



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA



TATIANE ELOARA DA PAIXÃO AVELAR

**PREVALÊNCIA DE ANEMIA FERROPRIVA E TALASSEMIA MENOR,
OBTIDAS POR ÍNDICES DISCRIMINATIVOS, EM PACIENTES
ATENDIDOS PELO SUS EM OURO PRETO-MG**

OURO PRETO
2019



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA



TATIANE ELOARA DA PAIXÃO AVELAR

**PREVALÊNCIA DE ANEMIA FERROPRIVA E TALASSEMIA MENOR,
OBTIDAS POR ÍNDICES DISCRIMINATIVOS, EM PACIENTES
ATENDIDOS PELO SUS EM OURO PRETO-MG**

Trabalho apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II na Escola de Farmácia como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia pela Universidade Federal de Ouro Preto.

Orientador: Wendel Coura Vital

OURO PRETO
2019

A948p

Avelar, Tatiane Eloara da Paixão.

Prevalência de anemia ferropriva e talassemia menor, obtidas por índices discriminativos, em pacientes atendidos pelo SUS em Ouro Preto-MG. [manuscrito] / Tatiane Eloara da Paixão Avelar. - 2019.

41f.: il.: color; grafs; tabs.

Orientador: Prof. Dr. Wendel Coura Vital.

Monografia (Graduação). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Departamento de Análises Clínicas.

I. Anemia ferropriva. 2. Talassemia. I. Vital, Wendel Coura. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU: 616.155.194

Catálogo: ficha.sisbin@ufop.edu.br



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP
Escola de Farmácia




ATA DA SESSÃO DE DEFESA DA 467ª MONOGRAFIA DO CURSO DE FARMÁCIA DA ESCOLA DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO. Aos 04 dias do mês de dezembro de dois mil e dezenove, quarta-feira, realizou-se, a partir das 13 horas e 30 minutos, no laboratório de parasitologia da Escola de Farmácia, no Campus Morro do Cruzeiro, a sessão de defesa de monografia do candidato ao grau de Farmacêutico Generalista, **Tatiane Eloara da Paixão Avelar**, matrícula **12.2.2146**, intitulada **“Prevalência de anemia ferropriva e talassemia menor, obtidas por índices discriminativos, em pacientes atendidos pelo SUS em Ouro Preto – MG”**. A banca examinadora foi constituída pela Profa. Dra. Carmem Aparecida de Paula, pela Profa. Dra. Januária Fonseca Matos e pelo orientador Prof. Dr. Wendel Coura Vital. De acordo com o regulamento do Curso, o orientador, presidente da banca, abriu a sessão, passando a palavra ao candidato, que fez a exposição do seu trabalho. Em seguida, foi realizada a arguição pelos examinadores na ordem registrada acima, com a respectiva defesa do candidato. Finda a arguição, a Banca Examinadora se reuniu, sem a presença do candidato e do público, tendo deliberado pela sua APROVADA, com a NOTA 8,5. Comunicou-se ao candidato que essa nota somente será liberada para a PROGRAD, após a entrega do exemplar definitivo de acordo com as normas estabelecidas pelo Sistema de Bibliotecas e Informação (Sisbin), com as devidas correções sugeridas pela banca e com o aval escrito do orientador. Nada mais havendo para constar, a presente ata foi lavrada e após a leitura pública seguirá assinada pelos membros da banca examinadora e pela presidente do colegiado. Ouro Preto, 04 de dezembro de 2019.


Prof. Dr. Wendel Coura Vital / orientador


Prof. Dra. Carmem Aparecida de Paula


Prof. Dra. Januária Fonseca Matos


Prof. Dra. Glenda Nicioli da Silva
Presidente do Colegiado de Farmácia

Dedico este trabalho aos meus pais, Cláudia e José Ermelindo pelo apoio incondicional e por não medirem esforços para que eu pudesse realizar o sonho de me tornar farmacêutica, e também ao meu orientador Wendel pela compreensão e ensinamentos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me permitido chegar até aqui. Foi um caminho longo e árduo, mas minha fé me manteve em pé.

Aos meus pais Cláudia e José Ermelindo que se sacrificaram, se dedicaram e abdicaram de tempo e sonhos para que eu tivesse a oportunidade de estudar e de ter uma boa formação profissional e pessoal. À vocês, minha eterna gratidão!

Ao Wendel que me orientou com muita paciência e da melhor forma possível, sempre me estimulando a dar o meu melhor. Obrigada por tudo!

Às minhas irmãs, Tailane e Taciane pelo companheirismo mesmo estando distantes.

Ao Lucas pelo incentivo e carinho de sempre.

A toda minha família pelo apoio e por entenderem minha ausência.

Aos amigos que tornaram essa jornada mais leve e mais feliz.

Aos professores e funcionários da EFAR e da UFOP que foram cruciais para que conseguisse realizar esse sonho.

Enfim, a todos aqueles que contribuíram nessa etapa e torcem pelo meu sucesso. Serei eternamente grata a cada um de vocês.

“A persistência é o caminho do êxito. ”

Charles Chaplin

RESUMO

A anemia mais prevalente no mundo é a anemia ferropriva e esta pode ser facilmente confundida com as talassemias menores, uma vez que ambas apresentam alterações morfológicas semelhantes nos eritrócitos. O diagnóstico confirmatório das talassemias menores é realizado por testes moleculares no caso da α -talassemia, e eletroforese de hemoglobina no caso da β -talassemia, e isso dificulta a realização em populações mais carentes. Para suprir com esta dificuldade na diferenciação entre a anemia ferropriva e talassemia menor foram criados alguns índices discriminativos que utilizam os parâmetros do hemograma para direcionar o diagnóstico. Neste sentido, o presente estudo verificou a prevalência da anemia ferropriva e talassemia menor na população atendida pelo SUS na cidade de Ouro Preto, Minas Gerais, através de diversos índices discriminativos. Foi realizado um estudo transversal utilizando um banco de dados com todos os pacientes que realizaram hemograma no Laboratório Piloto de Análises Clínicas nos anos de 2017 e 2018. Para determinar a prevalência da anemia ferropriva e talassemia menor foram testados os índices Green e King, Carvalho e Matos, Mentzer, Srivastava, Shine&Lal, Índice do RDW, Ehsani, Sirdah e Ricerca. Foi avaliada também a concordância entre os índices, além da sensibilidade, especificidade e acurácia no diagnóstico da anemia ferropriva. Foram analisados 11.194 hemogramas e a prevalência de anemia foi de 10% (IC 95% 9,5-10,6). Destes, 488 possuíam VCM <80fL e foram avaliados pelos índices discriminantes. Os índices Srivastava (4,1%), Ehsani e Sirdah (3,9%) foram os que mostraram maior prevalência de anemia ferropriva, já para a talassemia menor, os índices de Ricerca (3,6%), Shine&Lal (3,6%) e Green e King (2,0%) foram os com maiores prevalências. Para os índices, exceto no de Shine&Lal, as mulheres apresentaram maior prevalência de anemia ferropriva em relação aos homens. O índice de Shine&Lal foi o que apresentou melhor eficiência para o diagnóstico de anemia ferropriva, enquanto que o índice Carvalho e Matos foi o que apresentou menor eficiência. Em geral, os índices discriminativos não devem ser utilizados isoladamente para diagnóstico e diferenciação das anemias microcíticas, visto que suas eficiências são baixas, de acordo com a população avaliada.

Palavras chave: anemia ferropriva, talassemias, índices discriminativos, prevalência.

ABSTRACT

The most prevalent anemia in the world is iron deficiency anemia and can easily be mistaken for minor thalassemia, as both have similar morphological changes in erythrocytes. Confirmatory diagnosis of minor thalassemia is performed by molecular tests in the case of α -thalassemia, and hemoglobin electrophoresis in the case of β -thalassemia, and this makes it difficult to perform in poorer populations. To cope with this difficulty in differentiating between iron deficiency anemia and thalassemia minor, some discriminative indices were created that use blood count parameters to guide the diagnosis. In this sense, the present study verified the prevalence of iron deficiency anemia and thalassemia minor in the population served by the SUS in the city of Ouro Preto, Minas Gerais through various discriminative indices. A cross-sectional study was performed using a database of all patients who underwent a complete blood count at the Pilot Laboratory of Clinical Analysis from 2017 to 2018. To determine the prevalence of iron deficiency anemia and minor thalassemia, the Green and King, Carvalho and Matos, Mentzer, Srivastava, Shine & Lal, RDW Index, Ehsani, Sirdah and Ricerca. The agreement between the indices was also evaluated, as well as the sensitivity, specificity and accuracy in the diagnosis of iron deficiency anemia. 11,194 blood counts were analyzed and the prevalence of anemia was 10% (95% CI 9.5-10.6). Of these 488 had MCV <80fL and were evaluated by discriminant indices. The Srivastava (4.1%), Ehsani and Sirdah (3.9%) indices showed the highest prevalence of iron deficiency anemia, while for the lower thalassemia, the Ricerca (3,6%), Shine & Lal (3,6%) and Green e King (2,0%) were the most prevalent. All indices, except for Shine & Lal, women had a higher prevalence of iron deficiency anemia than men. The Shine & Lal index presented the best efficiency for the diagnosis of iron deficiency anemia, while the Carvalho and Matos index presented the lowest efficiency. In general, discriminative indices should not be used in isolation for diagnosis and differentiation of microcytic anemias, since their efficiencies are low, according to the population evaluated.

Keywords: iron deficiency anemia, thalassemia, discriminative indices, prevalence.

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1- O enterócito e as proteínas envolvidas na absorção do ferro.....	13
FIGURA 2- Localização dos genes que controlam a produção de globinas alfa no cromossomo 16	16
FIGURA 3- Localização dos genes que controlam a produção de globinas beta no cromossomo 11	17
FIGURA 4- Fluxograma da seleção amostral	23
FIGURA 5- Variação da prevalência de anemia ferropriva e talassemia menor entre o sexo feminino e masculino de acordo com os índices discriminativos	25

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1 -Índices discriminativos com suas respectivas fórmulas e valores de <i>cut-off</i>	22
TABELA 2 - Número de casos e prevalência de anemia ferropriva e talassemia menor na população anêmica de acordo com os índices discriminativos	25
TABELA 3 - Análise da concordância entre os índices discriminativos.....	27
TABELA 4 - Sensibilidade, especificidade, acurácia, valores preditivos, concordância e área sob a curva ROC dos índices discriminativos para anemia ferropriva.	28

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 Anemia ferropriva.....	13
1.1.1 Metabolismo do ferro	14
1.2 Talassemias	16
1.3 Índices discriminativos	20
2. OBJETIVOS	21
2.2 Geral	21
2.3 Específicos.....	21
3. METODOLOGIA	22
3.1 Aspectos éticos	22
3.2 Desenho do Estudo.....	22
3.3 Área de Estudo	23
3.4 Análises dos dados	24
4. RESULTADOS	25
4.1 Caracterização da amostra	25
4.2 Prevalência de anemia ferropriva e talassemia menor segundo os índices discriminativos	26
4.3 Distribuição da prevalência de anemia ferropriva e talassemia menor em homens e mulheres segundo os índices discriminativos	27
4.4 Concordância entre os índices discriminativos	28
4.5 Eficiência dos índices discriminativos no diagnóstico da anemia ferropriva	29
5 DISCUSSÃO	31
6 CONCLUSÃO	36
7 REFERÊNCIAS	37

1. INTRODUÇÃO

Anemia, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), pode ser definida como a condição na qual o conteúdo de hemoglobina (Hb) no sangue está diminuído segundo a idade, sexo e altitude para indivíduos normovolêmicos. Entre as manifestações clínicas dos indivíduos com anemia, ocasionados pela hipóxia, estão: cefaleia, vertigens, tonturas e fraqueza muscular. Na criança, pode ser observado apatia, retardo no crescimento, dificuldade de aprendizagem, baixo peso ao nascer e perda significativa de habilidade cognitiva (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1975). Os valores de hemoglobina abaixo de 12 g/dL para mulheres e abaixo de 13 g/dL para homens caracterizam o indivíduo como anêmico (WHO, 2005).

A classificação das anemias pode ser fisiopatológica, de acordo com o mecanismo pelo qual ocorrem, e morfológica, de acordo com a morfologia dos glóbulos vermelhos. Do ponto de vista fisiopatológico, as anemias são classificadas em anemias por diminuição na produção de hemácias, por excesso de destruição e por perdas hemorrágicas. A classificação morfológica é baseada nos índices hematimétricos, o volume corpuscular médio (VCM) e concentração de hemoglobina média (HCM). Sendo assim, as anemias podem ser classificadas em: microcíticas e hipocrômicas quando VCM e HCM estão baixos, macrocíticas e normocrômicas quando VCM está alto e HCM normal, e normocíticas e normocrômicas quando VCM e HCM estão normais (CANÇADO, 2007; SOUZA e FILHO, 2003).

Nas anemias microcíticas e hipocrômicas há uma diminuição da quantidade de hemoglobina sintetizada pelos precursores eritróides, resultando em hemácias com o volume e coloração menores do que o habitual (ZAGO et al., 2013). Essas são características de distúrbios na fase de hemoglobinação, o que pode ser decorrente da deficiência de ferro (anemia ferropriva), da produção de cadeias globínicas (α talassemia e β talassemia) ou ainda de processos infecciosos (LEWIS, 2006). Na avaliação do hemograma, a forma menor destas talassemias pode ser facilmente confundida com a anemia ferropriva, uma vez que as alterações morfológicas são muito semelhantes, necessitando assim, de um bom e correto diagnóstico através de uma análise da história clínica e exames laboratoriais confirmatórios.

1.1 Anemia ferropriva

Em uma anemia ferropriva a quantidade de ferro disponível, a partir da alimentação ou da reserva no organismo, e da necessidade orgânica desse oligoelemento está por um longo período em balanço negativo (JORDÃO et al., 2009). A carência desse nutriente acarreta consequências para todo o organismo, sendo a anemia a manifestação mais relevante. No entanto, o acúmulo ou excesso de ferro é extremamente nocivo para os tecidos, uma vez que o ferro livre promove a síntese de espécies reativas de oxigênio que são tóxicas e lesam proteínas, lipídios e DNA. Portanto, é preciso um bom equilíbrio no metabolismo do ferro, de modo que não haja falta ou excesso do mesmo. Essa homeostase vai permitir a manutenção das funções celulares essenciais e ao mesmo tempo evitar possíveis danos teciduais (GROTTO, 2008).

Os grupos mais vulneráveis para o desenvolvimento dessa anemia são: gestantes, lactentes, crianças, adolescentes e mulheres em idade fértil, em virtude do aumento das necessidades e das perdas de ferro (LEER et al., 1998).

A ingestão deficiente de ferro está entre os fatores etiológicos que resultam na anemia ferropriva, entretanto são mais raros. Outros fatores como, condições precárias de saneamento, nível socioeconômico baixo, alta prevalência de doenças infecto parasitárias, principalmente as que provocam grandes perdas sanguíneas, também são determinantes (SZARFARC et al., 1997).

Os sintomas no início da anemia ferropriva praticamente não são notados, pois, ocorre de forma gradual e progressiva (LEER et al., 1998). Os principais sintomas são: fadiga, pele e mucosas pálidas, tonturas e sensação de desmaio, dores de cabeça e dores nas pernas, geofagia, queda de cabelo, unhas fracas e quebradiças, falta de apetite, taquicardia, dificuldade de concentração, lapsos de memória e até mesmo diminuição do desejo sexual (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

Para diagnóstico da anemia ferropriva, além do hemograma, deve ser feita a dosagem da ferritina sérica, transferrina, a saturação da transferrina, capacidade total de ligação do ferro (CTLF) e ferro sérico são exames complementares importantes, apesar deste último ser muito instável, pois pode estar alterado na presença de processos infecciosos/inflamatórios. Pacientes com anemia ferropriva apresentam baixos níveis de ferritina, transferrina elevada, baixa saturação da

transferrina, CTLF aumentada e ferro sérico diminuído. A CTLF é utilizada para avaliar o ferro circulante e a saturação da transferrina corresponde à relação entre o ferro sérico e a CTLF (SCHRIER,2014)

Segundo PAIVA et al. (2000), não existe um parâmetro de excelência para o diagnóstico do estado nutricional de ferro e sua escolha deve considerar as características inerentes ao indivíduo ou grupo populacional, a prevalência e gravidade da deficiência de ferro, a incidência de doenças inflamatórias e infecciosas, a frequência de doenças hematológicas, o volume de amostra necessário, o custo e a complexidade da metodologia utilizada e a suscetibilidade a erros laboratoriais.

Quanto aos índices hematimétricos, na anemia ferropriva é observado uma redução do volume corpuscular médio (VCM), que avalia o tamanho médio dos eritrócitos; um aumento do RDW, em estados mais avançados, que avalia a amplitude de variação do tamanho dos eritrócitos, uma redução da concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e da hemoglobina corpuscular média (HCM). Estas variações observadas no hemograma podem facilmente confundir o diagnóstico da anemia, visto que as talassemias menores também apresentam alterações semelhantes nos índices hematimétricos (CARVALHO et al.; 2003).

O tratamento da anemia ferropriva se dá através de uma dieta rica em alimentos contendo ferro e pela administração por via oral ou parenteral da suplementação de ferro. Eventualmente, dependendo da gravidade de anemia do indivíduo, transfusões sanguíneas podem ser necessárias. É importante uma identificação e correção, quando possível, da(s) causa(s) que levaram à anemia, associada a um tratamento adequado, para que se obtenha sucesso na cura (CANÇADO et al., 2010).

1.1.1 Metabolismo do ferro

Em uma dieta normal, há aproximadamente 13 a 18 mg de ferro, dos quais somente 1 a 2 mg serão absorvidos pelo epitélio duodenal. O ferro pode ser encontrado sob duas formas, orgânica (heme) e inorgânica (não heme). O primeiro é proveniente da quebra da Hb e mioglobina contidas na carne vermelha e o segundo é proveniente de vegetais e grãos e é encontrado principalmente na forma férrica (Fe^{3+}). O ferro na forma heme é transportado para dentro do enterócito pela proteína

transportadora do heme 1 (HCP-1) presente na membrana apical das células do duodeno. Em um primeiro momento, este ferro heme permanece ligado às membranas de vesículas no citoplasma da célula, sendo em seguida, liberado da protoporfirina (quatro anéis pirrólicos ligados por ligações metálicas mais ferro) pela hemoxigenase. Liberado, este ferro se junta com o ferro não heme e então, ou vão para a corrente sanguínea ou são armazenados na forma de ferritina. O ferro na forma não heme (Fe^{3+}) é convertido em Fe^{2+} pela enzima redutase citocromo b duodenal (Dcytb) e assim é transportado para dentro do enterócito pela proteína transportadora de metal divalente (DMT-1) (GROTTO, 2011; CARVALHO, 2006; LOPES, 2009; HENRY, 1995). A passagem do ferro do enterócito para o sangue se dá pela ação da proteína ferroportina (FPT). Posteriormente, a hefaestina converte o Fe^{2+} em Fe^{3+} para que ele se ligue a uma proteína chamada transferrina e seja transportado até a medula óssea onde é liberado para os precursores eritróides para a síntese da hemoglobina (GROTTO, 2011). A figura 2 ilustra o processo descrito acima.

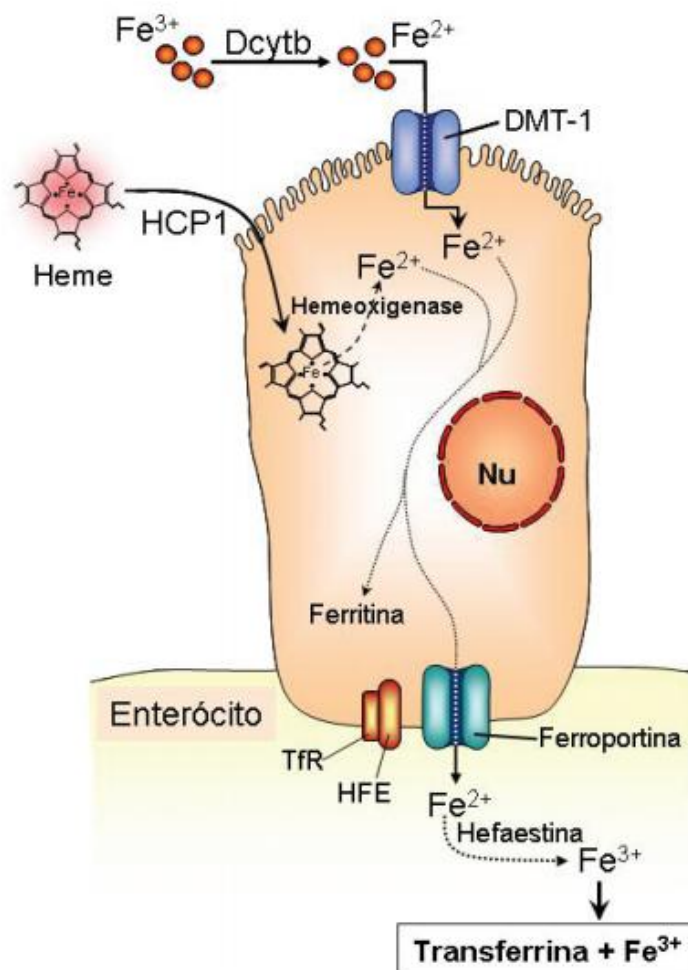


Figura 1- O enterócito e as proteínas envolvidas na absorção do ferro. Dcytb: ferredutase; DMT-1: transportador de metal divalente-1; HCP-1: proteína transportadora do heme-1; Nu: núcleo; HFE: proteína da hemocromatose; TfR: receptor da transferrina (GROTTO, 2008).

A manutenção da homeostasia do ferro no organismo pode ser por dois mecanismos. O primeiro, depende da quantidade de ferro que a célula dispõe. Isto é, para evitar o excesso de ferro livre ou falta deste dentro da célula, proteínas reguladoras do ferro controlam a expressão pós transcricional dos genes moduladores da captação e estoque do ferro. O segundo, depende da absorção, utilização e estoque do ferro visto que não existe uma via de eliminação própria do ferro. O controle do equilíbrio do ferro é realizado pela hepcidina cuja expressão aumenta com o excesso de ferro no organismo e diminui na presença de hipóxia (DE DOMENICO, et al., 2007).

1.2 Talassemias

As talassemias são caracterizadas por uma ausência ou redução da síntese de um dos tipos de cadeias globínicas que resulta na menor produção de hemoglobinas. As talassemias constituem um grupo heterogêneo de doenças genéticas podendo ser classificadas em α -talassemias, resultante de defeitos nos genes ligados a produção de cadeia α globínica ou β -talassemias no caso de alteração na síntese da cadeia β (ZAGO et al., 2013). A intensa miscigenação entre as etnias e as diferenças na composição étnica das diferentes regiões brasileiras são as principais causas da alta prevalência e da diversidade de portadores na população (MELO-REIS et al., 2006).

Laboratorialmente, a maioria das talassemias podem ser identificadas por meio da quantificação de HbA, HbA2 e HbF, seja por eletroforese de hemoglobina, por cromatografia líquida de alta performance (HPLC) ou por biologia molecular (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

O tratamento da talassemia varia de acordo com a gravidade. O indivíduo pode não precisar de tratamento em casos mais leves e em casos mais graves necessitar de transfusões de sangue regularmente, proporcionando um aumento nos níveis de hemoglobina e minimizando complicações como a eritropoese extra

medular. É importante ressaltar que em alguns casos, é necessário o uso de quelantes do ferro, para evitar a hemocromatose, uma vez que o excesso de ferro lesiona órgãos como baço, fígado, coração, dentre outros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Além do excesso de ferro da transfusão, o paciente com talassemia maior apresenta uma maior absorção de ferro no intestino. Além disso, o paciente deve fazer uso de ácido fólico, para evitar uma crise megaloblástica (ZAGO et al., 2013).

Em indivíduos normais, as células diplóides possuem quatro genes codificantes para as cadeias alfa da hemoglobina ($\alpha^2 \alpha^1 / \alpha^2 \alpha^1$), presentes no cromossomo 16. A deleção de um, dois, três ou quatro genes alfa caracterizam as diferentes formas de α -talassemias. Existem três formas de talassemia alfa do ponto de vista clínico: traço talassêmico α (deleção de um ou dois genes α), doença da Hb H (três genes α deletados) e síndrome da hidropsia fetal (quatro genes α deletados) (CANÇADO, 2006).

Na forma traço talassêmico existem o traço talassêmico α^+ heterozigoto ($-\alpha/\alpha$), no qual o paciente é praticamente assintomático, podendo apresentar alterações laboratoriais mínimas ou ausentes, dificultando assim seu diagnóstico por técnicas laboratoriais convencionais e o traço talassêmico α^+ homozigoto ($-\alpha/-\alpha$) e o traço talassêmico α heterozigoto ($--/\alpha$) que correspondem à perda de dois genes alfa caracterizando-se por apresentar anemia hipocrômica e microcítica branda, além de anisopoiquilocitose discreta e presença de HbH (5% a 10%) ao nascimento (SONATI et al., 2006, WEATHERALL, 2004).

Outra forma da α -talassemia é a Doença de hemoglobina H onde há uma interação das formas α^0 e α^+ ($--/\alpha$), ou seja, deleção de três genes. Indivíduos portadores dessa forma apresentam 25% a 50% de HbBart's ao nascimento e 5% a 30% de HbH na vida adulta. O quadro clínico e laboratorial é mais exuberante e baseado no perfil sanguíneo caracteriza-se por anemia microcítica e hipocromica, além de poiquilocitose, presença de hemácias policromatófilas e de hemácias em alvo, icterícia e esplenomegalia (SONATI et al., 2006, WEATHERALL, 2004).

Por fim, a Hidropsia fetal é a homozigose da talassemia α^0 ($--/--$), onde se tem deleção dos quatro genes, caracterizada pela forma mais grave das síndromes talassêmicas, sendo causa de morte logo após o nascimento ou até mesmo intra-uterina. Nesses casos, a eletroforese de hemoglobina mostra a presença de quase 100% de HbBart's e, no sangue periférico, observa-se hipocromia, microcitose e

anisopoiquilocitose intensas, além da presença significativa de eritroblastos (SONATI et al., 2006, WEATHERALL, 2004).

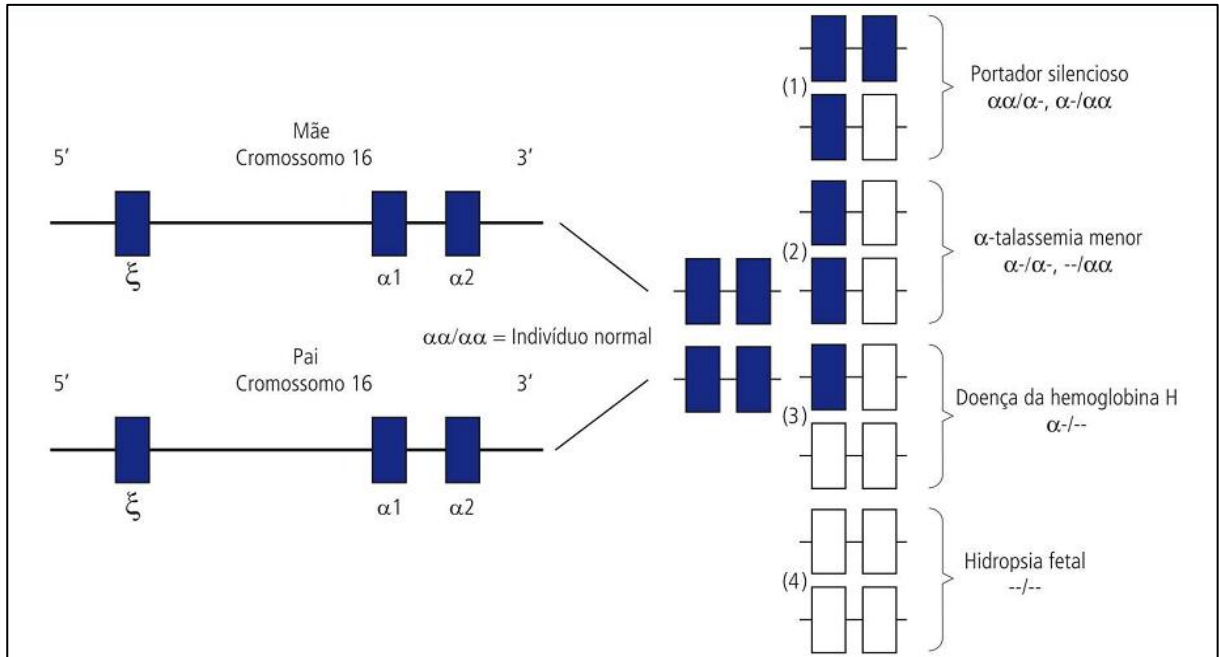


Figura 2- Localização dos genes que controlam a produção de globinas alfa no cromossomo 16 (SILVA et al., 2016).

As β -talassemias apresentam-se como três formas clínicas. Estas formas correspondem as alterações genéticas ocorridas no cromossomo 11: talassemia beta menor ou traço talassêmico beta, talassemia beta intermediária e talassemia beta maior (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Na forma β -talassemia menor, os indivíduos geralmente são assintomáticos com níveis de hemoglobina em média ligeiramente diminuídos, podendo apresentar reduções mais acentuadas na infância, na presença de infecções ou processos inflamatórios crônicos e durante a gravidez. Além disso, caracterizam-se por apresentar anemia hipocrômica e microcítica branda, além de anisopoiquilocitose discreta (ZAGO et al., 2013).

Na β -talassemia intermediária os indivíduos afetados dependem de transfusões esporádicas e seus níveis de hemoglobina variam de 7-11 g/dL. Em geral, resulta da combinação de defeitos genéticos como a homozigose para genes β^+ -talassêmicos, de menor gravidade, ou de combinação do gene β^0 -talassêmico

grave com β^+ -talassêmico. A nível laboratorial apresenta anemia microcítica e hipocromica, além de poiquilocitose, presença de hemácias policromatófilas e de hemácias em alvo. Manifestações clínicas incluem esplenomegalia, alterações faciais, redução da massa muscular e úlceras crônicas nas pernas (ZAGO et al., 2013).

Uma última forma da β -talassemia é a β -talassemia maior, forma mais grave da enfermidade e depende de transfusão com frequência. Desde os primeiros anos de vida há manifestações como: menor ganho de peso, palidez, irritabilidade, episódios de febre, diarreia e apatia. Exames laboratoriais da criança e dos pais são necessários para um diagnóstico. Com o início do tratamento correto, as manifestações desaparecem, e o crescimento se desenvolve normalmente. Na ausência de tratamento o quadro clínico se agrava progressivamente, levando a morte geralmente na primeira década de vida. Há anemia intensa, esplenomegalia volumosa, atraso no crescimento, redução da massa muscular e alterações características craniofaciais. Nesta forma há uma anemia microcítica e hipocrômica acentuada, além de anisopoiquilocitose e a presença de eritroblastos no filme sanguíneo (ZAGO et al., 2013).

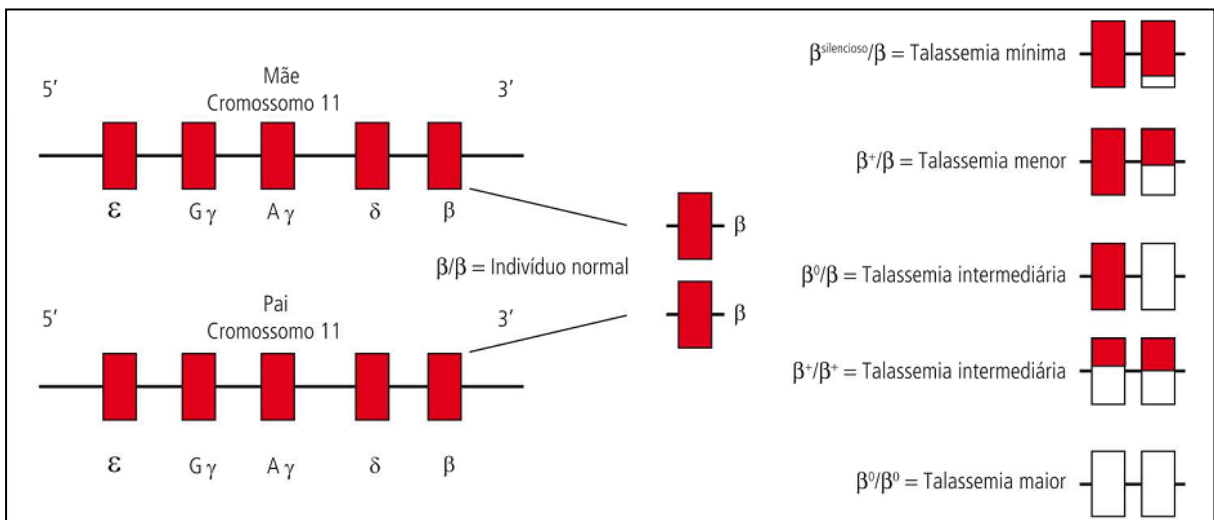


Figura 3- Localização dos genes que controlam a produção de globinas beta no cromossomo 11 (SILVA et al., 2016).

1.3 Índices discriminativos

Em um diagnóstico baseado apenas em dados obtidos pelo hemograma e morfologia dos eritrócitos, a anemia ferropriva e talassemia menor podem ser confundidas por ambas se tratarem de anemia microcítica e hipocrômica, o que pode ser prejudicial ao paciente, uma vez que essas se diferem na patogenia, tratamento e prognóstico. O tratamento com sulfato ferroso não leva a melhora clínica de um paciente com talassemia e em alguns casos pode agravar o estado de saúde do indivíduo. O protocolo aceito para diagnóstico dessas anemias envolve os chamados exames padrão-ouro, que são os avaliadores do metabolismo do ferro, testes moleculares e a eletroforese de hemoglobina. Mesmo sendo bastante utilizados, estes testes são frequentemente onerosos e demandam tempo, o que pode ser inacessível para uma população menos favorecida (ALFADHLI et al., 2007). O uso de índices hematimétricos tem sido proposto como uma alternativa para esse problema, reduzindo gastos em exames moleculares e racionalizando a abordagem diagnóstica (MELO et al., 2012).

Assim, o presente estudo, pretende avaliar nove índices para verificar a prevalência de anemia ferropriva e talassemia menor nos pacientes atendidos pelo Laboratório Piloto de Análises Clínicas, localizado na cidade de Ouro Preto. Serão avaliados o índice: Carvalho e Matos (CM), Green e King (IGK), Mentzer (IM), Srivastava (ISR), Shine&Lal (SL), Índice do RDW (IRDW), Ehsani (IE), Sirdah (IS) e Ricerca (IR), o que pode contribuir para um melhor conhecimento dos clínicos sobre estas prevalências ajudando no direcionamento do tratamento mais adequado ao paciente e uma melhor qualidade de vida dessas pessoas não só em Ouro Preto, mas em outras localidades, já que ainda não se têm estudos com esse objetivo.

2. OBJETIVOS

2.2 Geral

Estimar a prevalência de anemia ferropriva e talassemia menor, através dos índices discriminativos, em pacientes atendidos no Laboratório Piloto de Análises Clínicas (LAPAC), da Universidade Federal de Ouro Preto.

2.3 Específicos

- Estimar a prevalência de anemia ferropriva e talassemia menor, obtidas através dos índices discriminativos, de acordo com o sexo em uma amostragem da população atendida pelo LAPAC;
- Avaliar a concordância dos resultados obtidos pelos índices discriminativos;
- Avaliar a concordância entre o diagnóstico de anemia ferropriva obtidos pelos índices discriminativos e o diagnóstico laboratorial através da dosagem de ferritina.
- Calcular a sensibilidade, especificidade e acurácia dos índices discriminativos para diagnóstico da anemia ferropriva.

3. METODOLOGIA

3.1 Aspectos éticos

Antes de dar início ao trabalho este foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Parecer nº 3.380.483).

3.2 Desenho do Estudo

Foram avaliados todos os hemogramas realizados no Laboratório Piloto de Análises Clínicas da Universidade Federal de Ouro Preto nos anos de 2017 e 2018. Inicialmente foram separados no banco de dados os indivíduos que seriam elegíveis para o estudo, descartando os menores de 18 anos e as gestantes. Esta exclusão ocorreu porque a maioria dos índices discriminativos não avaliou gestantes e menores de 18 anos quando foram elaborados. Após selecionar a população elegível para o estudo foram separados no banco de dados os indivíduos com anemia (Hemoglobina < 13 g/dL para homens e < 12 g/dL para mulheres). A dosagem de hemoglobina foi feita no aparelho XS-800i da Sysmex. Após classificar os pacientes como portadores de anemia, foi avaliado o índice hematimétrico, volume corpuscular médio (VCM) com o objetivo de formar um grupo de indivíduos com anemia microcítica, que seria o foco de nosso estudo. Nos pacientes com anemia microcítica foram avaliados os índices discriminativos Carvalho e Matos, Green e King, Mentzer, Srivastava, Shine & Lal, Índice do RDW, Ehsani, Sirdah e Ricerca (Tabela 1) com o objetivo de estimar a prevalência de anemia ferropriva e talassemia menor neste grupo. Em uma subamostra dos pacientes que apresentaram anemia microcítica foi verificado se havia resultado da dosagem de ferritina, os resultados deste exame serviram como padrão para avaliar o desempenho dos índices discriminativos no diagnóstico da anemia ferropriva.

Tabela 1- índices discriminativos com suas respectivas fórmulas e valores de *cut-off*

Índice	Fórmula	Valor de <i>cut-off</i>	
IGK	$[(VCM^2) \times RDW] / (Hb \times 100)$	AF ≥ 72	Tal < 72
CM	$(1,91 \times Hm) + (0,44 \times CHCM)$	AF $\leq 23,85$	Tal $> 23,85$
IRS	HCM/Hm	AF $\geq 3,8$	Tal $< 3,8$
IRDW	VCM \times RDW/Hm	AF ≥ 220	Tal < 220
SL	$(VCM)^2 \times HCM / 100$	AF ≥ 1530	Tal < 1530
IM	VCM/Hm	AF ≥ 13	Tal < 13
IE	VCM - 10 \times Hm	AF ≥ 15	Tal < 15
IS	VCM - Hm - 3 \times Hb	AF ≥ 27	Tal < 27
IR	RDW/Hm	AF $\geq 3,3$	Tal $< 3,3$

IGK - Green e King, CM - Carvalho e Matos, IRS – Srivastava, IRDW - Índice do RDW, IM- Mentzer, SL – Shine&Lal, IE - Ehsani, IS – Sirdah, IR – Ricerca, VCM – volume corpuscular médio, RDW – Índice de anisocitose eritrocitária, Hb – hemoglobina, Hm- hemácias, CHCM – concentração de hemoglobina corpuscular média e HCM – hemoglobina corpuscular média, AF – anemia ferropriva, Tal – talassemia menor.

3.3 Área de Estudo

O estudo foi realizado utilizando o banco de dados do Laboratório Piloto de Análises Clínicas da Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto. O LAPAC realiza exames de pacientes do Sistema Único de Saúde de Ouro Preto, desde 1992, quando foi firmado um convênio entre a UFOP e a Prefeitura Municipal de Ouro Preto. São realizados exames de hormônios, hematológicos, bioquímicos, microbiológicos, imunológicos, de urina e parasitológicos. O LAPAC está localizado na cidade de Ouro Preto que está na região central do estado de Minas Gerais, tem altitude média de 1150 m e está à 96 km da capital Belo Horizonte, sua população é miscigenada, sendo que a população é constituída de pardos (51,43%), brancos (32,12%), pretos (13,74%), amarelos (1,34%) e indígenas (0,37%) (IBGE, 2010).

3.4 Análises dos dados

Inicialmente foi realizada uma análise exploratória dos dados e o cálculo dos valores dos índices discriminativos (Green e King, Carvalho e Matos, Mentzer, Srivastava, Shine&Lal, Índice do RDW, Ehsani, Sirdah e Ricerca), conforme as fórmulas apresentadas na tabela 1. A partir dos resultados obtidos com os índices estes foram categorizados, de acordo com seus respectivos *cut off*, em paciente com anemia ferropriva e talassemia menor. Para estimar a prevalência de anemia ferropriva e talassemia menor, foi verificado o número de indivíduos que o índice discriminativo classificou como anemia ferropriva e talassemia menor e este número foi dividido pelo total de indivíduos elegíveis para o estudo. Na estimativa de prevalência por sexo seguiu-se o mesmo raciocínio, selecionando os sexos e o denominador também foi o total de indivíduos elegíveis. Posteriormente foi avaliada a concordância entre os índices discriminativos.

Em uma subamostra de pacientes que possuíam resultado de ferritina, a qual foi feita a dosagem no aparelho Access II da Beckman Coulter pelo método quimiluminescência, foi estimada a sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo dos índices discriminativos no diagnóstico de anemia ferropriva. Para isto foi utilizado como padrão o exame da dosagem de ferritina. Considerou a presença de anemia ferropriva os indivíduos que apresentaram níveis de Hb < 12 g/dL para mulheres e < 13 g/dL para homens, VCM < 80 fL, e ferritina < 24 ng/mL para homens e < 11 ng/mL para mulheres. A acurácia diagnóstica dos índices discriminativos foi avaliada também pela curva ROC, onde o melhor índice foi o que apresentou maior área sob a curva.

4. RESULTADOS

4.1 Caracterização da amostra

Inicialmente, foram avaliados 13.535 hemogramas e desses, 926 (6,8%) foram descartados por serem de pacientes menores de 18 anos e 1.405 (10%) por serem gestantes. Destes 10.072 (74%) apresentavam hemoglobina dentro dos valores de referência e 1.122 apresentavam anemia. Assim, foi observado uma prevalência de anemia de 10% (IC 95% 9,5-10,6) na amostra avaliada. Destes, 491(44%) eram homens e 631 (56%)mulheres anêmicas.

Entre os pacientes com anemia foram selecionados 488(43%) que possuíam VCM < 80fL para constituírem o grupo de anemia microcítica. Aqueles indivíduos cujos VCM estavam normais ou acima do valor de referência não entraram nas análises dos índices discriminativos (Figura 5).

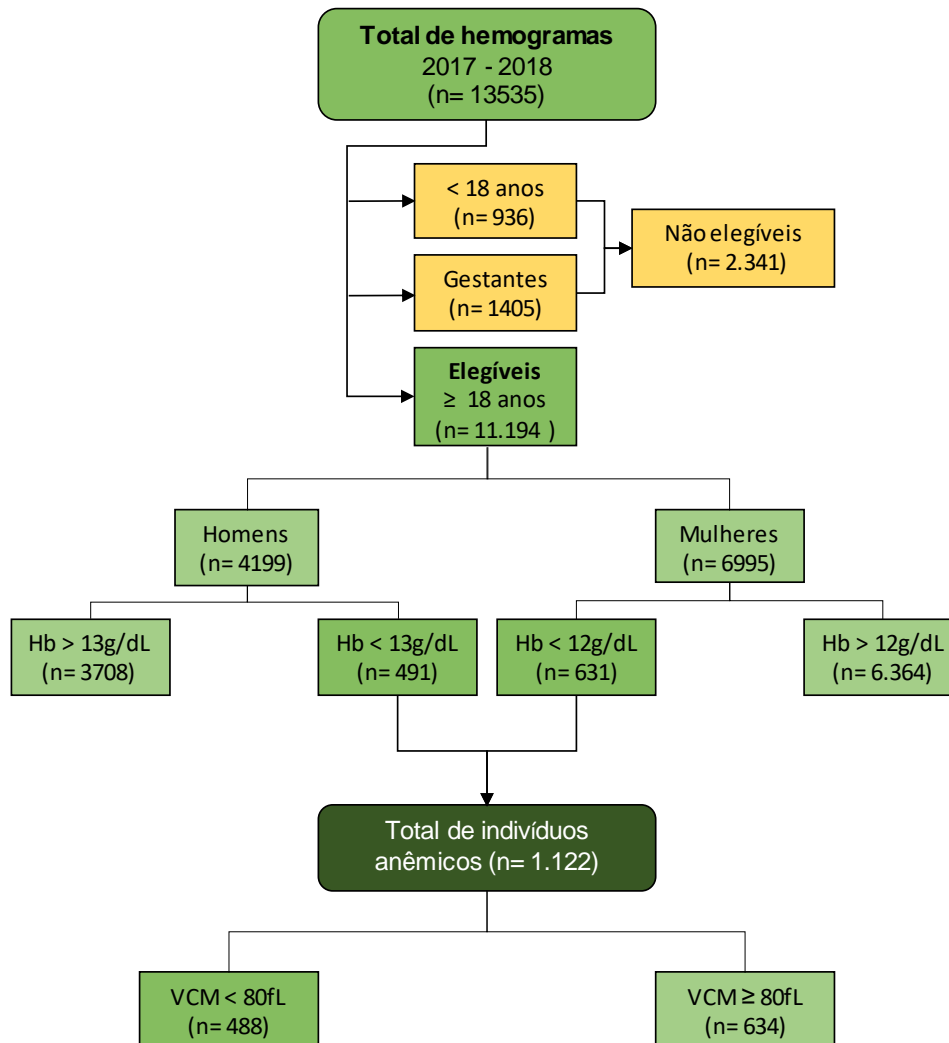


Figura 4-Fluxograma da seleção amostral.

4.2 Prevalência de anemia ferropriva e talassemia menor segundo os índices discriminativos

Foram avaliados 488 pacientes com anemia microcítica e através dos índices discriminativos foi estimado o número de indivíduos com anemia ferropriva e com talassemia menor. Como foram elegíveis 11.194 pacientes para o estudo, a prevalência foi estimada nesta população. Os índices Srivastava, Ehsani e Sirdah foram os que detectaram uma maior prevalência de anemia ferropriva, sendo 4,1% (IC95% 3,6 – 4,5%), 3,9% (IC95% 3,6 – 4,6%) e 3,9% (IC95% 3,6 – 4,6%), respectivamente. Já para a talassemia menor, os índices de Ricerca, Shine&Lal e Green e King foram os com maiores prevalências de 3,6% (IC95% 3,4 - 4%), 3,1% (IC95% 2,8 – 3,5%) e 2% (IC95% 1,9 – 2,9%). O índice de Ricerca foi o que apresentou maior discrepância para anemia ferropriva comparado com os outros índices (Tabela 2).

Tabela 2: Número de casos e prevalência de anemia ferropriva e talassemia menor de acordo com os índices discriminativos, Ouro Preto, 2017 e 2018.

Índices	Anemia Ferropriva		Talassemia menor	
	Número de casos	Prevalência (IC 95%)	Número de casos	Prevalência (IC 95%)
IGK	251	2,2 (2,0– 2,5)	237	2,0 (1,9 – 2,9)
CM	267	2,4 (2,1 – 2,7)	221	2,0 (1,7 – 2,2)
IRS	464	4,1 (3,6 – 4,5)	24	0,2 (0,1 – 0,3)
IRDW	377	3,4 (3,0 – 3,7)	111	1,0 (0,8 – 1,2)
SL	135	1,2 (1,0 – 1,4)	353	3,1 (2,8 – 3,5)
IM	438	3,9 (3,6 – 4,3)	50	0,4 (0,3 – 0,6)
IE	439	3,9 (3,6 – 4,3)	49	0,4 (0,3 – 0,6)
IS	439	3,9 (3,6 – 4,3)	49	0,4 (0,3 – 0,6)
IR	82	0,7 (0,6– 0,9)	405	3,6 (3,3– 4,4)

IGK - Green e King, CM–Carvalho e Matos, IRS – Srivastava, IRDW - Índice do RDW, IM- Mentzer, SL – Shine & Lal, IE - Ehsani, IS – Sirdah e IR – Ricerca.

4.3 Distribuição da prevalência de anemia ferropriva e talassemia menor em homens e mulheres segundo os índices discriminativos

Para verificar a distribuição da prevalência de anemia ferropriva e talassemia menor entre os homens e mulheres foi verificado o número de pacientes com cada uma das anemias dentro da população total. De acordo com os índices, exceto o de Shine&Lal, as mulheres possuem maior prevalência de anemia ferropriva em relação aos homens, variando de 0,6 – 2,3%. Enquanto na talassemia menor, a prevalência foi variada em ambos os sexos (Figura 6).

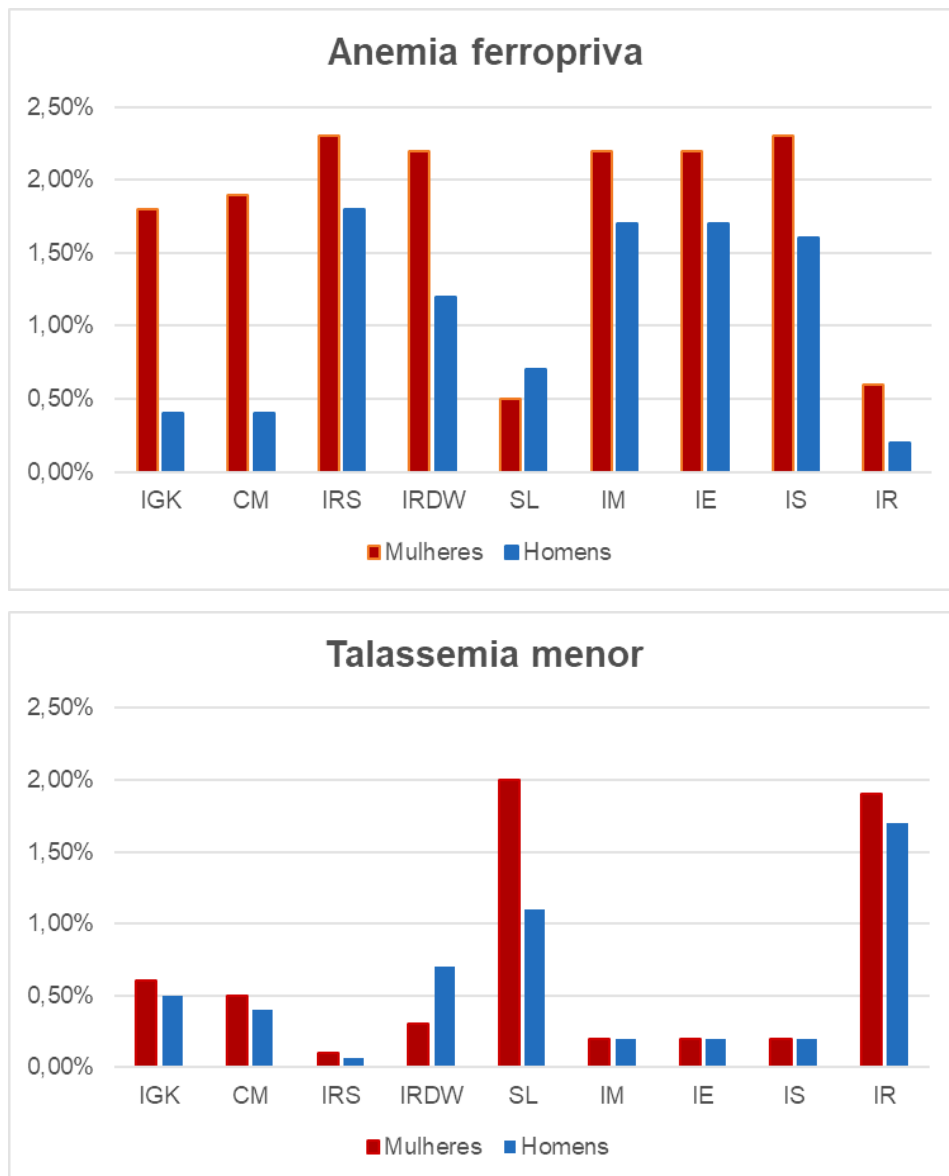


Figura 5- Variação da prevalência de anemia ferropriva e talassemia menor entre o sexo feminino e masculino de acordo com os índices discriminativos. IGK - Green e King, CM – Carvalho e Matos, IRS – Srivastava, IRDW - Índice do RDW, IM- Mentzer, SL – Shine&Lal, IM- Mentzer, IE - Ehsani, IS – Sirdah e IR – Ricerca.

4.4 Concordância dos índices discriminativos

Verificamos a concordância dos resultados obtidos através dos índices discriminativos e foi observada uma melhor concordância entre os índices de Mentzer e Ehsani com 98,6%, seguido dos índices de Mentzer e Sirdah com 97,7% e Ehsani e Sirdah com 95,1%. O índice de Ricerca foi o que apresentou menores valores de concordância com a maioria dos outros índices. Na tabela 3 é possível observar todos os valores de concordância entre os índices discriminativos avaliados.

Tabela 3- Análise da concordância entre os índices discriminativos.

Índices	Concordância %								
	IGK	CM	IRS	IRDW	SL	IM	IE	IS	IR
IGK	-	84,4	50,2	74,2	45,9	53,1	52,5	56,6	65,0
CM	84,4	-	55,9	74,2	46,7	59	60	63,1	60,4
IRS	50,2	55,9	-	75,2	32,6	94,3	94,5	92,8	17,6
IRDW	74,2	74,2	75,2	-	44,2	76,8	76,2	78,7	39,1
SL	45,9	46,7	32,6	44,2	-	37,9	37,7	37,7	57,6
IM	53,1	59	94,3	76,8	37,9	-	98,6	95,7	22,9
IE	52,5	60	94,5	76,2	37,7	98,6	-	95,1	21,5
IS	56,6	63,1	92,8	78,7	37,7	95,7	95,1	-	24,8
IR	65	60,4	17,6	39,1	57,6	22,9	21,5	24,8	-

IGK - Green e King, CM – Carvalho e Matos, IRS – Srivastava, IRDW - Índice do RDW, IM- Mentzer, SL – Shine&Lal, IE - Ehsani, IS – Sirdah e IR – Ricerca.

4.5 Eficiência dos índices discriminativos no diagnóstico da anemia ferropriva

Uma importante análise dos índices discriminativos é a avaliação de sua eficiência no diagnóstico. Para isto foi avaliada uma subamostra de 79 pacientes que apresentavam anemia microcítica e possuíam o resultado de ferritina. Dentro deste grupo 41 pacientes apresentavam baixa dosagem de ferritina sérica e 38 pacientes tinham resultados normais. O índice de Shine&Lal foi o que apresentou melhor eficiência para o diagnóstico de anemia ferropriva apresentando uma acurácia de 59,5%, área curva ROC de 0,60 (IC95% 0,51 – 0,68%), 30,0% de sensibilidade, 89,7% de especificidade, 75,0% de valor preditivo positivo, 55,5% de valor preditivo negativo e finalmente, 59,5% de concordância com o resultado de ferritina. Enquanto que o índice Carvalho e Matos foi o que apresentou menor eficiência apresentando uma acurácia de 41,8%, área curva ROC de 0,42 (IC95% 0,30 – 0,52%), 42,5% de sensibilidade, 41,0% de especificidade, 42,5% de valor preditivo positivo, 42,0% de valor preditivo negativo e 42,0% de concordância com o resultado de ferritina. A tabela 4 mostra todos os índices avaliados e suas respectivas eficiências.

Tabela 4 –Sensibilidade, especificidade, acurácia, valores preditivos, concordância e área sob a curva ROC dos índices discriminativos para anemia ferropriva.

Índice	VP	VN	FP	FN	Sens. (%)	Esp. (%)	Acur. (%)	VPP (%)	VPN (%)	Conc (%)	Área curva ROC (IC95%)
IGK	22	20	19	18	55,0	51,3	53,2	53,0	52,6	53,2	0,53 (0,42 – 0,64)
IN	17	16	23	23	42,5	41,0	41,8	42,5	41,0	42,0	0,42 (0,30 – 0,52)
IRS	35	3	36	5	87,5	7,7	48,1	49,3	37,5	48,1	0,48 (0,40 – 0,54)
IRDW	32	14	25	8	80,0	38,0	58,2	56,1	63,6	58,2	0,58 (0,48 – 0,67)
SL	12	35	4	28	30,0	89,7	59,5	75,0	55,5	59,5	0,60 (0,51 – 0,68)
IM	34	3	36	6	85,0	7,7	48,8	48,6	33,3	47,0	0,46 (0,39 – 0,56)
IE	34	4	35	6	85,0	10,2	48,1	49,3	40,0	48,1	0,48 (0,40 – 0,55)
IS	34	5	34	6	85,0	12,8	49,3	50,0	45,5	49,4	0,48 (0,41 – 0,46)
IR	7	31	8	33	17,5	79,5	48,1	46,6	48,4	48,1	0,48 (0,39 – 0,57)

IGK - Green e King, CM – Carvalho e Matos, IRS – Srivastava, IRDW - Índice do RDW, IM- Mentzer, SL – Shine&Lal, IE - Ehsani, IS – Sirdah, IR – Ricerca, VP – verdadeiro positivo, VN – verdadeiro negativo, FP – falso positivo, FN – falso negativo, Sens. – sensibilidade, Esp. – especificidade, Acur. – acurácia, VPP – valor preditivo positivo, VPN – valor preditivo negativo e Conc.- concordância.

5 DISCUSSÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a anemia afeta 1,62 bilhões de pessoas (IC95% 1,5 – 1,7 bilhões) no globo, correspondendo, a 24,8% (IC95%: 22,9–26,7%) da população mundial (WHO, 2005). No presente estudo foi observado uma prevalência de anemia de 10% (IC 95% 9,5-10,6), muito inferior as estimativas globais. Essa menor prevalência comparada a estimativa mundial, pode ser atribuída pelo fato da amostragem não ter incluído crianças e mulheres grávidas, que são grupos de risco para essa condição (WHO, 2005).

A anemia ferropriva é a mais prevalente no mundo (ZAGO et al., 2013). De acordo com as análises realizadas através dos índices discriminativos, a prevalência de anemia ferropriva na amostra avaliada variou de 0,7% (IC95% 0,7-0,9%) a 4,1% (IC95% 3,6 – 4,5%). Essa anemia afeta pessoas em todo o mundo, em países desenvolvidos ou em desenvolvimento. Não há estudos que evidenciam sua prevalência no Brasil, porém, segundo os Dados da Terceira Pesquisa de Exames de Saúde e Nutrição Nacional Americano 1% a 2% dos indivíduos adultos possuem esta doença (SCHRIER, 2014). Já a prevalência de talassemia menor variou de 0,2% (IC95% 0,1 -0,3%) a 3,6% (IC95% 3,3 – 4,4%). Na população brasileira a prevalência da α - talassemia menor varia de 4 – 10% entre brancos e negros com amplas variações regionais e a β – talassemia menor varia entre 0,5 – 1% de acordo com a distribuição geográfica, os movimentos migratórios e a ocorrência da malária (NAOUM, 1997). Não foi possível, neste estudo, diferenciar os dois tipos de talassemia menor, visto que o LAPAC não realiza, até o momento, os exames necessários para diagnóstico confirmatório dessa hemoglobinopatia. Além disso, a variação entre o resultado encontrado e os dados da literatura, se justifica pela talassemia ser mais presente nas regiões como Mediterrâneo, Oriente Médio, Índia, Ásia central, sul da China, Extremo Oriente e norte da África (WHO, 2005).

O diagnóstico diferencial da anemia ferropriva e da talassemia menor consiste em um tema de grande importância prática clínica, uma vez que apresentam causa, patogênese, prognóstico e tratamento completamente distintos. Atualmente, o protocolo aceito para o diagnóstico das anemias citadas anteriormente envolve os exames que avaliam o metabolismo do ferro e testes moleculares, os quais geram um alto custo, mão-de obra especializada e requerem tempo (ALFADHLI et

al., 2007). Para uma população menos favorecida, esses exames podem ser de difícil acesso ou até inacessíveis.

Em indivíduos portadores de talassemias, devido à uma regulação negativa para a produção da hepcidina, pode-se observar um aumentada absorção de ferro e o acúmulo de ferro no fígado, o que se agrava quando o paciente recebe uma transfusão sanguínea (PAKBAZ et al., 2007). Um índice discriminativo que diagnostica corretamente a anemia ferropriva, ou seja, mais sensível, é melhor do que àqueles que diagnosticam corretamente a talassemia menor, visto que a suplementação férrica por um mês para um paciente erroneamente classificado como portador de anemia ferropriva e que é portador de talassemia menor leva a menores prejuízos que a falta desta suplementação para um paciente que possui anemia ferropriva e que foi erroneamente classificado como portador de talassemia menor. O ferro, juntamente com a eritropoetina, é necessário para a formação da hemoglobina (ZAGO et al., 2005). Deve ser considerado também que esse oligoelemento é um componente de proteínas fundamentais em processos celulares como transporte e utilização do oxigênio, produção de trifosfato de adenosina (ATP), síntese de DNA, metabolismo de catecolaminas, transporte de elétrons mitocondrial e outros processos fisiológicos cruciais ao ser humano (BEARD et al., 1996; NOBILI et al., 2001; COHEN et al., 2004). Dessa forma, se houver a carência desse elemento, o desempenho no trabalho, o sistema imune e funções neurológicas podem ser afetadas.

A prevalência de anemia ferropriva foi maior nas mulheres de acordo com todos os índices discriminativos, exceto o Shine&Lal, variando de 0,6 a 2,3% o que se explica principalmente devido à perda de sangue nos períodos menstruais. A prevalência de anemia em países industrializados em mulheres não grávidas é de 5%; enquanto a deficiência de ferro varia entre 5% e 11% (DALLMAN et al., 1984). Na América Latina e Caribe, a anemia ferropriva atinge em torno de 30% das mulheres não gestantes (WHO, 2001). Para Silla et al., (2013), em torno de 20% a 35% das mulheres não gestantes têm anemia ferropriva nos países em desenvolvimento como o Brasil. Alguns estudos têm mostrado valores entre 25mL e 30mL/mês de perdas sanguíneas para o fluxo menstrual, representando perda mensal entre 12,5mg - 15mg de ferro ou ainda, nos 28 dias 0,4mg - 0,5mg/dia. Já, segundo Dallman et al., (1984), as perdas basais agregadas a perda total de ferro devido à menstruação é cerca de 1,25mg/dia, o que significa que em torno de 50%

das mulheres requerem ferro superior a esse valor. Já as talassemias não possuem relação entre sua prevalência e o sexo, o que foi observado em nosso estudo.

Na avaliação das concordâncias entre os índices discriminativos, os índices de Mentzer e Eshani foram os que apresentaram melhor resultado (98,6%), seguido do índice de Sirdah e Mentzer (95,7%) e em terceiro, Sirdah e Ehsani (95,1%). Tal fato pode ser explicado pelas fórmulas desses três índices levarem em consideração os mesmos parâmetros hematimétricos. A fórmula do índice de Mentzer (VCM/Hm) é muito semelhante ao índice de Eshani ($VCM-10 \times Hm$) e a fórmula de Sirdah ($VCM-Hm-3 \times Hb$) também se aproxima de ambas citadas anteriormente, empregando o VCM e número de hemácias. O índice de Ricerca foi o que apresentou menor concordância com a maioria dos outros índices.

Um bom índice para diagnosticar e diferenciar anemia ferropriva e talassemia menor deve ter uma alta sensibilidade e especificidade para que o número de casos falsos negativos e falso positivos sejam reduzidos. No presente estudo os índices mais sensíveis para anemia ferropriva foram o Índice de Srivastava, Índice de Mentzer, Índice de Ehsani, índice de Sirdah e Índice do RDW, variando de 87,5 a 80%. Apesar desta elevada sensibilidade, estes índices apresentaram especificidades muito baixas, demonstrando que a quantidade de resultados falso positivos é elevada, o que pode ser confirmado pelos valores preditivos positivos destes índices estarem próximos de 50%. Assim, as prevalências dos índices de Srivastava, Mentzer, Ehsani, Sirdah e Índice do RDW foram praticamente o dobro do encontrado nos índices de Green e King e Carvalho e Matos, demonstrando uma possível superestimação destes resultados. É importante ressaltar que o índice do RDW foi o segundo melhor índice quando avaliamos a concordância com a ferritina. Piplani et al., (2016) avaliando o índice de Srivastava detectou 87,5% de sensibilidade e 64,1% de especificidade. Matos, (2002) em sua dissertação de mestrado onde foram testadas seis fórmulas discriminantes, concluiu que o índice de Srivastava obteve o segundo menor valor para parâmetro de eficiência (69,8%) e área sob a curva ROC de 0,775. Ehsani et al., (2009) mostrou em seu estudo que os índices de Mentzer e Ehsani conseguiram diagnosticar corretamente 94,7% e 92,9% dos casos, respectivamente. Piplani et al., (2016) examinaram 225 pacientes e descobriram 86,9% de especificidade para o índice de Mentzer e 83% para o índice de Ehsani. Alguns trabalhos também mostram uma sensibilidade próxima a 85%

para o índice de Sirdah (VEHAPOGLU et al., 2014; PIPLANI et al., 2016). Alfidhli et al., (2007) encontraram ao analisar o índice de RDW, 65,5% de sensibilidade e 80% de especificidade, sendo este índice o sexto com melhor função discriminante. Portanto, há uma concordância com os resultados de Robertrs et al., (1987) e Burk et al., (1995) que concluíram que o índice de RDW sozinho é razoavelmente bom, mas não suficientemente específico ou sensível na diferenciação dessas anemias microcíticas e hipocrômicas.

Os índices de Shine & Lal e o de Ricerca apresentaram as piores sensibilidades, variando de 30 a 17,5%, demonstrando que possuem pouca capacidade de detectar um paciente com anemia ferropriva, entretanto apresentaram boa especificidade. Assim, um paciente que for classificado como portador de anemia ferropriva por estes índices, possivelmente estará com a doença. O índice de Shine & Lal foi o que apresentou o maior valor preditivo positivo entre os índices avaliados e apesar de ter demonstrado uma baixa sensibilidade, foi o que teve maior concordância com a ferritina. Quando avaliamos os dados de prevalência destes dois índices, observamos valores possivelmente subestimados desta taxa para anemia ferropriva e conseqüentemente superestimados para talassemia menor. Okan et al., (2009) concluiu em seu estudo que o índice de Shine&Lal era um dos melhores na diferenciação entre β -talassemia menor e anemia ferropriva. Entretanto, contrariando os resultados encontrados no trabalho citado, Janel et al., (2011) concluíram que o valor da área sob a curva ROC para tal índice foi de 0,770, sendo então, o menor valor dentre os índices testados em sua pesquisa. Outros trabalhos também observaram baixa acurácia diagnóstica através do índice de Ricerca (BEYAN et al., 2007; OKAN et al., 2009).

Já o índice de Green e King e o de Carvalho e Matos apesar de não terem apresentado as melhores acurácias possuíam valores de sensibilidades, especificidades, VPP e VPN próximos, o que gera um melhor equilíbrio entre os resultados falso negativo e falso positivo. Apesar disto, estes valores variaram de 55 a 41%, demonstrando uma baixa capacidade de diferenciação da anemia ferropriva da talassemia menor. Acreditamos que devido a estes valores de sensibilidade e especificidade mais equilibrados a prevalência obtida por estes dois índices ficaram muito próximas e pode não retratar a realidade. Piplani et al., (2016) encontrou em sua pesquisa 69,9% de sensibilidade e 79,9 de especificidade para a fórmula de Green King. Um desempenho melhor para essa fórmula foi encontrado em um

estudo realizado no Brasil por Melo et al., (2002) onde foi detectado uma eficiência de 82,6%. Quando o índice de Carvalho e Matos foi desenvolvido, na tese de mestrado de Matos, (2007), os valores encontrados foram superiores ao deste estudo. A sensibilidade encontrada foi de 87%, especificidade de 94%, eficiência de 94,4% e área sob a curva ROC de 0,895. Também, uma melhor eficiência para este índice foi encontrada na dissertação de doutorado de Matos, (2012) com sensibilidade de 99,3%, especificidade de 76,7% e área sob a curva ROC de 0,950.

É importante ressaltar que o presente estudo apresenta algumas limitações que podem ter interferido na avaliação da eficiência dos índices discriminativos. A ausência de um grupo confirmado com talassemia menor limita nossas análises quanto a acurácia dos índices discriminativos para o seu uso na diferenciação desta anemia. Outra limitação foi o uso da ferritina como padrão para a exclusão do diagnóstico de anemia ferropriva. É sabido que o diagnóstico da anemia ferropriva é particularmente afetado em pacientes que se encontram em condições inflamatórias agudas ou crônicas pois, a ferritina é uma proteína de fase aguda que pode estar elevada nesta situação (BRUGNARA, 2003). Assim, pacientes portadores de anemia ferropriva podem ter sido classificados erroneamente como talassêmicos, pois não se dispunha de informações clínicas dos pacientes. O baixo número amostral de pacientes com resultado de ferritina também se estabeleceu como uma limitação.

A utilização dos índices discriminativos não substitui os exames “padrão ouro” para o diagnóstico de anemia ferropriva e talassemia menor, embora se aperfeiçoadas, essas fórmulas poderão facilitar a rotina diária dos laboratórios de análises clínicas. Vale ressaltar que em algumas condições de concomitâncias de doenças, até mesmo os resultados desses exames podem sofrer interferência da doença intercorrente, tornando o diagnóstico mais difícil.

6 CONCLUSÃO

Em geral, os índices discriminativos não devem ser usados isoladamente para diagnóstico e diferenciação das anemias microcíticas, visto que a eficiência desses não foram adequadas neste trabalho. Porém, o presente trabalho possibilitou o conhecimento da importância de aperfeiçoar as fórmulas destes índices discriminativos para que possam ser utilizadas de forma confiável na rotina dos laboratórios, afim de direcionar os testes confirmatórios para essas doenças, racionalizando custos e o tratamento, que podem ser inacessíveis para a população de baixa renda.

7 REFERÊNCIAS

ALFADHLI SM, Al-Awadhi AM, AlKhaldi D. **Validity assessment of nine discriminant functions used for the differentiation between iron deficiency anemia and thalassemia minor.** J TropPediatr. 2007;53(2):93-7.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA (ABRASTA). **Protocolo para tratamento de pacientes com talassemia.** In: ____ Diretrizes para o controle clínico da talassemia. São Paulo: Federação Internacional de Talassemia (TIF), 2003).

BEAUMONT C, Vailont S. Iron homeostasis. In: Beaumont C, Beris P, Beuzard Y, Brugnara C, editors. **Disorders of iron homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis.** Genova, Italy: Forum Service Editore; 2006, p.393-406. 5.

BEYAN C., Kaptan K., Ifran A. **Predictive value of discrimination indices in differential diagnosis of iron deficiency anemia and beta-thalassemia trait.** Eur J Haematol. 2007 Jun;78(6):524-6.

BURK M, Arenz J, Giagounidis AA, et al. **Erythrocyte indices as screening tests for the differentiation of microcytic anemias.** Eur J Med Res. 1995;1:33–7.

BRUGNARA C. **Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches.** Clin Chem. 2003 Oct;49(10):1573-8.

CANÇADOR. D. **Mieloma múltiplo e anemia.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. Campinas, v.29, n.1, p.67-76, 2007.

CANÇADO R. D. **Talasseмии alfa.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. Campinas, v.28, p.81-87, 2006.

CANÇADO R. D., Lobo C., Friedrich J. **Tratamento da anemia ferropriva com ferro por via oral.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. Campinas. 2010;32(Supl. 2):114-120.

CASGRAIN A, Collings R, Harvey LJ, Hooper L, FairweatherTait SJ. **Effect of iron intake on iron status: a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials.** Am J Clin Nutr. 2012;96(4):768-80.

CHUNG J, Wessling-Resnick. **Molecular mechanisms and regulation of iron transport.** Crit Rev Clin Lab Sci. 2003;40(2):151-82.

DALLMAN PR, Yip R, Johnson C. **Prevalence and causes of anemia in the United States, 1976 to 1980.** Am J Clin Nutr. 1984;39(3): 437-45.

DE DOMENICO I, Ward DM, Kaplan J. **Hepcidin regulation: ironing out the details.** J Clin Invest. 2007;117(7):1755-8.

DONAVAN A, Roy CN, Andrews NC. **The ins and outs of iron homeostasis.** Physiology (Bethesda). 2006;21:115-23.

EHSANI M, Darvish A, Eslani A, Seighali F. **A new formula for differentiation of iron deficiency anemia (IDA) and thalassemia trait (TT).** Turk J Hematol 2005; 22 (suppl): 268.

EL-AGOUZA I., Abu Shahla A., Sirdah M. **The effect of iron deficiency anaemia on the levels of haemoglobin subtypes: possible consequences for clinical diagnosis.** Clin Lab Haematol. 2002 Oct;24(5):285-9.

FINCH CA, Hillman RS. **Manual da Série Vermelha.** São Paulo: Santos. 2001, p. 191.

GREEN R, King R. **A new red cell discriminant incorporating volume dispersion for differentiating iron deficiency anemia from thalassemia minor.** Blood Cells 1989; 15:481-95.

GROTTO, H.Z.W. **Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter. v. 30, n. 5, p. 390-397, 2008.

HENRY, J.B. **Diagnóstico Clínicos & Tratamento Por métodos laboratoriais**. 18ª Ed. São Paulo: Editora Manole LTDA, 1995. p. 731-734.

JANEL, A., Roszyk, L., Rapatel, C., Mareynat, G., Berger, M., Serre-Sapin, A. **Proposal of a score combining red blood cell indices for early differentiation of beta-thalassemia minor from iron deficiency anemia**. *Hematology*, v. 16, n. 2, p. 123-127, 2011.

JORDÃO, R. E.; BERNARDI, J. L. D.; BARROS FILHO, A. A. **Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática**. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 27, n. 1, p. 90-98, 2009.

LEE JR. **Microcitose e as anemias associadas com síntese prejudicada da hemoglobina**. In: Lee GR et al. *Wintrobe – Hematologia Clínica*. São Paulo: Mir; 1998a. p.884-919.

LEWIS SM. **Reference ranges and normal values**. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I, editors. *Practical Haematology*. 10th ed. London: Churchill Livingstone; 2006:11-24.

LOPES, A.C. **Tratado de Clínica Médica**. 2ª Ed. São Paulo: Editora Loca LTDA, 2009. p. 1921- 1925

MARTINS IS, Alvarenga AT, Siqueira AA, Szarfarc SC, Lima FD. **As determinações biológica e social da doença: um estudo de anemia ferropriva**. *RevSaude Publica*. 1987;21:73-89.

MATOS, J. F. et al. **Response to the assessment of the Matos & Carvalho index by Hoffmann and Urrechaga**. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 39, p. 290-291, 2017.

MATOS J. F. **Anemias microcíticas e hipocrômicas: diagnóstico diferencial**. 2007. 149f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

MATOS J. F. **Avaliação do desempenho de um novo índice na diferenciação entre anemia ferropriva e talassemias menores.** 2012. 156f. Dissertação (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

MELO, M., Purini, M., Cançado, R., Kooro, F., Chiattonne, C. **Uso de índices hematimétricosno diagnóstico diferencial de anemias microcíticas: umaabordagem a ser adotada?** Rev Assoc Med Bras 2002; 48(3): 222-4

MELO-REIS, P. R. ARAÚJO, L. M. M et. al. 2006A. **A importância do diagnóstico precoce na prevenção das anemias hereditárias.** Rev. bras. hematol. hemoter., 28(2): 149-152.

MENTZER WC Jr: **Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait.** Lancet 1973; i: 882.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Orientações para o diagnóstico e tratamento das talassemias beta.** Brasília: [Ministério da Saúde], 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher – relatório final. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.

MIRIAM Corrêa de Carvalho, Emílio Carlos Elias Baracat, Valdemiro Carlos Sgarbieri. **Anemia Ferropriva e Anemia de Doença Crônica: Distúrbios do Metabolismo de Ferro.**

NAOUM P. C. **Doenças dos Eritrócitos: Academia de Ciências & Tecnologia.** São Paulo, 2001.

NAOUM P.C: **Hemoglobinopatias e talassemias**, 1ª ed. Reimpressão, Ed. Sarvier 96-142, 1997.

OLIVEIRA TSC, Lamounier JA, Alves CRL, Capanema FD, Rocha DS, Silva MC. **Anemia entre pré-escolares - um problema de saúde pública em Belo Horizonte**, Brasil. CienSaudeColet 2014; 19(1):59-66.

OKAN, V.; Cigiloglu, A., Cidci, S.; Yilmaz, M.; Pehlivan, M. **Red cell indices and functions differentiating patients with the B-talassemia trait from those with iron deficiency anaemia**. The Journal of International Medical Research, v. 37, n. 1, p. 25-30, 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Lucha contra la anemia nutricional, especialmente contra la carência de hierro: Informe ADI/OIEA/OMS**. Série de Informes Técnicos, 580. Genebra: OMS, 1975.

PAIVA AA, Rondó PHC, Guerra-Shinohara EM. **Parâmetros para avaliação do estado nutricional de ferro**. Rev SaúdePública 2000; 34: 421-426.

PIPLANI S., Madan M., Mannan R., Manjari M., Taranveer S., Lalit M. **Evaluation of Various Discrimination Indices in Differentiating Iron Deficiency Anemia and Beta Thalassemia Trait: A Practical Low Cost Solution**. Annals of Pathology and Laboratory Medicine, Vol. 03, N. 06, 2016.

RICERA BM, Storti S, d'Onofrio G, et al: **Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait: a new approach**. Haematologica 1987; 72: 409 – 413.

ROBERTS, GT., El-Badawi SB. **Red cell distribution widths index in some hematologic diseases**. Am J Clin Pathol. 1987;83:222–6.

SCHRIER SL. **Causes and diagnosis of iron deficiency anemia in the adult**. UpToDate [Internet]. 2014.

SHINE I, Lal S: **A strategy to detect β thalassaemia minor**. Lancet 1977; i: 692 – 694.

SILLA LM, Zelmanowicz A, Mito I, Michalowski M, Hellwing T, Shilling MA, et al. **High prevalence of anemia in children and adult women in an urban population in southern Brazil.** PLoS One. 2013; 8(7):e68805.

SILVA, P., Alves H., Comar S., Henneberg R., Merlin J., Sthingen S. **Hematologia Laboratorial: teoria e procedimentos.** Porto Alegre, Ed. Artmed, 2016.

SIRDAH M, Tarazi I, Al Najjar E, et al: **Evaluation of the diagnostic reliability of different RBC indices and formulas in the differentiation of the β -thalassaemia minor from iron deficiency in Palestinian population.** Int J Lab Hematol 2008; 30: 324 – 330.

SONATI MF, Costa FF. **Talassemias alfa.** In: _____ - Tratado de Clínica Médica. Lopes AC. Ed Roca, 2006. p1.932-1.938.

SOUZA, A. I.; FILHO M. B. **Diagnóstico e tratamento das anemias carenciais na gestação: consensos e controvérsias.** Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil. Boa Vista, v.3, n.4, p. 473-479, 2003.

SRIVASTAVA PC, Bevington JM: **Iron deficiency and-or thalassaemia trait.** Lancet 1973; i: 832.

SZARFARC SC, Souza SB. **Prevalence and risk factors in iron deficiency and anemia.** Arch Latinoam Nutr. 1997;47(2 Suppl 1):S35-8.

SZKLO M., Nieto J. 2000. **Epidemiology: Beyond the Basics.** 2 ed.

VEHAPOGLU, A., Ozgurhan G., Demir A., D, Uzuner S., Nursoy M. A., Turkmen S., Kacan A. **Hematological Indices for Differential Diagnosis of Beta Thalassaemia Trait and Iron Deficiency Anemia.** Hindawi Publishing Corporation Anemia. 2014, Article ID 576738, 7 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/576738>

WAGNER SC, Silvestri MC, Bittar CM, Friedrisch JR, Silla ML. **Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes em pacientes com anemia não ferropênica.** Rev Bras HematolHemot. 2005;27(1):7-42.

WEATHERALL DJ, Clegg JB. **Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem.** Bull World Health Organ. 2001;79(8):704-12.

WEATHERALL DJ. **Thalassemia: the long road from bedside to genome.** Nat Rev Genet 2004;5(8):625-631. 2.

WEISS G. **Modification of iron regulation by the inflammatory response.** Best Pract Res Clin Haematol. 2005 Jun;18(2):183-201

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control – a guide for programme managers.** Geneva: WHO; 2001.

ZAGO, Marco Antônio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo. **Tratado de hematologia.** São Paulo: Atheneu, 2013.