



HEMOGLOBINA RETICULOCITÁRIA NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA ANEMIA FERROPRIVA EM ADULTOS

VINICIUS GOMES DA SILVA

RESUMO

A anemia ferropriva é uma condição global significativa caracterizada pela baixa quantidade de hemoglobina devido à deficiência de ferro, afetando principalmente crianças e mulheres grávidas. Apesar de diversos métodos diagnósticos existentes, como a avaliação da ferritina sérica, essas abordagens enfrentam limitações em contextos inflamatórios e infecciosos. Este estudo visa investigar a eficácia do Conteúdo de Hemoglobina de Reticulócitos (CHr) no diagnóstico precoce da anemia ferropriva em adultos e comparar sua confiabilidade com a ferritina sérica. Realizou-se uma revisão sistemática da literatura científica, incluindo estudos publicados entre 2014 e 2024, disponíveis em português e inglês, utilizando bases de dados como Google Acadêmico, Sociedade Brasileira de Pediatria, World Health Organization (WHO), *Europe PMC*, *SciELO*, *Science Direct*, *Mayo Clinic Proceedings* e *PubMed*. Foram considerados critérios rigorosos de inclusão e exclusão para garantir a relevância e qualidade dos artigos selecionados. Os resultados indicam que o CHr é um marcador valioso, oferecendo alta sensibilidade e especificidade, especialmente em situações onde a ferritina sérica pode ser alterada por processos inflamatórios. Estudos mostram que o CHr reflete diretamente a quantidade de ferro disponível na medula óssea, enquanto a ferritina pode mascarar deficiências reais de ferro devido à sua natureza como proteína de fase aguda. No entanto, a falta de um ponto de corte padronizado para o CHr limita sua aplicação clínica universal. Conclui-se que o CHr pode ser uma ferramenta complementar eficaz para a detecção precoce da anemia ferropriva, mas é necessário mais pesquisa para estabelecer valores de referência e melhorar sua implementação clínica.

Palavras-chave: Reticulócitos; Biomarcadores; Ferritina; Deficiência de ferro; Diagnóstico laboratorial.

1 INTRODUÇÃO

A anemia é uma condição patológica caracterizada pela redução dos eritrócitos no sangue periférico, resultando em menor disponibilidade de hemoglobina e comprometimento do transporte de oxigênio. Considerada um problema global de saúde pública, a anemia pode afetar qualquer fase da vida, sendo mais prevalente na infância e entre mulheres grávidas. Estima-se que 1,6 bilhão de pessoas sofram de anemia, com mais de 800 milhões de casos em mulheres ou crianças (Newhall; Oliver; Lugthart, 2020; WHO, 2020).

Entre as causas de anemia, a deficiência de ferro (Fe) é a mais comum, responsável por aproximadamente metade dos casos mundiais (WHO, 2020). Esse tipo de anemia evolui em três fases: esgotamento dos estoques de ferro (redução da ferritina sérica), eritropoiese deficiente de ferro (aumento da capacidade de ligação do ferro e diminuição do ferro sérico) e anemia ferropriva (AF), quando o ferro é insuficiente para a síntese de hemoglobina (Jimenez; Kulnigg-Dabsch; Gasche, 2015).

Dada a importância do ferro na síntese de hemoglobina, é essencial que o diagnóstico da AF seja realizado precocemente, uma vez que os sinais clínicos se tornam evidentes apenas em estágios mais avançados. Quanto mais cedo o diagnóstico for feito em relação ao estágio da

deficiência de ferro, mais favorável será a resposta ao tratamento, resultando em uma melhora significativa do estado clínico e laboratorial do paciente (Fisberg; Lyra; Weffort, 2018).

Os procedimentos de rastreamento e diagnóstico da AF utilizam uma combinação de indicadores laboratoriais, incluindo análises de sangue de rotina, contagem de reticulócitos e avaliações dos marcadores do metabolismo do ferro. No entanto, os parâmetros tradicionais relacionados ao metabolismo do ferro nem sempre apresentam especificidade suficiente para a AF, especialmente em pacientes com condições médicas complexas, como câncer, doenças inflamatórias intestinais (DII) ou outras doenças crônicas (Liberti et al., 2017; Peerschke; Pessin; Maslak, 2014; Syed et al., 2017; Aslam et al., 2021; Levy; Schapkaitz, 2018).

Essas limitações justificam a busca por novos marcadores com maior precisão na detecção precoce da AF. Nesse contexto, o Conteúdo de Hemoglobina de Reticulócito (CHr) emerge como um biomarcador promissor, oferecendo alta sensibilidade, especificidade e viabilidade econômica, capaz de preencher lacunas diagnósticas importantes.

Diante desse cenário, conclui-se que o principal objetivo desta pesquisa ao analisar através de literaturas e estudos mais recente, como o biomarcador CHr pode auxiliar no diagnóstico precoce da anemia ferropriva. A necessidade de aprimorar os métodos diagnósticos motiva esta pesquisa, visando minimizar atrasos no tratamento e suas complicações.

2 MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia deste trabalho consistiu em uma revisão sistemática da literatura científica para investigar o papel da hemoglobina reticulocitária (CHr) no diagnóstico precoce da anemia ferropriva em adultos. A revisão abrangeu estudos publicados nos últimos dez anos, garantindo que as informações fossem atuais e relevantes. Para assegurar a excelência na seleção dos estudos, foram estabelecidos critérios rigorosos de inclusão e exclusão. Incluíram-se apenas os trabalhos que abordassem diretamente o CHr em relação à anemia ferropriva e comparações com a ferritina sérica, publicados entre 2014 e 2024 e disponíveis em texto completo, tanto em português quanto em inglês. Foram excluídos os estudos que não estavam diretamente relacionados ao tema ou que apresentavam baixa qualidade metodológica.

Para a seleção dos estudos, foram utilizadas as bases de dados Google Acadêmico, Sociedade Brasileira de Pediatria, World Health Organization (WHO), *Europe PMC*, *SciELO*, *Science Direct*, *Mayo Clinic Proceedings* e *PubMed*, reconhecidas por sua abrangência e rigor científico. Essas bases permitiram uma seleção criteriosa dos artigos mais relevantes e confiáveis para a investigação, assegurando a qualidade e a pertinência das informações obtidas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

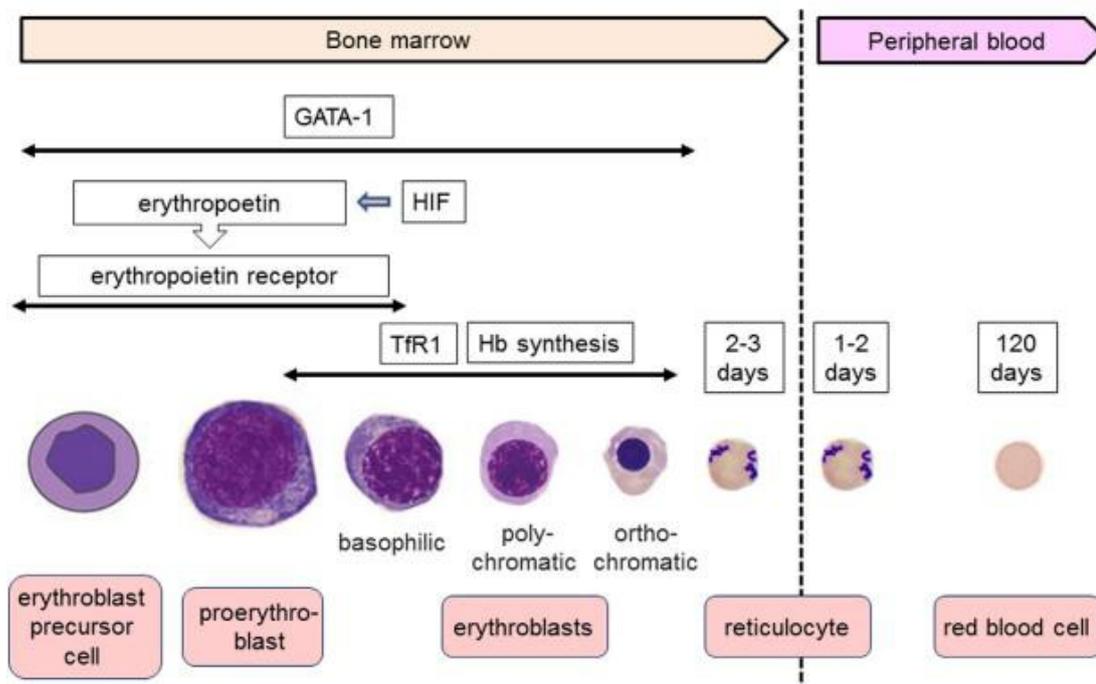
3.3.1 FORMAÇÃO DE HEMOGLOBINA NOS RETICULÓCITOS

A quantidade de hemoglobina presente nos reticulócitos reflete diretamente a disponibilidade de ferro para a eritropoiese e a eficiência da produção de hemoglobina. A deficiência de ferro pode levar a uma produção inadequada de hemoglobina, resultando em glóbulos vermelhos menos eficientes e possivelmente microcíticos e hipocrômicos (Powers; Buchanan, 2014). O CHr é particularmente útil porque mede a concentração de hemoglobina nos reticulócitos e fornece uma visão direta da disponibilidade de ferro e da eficácia da produção de hemoglobina. Com isso, permite uma avaliação precoce e precisa da anemia ferropriva (Ogawa; Tsuchiya; Maeda, 2020).

Durante a hematopoiese, a síntese de hemoglobina começa no estágio de proeritroblasto e ocorre principalmente nos eritroblastos, onde o ferro é transportado para dentro das células ligando-se ao receptor de transferrina (TfR) na membrana celular. Esse ferro é então utilizado para a síntese de hemoglobina. À medida que os eritroblastos se diferenciam em basofílicos e policromáticos, a produção de hemoglobina acelera. Com a continuação da diferenciação, os

eritroblastos tornam-se ortocromáticos, acumulando a quantidade necessária de hemoglobina antes da enucleação, momento em que se formam os reticulócitos, conforme mostra na figura 1 (Ogawa; Tsuchiya; Maeda, 2020).

Figura 1- Hematopoiese no Sistema Eritroide.



Fonte: (Ogawa, 2020).

3.3.2 EFICÁCIA DO BIOMARCADOR CHR NA DETECÇÃO PRECOCE DA ANEMIA FERROPRIVA

O diagnóstico da anemia ferropriva (AF) frequentemente envolve a análise de vários parâmetros laboratoriais para determinar a causa subjacente da deficiência de ferro. Testes comuns incluem a dosagem de ferritina, o Volume Corpuscular Médio (VCM) e a Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM). A ferritina é um marcador da reserva de ferro no organismo e é frequentemente usada para identificar a deficiência de ferro. No entanto, a ferritina pode estar elevada em condições inflamatórias ou infecciosas, o que pode levar a diagnósticos incorretos. O VCM e a CHCM ajudam a avaliar o tamanho e a concentração de hemoglobina dentro dos glóbulos vermelhos, respectivamente, mas esses parâmetros podem ser afetados por diversos fatores, como deficiências nutricionais ou condições hematológicas coexistentes. Esses testes fornecem informações valiosas, mas suas limitações incluem baixa sensibilidade para detectar a deficiência de ferro em estágios iniciais e a influência de outras condições de saúde, o que pode dificultar a identificação precisa da anemia ferropriva e suas causas subjacentes (Davidkova et al., 2016; Schapkaitz; Buldeo; Mahlangu, 2015).

O CHr, ao medir a concentração de hemoglobina nos reticulócitos, oferece uma abordagem complementar valiosa ao refletir diretamente a disponibilidade de ferro e a produção de glóbulos vermelhos recentes. O CHr é um marcador que avalia a quantidade de hemoglobina presente nos reticulócitos, que são glóbulos vermelhos imaturos. Este parâmetro fornece uma visão mais direta da produção e da qualidade dos glóbulos vermelhos recém-formados, indicando a disponibilidade de ferro para a eritropoiese nos últimos dias. Em comparação com os testes tradicionais, o CHr permite uma detecção mais precoce da anemia ferropriva, já que reflete mudanças no status do ferro antes que sejam evidentes nos níveis de hemoglobina. Isso representa uma vantagem significativa, pois possibilita a identificação precoce da deficiência

de ferro e o início de tratamento mais rápido e eficaz (Peerschke et al., 2014; Camaschella et al., 2016).

Estudos demonstram que o CHr pode identificar a deficiência de ferro de forma antecipada, quando os níveis de hemoglobina ainda não apresentam alterações clinicamente significativas. A capacidade do CHr de detectar a anemia ferropriva precocemente é baseada na sua sensibilidade para mudanças na disponibilidade de ferro, antes que os níveis de hemoglobina sejam afetados de forma significativa. Isso é crucial para a gestão de pacientes em risco ou com sintomas iniciais de anemia, pois permite intervenções antes que a condição se agrave. Estudos comparativos mostraram que o CHr pode identificar deficiências de ferro quando outros testes ainda não detectam alterações significativas, oferecendo uma vantagem considerável na prática clínica (Dinh; Beaupha; Tran, 2020).

Além disso, o CHr é útil para avaliar a resposta à terapia com ferro em um curto período de tempo. Uma das principais vantagens do CHr é sua capacidade de refletir a eficácia da terapia com ferro em dias, não semanas. O parâmetro mede a hemoglobinizacão dos reticulócitos, fornecendo informações sobre a qualidade dos glóbulos vermelhos recém-formados. Se a resposta ao tratamento estiver adequada, o CHr deve aumentar, indicando que o ferro está sendo efetivamente utilizado para a produção de glóbulos vermelhos. Essa capacidade de monitorar a resposta terapêutica rapidamente permite ajustes oportunos no tratamento, prevenindo a sobrecarga de ferro e otimizando a eficácia da intervenção (SYSMEX, 2021; Hoenemann et al., 2021; Kiliç et al., 2022).

Portanto, o CHr oferece uma ferramenta adicional importante para o diagnóstico da anemia ferropriva, fornecendo uma avaliação contínua e detalhada da disponibilidade de ferro e da resposta ao tratamento. Sua capacidade de detectar a deficiência de ferro em estágios iniciais e avaliar a eficácia do tratamento de forma rápida e precisa representa um avanço significativo na prática clínica. O CHr não apenas complementa os testes tradicionais, mas também fornece uma visão mais detalhada do status do ferro e da eritropoiese, o que pode melhorar significativamente o diagnóstico e o gerenciamento da anemia ferropriva. Esta abordagem mais abrangente permite uma detecção mais precoce e um tratamento mais eficaz, contribuindo para melhores resultados clínicos e uma gestão mais eficiente da condição (Davidkova et al., 2016; Lorenz et al., 2015; Parodi et al., 2016).

3.3.3 COMPARAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE FERRITINA E CHR EM PROCESSOS INFLAMATÓRIOS: DETERMINAÇÃO DO MARCADOR MAIS CONFIÁVEL PARA O PROGNÓSTICO DA ANEMIA FERROPRIVA

A comparação entre a ferritina sérica e o CHr destaca diferenças importantes na eficácia desses biomarcadores para a avaliação do status de ferro e diagnóstico da anemia ferropriva. A ferritina sérica é amplamente utilizada para avaliar os estoques de ferro no organismo. Ela reflete a quantidade total de ferro armazenado no corpo e é um indicador valioso para identificar a deficiência de ferro quando seus níveis estão baixos (Newhall; Oliver; Lugthart, 2020). No entanto, a interpretação dos níveis de ferritina pode ser comprometida por condições inflamatórias e infecciosas, que frequentemente levam a uma elevação dos níveis de ferritina, mesmo na presença de deficiência de ferro. Esse fenômeno é conhecido como ferritina inflamatória e pode resultar em diagnósticos incorretos ou atrasados da anemia ferropriva (WHO, 2020).

Por outro lado, o CHr, que mede a concentração de hemoglobina nos reticulócitos, apresenta vantagens significativas em relação à ferritina. Uma das principais vantagens do CHr é sua estabilidade ao longo do tempo e sua independência em relação ao avanço da idade e aos fatores fisiológicos que influenciam outros biomarcadores. Isso significa que o CHr fornece uma medida mais consistente e confiável da disponibilidade de ferro e da produção de glóbulos vermelhos, sem as variações que podem afetar a ferritina (Peerschke et al., 2014; Camaschella

et al., 2016).

Além disso, o CHr oferece uma visão mais direta e específica da função eritropoiética. Ele reflete a qualidade dos glóbulos vermelhos recém-formados e a quantidade de ferro disponível para a sua produção nos últimos 3 a 4 dias. Isso é crucial, pois níveis baixos de CHr indicam uma deficiência de ferro que está afetando a produção de glóbulos vermelhos e, portanto, pode ser um marcador precoce e preciso da anemia ferropriva (Davidkova et al., 2016; Hoenemann et al., 2021).

Portanto, enquanto a ferritina sérica fornece uma visão geral dos estoques de ferro, sua eficácia pode ser prejudicada por fatores externos e condições de saúde que não refletem diretamente a disponibilidade de ferro no momento presente. O CHr, ao fornecer uma medida mais direta e não afetada por esses fatores, se mostra um complemento valioso à ferritina na avaliação e monitoramento da anemia ferropriva. Juntos, esses biomarcadores podem oferecer uma visão mais abrangente e precisa do status de ferro e da função eritropoiética, melhorando a capacidade de diagnóstico e a gestão da anemia ferropriva.

3.3.4 DESAFIOS E LIMITAÇÕES NA APLICAÇÃO DO CHR

Apesar das vantagens, a aplicação do CHr enfrenta desafios significativos. Um dos principais problemas é a ausência de um ponto de corte universalmente aceito, o que dificulta a padronização e a interpretação dos resultados em diferentes contextos clínicos (Gelaw; Wold; Melku, 2019). Sem um consenso claro sobre o ponto de corte ideal, a interpretação do CHr pode variar entre laboratórios e práticas clínicas, comprometendo sua eficácia como ferramenta diagnóstica (Alzu'bi et al., 2023). Além disso, existem condições que podem levar ao aumento da concentração de ferritina sérica, como doenças crônicas e inflamações, que podem complicar a interpretação dos resultados (Davidkova et al., 2016; Clénin et al., 2015). Esse desafio destaca a necessidade de mais pesquisas para estabelecer diretrizes consistentes e melhorar a aplicabilidade do CHr na prática clínica.

4 CONCLUSÃO

Nesta pesquisa, foi possível alcançar os objetivos propostos ao investigar o papel do biomarcador CHr (Conteúdo de Hemoglobina de Reticulócitos) no diagnóstico precoce da anemia ferropriva em adultos. O estudo demonstrou que o CHr é um marcador eficaz, sensível e específico para detectar a deficiência de ferro em estágios iniciais, complementando os exames laboratoriais tradicionais, como a ferritina sérica. Além disso, foi constatado que o CHr possui vantagens significativas em relação à ferritina em contextos inflamatórios, nos quais os níveis de ferritina podem ser influenciados por condições externas. Dessa forma, o CHr se apresentou como um marcador mais confiável em diversos cenários, auxiliando na identificação precoce da anemia ferropriva e permitindo intervenções terapêuticas mais rápidas e eficazes.

Os resultados deste trabalho confirmam a importância do CHr como uma ferramenta complementar no diagnóstico da anemia ferropriva, sobretudo em pacientes com condições inflamatórias. No entanto, os desafios relacionados à padronização de pontos de corte para o CHr ainda precisam ser superados, o que ressalta a necessidade de mais estudos para otimizar sua aplicação clínica. Diante dos achados, conclui-se que o CHr deve ser incorporado à prática clínica como um marcador robusto, contribuindo para diagnósticos mais precisos e tratamentos mais adequados para a anemia ferropriva.

REFERÊNCIAS

Alzu'bi, M., Bawa'neh, H., Alshorman, A., Alrawabdeh, J., Odeh, N., Hamadneh, Y., AlAdwan, M., Odeh, M., & Awidi, A. (2023). **Defining an optimal cut-off point for reticulocyte hemoglobin as a marker for iron deficiency anemia: An ROC analysis.** *PloS*

one, 18(7), e0288505. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0288505>.

Aslam, W., Habib, M., Aziz, S., & Habib, M. (2021). **Reticulocyte Hemoglobin Equivalent: Diagnostic Performance in Assessment of Iron Deficiency in Patients with Hypothyroidism**. *Anemia*, 2021, 9071057. <https://doi.org/10.1155/2021/9071057>.

Camaschella, C. et al. **The mutual control of iron and erythropoiesis**. *International journal of laboratory hematology* vol. 38 Suppl 1 (2016): 20-6. doi:10.1111/ijlh.12505.

Clénin, G. et al. **Iron deficiency in sports - definition, influence on performance and therapy**. *Swiss medical weekly* vol. 145 w14196. 29 Oct. 2015, doi:10.4414/smw.2015.14196.

Davidkova, S. et al. **Comparison of reticulocyte hemoglobin equivalent with traditional markers of iron and erythropoiesis in pediatric dialysis**. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* vol. 31,5 (2016): 819-26. doi:10.1007/s00467-015-3284-2.

Dinh, N. H., Cheanh Beaupha, S. M., & Tran, L. T. A. (2020). **The validity of reticulocyte hemoglobin content and percentage of hypochromic red blood cells for screening iron-deficiency anemia among patients with end-stage renal disease: a retrospective analysis**. *BMC nephrology*, 21(1), 142. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01796-8>.

FISBERG, M., LYRA, I., & WEFFORT, V. Consenso sobre anemia ferropriva: Mais que uma doença, uma urgência médica. **Sociedade Brasileira de Pediatria**. Pp 1-13, 2 jul. 2018. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/21019fDiretrizes_Consenso_sobre_anemia_ferropriva-ok.pdf.

Gelaw, Y., Woldu, B., & Melku, M. (2019). **The Role of Reticulocyte Hemoglobin Content for Diagnosis of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia, and Monitoring of Iron Therapy: a Literature Review**. *Clinical laboratory*, 65(12), 10.7754/Clin.Lab.2019.190315. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2019.190315>.

Jimenez, K., Kulnigg-Dabsch, S., & Gasche, C. (2015). **Management of Iron Deficiency Anemia**. *Gastroenterology & hepatology*, 11(4), 241–250.

Kılıç, M. et al. **The effect of reticulocyte hemoglobin content on the diagnosis of iron deficiency anemia: A meta-analysis study**. *Journal of medical biochemistry* vol. 41,1 (2022): 1-13. doi:10.5937/jomb0-31435.

Levy, S., & Schapkaitz, E. (2018). **The clinical utility of new reticulocyte and erythrocyte parameters on the Sysmex XN 9000 for iron deficiency in pregnant patients**. *International journal of laboratory hematology*, 40(6), 683–690. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12904>.

Liberti, M. E., Garofalo, C., Sagliocca, A., Borrelli, S., Conte, G., De Nicola, L., & Minutolo, R. (2017). **Deficit marziale nella Malattia Renale Cronica non dialitica: dalla diagnosi al trattamento [Iron deficiency in ND-CKD: from diagnosis to treatment]**. *Giornale italiano di nefrologia: organo ufficiale della Società italiana di nefrologia*, 34(5), 50–61.

Lorenz, L. et al. **Reticulocyte haemoglobin content as a marker of iron deficiency**.

Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition vol. 100,3 (2015): F198-202.
doi:10.1136/archdischild-2014-306076.

Newhall, D. A., Oliver, R., & Lugthart, S. (2020). **Anaemia: A disease or symptom**. The Netherlands journal of medicine, 78(3), 104–110.

Ogawa, C., Tsuchiya, K., & Maeda, K. (2020). **Reticulocyte hemoglobin content**. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 504, 138–145.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.01.032>.

Parodi, E. et al. **Absolute Reticulocyte Count and Reticulocyte Hemoglobin Content as Predictors of Early Response to Exclusive Oral Iron in Children with Iron Deficiency Anemia**. Anemia vol. 2016 (2016): 7345835. doi:10.1155/2016/7345835.

Peerschke, E. I., Pessin, M. S., & Maslak, P. (2014). **Using the hemoglobin content of reticulocytes (RET-He) to evaluate anemia in patients with cancer**. American journal of clinical pathology, 142(4), 506–512. <https://doi.org/10.1309/AJCPCVZ5B0BOYJGN>.

Powers, J. M., & Buchanan, G. R. (2014). **Diagnosis and management of iron deficiency anemia**. Hematology/oncology clinics of North America, 28(4), 729–vii.
<https://doi.org/10.1016/j.hoc.2014.04.007>.

Schapkaitz, E., Buldeo, S., & Mahlangu, J. N. (2015). **Diagnosis of iron deficiency anaemia in hospital patients: Use of the reticulocyte haemoglobin content to differentiate iron deficiency anaemia from anaemia of chronic disease**. South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde, 106(1), 53–54.
<https://doi.org/10.7196/SAMJ.2016.v106i1.9934>.

Syed, S., Kugathasan, S., Kumar, A., Prince, J., Schoen, B. T., McCracken, C., Ziegler, T. R., & Suchdev, P. S. (2017). **Use of Reticulocyte Hemoglobin Content in the Assessment of Iron Deficiency in Children With Inflammatory Bowel Disease**. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 64(5), 713–720.
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001335>.

World Health Organization. **WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations**. Geneva: World Health Organization; 2020.
Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.