

Contagem de Reticulócitos na Prática Clínica: um Exame Pouco Utilizado

Reticulocytes Counting in Clinical Practice: a Little Examination Used

Jessica Carolini de Gois¹, Valéria Ladeira Sutana¹, Roberta Carvalho de Figueiredo¹, Danyelle Romana Alves Rios¹

RESUMO

Objetivo: Estimar o percentual de contagem de reticulócitos em relação aos hemogramas realizados nos laboratórios de análises clínicas de Divinópolis/MG. **Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo realizado nos laboratórios de análises clínicas do município de Divinópolis/MG inscritos no Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde (CNES). Foi realizada uma entrevista através de questionário a fim de obter as informações dos números de hemogramas e contagens de reticulócitos realizados durante os últimos 12 meses, do atendimento (ambulatorial ou hospitalar), da instituição (pública ou privada), do porte (pequeno, médio ou grande) e de quais os métodos eram utilizados para realização dos exames. **Resultados:** Dos 15 laboratórios inscritos no CNES, 11 foram entrevistados (73%). Foram realizados 276.666 hemogramas e 4.248 contagens de reticulócitos nos últimos 12 meses em todos os laboratórios, o que significa o percentual de 1,5% de contagem de reticulócitos em relação aos hemogramas realizados. A maioria dos laboratórios é privado (81%), de médio porte (54%) e realizam atendimento ambulatorial (54%). Para realizar o hemograma, a maioria (81%) utiliza a técnica citometria de fluxo e para a contagem de reticulócitos todos realizam a técnica manual com o reagente azul de cresil brilhante. **Conclusão:** O percentual de contagem de reticulócitos em relação aos hemogramas realizados em laboratórios do município de Divinópolis/MG é baixo, mesmo sendo o primeiro exame complementar para o diagnóstico diferencial da anemia. Essa baixa solicitação pode estar relacionada com a desvalorização do exame no meio clínico ou pela falta de acurácia e pobre reprodutibilidade dos resultados encontrados.

Palavras-chave: Contagem de reticulócitos; Hemograma; Diagnóstico diferencial; Anemia.

¹ Universidade Federal de São João Del-Rei, Campus Centro Oeste Dona Lindu. Divinópolis, MG - Brasil.

Instituição:

Universidade Federal de São João Del-Rei, Campus Centro Oeste Dona Lindu. Divinópolis, MG - Brasil.

* Autor Correspondente:

Danyelle Romana Alves Rios
E-mail: danyelleromana@gmail.com

Recebido em: 06/02/2018.

Aprovado em: 10/01/2019.

ABSTRACT

Objective: To estimate the percentage of reticulocyte counts in relation to blood count performed in the clinical analysis laboratories in Divinópolis / MG. **Methods:** This is a descriptive study carried out in the clinical analysis laboratories of Divinópolis/MG registered in the National Register of Health Establishment (CNES). A questionnaire interview was conducted in order to obtain information on the number of blood counts and reticulocyte counts performed during the last twelve months. The questionnaire also aimed to identify whether the institution was public or private, whether it was outpatient or hospital care and which methods were used to perform the tests. **Results:** Of the 15 laboratories registered in the CNES, 11 were interviewed (73%). 276,666 blood counts and 4,248 reticulocyte counts were performed in the last 12 months in all laboratories, which means the percentage of reticulocyte count of 1.5% in relation to the blood counts performed. Most of the laboratories are private (81%), medium-sized (54%) and carry out outpatient care (54%). To perform the blood count, most (81%) use the flow cytometry technique and for reticulocyte counting all perform the manual technique with the bright blue cresyl reagent. **Conclusions:** The percentage of reticulocyte counts in relation to blood counts performed in laboratories in the city of Divinópolis/MG is low, even though it is the first complementary exam for the differential diagnosis of anemia. This low request may be related to the devaluation of the reticulocyte in the clinical environment or the lack of accuracy and poor reproducibility of the results found.

Keywords: Reticulocyte count; Blood count; Differential diagnosis; Anemia.

INTRODUÇÃO

A anemia é considerada um problema de saúde pública em vários países, sendo a deficiência de ferro a causa principal.¹ No Brasil a prevalência de deficiência de ferro é de 20,9% entre crianças menores que 5 anos e 29,4% nas mulheres férteis.² A anemia é uma síndrome caracterizada pela diminuição dos níveis de hemoglobina e/ou do número de glóbulos vermelhos circulantes no sangue, podendo variar de acordo com sexo, idade e raça.^{3,4} Os limites para concentração de hemoglobina, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), são 13,0-17,0 g/dl para homens adultos e 12,0-15,0 g/dl para mulheres não grávidas.⁵

Além da deficiência de ferro, a deficiência de vitamina B12 e folato também podem levar a quadros de anemias carenciais. Outras condições como: inflamação aguda ou crônica, distúrbios hereditários ou adquiridos que afetam a síntese da hemoglobina e a produção de glóbulos vermelhos também levam a síndromes anêmicas.⁴

A anemia pode ser classificada de acordo com as características morfológicas das hemácias ou com a fisiopatologia. De acordo com a classificação morfológica, a anemia pode ser microcítica, quando o volume corpuscular médio (VCM) é inferior ao normal (< 80fL), normocítica (VCM

entre 80 a 100fL) e macrocítica (VCM > 100fL).^{3,4} Em relação à fisiopatologia, ela pode ser causada por baixa produção de hemácias ou hemoglobina, aumento da destruição de hemácias ou perda de sangue.⁶

A anemia ferropriva e o traço talassêmico são considerados anemias microcíticas e o diagnóstico diferencial é complexo, pois ambas compartilham características laboratoriais e clínicas. O diagnóstico correto em pacientes com anemia microcítica é importante para fornecer uma indicação para a reposição de ferro em pacientes com anemia ferropriva e para evitar a terapia com ferro desnecessária em pacientes com traço talassêmico.⁷

As anemias normocíticas podem ser causadas por uma diminuição na produção das hemácias devido à insuficiência medular, como, por exemplo, a anemia aplástica, infecções e/ou inflamações crônicas, ou por um aumento da destruição das hemácias (anemias hemolíticas). Já as anemias macrocíticas ocorrem devido à baixa produção de hemácias causada por carências nutricionais (deficiência de vitamina B12 e folato) levando à anemia megaloblástica, bem como por doenças hepáticas, uso abusivo do álcool, uso de citostáticos, mielodisplasias e anemias com elevada reticulocitose.⁸

Os exames laboratoriais para o diagnóstico da anemia comumente utilizados são: hemograma, contagem de

reticulócitos, dosagem de ferritina e ferro séricos, capacidade total de ligação à transferrina (CTLF), índice de saturação da transferrina (IST), análise de hemoglobina (eletroforese, dosagem de HbA2), dosagem sérica de vitamina B₁₂ e ácido fólico, dentre outros.^{2,3,7}

O hemograma é um dos exames mais solicitados em consultas médicas, visto que tem a capacidade de estimar de forma qualitativa e quantitativa os elementos celulares do sangue. Este exame, além de ser utilizado para diagnóstico, é também usado para controle das doenças agudas e crônicas, emergências médicas e cirurgias.⁹

A contagem de reticulócitos é relevante para classificação fisiopatológica da anemia e permite avaliar a capacidade de eritropoiese da medula óssea (MO). A diminuição do número de reticulócitos sugere uma produção inadequada de hemácias na MO (anemia hipoproliferativa), enquanto seu aumento (anemia hiperproliferativa) pode indicar perda de sangue ou destruição das hemácias. Esse parâmetro também pode ser utilizado para identificar precocemente e monitorar a normalização da eritropoiese da MO após intervenção terapêutica e no monitoramento após transplante de medula óssea.⁸

Para o diagnóstico diferencial das anemias, são usados principalmente o hemograma e a contagem de reticulócitos. Na literatura há muitos estudos que evidenciam a importância da contagem de reticulócitos para o diagnóstico diferencial das anemias,^{3,8,10} apesar de ser um exame pouco solicitado pelos médicos. Foi encontrado um único estudo que avaliou a subutilização da contagem de reticulócitos pela classe médica.¹¹ Portanto, o objetivo deste trabalho foi estimar o percentual de contagem de reticulócitos em relação aos hemogramas feitos nos laboratórios de análises clínicas em Divinópolis/MG.

MÉTODOS

DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Trata-se de um estudo descritivo.

LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi realizado em Divinópolis/MG, município de médio porte localizado no Centro-Oeste de Minas Gerais. Segundo o IBGE, sua população estimada para o ano de 2016 foi de 232.945 habitantes.¹²

O município possui três hospitais privados, um público, uma unidade de pronto-atendimento (UPA) e 15 laboratórios de análises clínicas cadastrados no Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde (CNES).¹³

COLETA DE DADOS

Foi realizado um levantamento dos laboratórios de análises clínicas localizados no município de Divinópolis/MG através do CNES e a partir disso obtidos os contatos telefônicos e endereço de cada um destes.

Após contato com os responsáveis pelos laboratórios por meio de ligações telefônicas para apresentar o projeto de pesquisa e convidá-los a participar da mesma, foi agendado o dia da entrevista para coleta de dados.

Com a utilização do questionário previamente estruturado com perguntas pertinentes para a realização do estudo (Anexo 1), os responsáveis pelos laboratórios foram entrevistados para obter as informações dos números de hemogramas e contagem de reticulócitos realizados durante os últimos 12 meses (julho de 2016 a julho de 2017). O questionário também visava identificar o porte do laboratório, se a instituição era pública ou privada, se atendimento era ambulatorial ou hospitalar e quais os métodos eram utilizados para realização dos exames.

As informações foram inseridas em um banco de dados, posteriormente trabalhados e estudados para a discussão. É importante ressaltar que os dados não foram divulgados no presente estudo por nome do laboratório.

ANÁLISE DE DADOS

Foi feita uma análise descritiva dos dados obtidos, sendo apresentados como o número total de hemogramas e de contagem de reticulócitos, bem como o percentual de contagem de reticulócitos em relação aos hemogramas de cada laboratório. Além disso, foi apresentado o percentual de contagem de reticulócitos em relação aos hemogramas de acordo com atendimento (ambulatorial/hospitalar), instituição (pública/privada) e porte do laboratório (pequeno/médio/grande).

Foram apresentadas ainda as porcentagens dos métodos para realização do hemograma e contagem de reticulócitos.

RESULTADOS

Foram entrevistados 11 laboratórios (73%) de análises clínicas de Divinópolis/MG dos 15 laboratórios cadastrados no CNES. Dois eram apenas posto de coleta e outros dois não aceitaram participar da pesquisa.

A maioria dos laboratórios é privada (81%), são considerados de médio porte (54%) e realizam exclusivamente atendimento ambulatorial (54%).

No total foram contabilizados 276.666 hemogramas e 4.248 contagens de reticulócitos nos últimos 12 meses, o que significa o percentual de 1,5% de contagem de reticulócitos em relação aos hemogramas realizados. Os resultados obtidos discriminados pelas particularidades de cada laboratório estão apresentados na Tabela 1.

A Figura 1 apresenta a comparação entre o número total de hemogramas e de contagem de reticulócitos realizados pelos laboratórios entrevistados.

Na Figura 2 está demonstrado o percentual de contagem de reticulócitos em relação ao hemograma de acordo com o tipo de atendimento, instituição e porte dos laboratórios.

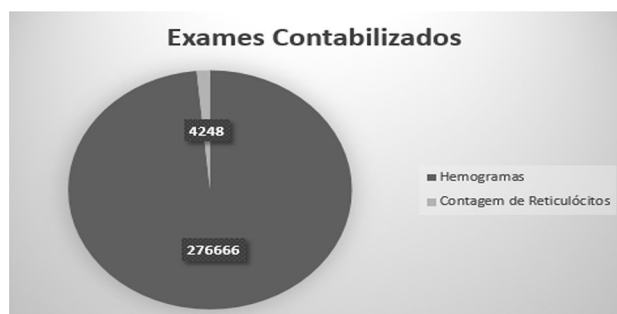
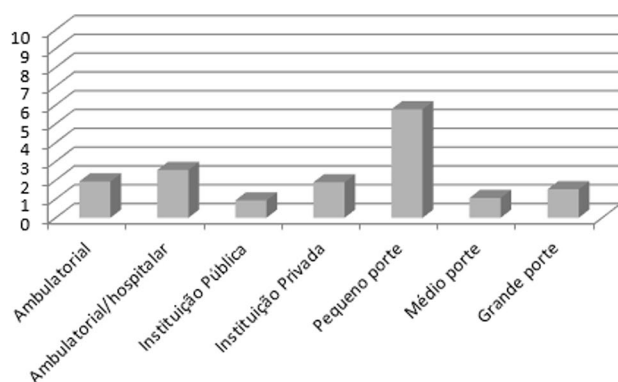
Para realizar o hemograma, todos os laboratórios usam o método automatizado, sendo que maioria dos laboratórios (81%) utiliza a técnica de citometria de fluxo, dois realizam a técnica de impedância elétrica e três usam ambas as técnicas. Já para a execução da contagem de reticulócitos todos os laboratórios usam a técnica manual com o reagente azul de cresil brilhante. Todos os laboratórios realizam a contagem relativa e absoluta dos reticulócitos.

DISCUSSÃO

Neste estudo foi demonstrado que o percentual de contagem de reticulócitos em relação ao número de hemogramas

Tabela 1. Número de hemogramas e contagens de reticulócitos nos últimos 12 meses (julho de 2016 a julho de 2017) por laboratório

Laboratório	Instituição	Porte	Atendimento	Nº de hemogramas	Nº de Contagem de reticulócitos	Percentual de contagem de reticulócitos em relação ao hemograma (%)
1	Privada	Grande	Ambulatorial	24.573	690	2,8
2	Pública	Médio	Ambulatorial/ Hospitalar	41.760	459	1,1
3	Privada	Médio	Ambulatorial/ Hospitalar	3.182	33	1,0
4	Privada	Médio	Ambulatorial/ Hospitalar	18.121	33	0,2
5	Privada	Pequeno	Ambulatorial	10.858	811	7,5
6	Privada	Pequeno	Ambulatorial	4.112	53	1,3
7	Privada	Médio	Ambulatorial	7.063	122	1,7
8	Pública	Grande	Ambulatorial	59.137	472	0,8
9	Privada	Médio	Ambulatorial/ Hospitalar	21.136	187	0,9
10	Privada	Médio	Ambulatorial/ Hospitalar	35.176	500	1,4
11	Privada	Grande	Ambulatorial	51.548	888	1,7
Total				276.666	4.248	1,5

**Figura 1.** Número de hemogramas e contagem de reticulócitos realizados nos laboratórios.**Figura 2.** Percentual de contagem de reticulócitos em relação ao hemograma a nível de atendimento ambulatorial (1,9%) ou ambulatorial e hospitalar (2,5%), em instituições públicas (0,9%), privadas (1,9%), de pequeno (5,8%), médio (1,0%) e grande porte (1,5%).

realizado nesse mesmo período foi de 1,5%. Esse percentual baixo foi encontrado tanto em laboratórios que realizam atendimento ambulatorial (1,9%) ou ambulatorial e hospitalar (2,5%), em instituições públicas (0,9%) ou privadas (1,9%), de pequeno (5,8%), médio (1,0%) ou grande porte (1,5%).

Mesmo sabendo que o hemograma é um dos exames mais realizados mundialmente e não é exclusivo para o diagnóstico de anemia, o número de hemogramas executado é muito superior à contagem de reticulócitos. Considerando que a contagem de reticulócitos é um dos exames que complementa o hemograma no diagnóstico diferencial das anemias, supõe-se que o mesmo pode não estar sendo solicitado pelos médicos juntamente com o segundo quando a suspeita clínica é uma síndrome anêmica.

Algumas anemias compartilham semelhança nos exames laboratoriais e nas manifestações clínicas, por isso, é extremamente importante que o diagnóstico seja realizado corretamente, pois é por meio dele que o tratamento adequado pode ser indicado. Um tratamento indevido, por um diagnóstico incorreto, pode levar a complicações severas, como, por exemplo, a indicação errônea de suplemento de ferro, que pode causar uma sobrecarga do mesmo, acarretando toxicidade, acúmulo no fígado, coração, glândulas endócrinas e até mesmo a morte.¹⁴

Buttarelo⁸ elaborou um algoritmo com os exames necessários para o diagnóstico diferencial das anemias, no qual mostra o quanto é importante a contagem de reticulócitos na triagem para o diagnóstico correto da anemia. Neste algoritmo, a partir do hemograma as anemias são classificadas como microcíticas, normocíticas e macrocíticas, e a

contagem de reticulócitos foi o segundo parâmetro utilizado para direcionar o diagnóstico.

Quando a anemia é considerada microcítica, a contagem de reticulócitos pode estar normal, diminuída ou aumentada, o próximo passo é avaliar a concentração de hemoglobina nos reticulócitos (Ret.-He). Na anemia normocítica, quando a contagem de reticulócitos está normal ou diminuída é indicativo de anemia de doença crônica, infecções agudas, anemia aplástica, distúrbio primário da medula óssea e anemia da doença renal e quando está aumentado é sugestivo de hemólise ou perda de sangue. Na anemia macrocítica, a contagem de reticulócitos pode estar normal, diminuída ou aumentada e é necessário avaliar outros parâmetros, como por exemplo a fração reticulocitária imatura.⁸

Apesar da importância da contagem de reticulócitos no diagnóstico diferencial da anemia e outras doenças hematológicas, um estudo transversal realizado em hospitais de Addis Abeba, na Etiópia, de novembro a dezembro de 2010, mostrou que a frequência do uso deste exame pelos médicos é baixa.

Neste estudo foi avaliado, por meio de questionário, a frequência do uso do hemograma e de alguns parâmetros reticulocitários, como, porcentagens, contagem absoluta e índice de produção de reticulócitos, por 408 clínicos de 34 hospitais públicos e privados. O questionário apresentava cinco opções de respostas (sempre, frequentemente, às vezes, raramente ou nunca). Os resultados mostraram que os parâmetros reticulocitários foram solicitados raramente ou nunca pela maioria dos clínicos. Dos clínicos que fazem uso do parâmetro em questão, 52% preferiram avaliar os resultados em porcentagens, enquanto 41% preferiram números absolutos.¹¹

Alguns fatores que poderiam influenciar nessa baixa solicitação da contagem de reticulócitos seriam: (1) a coleta do material biológico para realização do exame. No entanto, ambos os exames requerem o mesmo preparo do paciente, utilizam sangue total para realização do teste e podem ser coletados com o mesmo tubo contendo o anticoagulante ácido etilendiamino tetra-acético (EDTA);¹⁵ (2) o custo dos exames para o paciente, sendo que o hemograma e a contagem de reticulócitos são em média R\$ 26,00 e R\$ 12,50 respectivamente, destacando que a contagem de reticulócitos não é um exame com um alto custo e não agregaria tanto ao valor total dos exames; (3) a falta de conhecimento pode em parte, gerar dificuldades na interpretação do resultado; (4) protocolos dos laboratórios que requerem pedidos separados para realização do exame; e, por fim, (5) a baixa reprodutibilidade do método utilizado na contagem de reticulócitos.

Estudos demonstraram que, embora os médicos geralmente solicitem testes laboratoriais, eles costumam usá-los para propósitos errados e ignorar ou mal interpretar os resultados.^{16,17} Essa utilização e interpretação impróprias têm implicações para a qualidade do atendimento ao paciente, podem levar ao aumento nos custos com os cuidados, bem como aumentar a mortalidade e morbidade.¹⁸

Em relação ao método utilizado para contagem de reticulócitos, observou-se no presente estudo que todos os laboratórios executam a técnica manual, utilizando o azul de cresil brilhante como corante. Como é uma técnica considerada simples e a demanda da contagem de reticulócitos é baixa, isso poderia justificar o uso da técnica manual e a não adesão ao método automatizado.

O método de contagem de reticulócitos efetuado nos laboratórios de análises clínicas são divididos em manuais e automatizados, sendo que o método manual é considerado um método padrão desde 1940, de baixo custo e simples execução. Por outro lado, os métodos automatizados demonstraram resultados mais satisfatórios, com maior exatidão e reprodutibilidade, levando a resultados mais confiáveis.¹⁹

A análise automatizada por citometria de fluxo, além de permitir a contagem de reticulócitos, possibilita também avaliar outros índices ligados a esse precursor eritrocitário, tais como a fração de reticulócitos imaturos (IRF), conteúdo de hemoglobina dos reticulócitos (Ret-He), volume corpuscular médio reticulocitário (MCVr) e hemoglobina corpuscular média reticulocitária (CHCMr).^{9,10,20,21}

Segundo Viana et al.,¹⁹ a técnica manual apresenta algumas limitações, tais como baixa reprodutibilidade, falta de exatidão e maior tempo empregado na rotina. Estudos mostraram que o método manual de contagem de reticulócitos pode variar de 9,7 a 27,5% em amostras com valores elevados de reticulócitos e 47,3% em amostras com valores normais.²²⁻²⁴ Os erros pré-analíticos podem aumentar a fração reticulocitária para 41%.²⁵ Em relação à forma de armazenamento das amostras, sendo mantidas a 4°C a porcentagem relativa de reticulócitos chega a diminuir cerca de 80% em comparação aos valores iniciais.²⁶

Preloznik-Zupan et al.²³ realizaram um estudo no qual compararam os coeficientes de variação do método manual e por citometria de fluxo da contagem de reticulócitos, sendo observados coeficientes de variação de até 49% e de até 8,4%, respectivamente.

Dessa forma, supõe-se que se a contagem de reticulócitos fosse solicitada de acordo com a importância clínica do mesmo, a demanda seria maior, com isso, os laboratórios poderiam adotar o método automatizado, excluindo as falhas provocadas pelo método manual, aumentando a precisão dos resultados. Ao mesmo tempo, a baixa confiabilidade nos resultados da contagem de reticulócitos poderia justificar a solicitação reduzida desse exame pelos clínicos.

Em um estudo realizado por Brugnara,²¹ foi mencionado que em alguns laboratórios de análises clínicas a contagem de reticulócitos manual tem sido substituída pela contagem automatizada, fato que não foi observado nesse estudo, pois todos os laboratórios do município ainda usam a técnica manual.

Em resumo, foi possível concluir com este estudo que o percentual de contagem de reticulócitos em relação aos hemogramas realizados em laboratórios do município de Divinópolis/MG é baixo, mesmo sendo o primeiro exame complementar para o diagnóstico da anemia. A baixa solicitação da contagem de reticulócitos pode estar relacionada com a desvalorização do mesmo no meio clínico ou pela falta de acurácia e pobre reprodutibilidade dos resultados encontrados.

Portanto, seria interessante fazer uma reavaliação do uso dos parâmetros hematológicos entre a classe médica com participação em cursos sobre interpretação de exames laboratoriais para os clínicos, bem como a implementação de programas de controle de qualidade externo, de conscientização dos laboratórios a respeito das limitações da técnica e da importância de se manter a educação continuada e de se padronizarem as metodologias empregadas na contagem de reticulócitos pelos laboratórios clínicos.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO)/ Centers for Disease Control and Prevention; Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M, eds. *Worldwide Prevalence of Anaemia 1993-2005: WHO Global Database on Anaemia*; Geneva: WHO; 2008.
- Picon PD, Gadelha MIP, Alexandre RF, eds. *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Anemia por deficiência de ferro*. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- Cascio MJ, Deloughery TG. Anemia: Evaluation and Diagnostic Tests. *Med Clin North Am*. 2017;101(2):263-84.
- Cançado RD. Anemia: winning elbow room in the field of hematology and hemotherapy. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(4):251-3.
- Organização Mundial de Saúde (OMS). *O uso clínico do sangue na Medicina Obstetrícia, Pediatria e Neonatologia, Cirurgia e Anestesia, Traumas e Queimaduras*. Geneva: OMS; 2003.
- Borges RB, Weffort VRS. Anemia no Brasil – Revisão. *Rev Méd Minas Gerais*. 2011;21(3 Supl 1):S1-144.
- Hoffmann JJ, Urrechaga E, Aguirre U. Discriminant indices for distinguishing thalassemia and iron deficiency in patients with microcytic anemia: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(12):1883-94.
- Buttarelo M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? *Int J Lab Hematol*. 2016;38(Suppl 1):123-32.
- Menezes AEB. *Características morfológicas do sangue na anemia ferropriva e validação de índices hemantimétricos em crianças de 6 a 23 meses – IMIP /2001 [Dissertação de mestrado]*. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2005.
- João AR, Pinto S, Costa E. Subpopulações dos reticulócitos e fração de reticulócitos imaturos como indicadores de aumento da eritropoese em doentes com anemia por deficiência de ferro. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2008;30(3):188-92.
- Birhaneslassie M, Birhanu A, Gebremedhin A, Tsegaye A. How useful are complete blood count and reticulocyte reports to clinicians in Addis Ababa hospitals, Ethiopia? *BMC Hematol*. 2013;13(1):11.
- Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [acesso 2017 Ago 3]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/v4/brasil/mg/divinopolis/panorama>
- Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS: Departamento de Informática do SUS. Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde. [acesso 2016 Jun 20]. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/cadastros-nacionais/cnes>
- Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Tallassaemia. *Lancet*. 2018;391(10116):155-67.
- Hernes Pardini: Medicina Saúde e Bem-estar. [acesso 2017 Jun 27]. Disponível em: <http://www.hermespardini.com.br/helpexames/helpexames.do?acao=inicio&cperfil=C>
- Jackson BR. Managing laboratory test use: principles and tools. *Clin Lab Med*. 2007;27(4):733-48.
- van Walraven C, Goel V, Chan B. Effect of population-based interventions on laboratory utilization: a time-series analysis. *JAMA*. 1998;280(23):2028-33.
- Altshuler CH. Data utilization, not data acquisition, is the main problem. *Clin Chem*. 1994;40(8):1616-20.
- Viana KA, Martins Filho OA, Dusse LMS, Avelar RS, Avelar DMV, Carvalho B, et al. Reticulocyte count: comparison among methods. *J Bras Patol Med Lab*. 2014;50(5):339-45.
- Wollmann M, Gerzson BMC, Schwert V, Figuera RW, Ritzel GO. Reticulocyte maturity indices in iron deficiency anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014;36(1):25-8.
- Brugnara C. Reticulocyte cellular indices: a new approach in the diagnosis of anemias and monitoring of erythropoietic function. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2000;37(2):93-130.
- Tabata H, Savada S, Hakura A, Hori Y, Uchida K, Sagami F. Reticulocyte count in laboratory animals using a manual and a flow cytometric procedure (Sysmex R-2000). *Comparative Hematol Intern*. 1999;1:100-3.
- Preloznik-Zupan I, Cernelc P, Zontar D. Reticulocyte analysis using light microscopy and two different flow cytometric procedures. *Pflugers Arch*. 2000;440(5 Suppl):R185-7.
- Rilley RS, Bem-Ezra JM, Tidwell A, Romagnoli G. Reticulocyte analysis by flow cytometry and other techniques. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2002;16(2):373-420.
- Kouri T, Siloaho M, Pohjavaara S, Koskinen P, Malminiemi O, Pohja-Nylander P, et al. Pre-analytical factors and measurement uncertainty. *Scand J Clin Lab Invest*. 2005;65(6):463-75.
- Tsuda I, Tatsumi N. Reticulocytes in human preserved blood as control material for automated reticulocyte counters. *Am J Clin Pathol*. 1990;93(1):109-10.