

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**Avaliação do parâmetro Índice de Granulócitos Imaturos como critério de
revisão microscópica na rotina laboratorial**

Millena Fonseca Escouto

Porto Alegre

2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**Avaliação do parâmetro Índice de Granulócitos Imaturos como critério de
revisão microscópica na rotina laboratorial**

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

Aluna: Millena Fonseca Escouto
Professor Orientador: Diogo André Pilger

Porto Alegre

2020

AGRADECIMENTOS

Primeiramente aos meus pais, por todo amor incondicional. Por sempre me incentivarem a seguir na busca pela educação e formação profissional e por não medirem esforços em me proporcionar as condições necessárias para ir em busca dos meus objetivos. Obrigada por muitas vezes renunciarem dos seus sonhos para que pudesse realizar os meus. Aos dois, todo meu amor.

A minha família por todo apoio e incentivo para tornar esse caminho o mais fácil e prazeroso e por estenderem a mão sempre que necessário. Em especial a minha tia Vera (*in memoriam*), que tanto sonhava com esse momento, acredito que esteja orgulhosa.

Ao meu namorado Lucas, por sempre estar comigo, compartilhando os momentos de angústia, alegria e realizações, pela prontidão em me apoiar e por nunca me deixar desistir. Obrigada!

A todos os amigos que eu considero irmãos da vida, que sempre estiveram ao meu lado, tornando essa jornada mais divertida e feliz. Obrigada por estarem sempre aqui.

Ao orientador Diogo, agradeço por toda a dedicação e comprometimento com o desenvolvimento do projeto. Muito obrigada por compartilhar comigo um pouco do teu conhecimento. Um professor e farmacêutico ímpar.

Aos demais profissionais envolvidos no projeto, Gabriel, Iuri e Carine, um enorme agradecimento por abandonar por vez os seus projetos e se dedicarem a esse, sem vocês nada disso seria possível. Muito obrigada!

Um agradecimento em especial a banca, Camila e Simone, que aceitaram o convite e acredito que terão uma imensa importância na avaliação do projeto.

Por fim, a UFRGS e a Faculdade de Farmácia, que se tornaram minha segunda casa desde o ingresso na universidade até o presente. Aos demais professores e profissionais, agradeço por proporcionar um ensino de excelência.

Este artigo foi elaborado segundo as normas da revista *Hematology Transfusion and Cell Therapy* (Anexo I) na qualidade de “Artigo Original”. A versão em língua inglesa será elaborada após as correções e sugestões da banca revisora do trabalho.

Avaliação do parâmetro Índice de Granulócitos Imaturos como critério de revisão microscópica na rotina laboratorial

Millena Fonseca Escouto¹, Gabriel Giron Corrêa², Iuri Vicente Camargo Morkis², Carine Ghem², Diogo André Pilger³.

¹ Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Serviço de Diagnóstico Laboratorial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

³ Departamento de Análises Clínicas e Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente: Prof. Dr. 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

RESUMO

Introdução: A presença de formas imaturas da linhagem granulocítica é conhecida como desvio à esquerda (DE). A maioria dos analisadores hematológicos não quantificam essas células, identificando-as através da emissão de alarmes para que o analista realize a revisão microscópica da lâmina. Um dos alarmes que estão associados à esta condição é o Índice de Imaturidade Granulocítica (IG%), que identifica a presença de pro-mielócitos, mielócitos e metamielócitos, para o qual não há consenso entre os laboratórios em relação ao ponto de corte necessário para a revisão microscópica, gerando um grande número de lâminas desnecessariamente analisadas na rotina.

Objetivos: Avaliar a concordância entre a emissão de alarmes de IG% pelo equipamento Sysmex XN com a presença de DE na análise microscópica, visando estabelecer um ponto de corte ideal como critério para revisão de lâminas.

Metodologia: Foram avaliados resultados de 225 hemogramas com emissão de alarme de IG% pelo equipamento Sysmex XN maior que 1%, os quais foram submetidos à revisão microscópica por dois analisadores independentes e o diferencial de leucócitos encontrado foi utilizado para comparação com a automação.

Resultados: Observou-se uma correlação interoperador muito boa para a contagem de leucócitos normais ($k=0,940$), assim como para os granulócitos imaturos ($k=0,840$). O mesmo foi observado para a correlação entre a avaliação microscópica manual e a automação considerando somente os leucócitos normais ($k=0,833$). Entretanto, observou-se uma correlação fraca ($k=0,282$) entre a presença de granulócitos imaturos obtidos pela avaliação manual com o alarme de IG% emitido pelo equipamento considerando como ponto de corte 1%. Baseado na análise da Curva ROC, o ponto de corte ideal para o alarme IG% seria de 1,8%.

Conclusão: Observou-se que, conforme já indicado pelo fabricante, o alarme IG% apresenta elevada sensibilidade, porém especificidade limitada para a identificação de granulócitos imaturos. A utilização do ponto de corte de 1,8% geraria uma taxa de resultados falso-negativos de aproximadamente 35%. Sugere-se a mudança do ponto de corte de 1,0% para 1,2%, o que diminuiria a presença de resultados falso-positivos sem prejudicar a qualidade das análises realizadas, evitando revisões de lâminas desnecessárias na rotina do serviço.

Palavras-chave: Granulócitos imaturos; IG%; Sysmex XN.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	08
METODOLOGIA	10
RESULTADOS	11
DISCUSSÃO	15
CONCLUSÃO	20
REFERÊNCIAS	21
ANEXO I	24
ANEXO II	34
ANEXO III	38

Introdução

O processo de formação das células do sangue ocorre nos órgãos hematopoéticos, principalmente na medula óssea, a partir de uma célula primitiva, denominada célula-tronco hematopoética (CTH). Por meio dos processos de comprometimento e diferenciação celular desencadeados por estímulos apropriados, a CTH origina progenitores comprometidos com diferentes linhagens, entre mieloides e linfoides. A partir do progenitor mielóide são produzidas as células das linhagens granulocítica, monocítica, eritroide e plaquetária; já o progenitor linfóide originará linfócitos B, T e células *natural killers*.⁽¹⁾

No processo de diferenciação e maturação da linhagem granulocítica, os primeiros precursores identificáveis morfológicamente são os mieloblastos, que seguirão uma sequência de amadurecimento formando pro-mielócitos, mielócitos, metamielócitos, neutrófilos bastonados até a formação das suas formas maduras segmentadas.⁽¹⁾

No sangue periférico, em condições fisiológicas, podemos encontrar as três formas maduras da linhagem granulocítica – neutrófilos, eosinófilos e basófilos, cada um exibindo características morfológicas e funções distintas.⁽¹⁾ Entretanto, em algumas patologias ou alterações fisiológicas, podemos encontrar formas imaturas dos granulócitos, mais comumente dos neutrófilos. Isso ocorre pois, com o aumento da necessidade de células de defesa, seja por uma patologia ou mesmo processo fisiológico, a medula óssea acaba lançando os granulócitos imaturos na corrente sanguínea antes que eles consigam terminar o seu processo de maturação. Essa alteração recebe o nome de desvio à esquerda (DE).⁽²⁾

O DE pode, eventualmente, ser acompanhado de leucocitose, situação na qual os glóbulos brancos se encontram elevados, geralmente acima de 11.000/ μ L. A leucocitose com desvio à esquerda é uma das anormalidades mais comuns presente em processos infecciosos bacterianos, neoplasias hematológicas, doenças autoimunes e até mesmo em quadros pós-operatórios.⁽¹⁾ Ressalta-se, ainda, que um adulto sadio apresenta uma contagem entre 4% e 10% de neutrófilos bastonados; porém, a elevação desta proporção não é específica para a infecção.⁽²⁾

De modo a analisar os tipos celulares presentes no sangue periférico, nos laboratórios é realizada a contagem diferencial de leucócitos por métodos automatizados ou manuais.⁽³⁾ A análise por automação é mais precisa do que a análise manual, uma vez que a automação conta um número muito maior de células do que a microscopia e utiliza metodologias complementares. Entretanto, em amostras alteradas, a microscopia óptica ainda é o método de referência. Mesmo com o uso de equipamentos modernos, somente através da microscopia é possível escalonar e quantificar os neutrófilos segmentados, neutrófilos bastonados, metamielócitos, mielócitos e pro-mielócitos de forma segura.⁽⁴⁾⁽⁵⁾

Os equipamentos automatizados utilizam diferentes parâmetros e metodologias para a diferenciação dos leucócitos. A presença de células imaturas normalmente é sinalizada por alarmes que indicam para o analista a necessidade de revisão microscópica uma vez que a maioria dos analisadores disponíveis é incapaz de diferenciar e quantificar estes tipos celulares. Dentre os alarmes com esta finalidade, o Índice de Imaturidade Granulocítica - IG%, presente na linha XN da Sysmex, indica a presença de granulócitos imaturos, entre pro-mielócitos, mielócitos e metamielócitos.⁽³⁾

Nesta linha de equipamentos, a contagem de IG é realizada por meio de citometria de fluxo no canal WDF (neutrófilos, linfócitos, monócitos, eosinófilos e IG) e a diferenciação é feita com base na granularidade da célula (dispersão lateral) e no teor de ácido nucleico (fluorescência lateral pelo reagente Lysercell WDF).⁽⁷⁾

Não há consenso entre os laboratórios quanto aos critérios e limites de indicação de microscopia a partir da sinalização de alarmes.⁽⁶⁾ Alguns estudos tem demonstrado que a correlação entre a contagem automatizada de IG% e a análise microscópica é apenas moderada com sensibilidade e especificidade ainda limitadas, e a substituição completa da contagem microscópica não é aconselhável.⁽⁷⁾⁽⁸⁾

Uma estratégia frequentemente aplicada é utilizar um valor maior de IG% fornecido pelo equipamento como sinalização para um menor número de lâminas para revisão de esfregaço morfológico.⁽⁹⁾ Esse valor de recomendação é discutível em vários laboratórios, visto que não há ponto de corte estabelecido por norma para se realizar a diferenciação em microscopia.⁽³⁾

Existe um grande interesse em ampliar o número de hemogramas automatizados sem a necessidade de revisão microscópica, uma vez que é um processo demorado, e que algumas vezes, caracteriza-se pela análise de lâminas sem achados microscópicos relevantes. ⁽¹⁰⁾

Considerando este cenário, o presente trabalho tem como objetivo avaliar a concordância entre a emissão de alarmes de IG% emitidos pelo equipamento Sysmex XN com a presença de granulócitos imaturos obtidos a partir da revisão microscópica manual, bem como estabelecer um ponto de corte ideal para revisão manual de lâminas.

Metodologia

Durante o período de dezembro de 2019 a maio de 2020, foram avaliados resultados de hemogramas originários do Serviço de Diagnóstico Laboratorial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A coleta de dados laboratoriais foi realizada a partir da análise das amostras da rotina do serviço, sem necessidade de coleta adicional. A amostragem ocorreu por conveniência e foram escolhidas amostras da rotina do serviço, de forma aleatória, consecutivamente, conforme preenchimento dos critérios de inclusão.

Foram selecionados resultados de hemogramas analisados no equipamento Sysmex XN e para os quais foram fornecidas as contagens de IG% superiores a 1%, atual ponto de corte para revisão microscópica do serviço. Foram excluídas as amostras que apresentaram outros alarmes além do alarme de IG%.

Para cada amostra selecionada para análise, foi realizada a revisão microscópica por dois operadores experientes e previamente treinados, sendo que cada operador realizou análise diferencial de 100 leucócitos por lâmina. As lâminas com resultados divergentes foram revisadas por um terceiro operador. Ambos operadores seguiram as mesmas diretrizes de classificação dos tipos celulares e alterações morfológicas na microscopia. Segundo o consenso da *International Society for Laboratory Hematology* (ISLH), as lâminas com alarme de IG devem ser revisadas manualmente. Os critérios de positividade de lâmina para células anormais são:

presença de um número maior ou igual a 2 metamielócitos, e maior ou igual a 1 mielócito/pro-mielócito. ⁽¹¹⁾⁽¹²⁾

Foram avaliados os seguintes parâmetros hematológicos: granulócitos imaturos, neutrófilos bastonados, neutrófilos segmentados, linfócitos, eosinófilos, monócitos, basófilos. O diferencial encontrado de pro-mielócitos, mielócitos e metamielócitos foi tomado em valores absolutos e relativos em comparação a quantidade de leucócitos totais do laudo.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o *software IBM SPSS Statistics*, sendo realizados teste de concordância Kappa e teste F, os pontos de corte foram calculados através de Curva ROC e Índice de Youden.

O presente estudo foi elaborado de acordo com as considerações éticas preconizadas na Resolução 466/2012 e aprovado no CEP HCPA (Anexo II) e UFRGS (Anexo III) sob os números 3.658.330 e 3.746.037 respectivamente.

Resultados

Foram avaliadas 225 amostras com alarme de IG>1%, destas, 124 amostras foram classificadas como normais pelo critério de revisão microscópica, ou seja, sem a presença de pro-mielócito, mielócito e metamielócito e 101 amostras com presença dos granulócitos imaturos.

Inicialmente, foram realizadas as comparações entre a análise microscópica dos dois operadores e a automação considerando somente amostras sem a presença de células do desvio à esquerda. Os principais resultados das 124 amostras estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Dados descritivos da análise microscópica e automação para as amostras sem a presença de granulócitos imaturos.

Parâmetro	Média ± Desvio Padrão (%)		
	OP1	OP2	Automação
Neutrófilo bastonado	1,18 ± 2,273	0,99 ± 1,707	-
Neutrófilo segmentado	69,713 ± 11,7609	71,50 ± 11,703	71,19 ± 11,13
Linfócito	18,310 ± 9,2386	18,36 ± 9,378	17,68 ± 8,54
Monócito	7,669 ± 3,2908	6,43 ± 3,086	8,17 ± 3,34
Eosinófilo	2,024 ± 2,4581	1,87 ± 2,350	2,32 ± 2,40
Basófilo	0,360 ± 0,4063	0,11 ± 0,342	0,50 ± 0,32
%IG automação	2,147 ± 1,667		

Legenda: OP (operador). A presença de neutrófilo bastonado foi apresentado na tabela em caráter informativo, sem comparação com a automação, já que o equipamento Sysmex NX não realiza a quantificação desta célula e amostras com este alarme não foram incluídas no estudo. Todas as variáveis em questão analisadas obtiveram p-valor <0.01.

Em seguida, foram comparados os resultados de 101 amostras com células do desvio à esquerda pelos critérios microscópicos, considerando a presença de pró-mielócitos, mielócitos e metamielócitos (IG>1%). O resultado global de IG% destas amostras foi apresentado como critério de referência para a automação e estão dispostos na Tabela 2.

Tabela 2. Dados descritivos das amostras com alarme de IG>1% e que foi confirmado desvio à esquerda na microscopia.

Parâmetro	Média ± desvio padrão (%)	
	OP1	OP2
Promielócito	0,00 ± 0,000	0,00 ± 0,000
Mielócito	1,43 ± 0,829	1,37 ± 0,903
Metamielócito	0,21 ± 0,438	0,24 ± 0,517
Neutrófilo bastonado	1,20 ± 2,288	1,00 ± 1,718
%IG automação	2,920 ± 1,701	

Legenda: OP (operador). A presença de neutrófilo bastonado foi apresentado na tabela em caráter informativo, sem comparação com a automação, já que o equipamento Sysmex XN não realiza a quantificação desta célula e amostras com este alarme não foram incluídas no estudo. Todas as variáveis em questão analisadas obtiveram p-valor <0.01.

Após os dados descritivos serem calculados, foi obtido o índice kappa de concordância interoperador para a análise diferencial para os leucócitos normais e também para os granulócitos imaturos que foi, respectivamente, de 0,940 e 0,840. O índice kappa de concordância entre a média da comparação da análise diferencial manual para leucócitos normais com a automação foi de 0,833. Já o índice kappa de concordância entre os valores da média de granulócitos imaturos obtidos pelos operadores na análise microscópica e o valor IG% liberado pela automação foi de 0,282.

A curva ROC foi utilizada para indicar o desempenho dos valores de IG% liberados pelo equipamento com os valores manuais obtidos pelos operadores. O valor de área sob a curva obtido para curva ROC foi de 0,671 (Intervalo de confiança 95% variando entre 0,467-0,719) e erro padrão de 0,037. (Figura 1)

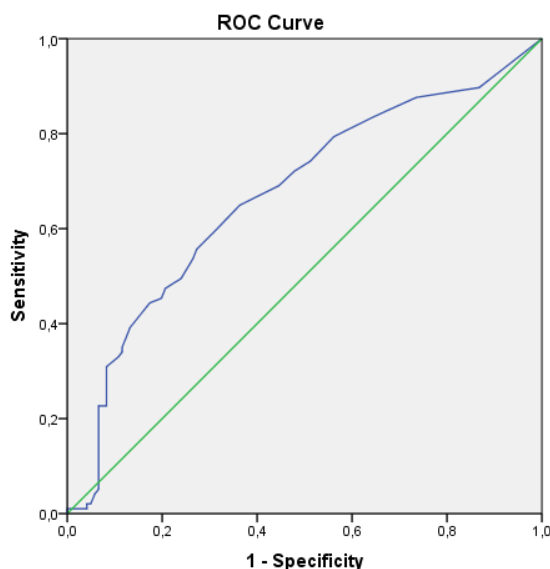


Figura 1. Curva ROC

O ponto de corte obtido pelo Índice de Youden levando em consideração os valores da curva ROC (especificidade e sensibilidade) foi de 1,8%, com uma taxa aproximada de falso-positivo e falso-negativo de respectivamente de 36% e 35%. Considerando estes valores elevados, foram analisados novos pontos de corte a partir

do ponto de corte atualmente utilizado pelo laboratório como critério para revisão de lâminas (1%). Os resultados obtidos estão dispostos na tabela 3.

Tabela 3. Dados descritivos dos pontos de corte para diferentes valores de IG.

IG	%FP	%FN	%VP	%VN	S	E
1,1	86,8	10,3	89,7	13,2	0,897	0,132
1,2	73,6	12,4	87,6	26,4	0,876	0,264
1,3	64,5	16,5	83,5	35,5	0,835	0,355
1,4	56,2	20,6	79,4	43,8	0,794	0,438
1,8	36,4	35,1	64,9	63,6	0,649	0,636

Legenda: FP (falso-positivo), FN (falso-negativo), VP (verdadeiramente positivo), VN (verdadeiramente negativo), S (sensibilidade), E (especificidade).

Considerando o elevado valor de resultados falso-negativos quando utilizado %IG em 1,8, propomos um novo ponto de corte em 1,2 e observamos que 27 amostras deixariam de ser analisadas, onde 10 amostras apresentavam um leve DE e as demais 17 restantes não apresentam DE, de acordo com a microscopia. Das 10 amostras positivas, 7 apresentavam IG% de 1% e 3 apresentaram de 2% (Tabela 4).

Tabela 4. Dados demonstrativos das 10 amostras positivas para DE (%) triadas com %IG em 1,2.

Amostra	Pro-mielócito	Metamielócito	Mielócito
1	0	1	0
2	0	1	0
3	0	1	0
4	0	1	0
5	0	2	0
6	0	1	0
7	0	1	0
8	0	2	0
9	0	1	1
10	0	1	0

Discussão

Atualmente, o emprego de analisadores automatizados multiparamétricos com capacidade de identificação de granulócitos imaturos tem se tornado uma realidade nos laboratórios de hematologia.⁽¹³⁾ A automação emite um alarme com a porcentagem de IG na amostra analisada (IG%), e quando o ponto de corte estabelecido pelo laboratório é superado, há necessidade da avaliação manual da lâmina através da microscopia para quantificá-los de maneira correta.

O presente trabalho teve como objetivo avaliar a concordância entre a emissão de alarmes de IG% pelo equipamento Sysmex XN com a presença de DE na avaliação da lâmina pelo analista clínico, bem como estabelecer um novo ponto de corte emprego deste parâmetro como critério de revisão.

Inicialmente, avaliamos a concordância interoperador para a contagem dos parâmetros de leucócitos normais e granulócitos imaturos, sendo que os valores do índice kappa de concordância foram considerados muito bons para ambos os casos. Estudo semelhante foi realizado por Lauzin et al. no qual a correlação entre os resultados das leituras das lâminas pelos dois observadores também foi considerada ótima para os leucócitos normais ($k=0,85-0,95$), porém, a concordância dos resultados para granulócitos imaturos foi somente moderada ($k=0,57$), considerando um ponto de corte para IG de 1%.⁽¹⁷⁾ O mesmo foi realizado por Fuentes-Arderiu et al. que obtiveram um coeficiente de variação indicando uma correlação interoperador ótima para leucócitos normais e granulócitos imaturos, com exceção dos basófilos e mielócitos, quando a correlação interoperador foi considerada fraca.⁽¹⁵⁾

Diante da qualidade e segurança da elevada concordância na revisão microscópica para todas as células analisadas, o valor médio das contagens dos dois operadores passou a ser referência para a comparação com a automação. Ao compararmos a leitura dos operadores com a automação somente considerando os leucócitos normais, a análise global indicou uma ótima correlação, o que corrobora com um estudo realizado por Kim et al. no qual os autores obtiveram um coeficiente de correlação semelhante ($k>0,8$), também considerando a participação de dois operadores.⁽¹⁶⁾ Em outro estudo realizado por Lauzin et al. também foi observado similaridade na contagem diferencial de leucócitos normais entre microscopia e

automação, com um coeficiente de correlação entre 0,84 e 0,88, com exceção dos basófilos que apresentou baixa correlação ($k=0,043$).⁽¹⁷⁾ Estes resultados reforçam a homogeneidade da avaliação dos dois operadores e a adequação da classificação dos leucócitos normais, uma vez que se sabe que para este tipo de célula os equipamentos apresentam elevada especificidade e resultados bastante confiáveis.

Quando analisados de maneira individual, observamos que apenas os basófilos apresentaram fraca correlação ($k=0,342$) na comparação da microscopia com a automação, o que pode ter ocorrido devido à baixa distribuição de basófilos na distensão sanguínea. O dado está de acordo com um estudo realizado por Arruda et al., onde o coeficiente de correlação de basófilos foi de aproximadamente 0,5 o que indica uma correlação regular entre a automação e a microscopia.⁽¹⁸⁾ Dados semelhantes foram obtidos também por Grimaldi e Scopasa onde os autores relataram um resultado não satisfatório em relação a correlação entre microscopia e automação para basófilos.⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾ E, por fim, corrobora com alguns estudos que relatam que a pequena quantidade destas células no sangue dificulta muito sua observação e quantificação manual com base em apenas 100 células por lâmina.⁽²⁰⁾

Foi realizada, também, a comparação dos dois operadores com a automação considerando somente os leucócitos imaturos. Para isto, o resultado da média dos operadores para o DE foi comparado com a presença do alarme IG% da automação. Para esta avaliação, o índice kappa de concordância indicou uma fraca correlação entre os resultados ($k=0,282$). Deve-se ressaltar que foram incluídas nesta avaliação amostras que apresentaram o alarme de IG% maior que 1%, atual ponto de corte utilizado na rotina do laboratório e recomendado inicialmente pelo fornecedor do equipamento. Em um estudo realizado por Genc et al. onde foram comparadas amostras com o alarme IG% maior que 1%, observou-se uma correlação entre automação e microscopia manual também fraca ($k=0,369$).⁽¹⁴⁾ Resultados semelhantes para contagem de IG entre automação e microscopia foram realizados por Hotton et al., também considerando o ponto de corte de IG maior que 1%, e demonstraram um coeficiente regular ($k=0,5$) para as amostras analisadas.⁽⁸⁾ Outro estudo apresentou resultados insatisfatórios para correlação entre IG liberado pela automação com a microscopia ($k=0,65$).⁽²¹⁾ Acredita-se que estes resultados ocorram devido à elevada sensibilidade e menor especificidade do alarme IG%, gerando um

número expressivo de lâminas que tenham indicação de revisão microscópica porém sem achados correspondentes em lâmina e também, pelo baixo número de células presentes e contadas no diferencial. ⁽²²⁾ A implementação da automação na rotina do hemograma, historicamente, apresenta esta lógica, garantindo segurança na triagem das amostras, porém, gerando uma quantidade maior de lâminas visualizadas sem necessidade.

Das 225 amostras que a automação gerou alarmes de IG% maior que 1%, 101 amostras apresentaram IG confirmados pela microscopia, e as restantes 124 amostras, não obtiveram contagem de desvio à esquerda. Desse modo, o equipamento liberou uma taxa de aproximadamente 55% de alarmes falso-positivos para granulócitos imaturos. Em um trabalho realizado por Arruda et al. em relação ao alarme IG, este foi indicado em 31 dos leucogramas analisados e, ao comparar com a leitura manual, só houve confirmação de 13. O restante dos exames não apresentou granulócitos imaturos, desse modo apresentando um falso positivo de aproximadamente 42%.⁽¹⁸⁾

Uma vez definida a comparação entre a análise manual e automação, buscou-se avaliar a possibilidade de alteração do ponto de corte do alarme IG% que se encontra em 1%, prospectando-se a possibilidade de diminuição da necessidade de revisões microscópicas.

O ponto de corte definido pelo Índice de Youden foi de 1,8%. Este indicador é utilizado para a avaliação do poder discriminativo global de um procedimento de diagnóstico e para a comparação entre os testes de diagnóstico ⁽²³⁾, buscando encontrar um equilíbrio entre sensibilidade e especificidade, o que corrobora com os valores de verdadeiramente positivo (sensibilidade) e verdadeiramente negativo (especificidade) que foram respectivamente 64,9 e 63,6.

Atualmente, a sensibilidade dos analisadores hematológicos ainda necessita de avanços, embora o uso combinado de anormalidades quantitativas e alertas morfológicos permita a construção de algoritmos de tomada de decisão com uma taxa de resultados falso-negativos menores que 5%. ⁽²⁴⁾

Embora todos os valores de ponto de corte tenham extrapolado o valor recomendado de falso-negativos de 5%, quando assumido o ponto de corte 1,8%, o

mesmo geraria uma taxa de falso-negativo de aproximadamente 35% (cerca de 78 amostras de 225), o que não é considerado ideal, pois um valor muito grande de amostras seriam liberadas como negativas para granulócitos imaturos, mas na verdade teriam a presença destas células. Com esse ponto de corte estabelecido, 100 lâminas das 225 avaliadas deixariam de ser analisadas, porém, com uma probabilidade de falso-negativo muito alta.

Ao analisarmos os demais valores, sugerimos como ponto de corte ideal o valor de 1,2% visto que apresenta uma pequena taxa de falso-negativos, ou seja, aproximadamente 12% do total de amostras analisadas na rotina seriam liberadas sem revisão microscópica e teriam a presença de células do desvio à esquerda. Por mais que tenhamos extrapolado o sugerido anteriormente do valor de falso-negativos de até 5%, ao adotarmos este valor, observamos que 27 amostras deixariam de ser analisadas, onde 10 amostras apresentavam um leve DE e as demais 17 restantes não apresentam DE, de acordo com a microscopia. Das 10 amostras positivas onde nota-se na tabela 4, 7 apresentavam IG% de 1% e 3 apresentaram de 2%. Sabe-se que sepse e outras doenças de infecções sistêmicas estão relacionadas a presença de desvio à esquerda, um estudo realizado por Ayres et al. demonstrou que valores de IG% <2,0% são capazes de excluir o diagnóstico de sepse.⁽²⁵⁾ Nesse contexto, as amostras que apresentariam desvio à esquerda e não seriam analisadas, não teriam um grande impacto clínico.

Caso definido o valor de 1,2% de IG, de 225 amostras somente 198 amostras seriam analisadas, e 27 lâminas deixariam de ser necessariamente avaliadas. Levando em consideração a proposta de Adewoyin e Nwogoh na qual uma avaliação sistemática e hábil de um esfregaço sanguíneo leva em média 3 minutos, sem a necessidade de analisar 27 lâminas, o operador teria uma economia de tempo de, aproximadamente, uma hora e meia, o que pode gerar uma melhor qualidade nos outros esfregaços que seriam realizados, pois não teria uma rotina sobrecarregada de análises a ser cumprida.⁽²⁶⁾

Em um estudo realizado por Field et al., antes da implementação do equipamento Sysmex XE-2100 na rotina laboratorial de um hospital, foi avaliado o parâmetro IG% e redefinido os critérios de revisão manual. O estudo chegou à conclusão que IG% maior ou igual a 5% exigiria uma diferenciação por contagem

manual, e valores a baixo de 5% não necessitariam revisão por diferenciação manual. Importante observar que nesse estudo a correlação entre a automação e contagem manual de IG foi de 0,83.⁽²⁷⁾

Sabe-se que a automação normalmente apresenta elevada sensibilidade nos seus alarmes, o que muitas vezes está acompanhada de menor especificidade. Recentemente, a série Sysmex XN foi introduzida e seu desempenho foi avaliado em um estudo realizado por Maenhout et al. Este comparou a quantidade relativa e absoluta de IG contada pela série XN com a diferenciação microscópica automatizada. A avaliação da análise da presença de IG usando a automação em comparação à diferenciação microscópica mostrou que a automação relata resultados falso-positivos em 5,8% das amostras, e resultados falso-negativo em 4,8% das amostras quando IG% é maior que 3%. Desse modo, como os resultados de IG% não são intercambiáveis entre microscopia e automação em amostras que mostram > 3% de IG, a revisão de lâmina deve ser recomendada a partir desse ponto de corte. Notou-se que a correlação entre a contagem automatizada de IG e a contagem microscópica é apenas moderada, e a substituição completa da contagem microscópica não é aconselhável.⁽⁷⁾

Observa-se na tabela 3 que conforme aumenta-se o valor do ponto de corte, a sensibilidade (capacidade de identificar corretamente as amostras que possuem IG) diminui, logo, os valores de verdadeiro positivo e falso-positivo diminuem. Também, a especificidade (capacidade de identificar corretamente as amostras que não possuem IG) aumenta conforme aumenta o ponto de corte, levando ao um aumento dos verdadeiros negativos e em consequência, os falso-negativos.

Conclusão

A correlação entre a análise microscópica e a automação para a quantificação de granulócitos imaturos é fraca, dependendo do ponto de corte de IG selecionado pelo laboratório. Esfregaços sanguíneos com presença de células imaturas podem gerar certas dúvidas até mesmo quando identificadas por automação, porém, revisões de lâminas devem ser diminuídas e até mesmo evitadas em amostras normais, a fim de não prejudicar a rotina com análises desnecessárias. Não há ponto de corte de IG% estabelecido por norma para se realizar a diferenciação por microscopia e cada laboratório deve estabelecê-lo de acordo com a rotina de amostras diárias analisadas. A automação utilizada no estudo considerando o ponto de corte de IG em 1% gerou uma elevada taxa de falso-positivos. Em vista disso, sugere-se a redefinição do mesmo para 1,2% visando evitar revisões desnecessárias de esfregaços sanguíneos. A redefinição de um novo ponto de corte seria ideal para encontrar o equilíbrio entre produtividade e qualidade dos resultados laboratoriais, diminuindo o tempo de análises e gerando melhores resultados dos hemogramas realizados.

Referências

1. SANTOS, P. C. J. L. **Hematologia: Métodos e Interpretação**. 1.ed. São Paulo: Roca, 2012.
2. CORNBLEET, P. J. Clinical utility of the band count. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 22, n. 1, p.101-136, 2002.
3. PALMER, L. et al. ICSH recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 37, n. 3, p. 287-303, 2015.
4. MARTINHO, M. S. C. **Hematologia em Laboratório Clínico**. 1.ed. São Paulo: Sarvier, 2012.
5. BUTTARELLO, M.; PLEBANI, M. Automated blood cell counts: State of the art. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 130, n. 1, p. 104-116, 2008.
6. FAILACE, R. F. **Hemograma: Manual de interpretação**. 6.ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.
7. MAENHOUT, T. M.; MARCELIS, L. Immature granulocyte count in peripheral blood by the Sysmex haematology XN series compared to microscopic differentiation. **Journal of Clinical Pathology**, v. 67, n. 7, p. 648-650, 2014.
8. HOTTON, J. et al. Performance and abnormal cell flagging comparisons of three automated blood cell counters. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 140, n. 6, p. 845-852, 2013.
9. BRIGGS, C. J. et al. Improved flagging rates on the sysmex XE-5000 compared with the XE-2100 reduce the number of manual film reviews and increase laboratory productivity. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 136, n. 2, p. 309-316, 2011.
10. COMAR, S.R.; MALVEZZI, M.; PASQUINI, R. Evaluation of criteria of manual blood smear review following automated complete blood counts in a large university hospital. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 39, n. 4, p. 306-317, 2017.
11. INTERNATIONAL SOCIETY FOR LABORATORY HEMATOLOGY. **Consensus Guidelines**. Disponível em:

http://www.islh.org/web/consensus_rules.php. Acesso em:06/10/2020.

12. BRIGGS, C. et al. ICSH guidelines for the evaluation of blood cell analysers including those used for differential leucocyte and reticulocyte counting. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 36, n. 6, p. 613-627, 2014.
13. CIMENTI, C. et al. The predictive value of immature granulocyte count and immature myeloid information in the diagnosis of neonatal sepsis. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 50, n. 8, p. 1429-1432, 2012.
14. GENC, S. et al. Comparison of performance and abnormal cell flagging of two automated hematology analyzers: Sysmex XN 3000 and Beckman Coulter DxH 800. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 39, n. 6, p. 633-640, 2017.
15. FUENTES-ARDERIU, X.; GARCÍA-PANYELLA, M.; DOT-BACH, D. Between-examiner reproducibility in manual differential leukocyte counting. **Accreditation and Quality Assurance**, v. 12, n. 12, p. 643-645, 2007.
16. KIM, A. H. et al. White blood cell differential counts in severely leukopenic samples: A comparative analysis of different solutions available in modern laboratory hematology. **Blood Research**, v. 49, n. 2, p. 120-126, 2014.
17. LAUZIN, D. D. B. **Avaliação da acurácia e confiabilidade de dois analisadores hematológicos automatizados**. 67 f. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, 2017.
18. ARRUDA, A. B. L. et al. Comparação entre dois métodos na contagem diferencial de leucócitos. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 5, p. 4757-4758, 2019.
19. GRIMALDI, E.; SCOPACASA, F. Evaluation of the Abbott CELL-DYN 4,000 hematology analyzer. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 113, n. 4, p. 497-505, 2000.
20. BORGES, L. F.; SIQUEIRA, L. O. Validação de tecnologia 5diff do analisador hematológico sysmex XS-1000i para laboratório de pequeno/médio porte. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 4, p. 247-251, 2009.

21. BRIGGS, C. et al. Evaluation of immature granulocyte counts by the XE-IG master: upgraded software for the XE-2100 automated hematology analyzer. **Laboratory Hematology**, v. 9, n. 3, p. 117-124, 2003.
22. FERRAZZI, D. P.; SILVA, P. H. D. A.; HENNEBERG, R. Neutrófilo Bastonete tem correlação com infecção bacteriana aguda?. **Visão Acadêmica**, v. 14, n. 4, p. 99-108, 2013.
23. BORGES, L. S. R. Medidas de Acurácia diagnóstica na pesquisa cardiovascular. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 29, n. 3, p. 218-222, 2016.
24. COMAR, S. R.; PASQUINI R. Bases técnicas do hemograma e suas aplicações. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI R. **Tratado de Hematologia**. 1.ed. São Paulo: Atheneu. 2013.
25. AYRES, L. S.; SGNAOLIN, V.; MUNHOZ, T. P. Immature granulocytes index as early marker of sepsis. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 41, n. 3, p. 392-396, 2019.
26. ADEWOYIN, A. S.; NWOGOHO, B. Peripheral blood film - a review. **Annals of Ibadan Postgraduate Medicine**, v. 12, n. 2, p. 71-79, 2014.
27. FIELD, D.; TAUBE, E.; HEUMANN S. Performance evaluation of the immature granulocyte parameter on the Sysmex XE-2100 automated hematology analyzer. **Laboratory Hematology**, v. 12, n. 1, p. 11-14, 2006.

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 vice versa
- 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

For further information, visit our [Support Center](#).

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.

Declaration of conflicts of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double-blind) or the manuscript file (if single-blind). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. This summary statement will be ultimately published if the article is accepted. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. [More information](#).

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, enrolment, 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. [More information.](#)

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can share your research published in Elsevier journals.

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.

Elsevier Researcher Academy

[Researcher Academy](#) is a free e-learning platform designed to support early and mid-career researchers throughout their research journey. The "Learn" environment at Researcher Academy offers several interactive modules, webinars, downloadable guides and resources to guide you through the process of writing for research and going through peer review. Feel free to use these free resources to improve your submission and navigate the publication process with ease.

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 Author Services.

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. More information is available on our website. 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. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the Guide to Publishing with Elsevier). 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. Université Paris-Sorbonne; Harvard University, Universidade de São 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.
- Ensure that color images are accessible to all, including those with impaired color vision.

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 Author Services 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., Ambeh 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-Clygny, N Brousse, F Reyes, C Gisselbrecht, B Coiffier. Non-Hodgkin`s Lymphomas. Paris: editions Frison-Roche; 1993. p.19-29.
- **Annals:** Souza AM, Vaz RS, Carvalho MB, Arai Y, Hamerschilak B. Prevalencia de testes sorologicos 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 imunofenotipica da diferencao eritrocitaria, granulocitica e megacariotica em pacientes com sndromes mielodisplasicas [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.

AUTHOR INQUIRIES

Visit the [Elsevier Support Center](#) to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch.

© Copyright 2018 Elsevier | <https://www.elsevier.com>

ANEXO II

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL &
HCPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do parâmetro Granulócitos Imaturos como critério de revisão microscópica na rotina laboratorial.

Pesquisador: Iuri Vicente Camargo Morkis

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 22528819.6.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.658.330

Apresentação do Projeto:

A contagem do IG pelo método automatizado é realizada por um analisador multiparamétrico, que oferece a possibilidade de detectar IGs classificados como metamielócitos, mielócitos e promielócitos pela identificação na contagem diferencial de células brancas por citometria de fluxo. Quando o equipamento não consegue realizar a contagem do IG, a diferenciação de IGs pode ser realizada por um alarme, como ImmGram?. Nesses casos, necessita-se realizar a contagem diferencial em microscopia. Não há consenso entre os laboratórios brasileiros quanto aos critérios de indicação de microscopia; todos avaliam a necessidade de reduzir o número de lâminas enviadas à microscopia com as indicações vindas da experiência clínico laboratorial dos especialistas. A presença de alarmes dos equipamentos e resultados fora de limites de referência pré-fixados são os principais critérios de revisão de lâmina. Diante disso, o presente trabalho tem como objetivo avaliar a concordância entre a emissão de alertas de %IG pelo equipamento Sysmex XN com a revisão da lâmina pelo analista clínico.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral

O presente trabalho tem como objetivo avaliar a concordância entre a emissão de alertas de %IG

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2029
Bairro: Santa Cecília CEP: 91.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL &
HCPA



Continuação do Parecer: 3.658.300

pelo equipamento Sysmex XN com a revisão da lâmina pelo analista clínico.

Objetivos específicos

- a) Validar o uso deste parâmetro para uso no laudo de hemograma;
- b) Estabelecer um ponto de corte para revisão manual de lâminas;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos maiores estão relacionados à quebra de sigilo na identificação dos participantes, o que será minimizada pela garantia dos pesquisadores através da codificação do formulário de coleta de dados e assinatura de TCUD.

Benefícios:

Embora a pesquisa não proporcione benefícios imediatos ao participante, os resultados poderão contribuir para qualificar os resultados de hemograma oferecidos para a assistência, bem como contribuir para a revisão dos critérios internos de revisão de lâminas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Variáveis laboratoriais em análise

Serão analisados os resultados dos exames de hemograma dos pacientes da rotina do serviço que tenham contagem de %IG acima de 1%. Ainda, serão avaliados os dados do leucograma liberado no prontuário eletrônico para que se estabeleça a correlação com o valor total de leucócitos e diferencial.

Das amostras selecionadas para análise, será realizada a revisão microscópica de 200 células de cada lâmina por dois operadores experientes e previamente treinados. O diferencial encontrado de promielócitos, mielócitos e metamielócitos serão tomados em valores absolutos e relativos em comparação a quantidade de leucócitos totais do laudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta delegação de funções.

Solicitam dispensa de TCLE.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2020
Bairro: Santa Cecília CEP: 91.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: oep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL
HCPA



Continuação do Parecer: 3.653.330

Recomendações:

Nada a recomendar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências emitidas para o projeto no parecer 3.641.949 foram adequadamente respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 17/10/2019. Não apresenta novas pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que a presente aprovação (projeto versão de 17/10/2019 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto.

Os pesquisadores devem atentar ao cumprimento dos seguintes itens:

- Este projeto está aprovado para inclusão de 1200 participantes no Centro HCPA, de acordo com as informações do projeto ou do Plano de Recrutamento apresentado. Qualquer alteração deste número deverá ser comunicada ao CEP e ao Serviço de Gestão em Pesquisa para autorizações e atualizações cabíveis.
- O projeto deverá ser cadastrado no sistema AGHUse Pesquisa para fins de avaliação logística e financeira e somente poderá ser iniciado após aprovação final do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação.
- Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP.
- Deverão ser encaminhados ao CEP relatórios semestrais e um relatório final do projeto.
- A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na Intranet do HCPA.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1441101.pdf	17/10/2019 14:52:11		Acelto
Declaração de	Termostodospesquisadores.pdf	17/10/2019	Diogo André Pilger	Acelto

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2029
Bairro: Santa Cecília CEP: 91.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL e
HCPA



Continuação do Parecer: 3.053.300

Pesquisadores	Termostodospesquisadores.pdf	14:51:42	Diogo André Pilger	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto2.pdf	17/10/2019 14:48:20	Diogo André Pilger	Aceito
Outros	Respostas_pendencias.doc	17/10/2019 14:47:26	Diogo André Pilger	Aceito
Outros	Delegacao.pdf	01/10/2019 19:45:21	Diogo André Pilger	Aceito
Outros	TCUD.pdf	01/10/2019 19:45:44	Diogo André Pilger	Aceito
Outros	TCUDI.pdf	01/10/2019 19:45:07	Diogo André Pilger	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biológico	TCUMB.pdf	01/10/2019 19:44:28	Diogo André Pilger	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_JG.pdf	25/09/2019 07:41:25	Diogo André Pilger	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	25/09/2019 07:40:41	Diogo André Pilger	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

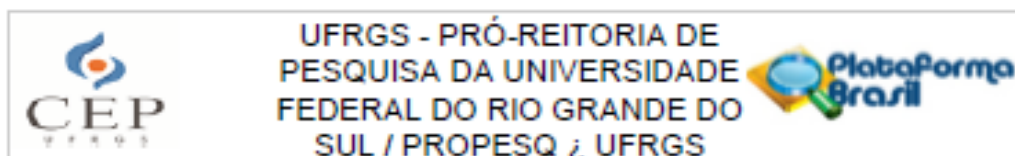
Não

PORTO ALEGRE, 23 de Outubro de 2019

Assinado por:
Marcela Mooslin Raymundo
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília CEP: 91.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3369-7640 Fax: (51)3369-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

ANEXO III



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do parâmetro Granulócitos Imaturos como critério de revisão microscópica na rotina laboratorial.

Pesquisador: Iuri Vicente Camargo Morkis

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 22528819.6.3001.5347

Instituição Proponente: Faculdade de Farmácia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.746.037

Apresentação do Projeto:

Trata-se da análise do projeto de pesquisa "Avaliação do parâmetro Granulócitos Imaturos como critério de revisão microscópica na rotina laboratorial". Os membros da equipe de pesquisa são: Millena Fonseca Escouto (Acadêmica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul); Diogo André Pilger (Professor do Departamento de Análises e do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia na Universidade Federal do Rio Grande do Sul); Gabriel Giron Corrêa (Farmacêutico-Bioquímico do Serviço de Diagnóstico Laboratorial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre); Iuri Vicente Camargo Morkis (Farmacêutico-Bioquímico do Serviço de Diagnóstico Laboratorial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre); e Carine Ghem (Biomédica do Serviço de Diagnóstico Laboratorial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre). Apesar de a pesquisa envolver pesquisadores do Departamento de Análises da Faculdade de Farmácia da UFRGS e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, os pesquisadores informaram: "ressalta-se que nenhuma atividade referente ao projeto será executada na UFRGS, sendo inteiramente desenvolvido no Serviço de Diagnóstico Laboratorial".

A duração da pesquisa é novembro/2019 a dezembro/2020.

Os pesquisadores justificaram a pesquisa com o texto que segue: "A presença de granulócitos imaturos (IG) no sangue periférico está relacionada com diversas patologias e condições clínicas. Considerando que não existem critérios para liberação desse valor no laudo, nem mesmo um

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 321 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farróupilha CEP: 90.040-060
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 Fax: (51)3308-4085 E-mail: etica@propesq.ufrgs.br



Continuação do Parecer: 3.740.037

ponto de corte estabelecido para realizar a contagem por diferencial em microscopia automatizada, esse valor se torna discutível na maioria dos laboratórios de análises clínicas".

Quanto ao fomento para a pesquisa, os pesquisadores informaram: "O projeto não acarretará nenhum custo para os pesquisadores ou instituições envolvidas. Qualquer custo não previsto será coberto pelo pesquisador responsável".

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL: "O presente trabalho tem como objetivo avaliar a concordância entre a emissão de alertas de %IG pelo equipamento Sysmex XN com a revisão da lâmina pelo analista clínico".

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- a) Validar o uso deste parâmetro para uso no laudo do hemograma;
- b) Estabelecer um ponto de corte para revisão manual de lâminas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como riscos da pesquisa, os pesquisadores informaram: "os riscos maiores estão relacionados à quebra de sigilo na identificação dos participantes, o que será minimizada pela garantia dos pesquisadores através da codificação do formulário de coleta de dados e assinatura de TCUD" (termo de compromisso para utilização de dados).

Como benefícios da pesquisa, os pesquisadores informaram: "Embora a pesquisa não proporcione benefícios imediatos ao participante, os resultados poderão contribuir para qualificar os resultados de hemograma oferecidos para a assistência, bem como contribuir para a revisão dos critérios internos de revisão de lâminas".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de pesquisa onde será feita análise descritiva transversal.

Para a pesquisa, os pesquisadores informaram: "Serão avaliados resultados de hemogramas originários do Serviço de Diagnóstico Laboratorial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A coleta de dados laboratoriais será feita a partir da análise das amostras da rotina do serviço, sem necessidade de coleta adicional de amostra. A amostragem será por conveniência e serão escolhidas amostras de forma aleatória da rotina do serviço".

Os pesquisadores informaram os critérios para inclusão e exclusão de amostras, que são os que

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 321 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Famosinha 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: 3.746.037

seguem:

***Inclusão:** Serão selecionados resultados de hemograma analisados no equipamento Sysmex XN no período de realização do estudo e para os quais foram fornecidas as contagens de %IG superiores a 1% e também tenham sido submetidas à revisão microscópica. Também serão incluídos resultados deste período que não tenham nenhum alarme e tenham sido liberados de forma automática, sem revisão microscópica*.

***Exclusão:** Serão excluídas as amostras que apresentarem outros alarmes, mesmo que esteja presente o alarme %IG*.

Em atendimento à solicitação do Comitê de Ética do HCPA, os pesquisadores informaram: "De acordo com critérios do CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) são necessárias um mínimo de 40 resultados positivos (alarme de IG) e 40 resultados negativos (sem alarme) para realizar a validação deste alarme e comparação dos resultados. Entretanto, considerando o elevado volume de hemogramas realizados no serviço que é de 20.000 hemogramas por mês, dos quais 600 apresentam flag de IG > 1%, serão avaliadas 600 amostras com flag de IG>1% e 600 amostras negativas, obtendo um número amostral representativo da nossa rotina*.

Quanto às variáveis a serem analisadas, os pesquisadores informaram: "Serão analisados os resultados dos exames de hemograma dos pacientes da rotina do serviço que tenham contagem de %IG acima de 1%. Ainda, serão avaliados os dados do leucograma liberado no prontuário eletrônico para que se estabeleça a correlação com o valor total de leucócitos e diferencial. Das amostras selecionadas para análise, será realizada a revisão microscópica de 200 células de cada lâmina por dois operadores experientes e previamente treinados. O diferencial encontrado de promielócitos, mielócitos e metamielócitos serão tomados em valores absolutos e relativos em comparação a quantidade de leucócitos totais do laudo*.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram anexados ao projeto de pesquisa os documentos que seguem: carta resposta ao CEP do HCPA; formulário de Delegação de Funções; termo de compromisso para utilização de dados; termo de compromisso para utilização de dados Institucionais; e termo de compromisso para utilização de material biológico, todos assinados eletronicamente. Porém, os pesquisadores não anexaram folha de rosto assinada pelo representante legal da UFRGS. Assim, solicita-se aos pesquisadores anexar folha de rosto devidamente assinada pelo representante legal da UFRGS.

Na carta resposta ao CEP-HCPA, foi solicitado aos pesquisadores: "Foram localizados, na

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 321 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Fátima CEP: 91.040-060
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3758 Fax: (51)3308-4085 E-mail: etica@propesq.ufrgs.br



UFRGS - PRÓ-REITORIA DE
PESQUISA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO GRANDE DO
SUL / PROPESQ & UFRGS



Continuação do Parecer: 3.746.037

Plataforma Brasil, os termos de compromisso de apenas três integrantes da equipe de pesquisa. Embora a delegação de funções indique que esses termos foram gerados no sistema AGHUse Pesquisa, incluir na PB os termos assinados de todos os pesquisadores". Resposta dos pesquisadores à solicitação: "Foram adicionados os termos para todos os pesquisadores individualmente".

Quanto ao TCLE, os pesquisadores informaram: "Como serão analisados somente dados laboratoriais do prontuário eletrônico dos pacientes, solicita-se dispensa de tomada de TCLE".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto2.pdf	17/10/2019 14:48:20	Diogo André Pilger	Acelto
Outros	Respostas_pendencias.doc	17/10/2019 14:47:26	Diogo André Pilger	Acelto
Outros	Delegacao.pdf	01/10/2019 19:46:21	Diogo André Pilger	Acelto
Outros	TCUD.pdf	01/10/2019 19:45:44	Diogo André Pilger	Acelto
Outros	TCUDI.pdf	01/10/2019 19:45:07	Diogo André Pilger	Acelto
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	TCUMB.pdf	01/10/2019 19:44:28	Diogo André Pilger	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_IG.pdf	25/09/2019 07:41:25	Diogo André Pilger	Acelto

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 321 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Fátima CEP: 90.040-060
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3758 Fax: (51)3308-4085 E-mail: etica@propesq.ufrgs.br



UFRGS - PRÓ-REITORIA DE
PESQUISA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO GRANDE DO
SUL / PROPESQ & UFRGS



Continuação do Parecer: 3.746.037

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 05 de Dezembro de 2019

Assinado por:

MARIA DA GRAÇA CORSO DA MOTTA
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 321 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Ferrouilha CEP: 90.040-060
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 Fax: (51)3308-4085 E-mail: etica@propesq.ufrgs.br