A.; CROMWELL, S. L. Dehydration: biological considerations, age-related changes, and risk factors in older adults. **Biol Res Nurs**, 1, n. 1, p. 30-37, Jul 1999.

SHER, P. P. Drug interferences with clinical laboratory tests. **Drugs**, 24, n. 1, p. 24-63, Jul 1982.

SIEST, G.; HENNY, J.; GRASBECK, R.; WILDING, P. *et al.* The theory of reference values: an unfinished symphony. **Clin Chem Lab Med**, 51, n. 1, p. 47-64, Jan 2013.

SILVA, D. F. **Perfil de dependência dos idosos atendidos no centro mais vida do hospital das clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais em 2011**. Orientador: DIAS, E. C. e MORAES, E. N. 2013. (Mestre) - Departamento de Medicina Preventiva e Social, da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de

Minas Gerais, Belo Horizonte, MG. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/45781>. Acesso em: 28 mai. 2023.

SILVA, R. S.; DOMINGUETI, C. P.; TINOCO, M. S.; VELOSO, J. C. *et al.* Interference of medicines in laboratory exams. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, 57, 2021.

SOLBERG, H. E. RefVal: a program implementing the recommendations of the International Federation of Clinical Chemistry on the statistical treatment of reference values. **Comput Methods Programs Biomed**, 48, n. 3, p. 247-256, Dec 1995.

SOLBERG, H. E. The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. The RefVal program. **Clin Chem Lab Med**, 42, n. 7, p. 710-714, 2004.

SOLE-ENRECH, G.; SAN-JOSE, P.; ALISTE-FERNANDEZ, M.; CANO-CORRES, R. *et al.* Vitamin B12 and folate levels in a healthy population: establishing reference intervals. **Clin Chem Lab Med**, 57, n. 8, p. e173-e175, Jul 26 2019.

SOUZA, T. R. D.; VIEIRA, M. A.; COSTA, F. M. D.; LIMA, C. D. A. Factors associated with the frequency of polypathology among elderly persons receiving care at a referral center in Montes Claros, Minas Gerais. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, 19, 2016.

STAPLES, T. L. Expansion and evolution of the R programming language. **R Soc Open Sci**, 10, n. 4, p. 221550, Apr 2023.

SZWARCWALD, C. L.; MALTA, D. C.; PEREIRA, C. A.; FIGUEIREDO, A. W. *et al.* Valores de referência para exames laboratoriais de colesterol, hemoglobina glicosilada e creatinina da população adulta brasileira. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 22, 2019.

TAJIRI, K.; SHIMIZU, Y. Liver physiology and liver diseases in the elderly. **World J Gastroenterol**, 19, n. 46, p. 8459-8467, Dec 14 2013.

TATE, J. R.; SIKARIS, K. A.; JONES, G. R.; YEN, T. *et al.* Harmonising adult and paediatric reference intervals in australia and new zealand: an evidence-based approach for establishing a first panel of chemistry analytes. **Clin Biochem Rev**, 35, n. 4, p. 213-235, Nov 2014.

TEIXEIRA, I. N. D. A. O.; GUARIENTO, M. E. Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas. **Ciência & Saúde Coletiva**, 15, 2010.

VAN DEN BELD, A. W.; KAUFMAN, J. M.; ZILLIKENS, M. C.; LAMBERTS, S. W. J. *et al.* The physiology of endocrine systems with ageing. **Lancet Diabetes Endocrinol**, 6, n. 8, p. 647-658, Aug 2018.

VASARHELYI, B.; DEBRECZENI, L. A. Lab Test Findings in the Elderly. **EJIFCC**, 28, n. 4, p. 328-332, Dec 2017.

VELEV, J.; LEBIEN, J.; ROCHE-LIMA, A. Unsupervised machine learning method for indirect estimation of reference intervals for chronic kidney disease in the Puerto Rican population. **Sci Rep**, 13, n. 1, p. 17198, Oct 11 2023.

VELOSO, R. C. D. S. G.; FIGUEREDO, T. P. D.; BARROSO, S. C. C.; NASCIMENTO, M. M. G. D. *et al.* Fatores associados às interações medicamentosas em idosos internados em hospital de alta complexidade. **Ciência & Saúde Coletiva**, 24, 2019.

VENCIO, S. F., R.; SAENGER, A.L. **Manual de exames laboratoriais em geriatria**. São Paulo, SP: A.C. Farmacêutica, 2014. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-8114-255-5/>.

WISEU, M. R. N. M. **Bioquímica Clínica em Geriatria**. Orientador: SILVA, M. 2017. - Faculdade de Farmácia, Laboratório de Análises Clínicas Dr. Joaquim Chaves, Universidade de Lisboa, Lisboa. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10451/33916>. Acesso em: 26 jun 2023.

WINKEL, P. A programming language and a system for automated time- and laboratory test level dependent decision-making during patient monitoring. **Comput Biomed Res**, 23, n. 5, p. 426-446, Oct 1990.

WOSNIOK, W.; HAECKEL, R. A new indirect estimation of reference intervals: truncated minimum chi-square (TMC) approach. **Clin Chem Lab Med**, 57, n. 12, p. 1933-1947, Nov 26 2019.

YANG, C.; LANG, L.; WANG, S.; FANG, H. *et al.* Application of the Hoffmann, Bhattacharya, nonparametric test, and Q-Q plot methods for establishing reference intervals from laboratory databases. **Clin Biochem**, 113, p. 9-16, Mar 2023.

YANG, D.; SU, Z.; MU, R.; DIAO, Y. *et al.* Effects of Using Different Indirect Techniques on the Calculation of Reference Intervals: Observational Study. **J Med Internet Res**, 25, p. e45651, Jul 17 2023.

YANG, D.; SU, Z.; ZHAO, M. Big data and reference intervals. **Clin Chim Acta**, 527, p. 23-32, Feb 15 2022.

ZHONG, J.; MA, C.; HOU, L.; YIN, Y. *et al.* Utilization of five data mining algorithms combined with simplified preprocessing to establish reference intervals of thyroid-related hormones for non-elderly adults. **BMC Med Res Methodol**, 23, n. 1, p. 108, May 2 2023.

ZIDAN, A.; AWAISU, A. Inappropriate polypharmacy management versus deprescribing: A review on their relationship. **Basic Clin Pharmacol Toxicol**, Jun 23 2023.

ZIERK, J.; ARZIDEH, F.; KAPSNER, L. A.; PROKOSCH, H. U. *et al.* Reference Interval Estimation from Mixed Distributions using Truncation Points and the Kolmogorov-Smirnov Distance (kosmic). **Sci Rep**, 10, n. 1, p. 1704, Feb 3 2020.

ZORBOZAN, N.; ZORBOZAN, O. Evaluation of preanalytical and postanalytical phases in clinical biochemistry laboratory according to IFCC laboratory errors and patient safety specifications. **Biochem Med (Zagreb)**, 32, n. 3, p. 030701, Oct 1 2022.

ZREIK, J.; KATO, M.; BAILEY, B.; BIGGS, W. S. *et al.* Polypharmacy Prevalence and Perceptions of Deprescribing in Elderly Patients Among Community Primary Care Providers in Mid-Michigan Practices. **Cureus**, 15, n. 5, p. e39399, May 2023.

APÊNDICE A – Dados da Estatística Descritiva

BIOMARCADOR	GRUPO	N	Outlier	Number of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	2.5% Percentile	97.5% Percentile	Mean	Std. Deviation	Std. Error of Mean	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Albumina Amiotransferrase - ALT TGP	Masculino e Feminino	577	10	567	10	25	29	35	56	16	50	30	7.88	0.33	29.59	30.89	26.07%	0.54	0.65
Albumina Amiotransferrase - ALT TGP	Masculino	252	5	247	10	25	30	35	58	14	52	30	8.42	0.54	29.23	31.35	27.80%	0.51	0.91
Albumina Amiotransferrase - ALT TGP	Feminino	325	4	321	12	25	29	35	56	17	50	30	7.61	0.42	29.45	31.12	25.12%	0.64	0.54
Albumina Amiotransferrase - ALT TGP	Masculino e Feminino 60-74	297	4	293	10	26	31	35	60	16	53	32	8.50	0.51	29.93	32.23	27.60%	0.55	0.80
Albumina Amiotransferrase - ALT TGP	Masculino e Feminino 75-91	290	6	284	12	25	28	33	55	16	47	29	7.27	0.43	28.10	29.80	25.11%	0.43	0.99
Albumina Amiotransferrase - ALT TGP	Masculino 60-74	109	1	108	10	27	32	37	60	13	56	32	9.57	0.92	30.46	34.11	29.64%	0.37	0.74
Albumina Amiotransferrase - ALT TGP	Masculino 75-91	143	4	139	12	25	28	32	55	15	46	29	7.19	0.61	27.57	29.98	24.98%	0.48	0.99
Albumina Amiotransferrase - ALT TGP	Feminino 60-74	178	1	177	12	26	30	36	59	19	51	31	7.84	0.60	30.22	32.57	25.38%	0.69	0.70
Albumina Amiotransferrase - ALT TGP	Feminino 75-91	147	2	145	13	24	28	33	54	17	49	29	7.37	0.61	27.91	30.33	25.31%	0.76	1.03
BIOMARCADOR	GRUPO	N	Outlier	Number of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	2.5% Percentile	97.5% Percentile	Mean	Std. Deviation	Std. Error of Mean	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Apartato Amiotransferrase - AST TGO	Masculino e Feminino	577	20	557	12	22	25	29	43	16	40	26	5.46	0.33	25.28	26.18	21.20%	0.68	0.55
Apartato Amiotransferrase - AST TGO	Masculino	252	10	242	15	22	26	30	43	14	38	24	6.23	0.41	23.67	24.67	21.82%	0.47	0.43
Apartato Amiotransferrase - AST TGO	Feminino	325	10	315	12	22	25	28	42	16	39	25	5.27	0.30	24.66	25.83	20.87%	0.46	0.63
Apartato Amiotransferrase - AST TGO	Masculino e Feminino 60-74	287	12	275	12	22	25	28	42	15	40	25	5.31	0.32	24.82	26.08	20.84%	0.67	1.00
Apartato Amiotransferrase - AST TGO	Masculino e Feminino 75-91	290	8	282	15	22	25	29	44	17	40	26	5.69	0.34	25.40	26.74	21.83%	0.73	0.32
Apartato Amiotransferrase - AST TGO	Masculino 60-74	109	5	104	15	22	26	28	42	16	40	26	5.34	0.53	24.84	26.93	20.64%	0.74	0.93
Apartato Amiotransferrase - AST TGO	Masculino 75-91	143	4	139	16	22	26	30	47	17	43	27	6.14	0.52	25.85	27.90	22.86%	0.32	0.79
Apartato Amiotransferrase - AST TGO	Feminino 60-74	178	5	173	12	23	25	28	42	15	39	25	5.28	0.40	24.40	25.98	20.96%	0.64	1.10
Apartato Amiotransferrase - AST TGO	Feminino 75-91	147	5	142	15	21	24	28	40	17	39	25	5.27	0.44	24.45	26.19	20.82%	0.69	0.13
BIOMARCADOR	GRUPO	N	Outlier	Number of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	2.5% Percentile	97.5% Percentile	Mean	Std. Deviation	Std. Error of Mean	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Gama Gltumiltransferrase - GGT	Masculino e Feminino	436	43	393	11	19	25	32	58	14	51	26.84	9.94	0.50	25.85	27.83	37.05%	0.93	0.40
Gama Gltumiltransferrase - GGT	Masculino	194	20	174	11	21	26	37	63	13	63	29.92	12.04	0.91	28.12	31.72	40.23%	0.98	0.45
Gama Gltumiltransferrase - GGT	Feminino	242	20	222	12	18	24	29	49	14	47	25	8.60	0.38	23.86	26.13	34.42%	0.84	0.11
Gama Gltumiltransferrase - GGT	Masculino e Feminino 60-74	221	22	197	12	20	27	33	63	14	58	28.36	10.80	0.77	26.74	29.77	38.22%	1.02	0.75
Gama Gltumiltransferrase - GGT	Masculino e Feminino 75-91	215	19	196	11	19	25	31	59	12	48	25.61	9.33	0.66	24.31	26.90	36.00%	0.85	0.09
Gama Gltumiltransferrase - GGT	Masculino 60-74	85	9	76	13	23	28	39	74	13	73	32.41	14.32	1.64	29.13	35.67	44.21%	1.19	1.06
Gama Gltumiltransferrase - GGT	Masculino 75-91	109	8	101	11	21	25	37	65	13	63	29.34	12.17	1.21	26.93	31.74	41.49%	1.08	0.79
Gama Gltumiltransferrase - GGT	Feminino 60-74	136	12	124	12	18	25	31	58	14	49	26.33	9.40	0.84	24.86	28.24	35.43%	0.89	0.56
Gama Gltumiltransferrase - GGT	Feminino 75-91	106	7	99	13	17	21	28	47	13	44	23.45	7.98	0.80	21.85	25.04	34.05%	1.02	0.44
BIOMARCADOR	GRUPO	N	Outlier	Number of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	2.5% Percentile	97.5% Percentile	Mean	Std. Deviation	Std. Error of Mean	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Bilirrubina Total	Masculino e Feminino	432	9	423	0.3	0.5	0.6	0.8	1.5	0.3	1.3	0.7	0.26	0.01	0.65	0.70	38.13%	0.85	0.51
Bilirrubina Total	Masculino	193	2	191	0.3	0.5	0.7	0.9	1.4	0.3	1.5	0.7	0.30	0.02	0.70	0.79	40.86%	0.83	0.38
Bilirrubina Total	Feminino	239	7	232	0.2	0.5	0.6	0.8	1.4	0.3	1.3	0.6	0.24	0.01	0.61	0.67	38.19%	0.97	0.88
Bilirrubina Total	Masculino e Feminino 60-74	218	8	210	0.2	0.5	0.6	0.8	1.4	0.3	1.3	0.7	0.25	0.02	0.62	0.69	38.22%	0.86	0.80
Bilirrubina Total	Masculino e Feminino 75-91	214	1	213	0.2	0.5	0.7	0.9	1.4	0.3	1.5	0.7	0.28	0.02	0.67	0.75	39.14%	0.88	0.63
Bilirrubina Total	Masculino 60-74	82	0	82	0.2	0.5	0.6	0.9	1.6	0.2	1.5	0.7	0.32	0.04	0.66	0.80	44.51%	0.87	0.31
Bilirrubina Total	Masculino 75-91	112	3	109	0.2	0.6	0.7	0.9	1.6	0.3	1.5	0.8	0.29	0.03	0.70	0.81	38.25%	0.83	0.54
Bilirrubina Total	Feminino 60-74	137	7	130	0.2	0.5	0.6	0.7	1.3	0.3	1.1	0.6	0.20	0.02	0.58	0.65	32.66%	0.84	1.12
Bilirrubina Total	Feminino 75-91	102	0	102	0.3	0.5	0.6	0.8	1.5	0.3	1.3	0.7	0.25	0.03	0.61	0.70	38.69%	0.89	0.53
BIOMARCADOR	GRUPO	N	Outlier	Number of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	2.5% Percentile	97.5% Percentile	Mean	Std. Deviation	Std. Error of Mean	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Bilirrubina Direta	Masculino e Feminino	432	9	423	0.0	0.2	0.3	0.4	0.9	0.1	0.6	0.3	0.14	0.01	0.33	0.36	40.86%	0.35	0.33
Bilirrubina Direta	Masculino	193	2	191	0.0	0.3	0.4	0.4	0.9	0.1	0.7	0.3	0.15	0.01	0.33	0.37	42.77%	0.47	0.11
Bilirrubina Direta	Feminino	239	7	232	0.0	0.2	0.3	0.4	0.7	0.1	0.6	0.3	0.13	0.01	0.32	0.36	39.21%	0.19	-0.25
Bilirrubina Direta	Masculino e Feminino 60-74	218	8	210	0.0	0.2	0.3	0.4	0.8	0.1	0.6	0.3	0.13	0.01	0.32	0.35	40.00%	0.32	-0.15
Bilirrubina Direta	Masculino e Feminino 75-91	214	1	213	0.0	0.3	0.4	0.4	0.9	0.1	0.7	0.4	0.15	0.01	0.33	0.37	41.69%	0.43	0.63
Bilirrubina Direta	Masculino 60-74	82	0	82	0.1	0.2	0.3	0.4	0.8	0.1	0.6	0.3	0.14	0.02	0.31	0.37	41.29%	0.36	0.17
Bilirrubina Direta	Masculino 75-91	112	3	109	0.0	0.3	0.4	0.4	0.8	0.1	0.7	0.4	0.13	0.01	0.33	0.38	43.69%	0.50	0.91
Bilirrubina Direta	Feminino 60-74	137	7	130	0.0	0.2	0.3	0.4	0.6	0.1	0.6	0.3	0.13	0.01	0.31	0.36	39.36%	0.19	-0.35
Bilirrubina Direta	Feminino 75-91	102	0	102	0.0	0.2	0.3	0.4	0.7	0.1	0.6	0.3	0.13	0.01	0.32	0.37	39.14%	0.38	-0.10
BIOMARCADOR	GRUPO	N	Outlier	Number of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	2.5% Percentile	97.5% Percentile	Mean	Std. Deviation	Std. Error of Mean	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Bilirrubina Indireta	Masculino e Feminino	432	9	423	0.0	0.2	0.3	0.5	1.0	0.0	0.9	0.3	0.23	0.01	0.32	0.36	66.97%	0.91	0.54
Bilirrubina Indireta	Masculino	193	2	191	0.0	0.2	0.4	0.5	1.2	0.0	1.0	0.4	0.26	0.02	0.37	0.44	64.03%	0.94	0.64
Bilirrubina Indireta	Feminino	239	7	232	0.0	0.2	0.3	0.4	0.9	0.0	0.8	0.3	0.21	0.01	0.27	0.32	69.57%	0.96	0.56
Bilirrubina Indireta	Masculino e Feminino 60-74	218	8	210	0.0	0.2	0.3	0.4	1.0	0.0	0.9	0.3	0.22	0.02	0.29	0.35	68.63%	0.99	0.79
Bilirrubina Indireta	Masculino e Feminino 75-91	214	1	213	0.0	0.2	0.3	0.5	1.1	0.0	1.0	0.4	0.23	0.02	0.33	0.39	65.47%	0.88	0.50
Bilirrubina Indireta	Masculino 60-74	82	0	82	0.0	0.2	0.3	0.5	1.2	0.0	1.1	0.4	0.28	0.03	0.33	0.45	60.37%	1.01	1.10
Bilirrubina Indireta	Masculino 75-91	112	3	109	0.0	0.2	0.3	0.5	1.2	0.0	1.0	0.4	0.28	0.02	0.36	0.45	59.36%	0.90	0.79
Bilirrubina Indireta	Feminino 60-74	137	7	130	0.0	0.2	0.3	0.4	0.9	0.0	0.8	0.3	0.20	0.02	0.26	0.33	68.91%	1.02	0.97
Bilirrubina Indireta	Feminino 75-91	102	0	102	0.0	0.1	0.3	0.4	0.9	0.0	0.8	0.3	0.21	0.02	0.26	0.34	70.68%	0.91	0.18
BIOMARCADOR	GRUPO	N	Outlier	Number of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	2.5% Percentile	97.5% Percentile	Mean	Std. Deviation	Std. Error of Mean	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Proteínas Totais	Masculino e Feminino	626	1	625	5.8	7.2	7.5	7.9	9.2	6.6	8.6	7.5	0.51	0.02	7.48	7.56	6.76%	0.05	0.37
Proteínas Totais	Masculino	260	0	260	5.8	7.2	7.6	7.9	9.7	6.4	8.5	7.5	0.53	0.03	7.45	7.58	7.34%	-0.05	0.48
Proteínas Totais	Feminino	366	1	365	5.8	7.2	7.5	7.8	9.2	6.6	8.6	7.5	0.49	0.03	7.48	7.58	6.48%	0.34	0.80
Proteínas Totais	Masculino e Feminino 60-74	301	1	300	5.8	7.2	7.6	7.8	9.2	6.5	8.6	7.5	0.51	0.03	7.47	7.59	6.76%	-0.07	0.66
Proteínas Totais	Masculino e Feminino 75-91	325	0	325	5.8	7.2	7.5	7.9	9.7	6.6	8.6	7.5	0.52	0.03	7.46	7.57	6.64%	0.33	0.72
Proteínas Totais	Masculino 60-74	102	0	102	6.1	7.2	7.6	7.8	8.9	6.2	8.4	7.5	0.51	0.05	7.40	7.60	6.87%	-0.45	0.32
Proteínas Totais	Masculino 75-91	158	0	158	5.8	7.1	7.5	7.9	9.7	6.5	8.6	7.5	0.58	0.05	7.44	7.62	7.65%	0.13	0.50
Proteínas Totais	Feminino 60-74	199	1	198	5.8	7.2													

BIOMARCADOR	GRUPO	N	Outlier	Number of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	2.5% Percentile	97.5% Percentile	Mean	Std. Deviation	Std. Error of Mean	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Acido úrico	Masculino e Femenino	685	1	684	1.6	4.3	5.2	6.2	9.8	3.0	8.3	5.3	1.34	0.05	5.16	5.36	25.41%	0.41	0.14
Acido úrico	Masculino	360	1	359	1.6	5.0	5.7	6.7	9.5	3.4	8.6	5.8	1.30	0.08	5.66	5.97	22.34%	0.30	0.14
Acido úrico	Femenino	425	0	425	1.9	4.0	4.8	5.7	9.8	2.9	7.4	4.9	1.25	0.06	4.81	5.04	25.30%	0.57	0.61
Acido úrico	Masculino e Femenino 60-74	349	1	348	1.6	4.2	5.1	6.1	9.8	2.9	8.0	5.2	1.33	0.07	5.06	5.34	25.54%	0.39	0.19
Acido úrico	Masculino e Femenino 75-91	336	0	336	1.9	4.4	5.2	6.2	9.8	3.0	8.4	5.3	1.35	0.07	5.18	5.47	25.27%	0.42	0.11
Acido úrico	Masculino 60-74	115	1	114	1.6	5.0	5.7	6.7	9.5	2.7	8.5	5.8	1.31	0.12	5.54	6.02	22.74%	-0.07	0.54
Acido úrico	Masculino 75-91	145	0	145	2.9	4.9	5.7	6.7	9.1	3.4	8.8	5.8	1.29	0.11	5.63	6.06	22.10%	0.42	-0.19
Acido úrico	Femenino 60-74	234	0	234	2.2	4.0	4.8	5.7	9.8	2.9	7.6	4.9	1.25	0.08	4.76	5.08	25.30%	0.64	0.71
Acido úrico	Femenino 75-91	191	0	191	1.9	4.0	4.8	5.7	9.8	2.8	7.3	4.9	1.25	0.09	4.75	5.11	25.36%	0.49	0.53
BIOMARCADOR	GRUPO	N	Outlier	Number of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	2.5% Percentile	97.5% Percentile	Mean	Std. Deviation	Std. Error of Mean	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Creatinina	Masculino e Femenino	685	4	681	0.49	0.75	0.86	1.03	1.63	0.58	1.43	0.90	0.21	0.01	0.88	0.92	23.15%	0.84	0.67
Creatinina	Masculino	360	1	359	0.62	0.91	1.02	1.17	1.79	0.71	1.60	1.05	0.21	0.01	1.02	1.07	20.16%	0.74	0.71
Creatinina	Femenino	425	0	425	0.49	0.70	0.79	0.90	1.24	0.57	1.14	0.81	0.15	0.01	0.79	0.82	18.24%	0.60	0.00
Creatinina	Masculino e Femenino 60-74	349	1	348	0.49	0.71	0.81	0.95	1.44	0.58	1.27	0.84	0.18	0.01	0.82	0.86	20.87%	0.68	0.19
Creatinina	Masculino e Femenino 75-91	336	0	336	0.55	0.79	0.92	1.09	1.79	0.63	1.52	0.96	0.22	0.01	0.91	0.98	23.07%	0.83	0.72
Creatinina	Masculino 60-74	115	1	114	0.62	0.86	0.98	1.09	1.68	0.67	1.53	1.00	0.20	0.02	0.96	1.03	19.81%	0.88	1.28
Creatinina	Masculino 75-91	145	0	145	0.71	0.93	1.07	1.22	1.79	0.73	1.61	1.09	0.21	0.02	1.05	1.12	19.67%	0.66	0.54
Creatinina	Femenino 60-74	234	0	234	0.49	0.68	0.76	0.86	1.21	0.55	1.12	0.78	0.14	0.01	0.76	0.80	17.77%	0.68	0.34
Creatinina	Femenino 75-91	191	0	191	0.55	0.72	0.83	0.94	1.24	0.60	1.19	0.85	0.15	0.01	0.83	0.87	17.75%	0.51	-0.35
BIOMARCADOR	GRUPO	N	Outlier	Number of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	2.5% Percentile	97.5% Percentile	Mean	Std. Deviation	Std. Error of Mean	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Glucose	Masculino e Femenino	533	22	511	63	88	95	102	137	77	130	97	13.19	0.59	95.71	98.01	13.62%	0.81	0.65
Glucose	Masculino	203	10	193	63	89	95	101	131	76	122	95	10.75	0.78	93.68	96.75	11.29%	0.39	1.07
Glucose	Femenino	330	12	318	68	88	95	106	146	77	138	99	15.44	0.86	96.90	100.30	15.65%	0.94	0.46
Glucose	Masculino e Femenino 60-74	275	13	262	63	88	95	104	141	77	136	98	14.35	0.88	96.20	99.68	14.65%	0.93	0.70
Glucose	Masculino e Femenino 75-91	258	9	249	65	88	95	102	136	76	128	96	12.89	0.82	94.77	98.02	15.38%	0.79	0.70
Glucose	Masculino 60-74	85	3	82	63	87	95	105	139	73	137	98	14.32	1.57	94.46	100.70	14.58%	0.67	0.84
Glucose	Masculino 75-91	118	7	111	65	90	95	99	123	77	117	94	8.95	0.85	92.57	95.93	9.49%	0.13	1.47
Glucose	Femenino 60-74	190	10	180	71	88	94	104	138	77	134	98	13.78	1.03	95.99	99.65	14.11%	0.98	0.68
Glucose	Femenino 75-91	140	2	138	68	88	95	111	155	74	143	100	17.40	1.48	96.78	102.60	17.45%	0.93	0.50
BIOMARCADOR	GRUPO	N	Outlier	Number of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	2.5% Percentile	97.5% Percentile	Mean	Std. Deviation	Std. Error of Mean	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Hemoglobina glicada	Masculino e Femenino	690	27	663	4	6	6	6	8	5	7	6	0.53	0.02	5.83	5.91	9.11%	0.74	0.60
Hemoglobina glicada	Masculino	262	10	252	5	5	6	6	8	5	7	6	0.56	0.04	5.70	5.84	9.64%	0.91	0.69
Hemoglobina glicada	Femenino	428	17	411	4	6	6	6	8	5	7	6	0.52	0.03	5.89	5.99	8.74%	0.76	0.82
Hemoglobina glicada	Masculino e Femenino 60-74	330	17	313	5	5	6	6	8	5	7	6	0.56	0.03	5.81	5.93	9.39%	0.89	0.61
Hemoglobina glicada	Masculino e Femenino 75-91	340	10	330	4	6	6	6	7	5	7	6	0.51	0.03	5.82	5.93	8.65%	0.58	0.68
Hemoglobina glicada	Masculino 60-74	116	6	110	5	5	6	6	7	5	7	6	0.54	0.05	5.60	5.80	9.49%	0.98	0.86
Hemoglobina glicada	Masculino 75-91	146	4	142	5	5	6	6	8	5	7	6	0.58	0.05	5.74	5.94	10.00%	0.95	0.86
Hemoglobina glicada	Femenino 60-74	234	11	223	5	6	6	6	8	5	7	6	0.56	0.04	5.87	6.02	9.37%	0.93	0.63
Hemoglobina glicada	Femenino 75-91	194	6	188	5	6	6	6	7	5	7	6	0.46	0.03	5.87	6.00	7.74%	0.79	0.67
BIOMARCADOR	GRUPO	N	Outlier	Number of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	2.5% Percentile	97.5% Percentile	Mean	Std. Deviation	Std. Error of Mean	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Coolesterol Total	Masculino e Femenino	556	1	555	94	165	190	221	347	123	276	193	39.88	1.69	189.80	196.50	20.65%	0.40	0.11
Coolesterol Total	Masculino	212	0	212	94	149	176	203	325	116	261	181	39.55	2.72	175.80	186.60	21.81%	0.59	0.21
Coolesterol Total	Femenino	344	1	343	94	172	197	224	347	130	279	201	38.53	2.07	196.50	204.60	19.11%	0.37	0.23
Coolesterol Total	Masculino e Femenino 60-74	294	1	293	94	164	191	224	331	121	260	194	40.91	3.39	189.30	199.70	21.69%	0.30	-0.23
Coolesterol Total	Masculino e Femenino 75-91	262	0	262	96	166	189	219	347	125	271	192	38.77	2.40	187.50	197.00	20.18%	0.52	0.59
Coolesterol Total	Masculino 60-74	95	0	95	94	150	175	204	280	107	259	180	40.41	4.15	171.90	188.40	22.43%	0.37	-0.45
Coolesterol Total	Masculino 75-91	117	0	117	115	149	178	203	325	122	271	182	38.95	3.60	174.90	189.20	21.39%	0.81	0.84
Coolesterol Total	Femenino 60-74	199	1	198	111	171	197	229	321	130	292	201	39.56	2.81	195.00	206.10	19.72%	0.34	-0.10
Coolesterol Total	Femenino 75-91	145	1	144	96	174	196	224	273	136	270	200	34.74	2.90	195.80	205.20	17.42%	0.07	-0.22
BIOMARCADOR	GRUPO	N	Outlier	Number of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	2.5% Percentile	97.5% Percentile	Mean	Std. Deviation	Std. Error of Mean	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Coolesterol HDL	Masculino e Femenino	556	5	551	20	44	52	63	104	30	87	54	14.57	0.63	52.83	55.26	26.96%	0.71	0.47
Coolesterol HDL	Masculino	212	3	210	20	40	48	57	86	29	82	49	12.93	0.80	47.60	51.15	36.41%	0.71	0.33
Coolesterol HDL	Femenino	344	2	342	20	47	54	66	107	32	96	57	15.01	0.81	53.48	58.67	26.30%	0.75	0.57
Coolesterol HDL	Masculino e Femenino 60-74	294	1	293	26	44	52	61	107	30	87	54	14.60	0.85	53.31	55.67	27.04%	0.85	0.93
Coolesterol HDL	Masculino e Femenino 75-91	262	3	259	20	44	52	64	104	30	88	54	14.91	0.93	52.49	56.13	27.45%	0.64	0.31
Coolesterol HDL	Masculino 60-74	95	1	94	26	40	47	55	86	27	80	48	12.87	1.33	45.82	51.09	26.56%	0.69	0.37
Coolesterol HDL	Masculino 75-91	117	1	116	27	40	48	57	85	30	83	50	13.03	1.21	47.70	52.50	26.01%	0.74	0.34
Coolesterol HDL	Femenino 60-74	199	0	199	29	47	54	65	107	32	96	57	14.67	1.04	54.56	58.66	25.91%	0.92	0.94
Coolesterol HDL	Femenino 75-91	145	1	144	20	47	56	68	115	32	97	58	16.16	1.35	55.46	60.78	27.80%	0.67	0.77
BIOMARCADOR	GRUPO	N	Outlier	Number of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	2.5% Percentile	97.5% Percentile	Mean	Std. Deviation	Std. Error of Mean	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Coolesterol LDL	Masculino e Femenino	556	2	554	31	87	108	134	235	49	182	111	34.41	1.46	108.20	114.00	30.98%	0.40	0.12
Coolesterol LDL	Masculino	212	0	212	34	80	103	128	235	46	179	106	35.02	2.41	101.50	110.90	32.98%	0.62	0.52
Coolesterol LDL	Femenino	344	2	342	31	90	112	137	224	51	186	114	33.73	1.82	110.50	117.70	29.56%	0.28	-0.01
Coolesterol LDL	Masculino e Femenino 60-74	294	1	293	31	87	110	134	224	44	188	111	35.35	2.07	107.30	115.40	31.75%	0.25	-0.02
Coolesterol LDL	Masculino e Femenino 75-91	262	1	261	45	87	107	133	235	53	178	111	33.39	2.07	106.70	114.80	30.14%	0.59	0.33
Coolesterol LDL	Masculino 60-74	95	0	95	34	80	106	128	180	38	174	106	34.14	3.50	96.64	112.50	32.33%	0.08	-0.51
Coolesterol LDL	Masculino 75-91	117	1	116	45	81	101	127	215	53	197	106	33.96	3.15	99.35	111.80	32.16%	0.80	0.52
Coolesterol LDL	Femenino 60-74	199	1	198	31	89	112	137	224	48	197	114	35.68	2.54	109.10	119.10	31.26%	0.31	0.11
Coolesterol LDL	Femenino 75-91	145	1	144	49	91	112	138	195	51	175	114	30.97	2.58	109.00	11			

BIOMARCADOR	GRUPO	N	Outlier	Number of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	2.5% Percentile	97.5% Percentile	Mean	Std. Deviation	Std. Error of Mean	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Calcio total	Masculino e Feminino	750	0	750	8.5	9.4	9.6	9.9	11.2	8.8	10.6	9.7	0.42	0.02	9.62	9.68	4.38%	0.34	0.52
Calcio total	Masculino	283	0	283	8.6	9.4	9.6	9.9	11.0	8.8	10.6	9.6	0.41	0.02	9.58	9.68	4.27%	0.14	0.24
Calcio total	Feminino	467	0	467	8.5	9.4	9.6	9.9	11.3	8.9	10.7	9.7	0.44	0.02	9.63	9.71	4.51%	0.51	0.85
Calcio total	Masculino e Feminino 60-74	379	0	379	8.5	9.4	9.6	9.9	11.2	8.8	10.6	9.7	0.42	0.02	9.61	9.69	4.32%	0.22	0.43
Calcio total	Masculino e Feminino 75-91	371	0	371	8.6	9.4	9.7	9.9	11.1	8.9	10.6	9.6	0.43	0.02	9.61	9.69	4.44%	0.45	0.62
Calcio total	Masculino 60-74	119	0	119	8.6	9.4	9.6	9.9	10.6	8.8	10.6	9.6	0.39	0.04	9.57	9.71	4.04%	0.09	0.17
Calcio total	Masculino 75-91	164	0	164	8.6	9.4	9.6	9.9	11.0	8.8	10.6	9.6	0.43	0.03	9.56	9.69	4.43%	0.18	0.28
Calcio total	Feminino 60-74	260	0	260	8.5	9.4	9.6	9.9	11.2	8.8	10.6	9.7	0.43	0.03	9.60	9.71	4.45%	0.26	0.49
Calcio total	Feminino 75-91	207	0	207	8.6	9.4	9.7	9.9	11.1	9.0	10.8	9.7	0.43	0.03	9.61	9.73	4.45%	0.66	0.83
BIOMARCADOR	GRUPO	N	Outlier	Number of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	2.5% Percentile	97.5% Percentile	Mean	Std. Deviation	Std. Error of Mean	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Cloreto	Masculino e Feminino	431	0	431	94	100	103	104	111	97	107	102	2.82	0.14	102.00	102.60	2.76%	-0.13	0.10
Cloreto	Masculino	170	0	170	94	101	103	104	109	97	107	103	2.69	0.21	102.10	103.00	2.62%	-0.25	-0.15
Cloreto	Feminino	261	0	261	94	100	102	104	111	96	107	102	2.89	0.18	101.80	102.50	2.83%	-0.05	0.26
Cloreto	Masculino e Feminino 60-74	218	0	218	95	101	103	104	110	97	107	103	2.63	0.18	102.20	102.90	2.57%	-0.03	-0.39
Cloreto	Masculino e Feminino 75-91	213	0	213	94	100	102	104	111	95	108	102	2.99	0.20	101.60	102.40	2.93%	-0.15	0.31
Cloreto	Masculino 60-74	75	0	75	97	101	103	105	108	97	108	103	2.62	0.30	102.40	103.60	2.54%	-0.17	-0.68
Cloreto	Masculino 75-91	95	0	95	94	100	103	104	109	96	107	102	2.70	0.28	101.60	102.70	2.64%	-0.31	0.17
Cloreto	Feminino 60-74	143	0	143	95	100	102	104	110	97	107	102	2.61	0.22	101.80	102.70	2.55%	0.04	-0.16
Cloreto	Feminino 75-91	118	0	118	94	100	102	104	111	95	108	102	3.21	0.30	101.30	102.50	3.15%	-0.04	0.31
BIOMARCADOR	GRUPO	N	Outlier	Number of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	2.5% Percentile	97.5% Percentile	Mean	Std. Deviation	Std. Error of Mean	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Acido Elico	Masculino e Feminino	555	0	555	3.1	7.9	10.3	13.3	19.9	4.5	18.8	10.77	3.87	0.16	10.45	11.09	35.96%	0.40	-0.58
Acido Elico	Masculino	223	0	223	3.1	6.9	9.5	12.3	19.9	4.3	18.9	10	3.95	0.26	9.48	10.33	39.49%	0.59	-0.43
Acido Elico	Feminino	332	0	332	3.7	8.5	10.9	13.9	19.9	5.0	18.8	11.28	3.74	0.21	10.88	11.69	33.13%	0.33	-0.58
Acido Elico	Masculino e Feminino 60-74	277	0	277	3.1	8.6	11.0	14.1	19.9	5.0	19.3	11.36	3.79	0.23	10.91	11.81	33.40%	0.33	-0.60
Acido Elico	Masculino e Feminino 75-91	278	0	278	3.6	7.1	9.6	12.9	19.7	4.2	18.7	10.18	3.87	0.23	9.72	10.63	37.98%	0.51	-0.49
Acido Elico	Masculino 60-74	91	0	91	3.1	7.7	10.1	14.0	19.9	4.2	19.2	10.76	4.05	0.42	9.92	11.60	37.64%	0.31	-0.68
Acido Elico	Masculino 75-91	132	0	132	3.6	6.6	8.6	11.6	19.4	4.3	18.7	9.484	3.81	0.33	8.83	10.14	40.17%	0.80	-0.01
Acido Elico	Feminino 60-74	186	0	186	4.2	8.9	11.1	14.1	19.9	5.8	19.4	11.66	3.64	0.27	11.13	12.18	31.21%	0.42	-0.60
Acido Elico	Feminino 75-91	146	0	146	3.7	7.8	10.5	13.4	19.7	4.1	18.7	10.81	3.82	0.32	10.18	11.43	35.36%	0.29	-0.62
BIOMARCADOR	GRUPO	N	Outlier	Number of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	2.5% Percentile	97.5% Percentile	Mean	Std. Deviation	Std. Error of Mean	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Vitamina B12	Masculino e Feminino	565	10	555	163	291	364	469	853	203	739	392	137.30	5.88	380.60	403.70	35.01%	0.86	0.37
Vitamina B12	Masculino	223	0	223	163	271	339	433	742	193	670	364	127.60	8.70	351.20	383.20	34.63%	0.85	0.12
Vitamina B12	Feminino	332	0	332	163	302	385	496	853	209	756	407	139.90	7.71	391.40	421.70	34.41%	0.83	0.37
Vitamina B12	Masculino e Feminino 60-74	277	0	277	163	294	370	469	869	207	748	396	139.80	8.43	379.20	412.40	35.32%	0.90	0.50
Vitamina B12	Masculino e Feminino 75-91	278	0	278	188	290	362	474	853	200	718	390	137.80	8.37	373.80	406.70	35.31%	0.88	0.45
Vitamina B12	Masculino 60-74	91	0	91	163	275	362	457	742	185	734	379	129.50	13.65	351.40	405.60	34.22%	0.81	0.32
Vitamina B12	Masculino 75-91	132	0	132	188	267	333	422	700	193	660	361	126.20	11.29	338.70	383.40	34.96%	0.89	0.02
Vitamina B12	Feminino 60-74	186	0	186	163	299	377	488	816	207	754	402	140.30	10.35	381.30	422.10	34.93%	0.85	0.28
Vitamina B12	Feminino 75-91	146	0	146	196	307	399	501	853	210	775	413	139.50	11.59	389.70	435.50	33.81%	0.82	0.55
BIOMARCADOR	GRUPO	N	Outlier	Number of values	Minimum	25% Percentile	Median	75% Percentile	Maximum	2.5% Percentile	97.5% Percentile	Mean	Std. Deviation	Std. Error of Mean	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean	Coefficient of variation	Skewness	Kurtosis
Hormônio Estimulante da Tireóide - TSH	Masculino e Feminino	817	25	792	0.064	1.298	2.050	3.100	6.740	0.355	5.774	2.347	1.404	0.050	2.249	2.445	59.83%	0.887	0.299
Hormônio Estimulante da Tireóide - TSH	Masculino	314	10	304	0.345	1.400	2.070	3.070	6.640	0.574	5.812	2.400	1.369	0.079	2.245	2.554	57.06%	0.923	0.268
Hormônio Estimulante da Tireóide - TSH	Feminino	503	15	488	0.064	1.240	2.020	3.130	6.740	0.311	5.802	2.314	1.426	0.065	2.187	2.441	61.62%	0.876	0.327
Hormônio Estimulante da Tireóide - TSH	Masculino e Feminino 60-74	411	8	403	0.064	1.368	2.080	3.053	6.670	0.340	5.629	2.313	1.344	0.067	2.181	2.444	58.11%	0.856	0.346
Hormônio Estimulante da Tireóide - TSH	Masculino e Feminino 75-91	406	17	389	0.129	1.225	2.040	3.215	6.990	0.411	5.995	2.394	1.483	0.075	2.247	2.542	61.95%	0.928	0.307
Hormônio Estimulante da Tireóide - TSH	Masculino 60-74	132	4	128	0.345	1.503	2.110	3.045	6.310	0.632	5.827	2.391	1.264	0.112	2.170	2.612	52.86%	0.956	0.560
Hormônio Estimulante da Tireóide - TSH	Masculino 75-91	182	6	176	0.412	1.223	2.060	3.218	6.990	0.539	5.997	2.434	1.488	0.112	2.213	2.655	61.11%	0.969	0.330
Hormônio Estimulante da Tireóide - TSH	Feminino 60-74	279	4	275	0.064	1.240	2.070	3.070	6.940	0.294	5.676	2.293	1.407	0.085	2.126	2.460	61.36%	0.892	0.463
Hormônio Estimulante da Tireóide - TSH	Feminino 75-91	224	11	213	0.129	1.200	2.020	3.210	6.720	0.339	6.068	2.362	1.483	0.102	2.161	2.562	62.78%	0.903	0.318

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Determinação de intervalos de referência de exames laboratoriais em geriatria

Pesquisador: Leonardo de Souza Vasconcellos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15188619.1.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.508.479

Apresentação do Projeto:

O presente estudo irá determinar valores de referência para exames de rotina para a população idosa no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da UFMG. Conforme os autores, os valores de referência (ou Intervalos de Referência, IR) que são atualmente empregados são aqueles apresentados pelos equipamentos/kits utilizados para a realização dos exames. Tais valores referem-se especialmente a população adulta e podem não ser adequados para a população idosa levando a subdiagnóstico ou sobrediagnóstico trazendo prejuízos à saúde do paciente. Os autores da proposta pretendem utilizar dados uma coorte de idosos acompanhados no HC-UFMG, aplicar a classificação de idosos saudáveis do SENIORLAB, uma coorte prospectiva sulça, e assim selecionar os exames que comporão as análises de validação dos IR para tal faixa etária.

Os autores solicitam dispensa de TCLE, uma vez que não irão recrutar participantes prospectivamente, mas utilizarão dados já disponíveis no Sistema de Informação Laboratorial tais como sexo, idade e resultados de exames laboratoriais dos pacientes idosos já atendidos pelo Centro Mais Vida do HC-UFMG, sem identificação por nome.

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 8627 2º Ad Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.508.479

Os intervalos de referencia atualmente liberados nos laudos dos exames da ULPC do HC-UFMG não estão apropriados para a população geriátrica, mas sim apenas para a população adulta. Acredita-se que idosos apresentem valores diferentes em relação aos adultos. O presente trabalho, ao propor estabelecer intervalos de referência específicos para idosos, poderia contribuir para uma melhor interpretação de seus exames laboratoriais, o que impactará na tomada de decisões clínicas e no manejo adequado dos pacientes idosos.

Objetivo Primário:

Estabelecer, para os idosos atendidos no Centro Mais Vida, intervalos de referência para 27 parâmetros bioquímicos e 14 parâmetros hematológicos.

Objetivo Secundário:

- 1- Comparar os intervalos de referência obtidos no presente estudo com os valores atualmente liberados nos laudos da ULPC do HC-UFMG;
- 2- Substituir os intervalos de referência atualmente liberados nos laudos da ULPC do HC-UFMG para a população idosa pelos IRs obtidos no presente estudo, após validação do corpo clínico do CMV.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O projeto não prevê participação direta dos pacientes e portanto não apresenta risco aos mesmos. Serão avaliados, em conjunto, os resultados dos exames em banco de dados - SIL - do laboratório, já liberados na rotina assistencial para definição dos intervalos de referência em idosos da instituição. A identificação dos idosos não será revelada, preservando seu anonimato. Os dados serão trabalhados em grupos de 120 resultados para construção do IR de cada analito. As alterações propostas a serem realizadas nos IR em idosos serão cuidadosamente avaliadas, comparadas com os valores atualmente liberados e validadas pelo corpo clínico responsável pelo atendimento geriátrico da instituição.

Benefícios:

A definição de intervalos de referência específicos para a população idosa poderá reduzir iatrogenias, possibilitando aos médicos assistentes não apenas uma interpretação mais fidedigna

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.508.479

dos resultados obtidos como, também, opções por condutas mais condizentes com a realidade dessa população. As alterações a serem realizadas nos intervalos de referência dos exames serão cuidadosamente avaliadas, antes de serem propostas aos geriatras do CMV, por meio de confrontação com resultados anteriormente obtidos por estudos semelhantes realizados a nível nacional, bem como dados conhecidos sobre fisiologia do envelhecimento, variabilidade analítica e variabilidade biológica que representam, em última instância, os principais pilares constituintes dos intervalos de referência. Portanto, os resultados do presente trabalho visam beneficiar não apenas a população geriátrica assistida do HC-UFMG, mas também a população idosa da região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto é de extrema relevância para a população alvo e facilmente realizável. O risco aos participantes é mínimo, uma vez que serão utilizados apenas dados armazenados em bancos de dados. Os participantes serão classificados e selecionados por uma equipe (profissionais do Centro Mais Vida) e os autores do estudo utilizarão essa identificação para extrair os dados laboratoriais anonimizados do banco de dados do Sistema de Informação Laboratorial que serão então trabalhos para validar os intervalos de confiança para diversos exames nessa população alvo.

Há solicitação justificada de dispensa de TCLE, mas o TCUD, documento adotado pelo CEP, estava pendente. Nessa emenda, os pesquisadores submetem o TCUD devidamente preenchido e assinado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados:

Folha de rosto – Adequada

Projeto completo – Adequado

Justificativa de dispensa de TCLE - Adequada

Parecer favorável do GEP-HC/UFMG.

Parecer favorável do Laboratório de Patologia Clínica do HC/UFMG

Parecer favorável do Núcleo de Geriatria e Gerontologia do HC/UFMG

Parecer consubstanciado favorável do Departamento de Propedêutica Complementar da FM/UFMG

Termo de Compromisso de Uso de Dados, conforme norma do COEP-UFMG

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.508.479

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sou favorável smj pela aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1365472.pdf	25/07/2019 15:45:12		Aceito
Outros	Carta_resposta_pendencias.pdf	25/07/2019 15:44:29	Leonardo de Souza Vasconcellos	Aceito
Outros	TCUD.pdf	12/07/2019 13:02:28	Leonardo de Souza Vasconcellos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_COEP.pdf	29/05/2019 15:37:09	Leonardo de Souza Vasconcellos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermodeCompromisso.pdf	29/05/2019 15:34:43	Leonardo de Souza Vasconcellos	Aceito
Parecer Anterior	Parecer_Consubstanciado_Departamento.pdf	29/05/2019 15:33:07	Leonardo de Souza Vasconcellos	Aceito
Parecer Anterior	Parecer_Laboratorio.pdf	29/05/2019 15:32:35	Leonardo de Souza Vasconcellos	Aceito
Outros	Parecer_Geriatria.pdf	29/05/2019 15:31:45	Leonardo de Souza Vasconcellos	Aceito
Outros	Parecer_HC_UFMG.pdf	29/05/2019 15:29:48	Leonardo de Souza Vasconcellos	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	29/05/2019 15:28:27	Leonardo de Souza Vasconcellos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.508.479

BELO HORIZONTE, 14 de Agosto de 2019

Assinado por:
Eliane Cristina de Freitas Rocha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

ANEXO B – Questionário versão profissional da saúde

ÍNDICE DE VULNERABILIDADE CLÍNICO-FUNCIONAL-20 www.ivcf-20.com.br			
Responda às perguntas abaixo com a ajuda de familiares ou acompanhantes. Marque a opção mais apropriada para a sua condição de saúde atual. Todas as respostas devem ser confirmadas por alguém que conviva com você. Nos idosos incapazes de responder, utilizar as respostas do cuidador.			Pontuação
IDADE		1. Qual é a sua idade? () 60 a 74 anos⁰ () 75 a 84 anos¹ () ≥ 85 anos³	
AUTO-PERCEPÇÃO DA SAÚDE		2. Em geral, comparando com outras pessoas de sua idade, você diria que sua saúde é: () Excelente, muito boa ou boa⁰ () Regular ou ruim¹	
ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIA	AVD Instrumental	3. Por causa de sua saúde ou condição física, você deixou de fazer compras? () Sim¹ () Não ou não faz compras por outros motivos que não a saúde	Máximo 4 pts
	Respostas positiva valem 4 pontos cada. Todavia, a pontuação máxima do item é de 4 pontos, mesmo que o idoso tenha respondido sim para todas as questões 3, 4 e 5.	4. Por causa de sua saúde ou condição física, você deixou de controlar seu dinheiro, gastos ou pagar as contas de sua casa? () Sim¹ () Não ou não controla o dinheiro por outros motivos que não a saúde	
		5. Por causa de sua saúde ou condição física, você deixou de realizar pequenos trabalhos domésticos, como lavar louça, arrumar a casa ou fazer limpeza leve? () Sim¹ () Não ou não faz mais pequenos trabalhos domésticos por outros motivos que não a saúde	
		AVD Básica	
COGNIÇÃO		7. Algum familiar ou amigo falou que você está ficando esquecido? () Sim¹ () Não 8. Este esquecimento está piorando nos últimos meses? () Sim¹ () Não 9. Este esquecimento está impedindo a realização de alguma atividade do cotidiano? () Sim² () Não	
HUMOR		10. No último mês, você ficou com desânimo, tristeza ou desesperança? () Sim² () Não 11. No último mês, você perdeu o interesse ou prazer em atividades anteriormente prazerosas? () Sim² () Não	
MOBILIDADE	Alcance, preensão e pinça	12. Você é incapaz de elevar os braços acima do nível do ombro? () Sim¹ () Não 13. Você é incapaz de manusear ou segurar pequenos objetos? () Sim¹ () Não	
	Capacidade aeróbica e/ou muscular	14. Você tem alguma das quatro condições abaixo relacionadas? - Perda de peso não intencional de 4,5 kg ou 5% do peso corporal no último ano ou 6 kg nos últimos 6 meses ou 3 kg no último mês () ; - Índice de Massa Corporal (IMC) menor que 22 kg/m² () ; - Circunferência da panturrilha a < 31 cm () ; - Tempo gasto no teste de velocidade da marcha (4m) > 5 segundos () . () Sim² () Não	Máximo 2 pts
	Marcha	15. Você tem dificuldade para caminhar capaz de impedir a realização de alguma atividade do cotidiano? () Sim² () Não 16. Você teve duas ou mais quedas no último ano? () Sim² () Não	
	Continência esfincteriana	17. Você perde urina ou fezes, sem querer, em algum momento? () Sim² () Não	
	Visão	18. Você tem problemas de visão capazes de impedir a realização de alguma atividade do cotidiano? É permitido o uso de óculos ou lentes de contato. () Sim² () Não	
	Audição	19. Você tem problemas de audição capazes de impedir a realização de alguma atividade do cotidiano? É permitido o uso de aparelhos de audição. () Sim² () Não	
COMORBIDADES MÚLTIPLAS	Polipatologia	20. Você tem alguma das três condições abaixo relacionadas? - Cinco ou mais doenças crônicas () ; - Uso regular de cinco ou mais medicamentos diferentes, todo dia () ; - Internação recente, nos últimos 6 meses () . () Sim⁴ () Não	Máximo 4 pts
	Polifarmácia		
	Internação recente (<6 meses)		
PONTUAÇÃO FINAL (40 pontos)			

ANEXO C – ATIVIDADES REALIZADAS DURANTE O DOUTORADO

Resumo publicado no Congresso Brasileiro de Patologia Clínica da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial – SBPC-ML – 2022



Resumo apresentado na Semana do Conhecimento UFMG 2022 com premiação de Relevância acadêmica.

Semana do Conhecimento UfmG 2022

UFMG, 95; Brasil, 200: interseções

Certificamos que o trabalho intitulado DETERMINAÇÃO DE INTERVALOS DE REFERÊNCIAS DE BIOMARCADORES DA FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES IDOSOS, foi apresentado na XXXI Semana de Iniciação Científica, promovida pela Pró-Reitoria de Pesquisa, no mês de Outubro.

De autoria de: GABRIELA DE OLIVEIRA, ANA LUISA BARBOSA AMARAL, DANIEL HENRIQUE BUCKER, GUSTAVO OLIVEIRA GONÇALVES

Orientador(a): LEONARDO DE SOUZA VASCONCELLOS

Sendo premiado como Relevância Acadêmica

Fernando Marcos dos Reis
Pró-Reitor de Pesquisa



apoio

fundap

CNPq

CAPES

FAPEMIG

Este documento dispensa carimbo e assinatura. Verifique sua autenticidade com o QRCode.

realização

SEMANA NACIONAL DE
CIÊNCIA E TECNOLOGIA 2022

UFMG

Resumo publicado no Congresso de Geriatria e Gerontologia do UNI-BH com publicação na Revista Médica de Minas Gerais – 2023.

