

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 24/02/2027.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

EVELYN SANTOS DA CONCEIÇÃO

**Avaliação da efetividade de nova solução preservante
para uso laboratorial em Hematologia**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título
de Mestre(a) no Programa de Pós-graduação
em Pesquisa e Desenvolvimento – Biotecnologia
Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Márjorie de Assis Golim
Coorientadora: Profa. Dra. Aline Márcia Marques Braz

Botucatu
2025

Evelyn Santos da Conceição

Avaliação da efetividade de nova solução preservante para
uso laboratorial em Hematologia

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre(a) no Programa de Pós-graduação
em Pesquisa e Desenvolvimento –
Biotecnologia Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Márjorie de Assis
Golim

Coorientadora: Profa. Dra. Aline Márcia
Marques Braz

Botucatu
2025

C744a Conceição, Evelyn Santos da
Avaliação da efetividade de nova solução preservante para
uso laboratorial em Hematologia / Evelyn Santos da Conceição.
-- Botucatu, 2025
104 p. : il., tabs., fotos

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Estadual
Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientadora: Márjorie de Assis Golim
Coorientadora: Aline Márcia Marques Braz

1. Controle de qualidade. 2. Solução preservante. 3.
Garantia de qualidade. 4. Hematologia. I. Título.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE EVELYN SANTOS DA CONCEIÇÃO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA E DESENVOLVIMENTO (BIOTECNOLOGIA MÉDICA), DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 24 dias do mês de fevereiro do ano de 2025, às 9h, no(a) Sala de reuniões 02 do Prédio da Administração da FMB/Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de EVELYN SANTOS DA CONCEIÇÃO, intitulada **Avaliação da efetividade de nova solução preservante para uso laboratorial em hematologia**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. MARJORIE DE ASSIS GOLIM (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Laboratório de Biotecnologia Aplicada - LBA / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. SUELEN DE SOUZA ASSUNPÇÃO NISHIO (Participação Presencial) do(a) Nucleo de Laboratório de Análises Clínicas / HC-FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. ERICA CRISTINA SANTOS SILVA (Participação Virtual) do(a) Laboratório de Bacteriófagos e Biofilmes - Phagelab / Universidade de Sorocaba. Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. MARJORIE DE ASSIS GOLIM

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me conceder saúde, sabedoria e força para concluir esta etapa tão importante em minha vida.

Aos meus pais pelo apoio incondicional e por sempre acreditarem em mim.

Ao meu noivo, Nicolas, por todo amor e ajuda nessa caminhada da vida e por todo incentivo em me fazer enxergar que eu seria capaz.

À minha orientadora, Dra. Marjorie Golim, pela confiança, dedicação, paciência e pelos valiosos ensinamentos.

À minha coorientadora, Dra. Aline Braz, pela parceria, conselhos e conhecimentos que me foram passados.

Às meninas do Laboratório de Citometria de Fluxo, Francielle, Amanda e Beatriz, pela colaboração e amizade que pretendo levar à vida.

A toda equipe do Laboratório de Hematologia e Hemostasia do HCFMB, pelas boas conversas, risadas e por todo por auxílio durante este trabalho.

Ao professor Dr. Rafael Simões, pelos ensinamentos e paciência em ensinar todas as possibilidades de análises estatísticas importantes para esse estudo.

Ao meu amigo Felipe, pelo valioso tempo dedicado em me auxiliar com a construção dos gráficos.

À equipe do Laboratório Municipal de Saúde Pública, pela compreensão nos momentos em que estive ausente, dedicada ao projeto e pelo incentivo aos estudos.

Por fim, a todos que participaram direta e indiretamente desta dissertação, minha gratidão.

RESUMO

Em laboratórios de análises clínicas os controles de qualidade são imprescindíveis na avaliação de processos analíticos, de modo a atender a legislação vigente, favorecendo a obtenção e, conseqüentemente, a liberação de resultados adequados. Amostras biológicas que possam ser padronizadas e avaliadas inter e intralaboratorialmente são necessárias. São escassos serviços especializados no Brasil que comercializam estas amostras biológicas e a padronização *in house* exige validações que permitam manter a estabilidade e reprodutibilidade do analito ao longo do tempo de preservação amostral. Desta forma, objetivou-se neste trabalho desenvolver amostras-controle com uso de uma nova solução preservante, visando a aplicabilidade em ensaios de avaliações externas e internas de qualidade na área de hematologia. Para tanto, foram coletados 20mL de sangue periférico de indivíduos saudáveis (n=7), sendo a amostra fracionada em três alíquotas para ajustes das concentrações visando a obtenção de níveis celularidade baixo, normal e alto. As amostras foram estabilizadas com solução preservante proposta, e avaliadas através do monitoramento dos parâmetros hematológicos numa cinética temporal por 56 dias. Gráficos de Levey-Jennings e análises de regressão linear foram adotados para aferir a variação ao longo do tempo, comparando-se a performance das amostras com padrões comerciais. Os resultados demonstraram a eficácia da nova solução preservante aplicada à hematologia em ensaios *in vitro*, mantendo a estabilidade de eritrócitos e plaquetas por mais de 50 dias e do sangue total por até 21 dias. Tal prova de conceito é relevante na caracterização do produto quanto ao potencial de mercado, tanto para fins de avaliações externas quanto internas de qualidade, seja para serviços especializados que produzem e comercializam amostras estabilizadas para avaliações de proficiência, como para serviços públicos ou privados que visem produzir seus controles internos de forma independente, mostrando-se útil no contexto de gestão da qualidade laboratorial.

Palavras-chave (Descritores em saúde – DECs): Controle de qualidade; Solução preservante; Garantia da qualidade; Hematologia.

ABSTRACT

Quality controls are of critical importance in clinical laboratory analysis. They facilitate the evaluation of analytical processes, ensure compliance with applicable regulations, and enable the release of reliable results. The necessity for biological quality control samples that are both standardized and evaluable at both the inter- and intra-laboratory levels is paramount. However, there is a paucity of specialized services offering these samples in Brazil. In-house standardization requires validations to maintain stability and reproducibility of analytes over time. The objective of this study was to develop control samples using a novel preservative solution for utilization in external and internal quality assessment tests in the domain of hematology. Peripheral blood samples (20 mL) were collected from healthy individuals ($n = 7$) and separated into three aliquots to adjust concentrations for low, normal, and high cellularity. Samples were preserved using a solution with a preservative, and hematological parameters were monitored over a period of 56 days. To assess the variation over time, Levey-Jennings graphs and linear regression analysis were adopted and then compared to commercial controls. The results demonstrated the efficacy of the novel preservative solution when employed in in vitro hematology tests, ensuring the stability of red cells and platelets for over 50 days and whole blood for up to 21 days. This proof of concept is significant for characterizing the product's market potential and for the purposes of external and internal quality assessments, whether for specialized services that produce and commercialize stabilized samples for proficiency assessments, or for public or private services that aim to produce their internal controls independently, proving useful in the context of laboratory quality management.

Key-words: Quality control; Preservative solution; Quality assurance; Hematology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Delineamento metodológico.	20
Figura 2. Fluxograma geral do desenvolvimento das amostras-controles.....	22
Figura 3. Sistema Hidrodinâmico Sequencial Duplo (DHSS)	26
Figura 4. Matriz de contagem LMNE – modo paciente.....	27
Figura 5. Matriz de contagem LMNE - Modo controle.	27
Figura 6. Histograma da contagem de basófilos.	29
Figura 7. Gráficos de Levey-Jennings dos eritrócitos.....	32
Figura 8. Gráficos de regressão linear dos eritrócitos	33
Figura 9. Distensão sanguínea das com amostras preservadas	37
Figura 10. Gráficos de Levey-Jennings das contagens plaquetárias	38
Figura 11. Gráficos de regressão linear na contagem de plaquetas	39
Figura 12. Gráficos de Levey-Jennings das contagens de leucócitos totais	43
Figura 13. Gráficos de regressão linear na contagem de leucócitos.....	44

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Variáveis biológicas do hemograma.....	23
Quadro 2. Metodologia de contagem do analisador hematológico.....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores médios, mínimos e máximos dos eritrócitos.....	31
Tabela 2. Coeficientes angulares médios dos eritrócitos e índices hematimétricos.....	34
Tabela 3. Valores médios, mínimos e máximos da contagem de plaquetas.....	35
Tabela 4. Coeficiente angular médio das plaquetas.....	36
Tabela 5. Valores médios, mínimos e máximos da série leucocitária.....	40
Tabela 6. Coeficiente angular médio dos leucócitos.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RDC: Resolução da Diretoria Colegiada;

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária;

CIQ: Controle interno de qualidade;

CEQ: Controle externo de qualidade;

CD: *Cluster of differentiation*;

LMNE: Linfócitos, monócitos, neutrófilos e eosinófilos;

fL: Femtolitros- unidade de medida de volume

PNCQ: Programa Nacional de Controle de Qualidade

Controllab: Empresa brasileira de controle de qualidade laboratorial

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 Qualidade em laboratórios clínicos	13
1.2 Controle interno da qualidade (CIQ)	14
1.3 Controle externo da qualidade (CEQ).....	15
1.4 Hemograma	16
1.5 Potencial de mercado	17
2. OBJETIVO.....	18
2.1 Objetivos específicos	18
3. METODOLOGIA.....	19
3.1 Inclusão dos participantes e coleta do material biológico	19
3.2 Delineamento metodológico	20
3.3 Preparo das amostras-controle.....	20
3.4 Processamento das amostras-controle.....	22
3.5 Analisador hematológico – Yumizen H2500® (Horiba Medical)	24
3.6 Análise estatística.....	28
4. RESULTADOS	30
4.1 Eritrograma	30
4.2 Plaquetograma	36
4.3 Leucograma.....	41
5. DISCUSSÃO	48
6. CONCLUSÃO.....	54
7. REFERÊNCIAS	55
8. ANEXOS.....	60
9. APÊNDICES.....	67

1. INTRODUÇÃO

A medicina laboratorial, composta pelos modernos laboratórios de análises clínicas, desempenha papel crucial no sistema de saúde, fornecendo informações essenciais para tomadas de decisões clínicas. Ainda que os exames laboratoriais equivalham a menos de 3% dos gastos anuais referentes à assistência à saúde, são aliados indispensáveis no auxílio ao raciocínio clínico e na investigação do histórico da patologia, uma vez que contribuem diretamente para ações de prevenção, diagnóstico, tratamento e gerenciamento de doenças. Diante disso, é de fundamental relevância que todo o processo analítico envolvido nas análises clínicas que possa ter relação com o resultado, desde o preparo do paciente até a liberação do laudo laboratorial, seja desenvolvido de acordo com os critérios estabelecidos pelas normas atuais (WILLIAMSOM, 2016, SANTOS, TREVISAN 2021, FONSECA, 2015).

Com os avanços tecnológicos na área laboratorial e o surgimento de analisadores automatizados, o desafio atual consiste em prestar atendimento humanizado, sobretudo priorizando o paciente e, mantendo alta taxa de produtividade, baixo custo e elevado grau de exatidão e reprodutibilidade. Desse modo, faz-se necessário a implantação de um sistema de qualidade visando à padronização dos produtos e processos, minimização dos erros e custos, aperfeiçoamento das análises laboratoriais que favoreçam a entrega de resultados fidedignos (BARBOSA & MANSOUR, 2019; OLIVEIRA, MENDES, 2010).

1.1 Qualidade em laboratórios clínicos

No período da revolução industrial, em consonância à produção em massa surgiu também o conceito de sistemas de qualidade, dando início à era do controle estatístico a partir de técnicas de amostragem. Na década de 30, Estados Unidos, Japão e outros países implantaram e sistematizaram normas de qualidade. A partir da década de 50, surgiu-se a preocupação com a gestão da qualidade deixando de ser um aspecto apenas do produto e passando a abranger todos os aspectos da operação, englobando todo o processo fabril (LONGO, 1996).

No ambiente laboratorial, a gestão da qualidade tem se destacado nos últimos anos e está associada a padrões de excelência. O controle de qualidade visa garantir a confiabilidade dos resultados através da comparação dos valores obtidos com limites predefinidos. Contudo, desvios desses limites indicam a presença de erros ou falhas no processo analítico, permitindo a implementação de ações corretivas. Um sistema de gestão da qualidade eficaz em laboratórios requer organização e disciplina em todas as etapas do processo analítico. O monitoramento regular permite avaliar a performance do processo, identificando oportunidades de melhoria e garantindo a confiabilidade dos resultados (OLIVEIRA, MENDES, 2010, PLEBANI 2010). Estima-se que a maioria dos erros cometidos nas análises laboratoriais ocorram na fase pré-analítica (em torno de 70%), sendo a fase analítica responsável por cerca de 16% das falhas. Estes erros afetam a confiança do cliente e consequentemente a reputação laboratorial (KINNS, 2013, BARCELOS, 2018).

Com intuito de regulamentar as atividades laboratoriais em todas as suas etapas, em 2005 foi elaborada a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC 302/2005) pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), recentemente atualizada e substituída pela RDC 786/23, que determina o regulamento técnico para o funcionamento laboratórios clínicos e estabelece a utilização dos controles de qualidade para monitorar os processos e eliminar as causas de desempenho insatisfatório.

1.2 Controle Interno da Qualidade (CIQ)

O controle de qualidade interno está intrinsecamente relacionado à avaliação da performance diária de equipamentos, qualificação da equipe técnica, adequação dos procedimentos operacionais padrão (POP), incluindo execução metodológica, e insumos, cuja finalidade principal é monitorar a estabilidade e a reprodutibilidade do sistema analítico durante todas as etapas de sua execução (BRASIL, 2005, 2023).

Amostras biológicas que possibilitem medições diárias (intralaboratorial) permitem monitorar a performance de variáveis analíticas, a fim de detectar erros aleatórios ou sistemáticos, que necessitam de ações corretivas para que não haja comprometimento

do resultado. Cada laboratório deve estabelecer e manter um sistema próprio de gestão da qualidade, considerando tipo, complexidade e quantidade de exames que realiza (BRASIL, 2005, 2023).

Laboratórios clínicos possuem a opção de adquirir amostras-controle comercialmente disponíveis, ou adotar alternativas para produção de materiais próprios, desde que assegurem a precisão do sistema analítico (BRASIL, 2023). A depender da aplicabilidade, uma opção factível é a preparação de *pool* de amostras que possibilite a obtenção de valores dentro do intervalo analítico, incluindo limiares de aceitabilidade, e que representem a rotina exercida pelo laboratório, viabilizando a sua estabilização, armazenamento e monitoramento de interferentes (BARCELOS, 2018, BRASIL, 2005, OLIVEIRA, MENDES, 2011).

O uso de análises de Levey-Jennings (representação gráfica de valores adotados diariamente) e regras múltiplas de Westgard constituem ferramentas mundialmente empregadas na avaliação do CIQ e podem auxiliar o laboratório na detecção de um erro aleatório ou sistemático de uma análise (VIEIRA, et al, 2011, BRASIL, 2005, OLIVEIRA, MENDES, 2012).

Na hematologia a utilização de CIQ deve ser criteriosa, visto que há rápida perda da estabilidade dos componentes sanguíneos e, conseqüentemente degradação dos analitos de interesse, o que torna o monitoramento ao longo do tempo um desafio (BRASIL, 2005, SHONS, 2010, BRASIL, 2023).

1.3 Controle externo da qualidade (CEQ)

Controles de qualidade externo (ou ensaio de proficiência) consistem em avaliações periódicas com amostras fornecidas por órgão externo (amostra comercial) ao serviço, que visam avaliar a padronização das análises comparando-os com os resultados de outros laboratórios participantes do programa, mediante critérios preestabelecidos pelas normas regulatórias (DOS SANTOS, 2014, BARCELOS, 2018, OLIVEIRA, MENDES, 2010, BRASIL, 2023; OLIVEIRA, MENDES, 2011).

1.4 Hemograma

O hemograma é um exame laboratorial que analisa os componentes celulares do sangue, incluindo os glóbulos vermelhos (eritrócitos), glóbulos brancos (leucócitos) e as plaquetas. Ao combinar os resultados do hemograma com os sinais e sintomas apresentados pelo paciente, este exame auxilia no diagnóstico e acompanhamento uma gama de doenças e condições clínicas (ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2014).

Introduzido na prática clínica por Schilling em 1925, o hemograma tornou-se o exame sanguíneo mais frequentemente solicitado. Atualmente, a automação dos laboratórios de hematologia tem proporcionado maior acurácia dos resultados, minimizando variações inerentes ao preparo técnico. No entanto, os equipamentos devem estar em constante monitoramento como parte do sistema de qualidade laboratorial, que inclui também a adoção de amostras-controle estáveis e padronizadas para que haja validação da rotina laboratorial diária (CESAR, s.d, MELO, DA SILVEIRA, 2015).

Visando solucionar o desafio da estabilização de amostras biológicas com soluções preservantes para obtenção de amostras-controle, mantendo as características adequadas dos parâmetros a serem avaliados, desenvolveu-se e validou-se uma solução preservante *in house* (ROCHA, 2020) com aplicação voltada às células progenitoras hematopoiéticas (CD34+) cujo desempenho foi semelhante ao de um controle de qualidade comercialmente disponível.

Considerando o alto custo das amostras-controle fornecidas por empresas especializadas em qualidade, atrelada à obrigatoriedade de todo serviço laboratorial realizar controles externos e internos de qualidade e, dada a importância do monitoramento da rotina laboratorial e sua qualificação interlaboratorial, objetivou-se neste estudo, analisar o desempenho da solução preservante previamente desenvolvida por Rocha (2020) para fins de aplicação em hematologia.

1.5 Potencial de mercado

O mercado de soluções preservantes apresenta um grande potencial de expansão, impulsionado pela crescente demanda por amostras-controle, pelos avanços tecnológicos dos aparelhos hematológicos e pela busca por soluções mais personalizadas e sustentáveis.

O atual mercado brasileiro de amostras-controle, está restrito a poucas empresas, como por exemplo, PNCQ e Controllab, o que torna limitada a variedade de opções de compra para os consumidores, dificulta a obtenção de preços mais competitivos (reduzidos) e a padronização à rotina laboratorial, visto que muitas dessas amostras-controle, chegam aos laboratórios com data de validade limitada ou qualidade amostral comprometida. Ademais, a maioria das empresas produzem amostras-controle em níveis estratégicos e com avaliações restritas aos modos controles dos equipamentos hematológicos, podendo ou não englobar todos os parâmetros (CONTROLAB, 2010).

Soluções como Cell-Stab® e Transfix® são referências na estabilização de células, mas por serem importadas, seus preços são influenciados por taxas alfandegárias e custos de transporte, tornando-as menos acessíveis.

A solução preservante proposta, demonstra um grande potencial de mercado, garantindo a estabilidade das células hematopoiéticas por até 21 dias e prolongando a vida útil de eritrócitos e plaquetas por até 56 dias. Sua facilidade de uso e padronização, com a estabilização ocorrendo no próprio local de trabalho, a torna uma opção prática e econômica para laboratórios de pequeno e médio porte.

2. OBJETIVO

Avaliar o desempenho de uma nova solução preservante desenvolvida *in house* para fins de aplicabilidade em controles de qualidade interno e externo na área da hematologia.

2.1 Objetivos específicos

- Produzir amostras-controles estabilizadas com uso da solução preservante em diferentes níveis de celularidade (alto, normal e baixo);
- Avaliar a efetividade da solução preservante *in house* em amostras-controles aplicáveis à área da hematologia, mediante o monitoramento dos parâmetros hematológicos numa cinética temporal utilizando como ferramenta de qualidade os gráficos de Levey-Jennings;
- Comparar estatisticamente a reprodutibilidade, estabilidade e desempenho dos controles *in house* comparando-os com amostra-controle comercial (padrão).

7. REFERÊNCIAS

ANGELI, G, N. Efeito do tempo de armazenamento sobre os índices plaquetários em amostras de sangue total. Universidade Federal de Minas Gerais - Faculdade de Farmácia Programa de Pós-Graduação em Análises Clínicas e Toxicológicas. Belo Horizonte-MG. 2020.

BAINBRIDGE, J. et al. Laboratory Accuracy Improvement In The UK NEQAS Leucocyte Immunophenotyping Immune Monitoring Programme: An Eleven Year Review Via Longitudinal Mixed Effects Modeling. Cytometry B Clin Cytom. 2018. doi:10.1002/cyto.b.21531.

BAINBRIDGE, J. et al .The Immunology Quality Assessment Proficiency Testing Program for CD3+4+ and CD3+8+ Lymphocyte Subsets : A ten year review via longitudinal mixed effects modeling. J Immunol Methods. 2014. 82–90. doi:10.1016/j.jim.2014.05.017.

BARBOSA, L.O., & MANSOUR, S.N. Projeto de implantação da gestão da qualidade com base na norma PALC e metodologia ONA em um laboratório de análises clínicas. Revista Brasileira de Análises Clínicas, 2019, 365-370.

BARCELOS, L.F., AQUINO, J.L. Tratado de Análises Clínicas. 1 ed. - Rio de Janeiro, Atheneu, 2018.

BASQUES, J.C. Labtest Diagnóstica SA. Usando controles no laboratório. 2016.

BHOLA, R, K.; FUDALY, C.; RASTOGI, S. HEMATOL, I. J. et al. A Comparative Evaluation of Performance of Sysmex XN 3000 and Horiba Yumizen H2500 Automated Complete Blood Count Analysers. v. 1, p. 3, [s.d.]. 2023.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC nº 302, de 13 de outubro de 2005. Dispõe sobre regulamento técnico para funcionamento de laboratórios clínicos. Brasília (DF): Diário Oficial da República Federativa do Brasil; 2005.

BRASIL. RESOLUÇÃO - RDC No 786, DE 5 DE MAIO DE 2023 - RESOLUÇÃO - RDC No 786, DE 5 DE MAIO DE 2023 - DOU - Imprensa Nacional. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-786-de-5-de-maio-de-2023-482394228>. Acesso em: 31 ago. 2024.

BUDAG, C.C.; CADORE, G.A. Interferência do transporte e uso de diferentes anticoagulantes na contagem de plaquetas, no Volume Plaquetário Médio (VPM) e no Coeficiente de Variação do Volume Plaquetário (PDW). Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, 2013.

CESAR, P.; FLÁVIO, N.; NAOUM, A. Interpretação Laboratorial do hemograma. [s.d.].

CHEIN, F. Introdução aos modelos de regressão linear. Enap. 2019. Disponível em: https://repositorio.enap.gov.br/bitstream/1/4788/1/Livro_Regress%C3%A3o%20Linear.pdf. Acesso em 12 Dez 2024.

DOS SANTOS, et al. Avaliação do controle externo de qualidade nos setores de hematologia, parasitologia e urinálise da clínica biomédica de uma IES no período de 2010 a 2012. Periódico Tchê Química. Porto Alegre. 2014. Disponível em: https://web.archive.org/web/20210902014348id_/http://www.deboni.he.com.br/arquivos_jornal/2014/22/71_Periodico_22.pdf. Acesso em 25 de Dez de 2023.

FARIAS, M.G; DAL BÓ, S. Importância clínica e laboratorial do volume plaquetário médio. J Bras Patol Med Lab, v. 46, n. 4, p. 275-281, 2010.

FONSECA, E.F., FIORIN, L.H., DESTEFANI, A.C. Avaliação dos Principais Erros Laboratoriais na Fase Pré-analítica: Atualização da Base Literária e de seu Impacto na Dinâmica Clínica. Sapiencia, 2015.

HAUSER, A. B. et al. Análise de amostras preservadas para controle de qualidade em hematologia em laboratórios de análises clínicas de Curitiba e Região Metropolitana, PR. Rev. bras. anal. clin, p. 123–126, 2003.

HARRISON, D, et al. Interlaboratory Comparison of the TransFix®/EDTA Vacuum Blood Collection Tube with the 5 mL Cyto-Chex® BCT. Cytometry Part B 2019; 96B: 496–507.

HOLME, S. Current issues related to the quality of stored RBCs. Transfus Apher Sci 33, 55–61. 2005.

HORIBA MEDICAL S.A. Manual do usuário. Analisador hematológico - Yumizen H2500. 2019.

KINNS, H.; PITKIN, S.; HOUSLEY, D.; FREEDMAN, D. B. Internal quality control: best practice. J. Clin. Pathol., London, v. 66, p. 1027–1032, 2013.

LEHNER, J.; GREVE, B.; CASSENS, U. Automation in Hematology. 2007.

LEONART, et al. Solução preservadora de eritrócitos para controle de qualidade do eritrograma. Rev. bras. anal. clin ; 18(1): 7-12, jan.-mar. 1986.

LONGO, R. M. J. Gestão da Qualidade: Evolução Histórica, Conceitos Básicos e Aplicação na Educação. Janeiro, 1996. Disponível em: http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/1722/1/td_0397.pdf. Acesso em 30, Nov de 2023.

MANTOVANI, A, M. Controle interno da qualidade no hemograma: dificuldades e perspectivas. Academia de Ciência e Tecnologia. 2022.

MELO, M. A.W.; SILVEIRA, C, M. Laboratório de hematologia: teorias, técnicas e atlas – 1. ed. – Rio de janeiro: Rubio, 2015.

NG, A. A. P. et al. Optimal cellular preservation for high dimensional flow cytometric analysis of multicentre trials. Journal of Immunological Methods, v. 385, n. 1–2, p. 79–89, 30 nov. 2012.

OLIVEIRA, C.A., MENDES, M.E. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. – Vol 2. - Rio de Janeiro : Controllab, 2011.

OLIVEIRA, C.A., MENDES, M.E. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. -Vol 3. - Rio de Janeiro : Controllab, 2012.

OLIVEIRA, C.A., MENDES, M.E. Gestão da fase analítica do laboratório: como assegurar a qualidade na prática. Controllab. 1.ed. - Rio de Janeiro, 2010.

PLATE, M. M. et al. Evaluation of the blood stabilizers TransFix and Cyto-Chex BCT for low-cost CD4 T-cell methodologies. Viral immunology, v. 22, n. 5, p. 329–332, 1 out. 2009.

PLEBANI, M. The detection and prevention of errors in laboratory medicine. Ann Clin Biochem, v. 47, p. 101–110, 2010.

PNCQ. Programa Nacional de Controle de Qualidade. Ensaio de proficiência. Manual do laboratório participante. 2022. Acesso em: <<https://pncq.org.br/wp->

content/uploads/2022/06/Manual-do-Laboratorio-Participante-2022-FINAL-mioloweb-com- capa.pdf>. 20 Mai 2024.

RAO, G, C. et al. Stabilization of cells and biological specimens for analysis. Immunivest Corporation.USA. n. US 2006/0194192 A1. Data do depósito: 31 de Agosto 2006.

RASTOGI, S. et al. Overall equipment effectiveness, efficiency and slide review analysis of high-end hematology analyzers. Practical Laboratory Medicine, v. 30, p. e00275, 1 maio 2022.

ROCCAFORTE, V. et al. Evaluation of automatic analyzers Sysmex XN-3000 and Yumizen H2500 for immature granulocytes count A R T I C O L O O R I G I N A L E evaluation of automatic analyzers sysmex XN-3000 and Yumizen H2500 for immature granulocytes count. 2023.

ROCHA, F.R. Desenvolvimento e validação de controle de qualidade interno in house para quantificação de células progenitoras hematopoéticas CD34+/CD45+. UNESP, Botucatu, 2020.

SANDLIN, R, D.; et al. Preservative solution that stabilizes erythrocyte morphology and leukocyte viability under ambient conditions. Scientific Reports | 7: 5658. DOI:10.1038/s41598-017-05978-7. 2017.

SANTOS, K.A., & TREVISAN, M. A importância do controle de qualidade nos laboratórios de análises clínicas – uma revisão integrativa. Pubsáude, 6 a 168, 2021.

SECCHI, P. Bioquímica dos conservantes sanguíneos. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2010. Disponível em: https://www.ufrgs.br/lacvet/site/wp-content/uploads/2020/11/conservantes_sangue.pdf. Acesso em 10 Setembro de 2024.

SHONS, C, D., TAVARES, R.G. 2010. Proposta do uso de pool de sangue total como controle interno de qualidade em hematologia. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/XJgKBPYPWZPvc6hpCLtQWWL/?lang=pt>. Acesso em 02 de Dez de 2022.

SILVA, P.H. et al. Hematologia Laboratorial: teoria e procedimentos. 1 ed. Porto Alegre (RS): Artmed, 448 p, 2016.

SPRINGER, W. et al. Evaluation of a New Reagent for Preserving Fresh Blood Samples and Its Potential Usefulness for Internal Quality Controls of Multichannel Hematology Analyzers. *Am J Clin Pathol*, v. 111, p. 387–396, 1999.

VIDALI, M. Standardization and harmonization in hematology: Instrument alignment, quality control materials, and commutability issue. *International Journal of Laboratory Hematology* | 10.1111/ijlh.13379. *Int J Lab Hematol.*, 2020.

VIEIRA, K. F. et al. A utilidade dos indicadores da qualidade no gerenciamento de laboratórios clínicos. *J Bras Patol Med Lab*. v. 47. n. 3. 2011. p. 201-210.

WARRINO, D. E. et al. Stabilization of white blood cells and immunologic markers for extended analysis using flow cytometry. *Journal of immunological methods*, v. 305, n. 2, p. 107–119, 30 out. 2005.

WILLIAMSOM, A.M., SNYDER, L. M. WALLACH. Interpretação de exame laboratoriais. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. Cap 1. 17 p.

WHITBY L. et al. Current Laboratory Practices in Flow Cytometry for the Enumeration of CD 41 T-Lymphocyte Subsets. *Cytometry Part B* 2015; 88B: 305–311.

WONG, Keith H. K.; et al. The Role of Physical Stabilization in Whole Blood Preservation. *Nature. Scientific Reports*. 2016. DOI: 10.1038/srep21023.

ZAGO, M.A; FALCÃO, R.P; PASQUINI, R. Tratado de Hematologia. São Paulo: Editora Atheneu, 2013.

ZANDECKI, M. et al. Spurious counts and spurious results on haematology analysers: a review. Part I: platelets. *International Journal of Laboratory Hematology*, v.29, p. 4–20, 2007.