

# Análise longitudinal da qualidade dos exames laboratoriais em um estudo de base populacional

## *Longitudinal analysis of laboratory tests in a population-based study*

Anna Cecília Roncalio; Caroline Galgowski; Mayra Alice Corrêa; Leonardo André Lange; Celina Noriko Yamanaka; Tatiani Karini Rensi; Caio Mauricio M. de Cordova

Universidade de Blumenau, Blumenau, Santa Catarina, Brasil.

### RESUMO

*Os laboratórios clínicos devem ter sistemas de gestão da qualidade que garantam a fidedignidade dos resultados. Ainda, em estudos longitudinais, é importante que os dados gerados sejam analisados ao longo do tempo, como medida adicional de controle de qualidade (CQ), buscando identificar flutuações não explicáveis por variáveis biológicas. Aplicar essa estratégia ao estudo SHIP-Brasil foi o objetivo deste trabalho. Analisamos os resultados de glicemia em jejum, glicemia pós-sobrecarga e hemoglobina glicada nos participantes do estudo SHIP-Brasil, no período de julho de 2014 a novembro de 2016, em relação aos seguintes aspectos: diferença dos resultados de cada indivíduo em relação à média do mês ao longo do tempo; média e mediana dos valores ao longo do tempo; e porcentagem de resultados acima dos valores de referência ao longo do tempo, com linha de tendência. De acordo com os dados observados, as dosagens de glicemia em jejum e glicemia pós-sobrecarga, nas amostras coletadas nos primeiros meses de estudo, apresentam-se consistentes, mesmo tendo sido realizadas em dois laboratórios distintos. Essa estratégia de CQ mostrou-se bastante útil e pode, inclusive, ser utilizada pelos laboratórios clínicos em sua rotina, observando as flutuações de resultados de sua população ao longo do tempo, detectando, eventualmente, desvios antes mesmo das práticas rotineiras de controle interno e externo da qualidade.*

*Unitermos:* controle de qualidade; estudo de coorte; estudo populacional; exames laboratoriais; diabetes mellitus; HbA1C.

### ABSTRACT

Clinical laboratories must have quality management systems that guarantee the reliability of their results. Furthermore, in longitudinal studies, it is important that the generated data be analyzed over time, as an additional measure of quality control (QC), seeking to identify fluctuations not explainable by biological variables. Applying this strategy to the SHIP-Brazil study was the aim of this work. Thus, we analyzed the results of fasting glucose, post-load glucose and glycated hemoglobin in the participants of the SHIP-Brazil study, from July 2014 to November 2016, in relation to the following aspects: difference of each individual's results from the mean of the month over time, mean and median of results over time, and percentage of results above the reference values over time, with trend line. According to the observed data, in order to guarantee the correct association of laboratory parameters with different health and disease conditions, the fasting blood glucose and post-load glucose measurements in the samples collected during the first months of the study are consistent, despite being performed in two different facilities. This QC strategy has proved very useful, and may even be used by clinical laboratories in their routine, observing result fluctuations of their population in the course of time, being capable of eventually detect bias even before the routine practices of internal and external quality control.

**Key words:** quality control; cohort study; population-based study; laboratory tests; diabetes *mellitus*; HbA1C.

## RESUMEN

*Los laboratorios clínicos deben tener sistemas de gestión de calidad que garanticen la fiabilidad de los resultados. Además, en estudios longitudinales, es importante que los datos generados sean analizados a lo largo del tiempo, como medida adicional de control de calidad (QC), buscando identificar fluctuaciones no explicables por variables biológicas. Aplicar esa estrategia al estudio SHIP-Brasil es el objetivo de este trabajo. Analizamos los resultados de glucemia en ayunas, prueba de sobrecarga de glucosa y hemoglobina glucada en los participantes del estudio SHIP-Brasil, en el período de julio de 2014 a noviembre de 2016, acerca de los siguientes aspectos: diferencia de los resultados de cada individuo con respecto a la media del mes con el tiempo; media y mediana de los valores con el tiempo; y porcentaje de resultados por encima de los valores de referencia con el tiempo, con línea de tendencia. Según los datos observados, las mediciones de glucemia en ayunas y tras una sobrecarga de glucosa, en las muestras recolectadas en los primeros meses de estudio, resultan consistentes, a pesar de haber sido realizadas en dos laboratorios distintos. Esa estrategia de QC se presentó muy útil y puede, incluso, ser utilizada por laboratorios clínicos en su rutina, observando fluctuaciones de resultados de su población a lo largo del tiempo, detectando, eventualmente, desviaciones aún antes de las prácticas rutinarias de control interno y externo de calidad.*

*Palabras clave:* control de calidad; estudio de cohorte; estudio poblacional; pruebas de laboratorio; diabetes mellitus; HbA1C.

## INTRODUÇÃO

O Estudo Vida e Saúde em Pomerode (SHIP-Brasil), realizado pela Universidade de Blumenau, Santa Catarina, Brasil, visa estratificar os fatores de risco e genéticos existentes (ou não) na gênese das mais variadas doenças. Para tanto, exames laboratoriais, antropométricos, genéticos e de imagem são necessários para a constatação desses fatores e o monitoramento de sua evolução.

O estudo em Pomerode é multicêntrico, tendo como modelo o projeto SHIP conduzido na região da Pomerânia Alemã<sup>(1)</sup>. Este estudo está em andamento há 15 anos na Universidade de Greifswald, e a colaboração dos pesquisadores de lá permitirá também a utilização dos dados obtidos na Alemanha no presente projeto.

Pomerode é uma cidade fundada por imigrantes pomeranos que mantêm vivas a tradição e a cultura alemã. Do ponto de vista da saúde, apresenta algumas particularidades, como elevadas taxas de suicídios e de câncer de pele, além de alto índice de mortalidade por doenças cardiovasculares, entre outras, combinadas com indicadores sociais considerados de primeiro mundo. O estudo SHIP-Brasil visa investigar se distintas condições ambientais, sociais e de acesso à saúde, ao saneamento e à educação acarretam diferenças nas condições de vida e saúde de populações geneticamente semelhantes, mas submetidas a um ambiente de vida diferente. A população estudada é de 3.091 indivíduos, 11,13% dos 27.759 habitantes de Pomerode<sup>(2)</sup>. Entretanto, para responder às questões epidemiológicas e analíticas, é necessário que os dados

gerados pelos estudos sejam plenamente confiáveis, e ferramentas de controle de qualidade possam detectar variações analíticas ou pré-analíticas ao longo do tempo, desde as mais variadas origens, independentemente dos sistemas de gestão da qualidade dos próprios laboratórios. Aplicar essa estratégia ao estudo SHIP-Brasil foi o objetivo deste trabalho.

Este artigo demonstra a análise dos resultados de glicemia em jejum, glicemia pós-sobrecarga e hemoglobina glicada, como exemplos, nos participantes do estudo SHIP-Brasil, no período de julho de 2014 a novembro de 2016, quanto aos seguintes aspectos: diferença dos resultados de cada indivíduo em relação à média do mês ao longo do tempo, média e mediana dos valores ao longo do tempo e porcentagem de resultados acima dos valores de referência ao longo do tempo, com linha de tendência.

## MATERIAL E MÉTODOS

### População amostral

A população do SHIP-Brasil é uma amostra aleatória simples composta por sete estratos de faixa etária e sexo a partir de 20 anos, com intervalos de 10 anos; a população foi considerada por sexo de cada faixa etária, com prevalência de 50%, precisão de 5% [intervalo de confiança (IC) de 95%], 20% para perdas e 20% para análise de confundimento, totalizando 3.091 indivíduos estimados da população de 27.759 habitantes de Pomerode<sup>(2)</sup>. Indivíduos com mais de 20 anos que residem no município há pelo menos seis meses foram incluídos no estudo; aqueles

com qualquer limitação de física ou mental que os impeça de responder aos questionários ou realizar testes, ou se recusassem assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), foram excluídos. Um extenso questionário geral foi aplicado, com variáveis socioeconômicas, demográficas, de estilo de vida, assistência médica e mental. Exames de ultrassonografia de coração e carótidas, abdômen total e de calcâneo foram realizados. A participação dos indivíduos no estudo SHIP-Brasil foi registrada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade sob o no. 33/2012. No presente estudo de controle de qualidade, os resultados de 1.081 indivíduos foram avaliados, embora uma parcela dos participantes não tenha realizado todos os testes, uma que vez que são opcionais no momento da entrevista, principalmente a glicemia pós-sobrecarga. A coleta de amostras do estudo SHIP-Brasil e os exames dos participantes iniciaram em julho de 2014.

### Amostras biológicas

O estudo SHIP-Brasil completo abrange amostras de sangue total, soro, células mononucleares de sangue periférico, plasma, urina, saliva, *swab* nasal, *swab* orofaríngeo, *swab* de língua, amostras de bolsas gengivais (quando detectadas) e fezes<sup>(1)</sup>. No presente projeto, analisamos os resultados obtidos a partir das amostras de soro e sangue total. Adotamos um procedimento para orientar os participantes quanto à preparação para os exames, bem como para coleta, transporte, processamento e armazenamento das amostras no biorrepositório do estudo. Todos esses procedimentos, assim como o treinamento da equipe de exames e coleta, foram validados pela equipe responsável pelo estudo SHIP na Alemanha.

### Dosagens laboratoriais

As dosagens da HbA1C foram realizadas por cromatografia de afinidade em sistema automatizado D10 (Biorad, Hercules, California, USA); e as dosagens de glicose, pelo método Hexoquinase II (Siemens AG, Erlangen, Alemanha), em um equipamento automatizado Mindray BS-120 (Laboratório A) ou Siemens ADVIA 1650 (Laboratório B). Os exames foram realizados em um laboratório universitário de pequeno porte (Laboratório A), no período de julho de 2014 a setembro de 2015; e em um laboratório hospitalar privado de médio porte (Laboratório B), de dezembro de 2015 a novembro de 2016. Um estudo de comparabilidade entre os dois laboratórios não foi realizado por questões de financiamento e dificuldades de gestão do estudo. Entretanto, ambos os laboratórios têm sistemas estabelecidos de gestão da qualidade com controles internos e participação em programas de proficiência externos –

o Laboratório B está prestes a ser certificado e atua dentro de um hospital certificado pela Organização Nacional de Acreditação (ONA).

### Análise estatística

Os dados obtidos foram tratados por estatística descritiva e análise de variância (ANOVA), com o auxílio do programa Microsoft Excel 2016 (Microsoft) e ezANOVA (Copyright© 2007, por Chris Rorden). Os seguintes aspectos foram avaliados: média e mediana mensal em relação à média e à mediana móvel de todos os resultados ao longo do tempo; percentual de resultados acima dos valores de referência (VR) a cada mês, com curvas de tendência.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

---

Observando os resultados de glicemia em jejum em relação à média (**Figura**), diferenças significativas não são perceptíveis ao longo do tempo (**Tabela**). Contudo, a partir de maio de 2015 e nos três meses seguintes, observa-se uma tendência de diminuição da média e da mediana dos resultados, assim como da porcentagem de valores acima do VR, o que também é observado nos resultados de teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e HbA1C, revelando um perfil de indivíduos mais tolerantes à glicose nesse período de tempo.

Em relação aos resultados do TOTG, observamos valores mais elevados de média e mediana no primeiro mês do estudo, seguidos de valores mais elevados de HbA1C. Um aumento da média dos valores de HbA1C também é perceptível no mês de março de 2015, similarmente acompanhado de uma elevação da média e da mediana da glicemia em jejum.

De modo geral, observamos uma ligeira diminuição de todos os parâmetros ao longo do tempo, de forma gradual. Isso ocorreu devido a uma estratégia da equipe de recrutamento, que inicialmente convidou os participantes de idade mais avançada, para que, uma vez que eles conhecessem o estudo e, como esperado, aprovassem a rotina de exames, pudessem incentivar outros moradores de Pomerode, facilitando a adesão ao recrutamento.

A Figura demonstra a análise dos resultados dos exames de glicemia em jejum, glicemia pós-sobrecarga, HbA1C e TOTG, apresentando o resultado de cada indivíduo em relação a média geral, média e mediana em cada mês e percentual de resultados acima do VR.

HbA1C e glicose são medidas com base nos testes de triagem laboratorial e no diagnóstico do diabetes *mellitus*. Por isso, os

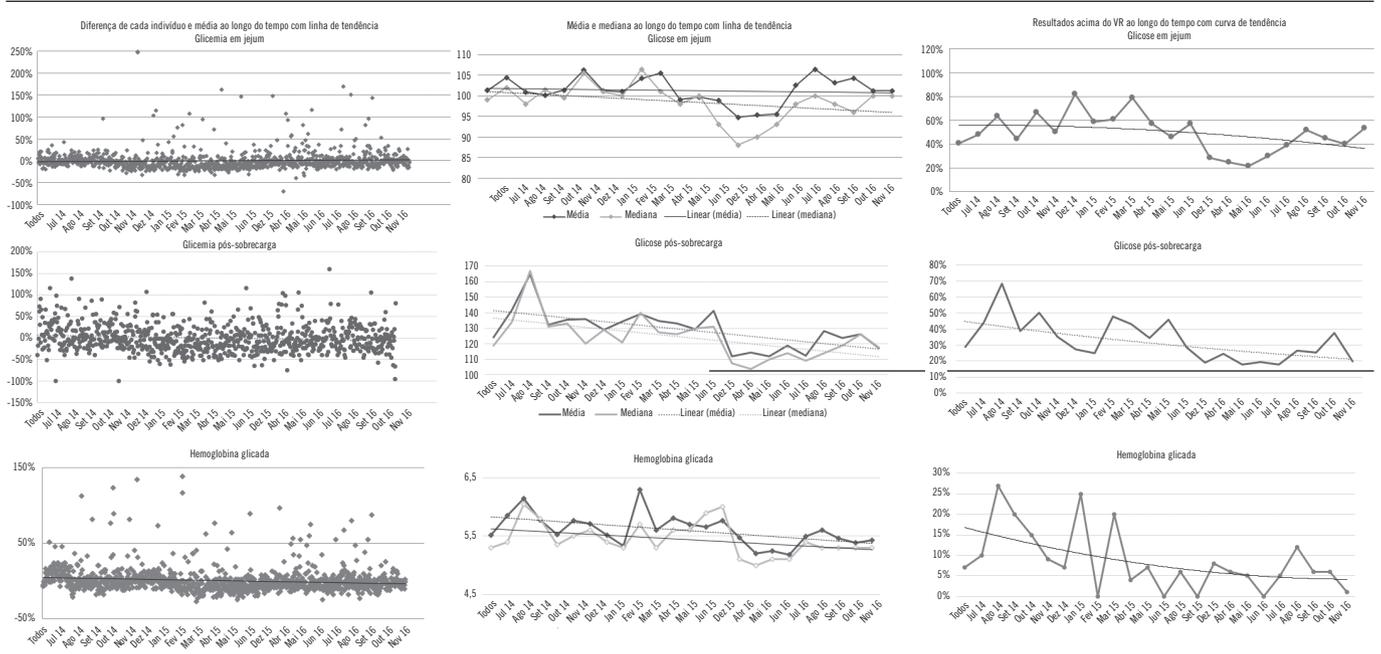


FIGURA – Representação gráfica da análise dos resultados de glicemia em jejum (n = 1081), glicemia pós-sobrecarga (n = 806) e HbA1c (n = 1141), com a média e a mediana em cada mês, além da diferença do valor de cada indivíduo em relação à média geral e à porcentagem de resultados acima do VR

VR: valor de referência.

TABELA – Estatística descritiva dos valores de média, mediana e valores acima do VR ao longo do tempo para glicemia em jejum, glicemia pós-sobrecarga e HbA1c nos primeiros meses do estudo

GJ	Todos os meses	Jul 14	Ago 14	Set 14	Out 14	Nov 14	Dez 14	Jan 15	Fev 15	Mar 15	Abr 15	Mai 15	Jun 15	Ago 15	Set 15	Dez 15
n	1,081	25	19	18	12	20	22	12	23	14	35	37	7	-	-	156
Média	100,6	101,3	104,5	100,9	100,2	101,4	106,3	101,3	101	104,3	105,5	99,1	99,7	-	-	98,8
Mediana	97	99	102	98	101,5	99,5	105,5	101	100	106,5	101	98	100	-	-	93
p	-	0,592	0,1794	0,805	0,3962	0,5027	0,0613	0,323	0,4589	0,0888	0,2625	0,9065	0,6198	-	-	0,485
DP	23,5	10,5	12,8	9,3	5,3	12	7,8	9,4	6,3	9,1	18,4	9,6	5,2	-	-	34,1
CV%	23%	10%	12%	9%	5%	12%	7%	9%	6%	9%	17%	10%	5%	-	-	35%
% > VR	41%	48%	63%	44%	67%	50%	82%	58%	61%	79%	57%	46%	57%	-	-	28%
p	-	> 1	> 1	> 1	> 1	> 1	> 1	> 1	> 1	> 1	> 1	> 1	> 1	-	-	> 1
TOTG	Todos os meses	Jul 14	Ago 14	Set 14	Out 14	Nov 14	Dez 14	Jan 15	Fev 15	Mar 15	Abr 15	Mai 15	Jun 15	Ago 15	Set 15	Dez 15
n	806	25	19	18	12	20	22	12	23	14	35	37	7	-	-	116
Média	124	141,6	164,9	132,3	135,6	136,1	129,1	134,5	139,2	134,6	133,3	129,5	141,1	-	-	112
Mediana	119	134	167	131	133	120	129	121	140	127,5	126	130	131	-	-	107,5
p	-	0,0698	0,0037**	0,0591	0,0452*	0,5184	0,0944	0,4768	0,019*	0,1589	0,2068	0,0816	0,1229	-	-	0,0731
DP	39,5	46,2	43,7	38,1	32,2	50	29,2	40	36,3	23,2	31,2	39,1	50,2	-	-	34,3
CV%	32%	33%	27%	29%	24%	37%	23%	30%	26%	17%	23%	30%	36%	-	-	31%
% > VR	29%	44%	68%	39%	50%	35%	27%	25%	48%	43%	34%	46%	29%	-	-	19%
p	-	0,1498	0,1481	0,1477	0,146	0,1484	0,149	0,146	0,1492	0,1466	0,153	0,1535	0,1445	-	-	0,1871
HbA1c	Todos os meses	Jul 14	Ago 14	Set 14	Out 14	Nov 14	Dez 14	Jan 15	Fev 15	Mar 15	Abr 15	Mai 15	Jun 15	Ago 15	Set 15	Dez 15
n	1,141	39	22	35	20	23	29	8	30	25	47	56	11	69	3	51
Média	5,52	5,85	6,15	5,78	5,53	5,77	5,71	5,52	5,33	6,3	5,6	5,81	5,7	5,66	5,77	5,47
Mediana	5,3	5,4	6,05	5,8	5,35	5,5	5,6	5,4	5,3	5,7	5,3	5,6	5,6	5,9	6	5,1
p	-	0,4811	0,0293*	0,0751	0,8524	0,3255	0,1846	0,7284	0,4823	0,2061	0,8497	0,1919	0,1854	0,1509	0,0963	0,6201
DP	0,92	0,6	0,6	0,77	0,7	1,37	0,93	0,76	0,53	1,82	0,83	1,08	0,27	0,69	0,21	1,52
CV%	17%	10%	10%	13%	13%	24%	16%	14%	10%	29%	15%	19%	5%	12%	3%	28%
% > VR	7%	10%	27%	20%	15%	9%	7%	25%	0%	20%	4%	7%	0%	6%	0%	8%
p	-	0,3759	0,3699	0,3744	0,3692	0,3703	0,3724	0,3651	0,3728	0,3709	0,3788	0,3821	0,3662	0,387	0,3635	0,3802

GJ	Abr 16	Mai 16	Jun 16	Jul 16	Ago 16	Set 16	Out 16	Nov 16
<i>n</i>	65	141	57	59	91	100	95	73
Média	94,8	95,3	95,5	102,5	106,5	103,2	104,3	101,2
Mediana	88	90	93	98	100	98	96	100
<i>p</i>	0,1943	0,1949	0,1735	0,6648	0,3537	0,6266	0,7935	0,4429
DP	24,3	24,7	11,9	27,8	24,9	25,9	24,3	11,6
CV%	26%	26%	12%	27%	23%	25%	23%	11%
% > VR	25%	21%	30%	39%	52%	45%	40%	53%
<i>p</i>	> 1	> 1	> 1	> 1	> 1	> 1	> 1	> 1
TOTG	Abr 16	Mai 16	Jun 16	Jul 16	Ago 16	Set 16	Out 16	Nov 16
<i>n</i>	41	51	41	45	64	79	69	56
Média	1,145	111,8	118,8	112,2	128,3	123,9	126,3	117,2
Mediana	104	110	114	109	114	119	126	117,5
<i>p</i>	0,1697	0,0575	0,279	0,0668	0,9673	0,9899	0,2045	0,2394
DP	39,1	35	42,3	30,5	49,1	38,4	32,4	36,3
CV%	34%	31%	36%	27%	38%	31%	26%	31%
% > VR	24%	18%	20%	18%	27%	25%	38%	20%
<i>p</i>	0,1555	0,1591	0,1554	0,1569	0,1632	0,1691	0,1643	0,1608
HbA1C	Abr 16	Mai 16	Jun 16	Jul 16	Ago 16	Set 16	Out 16	Nov 16
<i>n</i>	64	135	57	59	91	101	95	71
Média	5,2	5,25	5,18	5,49	5,6	5,46	5,39	5,43
Mediana	5	5,1	5,1	5,4	5,3	5,3	5,3	5,3
<i>p</i>	0,1724	0,2196	0,1475	0,7961	0,8497	0,8459	6,393	0,7583
DP	0,85	0,86	0,358	0,883	0,932	0,83	0,841	0,395
CV%	16%	16%	7%	16%	17%	15%	16%	7%
% > VR	6%	5%	0%	5%	12%	6%	6%	1%
<i>p</i>	0,3851	0,4135	0,3826	0,3653	0,3680	0,3663	0,3663	0,3646

Os valores de *p* (ANOVA) são indicados para eventuais diferenças dos valores do mês em análise em relação aos dados cumulativos de todos os resultados.

VR: valores de referência; GJ: glicemia em jejum; TOTG: teste oral de tolerância à glicose; DP: desvio padrão; CV%: coeficiente de variação; ANOVA: análise de variância; \**p* < 0,05; \*\**p* < 0,01;

\*\*\**p* < 0,001.

resultados devem ser precisos e confiáveis, amparados por estudos populacionais que visam determinar as condições de vida, saúde e doença associadas às diferentes manifestações patológicas. Esses exames laboratoriais, no entanto, podem sofrer interferências pré-analíticas, que compreendem, principalmente, variação cronobiológica, gênero, idade, posição no momento da coleta, atividade física, jejum, dieta, uso de fármacos e drogas de abuso, aplicação do torniquete e procedimento de coleta, procedimentos diagnósticos e/ou terapêuticos anteriores, infusão de fármacos, uso de tubo com gel separador, hemólise e lipemia<sup>(3-6)</sup>.

Os laboratórios de análises clínicas desenvolvem e implementam sistemas de gestão da qualidade, com rotinas de controle interno e participação em programas de proficiência externos, a fim de garantir a qualidade de seus resultados. Entretanto, essas rotinas às vezes são incapazes de detectar variações ao longo do tempo, sejam elas devido a variabilidade, viés de lotes de reagentes e/ou sistemas analíticos, ou mesmo, como pode ocorrer em estudos longitudinais, variações pré-analíticas, como rotatividade de funcionários, mudanças de procedimentos e materiais de coleta etc. Assim, outras estratégias de análise de dados são necessárias para o controle de qualidade em estudo de coorte, como a avaliação ao longo do tempo da diferença do resultado de cada indivíduo em relação à

média dos resultados de um período específico de tempo (mês a mês, por exemplo); a média e a mediana dos resultados ao longo do tempo; e o percentual de resultados acima ou abaixo, quando for o caso, dos limites dos VR estabelecidos para cada teste. Cada um desses parâmetros deve ser analisado individualmente e, se apenas um deles estiver fora da tendência global, os resultados devem ser considerados suspeitos de viés e preferencialmente repetidos para garantir sua confiabilidade<sup>(7)</sup>.

Em nosso estudo, pudemos observar que os exames bioquímicos avaliados ao longo do tempo não apresentaram uma variabilidade acentuada.

Nos últimos meses do estudo, devido a dificuldades operacionais com o laboratório inicialmente contratado, os exames laboratoriais foram realizados em um laboratório terceirizado. Mesmo assim, os resultados mostraram-se consistentes, e a variação dos valores de creatinina é explicada pela idade mais avançada dos pacientes nos primeiros meses. De certa forma, esses achados são explicados pela recente padronização de calibradores e ensaios bioquímicos, rastreáveis a materiais de referência quantificados por métodos considerados padrão-ouro para cada analito, promovidos pela Federação Internacional de Química Clínica (IFCC), o que não ocorreu nas demais especialidades do laboratório clínico. Vemos

também que os sistemas de gestão da qualidade implantados por ambos os laboratórios aparentemente contribuíram para a consistência de seus resultados, o que é essencial para estudos longitudinais. Em sua fase final, os resultados laboratoriais do estudo SHIP-Brasil somente serão liberados para as análises de associação após o controle de todos os exames realizados e a eventual repetição dos resultados inconsistentes.

Outros estudos similares também apresentaram preocupação com a qualidade de seus dados laboratoriais, sem deixá-los apenas a cargo das estratégias rotineiras de controle interno e externo dos laboratórios. O Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), por exemplo, buscou uma estratégia para analisar a variabilidade intra e interensaio, bem como o reteste

de uma amostragem aleatória, que se demonstrou efetiva na garantia de seus resultados<sup>(8)</sup>. O Indonesia Family Life Survey e o Longitudinal Aging Study in India utilizaram uma estratégia de controle externo semelhante àquelas oferecidas por provedores de proficiência; esta se mostrou adequada às suas necessidades<sup>(9)</sup>. A estratégia que usamos neste trabalho foi similar à utilizada no estudo SHIP original na Alemanha<sup>(10)</sup>. Independentemente da metodologia utilizada, para a qual ainda não há um consenso, é essencial que os autores dos estudos realizem essas análises continuamente para detectar eventuais desvios. Um estudo clássico detectou, por exemplo, que os valores de colesterol total apresentaram mudanças significativas ao longo de três anos, mesmo com o laboratório mantendo sua certificação<sup>(11)</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Voelzke H, Alte D, Schmidt CO, et al. Cohort profile: The study of health in Pomerania. *Int J Epidemiol*. 2011; 40: 294-307.
2. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo 2010. Disponível em: <https://censo2010.ibge.gov.br/>. [acessado em: 12 nov 2018].
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard. 6<sup>th</sup> ed. CLSI document H3-A6. Wayne, PA: CLSI; 2007.
4. Lima-Oliveira G, Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Picheth G, Guidi GC. Impact of the phlebotomy training based on CLSI/NCCLS H03-A6 – procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012; 22(3): 342-51.
5. Lima-Oliveira G, Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Picheth G, Guidi GC. The effective reduction of tourniquet application time after minor modification of the CLSI H03-A6 blood collection procedure. *Biochem Med (Zagreb)*. 2013; 23(3): 308-15.
6. Lippi G, Plebani M, Di Somma S, Cervellin G. Hemolyzed specimens: a major challenge for emergency departments and clinical laboratories. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2011; 48(3): 143-53.
7. Algeciras-Schimnich A, Bruns DE, Boyd JC, Bryant SC, La Fortune KA, Grebe SKG. Failure of current laboratory protocols to detect lot-to-lot reagent differences: findings and possible solutions. *Clin Chem*. 2013; 59: 1187-94.
8. Ladwig R, Vigo A, Fedeli LM, et al. Variability in baseline laboratory measurements of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Braz J Med Biol Res*. 2016; 49(9): e5381. doi: 10.1590/1414-431X20165381.
9. Hu P, Herningtyas EH, Kale V, et al. External quality control for dried blood spot-based C-reactive protein assay: experience from the Indonesia family life survey and the longitudinal aging study in India. *Biodemography Soc Biol*. 2015; 61(1): 111-20. doi: 10.1080/19485565.2014.1001886.
10. Lüdemann J, Piek M, Wood WG, Meyer S, Greiner B, John U, Hense HW. Methoden zur Qualitätssicherung im medizinischen Untersuchungsbereich epidemiologischer Feldstudien: Die Study of Health in Pomerania (SHIP). *Gesundheitswesen*. 2000; 62(4): 234-43.
11. Whitney CW, Lind BK, Wahl PW. Quality assurance and quality control in longitudinal studies. *Epidemiological Rev*. 1998; 20(1): 71-80.

## AUTOR CORRESPONDENTE

Caio Mauricio Mendes de Cordova  0000-0001-6090-0367  
e-mail: cmcordova@furb.br



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.