

## INTERVALOS DE REFERÊNCIA DE PARÂMETROS DE CREATININA E HEMOGLOBINA GLICOSILADA PARA A POPULAÇÃO ADULTA BRASILEIRA: PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE

INTERVALOS DE REFERENCIA DE LOS PARÁMETROS CREATININA Y HEMOGLOBINA GLICOSILADA PARA LA POBLACIÓN ADULTA BRASILEÑA: PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE

REFERENCE INTERVALS OF CREATININE AND GLYCATED HEMOGLOBIN PARAMETERS FOR THE BRAZILIAN ADULT POPULATION: NATIONAL HEALTH SURVEY

-  Ana Carolina Micheletti Gomide Nogueira de Sá<sup>1</sup>
-  Elton Junio Sady Prates<sup>1</sup>
-  Alexandra Dias Moreira<sup>2</sup>
-  Lillian Kelen Aguiar<sup>3</sup>
-  Célia Landmann Szwarcwald<sup>4</sup>
-  Deborah Carvalho Malta<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Escola de Enfermagem - EE, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem. Belo Horizonte, MG - Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Escola de Enfermagem - EE, Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública. Belo Horizonte, MG - Brasil.

<sup>3</sup>Hospital Risoleta Tolentino Neves - HRTN, Serviço de Controle de Infecção Hospitalar - SCIH. Belo Horizonte, MG - Brasil.

<sup>4</sup>Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde - ICICT, Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ. Belo Horizonte, MG - Brasil.

**Autor Correspondente:** Carolina Micheletti Gomide Nogueira de Sá  
**E-mail:** carolmichelettigomide@gmail.com

### Contribuições dos autores:

**Análise Estatística:** Ana C. M. G. N. Sá, Deborah C. Malta; **Aquisição de financiamento:** Deborah C. Malta; **Coleta de Dados:** Ana C. M. G. N. Sá, Deborah C. Malta; **Conceitualização:** Ana C. M. G. N. Sá, Deborah C. Malta; **Gerenciamento de Recursos:** Deborah C. Malta; **Gerenciamento do Projeto:** Ana C. M. G. N. Sá, Deborah C. Malta; **Investigação:** Ana C. M. G. N. Sá, Deborah C. Malta; **Metodologia:** Ana C. M. G. N. Sá, Deborah C. Malta; **Redação - Preparação do Original:** Ana C. M. G. N. Sá, Elton J. S. Prates, Alexandra D. Moreira, Lillian K. Aguiar, Célia L. Szwarcwald, Deborah C. Malta; **Redação - Revisão e Edição:** Ana C. M. G. N. Sá, Deborah C. Malta; **Software:** Ana C. M. G. N. Sá, Deborah C. Malta; **Supervisão:** Ana C. M. G. N. Sá, Deborah C. Malta; **Validação:** Ana C. M. G. N. Sá, Elton J. S. Prates, Alexandra D. Moreira, Lillian K. Aguiar, Célia L. Szwarcwald, Deborah C. Malta; **Visualização:** Ana C. M. G. N. Sá, Elton J. S. Prates, Alexandra D. Moreira, Lillian K. Aguiar, Célia L. Szwarcwald, Deborah C. Malta.

**Fomento:** Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq, Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde - TED 147/2018.

**Submetido em:** 20/06/2022

**Aprovado em:** 11/11/2022

**Editor Responsável:**

 Luciana Regina Ferreira da Mata

### RESUMO

**Objetivo:** estimar intervalos de referência (IR) de creatinina e hemoglobina glicosilada (HbA1c) na população adulta brasileira. **Métodos:** estudo transversal, utilizando na base de dados Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), entre 2014-2015, composta por 8.952 adultos. Para estabelecer IR, aplicaram-se critérios de exclusão, removeram-se outliers e foi feita estratificação. Após esses procedimentos, a amostra constituiu-se de 2.723 adultos para HbA1c e de 2.738 adultos para creatinina. Avaliaram-se diferenças pelos testes *Mann Withney* e *Kruskal Wallis* ( $p \leq 0,05$ ). **Resultados:** homens (IR 0,69-1,25; mediana 0,95 mg/dL) apresentaram maiores IR para creatinina que mulheres (IR 0,53-1,05; mediana 0,74 mg/dL) e tiveram maiores valores de limites inferiores (LI) e mediana de HbA1c (sexo masculino: IR: 4,55-5,97; mediana 5,3%; sexo feminino: IR 4,49-5,97; mediana 5,20%) ( $p \leq 0,05$ ). Nas mulheres, IR para creatinina foram mais elevados entre 45 a 59 anos (IR: 0,55-1,04; mediana 0,77 mg/dL) e a partir dos 60 anos (IR: 0,54-0,98; mediana 0,77 mg/dL ( $p \leq 0,05$ )). Para HbA1c, homens apresentaram IR mais elevados a partir de 60 anos (IR 4,65-6,07; mediana 5,44%) e mulheres a partir de 45 anos (45 a 59 anos: IR 4,61-6,05; mediana 5,40%; e 60 anos ou mais: IR 4,82-6,03; mediana 5,50%) ( $p \leq 0,05$ ). Para creatinina, foram observados menores LI dos IR e mediana mais proeminente nos adultos de raça/cor branca (IR: 0,56-1,19; mediana 0,85%) em comparação com a parda (IR: 0,55-1,19; mediana 0,84%) ( $p \leq 0,05$ ). **Conclusão:** IR próprios possibilitam desvelar as condições de saúde dos adultos brasileiros e podem subsidiar a identificação adequada de doença renal crônica e diabetes.

**Palavras-chave:** Valores de Referência; Creatinina; Hemoglobina A Glicada; Inquéritos Epidemiológicos; Fatores de Risco; Brasil.

### ABSTRACT

**Objective:** to estimate reference intervals (RIs) of creatinine and glycated hemoglobin (HbA1c) in the Brazilian adult population. **Methods:** a cross-sectional study, using the National Health Survey (Pesquisa Nacional de Saúde, PNS) database, between 2014-2015, consisting of 8,952 adults. To establish RIs, exclusion criteria were applied, outliers were removed and stratification was performed. After these procedures, the sample consisted of 2,723 adults for HbA1c and 2,738 adults for creatinine. Differences were evaluated by means of the Mann Whitney and Kruskal Wallis tests ( $p \leq 0.05$ ). **Results:** men (RI: 0.69-1.25; median: 0.95 mg/dL) had higher RIs for creatinine than women (RI: 0.53-1.05; median: 0.74 mg/dL) and higher lower limit (LL) values and median HbA1c (male: RI: 4.55-5.97; median: 5.3%; female: RI: 4.49-5.97; median: 5.20%) ( $p \leq 0.05$ ). In women, the RIs for creatinine were higher in the age groups between 45 and 59 years old (RI: 0.55-1.04; median: 0.77 mg/dL) and from 60 years old (RI: 0.54-0.98; median: 0.77 mg/dL ( $p \leq 0.05$ )). For HbA1c, men had higher RIs from age 60 (RI: 4.65-6.07; median: 5.44%) and women from 45 years old (45-59: RI: 4.61-6.05; median: 5.40%; and 60 years old or more: RI: 4.82-6.03; median: 5.50%) ( $p \leq 0.05$ ). For creatinine, lower RI LLs and more prominent medians were observed in white-skinned adults (RI: 0.56-1.19; median: 0.85%) when compared to brown-skinned (RI: 0.55-1.19; median: 0.84%) ( $p \leq 0.05$ ). **Conclusion:** appropriate RIs make it possible to unveil the health conditions of Brazilian adults and can support proper identification of chronic kidney disease and diabetes.

**Keywords:** Reference Values; Creatinine; Glycated Hemoglobin A; Health Surveys; Risk Factors; Brazil.

### RESUMEN

**Objetivo:** estimar los intervalos de referencia (IR) de creatinina y hemoglobina glicosilada (HbA1c) en la población adulta brasileña. **Métodos:** estudio transversal, utilizando la base de datos Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), entre 2014-2015, compuesto por 8.952 adultos. Para establecer la IR, se aplicaron criterios de exclusión, se eliminaron los valores atípicos y se realizó una estratificación. Tras estos procedimientos, la muestra estaba formada por 2.723 adultos para la HbA1c y 2.738 adultos para la creatinina. Las diferencias se evaluaron mediante las pruebas de *Mann Withney* y *Kruskal Wallis* ( $p \leq 0,05$ ). **Resultados:** los hombres (IR 0,69-1,25; mediana 0,95 mg/dL) tenían un IR de creatinina más alto que las mujeres (IR 0,53-1,05; mediana 0,74 mg/dL) y presentaban valores de límite inferior (LI) y mediana de HbA1c más altos (hombre: IR:

### Como citar este artigo:

Sá ACMGN, Prates EJS, Moreira AD, Aguiar LK, Szwarcwald CL, Malta DC. Intervalos de referência de parâmetros de creatinina e hemoglobina glicosilada para a população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde. REME - Rev Min Enferm. 2022[citado em \_\_\_\_ \_];26:e-1487. Disponível em: \_\_\_\_\_ DOI: 10.35699/2316-9389.2022.40192

4,55-5,97; mediana 5,3%; mujer: IR 4,49-5,97; mediana 5,20%) ( $p \leq 0,05$ ). En las mujeres, los IR para la creatinina fueron mayores entre los 45 y los 59 años (IR: 0,55-1,04; mediana 0,77 mg/dL) y a partir de los 60 años (IR: 0,54-0,98; mediana 0,77 mg/dL ( $p \leq 0,05$ ). En cuanto a la HbA1c, los hombres mostraron una IR más alta a partir de los 60 años (IR 4,65-6,07; mediana 5,44%) y las mujeres a partir de los 45 años (45 a 59 años: IR 4,61-6,05; mediana 5,40%; y 60 años o más: IR 4,82-6,03; mediana 5,50%) ( $p \leq 0,05$ ). En el caso de la creatina, observamos un menor LI de los IR y una mediana más prominente en los adultos blancos (IR: 0,56-1,19; mediana 0,85%) en comparación con los adultos morenos (IR: 0,55-1,19; mediana 0,84%) ( $p \leq 0,05$ ). **Conclusión:** las IR propias permiten desvelar las condiciones de salud de los adultos brasileños y pueden subsidiar la correcta identificación de la enfermedad renal crónica y la diabetes.

**Palabras clave:** Valores de Referencia; Creatinina; Hemoglobina A Glucada; Encuestas Epidemiológicas; Factores de Riesgo; Brasil.

## INTRODUÇÃO

O diagnóstico de doença renal crônica (DRC) e diabetes dependem da seleção e do monitoramento de marcadores bioquímicos<sup>1</sup> como a creatinina - que é relevante para estimar a taxa de filtração glomerular (TFG) e avaliar a função renal - e a hemoglobina glicosilada (HbA1c) - importante para avaliar o controle glicêmico.<sup>2,3</sup> Assim, obter intervalos de referência (IR) acurados desses exames laboratoriais é fundamental na prática clínica para o diagnóstico, a prevenção e o tratamento dessas doenças.<sup>4</sup>

Os IR são um dos elementos mais importantes dos exames laboratoriais, pois são utilizados para a interpretação de resultados, sendo informações essenciais para a tomada de decisão.<sup>4</sup> Para garantir a interpretação adequada dos resultados dos exames, são necessários IR determinados a partir de uma população saudável.<sup>1,5</sup> Todavia, a determinação de IR representa um desafio para os sistemas de saúde, devido à necessidade de obtenção de amostra representativa da população,<sup>1</sup> cuidados na coleta, transporte, análises bioquímicas e estatísticas.<sup>4</sup> Além disso, há evidências de que fatores biológicos, ambientais, culturais e individuais podem influenciar os IR de exames laboratoriais, tais como raça, etnia,<sup>6</sup> ritmo circadiano, dieta, gravidez, ciclo menstrual,<sup>6,7</sup> menopausa,<sup>6</sup> prática de atividade física, estresse, tabagismo, uso de medicações, bebidas alcoólicas ou cafeína<sup>7</sup>.

A utilidade da creatinina para a identificação de insuficiência renal é complexa em virtude de sua variação de acordo com sexo, idade, raça, dieta e massa muscular do indivíduo em que ela está sendo medida.<sup>2</sup> Já a HbA1c se difere em grupos raciais; sendo assim, a adoção de IR padrão pode não ser útil em algumas populações.<sup>3</sup> Por isso, para uma interpretação fidedigna, o ideal é determinar IR próprios para a população na qual serão aplicados.<sup>8</sup>

No Brasil, para a população adulta, são utilizados IR oriundos da literatura internacional<sup>7</sup> e de outros países.<sup>4</sup> No entanto, tendo em vista a miscigenação e os aspectos epidemiológicos e culturais que distinguem a população brasileira dos demais países, torna-se importante obter IR próprios para que sejam adequados.<sup>4</sup> Até o momento, foi realizado um único estudo no Brasil, com os dados laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), em que foram estimados valores de referência de creatinina e HbA1c em adultos pelo método paramétrico.<sup>4</sup> Por conseguinte, torna-se necessária a realização de outros estudos, aplicando diferentes métodos de determinação de IR, pois a literatura documenta que o uso de uma única abordagem pode levar à imprecisão, sendo indicado testar outras metodologias.<sup>9</sup>

Ademais, cabe ressaltar que dados laboratoriais da PNS identificaram, nos adultos brasileiros, em 2014-2015, que a prevalência de DRC foi de 6,5%,<sup>10,11</sup> e a de diabetes variou entre 6,6% e 9,5%.<sup>10</sup> Sendo assim, diante dessas prevalências, para o manejo adequado dessas doenças no país na prática clínica, é importante conhecer IR próprios considerados como normais.<sup>10,11</sup>

Este estudo inova ao estabelecer IR de creatinina e HbA1c por método ainda não utilizado, o não paramétrico, levando em consideração as recomendações da Diretriz C28-A3,<sup>12</sup> que é a fonte mais amplamente utilizada na área de laboratório.<sup>5</sup> Outra novidade é a ampliação dos critérios de exclusão adotados no estudo nacional de Szwarcwald e colaboradores,<sup>4</sup> para maior aproximação da população saudável. O presente estudo contribui para o aprimoramento metodologias de cálculos de IR para a população adulta brasileira, no intuito de obter valores cada vez mais fidedignos.

Nesse sentido, objetivou-se estimar IR de creatinina e HbA1c para a população adulta brasileira.

## MÉTODO

### Desenho do estudo

Estudo transversal com dados laboratoriais da PNS realizada entre 2014 a 2015.

### Contexto

A PNS é de base domiciliar, realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), pelo Ministério da Saúde e pela Fundação Oswaldo Cruz.<sup>13,14</sup> A população-alvo foram pessoas residentes em domicílios particulares permanentes e pertencentes aos setores censitários da Base Operacional Geográfica de 2010.<sup>13,14</sup>

Devido ao desenho complexo de amostragem da PNS e às probabilidades desiguais de seleção, foram utilizados pesos amostrais.<sup>13,14</sup> A PNS 2013 foi realizada em 64.348 domicílios e entrevistou 60.202 adultos.<sup>13,14</sup> Para o morador adulto selecionado, foram feitas aferições de peso, altura, circunferência de cintura e pressão arterial; ademais, em subamostra de 25% dos setores censitários pesquisados, foi realizada coleta de sangue para exames laboratoriais em 8.952 indivíduos.<sup>13,14</sup>

As coletas de exames laboratoriais foram realizadas a qualquer hora do dia, sem jejum, e foram analisadas por meio do analisador automático de células. A HbA1c foi coletada em tubo com ácido etilenodiamino tetra-acético e dosada por cromatografia líquida de alta performance por troca iônica. A creatinina foi coletada em tubo gel e dosada pelo método de Jaffé, sem desproteinização<sup>(4)</sup>.

#### Fonte de dados

Os dados utilizados são de livre acesso e foram obtidos no repositório da PNS: <https://www.pns.icict.fiocruz.br/>.

#### Participantes

Neste estudo, utilizou-se a subamostra de exames laboratoriais da PNS composta por 8.952 adultos com 18 anos de idade ou mais.

#### Determinação dos intervalos de referência

Para reduzir os fatores que podem influenciar nos IR e alcançar uma população considerada como saudável, foram aplicados critérios de exclusão de acordo com a literatura.<sup>1,4,8,12</sup> Os critérios de exclusão foram: idade < 18 anos; obesidade (índice de massa corporal  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ,<sup>15</sup> calculado por medidas aferidas de peso e altura); hipertensão arterial (autorreferida e pressão arterial aferida  $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ );<sup>16</sup> DRC (TFG <  $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ , calculada pela equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*);<sup>17</sup> diabetes (autorreferida e HbA1c  $\geq 6,5\%$ );<sup>18</sup> hemoglobinopatias (traço falciforme, persistência da hemoglobina fetal, traço falciforme com hemoglobina C, talassemia menor, suspeita de talassemia maior e menor e ser portador de hemoglobina C) e anemia (hemoglobina: mulheres < 12 e homens <  $13 \text{ g/dL}$ <sup>(19)</sup>); adultos sem resultados de exames ou que apresentavam gravidez, tabagismo, doença pulmonar obstrutiva crônica, câncer, doença cardiovascular, acidente vascular cerebral, artrite e reumatismo.

A exclusão de *outlier* foi realizada por inspeção visual e pelo método de *Tukey*, que define limite superior (LS) e limite inferior (LI) pelo intervalo interquartil

(IQR), primeiro quartil (Q1) e terceiro quartil (Q3) (LI:  $Q1 - (1,5 \times \text{IQR})$ ; LS:  $Q3 + (1,5 \times \text{IQR})$ ). Dados fora desses limites foram considerados como *outlier*.<sup>5</sup>

A amostra foi particionada por sexo, idade e raça/cor da pele. A necessidade de estratificação foi verificada pela existência de diferenças estatísticas entre os grupos e pelas condições biológicas que influenciam os IR.<sup>6</sup>

Os IR foram determinados considerando 95% dos indivíduos saudáveis,<sup>5</sup> ligados aos percentis 2,5 e 97,5.<sup>12</sup> Utilizaram-se amostras acima de 120 indivíduos nos subgrupos particionados por sexo e idade.<sup>12</sup>

#### Variáveis

As variáveis incluídas foram:

Sociodemográficas: sexo (masculino; feminino); idade (faixa etária em anos: 18 a 29; 30 a 44; 45 a 59; 60 ou mais); e raça/cor (branca; parda; preta).

Creatinina e HbA1c: valor coletado de creatinina (mg/dL) – código da variável Z025; e valor coletado de Hemoglobina glicosilada % – código da variável Z034.

#### Análises estatísticas

Foram calculadas as medianas de cada partição e os limites de referência, sendo o LI ligado ao percentil 2,5, e o LS ao percentil 97,5 da distribuição da população de referência, segundo sexo, idade e raça/cor. Avaliou-se a normalidade dos dados pelo teste de *Shapiro Wilk*.

Para determinar os IR, foi adotado o método não paramétrico, que ordena as observações realizadas por tamanho e as classifica considerando desde a menor  $r = 1$  até a maior  $r = n$ . O LI correspondeu a  $r = 0,025 (n+1)$ , e o LS à observação da posição  $r = 0,975 (n+1)$  do ranqueamento<sup>(12)</sup>.

As diferenças foram avaliadas pelos testes *Mann Withney* ou *Kruskal Wallis*, com pós-teste de *Dun* e correção de *Bonferroni*. O nível de significância adotado foi de 5%.

As análises foram feitas no *Data Analysis and Statistical Software (Stata)*, versão 14, e no *Software Package for the Social Science (SPSS)*, versão 25.0, empregando-se o módulo *survey*, que considera os pesos de pós-estratificação.

#### Aspectos éticos

A PNS foi aprovada pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde, sob o nº 328.159. A participação do adulto foi voluntária e a garantida confidencialidade das informações.<sup>14</sup>

## RESULTADOS

A PNS laboratorial foi composta por 8.952 adultos. Em virtude de material insuficiente, hemólise e perda da amostra, foram excluídas 411 amostras de exames para HbA1c (permanecendo, nessa etapa, 8.541 adultos) e 417 amostras para creatinina (permanecendo, nessa etapa, 8.535 adultos). Segundo os critérios de exclusão estabelecidos, foram excluídos 5.739 participantes nas análises de HbA1c, permanecendo, nessa etapa, 2.802 adultos. Nas análises de creatinina, foram excluídos 5.733 participantes, permanecendo, nessa etapa, 2.802 adultos. Após, foram removidos 79 *outliers* nas análises de HbA1c e 64 *outliers* nas análises de creatinina. A amostra deste estudo abrangeu IR de 2.723 adultos para HbA1c e de 2.738 adultos para creatinina.

A Tabela 1 apresenta IR de creatinina e HbA1c de acordo com o sexo. Para creatinina (mg/dL), homens (0,69-1,25; mediana 0,95) apresentaram IR maiores que mulheres (0,53-1,05; mediana 0,74) ( $p \leq 0,05$ ). Para HbA1c (%), percebe-se pequena diferença entre os sexos, verificada pelos maiores valores de LI e mediana no sexo masculino (4,55-5,97; mediana 5,23) em comparação ao feminino (4,49-5,97; mediana 5,20) ( $p \leq 0,05$ ).

A Tabela 2 apresenta IR de creatinina e HbA1c segundo a idade. Para creatinina (mg/dL), mulheres entre 18 e 29 anos (0,52-1,04; mediana 0,73) e 30 e 44 anos (0,53-1,06; mediana 0,72) apresentaram menores IR em relação às mulheres entre 45 e 59 anos (0,55-1,04; mediana 0,77) e a partir dos 60 anos (0,54-0,98; mediana 0,77), conforme nota-se pelos valores de LI e medianas ( $p \leq 0,05$ ). Nos homens, IR de creatinina foram semelhantes segundo idade ( $p > 0,05$ ).

Para HbA1c (%), percebe-se que maiores valores de LI e LS foram registrados em homens com 60 anos

em comparação às faixas etárias inferiores (18 a 29 anos: 4,53-5,90; mediana 5,15; 30 a 44 anos: 4,62-5,92; mediana 5,21; 45 a 59 anos: 4,52-6,00; mediana 5,30; 60 anos ou mais: 4,65-6,07; mediana 5,44;  $p \leq 0,05$ ). Já mulheres a partir de 45 anos apresentaram maiores IR em relação as mais jovens (18 a 29 anos: 4,51-5,79; mediana 5,12%; 30 a 44 anos: 4,42-5,87; mediana 5,10; 45 a 59 anos: 4,61-6,05; mediana 5,40; e 60 anos ou mais: 4,82-6,03; mediana 5,50;  $p \leq 0,05$ ) (Tabela 2).

A Tabela 2 apresenta IR de creatinina e HbA1c segundo a idade. Para creatinina (mg/dL), mulheres entre 18 e 29 anos (0,52-1,04; mediana 0,73) e 30 e 44 anos (0,53-1,06; mediana 0,72) apresentaram menores IR em relação às mulheres entre 45 e 59 anos (0,55-1,04; mediana 0,77) e a partir dos 60 anos (0,54-0,98; mediana 0,77), conforme nota-se pelos valores de LI e medianas ( $p \leq 0,05$ ). Nos homens, IR de creatinina foram semelhantes segundo idade ( $p > 0,05$ ).

Para HbA1c (%), percebe-se que maiores valores de LI e LS foram registrados em homens com 60 anos em comparação às faixas etárias inferiores (18 a 29 anos: 4,53-5,90; mediana 5,15; 30 a 44 anos: 4,62-5,92; mediana 5,21; 45 a 59 anos: 4,52-6,00; mediana 5,30; 60 anos ou mais: 4,65-6,07; mediana 5,44;  $p \leq 0,05$ ). Já mulheres a partir de 45 anos apresentaram maiores IR em relação as mais jovens (18 a 29 anos: 4,51-5,79; mediana 5,12%; 30 a 44 anos: 4,42-5,87; mediana 5,10; 45 a 59 anos: 4,61-6,05; mediana 5,40; e 60 anos ou mais: 4,82-6,03; mediana 5,50;  $p \leq 0,05$ ) (Tabela 2).

A Tabela 3 apresenta IR de creatina e HbA1c segundo raça/cor. Para creatina (%), observam-se maiores valores de LI e mediana mais proeminente nos adultos de raça/cor branca (0,56-1,19; mediana 0,85) em comparação com a raça parda (0,55-1,19; mediana 0,84) ( $p \leq 0,05$ ). Não houve diferenças para IR de HbA1c segundo raça/

Tabela 1 - Intervalos de referência de creatinina e creatinina e hemoglobina glicosilada em adultos  $\geq 18$  anos segundo sexo, Pesquisa Nacional de Saúde, Brasil, 2014-2015

Exames	Sexo	n	Mediana	min-max	LI	LS	p*
Creatinina (mg/dL)	Total	2.738	0,85	0,30-1,32	0,56	1,19	<0,01
	Masculino	1.278	0,95	0,40-1,32	0,69	1,25	
	Feminino	1.460	0,74	0,39-1,24	0,53	1,05	
Hemoglobina Glicosilada (%)	Total	2.723	5,22	4,30-6,17	4,52	5,97	<0,01
	Masculino	1.275	5,23	4,30-6,17	4,55	5,97	
	Feminino	1.448	5,20	4,30-6,16	4,49	5,97	

n: amostra. Min-Max: valores mínimo e máximo. LI: limite inferior (percentil 2,5). LS: Limite superior (percentil 97,5%). \*Teste Mann Withney

Tabela 2 - Intervalos de referência de creatinina e hemoglobina glicosilada em adultos  $\geq 18$  anos segundo idade e sexo, Pesquisa Nacional de Saúde, Brasil, 2014-2015

Exames	Idade	n	Mediana	min-max	LI	LS	p*
<b>Sexo masculino</b>							
Creatinina (mg/dL)	18-29	280	0,96	0,52-1,33	0,66	1,25	0,2242
	30-44	513	0,94	0,40-1,32	0,69	1,22	
	45-59	332	0,97	0,59-1,32	0,71	1,28	
	60 e mais	153	0,97	0,69-1,30	0,72	1,25	
Hemoglobina Glicosilada (%)	18-29 <sup>a</sup>	280	5,15	4,32-6,16	4,53	5,90	0,0001
	30-44 <sup>b</sup>	521	5,21	4,35-6,15	4,62	5,92	
	45-59 <sup>c</sup>	329	5,30	4,30-6,17	4,52	6,00	
	60 e mais <sup>d</sup>	145	5,44	4,43-6,16	4,65	6,07	
<b>Sexo Feminino</b>							
Creatinina (mg/dL)	18-29 <sup>a</sup>	372	0,73	0,39-1,24	0,52	1,04	0,0002
	30-44 <sup>a</sup>	633	0,72	0,40-1,19	0,53	1,06	
	45-59 <sup>b</sup>	322	0,77	0,39-1,10	0,55	1,04	
	60 e mais <sup>b,c</sup>	133	0,77	0,48-1,01	0,54	0,98	
Hemoglobina Glicosilada (%)	18-29 <sup>a</sup>	368	5,12	4,37-6,03	4,51	5,79	0,0001
	30-44 <sup>a</sup>	633	5,10	4,30-6,16	4,42	5,87	
	45-59 <sup>b</sup>	320	5,40	4,30-6,14	4,61	6,05	
	60 e mais <sup>c</sup>	127	5,50	4,44-6,13	4,82	6,03	

n: amostra. Min-Max: valores mínimo e máximo. LI: limite inferior (percentil 2,5). LS: Limite superior (percentil 97,5%). \*Teste de *Kruskal Wallis*. a,b,c,d: letras iguais representam que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ( $p > 0,05$ ); letras diferentes representam que houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ( $p \leq 0,05$ ).

Tabela 3 - Intervalos de referência de creatinina e hemoglobina glicosilada em adultos  $\geq 18$  anos segundo raça cor e sexo, Pesquisa Nacional de Saúde, Brasil, 2014-2015

Exames	Raça/cor	n	Mediana	min-max	LI	LS	p*
<b>Total</b>							
Creatinina (mg/dL)	Branca <sup>a</sup>	1.089	0,85	0,40-1,32	0,56	1,19	0,0297
	Parda <sup>b,c</sup>	1.460	0,84	0,39-1,32	0,55	1,19	
	Preta <sup>a,c</sup>	195	0,85	0,40-1,28	0,56	1,19	
Hemoglobina Glicosilada (%)	Branca	1.085	5,21	4,30-6,16	4,54	6,00	0,0532
	Parda	1.400	5,21	4,30-6,17	4,50	5,96	
	Preta	193	5,32	4,39-6,15	4,47	6,00	
<b>Sexo masculino</b>							
Creatinina (mg/dL)	Branca	518	0,96	0,60-1,32	0,70	1,25	0,0619
	Parda	641	0,94	0,52-1,32	0,68	1,25	
	Preta	100	0,97	0,40-1,28	0,69	1,26	
Hemoglobina Glicosilada (%)	Branca	514	5,2	4,4-6,2	4,59	6,00	0,459
	Parda	643	5,2	4,3-6,2	4,52	5,96	
	Preta	100	5,3	4,5-6,2	4,67	6,00	

Continua...

...continuação

Tabela 3 - Intervalos de referência de creatinina e hemoglobina glicosilada em adultos  $\geq 18$  anos segundo raça cor e sexo, Pesquisa Nacional de Saúde, Brasil, 2014-2015

Exames	Raça/cor	n	Mediana	min-max	LI	LS	p*
Sexo Feminino							
Creatinina (mg/dL)	Branca	571	0,74	0,40-1,12	0,53	1,02	0,3333
	Parda	765	0,74	0,39-1,24	0,53	1,05	
	Preta	95	0,77	0,40-1,15	0,56	1,05	
Hemoglobina Glicosilada (%)	Branca	571	5,2	4,4-6,1	4,52	6,00	0,0665
	Parda	757	5,2	4,3-6,1	4,48	5,95	
	Preta	93	5,3	4,4-6,1	4,43	5,96	

n: amostra. Min-Max: valores mínimo e máximo. LI: limite inferior (percentil 2,5). LS: Limite superior (percentil 97,5%). \*Teste de *Kruskal Wallis*. a,b,c,d: letras iguais representam que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ( $p > 0,05$ ); letras diferentes representam que houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ( $p \leq 0,05$ ).

cor, assim como ao se estratificar por ambos os sexos para creatinina e HbA1c ( $p > 0,05$ ).

## DISCUSSÃO

Neste estudo, os resultados mostraram diferenças para IR de creatinina, sendo mais elevados nos homens do que nas mulheres brasileiras, menores nas mulheres entre 18 e 29 e 30 e 44 anos do que entre as com 45 e 59 e 60 anos ou mais, e maiores LI na raça/cor branca que na parda. Para HbA1c, os homens apresentaram maiores valores de LI em relação às mulheres e homens a partir de 60 anos, e mulheres entre 45 e 59 anos e 60 anos ou mais apresentaram maiores IR do que 18 a 44 anos. Os IR foram determinados em amostra representativa de adultos brasileiros, seguindo recomendações da literatura, ao testar metodologia de cálculo de IR ainda não aplicada<sup>9</sup> para obter valores cada vez mais acurados e confiáveis.<sup>9</sup> Consequentemente, diferenciou-se do único estudo nacional existente,<sup>4</sup> ao utilizar abordagem não paramétrica, pelos testes aplicados para estratificação da amostra e pelo método de *Tukey* para retirada de *outlier*, além da ampliação dos critérios de exclusão em relação ao estudo de Szwarcwald et al.<sup>4</sup>

As etapas seguidas neste estudo para a obtenção dos IR se embasaram nos critérios da Diretriz C28-A3<sup>12</sup> e em estudos populacionais,<sup>1,4,8</sup> que consistiram na aplicação de critérios de exclusão, detecção de valores discrepantes, estratificação e determinação do IR (estimados pelo LI relativo ao percentil 2,5 e LS relativo ao percentil 97,5 da distribuição da população de referência).<sup>5,12</sup> Dessa forma, 5% dos resultados dos exames de indivíduos saudáveis

que ficaram de fora do IR foram considerados como anormais.<sup>5</sup> Para a seleção de indivíduos de referência, considerou-se que os IRs são determinados com base em uma população saudável<sup>1,4,8,12</sup> e as exclusões para controle de influências na saúde ao se compor a amostra de referência.<sup>5,12</sup> Ressalta-se que, no contexto de uso de exames laboratoriais, ter boa saúde é uma condição relativa e sem definição universal,<sup>5</sup> sendo todas as etapas avaliadas cuidadosamente na tentativa de aproximação dos 95% dos indivíduos saudáveis.<sup>5,12</sup>

Quanto aos procedimentos de detecção e remoção de *outliers*, a escolha da inspeção visual dos dados se deu por ser considerado um método eficaz<sup>5</sup> utilizado em outros estudos<sup>1,4</sup> e o método de *Tukey* por ser útil na presença de mais de um *outlier*,<sup>5</sup> como ocorreu ao se analisar a HbA1c e a creatinina nos adultos brasileiros. A estratificação dos IR de creatinina e HbA1c de acordo com sexo, idade e raça foi realizado considerando as alterações fisiológicas da fase adulta, as quais podem afetar os exames laboratoriais e as diferenças estatísticas.<sup>6</sup>

Neste estudo, após os procedimentos de exclusão e remoção de *outliers*, os valores de mediana não apresentaram mudanças para creatinina, ocorrendo uma leve redução para HbA1c, com curvas de distribuições assimétricas. A metodologia de cálculo não paramétrica é recomendada pela Diretriz C28-A3, pelo fato de muitos analitos não apresentarem distribuição normal<sup>12</sup>. No estudo nacional prévio,<sup>4</sup> utilizou-se o método paramétrico, também em conformidade com a literatura que documenta que os resultados dos IR calculados por esses dois métodos costumam ser semelhantes.<sup>5</sup> Como se observa pelos valores de IR encontrados no estudo nacional,<sup>4</sup> em que as médias

(LI-LS) para creatinina (mg/dL) e HbA1c (%) foram de 1,0 (0,7-1,2) e 5,3% (4,5-6,1) no sexo masculino e 0,8 (0,5-1,0) e 5,3 (4,4-6,2) no sexo feminino, respectivamente.

IR mais elevados para creatinina no sexo masculino também foram encontrados em estudos no Brasil,<sup>4</sup> Canadá<sup>1</sup> e África Subsaariana,<sup>8</sup> indicando a influência do sexo nesse parâmetro,<sup>8</sup> o que pode ser explicado pela variação da creatinina com a massa muscular, diferenciando-se entre mulheres e homens adultos.<sup>17</sup> As diferenças encontradas para IR de HbA1c de acordo com o sexo foram muito sutis em relação à maior mediana e LI no sexo masculino. Um estudo nacional não encontrou diferenças entre as médias, e os LI foram de 4,5% nos homens e 4,4% em mulheres.<sup>4</sup> Já um estudo com adultos chineses identificou maiores níveis de HbA1 no sexo masculino que no feminino.<sup>20</sup> Possíveis justificativas são a maior propensão de homens apresentarem níveis glicêmicos mais altos, o que se atribui a fatores comportamentais e culturais de menor cuidado com a saúde,<sup>20,21</sup> evidenciado por menor utilização de serviços de saúde no Brasil do que as mulheres.<sup>22</sup>

Neste estudo, como no de Szwarcwald e colaboradores,<sup>4</sup> os IR para creatinina no sexo masculino foram mais elevados em função da massa muscular maior entre homens. A creatinina pode aumentar pelo envelhecimento fisiológico dos rins e pela ocorrência de diabetes e hipertensão arterial com o aumento da idade.<sup>4</sup>

Para HbA1c, os IR foram mais elevados em idosos, como encontrado no estudo nacional.<sup>4</sup> Um estudo na China demonstrou uma correlação positiva entre os níveis de HbA1c e o aumento de idade.<sup>20</sup> Nos adultos Canadenses, a HbA1c mostrou ligeiro aumento das concentrações dependentes da idade.<sup>23</sup> Em investigação na Espanha, quase metade da amostra com 65 anos ou mais apresentou valores medianos para pré-diabetes.<sup>24</sup> O diagnóstico de diabetes é feito pela HbA1c > 6,5%, e valores entre 5,7% a 6,4% indicam pré-diabetes,<sup>23</sup> sugerindo a presença dessa última condição nos adultos brasileiros, cujos limites excederem a 5,7%, além de risco aumentado de desenvolver diabetes.<sup>23</sup> Esses achados podem ser decorrentes dos mecanismos fisiopatológicos do envelhecimento, como redução da função das ilhotas pancreáticas, da atividade do receptor de insulina, do tecido muscular e do consumo de glicose.<sup>23</sup>

Quanto à raça/cor, este estudo mostrou pequenas diferenças para IR de creatinina entre adultos brancos em relação aos pardos. No estudo nacional, os valores foram semelhantes de acordo com a raça.<sup>4</sup> Tem sido documentado maiores concentrações séricas de creatinina em afrodescendentes, e a comparabilidade de IR obtidos em

indivíduos da Austrália, Escandinávia e Alemanha pode reforçar que os IR propostos universalmente sejam válidos para brancos.<sup>2</sup> Porém, poucos estudos que abordaram a temática de IR de creatinina em diferentes etnias preenchem os critérios necessários para endossar aplicação global de IR, sendo recomendável, devido à miscigenação, validar IR para a população em que serão utilizados,<sup>12</sup> como foi feito no presente estudo. Ademais, nossos achados sugerem a necessidade de se considerar a raça na definição de IR, possibilitando definir critérios diagnósticos mais precisos e que contemplem as diferenças étnico-raciais na prática clínica.

Este estudo teve como limitações a possibilidade de terem sido incluídos adultos doentes sem diagnóstico prévio. Entretanto, em virtude da representatividade amostral, o estudo trouxe informações relevantes e se aproxima da realidade das condições de saúde dos adultos brasileiros ao possibilitar a obtenção de valores mais condizentes com as características da população. Cabe ressaltar que, para maior aproximação dos 95% de indivíduos saudáveis, explorou-se a base da PNS e foram excluídas as variáveis [grávidas, doenças crônicas e fatores de risco (tabagismo e obesidade)] que poderiam afetar as concentrações dos analitos estudados.<sup>25</sup> Isso considerando a importância de se ter uma população saudável para a obtenção dos IR mais precisos, cujo o objetivo é identificar as características clínicas que normalmente não são encontradas nessas pessoas, bem como detectar as características associadas a uma determinada doença.<sup>6</sup> Dessa forma, foram ampliadas as exclusões em relação ao estudo nacional prévio.<sup>4</sup> Além disso, considerando que, independentemente do método de cálculo utilizado para estimar os IRs, a detecção e a exclusão dos *outliers* são muito importantes para a obtenção de valores confiáveis<sup>5</sup> e visando conferir maior precisão dos resultados, foram aplicados dois procedimentos para remoção de valores discrepantes.

Apesar de não terem sido feitas comparações dos resultados dos IR obtidos nesta investigação pelo método não paramétrico e os valores fornecidos pela metodologia paramétrica utilizada em estudo nacional,<sup>4</sup> por se tratar de métodos distintos, observa-se que os IR de ambos os estudos foram muito semelhantes, em conformidade com a literatura.<sup>5</sup> Quanto às perdas atribuídas aos procedimentos de exclusão e remoção de *outliers*, na prática clínica trata-se de viés conservador, uma vez que foi possível estimar os IR de HbA1c e creatinina para a população adulta brasileira aqui proposta, além de ter permitido prever que os valores encontrados se aproximaram dos identificados em estudo nacional.<sup>4</sup> Isso está em conformidade

com as recomendações da literatura de se testar diferentes abordagens metodológicas de cálculos de IR, devido à possibilidade de imprecisão de resultados ao se aplicar apenas uma metodologia. Embora não possamos afirmar que um método seja melhor que outro, os valores de IR aqui encontrados conferem maior confiabilidade ao que já havia sido descrito<sup>4</sup> e permite a generalização dos achados do presente estudo para a população brasileira de forma relativamente segura.

Dessa forma, este estudo mostra a importância de pesquisas futuras para a validação de IR de adultos brasileiros, contribuindo com melhor interpretação dos resultados de exames, precisão diagnóstica e qualidade dos cuidados e tratamento ofertados. Outra limitação que dever ser considerada é o fato de que, para os estratos particionados, são recomendados 120 indivíduos,<sup>12</sup> mas esse valor não foi obtido para mulheres da raça/cor de pele preta. Contudo, é possível determinar IR de 95% com 40 amostras pelo método não paramétrico.<sup>25</sup> Ademais, os IR estratificados por sexo segundo raça/cor não apresentaram diferenças estatísticas, mostrando não ser necessária a estratificação, mas optou-se em fazê-la respeitando a variabilidade biológica, racial e étnica.<sup>6</sup>

## CONCLUSÃO

Conclui-se que homens brasileiros possuem IR mais elevados de creatinina e HbA1c do que mulheres. Os IR de HbA1c aumentaram com a progressão da idade em ambos os sexos e, no feminino, isso ocorreu para creatinina. Adultos da raça/cor branca tiveram LI mais elevados que pardos. Os achados evidenciam a necessidade de pesquisas para validação dos IR de creatinina e HbA1c fornecidos pelos métodos analíticos propostos nos estudos brasileiros com dados da PNS, em conformidade com a Diretriz C28-A3. Ademais, os resultados permitem desvelar as condições de saúde dos adultos brasileiros e podem subsidiar ações de saúde pública para identificação e prevenção de diabetes e DRC, além de reforçar as influências raciais-étnicas nos IR de creatinina e HbA1c.

## AGRADECIMENTO

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão de bolsas de Pós-Doutorado Júnior recebida por X e produtividade recebida por Y. A Secretaria de Vigilância em Saúde, pelo apoio no TED 147/2018.

## REFERÊNCIAS

1. Adeli K, Higgins V, Nieuwesteeg M, Raizman JE, Chen Y, Wong SL, et al. Biochemical marker reference values across pediatric, adult, and geriatric ages: establishment of robust pediatric and adult reference intervals on the basis of the Canadian Health Measures Survey. *Clin Chem [Internet]*. 2015[citado em 2022 mar. 2];61(8):1049-62. Disponível em <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.240515>
2. Ceriotti F, Boyd JC, Klein G, Henny J, Queraltó J, Kairisto V, et al. IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL). Reference intervals for serum creatinine concentrations: assessment of available data for global application. *Clin Chem [Internet]*. 2008[citado em 2022 mar. 2];54(3):559-66. Disponível em: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.099648>
3. Matsha TE, Korf M, Erasmus RT, Hoffmann M, Mapfumo C, Smit F, et al. Reference interval determination for glycated albumin in defined subgroups of a South African population. *Ann Clin Biochem [Internet]*. 2019[citado em 2022 mar. 2];56(4):480-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0004563219847234>
4. Szwarcwald CL, Malta DC, Pereira CA, Figueiredo AW, Almeida WDS, Machado IE, et al. Reference values for laboratory tests of cholesterol, glycosylated hemoglobin and creatinine of the Brazilian adult population. *Rev Bras Epidemiol [Internet]*. 2019[citado em 2022 mar. 2];22(Suppl. 2):e190002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-549720190002.supl.2>
5. Ozarda Y. Reference intervals: current status, recent developments and future considerations. *Biochem Med (Zagreb) [Internet]*. 2016[citado em 2022 mar. 2];26(1):5-16. Disponível em: <https://www.biochemia-medica.com/en/journal/26/1/10.11613/BM.2016.001>
6. Sikaris KA. Physiology and its importance for reference intervals. *Clin Biochem Rev [Internet]*. 2014[citado em 2022 mar. 5];35(1):3-14. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3961997/>
7. Ferreira CES, Andriolo A. Intervalos de referência no laboratório clínico. *J Bras Patol Med Lab [Internet]*. 2008[citado em 2022 mar. 5];44(1):11-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442008000100004>
8. Edinga-Melenge BE, Yakam AT, Nansseu JR, Bilong C, Belinga S, Minkala E, et al. Reference intervals for serum cystatin C and serum creatinine in an adult sub-Saharan African population. *BMC Clin Pathol [Internet]*. 2019[citado em 2022 mar. 5];19:4. Disponível em: <https://bmcclinpathol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12907-019-0086-7>
9. Pavlov IY, Wilson AR, Delgado JC. Reference interval computation: which method (not) to choose? *Clin Chim Acta [Internet]*. 2012[citado em 2022 mar. 5];413(13-14):1107-4. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.03.005>

10. Malta DC, Duncan BB, Schmidt MI, Machado ÍE, Silva AGD, Bernal RTI, et al. Prevalence of diabetes mellitus as determined by glycated hemoglobin in the Brazilian adult population, National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2019[citado em 2022 mar. 5];22(Suppl 02):E190006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-549720190006.supl.2>
11. Aguiar LK, Ladeira RM, Machado ÍE, Bernal RTI, Moura L, Malta DC. Factors associated with chronic kidney disease, according to laboratory criteria of the National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2020[citado em 2022 mar. 5];23:e200101. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-549720200101>
12. CLSI. Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline-third edition. CLSI document EPC28-A3. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008[citado em 2022 mar. 5];28:1-76. Disponível em: [https://clsi.org/media/1421/ep28a3c\\_sample.pdf](https://clsi.org/media/1421/ep28a3c_sample.pdf)
13. Szwarcwald CL, Malta DC, Souza Júnior PRB, Almeida WDS, Damascena GN, Pereira CA, et al. Laboratory exams of the National Health Survey: methodology of sampling, data collection and analysis. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2019[citado em 2022 mar. 5];22(Suppl 02):E190004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-549720190004.supl.2>
14. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas: Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação. Rio de Janeiro: IBGE; 2014[citado em 2022 mar. 5]. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv91110.pdf>
15. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva: WHO; 2000[citado em 2022 mar. 5]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>
16. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2021[citado em 2022 mar. 5];116(3):516-658. Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20201238>
17. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2013[citado em 2022 mar. 5];3(1):1-150. Disponível em: [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)
18. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diab Care* [Internet]. 2018[citado em 2022 mar. 7];(Suppl 1):S13-S27. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>
19. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva: WHO; 2011[citado em 2022 mar. 9]. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO\\_NMH\\_NHD\\_MNM\\_11.1\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf)
20. Ma Q, Liu H, Xiang G, Shan W, Xing W. Association between glycosylated hemoglobin A1c levels with age and gender in Chinese adults with no prior diagnosis of diabetes mellitus. *Biomed Rep* [Internet]. 2016[citado em 2022 mar. 9];4(6):737-40. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4887772/>
21. Moraes HAB, Mengue SS, Molina MDCB, Cade NV. Factors associated with glycemic control in a sample of individuals with Diabetes Mellitus taken from the Longitudinal Study of Adult Health, Brazil, 2008-2010. *Epidemiol Serv Saúde* [Internet]. 2020[citado em 2022 mar. 9];29(3):e2018500. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000300017>
22. Malta DC, Bernal RTI, Gomes CS, Cardoso LSM, Lima MG, Barros MBA. Inequalities in the use of health services by adults and elderly people with and without noncommunicable diseases in Brazil, 2019 National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2021[citado em 2022 abr. 3];24(suppl 2):e210003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-549720210003.supl.2>
23. Adeli K, Higgins V, Nieuwesteeg M, Raizman JE, Chen Y, Wong SL, et al. Complex reference values for endocrine and special chemistry biomarkers 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* [Internet]. 2015[citado em 2022 abr. 3];61(8):1063-74. Disponível em: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.240523>
24. Barroso M, Baena-Díez JM, Muñoz-Aguayo D, Díaz JL, Schröder H, Grau M. Reference ranges of glycosylated hemoglobin (HbA1c) in capillary blood in the Spanish population. *Prim Care Diabetes* [Internet]. 2020[citado em 2022 abr. 3];14(6):768-71. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2019.11.006>
25. Ceriotti F, Hinzmann R, Panteghini M. Reference intervals: the way forward. *Ann Clin Biochem* [Internet]. 2009[citado em 2022 abr. 3];46(Pt 1):8-17. Disponível em: <https://doi.org/10.1258/acb.2008.008170>