

DETERMINAÇÃO DE VALORES-ALVO PARA USO NO CONTROLE DE QUALIDADE DE ANALISADORES HEMATOLÓGICOS.*

Marcos Antonio Gonçalves MUNHOZ**
Ryuko Miyamaru YOKOMIZO**
Elena Yoko GUSHIKEN**
Vânia Maria Cação ZAMFIROV**
Inês de Castro ARRUDA**
Fernanda Alves CANGERANA**
Luiz Ítalo NIERO**
Raymundo Soares de AZEVEDO NETO***

RIALA6/745

MUNHOZ, M.A.G.; YOKOMIZO, R.M.; GUSHIKEN, E.Y.; ZAMFIROV, V. M.C.; ARRUDA, I.C.; CANGERANA, F.A.; NIERO, L.I. & AZEVEDO NETO, R.S. – Determinação de valores-alvo para uso no controle de qualidade de analisadores hematológicos. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 53(1/2): 41-47, 1993.

RESUMO: Os autores relatam um estudo retrospectivo realizado com valores hematimétricos (hemoglobina, hematócrito e hemácias), índices hematimétricos (volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média e concentração de hemoglobina corpuscular média) e leucócitos, obtidos em 3 anos (1988 a 1990), provenientes de dois analisadores hematológicos semi-automatizados, previamente calibrados com padrões primários e amostra controle, para estabelecimento de valores-alvo (média das médias diárias), que serão utilizados no monitoramento da exatidão desses equipamentos.

Preliminarmente, foram calculadas as médias, as medianas, as modas e as frequências das 1000 primeiras determinações do ano de 1988, para avaliação das distribuições da população estudada.

A seguir, realizou-se estudo estatístico retrospectivo através de microcomputador, analisando-se 613 rotinas, com 392.000 determinações, de 56.000 pacientes de Centros de Saúde do ERSA 2, Município de São Paulo, sendo calculadas as médias aritméticas, os desvios padrão e os coeficientes de variação, e determinadas as medianas e as médias aritméticas máximas e mínimas, de cada ano em separado e nos três anos em conjunto.

Das relações entre os valores hematimétricos, foram obtidas fórmulas empíricas para serem usadas no controle dos analisadores hematológicos.

Os valores-alvo obtidos foram: Hemoglobina 13,4 g/dL, Hematócrito 40,1% Hemácias $4,63 \times 10^6/\text{mm}^3$, Volume corpuscular médio $86,7 \mu^3$, Hemoglobina corpuscular média 29,1 pg, Concentração de hemoglobina corpuscular média 33,5% e Leucócitos $7,91 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Os intervalos de referência dos valores-alvo são apresentados com 1 e 2 desvios padrão.

DESCRITORES: Controle de qualidade, valores-alvo, analisadores hematológicos, valores hematimétricos, índices hematimétricos, leucócitos.

* Realizado na Seção de Hematologia da Divisão de Patologia do Instituto Adolfo Lutz, Laboratório Central e na Disciplina de Informática Médica do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

** Do Instituto Adolfo Lutz.

*** Da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

INTRODUÇÃO

O monitoramento da exatidão de contadores celulares e hemoglobinômetros pode ser realizado através do estudo estatístico das médias aritméticas dos valores de Hemoglobina (Hb), Hematócrito (Ht), Hemácias (Hem), Volume corpuscular médio (VCM), Hemoglobina corpuscular média (HCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), da rotina diária, em comparação com valores-alvo já determinados. A exatidão dos resultados fornecidos por esses aparelhos é fundamental na complementação dos diagnósticos médicos.

Bull *et al.*^{5, 6}, Gilmer *et al.*^{10, 11}, Rosenfeld *et al.*¹⁸, Koepke & Protector¹⁴, Cembrowski & Westgard⁷, Levy *et al.*¹⁵, Borges *et al.*^{3, 4}, Simmons & Chin¹⁹ e Lotspeich-Steininger *et al.*¹⁶, descrevem em seus trabalhos o emprego de valores-alvo de índices hematimétricos na avaliação do desempenho de equipamentos hematológicos.

O presente trabalho tem como objetivos apresentar e analisar valores-alvo de índices hematimétricos (VCM, HCM e CHCM), de valores hematimétricos (Hb, Ht e Hem) e leucócitos (Leuc), obtidos através de um estudo estatístico retrospectivo de dados de três anos de rotinas diárias, para posteriormente aplicá-los em nosso Controle de Qualidade interno.

MATERIAIS E MÉTODOS

Nos últimos anos calibramos diariamente dois analisadores hematológicos semi-automatizados com padrões comerciais nacionais (CELM), internacionais (Baxter, Coulter), amostras preparadas em nosso laboratório¹³ e uma amostra controle triada da rotina diária, usada na avaliação da reprodutibilidade desses aparelhos¹⁷. Esses equipamentos são constituídos por diluidores automáticos (CELM DA 500), contadores celulares (Sysmex microcell counter CC - 110) e hemoglobinômetros (CELM Hb 520), que utilizam solução diluente (5 litros de água destilada /1 Cellmkit) e solução hemolisante (Cellmlise); e fornecem valores de Hemoglobinas (Hb), Hemácias (Hem) e Leucócitos (Leuc). As amostras de sangue humano venoso analisadas nesses equipamentos foram coletadas em tubos de vidro (sistema a vácuo, 5 ml) contendo anticoagulante EDTA. Os valores dos Hematócritos (Ht) foram obtidos por micrométodo, em capilares de vidro (Perfecta), após centrifugação em microcentrifuga. (MH CELM, 11.500 rpm/ 5 min), sem a correção ($\times 0,97$) proposta por England *et al.*⁸. Os valores dos índices hematimétricos VCM (volume corpuscular médio), HCM (Hemoglobina corpuscular média) e CHCM (Concentração de hemoglobina corpuscular média), foram calculados posteriormente às análises.

Avaliamos preliminarmente as médias aritméticas, as medianas, as modas e as freqüências das primeiras

1000 determinações (1988) das Hemoglobinas, Hematócritos, Hemácias, índices hematimétricos correspondentes, e dos Leucócitos.

A observação gráfica computadorizada (Lotus 1. 2. 3) das freqüências, e os resultados das três medidas de tendência central de cada determinação não apresentando diferenças significativas entre si, sugeriram que as distribuições estudadas são gaussianas.

Posteriormente, realizamos em microcomputador (XT 238R, ADD - Tec. Ind. Elet.), programa Lotus 1.2.3, um estudo estatístico retrospectivo dos valores de 3 anos (1988-1990), digitando 613 rotinas diárias, contendo 392.000 determinações (Hb, Ht, Hem, VCM, HCM, CHCM e Leuc) provenientes de 56.000 pacientes, atendidos em sua maioria nos Centros de Saúde do Escritório Regional de Saúde - ERSA 2, Município de São Paulo.

Calculamos para cada determinação, a média aritmética (\bar{x}), o desvio padrão (SD), e o coeficiente de variação (CV), de cada ano e dos três anos em conjunto.

Encontramos para cada determinação, a mediana e as médias aritméticas máxima e mínima de cada ano.

Os intervalos de referência com 1.SD e 2.SD foram calculados para todos os valores-alvo. Nossos valores-alvo são apresentados conjuntamente com os valores de autores nacionais e internacionais. Os valores-alvo dos micro-hematócritos, VCM e CHCM não corrigidos e corrigidos ($\times 0,97$, devido à quantidade de plasma retido entre as hemácias), são também apresentados com o objetivo de mostrarmos as variações existentes entre seus valores.

Com os valores das Hemoglobinas, Hematócritos e Hemácias, dos três anos estudados, pudemos calcular fórmulas empíricas para serem usadas no Controle de Qualidade dos analisadores hematológicos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dorsey⁸ em 1963, descreveu o uso de média aritmética diária da Hemoglobina corpuscular média, como forma de controle de qualidade para contadores Coulter.

Bull *et al.*⁵ em 1974, realizaram estudos estatísticos sobre as médias aritméticas de índices hematimétricos, provenientes de amostras de sangue total de pacientes hospitalizados, e descreveram um processo formal de cálculo (Algoritmo de Bull), para detectar perdas na calibração de contadores hematológicos. Bull & Hay⁶ em 1985, estudando índices hematimétricos de pacientes hospitalizados na Califórnia, País de Gales e em Tóquio, verificaram não haver diferenças significantes entre esses valores, considerando-os como índices internacionais.

No Brasil, Rosenfeld *et al.*¹⁸ em 1977, Borges *et al.*³ em 1981 e Borges⁴ em 1987, descreveram o uso de valores-alvo de índice hematimétricos no controle de qualidade de contadores hematológicos de múltiplos canais.

Desde 1987 estabelecemos um Programa de Controle de Qualidade, que inclui um monitoramento de baixo custo operacional, da calibração de nossos analisadores hematológicos, através de padrões primários e amostra controle^{13, 17}. Decidimos também, pela obtenção de valores-alvo, que serão usados no Controle de Qualidade de nossos equipamentos hematológicos.

Na tabela 1, observamos as médias aritméticas, as medianas e as modas das primeiras 1000 determinações do ano de 1988, utilizadas na avaliação das distribuições da população estudada. Não encontramos diferenças significativas entre esses três valores de tendência central, sugerindo assim serem gaussianas as distribuições dos valores obtidos nessa população.

TABELA 1

Estudo preliminar dos resultados obtidos com as 1000 primárias determinações das Hb (g/dL), Ht (%), Hem ($\times 10^6/\text{mm}^3$), VCM (μ^3), HCM (pg), CHCM (%) e Leuc ($\times 10^7/\text{mm}^3$), do ano de 1988.

	HB	Ht	Hem	VCM	HCM	CHCM	LEUC
Média	14,0	41,2	4,6	89,2	31,0	33,4	7,6
Mediana	13,8	41,0	4,4	89,0	30,7	35,0	8,1
Moda	14,2	40,0	4,4	91,0	30,8	34,0	7,7

Apresentamos na tabela 2 as médias aritméticas, os desvios padrão, os coeficientes de variação, as medianas, e as médias aritméticas máximas e mínimas das determinações de Hb, Ht, Hem, VCM, HCM, CHCM e Leuc, de cada ano estudado e dos três anos em conjunto.

As médias aritméticas das determinações 1988-1990 são nossos valores-alvo. Com exceção dos leucócitos, todos os coeficientes de variação obtidos através de estudo estatístico ficaram abaixo de 5%.

Os leucócitos apresentaram nos três anos estudados, coeficientes de variação de até 8,29%, mostrando haver uma maior dificuldade em se controlar esta determinação. Isto decorre do fato de que, na rotina diária, alguns exames apresentam leucocitose (processo inflamatórios, infecciosos, etc.) ou leucopenia (estados carenciais, uso de medicamentos, etc.), distanciando demasiadamente os valores dos leucócitos do intervalo de normalidade, acarretando médias mais variáveis, elevados desvios padrão e conseqüentemente altos coeficientes de variação.

Gilmer *et al*¹⁰ em seu trabalho, obtiveram coeficiente de variação de até 6% para os leucócitos.

Não encontramos diferenças significativas entre os valores das médias aritméticas e medianas para cada determinação, sugerindo assim, que as distribuições de todas as determinações estudadas seguiram curvas gaussianas, no decorrer dos três anos.

TABELA 2

Determinações anuais e do conjunto dos três anos, dos valores de Hb (g/dL), Ht (%), Hem ($\times 10^6/\text{mm}^3$), VCM (μ^3), HCM (pg), CHCM (%) e Leuc ($\times 10^7/\text{mm}^3$).

	Hb	Ht	Hem	VCM	HCM	CHCM	Leuc
1988							
\bar{x}	13,1	39,3	4,54	86,5	28,9	33,4	8,16
SD	0,44	0,89	0,08	1,39	0,78	0,67	0,60
CV (%)	3,3	2,2	1,8	1,6	2,6	2,0	7,44
Mediana	13,0	39,2	4,53	86,5	28,8	33,4	8,05
\bar{x} max	14,2	41,5	4,96	89,0	30,6	36,5	10,3
\bar{x} min	11,7	36,6	4,32	80,4	25,7	31,6	6,49
1989							
\bar{x}	13,5	40,5	4,64	87,3	29,2	33,5	7,65
SD	0,66	1,53	0,17	3,53	1,46	0,87	0,56
CV (%)	4,8	3,7	3,8	4,0	4,9	2,6	7,37
Mediana	13,5	40,5	4,63	87,4	29,3	33,5	7,65
\bar{x} max	15,3	46,0	5,31	96,0	33,0	36,3	9,17
\bar{x} min	11,4	36,0	4,00	81,8	24,0	29,4	6,18
1990							
\bar{x}	13,6	40,5	4,69	86,4	29,1	33,7	7,93
SD	0,48	1,23	0,15	2,59	0,94	0,64	0,65
CV (%)	3,5	3,0	3,3	3,0	3,2	1,8	8,29
Mediana	13,6	40,5	4,70	86,3	29,1	33,7	7,87
\bar{x} max	15,2	44,1	5,16	94,9	32,7	35,7	11,2
\bar{x} min	12,3	37,1	4,19	81,3	26,7	31,9	6,55
1988-1990							
\bar{x}	13,4	40,1	4,63	86,7	29,1	33,5	7,91
SD	0,58	1,3	0,15	2,6	1,1	0,7	0,64
CV (%)	4,3	3,4	3,4	3,1	3,8	2,2	8,1
Mediana	13,4	40,1	4,61	87,0	29,2	33,6	7,88
\bar{x} max	15,3	46,0	5,31	96,0	33,0	36,5	11,2
\bar{x} min	11,4	36,0	4,00	80,4	24,0	29,4	6,18

Dos índices hematimétricos estudados nesse período, o CHCM apresentou coeficientes de variação inferiores aos demais; o HCM, único índice proveniente de nossos analisadores hematológicos, apresentou coeficientes de variação superiores aos outros dois índices estudados.

As médias aritméticas diárias das determinações de Hb, Ht, Hem, VCM, HCM, CHCM e Leuc dos três anos estudados são apresentadas respectivamente nos gráficos de 1 a 7.

Nos gráficos observamos que a maioria das médias diárias de todas as determinações, situam-se dentro do intervalo de dois desvios padrão.

As médias aritméticas máximas e mínimas, que ficaram deslocadas dos intervalos de

referência ($\bar{x} \pm 1.SD$ e $2.SD$), foram observadas principalmente em dias com rotinas pequenas ($n < 30$ amostras).

São apresentados na tabela 3, os intervalos de referência (\bar{x} sinal de mais e menos $1.SD$ e $2.SD$) para cada valor-alvo.

TABELA 3

Intervalos de Referências obtidos para cada valor-alvo.

	$\bar{x} \pm 1.SD$	$\bar{x} \pm 2.SD$
Hb (g/dL)	13,4 \pm 0,58	13,4 \pm 1,16
Ht (%)	40,1 \pm 1,36	40,1 \pm 2,72
Hem ($\times 10^6/mm^3$)	4,63 \pm 0,15	4,63 \pm 0,30
VCM (μ^3)	86,7 \pm 2,69	86,7 \pm 5,38
HCM (pg)	29,1 \pm 1,11	29,1 \pm 2,22
CHCM (%)	33,5 \pm 0,74	33,5 \pm 1,48
Leuc ($\times 10^3/mm^3$)	7,91 \pm 0,64	7,91 \pm 1,28

England *et al.*⁹, demonstraram que no micro-hematócrito, cerca de 3% de plasma fica retido entre as hemácias.

Isso produz um falso aumento nos valores do hematócrito e do VCM, e uma falsa diminuição do CHCM. O valor do micro-hematócrito é cerca de 1,5% maior do que os valores dos hematócritos fornecidos por contadores automáticos de células, tipo Coulter S, que fornecem o valor do hematócrito, sem plasma retido. Bull & Hay⁶, na determinação de seus valores-alvo, usaram os valores dos micro-hematócritos sem a correção para o plasma retido, pois pretendiam uma padronização internacional do uso desses índices.

As médias aritméticas e os coeficientes de variação dos valores diários dos micro-hematócritos, não mostraram variações significativas no decorrer dos três anos estudados. Por esse motivo, usaremos o valor-alvo dos micro-hematócritos no monitoramento da exatidão de nossa microcentrifuga.

Na tabela 4, encontramos os valores-alvo dos micro-hematócritos corrigidos ($\times 0,97$) e não corrigidos; e dos índices hematimétricos VCM e CHCM resultantes dessa correção.

TABELA 4

Valores-alvo dos micro-hematócritos (%), VCM (μ^3), e CHCM (%), sem e com correção ($\times 0,97$) para o plasma retido entre as hemácias.

	Não corrigido	Corrigido
Micro-hematócrito (%)	40,1	38,9
Volume corp. médio (μ^3)	86,7	84,0
Conc. hemogl. corp. média (%)	33,5	32,5

Apesar de o VCM e CHCM serem resultantes de valores de aparelhos distintos (analisadores hematológicos e microcentrifuga), esses índices hematimétricos se situaram muito próximos aos valores encontrados por autores nacionais e internacionais que trabalharam com equipamentos hematológicos de múltiplos canais.

Na Tabela 5, apresentamos nossos valores-alvo de índices hematimétricos correlacionando-os com os valores de outros autores.

TABELA 5

Valores-alvo de índices hematimétricos obtidos por diversos autores.

	VCM (μ^3)	HCM (pg)	CHCM (%)
Bull & Hay	89,5	30,5	33,8
Rosenfeld <i>et al.</i>	83,8	ND	33,9
Levy <i>et al.</i>	89,5	30,0	33,5
Borges	84,5	28,0	33,5
Simmons & Chin	88,0	29,3	33,1
Munhoz <i>et al.</i>	86,7	29,1	33,5

ND: Não determinado

Os valores das Hemoglobinas, Hematócritos e Hemácias do intervalo de tempo estudado, relacionados entre si, proporcionaram fórmulas empíricas (tabela 6) muito próximas às fórmulas rotineiramente utilizadas no Controle de Qualidade de analisadores hematológicos¹².

Estas fórmulas serão aplicadas quando usarmos padrões com valores dentro da faixa da normalidade, ou com amostra controle, para monitoramento dos resultados.

TABELA 6

Fórmulas empíricas resultantes, no intervalo de três anos, das relações entre os valores das Hemoglobinas (g/dL), Hematócritos (%) e Hemácias ($\times 10^6/\text{mm}^3$).

FÓRMULAS EMPÍRICAS ENCONTRADAS	FÓRMULAS DE USO CORRENTE
Hb x 2,98 = Ht	Hb x 3 = Ht
Ht x 11,54 = Hem	Ht x 11 = Hem
Hem x 2,91 = Hb	Hem x 3 = Hb
Hem x 8,67 = Ht	Hem x 9 = Ht

Allison¹, em sua revisão histórica sobre Controle de Qualidade em hematologia, mostra através do tempo a evolução das diversas técnicas e métodos, na tentativa de diminuir ou eliminar erros laboratoriais. Bauer², relata que o uso de médias aritméticas diárias dos valores da Hb, Hem e Ht no Controle de Qualidade, apresenta grandes variações, sendo mais indicado o uso de médias diárias de índices hematimétricos. Em nosso estudo de valores-alvo (tabela 2), não observamos variações significativas entre os coeficientes de variação dos valores e índices hematimétricos diários e anuais.

Em nosso Controle de Qualidade interno utilizamos padrões primários e amostra controle, para calibração e avaliação da reprodutibilidade dos

analisadores hematológicos. A partir dos resultados obtidos neste trabalho, acrescentaremos a nossa rotina os valores-alvo de índices hematimétricos, de valores hematimétricos e de leucócitos, para aprimoramento do controle de nossos aparelhos.

CONCLUSÃO

A inclusão de valores-alvo no monitoramento da exatidão de analisadores hematológicos, praticamente não acarreta nenhum custo adicional ao Programa de Controle de Qualidade.

É fundamental para a obtenção desses valores que haja uma busca constante da exatidão, com padronização prévia da coleta do material, da metodologia de calibração diária dos analisadores hematológicos, das soluções diluidora e hemolisante e das contagens e dosagens hematimétricas.

Esta metodologia de Controle de Qualidade apresenta melhores resultados com rotinas nas quais o número de amostras é numeroso, preferencialmente acima de 30.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos funcionários da Seção de Hematologia da Divisão de Patologia do Instituto Adolfo Lutz, Laboratório Central, pela colaboração prestada na realização deste trabalho.

RIALA6/745

MUNHOZ, M.A.G.; YOKOMIZO, R.M.; GUSHIKEN, E.Y.; ZAMFIROV, V.M.C.; ARRUDA, I.C.; CANGERANA, F.A.; NIERO, L.I. & AZEVEDO NETO, R.S. - Determination of target values for use in Quality Control of hematology analysers. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 53(1/2):41-47, 1993.

ABSTRACT: The authors report a retrospective study realized with hematimetric values (hemoglobin, hematocrit and erythrocyte), Red blood cell indexes (mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, mean corpuscular hemoglobin concentration) and leukocyte, obtained from 3 years (1988-1990), presented by 2 semi-automatic hematology analyzers, priorly calibrated with primary standards and control sample, in order to obtain target values (average on the daily means), that will be used in monitoring the accuracy of these equipments.

Firstly the means, the medians, the modes and the frequencies from first 1000 determinations of 1988, were calculated, in order to assess the distributions of the studied population.

Secondly, a retrospective statistical study made by a microcomputer, was performed, to analyse 613 routines with 392,000 determinations from 56,000 patients registered at the Health Centers of the ERSA 2, São Paulo City; the arithmetical means, the standard deviations, and the variation coefficients were calculated, and the medians and the maximum and minimum arithmetical means of each year and of the 3 years in question were determined.

From the relationship among the hematimetric values, empirical formulas were obtained, to be used in the control of the hematological analyzers.

The obtained target values were: Hemoglobin 13.4 g/dL, Hematocrit 40.1%, Erythrocyte $4.63 \times 10^6/\text{mm}^3$, mean corpuscular volume 86,7 μ^3 , mean corpuscular hemoglobin 29.1 pg, mean mean corpuscular hemoglobin concentration 33,5% and Leukocyte $7.91 \times 10^3/\text{mm}^3$.

The reference intervals of the target values are presented with 1 and 2 Standard deviations.

DESCRIPTORS: Quality control, Hematology, Target values hematology analyzers, Hematimetric values, Red blood cell indexes, Leukocytes.

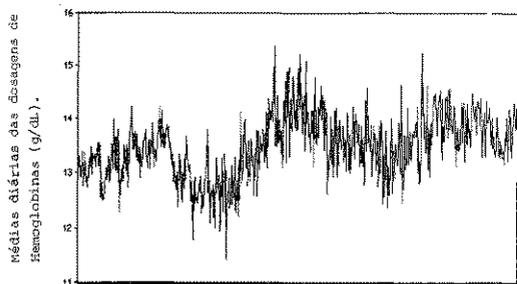


FIGURA 1

Representação gráfica das médias aritméticas diárias das dosagens de Hemoglobinas, de 613 rotinas, do período de 1988 a 1990.

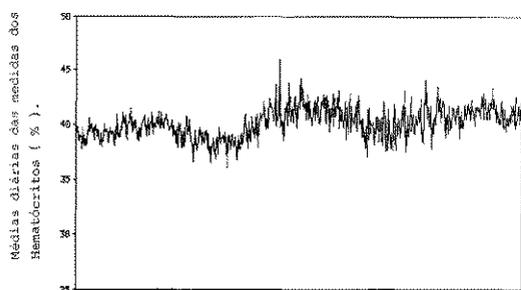


FIGURA 2

Representação gráfica das médias aritméticas diárias das medidas dos Hematócritos, de 613 rotinas, do período de 1988 a 1990.

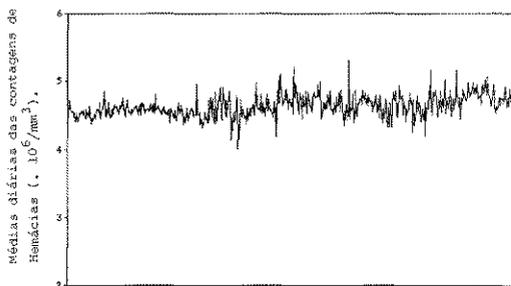


FIGURA 3

Representação gráfica das médias aritméticas diárias das contagens de Hemácias, de 613 rotinas, do período de 1988 a 1990.

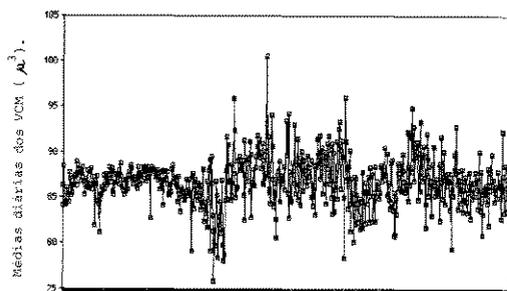


FIGURA 4

Representação gráfica das médias aritméticas diárias dos VCM, de 613 rotinas, do período de 1988 a 1990.

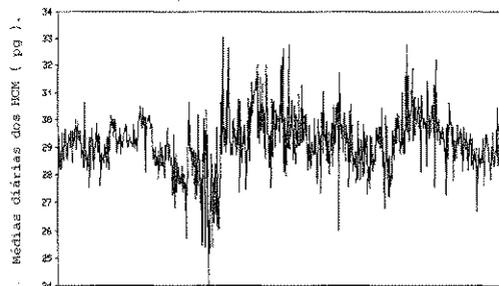


FIGURA 5

Representação gráfica das médias aritméticas diárias dos HCM, de 613 rotinas, do período de 1988 a 1990.

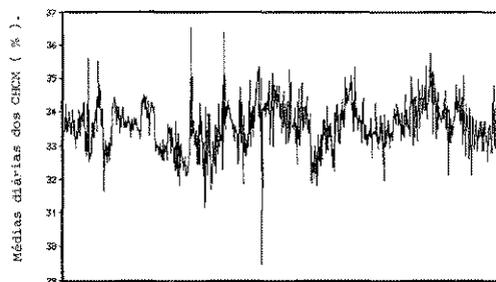


FIGURA 6

Representação gráfica das médias aritméticas diárias dos CHCM, de 613 rotinas, do período de 1988 a 1990.

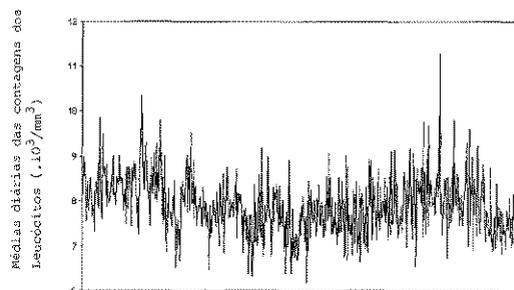


FIGURA 7

Representação gráfica das médias aritméticas diárias das contagens de Leucócitos, de 613 rotinas, do período de 1988 a 1990.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLISON, F.S. - An historical review of quality control in hematology. *Am. J. Med. Technol.* 49(9):625-32, 1983.
2. BAUER, J.D. - *Clinical laboratory methods*. 9th. ed. St. Louis, C.V. Mosby, 1982. p. 14.
3. BORGES, D.R.; FILGUEIRAS, T.E.; BERLINGERI, J.C.; BORGES, D.S.R. - Avaliação, após 5 anos de uso, de programa de controle de qualidade de contadores hematológicos de múltiplos canais. *Rev. Bras. Pat. Clin.* 17(4):143-46, 1981.
4. BORGES, D.R. - "Valores-alvo" de índices eritrocitários no controle de qualidade em hematimetria. *Rev. Bras. Pat. Clin.* 23(5):135-37, 1987.
5. BULL, B.S.; ELASHOFF, R.M.; HEILBRON, D.C.; COUPERUS, J. - A study of various estimators for the derivation of quality control procedures from patient erythrocyte indices. *Am. J. Clin. Pathol.* 61:473-481, 1974.
6. BULL, B.S. & HAY, M.S. - Are red blood cell indexes international? *Arch. Pathol. Lab. Med.* 109:604-06, 1985.
7. CEMBROWSKI, G.S.; WESTGARD, J.O. - Quality control of multichannel hematology analyzers: evaluation of Bull's Algorithm. *Am. J. Clin. Pathol.* 83(3):337-45, 1985.
8. DORSEY, D.B. - Quality control in hematology. *Am. J. Clin. Pathol.* 40:457-64, 1963.
9. ENGLAND, J.M.; WALFORD, D.M.; WATERS, D.A.W. - Re-assessment of the reliability of the haematocrit. *Brit. J. Haematol.* 23:247-56, 1972.
10. GILMER Jr, P.R.; WILLIAMS, L.J.; KOEPKE, J.A.; BULL, B.S. - Calibration methods for automated hematology instruments. *Am. J. Clin. Pathol.* 68:185-190, 1977.
11. GILMER Jr, P.R. & WILLIAMS, L.J. - The status of methods of calibration in hematology. *Am. J. Clin. Pathol.* 74(4):600-05, 1980.
12. GULATI, G. & HYUN, B.H. - Quality control in hematology. *Clin. Lab. Med.* 6(4):675-88, 1986.
13. GUSHIKEN, E.Y.; MUNHOZ, M.A.G.; KITAMURA, C.; ZAMFIROV, V.M.C.; NIERO, L.I. - Padronização do preparo de lisados hemoglobínicos estáveis para uso em laboratório de saúde pública. *Rev. Inst. Adolfo Lutz.* 51(1/2):83-86, 1991.
14. KOEPKE, J.A. & PROTEXTOR, T.J. - Quality assurance for multichannel hematology instruments. Four years experience with patient mean erythrocyte indices. *Am. J. Clin. Pathol.* 75:28-33, 1981.
15. LEVY, W.C.; BULL, B.S.; KOEPKE, J.A. - The incorporation of red blood cell index mean data into quality control programs. *Am. J. Clin. Pathol.* 86:193-99, 1986.
16. LOTSPEICH-STEININGER, C.A.; STIENE-MARTIN, E.A.; KOPKE, J.A. - *Clinical hematology: principles, procedures, correlations*. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1992, p. 552-3.
17. MUNHOZ, M.A.G.; GUSHIKEN, E.Y.; PACHECO, N.R.; CAMPA, S. B.; KITAMURA, C.; AZEVEDO NETO, R.S. - Uso de amostra controle na avaliação da reprodutibilidade de equipamentos semi-automatizados em hematologia laboratorial: uma proposta de controle de qualidade para laboratórios de saúde pública. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 51(1/2):41-45, 1991.
18. ROSENFELD, L.G.M.; ANDRADE, M.; BORGES, D.R. Controle de qualidade em exames hematológicos. *An. Paul. Med. Cir.* 104:92-6, 1977.
19. SIMMONS, A. - *Hematology: a combined theoretical & technical approach*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1989, p. 190-1.

Recebido para publicação em 04 de dezembro de 1992.

