

Fase pré-analítica do exame sanguíneo: revisão de literatura das variáveis que comprometem o seu sucesso

Pre-analytical phase of the blood test: literature review of the variables that compromise its success

Luiz Augusto Cosendey Portes¹, Hécio Serpa de Figueiredo Junior²

Como citar esse artigo. Portes LAC, Figueiredo Junior HS. Fase pré-analítica do exame sanguíneo: revisão de literatura das variáveis que comprometem o seu sucesso. Rev de Saúde 2023;14(2):19-26.



Resumo

Os testes laboratoriais constituem uma ferramenta crucial para determinação de grande parte do diagnóstico e prognóstico dos pacientes. O exame de sangue é considerado frequentemente um caminho para o conhecimento sobre esses dados, e, por isso, o estudo de suas três fases (pré-analítica, analítica e pós-analítica) deve ser realizado. O objetivo desse trabalho foi reconhecer quais os fatores impactam a suscetibilidade do exame de sangue, sendo explorado a primeira etapa, no intuito de entender as técnicas apropriadas com base na história individual do paciente. Uma busca de artigos relacionados a essa abordagem foi feita no banco de dados PubMed, BVS e SciELO, na qual culminou em 24 pesquisas analisadas. Foram utilizados os seguintes descritores: “blood collection”, “laboratory tests” e “hematology equipment”, além da aplicação de critérios de inclusão e exclusão para selecionar os materiais mais adequados. Após essa revisão, evidenciou-se que a duração, tubos de coleta, tipo de anticoagulante, meios de transporte e temperatura durante o preparo das amostras são as principais variáveis relacionadas a essa atividade, devendo ser manipuladas de acordo com o anseio de alcance do experimento. Além disso, existe o interesse em desenvolver métodos mais eficientes e rápidos na entrega das respostas obtidas através dos testes, pois possibilita modular esse sistema para atender casos precários onde os recursos são limitados. Como há uma multiplicidade de fatores a serem monitorados, associados aos avanços tecnológicos, conclui-se a importância de manter a observação constante desse âmbito laboratorial.

Palavras-chave: Coleta de amostras sanguíneas; Técnicas de laboratório clínico; Tratamento; Equipamentos de laboratório; Fase pré-analítica.

Abstract

Laboratory tests are a crucial tool for determining a large part of the diagnosis and prognosis of patients. The blood test is often considered a path to knowledge about these data, and therefore, the study of its three phases (pre-analytical, analytical and post-analytical) must be carried out. The objective of this work was to recognize which factors impact the susceptibility of the blood test, the first step being explored, in order to understand the appropriate techniques based on the individual history of the patient. A search for articles related to this approach was carried out in the PubMed, BVS and SciELO databases, which resulted in 24 analyzed studies. The following descriptors were used: “blood collection”, “laboratory tests” and “hematology equipment”, in addition to applying inclusion and exclusion criteria to select the most appropriate materials. After this review, it became evident that the duration, collection tubes, type of anticoagulant, means of transport and temperature during sample preparation are the main variables related to this activity, and should be manipulated according to the desire to achieve the experiment. . In addition, there is interest in developing more efficient and faster methods for delivering the answers obtained through the tests, as it makes it possible to modulate this system to meet precarious cases where resources are limited. As there are a multitude of factors to be monitored, associated with technological advances, it is concluded that it is important to maintain constant observation of this laboratory environment.

Keywords: Blood samples collection; Clinical laboratory techniques; Treatment; Laboratory equipment; Pre-analytical phase.

Introdução

Os exames laboratoriais são compostos de três fases: pré-analítica, analítica e pós-analítica. A primeira é considerada a principal causadora dos erros de exame, cujo controle é mais árduo e de maior impacto para as demais etapas subsequentes¹. Esse trabalho, portanto, visa o estudo desse estágio, também conhecida como fase do laboratório, com ênfase na observação dos métodos de coleta e preparo de amostras biológicas sanguíneas.

A literatura aponta uma variedade de utilidades

dos exames laboratoriais, sobretudo para o diagnóstico de patologias. Desse modo, sangue, secreções, linfa, escarro, líquido e outros materiais são utilizados como parâmetros diante da suspeita de alguma enfermidade².

A coleta e preparo das amostras biológicas devem ser submetidos aos cuidados propostos pela Biossegurança, com o uso de Equipamentos de Proteção Individual e Coletiva - EPI e EPC.

O teste sanguíneo representa uma ferramenta fundamental durante o trabalho dos profissionais de

Afiliação dos autores:

¹ Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. Email: cosendeyluiz@gmail.com ORCID*: <https://orcid.org/0000-0003-3592-2315>

² Docente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. Email: helcioserpa@yahoo.com.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2735-607X>

* Email de correspondência: cosendeyluiz@gmail.com

Recebido em: 27/12/2022. Aceito em: 09/05/2023.

saúde, pois os dados adquiridos por meio desse teste possibilitam a determinação do manejo clínico e aproximação das formas de abordagem conforme a realidade do paciente³.

O exame de sangue, tema em destaque desse trabalho, possui etapas que, imprescindivelmente, devem ser seguidas para garantir a qualidade dos resultados. Os passos para esse tipo de teste consistem em: planejamento do experimento, coleta das amostras, preparação, análise instrumental, processamento dos dados e interpretação dos resultados⁴.

As inspeções dos exames laboratoriais estão submetidas a interferentes endógenos e exógenos. Enquanto o primeiro fator corresponde as substâncias contidas nas amostras biológicas, o segundo mecanismo de influência consiste em uma abordagem mais ampla, na qual estão relacionados ao transporte, à conservação, à centrifugação e ao preparo dos materiais coletados¹. Então, existe uma constante preocupação em elaborar técnicas e aparatos eficientes no intuito de aumentar a confiabilidade dos exames e atenuar os erros diagnósticos.

Ao longo do tempo, avanços dos procedimentos de exames laboratoriais permitiram alcançar maior segurança dos dados obtidos para inferência. O surgimento na década de 1970 dos tubos a vácuo com gel separador para coleta de sangue consiste em apenas uma das tecnologias criadas para aperfeiçoar a etapa pré-analítica¹. Hoje os centros hemodinâmicos contam com equipamentos semi-automatizados e mais rápidos para a manipulação e controle dos materiais envolvidos nesse cenário⁵.

A utilização de diferentes maquinarias demonstrou afetar a conclusão dos exames. O uso de 4 tubos diferentes de coleta de plasma sanguíneo (heparinato de lítio, fluoreto de sódio, citrato de sódio e EDTA de potássio) descrito na literatura evidenciou a capacidade de afetar o processo de ionização, além de ter sido identificado sinais de ruído nos tubos de heparinato de lítio⁶. Ademais, o emprego de centrífugas especiais para lavagem de eritrócitos livres e demais ações de importância bioquímica estão frequentemente presentes nos laboratórios modernos⁷.

Dessa maneira, o objetivo desse estudo foi expor os principais mecanismos usados na fase pré-analítica dos exames de sangue e seus eventuais efeitos, além de constatar os progressos obtidos pelo âmbito laboratorial por meio do investimento tecnológico nesses procedimentos.

Metodologia

O trabalho apresenta o viés descritivo e qualitativo, com o anseio de abordar os conhecimentos inerentes do ramo em estudo e suas inter-relações, a partir da revisão de literatura integrativa. As fases que culminaram na aglutinação dos dados correspondem as seguintes: (1)

Definição da pergunta norteadora; (2) Investigação da literatura; (3) Coleta de dados com o uso de filtros de escolhas dos artigos analisados; (4) Inspeção dos trabalhos selecionados; (5) Apuração e interpretação dos resultados obtidos; (6) Exibição da revisão⁸.

Os descritores usados na pesquisa são: “blood collection”, “laboratory tests” e “laboratory equipment”, todos somente na língua inglesa e associados ao operador booleano “AND”. A base de dados empregada é formada pela National Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e a Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO). Os critérios de inclusão adotados foram: artigos publicados nos últimos 10 anos (2012 - 2022), acesso gratuito, idioma (Inglês, Espanhol e Português), artigos classificados como estudos observacionais, estudos e ensaios clínicos, estudo comparativo e relatório técnico. Os critérios de exclusão aplicados foram: artigos duplicados, estudos de amostras de animais não humanos e trabalhos que não possuem relação com o tema em questão dessa revisão de literatura.

Resultados

A pesquisa foi realizada através de 845 trabalhos, sendo 812 estudos da base de dados PubMed, 18 da BVS e 15 da SciELO. Em seguida, foram aplicados critérios de inclusão e exclusão que totalizaram em 24 artigos selecionados, na qual 10 são provenientes da PubMed, 10 da BVS e quatro da SciELO conforme explicitado na Figura 1.

Em todas as pesquisas selecionadas observa-se a influência exercida pelos utensílios, habilidades, tempo, custo e demais parâmetros sobre a qualidade dos exames laboratoriais. A compreensão do melhor método a ser escolhido para coleta sanguínea e seus procedimentos precisa levar em consideração os dados que se deseja computar, baseado na história do paciente.

Entre os 24 trabalhos avaliados, seis (6) corroboram o tempo como fator crucial para determinação de sucesso das diferentes etapas dos exames laboratoriais, sobretudo em relação à coleta, aférese e análise do material. Quatro (4) artigos relatam a eficiência dos tubos PTS no armazenamento e transporte das amostras biológicas, sendo descrita como uma nova opção em substituição dos modelos manuais e tradicionais de manuseio. Ademais, outros três (3) estudos abordam a técnica de coleta DBS como método ideal para diagnósticos de certas patologias, como clamídia, gonorreia, sarampo, rubéola e HIV. Por outro lado, o emprego de tubos compostos por EDTA, embora seja muito frequente a sua aplicação, possui limitações conforme o estado da amostra e, também, pode abrandar a autenticidade dos valores oriundos da inspeção. Tais informações encontram-se sintetizadas na Tabela 1.



Figura 1. Fluxograma dos métodos utilizados para seleção dos artigos a partir do banco de dados constituído pela PubMed, BVS e SciELO.

Fonte. Autores (2022).

Tabela 1. Caracterização dos artigos de acordo com os autores, ano de publicação e principais conclusões conforme o tema em estudo.

Autor	Ano	Principais conclusões
Prosperi C, et al. ¹¹	2021	A alternativa fácil e prática de coleta DBS através de dispositivos HemaSpot HF revela sensibilidade de detecção de anticorpos contra sarampo e rubéola maiores em comparação com as amostras de soro
Ferrari D, et al. ¹⁶	2020	O uso de tubos SST, PST ou BAR revelou ser eficiente para estudo de diversos analitos, cujas diferenças significativas são notadas em poucos compostos. Desse modo, o surgimento de novas alternativas desempenha um papel crucial para aumentar as alternativas de técnicas para coleta de amostras
Ludimila RR, Márcio VO, Cláudio LS. ²⁸	2020	A ausência do controle das variáveis pré-analíticas, como orientações fornecidas aos pacientes antes dos exames, pode interferir no resultado gerado nos testes laboratoriais
Mandić S, et al. ¹⁷	2020	O tubo BD Barricor pode substituir de modo eficaz os tubos BD RST quando se estuda a maioria dos analitos. As únicas diferenças consistem na discrepância dos níveis de potássio e proteína total quando emprega os tubos BD Barricor, além desse tipo de coleta oferecer pior estabilidade decorrido 7 dias quando comparado com os tubos BD RST
Page M, et al. ⁹	2020	A coleta de sangue no modelo DBS quando comparada com a feita em mini-tubo (MT) demonstra ser 40,2% mais eficiente em testes para clamídia e gonorreia
Sholhui Park, Jungwon Huh, Tae-Dong Jeong. ²⁰	2020	Tubos contendo K3-EDTA podem criar um sinal de falso-positivo de blastos de neutrófilos, assim como observa com o tempo o aumento do MPV sem haver relação com uso de K2- e K3-EDTA
Stokowski R, et al. ¹⁰	2020	O uso de tubos para coleta de cfDNA especializados para amostras de sangue fetal que sofrem hemólise não está relacionado à redução na fração fetal
Zhang Y, et al. ¹⁹	2020	O uso de cateter central de inserção periférica para coleta de sangue possui confiabilidade semelhante aos resultados obtidos pela punção venosa de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, embora a primeira técnica é mais segura e desencadeia dor de menor intensidade
Furundarena JR, et al. ²¹	2019	Analisadores Sysmex XN foram utilizados para contagem de HPCs em momentos diferentes em relação à aférese para transplante de células-tronco, na qual existem diferenças significativas quando se compara a aférese realizada no dia anterior ou antes da coleta da amostra
Lippi, et al. ²²	2019	Tubos contendo EDTA são considerados os mais ideais para coleta de sangue, embora esse método apresente redução de sua eficácia em aplicações para perfis líquidos, assim como o uso do gel nos tubos podem interferir na composição das amostras
Cadamuro J, et al. ¹²	2018	A velocidade maior (3000xg) e o intervalo de tempo menor (5min) são permitidos na fase de centrifugação das amostras de soro e heparina sem provocar mudanças em grande parte das substâncias analisadas
Erika SM, et al. ³²	2018	O teste de <i>point of care</i> é consagrado como eficiente para campanhas de triagem em populações carentes de recursos para diagnóstico de doenças cardiovasculares, embora possa modificar os valores medidos de Glicose, TG e CT
Michael Zaleski, et al. ²³	2018	O aumento nos frascos de hemocultura do volume de sangue implica na redução de resultados falso-negativos, diminui o tempo de identificação de hemoculturas positivas e confere rapidez na determinação da terapia antimicrobiana mais apropriada

Tabela 1 (cont.). Caracterização dos artigos de acordo com os autores, ano de publicação e principais conclusões conforme o tema em estudo.

Autor	Ano	Principais conclusões
Petit M, et al. ¹⁴	2017	Os tubos PTS podem ser utilizados como alternativa de transporte de amostras de sangue para estudos hematológicos e bioquímicos, cujo método apenas altera de modo significativo os níveis de LD
Pupek, et al. ²⁴	2017	Tubos Swisslog PTS foi adotado como uma nova tecnologia para manuseio de amostras sanguíneas que, ao comparar com o transporte manual, representa um mecanismo mais rápido e com baixa distorção nos índices de hemólise, lipemia ou icterícia do material estudado
Chang J, et al. ¹⁸	2016	Amostras DBS foram associadas a dois testes qualitativos automatizados, Abbott Qualitative e Roche CAPCTM, indicando serem opções importantes para o diagnóstico infantil precoce de crianças infectadas pelo HIV
Daves M, et al. ¹⁵	2015	Temperaturas diferentes (4 °C ou 37 °C) e o tempo de armazenamento (3h, 6h ou 24h) interferem nos padrões de RDW, contagem de plaquetas, MCH, MCV, RBC, MCHC e MPV
Gabriel LM, et al. ²⁵	2014	Os diferentes modos de manusear as amostras em tubos a vácuo revelam algumas diferenças para contagem de hemácias e hematócritos, ALT, velocidade de hemossedimentação, índice de hemólise e sódio, embora a mistura dos tubos de sangue primário com sistema de tubo a vácuo aparenta ser insignificante após a obtenção das amostras
Kocijancic M, Cargonja J, Delic-Knezevic A. ¹³	2014	A utilização de tubos de coleta de sangue RST se equipara com os resultados obtidos por meio do uso de tubos SST, exceto os níveis de LD e glicose, além do tempo de coagulação ser menor com o tubo RST
Pedro SF, et al. ²⁹	2014	Teste de lipemia são considerados oportunos para pré-doação sanguínea, composto por análises feitas momentos antes e após a doação, porque possibilita selecionar adequadamente os doadores qualificados
Norton, et al. ²⁶	2013	O dispositivo BCT para coleta de sangue demonstrou ser mais eficiente que os métodos tradicionais utilizando K3-EDTA, pois a primeira técnica previne o aumento dos níveis de gDNA e garante medidas mais fiéis de cfDNA
Cornet, et al. ²⁷	2012	As amostras sanguíneas devem ser avaliadas nas primeiras 6h após a coleta, pois os resultados perdem sua confiabilidade a medida que esse intervalo de tempo aumenta, além da necessidade de manter o material a 4 °C caso haja interesse de analisar valores mais apropriados do CBC
Evliyaoglu, et al. ³¹	2012	Amostras sanguíneas transportadas por PTS apresenta taxa de hemólise que depende da taxa de PTS, assim como da distância desses sistemas, quando se avalia amostras não centrifugadas

Tabela 1 (cont.). Caracterização dos artigos de acordo com os autores, ano de publicação e principais conclusões conforme o tema em estudo.

Autor	Ano	Principais conclusões
Ligia GF, et al. ³⁰	2012	A coleta e processamento quando realizadas localmente revelaram uma diminuição dos custos e peso a ser transportado ao comparar-se com opção de encaminhar as amostras para o laboratório central no Hospital da Universidade de São Paulo e, em seguida, fazer a análise do material

Abreviações: **DBS:** Mancha de sangue seco; **LD:** Lactato desidrogenase; **RST:** Tubo de soro rápido; **SST:** Tubos separadores de soro; **PTS:** Sistema de tubo pneumático; **RDW:** Largura de distribuição de glóbulos vermelhos; **MCH:** Hemoglobina corpuscular média; **MCV:** Volume globular médio; **RBC:** Contagem de glóbulos vermelhos; **MCHC:** Concentração de hemoglobina corpuscular média; **MPV:** Volume plaquetário médio; **BAR:** tubo de lítio-heparina com barreira; **EDTA:** etilenodiaminotetracético; **HPCs:** Células progenitoras hematopoiéticas; **ALT:** Alanina aminotransferase; **BCT:** Cell-Free DNA™ BCT; **cfDNA:** DNA livre de células; **gDNA:** DNA genômico; **CBC:** Hemograma completo; **TG:** Triglicerídeo; **CT:** Colesterol total;

Fonte. Autores (2022).

Discussão

Apesar do quelante etilenodiaminotetracético ser o mais usado nos procedimentos em química analítica, sua aplicação não é sugerida para amostras de caráter líquido, além de exigir um intervalo de tempo e temperatura para que seja feito o processamento do plasma, sendo 4-6h e à temperatura ambiente²². A utilização de tubos associados a K2- ou K3-EDTA mostraram um acréscimo no MPV depois de 30min adicionais de mistura à temperatura ambiente, quando comparado com os valores adquiridos logo após a coleta. O resultado falso-positivo de blastos de neutrófilos está relacionado com a aplicação do K3-EDTA, reproduzindo testes laboratoriais com segurança comprometida²⁰. Ademais, amostras de K3-EDTA corrobora à liberação de gDNA, estimulando a aumento da concentração do DNA plasmático total e, conseqüentemente, dificulta a identificação de alvos de cfDNA de baixa abundância²⁶.

Tubos PTS promovem a redução do período de reposta e, devido essa vantagem, é uma escolha viável ao invés de optar pelo transporte manual^{14,24,31}. Todavia, o estudo de Petit M et al.¹⁴ relatou que os níveis de desidrogenase láctica e a contagem de neutrófilos polimorfonucleares eram superiores aos valores padrões, quando a coleta era realizada em tubos PTS. Contudo, mesmo com as alterações desses parâmetros, a pesquisa afirmou que a interpretação clínica não é prejudicada. Em razão dessa influência dos tubos PTS em amostras biológicas, novas tecnologias foram criadas para assegurar a autenticidade desses materiais. A aplicação do modelo Swisslog PTS representa uma alternativa idônea para exames laboratoriais, pois esse instrumento contribuir tanto com a rapidez da entrega das amostras quanto a confiabilidade dos índices de hemólise, icterícia ou lipemia²⁴. A distância e a taxa de

PTS também são fatores cruciais a serem avaliados. O uso desse tipo de tubo está associado ao aumento de potássio e LD, assim como é notada uma relação direta entre os níveis desses dois analitos e a distância em amostras não centrifugadas de soro. A taxa de transporte do PTS, ao superar o valor ideal de aproximadamente 7,6 m/s de acordo com a literatura, possui efeito de incremento das taxas de hemólise³¹.

Uma opção vantajosa consiste na coleta de amostras DBS, visto que em locais que carecem de recursos, como cadeia de frio, e são incapazes de realizar de todos os procedimentos das amostras, essa técnica manifesta ser mais adequada por haver uma flexibilidade em seus requisitos¹¹. Um estudo elaborado por Prospero C et al.¹¹ retratou a elevada precisão do DBS coletado nos dispositivos HemaSpot HF para detecção de anticorpos IgG contra sarampo e rubéola, sendo uma ferramenta mais qualificada para o diagnóstico dessas patologias em relação à análise de amostras de sangue venoso. O percentual de hemólise observado nas amostras DBS é baixo, sendo considerada zero. Esse valor é fundamental para manter a integralidade do material avaliado e, desse modo, favorece a precisão de diagnósticos, como o de HIV narrado nos trabalhos de Page M et al.⁹ e de Chang J et al.¹⁸.

O aumento na velocidade de centrifugação para 3000xg implica na elevação da concentração de hemoglobina livre, em contraste com o mesmo procedimento sendo realizado a 2000xg por 10min. Todavia, esse desvio nos níveis de hemoglobina é quase imperceptível quando o tempo de centrifugação passa para 5min mantendo a velocidade¹². A diminuição de hemoculturas falso-negativas, do tempo para detecção e desenvolvimento medidas terapêuticas ideais conforme a patologia do paciente está associada ao aumento do volume de preenchimento dos frascos utilizados nesse

teste²³. O artigo produzido por Park S et al.²⁰ também revela que o tempo é um fator vital na qualidade dos resultados, mostrando que a contagem de células sanguíneas e o MPV em 30min adicionais de mistura (30min) é superior à medição feita dentro dos primeiros 30min após a coleta (0min). A análise comparativa dos tubos BD RST e SST possibilitou concluir que o primeiro tipo possui tempo de coagulação menor e, portanto, é capaz de separar rapidamente o soro. Por esse motivo, estima-se que a velocidade desse processo pode reproduzir diferença nos níveis de glicose quando adota o modelo RST, embora haja uma estabilidade da maioria dos analitos em 24h de armazenamento¹³. Cabe ressaltar que o transporte dos materiais biológicos está sujeito a alguns critérios: tempo, custo, sistema de manutenção das amostras, empresas especializadas e demais condições. Então, a busca pela compreensão e escolha da melhor logística, associada a determinação das etapas de coleta e preparo das amostras biológicas, tornou-se uma preocupação vital a ser ponderada³⁰.

Outro fator que necessita ser vistoriado é a temperatura em que essas amostras biológicas são mantidas. O uso de dispositivos Sysmex demonstrou que após 6h da coleta há alteração insignificante dos principais parâmetros quando esse material está em temperatura ambiente. Todavia, a refrigeração (4 °C) revelou não impedir a elevação de MCHC e a redução de MCV e MCH¹⁵. Em comparação com esse estudo de Daves M et al.¹⁵, o trabalho de Cornet E²⁷ o contrapôs ao afirmar que o armazenamento a 4 °C possui benefícios para a reprodutibilidade de todos os parâmetros quantitativos e qualitativos ao longo do tempo observados nas amostras. Porém, o segundo estudo também menciona a baixa precisão do diagnóstico de síndrome mielodisplásica quando o material é avaliado 24h após ter realizado a coleta, pois afeta seu parâmetro de detecção.

Conclusão

Os exames laboratoriais correspondem uma ferramenta crucial para a atividade clínica, fornecendo meios para descobrir o diagnóstico e prognóstico mais preciso de cada paciente. A fase pré-analítica compõe uma etapa de suma importância, e, logo, um controle apropriado das variáveis que a integram permite uma boa acurácia dos próximos procedimentos e, assim, o sucesso do teste. O sangue é largamente utilizado como amostra biológica, sendo vital para análise dos analitos dos indivíduos.

O estudo dos parâmetros que fazem parte desse cenário garante a obtenção de resultados mais próximos da realidade, além de promover novos modos de reconhecer outras patologias difíceis de serem descobertas. Portanto, o controle do tempo, temperatura,

manuseio, transporte, tubo de coleta e outras tecnologias são critérios associados a esse cenário. Como há o crescente avanço e o aumento de investimento nesse campo laboratorial, o estudo sobre esses aspectos deve ser contínuo e pertinaz com o fito de acompanhar as novas técnicas e tendências que surgem nesse ramo.

Referências

1. Andriolo A, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial (SBPC/ML): Fatores pré-analíticos e interferentes em ensaios laboratoriais. 1st ed. Barueri [SP]: Manole Ltda.; 2018. 464 p. 1 vol.
2. Lacen. MANUAL DE COLETA E ENVIO DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS AO LACEN/PR [Internet]. 30th rev. ed. Curitiba/PR; 2021 [cited 2022 Dec 14]. 376 p. 1 vol. Available from: <https://lacen.saude.pr.gov.br/Pagina/Manuais>
3. Paczek BC, Tomasik AW, Paczek L. Laboratory blood test results beyond normal ranges could not be attributed to healthy aging. National Center for Biotechnology Information [Internet]. 2018 Jul 13 [cited 2022 Dec 14];97(28):1-6. DOI 10.1097/MD.00000000000011414. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6076198/.
4. Yin P, Lehmann R, Xu G. Effects of pre-analytical processes on blood samples used in metabolomics studies. Anal Bioanal Chem [Internet]. 2015 Mar 04 [cited 2022 Dec 12];407(17):4879-4892. DOI 10.1007/s00216-015-8565-x. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4471316/>.
5. Munhoz MAG, Gushiken EY, Pacheco NR, Campa SB, Kitamura C, Azevedo-neto RS. Uso de Amostra Controle na avaliação da Reprodutibilidade de Equipamentos Semi-automatizado sem Hematologia Laboratorial: Uma proposta de Controle de Qualidade para Laboratórios de Saúde Pública. Rev. Inst. Adolfo Lutz, 51 (112):41-45,1991.
6. Yin P, et al. Preanalytical aspects and sample quality assessment in metabolomics studies of human blood. Clinical Chemistry [Internet]. 2013 May 01 [cited 2022 Dec 12];59(5):833-845. DOI <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.199257>. Available from: <https://academic.oup.com/clinchem/article/59/5/833/5622168?login=false>
7. Unger P, Ramgren O. A New Centrifuge for Washing Erythrocytes for the AHG (Coombs) Test and Other Procedures [Internet]. Vol. 14, Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. Informa UK Limited; 1962. p. 435-42. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/00365516209051260>
8. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer [Revisão on the Internet]. São Paulo: Ensino Einstein; 2010 [cited 2022 Dec 10]. 5 s. DOI <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>. Available from: <https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?lang=pt>
9. Are all blood-based postal sampling kits the same? A comparative service evaluation of the performance of dried blood spot and mini tube sample collection systems for postal HIV and syphilis testing. Sex Transm Infect. [Internet]. 2020 Nov 19 [cited 2022 Dec 10];97(3):209-214. DOI 10.1136/sextrans-2020-054692. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7677894/>.
10. Stokowski R, et al. Hemolysis and Fetal Fraction in Cell-Free DNA Blood Collection Tubes for Noninvasive Prenatal Testing. Mol Diagn Ther [Internet]. 2020 Apr 24 [cited 2022 Dec 10];24(2):185-190. DOI 10.1007/s40291-020-00446-x. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7113221/>.
11. Proserpi C, Kaduskar O, Bhatt V, Hasan AZ, Vivian Thangaraj JW, Kumar MS, Sabarinathan R, Kumar S, Duraiswamy A, Deshpande GR, Padijarematathil Thankappan U, Chauhan SL, Kulkarni RN, Bansal AK, Chaaithanya IK, Salvi NR, Sharma S, Moss WJ, Sangal L, Gupta N, Murherkar MV, Mehendale SM, Sapkal GN, Hayford K. Diagnostic Accuracy of Dried Blood Spots Collected on HemaSpot HF Devices Compared to Venous Blood Specimens To Estimate Measles and Rubella Seroprevalence.

mSphere. 2021 Aug 25;6(4):e0133020. doi: 10.1128/mSphere.01330-20. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34259557; PMCID: PMC8386429.

12. Cadamuro J, Mrazek C, Leichtle AB, Kipman U, Felder TK, Wiedemann H, Oberkofler H, Fiedler GM, Haschke-Becher E. Influence of centrifugation conditions on the results of 77 routine clinical chemistry analytes using standard vacuum blood collection tubes and the new BD-Barricor tubes. *Biochem Med (Zagreb)*. 2018 Feb 15;28(1):010704. doi: 10.11613/BM.2018.010704. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29187797; PMCID: PMC5701775.

13. Kocijancic M, Cargonja J, Delic-Knezevic A. Evaluation of the BD Vacutainer® RST blood collection tube for routine chemistry analytes: clinical significance of differences and stability study. *Biochem Med (Zagreb)*. 2014 Oct 15;24(3):368-75. doi: 10.11613/BM.2014.039. PMID: 25351355; PMCID: PMC4210257.

14. Petit M, Mine L, Pascreau T, Brouzes C, Majoux S, Borgel D, Beaudeau JL, Lasne D, Hennequin C. Preanalytical influence of pneumatic tube delivery system on results of routine biochemistry and haematology analysis. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2017 Dec 1;75(6):703-712. English. doi: 10.1684/abc.2017.1287. PMID: 29043982.

15. Daves M, Zagler EM, Cemin R, Gnech F, Joos A, Platzgummer S, Lippi G. Sample stability for complete blood cell count using the Sysmex XN haematological analyser. *Blood Transfus*. 2015 Oct;13(4):576-82. doi: 10.2450/2015.0007-15. Epub 2015 Apr 27. PMID: 26057491; PMCID: PMC4624532.

16. Ferrari D, Strollo M, Vidali M, Motta A, Pontillo M, Locatelli M. Biochemical, immunochemical and serology analytes validation of the lithium heparin BD Barricor blood collection tube on a highly automated Roche COBAS8000 instrument. *Acta Biomed*. 2020 Mar 19;91(1):47-55. doi: 10.23750/abm.v91i1.9195. PMID: 32191654; PMCID: PMC7569594.

17. Mandić S, Mandić D, Lukić I, Rolić T, Horvat V, Lukić M, Osvald S, Šerić V. Test results comparison and sample stability study: is the BD Barricor tube a suitable replacement for the BD RST tube? *Biochem Med (Zagreb)*. 2020 Oct 15;30(3):030704. doi: 10.11613/BM.2020.030704. PMID: 33071555; PMCID: PMC7528640.

18. Chang J, Omuomo K, Anyango E, Kingwara L, Basiye F, Morwabe A, Shanmugam V, Nguyen S, Sabatier J, Zeh C, Ellenberger D. Field evaluation of Abbott Real Time HIV-1 Qualitative test for early infant diagnosis using dried blood spots samples in comparison to Roche COBAS Ampliprep/COBAS TaqMan HIV-1 Qual test in Kenya. *J Virol Methods*. 2014 Aug;204:25-30. doi: 10.1016/j.jviromet.2014.03.010. Epub 2014 Apr 13. PMID: 24726703; PMCID: PMC4720144.

19. Zhang Y, Zhang S, Chen J, Zhao R. Blood sampling from peripherally inserted central catheter is effective and safe for patients with head and neck cancers. *J Vasc Access*. 2021 May;22(3):424-431. doi: 10.1177/1129729820943458. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32741243.

20. Park S, Huh J, Jeong TD. False-positive flag of WBC and change of mean platelet volume (MPV) caused by K3-EDTA on the DxH 900 hematology analyzer. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020 Dec;80(8):644-648. doi: 10.1080/00365513.2020.1824298. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32975447.

21. Furundarena JR, Uranga A, Alkorta A, González C, Javier Ferreiro J, Rey M, Aragón L, Urreta I, Emparanza JI, Redín H, Garrido A, Araiz M. Evaluation of the predictive value of the hematopoietic progenitor cell count using an automated hematology analyzer for CD34+ stem cell mobilization and apheresis product yield. *Int J Lab Hematol*. 2020 Apr;42(2):170-179. doi: 10.1111/ijlh.13142. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31830371.

22. Lippi G, Betsou F, Cadamuro J, Cornes M, Fleischhacker M, Fruekilde P et al. Preanalytical challenges - time for solutions. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2019 Jun 26;57(7):974-981. doi: 10.1515/cclm-2018-1334

23. Zaleski M, Erdman P, Adams J, Michael A, Rudy A, Boesch R, Allison L, Mailander P, Hess W, Myers D, Craft D. Establishing a Long-Term Model for Analysis and Improvement of Underfilled Blood Culture Volumes. *Am J Clin Pathol*. 2019 Jan 7;151(2):164-170. doi: 10.1093/ajcp/aqy125. PMID: 30260386.

24. Pupek A, Matthewson B, Whitman E, Fullarton R, Chen Y. Comparison of pneumatic tube system with manual transport for routine chemistry, hematology, coagulation and blood gas tests. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2017;55(10): 1537-1544. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-1157>

25. Lima-Oliveira G, Lippi G, Salvagno GL, Brocco G, Gaino S, Dima F, Volaski W, Rego FG, Picheth G, Guidi GC. Processing of diagnostic blood specimens: is it really necessary to mix primary blood tubes after collection with evacuated tube system? *Biopreserv Biobank*. 2014 Feb;12(1):53-9. doi: 10.1089/bio.2013.0043. PMID: 24620770.

26. Norton SE, Luna KK, Lechner JM, Qin J, Fernando MR. A new blood collection device minimizes cellular DNA release during sample storage and shipping when compared to a standard device. *J Clin Lab Anal*. 2013 Jul;27(4):305-11. doi: 10.1002/jcla.21603. PMID: 23852790; PMCID: PMC3748785.

27. Cornet E, Behier C, Troussard X. Guidance for storing blood samples in laboratories performing complete blood count with differential. *Int J Lab Hematol*. 2012 Dec;34(6):655-60. doi: 10.1111/j.1751-553X.2012.01452.x. Epub 2012 Jul 24. PMID: 22823600.

28. Ramos, LR, Oliveira, MV, Souza, CL. Preanalytical variables evaluation in laboratory tests of patients attended at the Vitória da Conquista Central Laboratory, Bahia, Brazil. *J Bras Patol Med Lab* 2020;56:1-8. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200009>.

29. Sánchez FP, Sánchez BMJ, Mena-Rodríguez E, Seijo PO, Bastida GO, Castillo ME. ¿ Es útil la prueba de lipemia predonación para la selección de donantes de sangre?. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]*. 2014 Sep [citado 2022 Dec 10]; 30(3): 265-272. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000300009&lng=es.

30. Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, Castilhos CD, Pimentel RA, Maniero VC, et al. Logística de coleta e transporte de material biológico e organização do laboratório central no ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública [Internet]*. 2013Jun;47:63-71. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003807>

31. Evliyaoğlu O, Toprak G, Tekin A, Başaralı MK, Kiliç C, Colpan L. Effect of pneumatic tube delivery system rate and distance on hemolysis of blood specimens. *J Clin Lab Anal*. 2012 Feb;26(2):66-9. doi: 10.1002/jcla.21484. PMID: 22467320; PMCID: PMC6807593.

32. Maciel E da S, Quaresma FRP, Figueiredo FW dos S, Sarraf JS, Luis TP, Sesti LFC, et al.. The sensitivity, specificity, and agreement of a point of care method: an assessment of the diagnostic accuracy. *Ciênc saúde coletiva [Internet]*. 2019Nov;24(11):4297-305. Available from: <https://doi.org/10.1590/1413-812320182411.01012018>