



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

LUIS EDUARDO ALVES DO NASCIMENTO

**ASPECTOS GERAIS DE PREVALÊNCIA DOS INTERFERENTES PRÉ-
ANALÍTICOS RELACIONADOS A AMOSTRA SANGUÍNEA NA REALIDADE
LABORATORIAL BRASILEIRA: revisão da literatura**

CUITÉ/PB
2022

LUIS EDUARDO ALVES DO NASCIMENTO

**ASPECTOS GERAIS DE PREVALÊNCIA DOS INTERFERENTES PRÉ-
ANALÍTICOS RELACIONADOS A AMOSTRA SANGUÍNEA NA REALIDADE
LABORATORIAL BRASILEIRA: revisão da literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande como pré-requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Márcio Moura Ponce de Leon

CUITÉ/PB

2022

N244a Nascimento, Luis Eduardo Alves do.

Aspectos gerais de prevalência dos interferentes pré-analíticos relacionados a amostra sanguínea na realidade laboratorial brasileira: revisão da literatura. / Luis Eduardo Alves do Nascimento. - Cuité, 2022.
39 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2022.

"Orientação: Prof. Dr. Carlos Márcio Moura Ponce de Leon".
Referências.

1. Hematologia. 2. Amostra sanguínea. 3. Interferentes pré-analíticos. 4. Laboratório - interferentes pré-analíticos. I. Ponce de Leon, Carlos Márcio Moura. II. Título.

CDU 616.15(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
UNIDADE ACADEMICA DE SAUDE - CES
Sítio Olho D'água da Bica, - Bairro Zona Rural, Cuité/PB, CEP 58175-000
Telefone: (83) 3372-1900 - Email: uas.ces@setor.ufcg.edu.br

REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS

REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS

LUÍS EDUARDO ALVES DO NASCIMENTO

ASPECTOS GERAIS DE PREVALÊNCIA DOS INTERFERENTES PRÉ-ANALÍTICOS NA REALIDADE LABORATORIAL BRASILEIRA: REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 10/08/2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Márcio Moura Ponce de Leon

Orientador

Prof^ª. Dr^ª. Igara Oliveira Lima

Avaliador(a)

Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior

Avaliador(a)



Documento assinado eletronicamente por **CARLOS MARCIO MOURA PONCE DE LEON, PROFESSOR 3 GRAU**, em 18/08/2022, às 16:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **IGARA OLIVEIRA LIMA, PROFESSOR 3 GRAU**, em 18/08/2022, às 17:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por TOSHIYUKI NAGASHIMA JUNIOR, PROFESSOR 3 GRAU, em 18/08/2022, às 17:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador 2641433 e o código CRC C1F5E529.

Dedico este trabalho aos meus pais, que sempre me apoiaram.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a todos os familiares, especialmente aos meus pais Luciana Roosevelt Alves e Everaldo Gonçalves da Silva Nascimento, também a minha avó Maria Gorete, irmãs Laila Evelyn, Ana Gabriela e Sabrina Yanne e tias. Agradeço também aos primos Walteçá Louis, pelos conselhos e suporte que me auxiliaram a despertar o interesse pela área farmacêutica, e Nedja Fernandes por todos os ensinamentos e motivações durante a jornada acadêmica.

Agradeço a todos os colegas e amigos que me auxiliaram e permitiram suportar os desafios com hombridade. De modo especial, agradeço a Felipe Costa, pelas ajudas prestadas em momentos e desafios compartilhados durante o curso e a todas as demais pessoas que conheci em Cuité e por todos os momentos felizes e de ajuda mútua. A amiga Milena Alves, que sempre se dispôs a prestar suporte e troca de conhecimentos nos momentos mais cruciais das nossas trajetórias acadêmicas, comemorando mutuamente as conquistas acadêmicas. A amiga e conterrânea Joyce Ribeiro, por todas as conversas produtivas, ajuda mútua, momentos alegres e compartilhamento de conquistas, amenizando as dificuldades desta jornada.

A equipe da MedFarma Cuité, por propiciar a realização do primeiro estágio, A toda a equipe do Laboratório Municipal de Cuité, especialmente na figura da farmacêutica Glória Batista e a equipe da Suprema Industria de águas, onde pude concluir o último estágio curricular obrigatório. A meu orientador, Prof. Dr. Carlos Márcio Moura Ponce de Leon, por ter aceito meu convite para me orientar, e pelos conhecimentos repassados e trocados desde as disciplinas até a orientação deste trabalho, além da atenção, paciência e compreensão em todos os momentos. À banca examinadora, Profa. Dra. Igara Oliveira Lima e Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior, que aceitaram de prontidão participar desta avaliação, como também por todos os conhecimentos repassados durante a graduação e contribuições para a exitosa realização deste trabalho.

À toda equipe da UFCG e todos os docentes do curso de Farmácia, pela disposição e dedicação em ensinar o essencial para sermos exitosos profissionais.

A vocês, a minha gratidão

RESUMO

A fase pré-analítica é a primeira etapa laboratorial, abrigando, dentro da rotina de amostra sanguínea, interferentes multifatoriais e com difícil controle e averiguação. O objetivo central do trabalho é analisar os aspectos dos interferentes pré-analíticos mais comumente avaliados e as abordagens presentes para o estudo destes. A pesquisa foi realizada como revisão sistemática, utilizando artigos científicos originais e nacionais disponíveis nos bancos de dados PUBMED, SCIENCEDIRECT, LILACS, SCIELO, PERIODICOS/CAPES e RESEARCHGATE, utilizando palavras-chave pré-estabelecidas e com período de publicação entre 2012 e 2021. Considerando a presença de interferentes pré-analíticos, aqueles relacionados a etapa de coleta como hemólise, técnica de flebotomia e volume coletado foram os mais descritos pelos autores levantados, assim como os ocorridos previamente a coleta, como atendimento e cadastro do paciente, e os posteriores como transporte e armazenamento, porém com menor relevância. Análises de caráter descritivo (transversal e exploratório) foram as principais formas de abordagens da fase pré-analítica observadas, trazendo informações acerca de seus problemas e a forma de enfrentamento em diferentes realidades laboratoriais, como também as pesquisas experimentais, cujo enfoque encontra-se em pesquisas in vitro e ensaios controlados em avaliação dos efeitos de técnicas de coleta, manuseio, temperatura, armazenamento frente a amostra sanguínea. Além das dificuldades de identificação e manejo das inconformidades ocorridas na pré-análise, a falta de consenso e qualidade nas informações e métodos dificulta também o estabelecimento de bases científicas para o controle da ocorrência de interferentes pré-analíticos. Neste sentido, análises que demonstrem a relevância do estudo dos diversos aspectos relacionados a fase pré-analítica melhoram a compreensão acerca de seus fatores e como o emprego de diferentes abordagens favorece a criação de métodos que aprimorem a qualidade laboratorial nesta fase.

Palavras-chave: Interferentes Pré-analíticos, Amostra Sanguínea, Qualidade Laboratorial.

ABSTRACT

The preanalytical phase is the first laboratory stage, covering, within the routine of blood sample, multifactorial interferences that are difficult to control and determine. The aim of this study is to analyze aspects of the most commonly measured preanalytical interferences and the present approaches for the study of these. The research was conducted as a systematic review, using original and national scientific articles available in the PUBMED, SCIENCEDIRECT, LILACS, SCIELO, PERIODICOS/CAPES and RESEARCHGATE databases, using pre-established keywords and with a publication period between 2012 and 2021. Considering the presence of pre-analytical interferences, those related to the collection phase such as hemolysis, phlebotomy technique and volume collected were the most described by the surveyed authors, as well as those occurring prior to collection, such as patient care and registration, and those occurring after collection, such as transportation and storage, but with less relevance. Descriptive analyses (transversal and exploratory) were the main forms of approach to the pre-analytical phase observed, bringing information about their problems and the way they are faced in different laboratory realities, as well as experimental research, which focuses on in vitro research and controlled trials in the evaluation of the effects of collection techniques, handling, temperature, storage against the blood sample. In addition to the difficulties in identifying and managing the non-conformities that occur in pre-analysis, the lack of consensus and quality in the information and methods also hinders the establishment of scientific bases for the control of the occurrence of pre-analytical interferences. In this sense, analyses that demonstrate the relevance of the study of the various aspects related to the pre-analytical phase improve the understanding of its factors and how the use of different approaches favors the creation of methods that improve laboratory quality in this phase.

Keywords: Preanalytical Interferents, Blood Sample, Laboratory Quality.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Fontes e frequências de erro no processamento do espécime diagnóstico.....	15
Figura 2- Graus de hemólise mediante escala visual.....	17
Figura 3- Variáveis pré-analíticas para amostras de plasma e soro.....	21

LISTA DE QUADROS, GRÁFICOS E TABELAS

Tabela 1- Esquema representando a seleção dos estudos.....	23
Gráfico 1- Distribuição de abordagens empregadas.....	24
Quadro 1- Formas de coleta de dados pelos autores elencados.....	24
Tabela 2- Revisões bibliográficas e principais interferentes encontrados.....	26
Tabela 3- Publicações e seus interferentes pré-analíticos principais/avaliados.....	28
Gráfico 3- Detalhamento do fornecimento de informações dos artigos.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
CIQ	Controle Interno de Qualidade
CKMB	Isoenzima Creatina Quinase
GGT	Gama Glutamil Transferase
IQ	Indicador de Qualidade Confiável
K2 EDTA	Acido Etilenodiamino Tetra-acético Dipotássico

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
Mmol/L	Milimol por litro
°C	Grau Celsius

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo Geral	14
2.2 Objetivos Específicos	14
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
3.1 Fase Pré-analítica	15
3.1.1 Pré-coleta	16
3.1.1.1 Orientação ao Paciente	16
3.1.1.2 Cadastro/Identificação	16
3.1.2 Fase de Coleta	17
3.1.2.1 Flebotomia	17
3.1.2.2 Hemólise	17
3.1.2.3 Coágulo	18
3.1.2.4 Volume coletado	18
3.1.2.5 Amostra Lipêmica /Ictérica	19
3.1.3 Pós-Coleta	19
3.1.3.1 Acondicionamento/Transporte	19
3.1.3.2 Centrifugação	20
3.1.3.3 Encaminhamento para Análise	20
3.2 Qualidade das Informações na Avaliação de Interferentes Pré-analíticos	21
4 METODOLOGIA	22
4.1 Tipo de Estudo	22
4.2 Procedimento de Pesquisa	22
4.3 Critérios de Inclusão	22
4.4 Critérios de Exclusão	23
4.5 Seleção de Dados	23
4.6 Análise dos Dados	24
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
5.1 Interferentes pré-analíticos e abordagens metodológicas	24
5.1.1 Estudos Retrospectivos (Revisão bibliográfica)	25
5.1.2 Estudos Experimentais e Descritivos (Análises experimental e descritiva)	27
5.2 Aspectos Metodológicos: Considerações	32

6	CONCLUSÃO	34
7	REFERENCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

Representando cerca de 70% das decisões médicas, testes laboratoriais demandam constante atualização de procedimentos e treinamento de pessoal, visando a garantia de qualidade do processo em sua totalidade (SHCOLNIK *et al.*, 2012). Para isso, exige-se aos laboratórios clínicos o cumprimento de normas, recomendações e monitoramento interno, visando garantir a melhor possível promoção da saúde ao paciente (COSTA; MORELI, 2012).

Apesar dos avanços tecnológicos no setor laboratorial, estes enfrentam muitas vezes indisponibilidades no cumprimento das especificações de qualidade, em especial na fase pré-analítica, além da dificuldade de acesso e implementação dos procedimentos padronizados em relação ao preparo do paciente, a coleta, acondicionamento e transporte das amostras, corroborando ainda mais para a alta prevalência de erros nesta etapa do ciclo laboratorial (PLEBANI, 2012).

A rotina laboratorial divide-se em três fases: Pré-analítica, Analítica e Pós-analítica. A fase pré-analítica caracteriza-se por todos os processos antecessores a análise propriamente dita, incluindo a solicitação médica, recepção do paciente ao laboratório, coleta sanguínea e transporte do material ao setor de análise. Chegada a fase Analítica, esta amostra é submetida a realização de testes de acordo com a solicitação médica e interpretado tais resultados, e após análise segue para a fase pós-analítica, sendo avaliado a coerência dos resultados, cálculos, armazenamento de amostras e liberação de resultados (OLIVEIRA, 2007).

É amplamente conhecido que 60 a 70% dos erros laboratoriais estão relacionados com a fase pré-analítica. O estabelecimento de procedimentos capazes de identificar e prevenir interferentes laboratoriais, em especial os pré-analíticos, é fundamental para a diminuição destes e melhoria da qualidade dos exames laboratoriais (SBPC/ML, 2020; SILVA; STECKERT, 2019).

Com isso, torna-se essencial conhecer e detectar os pontos que envolvem o surgimento de interferentes na fase pré-analítica por meio da contínua observação e manutenção destes, almejando o controle e redução da taxa de erros e assim melhorar a segurança do paciente (LEE, 2019).

Propõe-se, com a investigação de estudos relacionados a fase pré-analítica, elencar algumas informações sobre a condução desta etapa da rotina laboratorial dentro da realidade brasileira e a forma de abordagem e observação de seus interferentes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão sistemática da literatura sobre a fase pré-analítica referente a amostra sanguínea e seus aspectos gerais quanto a frequência de avaliação e abordagem de seus principais interferentes em pesquisas nacionais.

2.2 Objetivos Específicos

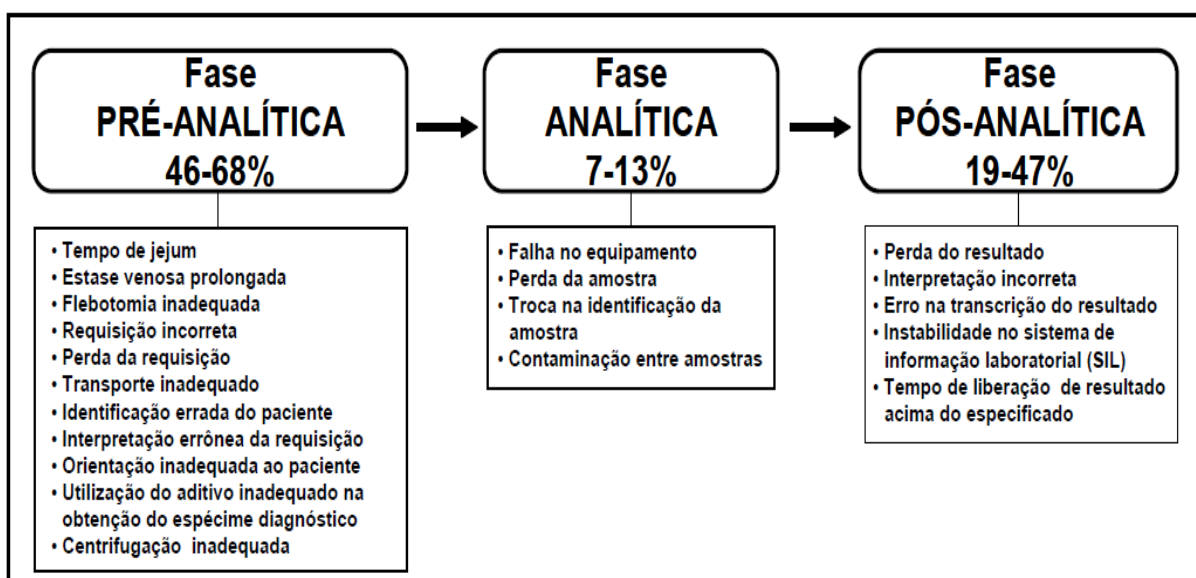
- Identificar os interferentes pré-analíticos mais comumente observados
- Abordar os aspectos metodológicos dos estudos encontrados sobre o tema
- Correlacionar os interferentes pré-analíticos e a importância da qualidade da abordagem destes

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Fase Pré-analítica

Para desempenhar exitosamente a função de embasar diagnósticos e acompanhamentos em saúde, os laboratórios clínicos requerem excelência na execução de todos os seus processos presentes nas etapas pré-analítica, analítica e pós-analítica, cuja primeira exige maior credibilidade e precisão na sua condução (LIPPI et al., 2011).

Figura 1: Fontes e frequências de erro no processamento do espécime diagnóstico.



Fonte: Adaptado de LIMA-OLIVEIRA *et al.*, 2009.

A etapa pré-analítica inclui todas as atividades predecessoras a análise propriamente dita (Figura 01), possuindo dificuldades em seu devido controle à medida que engloba procedimentos desde a recepção do paciente ao transporte do material coletado a área de processamento, exigindo do laboratório criteriosa e constante padronização e monitoramento de modo a evitar impactos significativos na qualidade dos resultados (SANTOS *et al.*, 2021).

Em relação a ocorrência de interferentes, a fase pré-analítica subdivide-se em 3 etapas: pré-coleta, abrangendo problemas de identificação do paciente e amostra, etapa de coleta, em que ocorre danos a amostra por incorreto procedimento de coleta e escolha de materiais e a etapa pós-coleta, com erros relacionados ao manejo e armazenamento da amostra (GIAVARINA; LIPPI, 2017)

3.1.1 Pré-coleta

3.1.1.1 Orientação ao Paciente

A orientação prestada ao paciente configura momento crucial, transmitindo a ele as informações das condições requeridas para a realização da coleta como jejum, interrupção de medicação, dieta e atividade física (GUIMARAES *et al.*, 2011).

Segundo Aragão e Araújo (2019), existem variações nos resultados laboratoriais previstas ao levar os ciclos biológicos e circadianos do paciente em consideração, além de melhor embasar a escolha da melhor época para a coleta, visando manter o analito de interesse dentro dos limites de variação esperados.

3.1.1.2 Cadastro/Identificação

A ocorrência de interferentes no ambiente laboratorial inicia durante a entrada do paciente e o fornecimento de seus dados ao laboratório. Falta de carimbo, elegibilidade da solicitação, preenchimento inadequado de informações, identificação e rotulagem indevidas, informações clínicas insuficientes, jejum indevidamente informado são alguns dos principais fatores desta etapa (GIL; FRANCO; GALBÁN, 2016).

É crucial a verificação dos dados coletados do paciente e da solicitação pelo flebotomista, para diminuir a ocorrência de problemas e estabelecer boa comunicação e confiabilidade do paciente para a coleta, oferecendo-lhe explicações sobre o procedimento e as políticas institucionais, garantindo consentimento e clareza (SBPC/ML, 2009).

3.1.2 Fase de Coleta

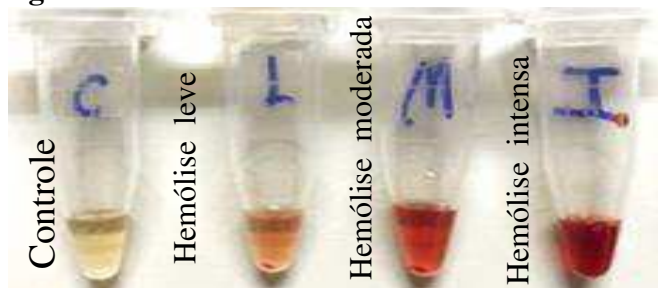
3.1.2.1 Flebotomia

A flebotomia consiste na introdução de agulha ou cateter em determinado vaso sanguíneo, representando um momento crítico na geração de interferentes laboratoriais, tendo diversas variáveis de difícil controle, ligadas principalmente a rotatividade de equipe, falta de entendimento pleno do processo, boas práticas laboratoriais e treinamento insuficiente, podendo acarretar em alterações nos parâmetros biológicos, ainda mais em situações de incorreto tempo de punção, postura, homogeneização e proporção sangue/anticoagulante dos tubos (OLIVEIRA, 2007; COSTA; MORELI, 2012).

3.1.2.2 Hemólise

De acordo com Abbas, Mukinda e Namane (2017), hemólise é o fenômeno de liberação de hemoglobina e outros componentes intracelulares de eritrócitos a partir do rompimento de sua membrana celular, possuindo coloração avermelhada visível a olho nú após centrifugação, como exemplificado pela Figura 2.

Figura 2: Graus de hemólise mediante escala visual



Controle (C), Hemólise Leve (L), Hemólise Moderada (M), Hemólise Intensa (I).

Fonte: Freitas *et al.*, (2018)

Há dois tipos de hemólise, de acordo com sua origem causadora, sendo a *In vivo* relacionada a doenças sanguíneas congênitas, adquiridas e sem total relação a técnica de coleta, podendo originar-se em situações de deficiência enzimática, hemoglobinopatias, defeitos eritrocitários, infecções, anemia e outras doenças (hemólise extravascular), ou ainda em danos mecânicos no sistema cardíaco, reação a transfusão e infecções (hemólise intravascular) (SBPC/ML, 2020).

Já a hemólise *In vitro* ocorre principalmente por rompimento das membranas celulares, com relação direta ao procedimento da coleta, armazenamento ou transporte, dando indícios diretos de problemas na fase pré-analítica, podendo, assim como a hemólise *in vivo*, interferir nos resultados de diferentes exames laboratoriais, pois a elevação da hemoglobina livre interfere na dosagem de outros analitos medidos em similar comprimento de onda, (LIPPI *et al.*, 2008)

3.1.2.3 Coágulo

A presença de coágulo em amostras de sangue total representa, na forma de micro ou macro coágulo provenientes da mudança para um estado semi-sólido do sangue no tubo, fator capaz de prejudicar a realização de contagem, visualização e alteração de parâmetros hematológicos e de coagulação (tempo de protrombina e fibrinogênio), além de ocasionar danos no equipamento hematológico (GIAVARINA; LIPPI, 2017).

A coagulação da amostra decorre principalmente de inadequada relação sangue/anticoagulante, atraso na transferência do conteúdo da seringa, mistura e posicionamento inadequados do tubo, levando a danos e níveis falsamente baixos nos glóbulos brancos e eritrócitos, como também consumo aumentado dos fatores de coagulação, inutilizando a amostra para testes que utilizem plasma ou sangue total (MEHNDIRATTA *et al.*, 2021).

3.1.2.4 Volume coletado

A adequação do volume sanguíneo coletado é um importante fator relacionado à qualidade do exame laboratorial. De forma a evitar a coleta de volume insuficiente, preconiza-se o uso proporcional do anticoagulante/aditivo para o volume sanguíneo mínimo indicado para cada tubo, assim como atenção para o preenchimento do espaço morto do tubo para a ideal utilização deste. Por outro lado, volumes excessivos podem, em certos exames laboratoriais, interferir em determinadas reações bioquímicas e imunoensaios, comprometendo a exatidão do método e elevar a concentração de determinados analitos, gerando resultados falsamente elevados (SBPC/ML,2020).

Inconformidades referentes ao volume coletado tornam-se mais frequentes em pacientes pediátricos, neonatais e oncológicos, justificável pelo acesso vascular periférico dificultado, como também na prática indevida de coleta pelo flebotomista, que em situações de alta carga de trabalho acabam realizando incorretamente a técnica (CHAWLA, R. *et al.*, 2012).

3.1.2.5 Amostra Lipêmica /Ictérica

Amostras lipêmicas, provenientes de altas concentrações de lipídios no sangue, tem como principais causas dieta, ingestão de álcool, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, insuficiência renal nica, hipotireoidismo, pancreatite, mieloma múltiplo, cirrose biliar hepática, lúpus eritematoso, nutrição parenteral total, e uso de certos fármacos, podendo causar bloqueio da sonda amostral e interferência, por exemplo, em dosagens de bilirrubina, cálcio, fósforo, Alanina Aminotransferase (ALT), Aspartato Aminotransferase (AST) e Gama Glutamil Transferase (GGT) (CALMARZA; CORDERO, 2011).

Amostras ictéricas estão relacionadas a aumento dos níveis de bilirrubina provenientes da sua inadequada excreção, possuindo considerável prevalência em pacientes de unidade de terapia intensiva, gastroenterologia, cirúrgicos e pediátricos (NIKOLAC, 2014).

3.1.3 Pós-Coleta

3.1.3.1 Acondicionamento/Transporte

Após coletadas, as amostras sanguíneas necessitam de transporte em adequadas condições de armazenagem, estabilidade e biossegurança visando manter as características dos constituintes dentro das variações aceitáveis, para assim ser encaminhada o mais agilmente ao setor de análise correspondente (GUIMARÃES *et al.*, 2012).

O armazenamento prolongado da amostra sanguínea com anticoagulante pode causar alterações nas hemácias como modificações na membrana celular, anormalidades de formato e fragmentação, além de degeneração de células de defesa como neutrófilos e linfócitos quando este armazenamento ocorre em temperaturas elevadas (DALANHOL, 2010).

Quando necessário o transporte longo da amostra sanguínea, há a necessidade de profissional habilitado e com constante treinamento, vista a necessidade do controle de temperatura e conhecimento das melhores formas de transporte assim como sua devida identificação e classificação de risco. As amostras conservadas em temperatura ambiente no setor laboratorial, especialmente de sangue total, podem ser utilizadas em até 24 horas e em até 48 horas em geladeira, porém, preconiza-se idealmente a análise em até 2 horas pós coleta de amostras de sangue total e outras (DALANHOL, 2010).

3.1.3.2 Centrifugação

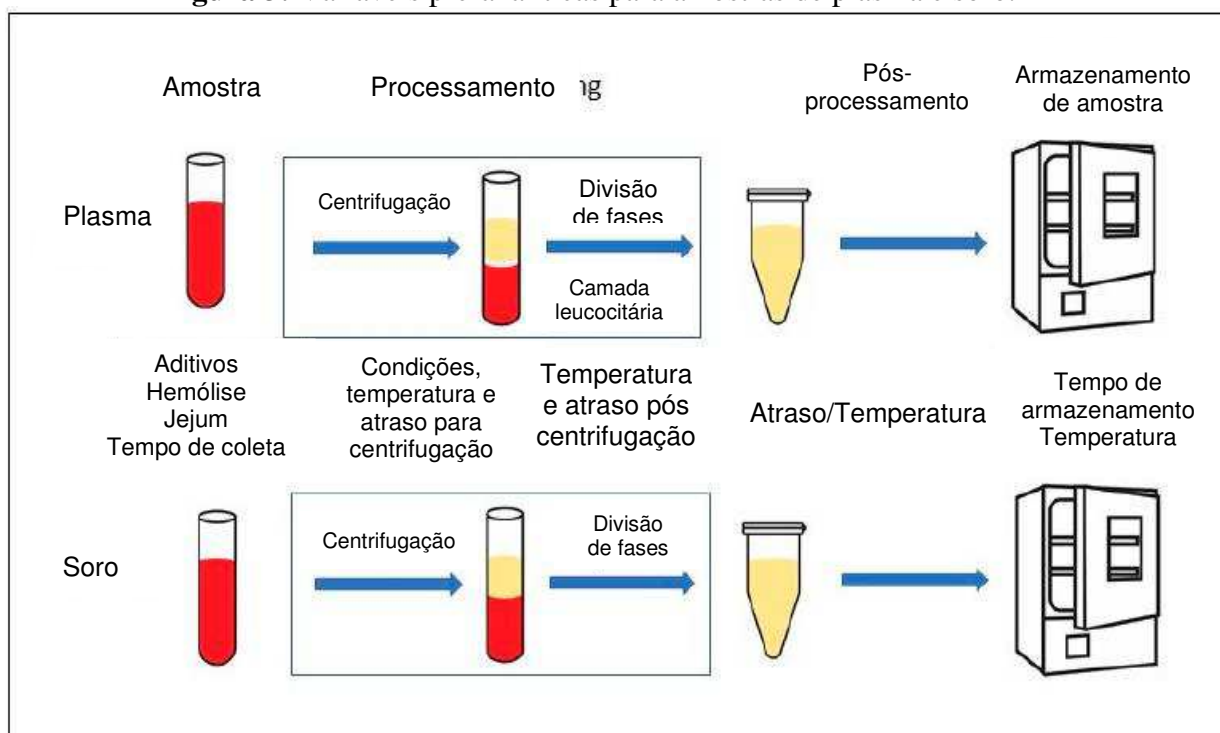
Representando também fonte de interferentes, o processo de centrifugação requer cumprimento de requisitos para diminuição de interferentes como agravamento da hemólise, quebra de tubos, separação inadequada de fases, controle inadequado de temperatura, tempo e força de rotação e ruptura celular por excesso de velocidade (ABDOLLAHI; SAFFAR; SAFFAR, 2014).

Para o processamento da amostra de plasma, a centrifugação à temperatura ambiente torna-se ideal, no entanto, algumas centrífugas possuem variação interna de temperatura, recomendando-se o emprego de centrífugas com monitoramento de temperatura. (SBPC/ML, 2018).

3.1.3.3 Encaminhamento para Análise

A representatividade das amostras de soro ou plasma para análise deve ser mantida por meio do controle de sua estabilidade, garantindo valores fidedigno dos parâmetros biológicos dentro de variações aceitáveis (Figura 3). Para isso, o processamento, assim como o seu atraso, deve ser feito a temperaturas frias visando diminuir as interferências relacionadas a desnaturação, adsorção no material do tubo e hemólise quando submetida as amostras a temperatura ambiente (STEVENS *et al.*, 2019).

Figura 3: Variáveis pré-analíticas para amostras de plasma e soro.



Fonte: Adaptado de Stevens, V. *et al.*, (2019)

3.2 Qualidade das Informações na Avaliação de Interferentes Pré-analíticos

Em pesquisas na área da saúde, a seleção da melhor abordagem para mensuração do objeto estudado é primordial para elucidação dos fatores relacionados ao tema de interesse e aprimorar o conhecimento científico acerca do problema em questão, como também a forma de obtenção destas informações, em dados primários (obtidos diretamente do pesquisador com o uso de seus próprios instrumentos) ou secundários (coletados usando fontes disponíveis). Em estudos epidemiológicos, metodologias experimentais e descritivas podem ser empregadas visando identificação etiológica de agravantes da saúde, avaliação do curso natural do problema, desenvolvimento de medidas preventivas, corretivas e planejamento de políticas públicas (TOASSI; PETRY, 2014).

Aspectos epidemiológicos fornecem importantes informações quanto a distribuição de fenômenos relacionados a saúde e os fatores capazes de influenciá-los, sendo pilar essencial para pesquisas na área da saúde, permitindo a avaliação de medidas preventivas e corretivas, como também base em decisões de políticas públicas (GUIMARÃES *et al.*, 2012; TOASSI, PETRY, 2014). Na área de estudo da fase pré-analítica, é essencial a atenção quanto a qualidade e quantidade de informações avaliadas, pois o tema exige claro e profundo entendimento

acerca das fontes destes problemas e em que fase e processo está se originando.

4 METODOLOGIA

O presente trabalho foi conduzido seguindo a metodologia de revisão sistemática, com critérios de inclusão e exclusão que permitiram a seleção de artigos elegíveis entre os anos de 2012 a 2021, os quais envolvam os aspectos da fase pré-analítica relacionados a coleta sanguínea.

4.1 Tipo de Estudo

O estudo foi conduzido por meio de um modelo de revisão sistemática de literatura, compilando informações sobre o tema em questão por meio de correlações com o intuito de gerar conhecimentos práticos a respeito da problemática abordada.

4.2 Procedimento de Pesquisa

A busca de material ocorreu entre Janeiro/2022 a Março/2022, nas bases de dados científicos Pubmed, ScienceDirect, Lilacs/BVS, Scielo, ResearchGate e Periódico/Capes, utilizando os descritores: “Erros pré-analíticos”, “Erro laboratorial”, “Fase pré-analítica”, ‘Erro na fase pré-analítica’, “Laboratório de Análises Clínicas”, “Variáveis pré-analíticas”, “Interferentes pré-analíticos” e “amostra sanguínea”, também no idioma inglês. Foram selecionados estudos nacionais no idioma inglês, português, e espanhol, incluindo artigos originais, revisões, teses e livros analisados por meio de leitura crítica.

4.3 Critérios de Inclusão

1. Estudos publicados entre 2012 e 2021
2. Estudos estritamente brasileiros
3. Estudos de cunho descritivo/observacional, analítico/experimental e retrospectivos (revisões sistemáticas e integrativas)
4. Título, resumo e texto que abordem, de forma clara, a fase pré-analítica em relação a amostra sanguínea e todas as etapas envolvidas de acordo com seu objetivo

4.4 Critérios de Exclusão

1. Estudo fora dos limites temporais estabelecidos
2. Falta de clareza nas informações fornecidas quanto a fase pré-analítica
3. Estudo com outros interferentes pré-analíticos não relacionados a amostra sanguínea ou clareza dos resultados fornecidos desta
4. Estudos não publicados ou em aprovação pendente
5. Idioma diferente do português, inglês e espanhol
6. Desconsideração de artigos repetidos

4.5 Seleção de Dados

Com a realização de leitura exploratória de títulos e resumos, separou-se estudos com relevância para o tema, com posterior leitura integral do texto afim de identificar e incluir aqueles com melhor adequabilidade a finalidade proposta, identificados nas respectivas fontes de dados consultadas (Tabela 1).

Tabela 1: Esquema representando a seleção dos estudos

Base de dados	Estudos relevantes selecionados	Estudos incluídos
Periódico/Capes	37	15
Scielo	25	4
Lilacs/BVS	16	5
ScienceDirect	14	0
PubMed	3	1
ResearchGate	16	3
TOTAL	108	27

Fonte: Autoria própria, 2022.

4.6 Análise dos Dados

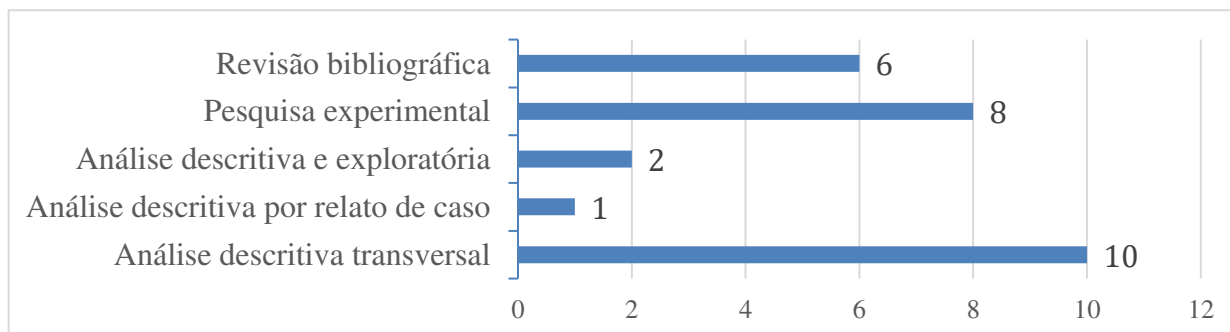
De modo a permitir a interpretação de seus resultados, os artigos foram agrupados de acordo com o tipo de informação presente por meio de quadros e tabelas no word e excel. Após separação, foi feita a comparação e discussão de seus dados laboratoriais, epidemiológicos e metodológicos de acordo com a proposta deste estudo.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Interferentes pré-analíticos e abordagens metodológicas

Em detrimento da disparidade de métodos empregados e seus objetivos propostos, discutiu-se os resultados referentes a interferentes pré-analíticos dos estudos compilados a partir de suas abordagens metodológicas. Os tipos de abordagem utilizadas pelos autores estão elencadas no Gráfico 2, e no Quadro 1 a forma de coleta de informações destes, cujo resultados referentes a tal serão discutidos posteriormente.

Gráfico 2: Distribuição de abordagens empregadas



Fonte: Autoria própria, 2022.

Quadro 1: Formas de coleta de dados pelos autores elencados

Autor, ano	Tipo de Abordagem/ coleta de dados
MARTINS; RATEKE; MARTINELO, 2018	Análise descritiva Transversal (observação da fase pré-analítica de laboratório) / Questionário de satisfação
SANTOS; ALMEIDA; OLIVEIRA 2020	Análise descritiva transversal/ Questionário avaliação
SOUZA;COAN; ANGHEBEM, 2020	Análise descritiva transversal/ Coleta de dados secundários
RAMOS <i>et al.</i> , 2020	Análise descritiva transversal/ Coleta de dados e questionário em pacientes atendidos
MACHADO; VIEGAS, 2012	Análise descritiva relato de caso/ banco de dados do estabelecimento

HIGIOKA <i>et al.</i> , 2019	Análise descritiva transversal / Questionário para médicos e dados de observação de rotina
PINHO; JÚNIOR, 2013	Análise descritiva exploratória/ dados provenientes de amostras coletadas
SANTOS-SOUZA, 2020	Análise descritiva transversal/ dados de observação de rotina
GUERRA <i>et al.</i> , 2019	Pesquisa experimental/ dados provenientes de amostras coletadas
SABIM <i>et al.</i> , 2015	Pesquisa experimental / dados provenientes de amostras coletadas
JONGE <i>et al.</i> , 2018	Pesquisa experimental/ dados provenientes de amostras coletadas
SENV <i>et al.</i> , 2017	Pesquisa experimental/ dados provenientes de amostras coletadas
BECHER; VERZELETTI, 2014	Pesquisa Experimental / dados provenientes de amostras coletadas
LIMA <i>et al.</i> , 2021	Pesquisa experimental / dados provenientes de amostras coletadas
FREITAS <i>et al.</i> , 2018	Pesquisa experimental / dados provenientes de amostras coletadas
RIBA <i>et al.</i> , 2020	Pesquisa experimental – coorte-controle para avaliar influência da estocagem no hemograma e anticoagulante utilizado
CODAGNONE <i>et al.</i> , 2013	Análise descritiva transversal – observação de interferentes em rotina
GUIMARAES <i>et al.</i> , 2012	Análise descritiva transversal/ coleta de informações de rotina e avaliação de causas de rejeição
TEIXEIRA <i>et al.</i> , 2016	Análise descritiva transversal/ coleta de dados de rotina laboratorial
CORIOLOANO <i>et al.</i> , 2016	Análise descritiva transversal – coleta de dados secundários e frequência de interferentes
OLIVEIRA; FERNANDES, 2016	Análise descritiva exploratória – coleta retrospectiva de dados (recoleta)
ARAGÃO; ARAÚJO, 2019	Revisão Bibliográfica sistemática
SOUSA <i>et al.</i> , 2021	Revisão Bibliográfica sistemática
ALMEIDA, 2021	Revisão Bibliográfica integrativa
SOUSA; JUNIOR, 2021	Revisão Bibliográfica integrativa
COSTA, 2017	Revisão Bibliográfica sistemática
COSTA; MORELI, 2012	Revisão Bibliográfica sistemática

Fonte: Autoria própria, 2022.

5.1.1 Estudos Retrospectivos (Revisão bibliográfica)

Interferentes relacionados a inadequada técnica de flebotomia como tempo de garroteamento e punção inadequados, incorreta relação sangue/anticoagulante e transporte demorado para centrifugação foram os principais elencados (Tabela 2), descritos por Costa e Moreli (2012), Costa (2017) e Sousa e Júnior (2021), o qual o segundo, a partir de análise de estudos entre 1990 e 2015 propôs terminologias por meio da padronização de termos para geração de parâmetros afim melhorar a identificação e classificação de tais interferentes e o terceiro, cuja análise permitirá evidenciar maiores concentrações de interferentes em equipes de coleta terceirizadas com treinamento aquém do desejável pelo laboratório e a importância da construção de indicadores de qualidade confiável (IQs) para correções de tais problemas.

Tabela 2: Revisões bibliográficas e principais interferentes encontrados.

Autor/Ano	Hemólise	Flebotomia Inadequada/Demorada	Orientação inadequada
COSTA; MORELI, 2012		X	
COSTA, 2017		X	
ARAGÃO; ARAÚJO, 2019			X
SOUSA et al., 2021	X		
SOUSA; JÚNIOR, 2021		X	
ALMEIDA, 2021	X		
TOTAL	2	3	1

Fonte: Autoria própria, 2022.

Sousa *et al.*, (2021) descreveu em sua análise que a maior frequência de interferentes laboratoriais ocorrem no setor de coleta, tendo como principal fator a hemólise, cuja ocorrência é diretamente associada a falta de intervenção na forma de treinamento continuado do processo de coleta. Além observar a hemólise como interferente mais prevalente, Almeida (2021) evidenciou a importância do emprego de IQs na adoção de critérios padronizados para reduzir a subjetividade relacionada a identificação visual da hemólise e validação da utilização da hemoglobina extracelular como parâmetro de identificação deste interferente.

Aragão e Araújo (2019), evidenciou que alterações em determinados exames laboratoriais podem advir da má preparação do paciente e omissão de informações na requisição não reladas ao flebotomista, levando a liberação de laudos com resultados não coerentes com a real situação clínica do paciente, especialmente em situações de consumo de alimentos

gordurosos previamente a coleta, ingestão de café e álcool, uso de medicamentos, atividade física e jejum acima de 12 horas, os quais o paciente necessita ter plena conscientização. n

5.1.2 Estudos Experimentais e Descritivos (Análises experimental e descritiva)

Está elencado na tabela 3 os interferentes pré-analíticos presentes como objetivo de interesse avaliado ou achado mais comum dos autores que empregaram metodologias Descritivas e Experimentais, sendo a etapa de coleta sanguínea a principal fonte descrita por estes.

Martins, Rateke e Martinelo (2018), e Lima *et al.*, (2021), avaliando informações de pacientes com aplicação de questionário e efeito de jejum inapropriado experimentalmente em dosagens hormonais, respectivamente, observaram baixo desempenho da equipe laboratorial durante o atendimento ao paciente quanto ao fornecimento de informações para a coleta e seu agendamento e cadastro no sistema (Tabela 3), e efeito negativo do jejum indevidamente executado e os malefícios da falta de entendimento pleno acerca das variações biológicas possíveis de acordo com a rotina e ciclo biológico do paciente.

Tabela 3: Publicações e seus interferentes pré-analíticos principais/avaliados

Etapa pré-analítica										
Autor/Ano	Antes da coleta		Durante a coleta					Após a coleta		
	Orientação inadequada	Cadastro/ Identificação Inconforme	Hemólise	Amostra Coagulada	Volume Insuficiente	Amostra Lipêmica/ Ictérica	Flebotomia Inadequada/ Demorada	Temperatura/ Acondicionamento Inadequado	Centrifugação inadequada/ demorada	Erro/ atraso para análise
MACHADO; VIEGAS, 2012							X			
GUIMARAES <i>et al.</i> , 2012				X						
CODAGNONE <i>et al.</i> , 2013			X							
PINHO; JÚNIOR, 2013									X	
BECHER; VERZELETTI, 2014									X	
SABIM <i>et al.</i> , 2015			X							
TEIXEIRA <i>et al.</i> , 2016			X							
CORIOLOANO <i>et al.</i> , 2016					X					
OLIVEIRA; FERNANDES, 2016					X					
JONGUE <i>et al.</i> , 2017			X							

SENIV <i>et al.</i> , 2017								X		
MARTINS; RATEKE; MARTINELO, 2018		X								
FREITAS <i>et al.</i> , 2018								X		
HIGIOKA <i>et al.</i> , 2019							X			
GUERRA <i>et al.</i> , 2019							X			
SANTOS; ALMEIDA; OLIVEIRA 2020	X									
SANTOS SOUZA, 2020							X			
SOUZA;COAN; ANGHEBEM, 2020					X					
RAMOS <i>et al.</i> , 2020	X									
RIBA <i>et al.</i> , 2020								X		
LIMA <i>et al.</i> , 2021	X									
TOTAL	3	1	4	1	3	0	4	3	2	0

Fonte: Autoria própria, 2022.

De modo similar, Santos, Almeida e Oliveira (2020) e Ramos *et al.*, (2020) observaram, aplicando questionário avaliativo em pacientes atendidos nos laboratórios estudados, uso de substâncias como tabaco e medicamentos, realização de atividade física anteriormente a coleta e quebra de jejum como principais responsáveis por tornar os pacientes inaptos para a coleta, situações advindas principalmente da falta de preparo da equipe laboratorial e/ou incapacidade do paciente em compreender as recomendações do solicitante do exame ou da própria equipe.

Em relação a interferentes relacionados a técnica de flebotomia, fora visto na análise de dados e aplicação de ferramentas de avaliação da qualidade do laboratório feita por Machado e Viegas (2012) garroteamento prolongado, coleta de amostras sem a devida urgência e atrasos para punção venosa como fontes de interferência, similarmente a observação da rotina feita por Higioka *et al.*, (2019) e Santos-Souza (2020), cuja seleção indevida de tubos, descarte excessivo de insumos, ócio para início de coleta e transporte demorado para o setor de análise fora os principais fatores responsáveis por tornar a flebotomia a principal fonte de interferentes, acompanhado de atraso nos resultados diagnósticos, afetando a satisfação médica quanto a qualidade e tempo de liberação dos laudos.

Avaliando também a flebotomia, através da análise experimental da interferência da técnica de aperto de punho, Guerra *et al.*, (2019) observou a ocorrência de resultados falsamente elevados de dosagens de potássio em amostras coletadas por punção a vácuo sem uso de anticoagulante e analisadas por método eletrodo seletivo, com alterações nos níveis séricos em 86% dos casos, com aumento acima de 1 mmol/L em 20% das amostras, sendo esta a média de alterações, exceto ao grupo de maior repetição de apertos (45), cuja maior variação foi de 3 mmol/L.

A hemólise foi o principal interferente pré-analítico rastreado a partir da avaliação de dados coletados de sistema de informações feita por Teixeira *et al.*, (2016) e na observação do cumprimento de requisitos de qualidade durante a rotina laboratorial realizada por Codagnone *et al.*, (2013), proveniente de tempos excessivos de garroteamento, agulhas de calibre inadequado e retirada abrupta destas em ambas as

avaliações, como também constrição do músculo do antebraço na ocasião do segundo autor, estando relacionada ainda a alterações em dosagens glicêmicas, enzimáticas e parâmetros renais e eletrólitos em amostras elevadamente bemolizadas, como averiguado pelo primeiro autor.

Sabim *et al.*, (2015) e Jonge *et al.*, (2018) visualizaram, a partir dos efeitos da hemólise frente a dosagens de CKMB e determinações hematológicas, respectivamente, que amostras contendo elevado grau induzido deste interferente geram alterações em parâmetros hematimétricos, plaquetários e contagem diferencial de células sanguíneas, de forma acentuada em grau de hemólise maior que 5%, como evidenciado pelo segundo autor, a partir da transferência abrupta entre tubos e uso de agulhas com calibre reduzidos.

Problemas relacionados ao volume coletado foram os mais comumente encontrados por Coriolano *et al.*, (2016) na sua avaliação sobre a distribuição de recoletas em banco de dados de um laboratório, com maior prevalência em amostras coletadas de crianças. Da mesma forma, Oliveria e Fernandes (2016) e Souza, Coan e Angherbem (2020) observaram elevada presença de amostras com volume inadequado, situação agravada pela baixa performance no registro de interferentes e dificuldade na atuação do controle de qualidade na ocasião do primeiro autor, e na alta complexidade dos manuais de coleta e dificuldade de entendimento dos procedimentos de coleta no segundo.

Descrita no estudo de Guimaraes *et al.*, (2012), a presença de coágulo em amostras provenientes de pacientes hospitalizados foi a razão principal de recoleta em seu estudo conduzido em hospital universitário, tendo a incorreta homogeneização de amostras e coletas em tubos de volume inadequado como principais causadores, mostrando ainda a necessidade de aprimoramento do processo de coleta e controle de qualidade do local, especialmente em pacientes internados e propensos a ocorrência de estes e outros fatores acarretadores de coágulos, como também a criação de métodos preventivos e corretivos para ocorrência de tais problemas.

A inadequada temperatura durante acondicionamento e transporte da amostra foram interferentes relacionados a alterações em valores de resultados laboratoriais nas observações experimentais de Freitas *et al.*, (2018) e Seniv *et al.*, (2017), cujo primeiro envolveu a análise do comportamento de dosagens de bilirrubina total e direta em

situações de exposição solar e preservação da amostra em papel alumínio e no segundo as interferências causadas nos valores dos parâmetros do hemograma e bioquímicos em situações de temperaturas inferiores e acima a dos ambiente (25 °C) em 24 horas de armazenagem, havendo valores abaixo dos intervalos de referência em ambos os casos, assim como evidencia de temperaturas frias (abaixo de 25 °C) como melhor forma de preservar a amostra de interferências durante o transporte, principalmente das provenientes do anticoagulante.

Além de promover alterações em parâmetros biológicos, a incorreta temperatura de armazenamento pode interferir diretamente na ação dos anticoagulantes, especialmente os indicados para amostras com finalidade de hemograma, como observado por Riba *et al.*, (2020) em análise de diferentes amostras refrigeradas contendo K2EDTA, cujo armazenamento superior a 4 horas em temperaturas entre 2°C e 8°C levam a significativa elevação da proporção deste aditivo e consequentemente alterações em parâmetros hematológicos pela redução da estabilidade do sangue no tubo.

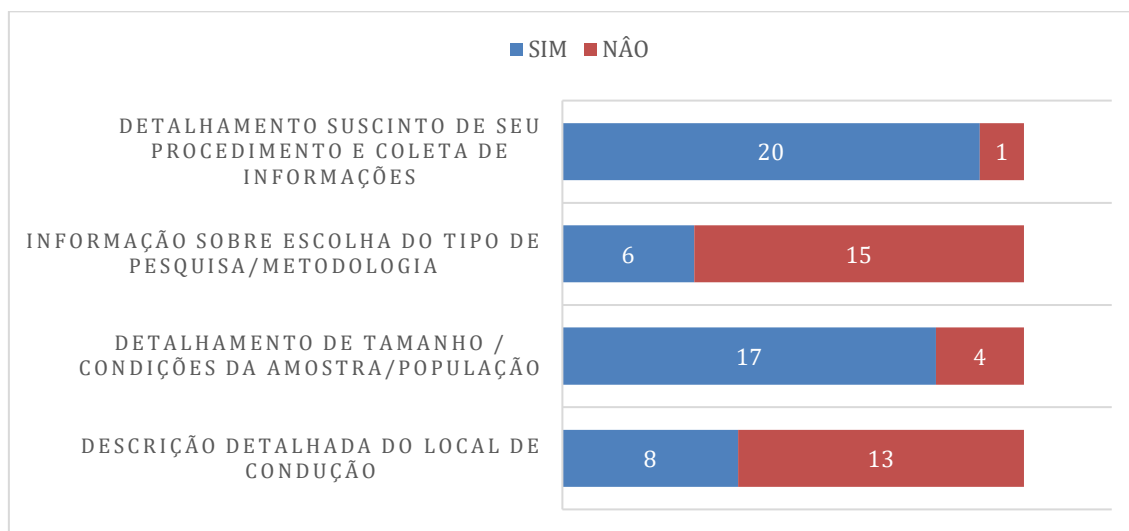
O atraso para centrifugação de amostras de bioquímica é também fonte de variações de parâmetros biológicos, como visto por Pinho e Júnior (2013) e Becher e Verzeletti (2014), cuja demora no envio das amostras coletadas em outros locais para o laboratório estudado resultou em aumento de alguns analitos e degradação de outros, como também diminuição acentuada em dosagens de glicose, respectivamente, sendo este último analito um parâmetro avaliado em ambos os estudos e visualizado redução de até 30% em seus valores quando este ócio ultrapassa 4 horas e ocorre em temperatura ambiente, como também redução em dosagens da enzima Alanina Aminotransferase (ALT) em até 10% nos atrasos de 24h, e ainda 30% em 48h, no caso do primeiro autor.

5.2 Aspectos Metodológicos: Considerações

O Detalhamento sucinto do procedimento de pesquisa e coleta de informações (Gráfico 3) diz respeito ao fornecimento de informações sobre a coleta de dados e como foi processada e realizada, demonstrando a preocupação dos autores avaliados em fornecer tais informações de forma completa, especialmente os estudos de modelo experimental e transversal, que necessitam de detalhamento de sua técnica afim de torná-la reproduzível, permitindo ainda melhor entendimento da sua contribuição ao tema,

estando o não fornecimento completo de tais informações restrito ao relato de caso de Machado e Viegas (2012), vista o foco maior nas consequências geradas pelo fator analisado.

Gráfico 3: Detalhamento do fornecimento de informações dos artigos



Fonte: Autoria própria, 2022.

A ausência de informações referentes ao motivo de escolha da metodologia adotada dificulta a adoção de modelos de pesquisa sobre o tema por outros pesquisadores, ficando a cargo dos artigos com delineamento experimental, como Becher e Verzeletti (2014) e Seniv *et al.*, (2017), o informe para escolha do método adequado a análise realizada.

Essencialmente importante em estudos de caráter epidemiológico e produção de bases científicas em temas de saúde, o detalhamento das características da população (sexo, idade, condição de saúde, escolaridade) escolhida para coleta de dados esteve presente na maioria dos estudos, com especial enfoque dado por aqueles de caráter analítico/experimental, por fornecerem base para realização de novos experimentos sobre o objeto analisado, como também para outros tipos de estudos, especialmente Guerra *et al.*, (2019) e Freitas *et al.*, 2018) e permitindo fundamentação para melhor explicação dos fenômenos pré-analíticos.

De praxe para estudos de caráter transversal, a descrição detalhada do local de condução, observação e coleta de dados da fase pré-analítica mostra-se um significativo fator para o entendimento deste tema, pois a disparidade de realidades estruturais de

laboratórios, como evidenciado por Coriolano *et al.*, (2016) e Higioka *et al.*, (2019), dificulta a comparação de resultados e criação de tendências quanto aos interferentes pré-analíticos, mesmo assim, permite a identificação deste problema e descrição populacional de cada realidade a qual se insere.

Em contra partida, as demais pesquisas sem delineamento transversal abstiveram-se de fornecer detalhamentos quanto as condições estruturais, demanda e equipe do local de condução, gerando dificuldades para adoção da metodologia por outros pesquisadores, além de dificultar construção de informações epidemiológicas referentes ao cenário laboratorial e os principais problemas por eles enfrentados.

6 CONCLUSÃO

Diante das informações apresentadas neste estudo, pode-se inferir que a fase pré-analítica possui problemas de origem multifatorial, representados principalmente por interferentes presentes na fase de coleta, com destaque para técnica de flebotomia, hemólise e inadequação do volume coletado, sendo descritos principalmente garroteamento inadequado, troca de tubos, demora para início da coleta e encaminhamento desta para o setor seguinte. Além destes, interferentes durante as etapas pré e pós coleta são também descrições significativas nos estudos da fase pré-analítica, especialmente na forma de problemas durante o repasse e recebimento de informações do paciente e temperatura de armazenamento inadequada, respectivamente.

Apesar de representarem agravantes para a saúde, os interferentes pré-analíticos possuem desfalque na forma a qual são estudados, especialmente pela escassez de procedimentos consolidados para controle da qualidade laboratorial na fase pré-analítica e as diferentes realidades presentes no contexto laboratorial, obrigando os interessados a utilizar abordagens baseadas em métodos alternativos para identificação e monitoramento de tais problemas, principalmente com uso de indicadores de qualidade, questionários e ensaios controlados, tornando assim abordagens descritivas e experimentais mais usuais para estas finalidades.

Além disso, a clareza e detalhamento das informações presentes nos estudos da fase pré-analítica são cruciais para o estabelecimento de bases científicas que auxiliem a

criação e aplicação de abordagens capazes de avaliar a ocorrência dos principais interferentes nesta etapa laboratorial. Neste sentido, análises que evidenciem a relevância de tais pontos realçam a necessidade da atenção para os principais problemas relacionados a fase pré-analítica e levantam evidências de como melhor compreender seus impactos e assim melhorar o entendimento dos entraves da qualidade laboratorial.

7 REFERENCIAS

ABBAS, M.; MUKINDA, F. K.; NAMANE, M. The effect of phlebotomy training on blood sample rejection and phlebotomy knowledge of primary health care providers in Cape Town: A quasi-experimental study. **African Journal of Primary Health Care & Family Medicine**, v. 9, n. 1, p 1-10, 2017.

ABDOLLAHI, A.; SAFFAR, H.; SAFFAR, H. Types and frequency of errors during different phases of testing at a clinical medical laboratory of a teaching hospital in Tehran, Iran. **North American Journal of Medical Sciences**, v. 6, n. 5, p. 224, 2014.

ALMEIDA, T. B. **Uso de indicadores de qualidade no laboratório clínico: revisão integrativa**. 37 f. (TCC – Graduação em farmácia). Barra do Garças: Universidade Federal do Mato Grosso, 2021.

ANDRIOLO, A. *et al.* **Recomendações da sociedade brasileira de patologia clínica/Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso**. 2. ed. São Paulo: Manole. 2010.

ANDRIOLO, A. *et al.* **Recomendações da sociedade brasileira de patologia clínica/medicina laboratorial (SBPC/ML): fatores pré-analíticos e interferentes em ensaios laboratoriais**. 1. ed. São Paulo: Manole. 2018.

ARAGÃO, D. P.; ARAUJO, R. M. L. Orientação ao paciente antes da realização de exames laboratoriais. **Rev. Bras. de Análises Clínicas**, v. 51, n. 2, p. 98-102, 2019.

BECHER, L. A. A.; VERZELETTI, F. B. Influência do tempo na determinação de glicose sanguínea. **Cadernos da Escola de Saúde**, v. 2, n. 12, P. 91-98, 2017.

CALMARZA, P.; CORDERO, J. Lipemia interferences in routine clinical biochemical tests. **Biochemia Medica**, p. 160–166, 2011.

CARRARO, P.; PLEBANI, M. Errors in a Stat Laboratory: Types and Frequencies 10 Years Later. **Clinical Chemistry**, v. 53, n. 7, p. 1338–1342, 2007.

CODAGNONE, F. T. *et al.* The use of indicators in the pre-analytical phase as a laboratory management tool. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 50, n. 2, p. 100-104, 2014.

CORIOLO, N. L.; SILVA, I. C. R.; LAMOUNIER, T. A. C. Analysis of the frequency of biological sample recollections as quality indicators in a clinical laboratory

of Distrito Federal, Brazil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 52, n. 1, p. 11-16, 2016.

COSTA, E. G. *et al.* **Revisão sistemática sobre os erros pré-analíticos em medicina laboratorial: proposta de uma terminologia**. 111 f. (dissertação- mestrado em biologia humana e experimental). Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, 2017.

COSTA, V. G.; MORELI, M. L. Principais parâmetros biológicos avaliados em erros na fase pré-analítica de laboratórios clínicos: revisão sistemática. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, n. 3, p. 163–168, 2012.

CHAWLA, R. *et al.* Identification of the Types of Preanalytical Errors in the Clinical Chemistry Laboratory: 1-Year Study at G.B. Pant Hospital. **Laboratory Medicine**, v. 41, n. 2, p. 89–92, 2010.

DALANHOL, M. *et al.* Efeitos quantitativos da estocagem de sangue periférico nas determinações do hemograma automatizado. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 1, p. 16–22, 2010.

FERNANDES, C. F. O.; TALMA, R. L. Analysis of the pre-analytical phase in a private pathology laboratory of Maringá city-PR, Brazil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 52, n. 2, p. 78-83, 2016.

FREITAS, A. V. *et al.* Estudo da variabilidade de bilirrubina total e direta expostas à luz ambiente. **Acta Biomédica Brasiliensia**, v. 9, n. 3, p. 72, 2018.

FREITAS, V. *et al.* Interferência da hemólise nas análises bioquímicas. **Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, v. 10, n. 2, 2018.

GIAVARINA, D.; LIPPI, G. Blood venous sample collection: Recommendations overview and a checklist to improve quality. **Clinical Biochemistry**, v. 50, n. 10-11, p. 568–573, 2017.

GUERRA, K. O. *et al.* Avaliação da técnica de aperto de punho como interferente pré-analítico na dosagem do potássio. **Revista de Divulgação Científica Sena Aires**, v. 8, n. 4, p. 427-438, 2019.

GUIMARÃES, A. C. *et al.* Clinical laboratory and pre-analytical errors. 2011. **Clinical and biomedical Research**, v. 31, n. 1, p. 66-72, 2011.

GUIMARÃES, A. C. *et al.* Causes of rejection of blood samples handled in the clinical laboratory of a University Hospital in Porto Alegre. **Clinical Biochemistry**, v. 45, n. 1-2, p. 123–126, 2012.

GIL, P.; FRANCO, M.; GALBÁN, G. Evaluación de errores preanalíticos en el laboratorio de planta del HIGA O. Alende de Mar del Plata. **Acta bioquímica clínica latinoamericana**, v. 50, n. 3, p. 463-468, 2016.

HIGIOKA, A. S.; MARTINS, J. M.; MARTINELLO, F. Avaliação do serviço de

análises clínicas prestado a uma unidade de emergência. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 55, n. 1, p. 4-19, 2019.

JONGE, G. *et al.* Interference of in vitro hemolysis complete blood count. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 32, n. 5, p. e22396, 2018.

LEE, N. Y. Reduction of pre-analytical errors in the clinical laboratory at the University Hospital of Korea through quality improvement activities. **Clinical Biochemistry**, v. 70, p. 24–29, 2019.

LIMA-OLIVEIRA, G. S. *et al.* Controle da qualidade na coleta do espécime diagnóstico sanguíneo: iluminando uma fase escura de erros pré-analíticos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 45, n. 6, p. 441–447, 2009.

LIMA, I. L. *et al.* Avaliação da influência de fatores pré-analíticos nas dosagens de testosterona total em homens jovens saudáveis. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 57, n. 1, p. 1-6, 2021.

LIPPI, G. *et al.* Haemolysis: an overview of the leading cause of unsuitable specimens in clinical laboratories. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 46, n. 6, 2008.

LIPPI, G. *et al.* Preanalytical quality improvement: from dream to reality. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 49, n. 7, 2011.

LOURENÇO, P. M. **Erros pré-analíticos em medicina laboratorial: uma revisão sistemática**. 94 f. (dissertação - mestrado em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense). Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, 2013.

MACHADO, B. S. B.; VIEGAS, M. C. Estudo de Caso: As ferramentas da qualidade utilizadas no laboratório de análises clínicas de um hospital para a otimização de processos. **Revista de Ciências Jurídicas e Empresariais**, v. 13, n. 1, p. 75-80, 2012.

MARTINS, J. M. *et al.* Assessment of the pre-analytical phase of a clinical analyses laboratory. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 54, n. 4, p. 232–240, 2018.

MEHNDIRATTA, M. *et al.* Quality Indicators for Evaluating Errors in the Preanalytical Phase. **Journal of Laboratory Physicians**, 26 maio 2021.

NIKOLAC, N. Lipemia: causes, interference mechanisms, detection and management. **Biochemia Medica**, v. 24, n. 1, p. 57–67, 2014.

OLIVEIRA, G. S. L. **Estudos de fontes de erros nos processos de flebotomia com ênfase na estase venosa em parâmetros bioquímicos**. (tese - mestrado em Ciências Farmacêuticas). Curitiba: Universidade Federal do Paraná, 2007.

PINHO, T.; JUNIOR, I. F. S. Qualidade das Dosagens Bioquímicas Enviadas em um Laboratório de Apoio. **Journal of Health Sciences**, v. 15, n. 3, 2013.

PLEBANI, M. Quality indicators to detect pre-analytical errors in laboratory testing. **The Clinical Biochemist Reviews**, v. 33, n. 3, p. 85, 2012.

RAMOS, L. R.; OLIVEIRA, M. V.; SOUZA, C. L. Pre-analytical variables evaluation in laboratory tests of patients attended at the Vitória da Conquista Central laboratory, Bahia, Brazil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, n. 1, p. 1-8, 2020.

RIBA, V. C. J. *et al.* Interferência da estocagem de sangue contendo os anticoagulantes K 2 EDTA e K 3 EDTA na análise automatizada do hemograma. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, n. 1, p. 1-6, 2020.

SABIM, G. *et al.* Investigação da Influência da Hemólise nos resultados da dosagem de Ckmb por Método Enzimático Colorimétrico. **Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde**, n. 13, p. 25-39, 2015.

SANTOS, J. L.; ALMEIDA, K. R. H.; OLIVEIRA, S. R. Percepção dos flebotomistas frente aos cuidados pré-analíticos nas unidades básicas de saúde no agreste pernambucano. **Revista Interdisciplinar**, v. 13, n. 1, p. 1-10, 2020.

SENV, L. *et al.* Análise da temperatura, do tempo e da relação sangue/anticoagulante no hemograma. **Rev Bras Análises Clínicas**, v. 49, n. 2, p. 181-188, 2017.

SOUZA, A. C. N.; RODRIGUES J. O. M. Principais erros na fase pré-analítica de exames laboratoriais: uma revisão bibliográfica integrativa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, p. e261101523662, 2021.

SOUZA, R. L. *et al.* Erros pré-analíticos em laboratórios de análises clínicas: uma revisão / Pre-analytical errors in clinical analysis laboratories: a review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 9132–9142, 2021.

SOUZA, A. A. S. **Avaliação da qualidade na fase pré-analítica do laboratório de Bioquímica clínica de um hospital de referência em Recife-PE: um relato de custo.** 72 f. (dissertação – mestrado em gestão e economia da saúde). Pernambuco: Universidade Federal de Pernambuco, centro de ciências sociais e aplicadas, 2020.

SOUZA, R. K. L.; COAN, E. W.; ANGHEBEM, M. I. Nonconformities in the pre-analytical phase identified in a public health laboratory. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v.56, n. 1, p. 1-8, 2020.

SUMITA, N. M. *et al.* Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial (SBPC/ML): boas práticas em laboratório clínico. 1 ed. São Paulo: Manole. 2020.

SHCOLNIK, W. **Erros laboratoriais e segurança do paciente: Revisão Sistemática.** 142 f. (dissertação- mestrado em ciências na área de saúde pública). Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, 2012.

STECKERT, C.; SILVA, A. P. Aplicabilidade de ferramentas da qualidade no controle

de falhas do laboratório clínico. **Inova Saúde**, v. 9, n. 1, p. 115-128, 2019.

STEVENS, V. L. *et al.* Pre-Analytical Factors that Affect Metabolite Stability in Human Urine, Plasma, and Serum: A Review. **Metabolites**, v. 9, n. 8, p. 156, 2019.

TEIXEIRA, J. C. C.; CHICOTE, S. R. M.; DANEZE, E. R. Não conformidades identificadas durante as fases pré-analítica, analítica e pós-analítica de um laboratório público de análises clínicas. **Nucleus**, v. 13, n. 1, p. 251-60, 2016.

TOASSI, R. F. C; PETRY, P. C. **Metodologia Científica aplicada à área da Saúde**. 2. ed. Porto Alegre: UFRGS. 2021.