

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Farmácia
Departamento de Análises
Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

**Critérios para liberação de neutrófilos bastonados e alterações
qualitativas do leucograma**

Matheus Coimbra Sebotaio

Porto Alegre, Julho de 2019.
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Farmácia
Departamento de Análises
Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

**Critérios para liberação de neutrófilos bastonados e alterações
qualitativas do leucograma**

**Trabalho apresentado como requisito
parcial para aprovação na atividade de
Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul.**

Aluno: Matheus Coimbra Sebotaio
Professor Orientador: Diogo André Pilger

Porto Alegre, Julho de 2019.

“Que todos os nossos esforços estejam sempre focados no desafio à impossibilidade. Todas as grandes conquistas humanas vieram daquilo que parecia impossível”.

Charles Chaplin

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por tudo o que tenho. Por me conceder força, inteligência e discernimento, além de colocar pessoas maravilhosas na minha vida, como meus familiares e amigos, que sempre estiveram comigo.

Ao professor Diogo, pela orientação, dedicação, atenção, paciência e comprometimento. Por ser mais que um professor, ser um amigo, que sempre demonstrou preocupação com seus alunos, sendo um exemplo de mestre, profissional farmacêutico e orientador. Muito obrigado!

A minha família, por todo apoio emocional e motivacional durante a caminhada da graduação. Principalmente aos meus pais, Teresinha e Cláudio, pois sem vocês nada disso seria possível! Obrigado por todo amor, cuidado, compreensão, exemplo, ensinamentos e por ser minha base, tornando esse sonho realidade. As minhas irmãs, Priscilla e Natalie, pela credibilidade, união incondicional, cuidado e por me concederem o privilégio de ter meus amados sobrinhos, Bernardo, Elisa e Vicente. Amo vocês infinito!

A minha namorada, Júlia Girardi, por ser minha fiel companheira dentro e fora da faculdade. Pela paciência, compreensão e ajuda, sendo sempre ouvinte e amiga nos momentos difíceis. Além de namorada, tu és minha melhor amiga, minha parceira e meu amor.

Aos meus amigos (as), que sempre me acompanharam e estiveram presentes durante o período da graduação. Também por proporcionarem momentos de alegria, tornando a vida mais leve e divertida.

Aos laboratórios/ analistas participantes do trabalho, sempre me recebendo com atenção, educação e comprometimento, quando necessário. Sem vocês a realização deste trabalho não seria possível, a todos os laboratórios o meu muito obrigado.

A UFRGS, em especial a Faculdade de Farmácia, por ser um ambiente repleto de bons profissionais, que contribuíram muito para a minha formação profissional, e por, na medida do possível, sempre disponibilizar material técnico e científico para a formação de seus alunos. Ao Departamento de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia, agradeço pelo material cedido para a realização deste trabalho, também sendo fundamental para a sua conclusão.

Este artigo foi elaborado segundo as normas da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (Anexo I) na qualidade de “Artigo Original”. A versão em língua inglesa será elaborada após as correções e sugestões da banca revisora do artigo.

Crêterios para libera o de neutrófilos bastonados e altera es qualitativas do leucograma

Matheus Coimbra Sebotaio¹, Diogo André Pilger^{1,2}.

¹ Aluno de Gradua o da Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

² Professor do Departamento de Análises e do Programa de Pós-Gradua o em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia na Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

Autor correspondente:

Diogo André Pilger
Departamento de Análises
Faculdade de Farmácia
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Avenida Ipiranga, 2752, sala 304E,
Porto Alegre, RS, Brasil. CEP 90.610-000
E-mail: diogo.pilger@ufrgs.br

Sumário

RESUMO.....	8
INTRODUÇÃO	9
MATERIAIS E MÉTODOS.....	11
RESULTADOS	11
DISCUSSÃO	17
CONCLUSÃO.....	23
BIBLIOGRAFIA	24
ANEXO I – NORMAS PARA A REVISTA	26
ANEXO II – PARECER DO CEP	25

Resumo

Introdução: mesmo sendo considerada inespecífica para infecção, a presença de neutrófilos bastonados (NB) é destacada em diferentes estudos que avaliam a relação do seu aumento no sangue periférico com a infecção bacteriana. Sua identificação, assim como outros parâmetros qualitativos do leucograma, ainda é realizada manualmente na rotina laboratorial. Esta prática tem se tornado um problema, pois a falta de definição de padrões morfológicos e precisão tem proporcionado não uniformidade entre os laboratórios clínicos.

Objetivos: considerando este cenário, o objetivo deste trabalho é avaliar os critérios de liberação de NB e outros parâmetros qualitativos do leucograma relacionados aos processos infecciosos bacterianos na rotina de diferentes laboratórios de análises clínicas. Além disso, verificar a variabilidade na contagem de NB, identificar quais são as principais causas de erro e dificuldades para a liberação dos laudos com contagens de NB elevadas, comparando-os aos principais consensos da área.

Métodos: foram selecionados 6 laboratórios de análises clínicas onde cada um disponibilizou 3 analistas para participação. Um questionário qualitativo relacionado aos critérios de liberação foi elaborado além de três lâminas de leucograma com quantificações conhecidas e variadas de NB para serem revisadas pelos analistas.

Resultados: observou-se que os laboratórios possuem critérios quantitativos relacionados à contagem global de leucócitos bastante distintos para a revisão microscópica. Já os critérios qualitativos como granulação tóxica, vacuolização e presença de Corpúsculo de Döhle se mostraram mais homogêneos na liberação no laudo. Foi observada uma variação significativa entre o %NB observado intra e interlaboratorial para todas as lâminas analisadas. Como principais causas de erro para esta variação são apontadas a ausência de alarmes sugestivos dos equipamentos, falta de padronização na definição de critérios morfológicos do NB e subjetividade na diferenciação para o neutrófilo segmentado, além da falta de informações clínicas do paciente para análise microscópica. A presença de granulócitos mais jovens que NB foi reportada por todos os laboratórios em qualquer quantidade quando presentes na revisão microscópica.

Conclusão: neste trabalho evidenciamos a subjetividade da classificação do NB e a variabilidade das padronizações laboratoriais relacionada aos parâmetros normalmente associados ao leucograma infeccioso. Portanto, é imprescindível que profissionais da área da saúde que atuam na interpretação do leucograma se mantenham sempre atentos e atualizados em relação aos consensos, relevância clínica e aspectos técnicos deste exame.

Palavras-chave: neutrófilos bastonados; alterações qualitativas de leucócitos; padronização; infecção bacteriana

INTRODUÇÃO

A infecção bacteriana se caracteriza pela invasão e multiplicação de micro-organismos patogênicos que ocorre devido à inefetividade do sistema de defesa natural, podendo ser decorrente de falhas intrínsecas, doenças ou mecanismos de evasão que as próprias bactérias desenvolvem para a sua sobrevivência.¹ A inflamação, decorrente da infecção bacteriana, é a grande responsável por estimular o sistema imunológico e direcioná-lo ao local afetado, aumentar o fluxo sanguíneo e a permeabilidade capilar (rubor e inchaço), além de elevar a temperatura corpórea (febre). Todos estes eventos têm como objetivo a eliminação do patógeno e a reparação do tecido danificado. Os leucócitos são as principais células responsáveis pelo combate à infecção bacteriana. Normalmente, encontram-se elevados nessas situações e são representados, principalmente, por neutrófilos, macrófagos e linfócitos.²

Os neutrófilos segmentados são os leucócitos mais abundantes na circulação sanguínea periférica de um indivíduo adulto sadio. Na sua forma mais madura, possuem um diâmetro com aproximadamente 12 a 15 μm , com um núcleo segmentado em 3 a 5 lóbulos interligados por um filamento de cromatina. Sua formação ocorre na medula óssea (MO) durante a hematopoese, quando citocinas e fatores estimuladores de colônia (G-CSF) favorecem a diferenciação das células precursoras granulocíticas. Os representantes celulares da maturação neutrofílica, em ordem crescente de maturidade, são: mieloblasto, promielócito, mielócito, metamielócito, neutrófilo bastonado e neutrófilo segmentado.^{3,4}

A liberação dos neutrófilos a partir da MO para o sangue periférico é mediada por receptores de quimiocinas (responsáveis por manter os neutrófilos na MO até sua maturação completa). Porém, em situações adversas, como a infecção bacteriana, esta resposta é modulada, aumentando a produção e liberação de neutrófilos, gerando um acréscimo da atividade bactericida e fagocítica.^{3,5} O estresse causado pela infecção acaba culminando na entrada de formas neutrofílicas mais imaturas na circulação (desvio à esquerda), aumentando, por exemplo, o número de neutrófilos bastonados (NB).⁶ Juntamente com o desvio à esquerda, outras alterações morfológicas nos neutrófilos podem ser percebidas em infecções bacterianas, como a presença de granulação primária (conhecida como granulação tóxica), vacúolos citoplasmáticos e corpúsculos de Döhle.⁴

A leucocitose também pode ser uma característica da infecção, ou seja, a elevação global de neutrófilos, eosinófilos, basófilos ou monócitos no sangue periférico. Ressalta-se que este achado pode não ser específico ao processo infeccioso, podendo estar presente em outras condições inflamatórias como doenças autoimunes, resposta ao uso de medicamentos, neoplasias e distúrbios do metabolismo.⁴

Os NB possuem esta denominação devido ao formato do seu núcleo, que remete a um bastão (elíptico ou em ferradura), pois ainda não foi segmentado. Outra característica desse estágio de maturação é a presença abundante de granulação secundária no citoplasma, muito semelhante à encontrada no neutrófilo segmentado. A contagem diferencial de NB em sangue periférico varia de acordo com a idade. Em recém-nascidos, pode apresentar um intervalo entre 14% e 18% dentre o número total de leucócitos, conforme o avanço da idade, esta contagem vai se estabilizando até se estabelecer dentro de um intervalo de 4% e 10% (considerando uma contagem total de leucócitos dentro dos valores de referência para um adulto sadio).⁶ A determinação de um valor de referência para a contagem de NB no sangue periférico e os critérios para sua citação no laudo é um ponto importante de discordância entre os laboratórios clínicos.

A elevação de NB na corrente periférica não é específica para infecção bacteriana. Muitos outros estímulos podem resultar na elevação destas células, como processos inflamatórios (por exemplo, doenças autoimunes), danos teciduais ou necroses, neoplasias, distúrbios metabólicos, reações medicamentosas e até infecções virais. Por este motivo que a contagem destas células, de forma isolada, não é um bom preditor positivo de infecção bacteriana.⁶ Entretanto, muitos autores destacam a elevação de NB, associado ou não com a neutrofilia, em casos de infecção bacteriana.^{7,8,9} Embora os procedimentos automatizados estejam disponíveis para identificar neutrófilos imaturos em amostras de sangue, poucos são capazes de discriminar os diferentes estágios de maturação com precisão. Logo, a identificação dos NB ainda deve ser realizada manualmente na maioria dos laboratórios através da contagem diferencial realizada pelo microscopista. Esta prática acaba se tornando um problema, pois a falta de definição de padrões morfológicos e precisão para classificar os estágios de maturação neutrofílica estão presentes na rotina dos principais laboratórios de análises clínicas. Esta imprecisão pode ser decorrente da reprodução inadequada das técnicas na hora de realizar a distensão sanguínea, falta de formação e treinamento dos microscopistas para realizar o diferencial manual ou mesmo a utilização de diferentes definições como referência para elaboração do laudo.⁶

Como consequência disso, tem-se notado uma falta de uniformidade entre os laboratórios clínicos para liberação da contagem de NB e outros achados relacionados à infecção bacteriana e processos inflamatórios no laudo do hemograma, o que pode resultar em diferentes interpretações para os médicos assistentes.

Considerando este cenário, o objetivo deste trabalho é avaliar os critérios de liberação de NB e outros parâmetros qualitativos do leucograma na rotina de diferentes laboratórios de análises clínicas. Além disso, verificar a variabilidade na contagem de NB, identificar quais são as principais causas de

erro e dificuldades para a liberação dos laudos com contagens de NB elevadas, comparando-os aos principais consensos da área.

MATERIAIS E MÉTODOS

No período de dezembro de 2018 a abril de 2019, foram selecionados 6 laboratórios de análises clínicas da cidade de Porto Alegre e região metropolitana, cada laboratório disponibilizou 3 analistas para participação.

Todos participantes responderam a um questionário relacionado aos critérios de liberação de NB e de outras alterações morfológicas comumente associadas à infecção bacteriana. Além do questionário, três lâminas de hemograma coradas com May-Grünwald-Giemsa foram avaliadas para a realização do seu leucograma (contagem diferencial e demais alterações morfológicas eventualmente presentes). As lâminas foram selecionadas a partir de quantificações conhecidas de NB, sendo classificadas em baixa (LAM1), média (LAM2) e alta (LAM3) para a quantidade de NB, de acordo com critério de dois especialistas na área de hematologia. É importante ressaltar que as contagens dos especialistas não foram adotadas como controle de exatidão, tendo o objetivo único de prever uma revisão microscópica em níveis variados de contagem diferencial de NB.

Desta forma, foram analisados 17 questionários (considerando um não respondente) e 51 leucogramas, além dos 2 considerados como referência (consenso de 2 profissionais experientes na área). A análise dos resultados foi realizada de forma não identificada. Para as análises estatísticas foi utilizado o programa estatístico *PASW Statistics*.

O projeto foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFRGS e aprovado sob número 3.046.038 (Anexo II).

RESULTADOS

O perfil de atendimento dos laboratórios que fizeram parte desta avaliação correspondeu a 2 (33,3%) com atendimento exclusivamente ambulatorial e os outros 4 (66,7%) com atendimento misto entre ambulatorial e hospitalar. Todos os laboratórios participantes possuíam análise automatizada para o hemograma com diferencial leucocitário de 5 partes. Do total de laboratórios, 5 (83,33%) efetuavam a revisão microscópica para a série leucocitária quando as amostras sanguíneas ultrapassavam algum limite de referência ou o equipamento indicava qualquer alarme relacionado à série leucocitária; apenas 1 laboratório (16,66%) realizava a revisão do diferencial em todas as amostras da rotina. Os critérios quantitativos para revisão microscópica da série leucocitária encontram-se apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Critério para revisão microscópica relacionada à contagem total de leucócitos de acordo com o tipo de atendimento de cada laboratório.

Laboratório	Contagem absoluta de leucócitos (μL)	Tipo de Atendimento
LAB1	<2.000 e > 9.000	Ambulatorial
LAB2	≥ 10.000	Ambulatorial
LAB3	≥ 12.000	Ambulatorial e hospitalar
LAB4	Qualquer valor observado	Ambulatorial e hospitalar
LAB5	<3.000 e > 13.000	Ambulatorial e hospitalar
LAB6	≥ 12.000	Ambulatorial e hospitalar

Legenda: LAB (laboratório)

Após a indicação de revisão microscópica adotada pelo critério quantitativo da contagem global de leucócitos e alarmes da série leucocitária específico de cada equipamento, os laboratórios foram avaliados quanto aos critérios de liberação no laudo de outros parâmetros normalmente relacionados aos processos infecciosos bacterianos. A tabela 2 apresenta os critérios de cada laboratório que foi obtido a partir da avaliação do questionário.

Tabela 2: Critérios morfológicos relacionados aos quadros infecciosos bacterianos para citação em laudo a partir da revisão microscópica da série leucocitária.

Laboratório	Contagem relativa de NB (%)	Granulócitos imaturos	Granulação tóxica	Vacuolização neutrofílica	Corpúsculo de Döhle
LAB1	>5% com leucograma normal ou qualquer % quando leucocitose e/ou DE	Qualquer % observado	Quando presente na maioria dos neutrófilos	Quando presente na maioria dos neutrófilos	Quando presente em qualquer número
LAB2	Qualquer % quando leucocitose e/ou DE	Qualquer % observado	Quando presente mesmo em um pequeno número de neutrófilos	Quando presente na maioria dos neutrófilos	Quando presente em qualquer número
LAB3	Somente acima de 5% quando leucócitos normais	Qualquer % observado	Quando presente na maioria dos neutrófilos	Quando presente na maioria dos neutrófilos	Quando presente em qualquer número
LAB4	Qualquer % observado	Qualquer % observado	Quando presente mesmo em um pequeno número de neutrófilos	Quando presente mesmo em um pequeno número de neutrófilos	Quando presente em qualquer número
LAB5	>5% com leucograma normal ou qualquer % quando leucocitose e/ou DE	Qualquer % observado	Quando presente na maioria dos neutrófilos	Quando presente na maioria dos neutrófilos	Quando presente em qualquer número
LAB6	Qualquer % quando leucocitose e/ou DE	Qualquer % observado	Quando presente na maioria dos neutrófilos	Critério qualitativo (raros, alguns, muitos).	Critério qualitativo (raros, alguns, muitos).

Legenda: LAB (laboratório), DE (desvio a esquerda), NB (neutrófilo bastonado)

A definição do critério morfológico de NB também foi avaliada para os 17 diferentes analistas, previamente à realização da revisão microscópica. A partir disso, observou-se que todos os analistas classificavam o NB como uma célula sem segmentação nuclear (apenas um lóbulo), porém apenas um dos analistas o diferenciou do neutrófilo segmentado através do percentual de clivagem ($\geq 30\%$). Já para os aspectos citoplasmáticos, 5 (29,4%) analistas consideraram que o NB poderia apresentar grânulos semelhantes ao neutrófilo segmentado, 1 (5,9%) analista relatou a proporção que a relação núcleo/citoplasma deveria ser considerada normal e para os demais 11 (64,7%) analistas não realizaram nenhum comentário adicional além do critério do aspecto do núcleo inicialmente relatado.

Para a realização da contagem diferencial, foram selecionadas 3 lâminas distintas (LAM1, LAM2 e LAM3) para a quantidade de NB. Os resultados apresentados na tabela 3 indicam as contagens dos diferentes analistas para os 6 laboratórios participantes.

Tabela 3. Quantidade de NB encontrados por cada analista nas contagens diferenciais.

Laboratório	Analista	LAM1 (%NB)	LAM2 (%NB)	LAM3 (%NB)
LAB1	1	1	12	31
	2	1	11	32
	3	1	7	24
LAB2	4	14	33	45
	5	14	32	55
	6	4	30	43
LAB3	7	5	17	30
	8	6	17	28
	9	7	20	35
LAB4	10	11	18	81*
	11	4	11	14
	12	4	14	21
LAB5	13	0	8	20
	14	2	5	28
	15	5	21	35
LAB6	16	3	11	27
	17	6	19	39
R	18	3	14	42
	19	4	19	50

Legenda: NB (neutrófilo bastonado), R (referência), LAB (laboratório). Os laboratórios foram diferenciados de 1 a 6 e os analistas de 1 a 17, sendo 18 e 19 (R) as análises referência. *valor foi retirado da análise de variância para que os resultados pudessem expressar diferença estatística.

Já na tabela 4 é apresentada a análise descritiva consolidada entre os analistas para as três lâminas avaliadas.

Tabela 4. Análise descritiva realizada a partir da quantidade de NB.

Lâmina	n	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão
LAM1	17	0	14	5,18	4,00	4,275
LAM2	17	5	33	16,82	17,00	8,465
LAM3	17	14	81	34,59	31,00	15,589

Legenda: LAM (lâmina)

A partir destes resultados, foi realizada análise na forma de gráfico *Boxplot* para investigar a diferença da contagem de NB entre os analistas do mesmo laboratório. A figura 1 representa o diferencial de NB para a LAM1, a figura 2 para a LAM2 e a figura 3 para a LAM3. Conforme os resultados encontrados por cada analista se afastam da mediana, as barras ficam mais alongadas, indicando que existe diferença estatística entre as contagens de NB dentro do mesmo laboratório.

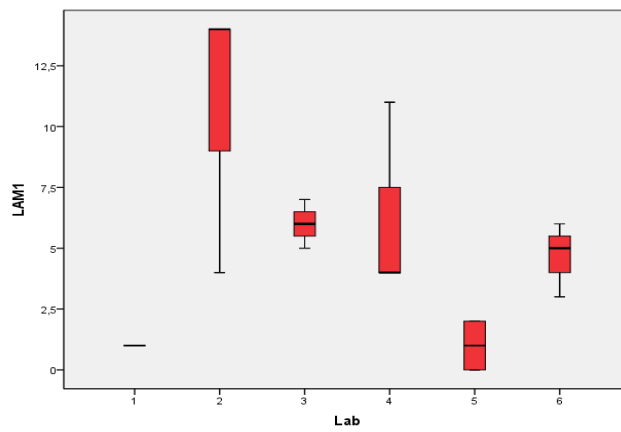


Figura 1: Gráfico *boxplot* apresentado por quantidade de NB por laboratório, que representa a variância da quantidade de NB encontrados por analistas de um mesmo laboratório frente à lâmina 1.

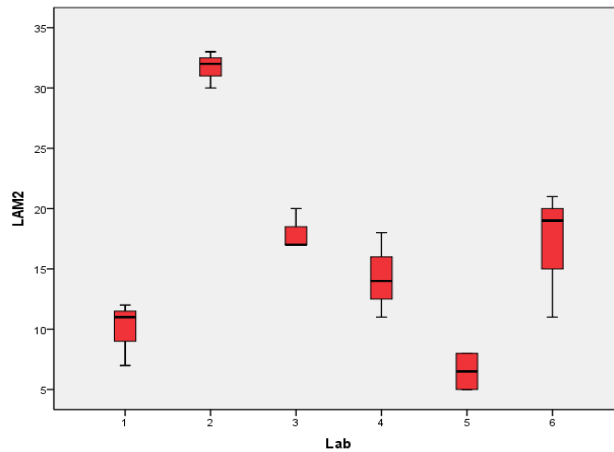


Figura 2: Gráfico *boxplot* apresentado por quantidade de NB por laboratório, que representa a variância da quantidade de NB encontrados por analistas de um mesmo laboratório frente à lâmina 2.

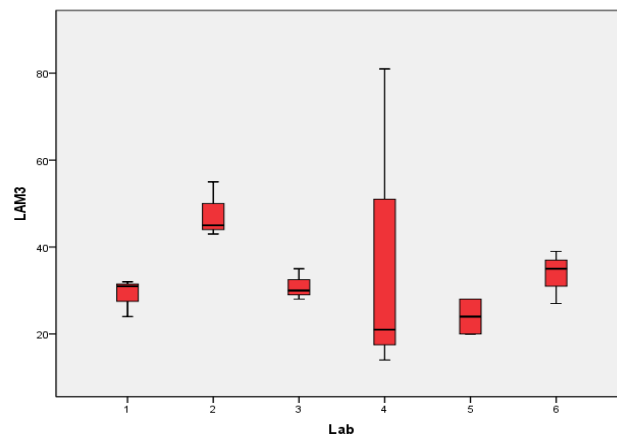


Figura 3: Gráfico *boxplot* apresentado por quantidade de NB por laboratório, que representa a variância da quantidade de NB encontrados por analistas de um mesmo laboratório frente à lâmina 3.

Para a comparação interlaboratorial das contagens de NB, foi utilizada a análise de variância (ANOVA) sobre a média dos diferenciais de cada laboratório. As figuras 4 a 6 representam as avaliações para a LAM1, LAM2 e LAM3, respectivamente. Observa-se que houve diferença significativa entre os laboratórios para as lâminas 1, 2 e 3.

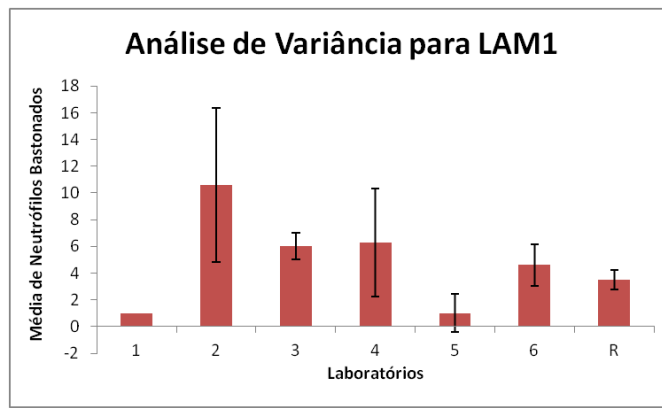


Figura 4. Gráfico ANOVA apresentado por média de NB por laboratório (média \pm DP), $p= 0,031$ ($p < 0,05$).

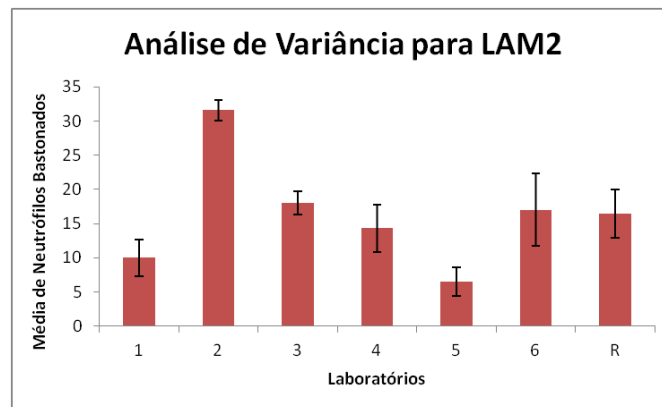


Figura 5. Gráfico ANOVA apresentado por média de NB por laboratório (média \pm DP), $p= 0,01$ ($p < 0,05$).

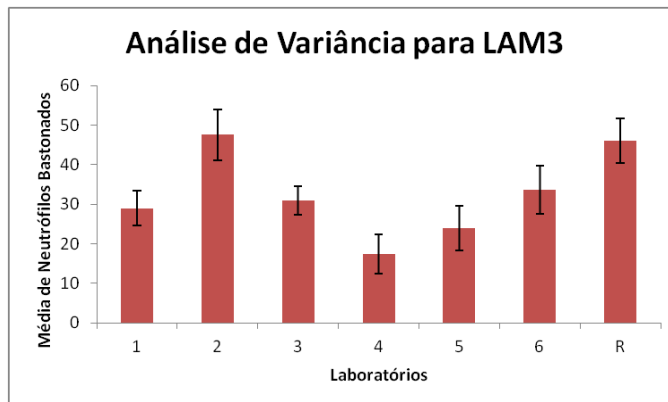


Figura 6. Gráfico ANOVA apresentado por média de NB por laboratório (média \pm DP), $p= 0,01$ ($p < 0,05$).

Ao serem questionados em relação a quais seriam as principais causas de erro, e as principais dificuldades para a liberação dos laudos com contagem de NB elevadas, os principais pontos relatados foram: ausência de alarmes sugestivos dos equipamentos; falta de padronização na definição de critérios morfológicos do NB e subjetividade na diferenciação para o neutrófilo segmentado, além da falta de informações clínicas do paciente para análise microscópica. Além das variáveis analisadas anteriormente, os analistas dos diferentes laboratórios foram questionados quanto a outras observações relacionadas aos processos infecciosos bacterianos que normalmente seriam citados no laudo e que eventualmente não teriam sido contemplados nesta

avaliação. Um único relato informado foi à presença de hipersegmentação neutrofílica como sendo um achado normalmente informado e relacionado à infecção.

DISCUSSÃO

Atualmente, a análise automatizada do hemograma é realizada pela totalidade dos serviços de hematologia laboratorial e fornece uma contagem global e diferencial da série leucocitária bastante acurada considerando as principais tecnologias disponíveis presentes entre os fornecedores comumente utilizados. Embora a liberação automática da contagem do equipamento em conjunto com alarmes do equipamento diretamente ao médico assistente seja bastante discutida hoje em dia e, eventualmente, fornecida diretamente ao clínico, a realização do diferencial manual ainda é uma realidade presente na rotina da maioria dos laboratórios. A partir de critérios quantitativos e alarmes fornecidos pelos equipamentos, realiza-se a revisão microscópica que busca verificar a coerência das análises efetuadas pela automação, identificar e quantificar células anormais, imaturas e atípicas que os analisadores são frequentemente incapazes de realizar com exatidão e precisão.^{10,11} Considerando este cenário, neste trabalho procuramos avaliar os critérios utilizados por diferentes laboratórios para a revisão e liberação de NB e outras alterações qualitativas do leucograma.

Segundo a *International Society for Laboratory Hematology* (ISLH), todas as lâminas que apresentarem uma contagem de leucócitos inferior 4.000/ μ L ou superior 30.000/ μ L e/ou alarmes qualitativos (granulócitos imaturos, linfócitos atípicos, blastos, NB, entre outros) deveriam ser revisadas através da microscopia complementar. Além disso, recomenda que cada laboratório estabeleça os seus valores de referência, pois estes podem variar de acordo com a população, equipamentos e tipo de serviço atendido. Entretanto, Failace e colaboradores recomendam que as lâminas sejam revisadas manualmente quando o intervalo de leucócitos for inferior a 3.500/ μ L ou superior 10.000/ μ L e/ou idade do paciente for inferior 5 anos ou superior 75 anos além da procedência das amostras (clínicas onco-hematológicas, unidades de terapia intensiva ou outros setores com predomínio de pacientes graves) ou mesmo pedidos específicos pelos médicos e alarmes do equipamento.^{12,13} O estabelecimento do limite superior para contagem global de leucócitos é controverso. Sabe-se que contagens entre 13.000 e 20.000/ μ L, acompanhadas de neutrofilia, são constantes em doenças inflamatórias agudas e usuais nas inflamatórias crônicas. Em infecções bacterianas, como pneumonias, meningites, faringites e amigdalites, o leucograma também é expresso neste mesmo intervalo, porém acompanhado de linfocitose. Já contagens mais elevadas entre 50.000 a 100.000/ μ L podem estar presentes em algumas infecções graves, sepse, rejeição a órgão transplantado ou em neoplasias. Contagens superiores a 100.000/ μ L são quase sempre causadas por

leucemias ou distúrbios mieloproliferativos.¹⁴ Desta forma, observamos que mesmo a literatura indica critérios bastante variados, porém faculta aos laboratórios o estabelecimento de indicadores particulares. Considerando estas diretrizes, observamos que praticamente todos os laboratórios analisados neste trabalho adotavam o limite superior para contagem de leucócitos indicando a revisão da lâmina. Entretanto, é evidente também que o limite superior utilizado pelos laboratórios é bem mais restritivo que o indicado pela ISLH, ou seja, uma quantidade maior de lâminas é revisada. Somente um laboratório revisava todas as lâminas de sua rotina, não adotando o critério de limites.

Em relação ao limite inferior, somente dois laboratórios indicaram sua utilização e que se situava abaixo do recomendado pela ISLH. Isso poderia indicar que algumas lâminas não seriam revisadas a não ser que outras variáveis quantitativas estivessem presentes ou mesmo alarmes qualitativos fossem emitidos. Sabe-se que contagens baixas de leucócitos podem representar um hemograma menos exato e reprodutível.¹⁵ Além disso, podem estar associadas a patologias nas quais o diferencial manual pode ter um valor preditivo no tratamento e prognóstico do paciente como, por exemplo, nas mielodisplasias, leucemias, processos autoimunes e leucopenia medicamentosa.^{10,16,17} Nas leucopenias associadas a neoplasias, a investigação prospectiva de células leucêmicas apresenta enorme impacto. A não adoção destes limites preocupa em relação à possibilidade de lâminas que deixam de ser revisadas prejudicando a qualidade do laudo emitido e atrasando a investigação clínica.

Outro aspecto importante está relacionado à identificação de alterações qualitativas, que podem estar associadas a processos infecciosos bacterianos. Neste trabalho indicamos aquelas que seriam as mais frequentes, e já previstas entre a nomenclatura indicada pelo *International Council for Standardization in Haematology* (ICSH), destacando-se: granulação tóxica/hipergranulação, vacuolização neutrofílica e Corpúsculo de Döhle. Para estas anormalidades, observamos que todos os laboratórios citavam as mesmas no laudo, porém utilizando critérios distintos, classificando-as de forma semi-quantitativa (raros, alguns e muitos) ou mesmo de forma qualitativa, podendo ser citadas já quando em pequena quantidade ou somente quando predominando nas células. A recomendação do ICSH é de que estas alterações sejam de fato graduadas entre poucas, moderadas e muitas, inclusive estabelecendo percentuais sugeridos para cada classificação.¹⁵ Sabe-se que a presença de alterações qualitativas nos neutrófilos, também chamadas de neutrofilias reativas, estão relacionadas com a infecção devido ao mecanismo de defesa exigido para eliminar o microrganismo invasor. Na granulação tóxica ocorre a aceleração da maturação dos neutrófilos, onde grânulos primários (característicos de promielócitos) acabam permanecendo nos neutrófilos que chegam ao sangue periférico. Já a vacuolização neutrofílica

ocorre pela excitose do material anteriormente fagocitado, enquanto que os corpúsculos de Döhle correspondem aos restos do retículo endoplasmático, liquefeitos durante os processos reacionais dos neutrófilos.¹³ Além de estarem presentes em infecções bacterianas, as alterações qualitativas dos neutrófilos podem estar relacionadas à inflamação, ao uso de medicamentos (esteroides, epinefrina e lítio) e estimuladores da MO (como filgrastima), distúrbios metabólicos, traumas, estresse, gravidez e até no tabagismo.⁴ Especificamente, corpúsculo de Döhle é considerado um marcador importante da pneumonia pneumocócica e a hipersegmentação, relatada por apenas um analista como sendo um achado relacionado à infecção, é notada em doenças genéticas, anemia ferropênica, hematopoese megaloblástica e uso de corticóides ou hidroxiuréia.¹³

Em relação aos granulócitos imaturos mais jovens que os neutrófilos bastonados, de acordo com o ICSH, não devem estar presentes em amostras normais.¹⁵ Desta forma, sua presença na revisão microscópica sempre deve ser citada no laudo. Para este aspecto, observamos a conformidade entre todos os laboratórios avaliados, que indicaram que, qualquer quantidade destas células são reportadas quando presentes na revisão microscópica. O aumento de granulócitos imaturos pode ser relacionado a infecções bacterianas devido ao consumo excessivo de neutrófilos em resposta à invasão do microrganismo.^{18;}¹⁹ Mare e colaboradores demonstram que a presença elevada de mielócitos e metamielócitos no sangue periférico estaria ligada ao aumento da mortalidade de pacientes com sepse, internados em unidades de terapia intensiva.⁹ Outro fator que culmina na elevação de neutrófilos imaturos são as neoplasias mieloproliferativas, como a leucemia mielogênica crônica (LMC) e a leucemia neutrofílica crônica (LNC).⁴ Doenças inflamatórias como a febre reumática, intoxicações endógenas (acidose diabética) e o uso de medicamentos (tratamento com lítio) também estão relacionados com o desvio à esquerda.¹³ Dessa forma, evidenciamos a importância do relato destas células, mesmo que de forma isolada, considerando o impacto na predição de diferentes condições clínicas.

A quantificação de NB ainda é controversa dentro dos laboratórios clínicos, devido à falta de informações sobre a relevância clínica e a dificuldade de diferenciação morfológica dessa célula.¹¹ Nota-se que a resistência na sua citação ocorre principalmente, quando ocorre em baixa quantidade e desacompanhado de desvio à esquerda maior. Em relação ao aspecto morfológico, o NB é uma célula com um diâmetro de aproximadamente 10 a 18 µm e uma relação núcleo/citoplasma de 1:1,5 a 1:2. O citoplasma apresenta abundante granulação secundária e o núcleo pode assumir muitas formas, incluindo formato das letras C, S ou U. Para diferenciar o NB do neutrófilo segmentado, o *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) e *College of American Pathologists* (CAP) recomendam que um neutrófilo segmentado

tenha a separação completa dos lóbulos com um fio de cromatina claramente visível. Qualquer neutrófilo que não tenha uma clivagem completa entre os lóbulos pode ser considerado como NB. Outra classificação usada para definir NB é a relação da largura da clivagem lobular com a largura total do núcleo (percentual de clivagem), no qual a largura da clivagem deve ser maior ou igual a 1/3 da largura nuclear. Para núcleos eventualmente dobrados, o CLSI classifica estas células como neutrófilos segmentados; já o CAP classifica como NB quando a presença do filamento de cromatina é visualmente improvável.⁶ Em relação à classificação morfológica nuclear foi observado que 16 analistas atendem aos critérios sugeridos pelo CLSI/ CAP, e apenas 1 classifica os NB de acordo com o percentual de clivagem. Já a classificação citoplasmática não é unânime, pois 5 analistas classificam a granulação citoplasmática de acordo com CLSI/ CAP. Apenas 1 analista citou a relação núcleo/citoplasma e 11 analistas não usam critérios citoplasmáticos para a classificação do NB. Estes resultados comprovam que, dentro de um mesmo ambiente laboratorial, podem existir diferentes classificações para o NB e, também confirmam as principais dificuldades e causas de erro para a liberação da contagem de NB no laudo, como a falta de padronização na definição de critérios morfológicos do NB e subjetividade na diferenciação para o neutrófilo segmentado.

Laboratórios que seguem a recomendação do CLSI/ CAP possuem valores mais altos de intervalo de referência; já os laboratórios que utilizam o critério do percentual de clivagem tendem a classificar menos neutrófilos como NB e possuem seus valores de referência mais baixos.⁶ Algumas referências sugerem um intervalo para adultos saudáveis que varia de 4% a 10% em um diferencial para 100 leucócitos.⁶ Para outros, o valor mínimo pode ser de 5% ou 7%.¹³ Sabe-se que os valores de NB também variam de acordo com a idade, considerando-se pessoas saudáveis, o que novamente pode dificultar a definição de valores de referência. Um estudo realizado no Children's Hospital Medical Center, Ohio, EUA, demonstra que os valores de referência de NB para recém-nascidos podem variar de 12% a 18%, estabilizando em 11% em crianças com 1 a 18 anos.⁶ Esta falta de padronização e a subjetividade da interpretação do NB resultam em faixas de referência variáveis, o que demonstra discordância entre os laboratórios clínicos.

Entre os laboratórios avaliados, percebe-se que o valor mínimo liberado no laudo é de 5% quando leucócitos normais ou qualquer porcentagem quando leucocitose e/ou DE, mostrando que mesmo existindo uma falta de padronização entre os laboratórios, os intervalos de referência encontram-se dentro dos estabelecidos pelas referências citadas. Uma preocupação inicial seria de que algum laboratório pudesse adotar um critério muito superior para liberação no laudo, principalmente para casos com contagem total de leucócitos dentro do valor de referência. Entretanto, esse ponto não foi

evidenciado na amostra analisada, indicando a atenção dos laboratórios na valorização do NB mesmo quando em quantidades menores. Não resta dúvida que a adoção de um critério entre laboratórios facilitaria a interpretação do laudo. A recomendação de padrões por parte das sociedades científicas laboratoriais certamente agregaria qualidade à informação.

A variabilidade estatística baseada no número de leucócitos contados, também contribui para o grau de erro interpretativo, o que influencia na definição de um intervalo de referência para NB. Em um diferencial de 100 leucócitos a variabilidade entre os analistas para o percentual de NB é muito maior quando comparado a um diferencial efetuado sobre 200 ou mais leucócitos; e esta variabilidade é ainda maior em amostras com percentuais de NB elevados. Todavia, devido à rotina e ao número de amostras recebidas pelos laboratórios, o diferencial em 500 leucócitos, por exemplo, se torna uma prática inviável.⁶ O grau de variabilidade em diferenciais de 100 leucócitos também foi investigado no nosso trabalho. As figuras 1, 2 e 3 representam a variância da quantidade de NB encontrados por analistas de um mesmo laboratório frente às lâminas LAM1, LAM2 e LAM3, respectivamente. Os dados observados corroboram os achados de Cornbleet e colaboradores, indicando que, mesmo quando os laboratórios usam uma definição uniforme para o NB, a identificação desta célula continua sendo um processo altamente variável e subjetivo, o que resulta na limitação do diferencial de NB como um teste de laboratório. Entretanto, quando consideramos a variação dos resultados, levando em conta a quantidade estratificada de NB, nossos resultados contrariam os relatos do autor, uma vez que observamos uma variabilidade maior na lâmina com baixa %NB. Já as figuras 4, 5 e 6 comprovam a variância estatística significativa para as 3 lâminas existente entre os laboratórios participantes, concordando plenamente com a revisão de Cornbleet. Portanto, podemos observar que esta variação foi mais importante à medida que o %NB foi maior.

A elevação de NB no diferencial de leucócitos não é específica para a infecção bacteriana. Muitos outros estímulos podem resultar na elevação destas células, como processos inflamatórios (gota e doenças autoimunes), danos teciduais ou necroses, neoplasias, distúrbios metabólicos e reações medicamentosas. Além disso, a contagem de NB apresenta-se elevada em algumas infecções virais, como o enterovírus ou rotavírus. Devido a estes fatores a contagem de NB possui uma utilidade limitada para o diagnóstico de infecção bacteriana, quando analisado de maneira isolada.⁶ Cabe ressaltar, também, que alguns autores indicam que contagens de NB abaixo de 10%, sem a presença de neutrofilia, não apresentam correlação com a presença ou gravidade de infecção e sua citação no laudo pouco acrescentaria.¹³ Entretanto, mesmo sendo considerada inespecífica para infecção e desnecessária para o diagnóstico por muitos pesquisadores, a presença de

neutrófilos bastonados elevados, associado ou não com a neutrofilia, está presente em diferentes estudos que avaliaram a relação do aumento de neutrófilos em bastão no sangue periférico com a infecção bacteriana. Estudo realizado por Layla A. Al-Gwaiz e Hanan H. Babay avaliou o desvio à esquerda e neutrofilia reativa no diagnóstico de infecções bacterianas agudas. Além do desvio à esquerda e das alterações neutrofílicas, a contagem NB acima de 20% (considerada elevada) foram utilizadas como marcadores no leucograma da infecção bacteriana. O estudo sugere que as alterações morfológicas e a neutrofilia são mais específicas para o diagnóstico de infecção aguda, porém a contagem de bastões foi mais sensível para pacientes considerados mais vulneráveis, como bebês e idosos. Logo, o diferencial de NB pode ser considerado importante para o diagnóstico, acompanhamento e tratamento dos pacientes portadores de infecção bacteriana aguda, quando em conjunto com a neutrofilia e com as alterações qualitativas neutrofílicas.⁷

Já o estudo realizado por Mare e colaboradores, relacionou a elevação de NB e a neutrofilia com a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (sepse ou doenças não infecciosas), sugerindo a relação da alta contagem de NB com esta condição. Além da prevalência do aumento de NB em pacientes com sepse, o estudo concluiu que a associação com outras formas neutrofílicas imaturas possui ligação com o aumento de mortalidade de pacientes internados em UTI.⁹

Marci Drees e colaboradores, através de um estudo de análise retrospectivo, demonstraram que a elevação de NB em um leucograma normal pode estar associada à infecção bacteriana e ao aumento de morte hospitalar. Foram analisados 2342 leucogramas, classificados de acordo com a porcentagem de neutrófilos em bastão: normal ($\leq 10\%$), moderadamente elevada (11%-19%) e elevada ($\geq 20\%$). Os resultados demonstraram que os pacientes com contagem moderada/elevada de bastões e que apresentavam temperatura e frequência respiratória elevada, foram mais propensos a culturas bacterianas positivas (*Clostridium difficile*, *Streptococcus pneumoniae* e bacilos gram-positivos), apresentavam traumas, pneumonia, infecções intra-abdominais, sepse ou bacteremia. Assim, este estudo sugere que determinar a quantidade de NB em pacientes com leucogramas normais pode ser útil para o diagnóstico inicial de pacientes com algum tipo de infecção bacteriana.

Neste trabalho evidenciamos a subjetividade da classificação do NB e a variabilidade das padronizações laboratoriais relacionadas aos parâmetros normalmente associados ao leucograma infeccioso. Entretanto, o baixo número de laboratórios e analistas avaliados pode representar uma análise menos abrangente e representativa. Além disso, um perfil laboratorial mais amplo poderia favorecer uma análise comparativa considerando as especificidades de cada serviço. Apesar destas limitações, os resultados deste trabalho demonstram a importância do leucograma, especialmente a revisão

microscópica, considerando a identificação do NB, outras variáveis qualitativas neutrofílicas e o impacto no valor preditivo da infecção e processos inflamatórios. Portanto, é imprescindível que profissionais da área da saúde que atuam na interpretação do leucograma se mantenham sempre atentos e atualizados em relação aos consensos, relevância clínica e aspectos técnicos deste exame e principalmente invistam em programas de treinamento contínuo.

CONCLUSÃO

Através deste estudo, foi possível observar as dificuldades dos analistas em relação à classificação do NB, evidenciada a partir da variabilidade do diferencial manual. Em relação aos marcadores da infecção e a revisão manual de lâminas, foi observado que os laboratórios apresentam critérios aceitáveis, embora não concordando com alguns padrões estabelecidos em consensos internacionais. Através da revisão da literatura, sugere-se que valores elevados de NB (maiores que 20% mesmo sem neutrofilia ou desvio à esquerda) possuem valor diagnóstico para infecção bacteriana. Portanto, concluímos que apesar das dificuldades encontradas frente à análise morfológica do NB, o diferencial manual dessas células, quando em proporções elevadas no sangue periférico, se torna importante no diagnóstico e tratamento de infecções bacterianas e outros processos inflamatórios.

BIBLIOGRAFIA

1. Heesterbeek DAC, Angelier ML, Harrison RA, Rooijackers SHM. Complement and Bacterial Infections: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Applications. *J Innate Immun* 2018; **10**(5-6): 455-464.
2. Honda T, Uehara T, Matsumoto G, Arai S, Sugano M. Neutrophil left shift and white blood cell count as markers of bacterial infection. In: *Clin Chim Acta*. 2016/04/02 ed, 2016. pp 46-53.
3. Silva ÍC. Neutrophils: classical aspects, plasticity and new immunoregulatory functions. *Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais* 2015; **7**: p. 35-46.
4. Chabot-Richards DS, George TI. Leukocytosis. *Int J Lab Hematol* 2014; **36**(3): 279-88.
5. Nauseef WM, Borregaard N. Neutrophils at work. *Nat Immunol* 2014; **15**(7): 602-11.
6. Cornbleet PJ. Clinical utility of the band count. *Clin Lab Med* 2002; **22**(1): 101-36.
7. Al-Gwaiz LA, Babay HH. The diagnostic value of absolute neutrophil count, band count and morphologic changes of neutrophils in predicting bacterial infections. *Med Princ Pract* 2007; **16**(5): 344-7.

8. Drees M, Kanapathippillai N, Zubrow MT. Bandemia with normal white blood cell counts associated with infection. *Am J Med* 2012; **125**(11): 1124 e9-1124 e15.
9. Mare TA, Treacher DF, Shankar-Hari M, Beale R, Lewis SM, Chambers DJ *et al.* The diagnostic and prognostic significance of monitoring blood levels of immature neutrophils in patients with systemic inflammation. *Crit Care* 2015; **19**: 57.
10. Gulati G, Song J, Florea AD, Gong J. Purpose and criteria for blood smear scan, blood smear examination, and blood smear review. *Ann Lab Med* 2013; **33**(1): 1-7.
11. Weerkamp F, Taal PH, De Boer BA, Group ADW. Left Shift 1+ flag for the detection of band neutrophils: interlaboratory variations and recommendations for the routine laboratory. *Int J Lab Hematol* 2011; **33**(6): 601-9.
12. Powers Peterson SM, and Gene Gulati. *Cellular Morphologic Analysis of Peripheral Blood*, First Edition edn Blackwell Publishing Ltd.: Hoboken, Nova Jersey, 2012.
13. Failace R, Flavo F. *Hemograma: manual de interpretação*, 6^a edn Artmed: Porto Alegre, 2015.
14. Riley LK, Rupert J. Evaluation of Patients with Leukocytosis. *Am Fam Physician* 2015; **92**(11): 1004-11.
15. Palmer L, Briggs C, McFadden S, Zini G, Burthem J, Rozenberg G *et al.* ICSH recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features. *Int J Lab Hematol* 2015; **37**(3): 287-303.
16. Osei-Bimpong A, McLean R, Bhonda E, Lewis SM. The use of the white cell count and haemoglobin in combination as an effective screen to predict the normality of the full blood count. *Int J Lab Hematol* 2012; **34**(1): 91-7.
17. Onuoha C, Arshad J, Astle J, Xu M, Halene S. Novel Developments in Leukopenia and Pancytopenia. *Prim Care* 2016; **43**(4): 559-573.
18. Honda T, Uehara T, Matsumoto G, Arai S, Sugano M. Neutrophil left shift and white blood cell count as markers of bacterial infection. *Clin Chim Acta* 2016; **457**: 46-53.
19. van der Geest PJ, Mohseni M, Brouwer R, van der Hoven B, Steyerberg EW, Groeneveld AB. Immature granulocytes predict microbial infection and its adverse sequelae in the intensive care unit. *J Crit Care* 2014; **29**(4): 523-7.

Anexo I

GUIDE FOR AUTHORS

INTRODUCTION

Hematology, Transfusion and Cell Therapy, the official scientific publication of the Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, aims to promote scientific development in Hematology, Transfusion Medicine and related areas. All manuscripts, after initial acceptance by the editors, will be sent for analysis by two peer reviewers. Anonymity is guaranteed throughout the evaluation process. When considered necessary, a list of modifications will be sent to authors to correct their work or justify their decision not to do so. The responsibility for opinions expressed in articles is solely that of the authors.

Types of article

The journal publishes the following sections: Original Article, Special Article, Review Article, Updates in the Specialty, Case report, Letter to the Editor, Images in Clinical Hematology, Editorial, Scientific Comment and What is the Evidence. Other types of publications of interest in the area will be published at the discretion of the editors.

- **Original Article:** Used to publish the results of scientific research, it must be original and should comprise the following: Introduction, Objective, Method, Results, Discussion, Conclusion and References. The work should not exceed 4000 words (including references), up to 6 authors, up to 7 tables, illustrations and photos and up to 30 references.
- **Special Article:** With the same structure as original articles, Original Articles are reclassified by the Editor depending on their importance.
- **Review Articles:** Narrative reviews addressing an important issue in the specialty. These articles should not exceed 5000 words (including references), a maximum of 7 tables, Figures and Photos and up to 60 references.
- **Update in the Specialty:** On a theme, method, treatment etc. It must contain a brief history of the topic, its current state of knowledge and the reasons for the work; study methods (data sources, selection criteria), hypotheses, study lines, etc., criteria similar to review articles.
- **Case Report:** It should have an introduction with a brief literature review, a description of the case showing significant results for the diagnosis and differential diagnoses (if any), discussion or comments and references. Case reports are not published with abstracts or keywords. It should not exceed 1800 words, two tables, illustrations and photographs, up to four authors and ten references.
- **Letters to the Editor:** Maximum of 1000 words (including references), three authors, and two illustrations.
- **Images in Clinical Hematology:** Maximum 100 words, three authors and three references.
- **Scientific comments:** It will only be accepted by invitation of the editors.

Language

All papers must be submitted in good English.

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you submit it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:
Manuscript:

- Keywords (when required)
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print Graphical Abstracts / Highlights files (where applicable) Supplemental files (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and viceversa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

Please see our information pages on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication.

Human and animal rights

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans; Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals. Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the ARRIVE guidelines and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, or the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed.

Experimental studies involving animals should be conducted according to the Ethical Principles for Animal Experimentation recommended by the National Council for the Control of Animal Experimentation (CONCEA, http://www.mct.gov.br/index.php/content/view/363950/E_book_CONCEA.html), Brazilian Law No. 11.794/2008; or equivalent international guidelines. Authors should obtain previous approval from their local Institutional Committee for Ethics in Animal Experimentation or equivalent ethics committee. A statement of protocol approval from an Animal Ethics Committee (CEUA) or equivalent as well permit numbers must be included in the Methods section of the paper.

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see 'Multiple, redundant or concurrent publication' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright- holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service Crossref Similarity Check.

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Articles should make no assumptions about

the beliefs or commitments of any reader, should contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of race, sex, culture or any other characteristic, and should use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, for instance by using 'he or she', 'his/her' instead of 'he' or 'his', and by making use of job titles that are free of stereotyping (e.g. 'chairperson' instead of 'chairman' and 'flight attendant' instead of 'stewardess').

Contributors

Each author is required to declare his or her individual contribution to the article: all authors must have materially participated in the research and/or article preparation, so roles for all authors should be described. The statement that all authors have approved the final article should be true and included in the disclosure.

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Clinical trial results

In line with the position of the International Committee of Medical Journal Editors, the journal will not consider results posted in the same clinical trials registry in which primary registration resides to be prior publication if the results posted are presented in the form of a brief structured (less than 500 words) abstract or table. However, divulging results in other circumstances (e.g., investors' meetings) is discouraged and may jeopardise consideration of the manuscript. Authors should fully disclose all posting in registries of results of the same or closely related work.

Reporting clinical trials

Randomized controlled trials should be presented according to the CONSORT guidelines. At manuscript submission, authors must provide the CONSORT checklist accompanied by a flow diagram that illustrates the progress of patients through the trial, including recruitment, enrollment, randomization, withdrawal and completion, and a detailed description of the randomization procedure. The CONSORT checklist and template flow diagram are available online.

Registration of clinical trials

Registration in a public trials registry is a condition for publication of clinical trials in this journal in accordance with International Committee of Medical Journal Editors recommendations. Trials must register at or before the onset of patient enrolment. The clinical trial registration number should be included at the end of the abstract of the article. A clinical trial is defined as any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects of health outcomes. Health-related interventions include any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome (for example drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, dietary interventions, and process-of-care changes). Health outcomes include any

biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. Purely observational studies (those in which the assignment of the medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see more information on this) to assign to the Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) the copyright in the manuscript and any tables, illustrations or other material submitted for publication as part of the manuscript (the "Article") in all forms and media (whether now known or later developed), throughout the world, in all languages, for the full term of copyright, effective when the Article is accepted for publication. An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Open access

This is an open access journal: all articles will be immediately and permanently free for everyone to read and download. The Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) pays for the publishing costs incurred by the journal. Authors do not have to pay any Article Processing Charge or Open Access Publication Fee.

Every peer-reviewed research article appearing in this journal will be published open access. This means that the article is universally and freely accessible via the internet in perpetuity, in an easily readable format immediately after publication.

Permitted third party (re)use is defined by the following Creative Commons user licenses

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND)

For non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the English Language Editing service available from Elsevier's WebShop.

Informed consent and patient details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author but copies should not be provided to the journal. Only if specifically requested by the journal in exceptional circumstances (for example if a legal issue arises) the author must provide copies of the consents or evidence that such consents have been obtained. For more information, please review the Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals. Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all

illustrations and videos) must be removed before submission.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <https://ees.elsevier.com/htct>.

PREPARATION

Double-blind review

This journal uses double-blind review, which means the identities of the authors are concealed from the reviewers, and vice versa. To facilitate this, please include the following separately:

Title page (with author details): This should include the title, authors' names, affiliations, acknowledgements and any Declaration of Interest statement, and a complete address for the corresponding author including an e-mail address.

Blinded manuscript (no author details): The main body of the paper (including the references, figures, tables and any acknowledgements) should not include any identifying information, such as the authors' names or affiliations.

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Article structure

Subdivision - unnumbered sections

Divide your article into clearly defined sections. Each subsection is given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line. Subsections should be used as much as possible when cross-referencing text: refer to the subsection by heading as opposed to simply 'the text'.

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations, including ORCID ID.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author. Author affiliations should be presented in decreasing hierarchical order (e.g. Harvard University, Harvard Business School, Boston, USA) and should be written as established in its own language (e.g. Universit Paris-Sorbonne; Harvard University, Universidade de So Paulo). The ORCID ID must be inserted in all authors profile. To that Click 'Change Details' to update the 'My Information' page, Select 'Link to ORCID'. The ORCID website will open in a new window: Enter your ORCID username and password. If any of the authors does not have an ORCID ID, it can be registered at <https://orcid.org/register>.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Abstract

A concise and factual abstract of not more than 250 words is required. For Original Articles this should be structured with background, method, main results and conclusion. For the other article types, the abstract need not be structured but should contain information illustrating the importance of the work. For clinical trials, indicate the International Clinical Trials Registry Number below the summary. Non-standard or uncommon abbreviations should be avoided in the title, abstract, and keywords, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s).

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 5 keywords, which define the theme of the paper. The keywords should be based on MeSH (Medical Subject Headings) from the National Library of Medicine. Please avoid general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Abbreviations

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

Artwork

Image manipulation

Whilst it is accepted that authors sometimes need to manipulate images for clarity, manipulation for purposes of deception or fraud will be seen as scientific ethical abuse and will be dealt with accordingly. For graphical images, this journal is applying the following policy: no specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced. Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if and as long as they do not obscure or eliminate any information present in the original. Nonlinear adjustments (e.g. changes to gamma settings) must be disclosed in the figure legend.

Electronic artwork General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.

A detailed guide on electronic artwork is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi. TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version.

Illustration services

Elsevier's WebShop offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links

to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambek W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference style

Indicate references by superscript numbers in the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

References should always be numbered in the order they appear in the text. The format must be based on the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals guidelines proposed by the International Committee of Medical Journal Editors and updated in 2009, as follows: the titles of journals should be abbreviated following the List of Journals Indexed in Index Medicus of the National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>). Cite the first six authors after which add the words et al.

Examples of references:

- **Journals:** Padley DJ, Dietz AB, Gastineau DA. Sterility testing of hematopoietic progenitor cell products: a single-institution series of culture-positive rates and successful infusion of culture-positive products. *Transfusion*. 2007;47(4):636-43.
- **Books:** Chalmers J. Clinicians manual on blood pressure and stroke prevention. 3rd ed. London: Science Press; 2002. 70 p.
Richardson MD, Warnock DW. Fungal Infection Diagnosis and Management. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1997.249 p.
- **Book chapters:** F. Reyes. Lymphocyte differentiation. In P Solal-Cligny, N Brousse, F Reyes, C Gisselbrecht, B Coiffier. Non-Hodgkin`s Lymphomas. Paris: ditions Frison-Roche; 1993. p.19-29.
- **Annals:** Souza AM, Vaz RS, Carvalho MB, Arai Y, Hamerschilak B. Prevalncia de testes sorolgicos relacionados hepatitis B e no-A, no-B em doadores de sangue. In: 190 Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia / 260 Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 2003 Ago 6-9; So Paulo, 2003. Anais. p.103.
- **Theses:** Sandes AF. Caracterizao imunofenotpica da diferenciao eritrocitria, granulocitica e megacaritica em pacientes com sndromes mielodisplsicas [thesis]. So Paulo: Universidade Federal de So Paulo; 2009. 126p.

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to the List of Title Word Abbreviations.

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. . In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect. Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our video instruction pages. Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the database linking page.

For supported data repositories a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

AFTER ACCEPTANCE

Online proof correction

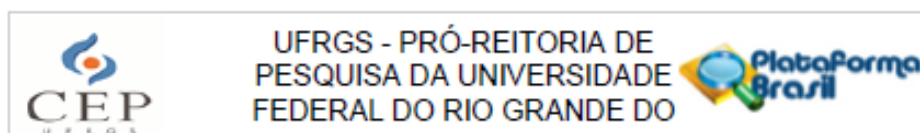
Corresponding authors will receive an e-mail with a link to our online proofing system, allowing annotation and correction of proofs online. The environment is similar to MS Word: in addition to editing text, you can also comment on figures/tables and answer questions from the Copy Editor. Web-based proofing provides a faster and less error-prone process by allowing you to directly type your corrections, eliminating the potential introduction of errors.

If preferred, you can still choose to annotate and upload your edits on the PDF version. All instructions for proofing will be given in the e-mail we send to authors, including alternative methods to the online version and PDF.

We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be

considered at this stage with permission from the Editor. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication. Please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

Anexo II



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Neutrófilos bastonados: Critérios para liberação e sua relação com a infecção bacteriana

Pesquisador: Diogo André Pilger

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 00847818.0.0000.5347

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.046.038

Apresentação do Projeto:

Os neutrófilos são as células leucocitárias mais abundantes na circulação sanguínea. Possuem formato esférico com aproximadamente 12 a 15µm de diâmetro que, na sua forma mais madura, possui um núcleo segmentado em 3 a 5 lóbulos interligados. Sua formação ocorre na medula óssea durante a hematopoese, quando citocinas e fatores estimuladores de colônia (G-CSF) estimulam a diferenciação das células precursoras granulocíticas. Os representantes celulares da maturação neutrofílica, em ordem crescente de maturidade, são: mieloblasto, promielócito, mielócito, metamielócito, neutrófilo bastonado e neutrófilo segmentado.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os critérios de liberação de neutrófilos bastonados na rotina dos laboratórios de análises clínicas de Porto Alegre e região metropolitana.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequadamente apresentados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto com mérito.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto presente e assinada.

Termos de concordância de todos os laboratórios participantes devidamente anexados ao projeto.

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha **CEP:** 90.040-060
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 **Fax:** (51)3308-4085 **E-mail:** etica@propeq.ufrgs.br



Continuação do Parecer: 3.046.038

TCLE adequadamente redigido.

Orçamento OK.

Cronograma adequado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto em condições de aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1237363.pdf	10/10/2018 16:25:48		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	10/10/2018 11:38:12	Diogo André Pilger	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_101018.pdf	10/10/2018 11:37:06	Diogo André Pilger	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	10/10/2018 11:36:53	Diogo André Pilger	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 29 de Novembro de 2018

Assinado por:
José Artur Bogo Chies
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha CEP: 90.040-060
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 Fax: (51)3308-4085 E-mail: etica@propeq.ufrgs.br