

Variáveis pré-analíticas no exame de urina





Introdução

Existem variáveis pré-analíticas que podem causar erros nos resultados dos exames laboratoriais.

A urinálise de rotina é um dos exames laboratoriais cuja qualidade dos resultados depende do cumprimento de condições pré-analíticas muito rigorosas.

Quando resultados inesperados de urinálise são observados, eles devem ser interpretados no contexto de outros analitos e dados clínicos para avaliar aspectos da função renal, mas é fundamental verificar se os cuidados pré-analíticos foram adequadamente cuidados. Uma possibilidade de resultado falso-positivo devido à presença de sangue na urina é a investigação realizada com amostras de urina de pacientes politraumatizados, em que lesões musculares causaram a liberação de mioglobina, substância que reage nas tiras de teste da mesma forma que a hemoglobina. A ausência de hemácias no sedimento é um possível indício de que a presença de sangue na urina estava errada.



Outro exemplo é o efeito da cor da urina nas áreas reativas das tiras de urina. Urina com cor anormal devido ao uso de medicamentos, corantes alimentares ou vitaminas pode alterar a coloração nas áreas da tira teste para analitos que produziriam outro tipo de coloração.

Essa interferência pode ser descartada através da avaliação visual da amostra antes do teste com a tira teste.



Por essa razão, o American College of Pathologists (CAP) recomenda que os laboratórios tenham um procedimento para correlacionar os resultados da análise microscópica com o exame macroscópico. Em geral, o tempo de coleta, o transporte e as condições de armazenamento podem ser avaliados para determinar as causas do erro.





Variáveis Pré-Analíticas em Urinálise: Melhores Práticas para Amostragem de Qualidade e Resultados Laboratoriais

Existem algumas orientações básicas que devem ser seguidas para o exame de urina e para o armazenamento e manuseio das tiras de prova. Seguindo essas instruções, a chance de resultados inadequados pode ser minimizada.

- O exame bioquímico da urina com o uso de tira reagente deve ser realizado na urina não centrifugada.
- As amostras refrigeradas devem atingir a temperatura ambiente antes da análise, uma vez que muitas das reações enzimáticas nas tiras de teste são dependentes da temperatura.
- Siga as instruções do fabricante para condições de manuseio, níveis de sensibilidade e interferência nos testes.
- As tiras de teste se deterioram quando expostas à umidade, luz solar, calor e produtos químicos voláteis.
- 🗸 Não refrigerar ou congelar tiras de teste. Estes devem ser mantidos à temperatura ambiente.
- ♂ Observe e respeite cuidadosamente as datas de validade das tiras de teste.
- Mantenha os recipientes fechados para que o exsicador possa desempenhar sua função. Remova as tiras conforme necessário e não as transfira para outro recipiente.
- Use tiras de teste de urina antes da data de validade. Registre a data de abertura do recipiente e use as tiras de teste dentro da data de validade após a abertura. Monitore a deterioração das áreas reativas das tiras comparando visualmente uma tira de teste seca com a imagem negativa no frasco para garantir que as cores sejam estáveis.





- Monitore a deterioração das áreas reativas das tiras comparando visualmente uma tira de teste seca com a imagem negativa no frasco para garantir que as cores sejam estáveis.
- ✓ Nunca toque nas áreas reativas das tiras.
- 🗹 É importante respeitar o tempo exato de leitura da reação para obter resultados válidos. Um temporizador ou cronômetro deve ser usado.
- Uma boa iluminação é importante na hora de ler as tiras, pois as cores da reação podem ser análogas. Não permita que a urina escorra entre as áreas reativas, pois a reação química pode ser interrompida. Evite esta situação, deixando a urina escorrer para fora da extremidade da tira ao remover a tira da tira. Em seguida, corte levemente as bordas da tira em um papel toalha. Isso minimizará o excesso de urina nas áreas de reação.
- Enquanto aguarda a leitura dos resultados, mantenha a tira de teste na horizontal para evitar que o excesso de urina vaze entre as áreas de teste.
- Se forem utilizados analisadores automatizados para ler as tiras de ensaio, devem ser seguidas as boas práticas de laboratório. O instrumento deve estar devidamente calibrado, com manutenção preventiva em dia, e controle de qualidade realizado conforme recomendação do fabricante e políticas laboratoriais.
- Os testes de tira reagente geralmente incluem os seguintes parâmetros: densidade, pH, proteína, sangue, nitrito, esterase de glóbulos brancos, glicose, corpos cetônicos, bilirrubina e urobilinogênio. A cor e a aparência física podem ser avaliadas visualmente ou através de um analisador.



Nota do revisor: A temperatura ambiente no laboratório é entendida como um ambiente de trabalho com temperatura controlada e mantida por termostato comumente variando entre 18 e 25 °C, de acordo com o documento CLSI H21-A5.

A seguir, descrevemos uma revisão de algumas variáveis pré-analíticas que podem afetar o exame de urina.



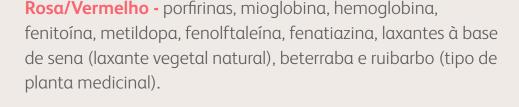


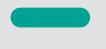
Cor

A cor da urina, que geralmente é incolor ou de vários tons de amarelo, pode ser alterada por medicamentos, vitaminas, corantes ou pela dieta. Se uma coloração infrequente for detectada, uma das condições mencionadas abaixo pode ser a causa da alteração. Algumas colorações anormais da urina e suas possíveis causas são:



Laranja - antisséptico urinário cloreto de fenazopiridina (piridínio).





Verde - bilirrubina oxidada, azul de metileno.



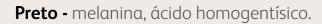
Azul - azul de metileno, multivitamínicos, vitamina E.



Marrom - bilirrubina, hemoglobina, metemoglobina, fava.



Cinzento - furazolidona, nitrofurantoína.



A coloração anormal da urina pode afetar outras reações de tira reagente e resultar em uma reação colorimétrica que pode ser mal interpretada pelo instrumento ou analista e levar a resultados incorretos.



É importante que o tubo de coleta de urina seja feito de material transparente para garantir a observação precisa. Usar uma boa iluminação e um fundo branco ajuda a garantir que a cor seja avaliada de forma consistente. As descrições de cores devem ser padronizadas.





Aspectos

Outra avaliação visual é a aparência da urina (uma amostra de urina normal geralmente é clara). A aparência da urina pode estar relacionada às condições de manuseio da amostra. Se uma amostra de urina não é recente ou é mal conservada, pode tornar-se turva devido ao crescimento de bactérias. Por outro lado, se a amostra foi armazenada em refrigerador, os uratos ou fosfatos amorfos podem turbidez transitória causar diluída quando a amostra retorna à temperatura ambiente). Uratos amorfos são observados na urina ácida e fosfatos amorfos são encontrados na urina alcalina. O crescimento bacteriano em uma amostra que está à temperatura ambiente produzirá um pH mais alto . O tempo de coleta e as condições de armazenamento da amostra devem revisados determinar para Se turbidez foi causada pelas condições armazenamento. Outras causas de urina turva incluem contaminação com talco, presença de muco, cristais, leucócitos, células epiteliais e gordura. Um tubo transparente é ideal para avaliar a aparência da urina. A maneira como você relata a aparência deve ser padronizada usando termos como límpido, ligeiramente turvo, turvo e muito turvo.

Densidade

A densidade ou quantidade de partículas dissolvidas em uma solução é outra medida feita na urina. A densidade é afetada pelo número, quantidade e peso de solutos na amostra. Ele serve como uma medida da capacidade do rim de diluir e concentrar a urina. Uma urina normal aleatória tem uma variação de densidade de 1,003 – 1,035. Condições interferentes: A urina muito alcalina pode causar baixas leituras, a presença de glicose e proteína pode fornecer resultados falsamente elevados. Correlação com hidratação e

capacidadede concentração urinária. Diabetes mellitus e insípido. Desidratação, sudorese, diarreia, contrastes radiológicos e antibióticos podem causar resultados elevados, uma vez que a proporção de partículas diluídas em baixos volumes de solutos estará elevada. Uma alta ingestão de líquidos ou diuréticos pode causar uma diminuição na densidade devido à baixa concentração de partículas diluídas em um grande volume de solvente elevado devido à conversão de ureia em amônio¹.







рН

O teste de pH indica se uma amostra é ácida (pH < 7,0) ou alcalina (pH > 7,0). O pH na urina normal varia entre 5 - 7 e é uma ferramenta útil para antecipar ao analista o que pode ser visto no exame microscópico. Certos cristais existem em um ambiente ácido ou alcalino. Exemplos incluem ácido úrico ou cristais de oxalato de cálcio na urina ácida e carbonato de cálcio ou fosfato de magnésio na urina alcalina.

A urina diluída e altamente alcalina, pode lisar cilindros e células. Dietas ricas em vegetais, frutas cítricas e laticínios produzem urina com pH mais alcalino. Baixos valores de pH podem ser observados no diabetes não controlado e podem refletir uma dieta rica em carne ou embutidos (nitritos). A fome e a diarreia podem levar a uma urina mais ácida. Finalmente, o uso inadequado da tira teste pode resultar em um falso resultado de pH, devido à contaminação por excesso de urina da área de teste de proteína contaminando a área de pH.

Proteína

A proteína é um importante analito quantificável na urina e usado para monitorar a função renal. Uma amostra de urina normal deve conter apenas vestígios de proteína. A maioria das tiras de teste detecta principalmente a presença de albumina e, em menor grau, de outras proteínas.

Resíduos de desinfetantes em recipientes de urina contaminados podem causar resultados falso-positivos para proteínas. Da mesma forma, resultados positivos podem ser observados após exercício extenuante e falsos positivos em urina muito alcalina ou de alta densidade. Amostras diluídas, febre, cansaço mental, muco e exposição a calor ou frio extremos podem produzir resultados falso-negativos para proteínas.







Sangue

Investigar a presença de sangue é outro teste na tira reagente de urina, detectando glóbulos vermelhos intactos ou hemoglobina livre. Uma amostra de urina normal é geralmente negativa para sangue. Os falsos positivos podem ser causados pela presença de substâncias como mioglobina, cloro, ingestão de medicamentos coloridos ou consequente de uma reação de peroxidase pela presença de bactérias.

Contaminantes que causam falsos positivos também podem ser introduzidos no momento da coleta, como amostras coletadas por mulheres durante o período menstrual. Altos níveis de uma substância redutora, como o ácido ascórbico, acima de 25 mg/dL, podem produzir resultados falso-negativos. Resultados sanguíneos falso-negativos também podem ocorrer quando a formalina é usada como conservante e quando o nível de nitrito excede 10 mg/dl, também quando a homogeneização da amostra é inadequada e as hemácias se depositam no tubo.

Nitrito

A triagem de nitrito também é um dos testes na tira reagente de urina. Uma amostra de urina normal é negativa para nitrito.

Alguns resultados falso-positivos podem ocorrer na recorrência do crescimento bacteriano em amostras que não foram armazenadas adequadamente, uso de medicação colorida e corantes. Resultados falso-negativos podem ser observados com níveis elevados de ácido ascórbico, acima de 25 mg/dl, ou por falta de nitrato na dieta, nutrição parenteral ou jejum.

A conversão de nitrato em nitrito ocorre em um intervalo de cerca de 4 horas na bexiga. Se o tempo adequado não transcorrer, o resultado pode ser negativo para a presença de nitrito. Essa situação pode ser observada em amostras coletadas aleatoriamente.







Esterase leucocitária

A esterase leucocitária é um indicador da presença de glóbulos brancos. Isso geralmente é negativo em amostras normais. Falsos positivos podem ocorrer quando os recipientes de coleta foram contaminados com água sanitária com cloro ou outros detergentes oxidantes.

Outros fatores que podem produzir resultados falso-positivos incluem formalina usada como conservante e corrimento vaginal.

Alta densidade, alguns antibióticos, como tetraciclina, e grandes quantidades de glicose ou ácido ascórbico podem causar resultados falso-negativos para esterase leucocitária.

Glicose

A triagem de glicose é outro teste disponível na tira reagente de urina. A urina normal é negativa para glicose. Algumas amostras normais têm concentrações de glicose muito baixas, que estão abaixo do nível de sensibilidade da tira de teste.

Assim como a esterase leucocitária, resultados falso-positivos para glicose são obtidos quando os dispositivos de coleta foram expostos a água sanitária com cloro e detergentes. Observou-se que o armazenamento inadequado das fitas testes, quando exposto ao ar, também produz resultados falso-positivos.

Ácido ascórbico maior que 50 mg/dl também é causa de resultados falso-negativos para glicose. A urina mantida à temperatura ambiente resultará na queda da glicose devido à glicólise induzida por bactérias. As tetraciclinas causam resultados falso-negativos para glicose, e amostras refrigeradas que não atingiram a temperatura ambiente antes da análise podem produzir resultados falso-negativos por inibição da reação enzimática.







Corpos cetônicos

Os corpos cetônicos são metabólitos resultantes do catabolismo das gorduras. A urina é normalmente negativa para cetona. O aumento de cetonas na urina pode resultar de jejum prolongado ou alcoolismo. Além disso, exercícios extenuantes, febre, jejum, vômitos e dietas ricas em proteínas podem induzir cetonúria. Amostras de urina com alta densidade e baixo pH são reconhecidas por produzir resultados com traços de cetona.

A acetona, um produto do metabolismo lipídico, evapora rapidamente se a amostra não for condicionada em um recipiente fechado e mantida à temperatura ambiente. Portanto, as amostras devem ser testadas imediatamente para cetonas ou refrigeradas em recipiente fechado². Alguns conservantes usados no exame de urina podem preservar os níveis de cetona. É importante verificar as recomendações do fabricante em relação a este teste.

Bilirrubina

A triagem de bilirrubina avalia a função hepática e geralmente é negativa em amostras normais de urina. Medicamentos coloridos, particularmente aqueles no espectro amarelo, laranja e vermelho, podem causar resultados falso-positivos.

O ácido ascórbico, em concentração superior a 25 mg/dl, induz resultado falso negativo, assim como amostras com alta concentração de nitrito. A exposição da urina à luz faz com que a bilirrubina caia ao longo do tempo com resultados falso-negativos. Recomenda-se que as amostras submetidas à dosagem de bilirrubina sejam mantidas em ambiente escuro e coletadas em recipiente âmbar.







Urobilinogênio

O urobilinogênio é outro parâmetro para avaliação da função hepática. Um resultado normal de urobilinogênio é inferior a 1 unidade de Ehrlich/dL. Os mesmos fatores que afetam a bilirrubina (exposição a medicamentos leves e coloridos) também afetam a análise de urobilinogênio. Além disso, a formalina, que é frequentemente usada como conservante, resultados falso-negativos causará para urobilinogênio, bem como ácido ascórbico e nitrito. A padronização no processamento de amostras de urina para análise microscópica de sedimentos é regida por diretrizes do Institute for Clinical and Laboratory Standards anteriormente conhecido como NCCLS). Isso inclui o uso de tubos adequados e pipetas calibradas padronizadas. Os melhores tipos de tubos para análise microscópica de sedimentos são tubos de plástico transparente com fundo cônico. Uma tampa e graduações de volume são características valiosas. O CLSI não recomenda o uso de lâminas e lamínulas de vidro devido à falta de padronização no volume de amostras. Câmaras de contagem especialmente projetadas são calibradas para um volume específico de sedimento urinário, garantindo padronização. Como parte da padronização do processamento da amostra, a proporção do volume de urina necessário para transferência para o tubo deve ser baseada no volume de urina e sedimento remanescentes no tubo após a centrifugação e sedimentação. Garantir que a proporcionalidade desses dois volumes seja mantida é uma das principais seções na padronização da análise microscópica do sedimento urinário. O CLSI

recomenda a centrifugação da amostra de urina a 400 g (RCF), com gravidade (g) ou força centrífuga relativa (RCF). A maioria dos laboratórios centrifuga a amostra por 5 minutos. Variações na velocidade e no tempo de centrifugação podem alterar os elementos celulares encontrados no sedimento. Todos os equipamentos utilizados no processamento e análise de sedimentos devem ser verificados periodicamente. As centrífugas devem ser calibradas e os microscópios devem ser submetidos a um controle de qualidade regular para garantir a precisão do teste. Espécimes que não foram preservados e não foram refrigerados após 2 horas do momento da coleta não devem ser aceitos para análise microscópica devido à proliferação bacteriana e degeneração de células e cilindros. A urina torna-se alcalina, fazendo com que os glóbulos brancos e vermelhos lisem e os moldes se afinem.

Se uma amostra tiver sido refrigerada, deve atingir a temperatura ambiente e deve ser devidamente homogeneizada antes da análise. Uratos ou fosfatos amorfos se desenvolvem sob condições de baixa temperatura e afetarão a análise. Os contaminantes que podem ser observados durante a análise do sedimento incluem muco, esperma, talco e óleo. É importante não confundir esses contaminantes com componentes celulares. O uso de corantes pode auxiliar na identificação das células. A citometria de fluxo é outro método de avaliação do sedimento urinário. O maior fator que pode afetar os resultados do exame de citometria de fluxo é a homogeneização inadequada da amostra.





Urocultura e teste de sensibilidade

O laboratório de microbiologia também realiza testes clínicos na urina. As fontes de erro pré-analítico que podem afetar a cultura urinária e a suscetibilidade a agentes antimicrobianos incluem:

- Recipiente de coleta contaminado.
- Recipiente com vazamento.
- Técnica inadequada de exame da amostra: Uma amostra de fluxo médio (higiene genital prévia) estará menos sujeita a contaminantes do que uma urina aleatória. Foi relatado que a taxa de contaminação na urina das mulheres é duas vezes maior do que a dos homens. Geralmente, a contaminação tem sido definida como uma contagem de colônias superior a 10.000 UFC/ml com crescimento de 2 ou mais organismos. Cada laboratório deve definir seu próprio nível de contaminação com base na população de pacientes e nos métodos padronizados de coleta e transporte.
- Quando há um atraso no transporte da amostra ou quando as amostras não são imediatamente processadas, não são refrigeradas ou um conservante bacteriostático não é usado, o crescimento bacteriano pode ocorrer, resultando em uma contagem de colônias inadequada para leitura e emissão de um resultado.
- Fontes potenciais de contaminação bacteriana incluem mãos, pele e roupas.
- Falsos negativos para crescimento bacteriano podem ser observados em amostras enviadas por pacientes que estão recebendo antibióticos.







Bioquímica da Urina

Na tabela a seguir podemos ver alguns dos analitos mais comuns para testes bioquímicos na urina.

Sódio	Potássio	Outros exames especializados
Cloreto Ureia	Creatinina Cálcio	5-HIAA
Magnésio	Fósforo	Porfirinas
Glicose	Amilase	Catecolaminas
Ácido úrico	Proteína Total	Porfobilinigênio
Micro albumina	Osmolalidade	VMA

A análise bioquímica da amostra de urina aleatória muitas vezes não é importante devido à falta de um intervalo para o enchimento da bexiga. Amostras coletadas dentro de uma faixa definida fornecem informações mais valiosas sobre a concentração de analitos específicos.

Algumas das variáveis pré-analíticas que afetam esses testes são semelhantes àquelas descritas para análise bioquímica por meio da fita reagente. Existem vários fatores que podem afetar esses analitos.

As interferências mais comuns são conservantes, dieta e medicamentos. Mais especificamente, alguns medicamentos e alimentos que afetam os resultados do teste de química da urina são:

- O sódio é influenciado pela dieta. Resultados elevados de sódio podem ser causados por antibióticos, medicamentos para tosse ou laxantes. Resultados de sódio diminuídos são observados com o uso de diuréticos.
- O potássio também pode ser influenciado pela dieta. A elevação do potássio pode ser observada com o uso de diuréticos, salicilatos ou glicocorticoides.
- O cloreto é falsamente reduzido por andrógenos, estrogênios, metildopa ou cortisona. Pode ser falsamente aumentada por bicarbonatos ou corticosteroides.





- A creatinina é elevada pela gentamicina ou agentes quimioterápicos com metais pesados.
- O cálcio é elevado pelo uso de antiácidos, anticonvulsivantes e alguns diuréticos, enquanto adrenocorticosteroides e contraceptivos orais causam sua redução.
- A proteína total na urina é afetada por exercícios extenuantes, desidratação, alimentação e estresse emocional. Pode ser elevada com paracetamol, antibióticos e contraste radiológico.
- A microalbuminúria é afetada pela desidratação e exercício extenuante.
- A glicose pode aumentar devido ao uso de lítio, estrogênios, diuréticos, cloranfenicol e ácido ascórbico.
- O ácido úrico é influenciado por altos níveis de ácido ascórbico, contraste radiológico, álcool, anti-inflamatórios, salicilato e varfarina.
- A bilirrubina é diminuída pela exposição à luz e ao ácido ascórbico e pode ser elevada por antibióticos, diuréticos, contraceptivos orais, sulfonamidas e esteroides.
- A amilase pode estar elevada com aspirina, corticosteroides, codeína e contraceptivos orais.
- O 5-HIAA (ácido 5-hidroxi indol acético) é influenciado por diversos tipos de alimentos, como ameixa, abacaxi, noz, abacate, tomate, banana e berinjela. Recomenda-se que estes não sejam ingeridos 3 dias antes da coleta da amostra. 5-HIAA pode ser aumentado pelo uso de xarope para tosse. Pode ocorrer elevação na recorrência de heparina, metildopa e antidepressivos tricíclicos.
- As porfirinas são afetadas pela morfina, contraceptivos orais e sulfonamidas. Alguns deles também se aplicam à pesquisa de porfobilinogênios.
- As catecolaminas são influenciadas pelo chocolate, cacau, café, chá, banana e baunilha. Eles também são afetados pelo estresse e exercícios. A elevação pode ocorrer com o uso de lítio, insulina, tetraciclina e nitroglicerina. As catecolaminas podem ser reduzidas pelo uso de salicilatos e imipramina. Esses mesmos fatores afetam o VMA (ácido vanilmandélico), um metabólito das catecolaminas.



Recomenda-se que qualquer medicação que seja conhecida por interferir com um teste seja descontinuada até que uma amostra de urina livre da droga possa ser obtida. É importante que o volume total de urina seja coletado e o período de coleta seja registrado, a fim de calcular a concentração total do analito.





Outras orientações sugeridas durante o exame de bioquímica da urina são:

 Considerar o uso de amostra coletada com ou sem conservantes. O crescimento bacteriano pode ser um problema em amostras sem conservantes. Potenciais interferências nos métodos de análise devem ser consideradas quando conservantes químicos são usados. Cada laboratório deve realizar uma validação do método de quantificação com base em sua população e aprovação clínica.

O documento CLSI GP16-A2 fornece uma tabela de conservantes para coleta de urina de 24 horas para análise bioquímica. Os métodos de conservação mais citados são refrigeração, congelamento, HCl, ácido bórico e ácido acético³. Em algumas situações a amostra deve ser fracionada, como no caso da medição de analitos que requerem conservantes diferentes. Isso pode ser feito distribuindo uniformemente a amostra em vários contêineres ao longo do tempo. Outra opção seria coletar várias amostras ao longo de 24 horas.







Drogas e Abusos

Drogas de abuso podem ser dosadas na urina. As variáveis pré-analíticas que afetam o teste de abuso de drogas na urina estão listadas abaixo:

- Nos Estados Unidos, 4% das amostras de urina são adulteradas. Alguns dos adulterantes mais utilizados são: água, água sanitária, colírio e vinagre⁴. Alguns adulterantes comerciais podem ser comprados.
- Uma interferência comum na triagem de drogas de abuso é a semente de papoula. Estes causam falsos positivos na dosagem de opioides.
- As amostras devem ser refrigeradas até serem testadas.

A urina é uma amostra valiosa para triagem, diagnóstico e monitoramento de doenças. O exame de urina também pode ser usado para monitorar tratamentos.

Existem vários métodos de coleta para obtenção de diferentes amostras de urina, e cada procedimento tem sua própria indicação. Ao minimizar as influências pré-analíticas durante a coleta e manuseio das amostras, a amostra adequada é obtida.

O manuseio adequado da amostra é provavelmente o passo mais importante na obtenção de urina que pode fornecer informações clínicas úteis.

Também é importante registrar todos os detalhes que possam ajudar na interpretação dos resultados do exame de urina. No final, os resultados nunca podem superar a qualidade da amostra coletada.









Revisor:

Dr Adagmar Andriolo (Brasil)

Colaboradores externos:

Dra Glaís Libanori (Brasil) Biom José Duarte (México)

Membros do Comitê Científico América Latina:

Dr. Nairo Sumita (Brasil)
Dr. Adagmar Andriolo (Brasil)
Dra Luisane Vieira (Brasil)
Dra Carolina Trunzo (Arg)
Dra Mercedes Zirpoli (Arg)
Dra Ana Margarita Baldion (Col)
Dr Daniel Aquirre (Mexico)

Referências

- 1. Ringsrud KM e Linne JJ. Urinálise e fluidos corporais: um texto colorido e atlas. Mosby; 1995: Cap 4, pág. 48.
- 2. Graff SL. Um Manual de Urina de Rotina. Lippincott Williams e Wilkins; 1983: Cap 2, pág. 45.
- 3. Instituto de Normas Clínicas e Laboratoriais (CLSI-NCCLS). Coleta, transporte e processamento de amostras de sangue para testes de coagulação à base de plasma e ensaios de hemostasia molecular; Diretriz Aprovada Quinta Edição. Vol 28. No.5 . Documento H21-A5. Wayne, PA: NCCLS; 2008.
- 4. Instituto de Normas Clínicas e Laboratoriais (CLSI NCCLS). urinálise e coleta, transporte e preservação de amostras de urina; Diretriz Aprovada Segunda Edição. Vol 21. Nº 19. Documento GP16-A2. Wayne, PA: NCCLS; 2001
- 5. Substance Abuse Specialties, Inc., recuperado da World Wide Web em 15 de dezembro de 2001 em www.sas-i.com



