



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DIANA BRIOSA REIS

***Métodos de Avaliação de Sideropenia e Anemia Sideropénica:
potencialidades e limitações***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE HEMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF.^ª DR.^ª ANA BELA SARMENTO

DR.^ª TABITA MAGALHÃES MAIA

MARÇO/2017

RESUMO

Introdução: Ao longo dos anos, vários têm sido os métodos de diagnóstico sugeridos para a avaliação da sideropenia e anemia sideropénica. Face a tanta diversidade metodológica e à necessidade de consenso sobre um método de referência, este trabalho visa identificar qual o método diagnóstico para avaliar sideropenia e anemia sideropénica em adultos ou com estado inflamatório concomitante.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, com recurso à pesquisa nas bases de dados eletrónicas PubMed e B-On, e acervos documentais de referência, através de descritores definidos. Foram incluídos, estudos científicos primários ou secundários, ou publicações de referência publicados no horizonte temporal de 1990-2017, que abordem os métodos diagnósticos da sideropenia nas duas populações propostas.

Resultados: Foram incluídos nesta revisão sistemática 49 documentos, de um total de 2877, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, dos quais, foram recolhidos 29 artigos de investigação quantitativa, 15 revisões da literatura e ainda cinco publicações de literatura cinzenta.

Discussão: Esta revisão sistemática recomenda como método de referência para o diagnóstico de sideropenia e anemia sideropénica o método da ferritina sérica na população adulta com sideropenia e, o recetor solúvel da transferrina na população com contexto inflamatório concomitante. Os novos índices eritrocitários e os outros parâmetros clássicos como a hemoglobina, o hematócrito, a contagem de reticulócitos, o “red cell distribution with”, o volume globular médio e a hemoglobina globular média, o ferro sérico, a transferrina ou a capacidade total de ligação do ferro, e a saturação da transferrina, apresentam globalmente eficácia limitada em ambas as populações, não devendo ser avaliados isoladamente. A avaliação da zincoprotoporfirina no adulto saudável deve ter em conta a sua moderada

especificidade e, de forma semelhante, a avaliação da hepcidina na população com contexto inflamatório concomitante, são métodos que carecem de maior investigação.

Palavras-chave: “Sideropenia”, “anemia”, “métodos diagnósticos”, “adulto”, “inflamação”.

ABSTRACT

Introduction: Over the years, several diagnostic methods have been suggested for the evaluation of sideropenia and sideropenic anemia. In view of such methodological diversity and the need for consensus on a reference method, this study aims to identify the diagnostic method to evaluate sideropenia and sideropenic anemia in adults or with a concomitant inflammatory state.

Methods: A systematic review of the literature was carried out using the PubMed and B-On electronic databases, as well as documentary collections of reference, using defined descriptors. Primary or secondary scientific studies or reference publications published over the time horizon of 1990-2017, which address the diagnostic methods of sideropenia in the two proposed populations, were included.

Results: We included 49 documents, out of a total of 2877, after applying the established inclusion and exclusion criteria, of which 29 articles of quantitative research, 15 reviews of the literature and five publications of gray literature were collected.

Discussion: This systematic review recommends serum ferritin as the reference method for the diagnosis of sideropenia and sideropenic anemia in the adult population with sideropenia and, the soluble transferrin receptor in the population with concomitant inflammatory context. The new erythrocyte indices and other classical parameters such as hemoglobin, hematocrit, reticulocyte count, "red cell distribution with", mean globular volume and mean globular hemoglobin, serum iron, transferrin, or total iron binding capacity, and transferrin saturation are globally limited in both populations and should not be evaluated in isolation. The assessment of zincprotoporphyrin in the healthy adult should take into account its moderate

specificity and, similarly, the evaluation of hepcidin in the population with concomitant inflammatory context, are methods that need further investigation.

Keywords: “Sideropenia”, “anemia”, “diagnostic methods”, “adult”, “inflammation”.

ABREVIATURAS

ADC – Anemia de doença crónica

AS - Anemina sideropénica

AUC - Área sob a curva ROC

CHm - Conteúdo médio de hemoglobina eritrócitária

CHr - Conteúdo médio de hemoglobina reticulocitária

DGS - Direção Geral de Saúde

DRC - Doença renal crónica

Esp. - Especificidade

Hb - Hemoglobina

HGM - Hemoglobina globular média

HYPOM - Percentagem de eritrócitos hipocrómicos

HYPOR - Percentagem de reticulócitos hipocrómicos

MICROM - Percentagem de eritrócitos maduros com volume inferior a 60fL

N - Valor Normal

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCR - Proteína C reativa

RDW - do inglês “Red cell distribution with”

ROC - do inglês “Receiver operator characteristic curve”

Sens.- Sensibilidade

TSAT - Saturação da Transferrina, do inglês

TIBC - Capacidade total de ligação do ferro

VGM - Volume globular médio

VPN - Valor preditivo negativo

VPP - Valor predictivo positivo

VS - Versus

ZPP - Zincoprotoporfirina

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	7
MÉTODOS	10
RESULTADOS	13
1. Métodos de Avaliação de Sideropenia e Anemia Sideropénica	21
1.1. Pesquisa de depósitos de ferro na medula óssea	22
1.2. Hemoglobina	23
1.3. Hematócrito e Reticulócitos	25
1.4. Índices Eritrocitários: VGM e HCM	26
1.5. Red cell distribution width (RDW)	27
1.6. Novos índices eritrocitários e reticulocitários	27
1.7. Zinco protoporfirina	31
1.8. Ferro Sérico	34
1.9. Transferrina e Capacidade Total de Fixação do Ferro	35
1.10. Saturação da Transferrina	36
1.11. Ferritina Sérica	37
1.12. Recetor Solúvel da Transferrina	39
1.13. Hpcidina	42
DISCUSSÃO	45
AGRADECIMENTOS	51
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52

INTRODUÇÃO

A sideropenia é definida como uma diminuição do ferro corporal, sendo este o déficit nutricional mais prevalente a nível mundial, é responsável por uma morbi-mortalidade importante, especialmente nos países em vias de desenvolvimento como o Sul da Ásia, América Latina e África subsariana.¹⁻³ A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que em 2011 em todo o mundo cerca de 800 milhões de mulheres e crianças têm anemia e que destes, cerca de 50% sofrem de anemia sideropénica (AS).³ A anemia sideropénica, porém não advém apenas do déficit nutricional, podendo ter outras etiologias como as perdas hemorrágicas crónicas; patologias que diminuam a absorção de ferro; estados fisiológicos que aumentem as necessidades de ferro como os picos de crescimento nas crianças, a menstruação, gravidez e a amamentação.^{2,4}

A presença deste déficit leva por sua vez a várias consequências: o déficit de desenvolvimento físico e cognitivo-comportamental nas crianças; nas grávidas está associada a prematuridade e a um aumento da morbi-mortalidade materno-fetal; há diminuição da capacidade de trabalho em todas as idades; diminuição da produção de alguns neurotransmissores bem como, diminuição da concentração e eficácia de células leucocitárias, nomeadamente da imunidade celular.^{2,5}

Com uma prevalência e consequências tão importantes, seria de esperar que existisse um método de diagnóstico de referência para a avaliação da sideropenia e anemia sideropénica, no entanto, até hoje ainda não existe esse consenso na comunidade científica.⁶

Ao longo dos anos, vários têm sido os métodos de diagnóstico sugeridos para a sua avaliação: o mais recomendado é o doseamento da ferritina sérica, por ser acessível e de

alta sensibilidade e especificidade; nos restantes métodos clássicos, como a hemoglobina, o hematócrito, o volume globular médio (VGM), a hemoglobina globular média (HGM), a contagem de reticulócitos, o RDW (red cell distribution with), o ferro sérico, a transferrina e a saturação da transferrina (TSAT), tipicamente apesar de acessíveis estes apresentam baixa sensibilidade, com exceção da zincoprotoporfirina (ZPP) que apesar de apresentar uma alta sensibilidade diagnóstica, a sua especificidade é afetada em contextos de inflamação crónica e estados que aumentem a eritropoiese.^{3,7-11}

Relativamente aos métodos descritos mais recentes destacam-se a avaliação do recetor solúvel da transferrina (STfR), o conteúdo de hemoglobina reticulocitária (CHR), a percentagem de eritrócitos hipocrómicos (HYPOm) e a hepcidina. Métodos de sensibilidade moderada a elevada, o primeiro é menos acessível e pode ser negativamente influenciado por outras situações que levem ao aumento da eritropoiese ou alterações no transporte do ferro; os restantes podem apresentar vantagens na distinção entre anemia sideropénica e anemia de doença crónica.^{2,7,8,13}

Um dos principais obstáculos referenciados em muitos dos métodos disponíveis, diz respeito aos estados inflamatórios que podem interferir na determinação da sideropenia/anemia sideropénica.⁹ Isto representa um desafio na sua aplicabilidade não só nos países subdesenvolvidos onde a patologia infecciosa é proeminente, mas também no contexto de países desenvolvidos onde além das populações de risco habituais (grávidas e crianças), os idosos, os doentes com patologia crónica ou o próprio doente internado, traduzem no seu conjunto uma população onde podem coexistir estados inflamatórios e sideropenia e cuja discriminação só recentemente tem recebido o interesse dos investigadores.

Face a tanta diversidade metodológica e à necessidade de consenso sobre um método de referência, este trabalho visa clarificar as potencialidades e limitações dos métodos

disponíveis para avaliar a sideropenia e compará-los entre si, especialmente na presença de inflamação, pelo que irá incidir sobre a população adulta, (homens e mulheres não grávidas) mas também em doentes com estados inflamatórios agudos ou crónicos, duas das populações menos estudadas e com grande relevância no nosso contexto atual.

MÉTODOS

Para a elaboração deste trabalho recorreu-se à avaliação e síntese de estudos científicos, através de uma revisão sistemática da literatura, com recurso à pesquisa nas bases de dados eletrónicas PubMed e B-On e acervo documental de literatura cinzenta da OMS e DGS sobre o tema, durante o período compreendido entre 22 de Novembro de 2016 e 20 de Fevereiro de 2017, com o objetivo de responder à seguinte questão de investigação: “Qual o melhor método diagnóstico para avaliar sideropenia e anemia sideropénica ou com estado inflamatório ativo?”.

Atendendo à abrangência do tema, bem como, à grande variedade de estudos existentes relacionados com o mesmo, com o objetivo de facilitar a seleção dos estudos relevantes para o desenvolvimento da temática em questão, foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

- Critérios de Inclusão
 - Estudos que se centrem nos métodos de diagnóstico de sideropenia e/ou anemia sideropénica e/ou na sua comparação entre si;
 - Estudos desenvolvidos em populações adultas, com o diagnóstico ou suspeita de sideropenia e/ou anemia sideropénica;
 - Estudos desenvolvidos em populações adultas com anemia de doença crónica/ processo inflamatório ativo;
 - Estudos de investigação com horizonte temporal compreendido no período entre 1990 e 2017.
 - Artigos científicos originais de investigação quantitativa e revisões da literatura.
- Critérios de Exclusão

- Estudos em registo duplicado;
- Estudos que não sejam de consulta completa;
- Estudos não realizados em humanos;
- Cartas ao editor;
- Estudos realizados em população pediátrica, grávidas, doentes com doença renal crónica;
- Estudos elaborados em idioma que não o português, inglês ou espanhol.

Tomando por princípio estes critérios, foram definidos os seguintes descritores, para a realização da pesquisa destes estudos: “anemia” AND/OR “iron deficiency”, “methods” OR “evaluation” OR “assessment”; AND “adult” e AND/OR “inflammation”. Adicionalmente foram inseridos os descritores NOT “pregnancy/pregnant”; NOT “children” e NOT “kidney/renal/ hemodialysis”.

Relativamente à estratégia de pesquisa, esta foi iniciada com base nas palavras-chave descritas anteriormente, com limitação da inclusão de artigos científicos realizados após 1990. O processo foi iniciado com a análise do título do artigo científico, sendo que após exclusão de artigos cujo título não se enquadrava no domínio deste trabalho, foram analisados os respetivos resumos, tendo por base os mesmos critérios de inclusão e exclusão definidos. Dos artigos selecionados com resumo adequado ao tema proposto para investigação, procedeu-se então à obtenção do artigo científico completo e à sua análise final para inclusão ou exclusão neste trabalho.

Após a aplicação dos critérios anteriormente referidos, verificou-se a falta de dados sobre determinados métodos diagnósticos, pelo que, de modo a especificar a pesquisa face ao tema proposto, procedeu-se à repetição do processo anteriormente descrito, após terem sido acrescentados os seguintes descritores: AND “zinc protoporphyrin”, AND “soluble

transferrin receptor” e AND “percentage of hypochromic erythrocytes”, que foram pesquisados isoladamente ou em conjunto com os anteriores termos já definidos.

Todas as pesquisas foram realizadas unicamente pela autora deste trabalho, no caso de existirem dúvidas quanto à inclusão ou exclusão do artigo nesta revisão, o artigo foi excluído.

No que concerne à metodologia de extração, relativamente aos artigos de metodologia quantitativa, os dados foram recolhidos de acordo com o seguinte protocolo: autores e ano de publicação; caracterização dos participantes quanto ao número, género e caracterização do seu estado de saúde (desconhecido, adultos com sideropenia ou anemia sideropénica, com estado inflamatório conhecido, ou ambos), métodos utilizados para avaliar sideropenia ou anemia sideropénica e principais resultados. No que respeita aos artigos de metodologia qualitativa, os dados foram compilados segundo o seguinte protocolo: autores e ano de publicação; tipologia do artigo, revisão narrativa, sistemática com ou sem metanálise e neste caso com o número de artigos analisados, caracterização dos métodos diagnósticos analisados e principais resultados. Finalmente, no que concerne aos documentos de literatura cinzenta analisados, estes foram recolhidos de acordo com: autores e ano de publicação, tipologia da publicação e principais contributos para a temática desenvolvida neste tema.

RESULTADOS

Foram incluídos nesta revisão sistemática 49 documentos, de um total de 2877 documentos sujeitos a análise segundo os critérios de inclusão e exclusão definidos. O processo que descreve os resultados da pesquisa desenvolvida, encontram-se esquematizado na Figura 1.

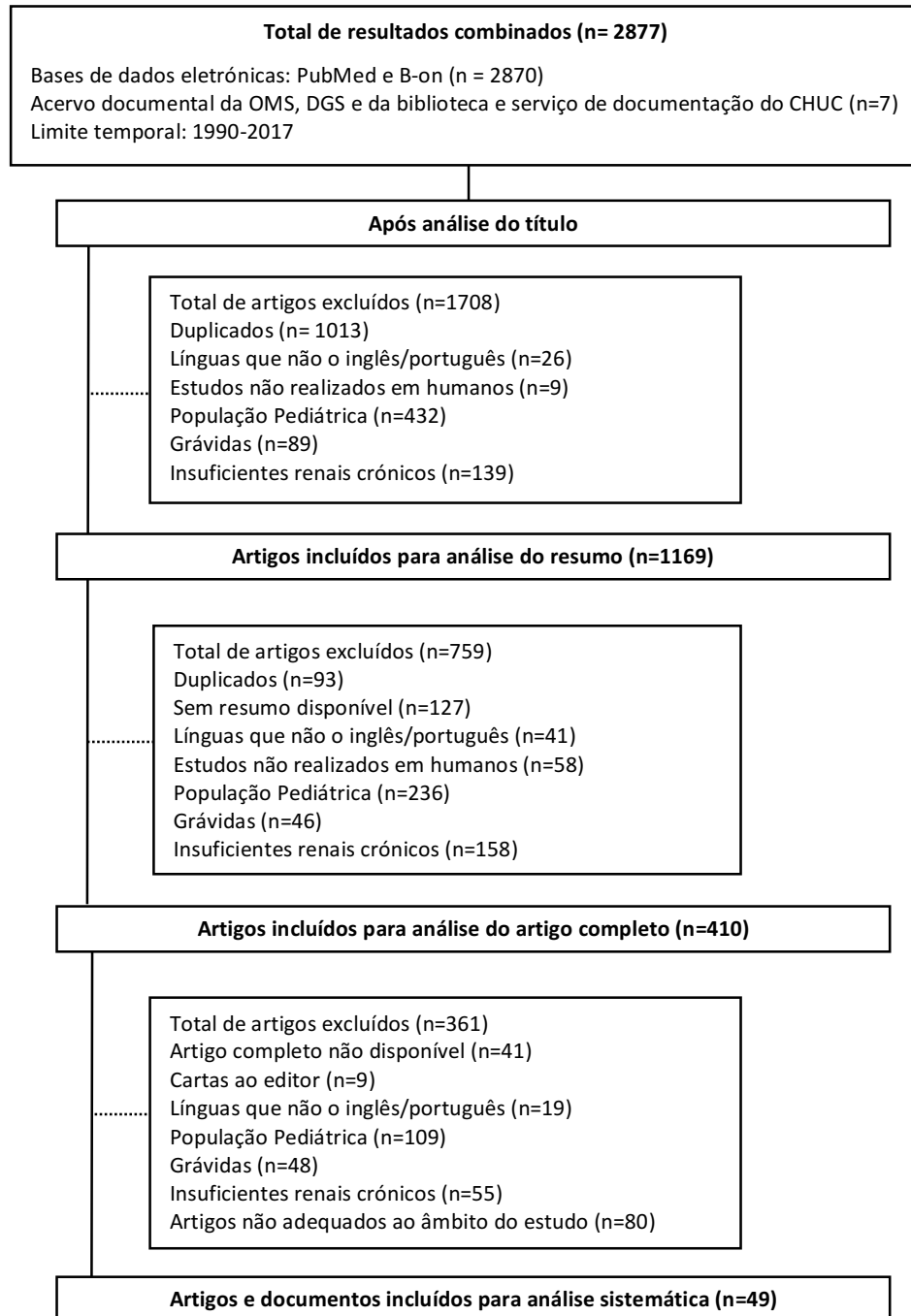


Figura 1. Esquema descritivo da estratégia de pesquisa desenvolvida, desde a obtenção do total de resultados combinados através dos descritores escolhidos, até ao número final de artigos e documentos a incluir nesta revisão sistemática da literatura, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão definidos.

Nesta medida, foram recolhidos 29 estudos de investigação quantitativa, 15 revisões da literatura e ainda cinco publicações de literatura cinzenta ou de referência académica, três da autoria da OMS, uma da autoria da Direção Geral de Saúde (DGS) e um livro de referência na área.

As características dos estudos analisados, nomeadamente autores e ano de publicação, tipologia do documento ou dos participantes inseridos nos estudos de investigação quantitativa, os principais métodos diagnósticos abordados nesse documento e os principais resultados observados, foram compilados em tabelas pela seguinte ordem, primeiramente apresentadas as publicações de literatura cinzenta e de referência académica (Tabela 1); seguidamente os estudos de revisão da literatura (Tabela 2) e, por fim é apresentada a compilação dos artigos de investigação quantitativa (Tabela 3).

TABELA 1. Publicações de literatura cinzenta ou académica de referência		
Autor Ano	Tipo de Publicação	Principais contributos
OMS³ 2015	Relatório sobre a prevalência global da anemia em 2011	Descreve estimativas da prevalência de anemia no ano 2011 de mulheres em idade reprodutiva e outras populações.
DGS¹⁰ 2013 (revista 2015)	Norma sobre abordagem, diagnóstica e tratamento da sideropenia no adulto	Apresenta algoritmo diagnóstico de anemia no adulto não específico da suspeita de sideropenia sem anemia Documenta os métodos de investigação laboratoriais disponíveis Aborda a sideropenia em populações especiais e nos estados inflamatórios
Hoffbrand e Moss¹⁶ 2013	Livro sobre fundamentos de hematologia	Informação sobre eritropoiese e anemias hipocrómicas e microcíticas.
OMS⁸ 2007	Relatório e recomendações na avaliação da sideropenia	Reflete importância do diagnóstico da sideropenia e não apenas da anemia sideropénica Realiza revisão dos métodos diagnósticos disponíveis para avaliar sideropenia Aponta a ferritina sérica como o melhor parâmetro para avaliar a sideropenia nas populações e ainda como o melhor parâmetro para avaliar o impacto das intervenções para controlar a sideropenia No entanto, aponta a ferritina sérica como um marcador pouco fiável em contexto infeccioso Identifica falta de dados de investigação sobre os métodos da zincoprotoporfirina e recetor solúvel da transferrina
OMS, <i>et al</i>² 2001	Guia de avaliação, prevenção e controlo sobre a anemia sideropénica	Informação sobre o contexto epidemiológico e consequências da anemia sideropénica Descrição das vantagens e limitações dos métodos de diagnóstico disponíveis

Tabela 1. A tabela apresenta a descrição de documentos de agências governamentais e um livro de referência académico com relevância para o tema. Os documentos encontram-se descritos por autor, ano de publicação, caracterização do tipo ou âmbito em que foi realizada a publicação e os principais contributos da mesma.

TABELA 2. Revisões da Literatura

Autor Ano	Tipologia	Métodos Diagnósticos	Principais Resultados
Camaschella ¹³ 2017	Revisão narrativa	sTfR Hepcidina sérica Ferritina sérica Saturação Transferrina Ferro sérico VGM, HCM, RDW CHrm HYPO ZPP Pesquisa de hemossiderina na medula óssea	Revisão sobre os métodos diagnósticos clássicos, nos mais recentes dá relevância ao: - sTfR, sugerido como alternativa no diagnóstico diferencial entre AI e AS no entanto os resultados são controversos, sugerindo falta de uniformização nos imunoensaios que dificulta a comparação entre os vários estudos - hepcidina sérica, apesar de ser um método promissor no mesmo diagnóstico diferencial relata-se a mesma falta de uniformização no processo diagnóstico e várias limitações, além de alterar o seu valor com o ritmo circadiano, a sua produção está alterada na DRC e doença hepática.
Nairz, et al ⁹ 2016	Revisão narrativa	VGM, HCM, Reticulócitos Ferritina sérica TSAT sTfR Hepcidina sérica Chr, HYPOm, ZPP	- VGM, HCM, e contagem de reticulócitos não definem a causa da anemia e a sua utilidade é reduzida - A ferritina sérica e a TSAT são métodos úteis no adulto - Hepcidina e recetor solúvel da transferrina e revelam falta de uniformização, o primeiro apresenta limitações na DRC; o segundo pode estar aumentado na sideropenia, anemia hemolítica, talassémia e algumas neoplasias hematológicas, no entanto o seu valor mostra-se normal na AI. - Chr, HYPO, ZPP não são adequados para realizar diagnóstico diferencial entre AS e ADC
Elsayed et al ³⁴ 2016	Revisão narrativa	Ferro Transferrina TIBC TSAT	Aborda estes 4 parâmetros, no que respeita à sua fisiopatologia, aplicação clínica, doseamento e principais limitações.
Frenkel ⁵⁰ 2015	Revisão narrativa	Hepcidina sérica	Relata relação entre anemia de doença crónica com anemia sideropénica Explora a importância da hepcidina como proteína de controlo na homeostasia do ferro
Camaschella ⁷ 2015	Revisão narrativa	Hb, VGM, HCM Chr, HYPOm Ferritina, TSAT Ferro sérico sTfR sTfR/log ferritina ZPP Pesquisa de hemossiderina na medula óssea	Informação sobre causas emergentes de sideropenia. Abordagem sobre os vários métodos diagnósticos de sideropenia e o seu comportamento na sideropenia, na eritropoiese deficiente pela sideropenia, na AS, na ACD, na AS com ACD concomitante e ainda nos casos de genéticos de anemia por défice refratário de ferro.
Peyrin- Biroulet et al ⁶ 2015	Revisão sistemática	Todos os métodos incluídos nas guidelines internacionais revisadas	Das 29 guidelines internacionais incluídas no estudo, todas propunham o doseamento da ferritina sérica como o melhor método para identificar sideropenia, destas, cerca de metade propuseram a TSAT como método alternativo. Os limites propostos para valor normais, com exceções para situações particulares foram: - Ferritina <100 µg/L - TSAT <20%
Nemeth e Ganz ⁴⁹ 2014	Revisão narrativa	Hepcidina Ferritina	Aborda a fisiopatologia da anemia da inflamação e a sua implicação no metabolismo da ferritina e hepcidina
Kassebaum et al ¹ 2014	Revisão sistemática	Não analisados	Dados epidemiológicos sobre anemia em 187 países, entre 1990 e 2010
Infusino et al ⁴⁸ 2012	Meta- análise	sTfR log (sTfR/ferritina)	O sTfR apresenta globalmente uma Sens. = 86% Esp. = 75% e AUC =0.912. O que demonstra uma eficácia diagnóstica alta que foi superior ao log (sTfR/ferritina).
Wessling- Resnick ⁵ 2010	Revisão narrativa	Hepcidina Ferritina sTfR	Homeostasia do ferro e resposta inflamatória. A sua influência em alguns métodos diagnósticos como a hepcidina, a ferritina e o sTfR.

TABELA 2. Revisões da Literatura (continuação)			
Autor Ano	Tipologia	Métodos Diagnósticos	Principais Resultados
Goodnough <i>et al</i> ⁴ 2010	Revisão narrativa	Hepcidina CHR e HYPOm Ferritina sTfR sTfR/log ferritina Hepcidina	- CHR e HYPO apenas avaliam o défice funcional de ferro, o CHR apresenta possível vantagem para a monitorização da terapêutica com ferro - A ferritina pode ser um método válido para avaliar AS mesmo em contexto de AI com valor $\leq 30\text{ng/mL}$, com sensibilidade descrita de 92% e VPP de 83%. - sTfR demonstrou num dos estudos apenas 84% de especificidade e 58% de VPP numa população com suspeita de inflamação activa, as mesmas reservas surgiram com o derivado índice sTfR/log ferritina - Hepcidina não é adequada para distinguir AS quando coexiste AI, pode ter potencial para as distinguir separadamente
Koulaouzidis <i>et al</i> ⁴⁶ 2009	Revisão sistemática	sTfR	O uso do sTfR traduz uma grande melhoria no diagnóstico da sideropenia, especialmente na coexistência de ADC ou neoplasias gastrointestinais.
Dewanji e Labbé ¹¹ 2004	Revisão narrativa	Hb Hematócrito Ferro sérico TSAT Ferritina sTfR ZPP	Breve revisão sobre os métodos diagnósticos clássicos disponíveis, mas aborda mais exaustivamente o sTfR destacando-o como um método que não é alterado pela ADC, na ZPP destaca a possibilidade do seu uso na grávida e da sua potencialidade como método de rastreio pelo seu baixo custo, não ser invasivo e ser de fácil aplicação.
Beguin ⁴⁴ 2003	Revisão narrativa	sTfR	O comportamento do sTfR na eritropoiese, a sua fisiopatologia da anemia e a homeostasia do ferro, e a influência da inflamação e das neoplasias.
Labbé <i>et al</i> ²⁰ 1999	Revisão narrativa	ZPP	Aborda a fisiopatologia da formação da ZPP e a sua utilidade na aplicação a várias populações, entre outras, no diagnóstico diferencial entre AS e talassémia e nos adultos saudáveis como os doadores de sangue. Ressalva outras situações em que a ZPP possa estar aumentada como anemia sideroblástica, ACD e nos casos de intoxicação por chumbo. Sugere limites para a interpretação dos valores da ZPP: < 60 $\mu\text{mol/mol}$ heme – valor normal 60 – 80 $\mu\text{mol/mol}$ heme – possibilidade de sideropenia > 40 $\mu\text{mol/mol}$ heme – eritropoiese deficiente

Tabela 2. A tabela apresenta a descrição das revisões da literatura incluídas neste trabalho. Os documentos encontram-se descritos por autor, ano de publicação, caracterização do tipo de revisão realizada (narrativa ou sistemática), os métodos diagnósticos abordados e os principais resultados da mesma.

TABELA 3. Estudos de investigação quantitativa			
Autor Ano	Participantes	Métodos Diagnósticos	Principais Resultados
Urrechaga <i>et al</i> ²³ 2016	n = 150 (♀150)	CHR HYPOm	O objetivo deste estudo foi avaliar a capacidade diagnóstica dos novos parâmetros eritrocitários e reticulocitários em avaliar sideropenia sem anemia: - Chr AUC= 0.914 Sens.= 86.8% Esp.= 85.7% - HYPO AUC= 0.934 Sens.= 85.7% Esp.= 92.1% Dos restantes parâmetros analisados: Hb, VGM, HGM e MCHC, todos se revelaram pouco informativos para o diagnóstico.
Hennig <i>et al</i> ³⁴ 2016	n = 56 (♀50 raça branca (♀6 raça negra)	ZPP	Este estudo pretendeu validar um novo método não invasivo de avaliação da ZPP, que surge no contexto de uma recomendação do uso da ZPP para avaliar sideropenia em populações pediátricas. O estudo pretendeu comparar os resultados de ZPP obtidos pelo método convencional com recurso a um hematofluorómetro e sangue capilar não submetido a lavagem, com os valores obtidos através do novo método, que usa uma sonda de fibra ótica com capacidade de avaliar a fluorescência neste caso da microvascularização do lábio inferior. Os resultados do novo método diagnóstico para eritropoiese deficiente por défice de ferro obtiveram: Sens.= 97% Esp.= 90% VPP = 94% VPn= 95%

TABELA 3. Estudos de investigação quantitativa (continuação)

Autor Ano	Participantes	Métodos Diagnósticos	Principais Resultados
Mittal <i>et al</i> ⁴⁷ 2016	n = 30 Doentes com lúpus eritematoso sistémico	Ferritina sTfR log (sTfR/ferritina)	O sTfR conjuntamente com o log (sTfR/ferritina) demonstraram ser métodos diagnósticos superiores para diferenciar AS de ADC.
Karlsson ³⁷ 2015	n = 40 Doentes com AI concomitante	VGM HGM Ferro Transferrina TSAT Ferritina Hepcidina	Os métodos descritos foram comparados com a pesquisa de hemossiderina na medula óssea, para diagnosticar AS na presença de AI - VGM Sens.= 80% Esp.= 82% AUC= 0.80 - HGM Sens.= 75% Esp.= 73% AUC= 0.80 - Ferro Sens.= 28% Esp.= 89% AUC= 0.55 - Transferrina Sens.= 82% Esp.= 89% AUC= 0.82 - TSAT Sens.= 90% Esp.= 44% AUC= 0.65 - Ferritina Sens.= 70% Esp.= 100% AUC= 0.87 - Hepcidina Sens.= 82% Esp.= 95% AUC= 0.89
Enko <i>et al</i> ¹² 2015	n = 445 (♀304 + ♂141) Pacientes hospitalizados Destes: PCR \uparrow = 220 PCR \downarrow = 225	Ferritina TSAT sTfR log(sTfR/ferritina)	Realizada comparação dos vários parâmetros em duas populações: Resultados interpretados segundo as curvas ROC para valores normais de PCR: - sTfR/log ferritina AUC= 0.95 VPP= 62.50% - sTfR AUC= 0.94 VPP = 58.14% - Ferritina AUC= 0.91 VPP = 32.50% - TSAT AUC= 0.84 VPP = 26.74% Resultados interpretados segundo as curvas ROC para valores de PCR aumentados: - sTfR/log ferritina AUC= 0.78 VPP = 64.41% - sTfR AUC= 0.78 VPP = 61.67% - Ferritina AUC= 0.72 VPP = 32.86% - TSAT AUC= 0.79 VPP = 42,86%
Torino <i>et al</i> ²¹ 2015	n = 117 Doentes com vários tipos de anemia e β - talassémia	CHr CHm MICROm HYPOm	Objetivos: Comparar a capacidade diagnóstica de AS vs β -talassémia: - MHe AUC= 0.977 Sens.= 96.2% Esp.= 92.7% - MICROm AUC= 0.886 Sens.= 84.6% Esp.= 78% Comparar a capacidade diagnóstica de AS+ADC vs ADC: HYPOm AUC= 0.785 Sens.= 72.7% Esp.= 71.4% Comparar a capacidade diagnóstica de AS vs ADC: HYPOm AUC= 0.835 Sens.= 75.4% Esp.= 70.4% CHm AUC= 0.809 CHr AUC= 0.780 MICROm AUC= 0.785
Wagner <i>et al</i> ³⁶ 2015	n = 223 (♀154 + ♂79) Pacientes hospitalizados Destes: PCR \uparrow = PCR \downarrow = 116	log(sTfR/ferritina) sTfR Hepcidina Ferritina	O objetivo foi comparar a capacidade diagnóstica dos vários parâmetros em duas populações distintas: Resultados nos pacientes com PCR \leq 0.5mg/dL - sTfR/log ferritina AUC= 0.9518 VPP= 70.83% - sTfR AUC= 0.9180 VPP = 60.00% - Ferritina AUC= 0.9268 VPP = 46.15% - Hepcidina AUC= 0.874 VPP = 42.86% Resultados nos pacientes com PCR $>$ 0.5mg/dL - sTfR/log ferritina AUC= 0.8156 VPP= 58.83% - sTfR AUC= 0.812 VPP = 60.00% - Hepcidina AUC= 0.7161 VPP = 37.74% - Ferritina AUC= 0.6884 VPP = 27.54%
Kiss <i>et al</i> ¹⁸ 2013	n = 1659 (♀854 + ♂850) Dadores de sangue	Hb VGM CHr HYPOm HYPOr CHMm	- Comparação dos valores dos vários métodos para diagnóstico de eritropoese deficiente devido a sideropenia: Hb - AUC= 0.6951 Sens.= 10-44% Esp.= 82-97% VGM - AUC= 0.6257 Sens.= 9% Esp.= 99% CHr - AUC= 0.6549 Sens.= 7/69% Esp.= 53/100% HYPOm - AUC= 0.7692 Sens.= 72% Esp.= 68% HYPOr - AUC= 0.7281 Sens.= 68% Esp.= 68% CHMm - AUC= 0.7369 Sens.= 71% Esp.= 62% Comparação dos valores dos vários métodos para diagnóstico de ausência de reservas de ferro: (continua na página seguinte)

TABELA 3. Estudos de investigação quantitativa (continuação)

Autor Ano	Participantes	Métodos Diagnósticos	Principais Resultados
Kiss et al¹⁸ 2013	n = 1659 (♀854 + ♂850) Dadores de sangue	Hb VGM CHr HYPOm HYPOr CHMm	Comparação dos valores dos vários métodos para diagnóstico de ausência de reservas de ferro: Hb - AUC= 0.7820 Sens.= 19-66% Esp.= 78-96% VGM - AUC= 0.7079 Sens.= 15% Esp.= 98% CHr - AUC= 0.7302 Sens.= 14/81% Esp.= 49/99% HYPOm - AUC= 0.8177 Sens.= 85% Esp.= 57% HYPOr - AUC= 0.7871 Sens.= 81% Esp.= 59% CHMm - AUC= 0.7920 Sens.= 84% Esp.= 54%
Van Santen et al²⁵ 2011	n = 106 (♀71+ ♂35) Adultos com artrite reumatóide	Hepcidina CHr CHm	Comparação dos parâmetros no diagnóstico de AS+ADC versus pacientes com apenas com ADC: - Hepcidina AUC= 0.88 - CHr AUC= 0.81 - CHm AUC= 0.78 Comparação dos parâmetros no diagnóstico de AS e AS+ADC versus pacientes com apenas com ADC e outras anemias: - Hepcidina AUC= 0.92 - CHr AUC= 0.75 - CHm AUC= 0.80
Borque et al²⁴ 2010	n = 381 120- adultos saudáveis 261- adultos não saudáveis	CHr HYPO HGM VGM Ferro sérico Ferritina	Foram também avaliados e comparados com alguns dos parâmetros clássicos: HGM - AUC= 0.89 VGM - AUC= 0.822 Ferro sérico - AUC= 0.683 Ferritina - AUC= 0.722
Thomas et al⁴³ 2010	n = 155	Hepcidina Ferritina TSAT sTfR log(sTfR/Ferritina)	Avaliar a capacidade da hepcidina para diferenciar: - AS vs ADC AUC= 0.968 Sens.= 98.1% Esp.= 84,5% - AS+ADC vs ADC AUC= 0.995 Sens.= 98.1% Esp.= 97,1% - ADC vs ADC+ eritropoiese deficiente AUC= 0.565 Sens.= 42,3% Esp.= 75% - A hepcidina mostrou boa correlação com os restantes parâmetros bioquímicos, mas não com os índices hematológicos
Metzgeroth et al³² 2007	n = 180 Doentes com hiperferritinemia por múltiplas causas	Hb Ferro sérico Transferrina TSAT Ferritina sTfR ZPP	O objetivo foi observar o comportamento da ZPP com situações que causem hiperferritinemia: - Hemocromatose, valores de ZPP < 25 µmol/ mol heme têm capacidade para identifica-la com Sens.= 75% Esp.= 89% - Nos casos de ACD e tumores sólidos a ZPP apresenta valores anormalmente elevados e não tradutores de AS. - A ZPP também se encontra elevada nas neoplasias hematológicas, no entanto, contrariamente aos valores da ferritina que são mais elevados quanto mais agressivo e de mais rápida progressão for o tumor (ex: leucemia aguda) nestes casos, o valor de ZPP encontra-se apenas ligeiramente aumentado ou até normal, ao passo que nas neoplasias indolentes o valor de ZPP encontra-se significativamente elevado. - Na doença hepática os valores de ZPP mantêm-se dentro da normalidade. - O uso da ZPP para avaliar sideropenia em doentes recetores frequentes de transfusões mostra-se ineficaz porque a ZPP irá traduzir o metabolismo do ferro do dador e não do recetor, quanto maior for o número de transfusões recebidas nas 4semanas anteriores.
Radtke et al¹⁷ 2005	n = 1142 (♀351+ ♂791) Dadores de sangue	Hb Ferritina HYPOm HYPOr CHr CHm sTfR	Este estudo pretendeu validar novos índices eritrocitários como métodos diagnósticos de sideropenia em dadores de sangue. Ferritina AUC= 0.9777 Sens.= 88.3% Esp.= 99.3% CHm AUC= 0.8493 sTfR AUC= 0.8354 Sens.= 62.8% Esp.= 90.0% HYPOm AUC= 0.8331 Sens.= 57.5% Esp.= 90.8% CHr AUC= 0.8301 Sens.= 57.5% Esp.= 89.5% HYPOr AUC= 0.8263 Hb (venoso) AUC= 0.7350 Sens.= 26.6% Esp.= 95.9% Hb (capilar) AUC= 0.6820 Sens.= 10.6% Esp.= 97.7%

TABELA 3. Estudos de investigação quantitativa (continuação)

Autor Ano	Participantes	Métodos Diagnósticos	Principais Resultados
Shahshahani et al⁴¹ 2005	n = 337 (♀137+ ♂199) Dadores de sangue	Hb Ferro sérico TIBC Ferritina	Este estudo relaciona a prevalência da sideropenia ou anemia sideropénica com o número de dádivas de sangue. Ficou demonstrado que a hemoglobina, o ferro sérico e a ferritina sérica estavam inversamente relacionados com o número de dádivas e que o método que mais se correlacionou com as reservas de ferro foi a ferritina sérica, pelo que foi o método proposto pelos investigadores para classificar os dadores como portadores de sideropenia e, conjuntamente com a hemoglobina para os caracterizar como portadores de anemia sideropénica.
Adelberger et al³⁰ 2005	n = 174 (♀128+ ♂46) Adultos saudáveis	sTfR ZPP	Foi comparada a capacidade diagnóstica do sTfR com a ZPP. Observou-se correlação entre os dois parâmetros ($r = 0.86$; $P < 0.0001$). O valor de sTfR era mais fiável quanto a sideropenia era mais acentuada, para valores de ZPP $> 70 \mu\text{mol/mol heme}$.
Mei et al¹⁹ 2003	n = 5175 (♀5175)	Hb ZPP	Foram comparadas a sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de sideropenia da Hb e ZPP (com eritrócitos não lavados) nesta população, com o recurso a ROC: Hb - AUC= 0.839 ZPP- AUC= 0.819
Kotisaari et al²⁰ 2002	n = 129 Adultos saudáveis (n=34) Adultos hospitalizados (n= 95)	Chr HYPOm VGM	Comparação dos 3 parâmetros no grupo adulto para avaliação de sideropenia: HYPOm AUC= 0.98 Chr AUC= 0.86 VGM AUC= 0.83 Comparação dos 3 parâmetros no grupo total de doentes hospitalizados: HYPOm AUC= 0.69 Chr AUC= 0.54 VGM AUC= 0.52 Comparação dos 3 parâmetros no grupo de doentes hospitalizados com anemia: HYPOm AUC= 0.77 Chr AUC= 0.59
Thomas e Thomas³⁹ 2002	n = 549	Chr HYPOm Ferritina Transferrina sTfR	Observou-se fraca correlação entre Chr e HYPOm, e os restantes marcadores bioquímicos, referindo que estes últimos não refletem sideropenia funcional.
Lee et al⁴² 2002	n = 120 (♀62+ ♂58)	Ferritina sTfR log(sTfR/Ferritina)	Comparação dos 3 métodos em contexto de: AS vs ACD Ferritina AUC= 0.987 Sens.= 94% Esp.= 98% sTfR AUC= 0.936 Sens.= 97% Esp.= 88% log(sTfR/Ferritina) AUC= 0.995 Sens.= 100% Esp.= 98% AS+ADC vs ADC Ferritina AUC= 0.870 sTfR AUC= 0.704 log(sTfR/Ferritina) AUC= 0.865 Na população com neoplasias malignas, nenhum dos parâmetros foi um bom indicador: ferritina AUC=0.777; sTfR AUC=0.543; log(sTfR/Ferritina) AUC=0.613.
Van't Sant et al²⁸ 2000	n = 232 (♀171+ ♂71)	Ferritina ZPP sTfR	Este estudo pretendeu comparar o método da ferritina sérica com os métodos da ZPP e sTfR. Para valores de Ferritina $< 20\mu\text{g/L}$ = AS e Ferritina $> 100\mu\text{g/L}$ = excluída AS: - ZPP Sens.= 81% Esp.= 59% - sTfR Sens.= 78% Esp.= 77% Após excluídos alguns doentes com suspeita de anemia por outros fatores (hemodiluição e hemorragia aguda), as sensibilidades aumentaram: - ZPP Sens.= 92% - sTfR Sens.= 88%
Harthoom-Lasthuizen et al²⁷ 1998	n = 102 (♀ 102) Adultas saudáveis	Hb Ferritina ZPP	Foram comparados os valores de Ferritina com ZPP para predizer sideropenia em mulheres dadoras de sangue. 1-2 dádivas: - ZPP VPP = 75% - Ferritina VPP = 26% ≥ 6 dádivas: - ZPP VPP = 66% - Ferritina VPP = 14%

TABELA 3. Estudos de investigação quantitativa (continuação)

Autor Ano	Participantes	Métodos Diagnósticos	Principais Resultados																												
Kis e Carnes ³⁸ 1998	n = 101 (♀2+ ♂99)	Ferritina TSAT TIBC VGM	Os métodos analisados foram comparados com pesquisa de depósitos de ferro na medula óssea: - Ferritina (≤ 100µg/L) Sens.= 64.9% Esp.= 96.1% VPP = 92% VPV=79% (≤ 20µg/L) Sens.= 18.9% Esp.= 98% VPP = 87% VPV=62% (≤ 12µg/L) Sens.= 8.1% Esp.= 98% VPP = 75% VPV=60% - TSAT Sens.= 60.5% Esp.=48.1% - TIBC Sens.= 71% Esp.=75% - VGM Sens.= 7.1% Esp.=88.3% Resultados combinados: - Ferritina (≤ 100µg/L) + TIBC Sens.= 55.9% Esp.= 100% - Ferritina (≤ 100µg/L) + TIBC + TSAT Sens.= 31.4% Esp.= 100%																												
Allen et al ⁴⁵ 1998	n = 225 (♀115+ ♂108)	sTfR	O sTfR não é afetado pelo sexo ou idade, mas é afetado positivamente pela altitude e raça caucasiana.																												
Mast et al ⁴⁰ 1998	n = 579 Adultos com suspeita de sideropenia ou anemia	Ferritina sTfR	Foram comparadas as sensibilidades e especificidades da ferritina e do sTfR nestas populações. Ferritina (≤ 12µg/L) - Sens.= 25% Esp.= 98% Ferritina (≤ 30µg/L) - Sens.= 92% Esp.= 98% VPP = 92% sTfR - Sens.= 92% Esp.= 84% VPP = 42%																												
Punnonen et al ²² 1997	n = 129 Doentes com ADC concomitante	VGM Ferro Ferritina Transferrina sTfR log(sTfR/ferritina)	Os métodos analisados foram comparados com pesquisa de depósitos de ferro na medula óssea, os resultados são apresentados em AUC. <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>AS vs ADC</th> <th>AS+AS/ACD vs ADC</th> <th>AS/ACD vs ADC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VGM</td> <td>0.90</td> <td>0.89</td> <td>0.86</td> </tr> <tr> <td>Ferro</td> <td>0.71</td> <td>0.71</td> <td>0.68</td> </tr> <tr> <td>Ferritina</td> <td>0.98</td> <td>0.96</td> <td>0.89</td> </tr> <tr> <td>Transferrina</td> <td>0.98</td> <td>0.94</td> <td>0.84</td> </tr> <tr> <td>sTfR</td> <td>0.98</td> <td>0.98</td> <td>0.98</td> </tr> <tr> <td>log (sTfR/ferritina)</td> <td>1.00</td> <td>1.00</td> <td>1.00</td> </tr> </tbody> </table>		AS vs ADC	AS+AS/ACD vs ADC	AS/ACD vs ADC	VGM	0.90	0.89	0.86	Ferro	0.71	0.71	0.68	Ferritina	0.98	0.96	0.89	Transferrina	0.98	0.94	0.84	sTfR	0.98	0.98	0.98	log (sTfR/ferritina)	1.00	1.00	1.00
	AS vs ADC	AS+AS/ACD vs ADC	AS/ACD vs ADC																												
VGM	0.90	0.89	0.86																												
Ferro	0.71	0.71	0.68																												
Ferritina	0.98	0.96	0.89																												
Transferrina	0.98	0.94	0.84																												
sTfR	0.98	0.98	0.98																												
log (sTfR/ferritina)	1.00	1.00	1.00																												
Wong et al ³³ 1996	n = 275 Doentes hospitalizados	ZPP Ferritina Ferro TIBC TSAT	Foi comparada a sensibilidade e especificidade dos vários métodos na identificação de anemia sideropénica: - ZPP Sens.= 93% Esp.=90% - Ferritina Sens.= 91% Esp.=82% - Ferro sérico Sens.= 86% Esp.=78% - TIBC Sens.= 96% Esp.=93% - TSAT Sens.= 100% Esp.=94%																												
Hastka et al ¹⁴ 1994	n = 103	Hb VGM HGM ZPP Ferritina	Comparação entre a ZPP e a ferritina com os estados de progressão de sideropenia. Estado depleção das reservas de ferro: ZPP N e Ferritina ↓ Eritropoiese deficiente pela sideropenia: ZPP ↑ e Ferritina ↓ Anemia Sideropénica: - Ferritina ↓ - ZPP ↑ (77-122 µmol/ mol heme) se ligeira anemia normocítica e normocrómica - ZPP ↑ ↑ (114-661 µmol/ mol heme) se anemia severa microcítica e hipocrómica																												
Lasserre et al ³¹ 1993	n = 19 Doentes com ADC e pluripatologia	Hb, VGM, HGM ZPP Ferritina Ferro sérico TSAT Contagem sideroblastos Pesquisa de hemossiderina na medula óssea	Nos pacientes com ADC, foi verificado redução dos valores de Hb, ferro sérico, transferrina, TSAT, contagem de sideroblastos, e ligeira redução em alguns do HCM. Os valores de VGM apresentavam-se normais. Foi observada grande elevação dos valores de ferritina, ZPP e presença aumento da presença de hemossiderina na medula óssea. Após tratamento da causa da ADC, todos os parâmetros voltaram aos valores normais, sendo que o valor da ZPP foi o que mais rapidamente se correlacionou com a melhoria do quadro. Após esta normalização, nas intercorrências agudas observadas, o valor de ZPP manteve-se normal, contrariamente ao da ferritina.																												

TABELA 3. Estudos de investigação primária (continuação)

Autor Ano	Participantes	Métodos Diagnósticos	Principais Resultados
Hastka <i>et al</i>²⁹ 1992	n = 475	ZPP	Este estudo tentou explicar a falta de correlação anteriormente observada entre a ZPP avaliada no sangue total e os restantes parâmetros clássicos para avaliar sideropenia. Neste estudo os eritrócitos foram submetidos a lavagem antes da análise, o que resultou numa redução de pelo menos > 20 µmol/mol heme nos adultos saudáveis, até valores de > 100 µmol/mol heme em doentes com pluripatologia, explicada pela eliminação de outros compostos fluorescentes que possam influenciar a leitura como a bilirrubina, metabolitos de proteínas ou drogas. Foi considerado que na avaliação de doentes saudáveis, a lavagem dos eritrócitos seria dispensável.

Tabela 3. A tabela apresenta a descrição dos estudos de investigação quantitativa incluídos neste trabalho. Os documentos encontram-se descritos por autor, ano de publicação, caracterização do tipo de revisão realizada (narrativa ou sistemática), os métodos diagnósticos abordados e os principais resultados da mesma.

1. Métodos de avaliação de anemia sideropénica

A sideropenia, sendo caracterizada como o défice nutricional mais prevalente a nível mundial, recebeu ao longo dos anos o interesse de muitos investigadores na procura por um método diagnóstico laboratorial de referência, que seja simultaneamente altamente sensível e específico; rápido; barato; simples, de fácil operacionalização e reprodução e bem tolerado pelo doente e que tivesse potencial para ser utilizado como método de rastreio.^{7,12}

Vários têm sido os métodos desenvolvidos na procura de satisfazer estes critérios ao longo dos anos, e que identificassem o estado de depleção das reservas de ferro antes da existência de anemia sideropénica. Com a progressão da sideropenia ocorre depleção dos depósitos de ferro nos macrófagos da medula óssea, originando gradualmente uma eritropoiese deficiente e só mais tarde anemia; o que se traduz em sintomas e as suas consequências evidenciadas antes de a anemia estar estabelecida.¹⁴

Relativamente aos métodos diagnósticos, alguns constituem partes integrantes do sistema de absorção de ferro que posteriormente serão mensurados como: o heme (que dará origem à hemoglobina), a ferritina, a transferrina e a hepcidina (Figura 2). Assim, os

métodos diagnósticos dividem-se essencialmente em dois grupos: os que avaliam as alterações de vários parâmetros eritrócitários ou reticulocitários, e aqueles que avaliam parâmetros bioquímicos específicos tradutores de sideropenia.³

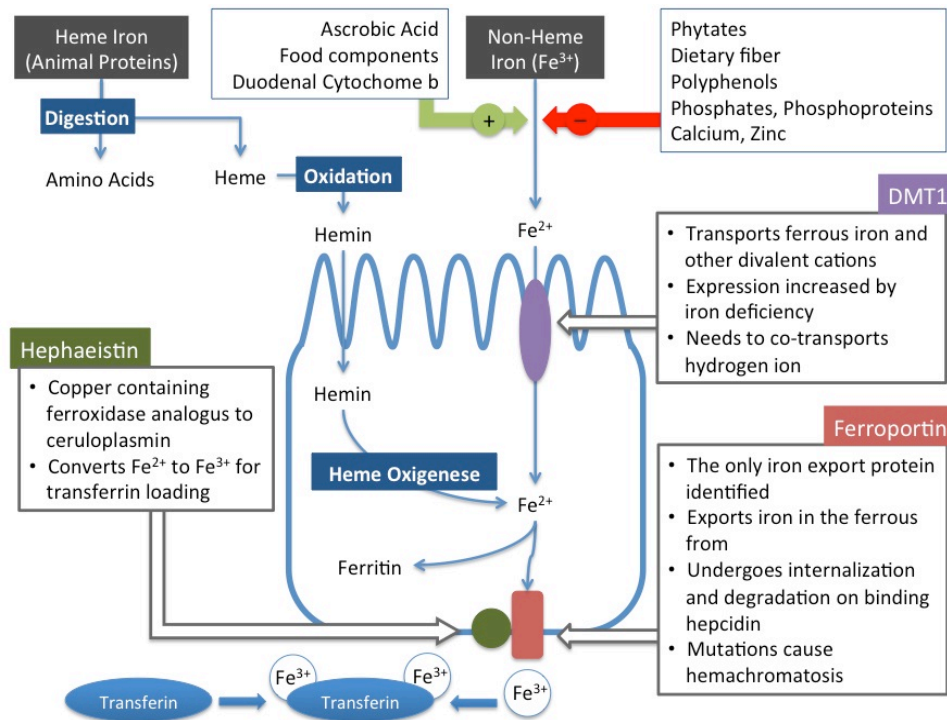


Figura 2. Sistema de regulação da absorção do ferro. O ferro inorgânico (não heme) da dieta que se encontra na sua forma férrica (Fe^{3+}) é reduzido à sua forma ferrosa (Fe^{2+}) pela ferrirreductase e entra no enterócito através de uma proteína o transportador divalente de metal 1 (DMT1) que se encontra nas microvilosidades dos enterócitos. O ferro orgânico é absorvido como heme e é digerido pela hemeoxigenase para libertar ferro. O ferro pode depois ser armazenado pela ferritina ou pode ser exportado para o plasma. Esta exportação é realizada pela ferroportina que se encontra na superfície basolateral do enterócito e, é controlada diretamente pela hepcidina. Após a exportação, a hefeistina (ou ferroxidase) volta a converter o ferro na sua forma férrica para permitir a sua ligação ao transportador transferrina. Adaptado de: Deo, Avinash.¹⁵

1.1 Pesquisa de depósitos de ferro na medula óssea

O método de diagnóstico que por definição melhor traduz as reservas de ferro no indivíduo é a pesquisa de depósitos de ferro nos eritroblastos e macrófagos da medula óssea, contudo, é um método invasivo, que requer um médico para realizar o procedimento (medulograma) e a sua avaliação por microscopia, através da coloração de Perls (Figura 3). Não sendo admitido como método de rastreio pelas suas características, foi analisado para comparar a sensibilidade de outros métodos diagnósticos descritos nos estudos recolhidos.^{3,7,13}

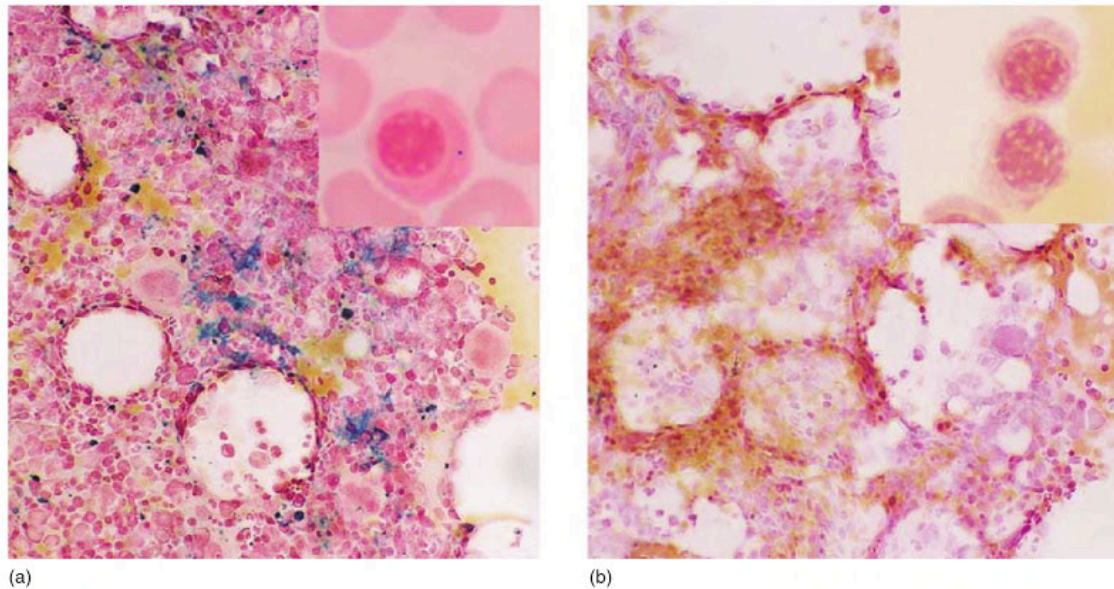


Figura 3. Ferro na medula óssea avaliado pela coloração de Perls. **(a)** Depósitos normais de ferro, notados pela coloração azul da prússia nos macrófagos. No destaque: grânulo siderótico em eritroblasto. **(b)** Ausência de coloração azul (ausência de hemossiderina) na deficiência de ferro. No destaque: ausência de grânulos sideróticos em eritroblastos. Retirado de Hoffbrand e Moss.¹⁶

1.2 Hemoglobina

A hemoglobina é uma proteína contida nos eritrócitos, especializada no transporte de oxigénio aos tecidos e do dióxido de carbono aos pulmões. A sua síntese tem lugar principalmente nas mitocôndrias dos eritrócitos, onde já no final da reação no citosol uma molécula de protoporfirina liga-se ao ferro (no seu estado ferroso) para formar o heme, que por sua vez se liga à globina numa estrutura tetramérica (Figura 4).^{10,16}

Deste modo, o défice de ferro conduz a uma diminuição dos níveis de hemoglobina que atingindo um determinado mínimo, caracteriza a pessoa como portadora de anemia. Os valores de hemoglobina variam com a idade, sexo e também com a altitude, pelo que a sua análise deve ter em conta todos estes parâmetros: homens o valor normal (N) =13,5-17,5 g/dL e nas mulheres N = 11,5-15,5 g/dL.^{2,10}

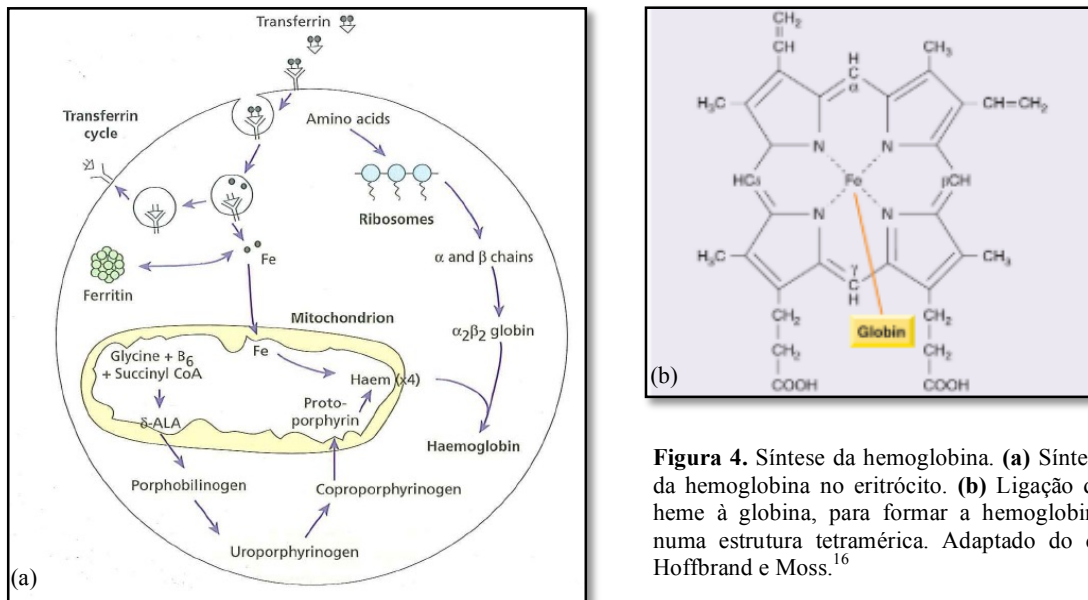


Figura 4. Síntese da hemoglobina. (a) Síntese da hemoglobina no eritrócito. (b) Ligação do heme à globina, para formar a hemoglobina numa estrutura tetramérica. Adaptado do de Hoffbrand e Moss.¹⁶

O doseamento da hemoglobina, continua a ser o parâmetro mais usado, pela sua técnica simples, rápida, barata e de fácil operacionalização, hoje largamente difundido pelos analisadores hematológicos automáticos que combinam nomeadamente, as tecnologias de citometria de fluxo e impedância elétrica, para obter não só as contagens celulares mas também a análise morfológica, neste caso do eritrócito. Para a realização deste doseamento é necessária uma amostra de sangue colhida habitualmente através de uma punção venosa periférica, ou em alternativa pode ser usada uma gota de sangue capilar, que seja analisada por um analisador mais pequeno e portátil.^{2,6,10}

Por definição, hemoglobina baixa é um parâmetro diagnóstico de anemia, pelo que não permite diferenciar entre os vários tipos de anemia, nomeadamente anemia de doença crónica (ADC), nem identifica sideropenia na ausência de anemia, pelo que por definição não tem credibilidade enquanto método de rastreio de sideropenia ou anemia sideropénica (AS). Porém, é útil para caracterizar sideropenia grave com presença de anemia, um dado corroborado nos estudos analisados, pelo que vemos a sua avaliação na quase totalidade dos artigos de investigação quantitativa extraídos. Dois estudos em adultos saudáveis compararam a sua sensibilidade e especificidade com o $\log(\text{sTfR}/\text{ferritina})$, com resultados semelhantes de cerca de 20% de sensibilidade (Sens.) e de 90% de

especificidade (Esp.), num deles quando comparados alternativamente com a ferritina sérica a sua sensibilidade aproxima-se mais da descrita pela OMS, sensivelmente 60%.^{2,17,18} Um terceiro estudo de Mei *et al*¹⁹ que comparou a hemoglobina com a zincoprotoporfirina demonstrou um bom resultado baseado na análise de curvas “ROC” (“Receiver operator characteristic curve”) com uma área sob a curva ROC (AUC) de 0.819, contrariando os estudos anteriores.

1.3 Hematócrito e Reticulócitos

O hematócrito, traduz a percentagem correspondente ao volume ocupado pelos eritrócitos contidos numa certa quantidade de sangue total, encontra-se diminuído na presença de anemia. À semelhança da hemoglobina, os seus valores normais variam consoante a idade e o sexo: nos homens N = 40-52% e nas mulheres N = 36-48%.^{3,7,16}

O seu doseamento não acrescenta informação quando comparado com a hemoglobina, pois expressa informação idêntica. Deste modo, compreende-se que apesar de referido nos estudos extraídos para esta análise, os seus resultados não se encontram publicados em nenhum dos estudos de investigação quantitativa analisados nesta revisão.

De forma semelhante, a contagem de reticulócitos no que concerne à avaliação da presença de sideropenia foi um parâmetro sujeito a análise apenas num dos estudos observados. Apesar de ser a população eritrocitária mais precocemente afetada pela sideropenia, cuja redução (N = 0,5-1,5% ou $50-150 \times 10^9/L$) é neste caso tradutora de um estado de depleção de ferro com eritropoiese deficiente; a sua baixa sensibilidade e especificidade não permitem retirar conclusões relativamente à presença ou não de sideropenia, sem o contexto de outros parâmetros mais específicos, tal como se observa no estudo de Kotisaari *et al*²⁰. A reticulocitopenia, característica das anemias

hiporegenerativas, também se verifica em outras situações como outros défices vitamínicos (vitamina B₁₂ ou folatos); β-talassémia, ou outros que curse com eritropoiese ineficaz; neoplasias malignas da medula óssea, entre outras; o que dificulta a inclusão da contagem de reticulócitos como um parâmetro de interesse a investigar no contexto de anemia sideropénica.^{13,16}

1.4 Índices eritrocitários: VGM e HGM

Quanto aos índices eritrocitários, está descrito que a diminuição de VGM e HGM são características de eritrócitos microcíticos e hipocrómicos podendo ser descritores de sideropenia e anemia sideropénica, mas que podem estar também diminuídos em situações de anemia de doença crónica, talassémias, anemia sideroblástica ou intoxicação por chumbo.¹⁸ Estes dados são confirmados por quase todos os artigos analisados que incluíram estes parâmetros na sua avaliação, e destacados nos estudos de Torino *et al*²¹ e Punnonen *et al*²². A sua capacidade como indicador de sideropenia ou eritropoiese deficiente de origem sideropénica é muito baixa, Katissari *et al*²⁰ referem inclusivamente que o VGM é o pior método para realizar esta avaliação e Kiss *et al*¹⁸ descrevem uma especificidade de 98% mas uma sensibilidade máxima de 15%.^{11,14,23}

Borque *et al*²⁴ obteve no entanto, resultados muito díspares dos anteriores na identificação de AS em doentes com ADC, quando comparados com a ferritina sérica e o ferro sérico, o VGM e HGM apresentaram uma eficácia superior a ambos.

Ainda assim, podemos inferir que relativamente aos parâmetros eritrocitários clássicos, apesar da sua utilidade reconhecida no diagnóstico diferencial nomeadamente entre anemias macro e microcíticas, neste caso, a sua baixa sensibilidade e especificidade não permitem tirar ilações conclusivas sobre o estado de depleção de ferro do indivíduo.

1.5 *Red cell distribution width (RDW)*

O RDW é um parâmetro que traduz o grau de anisocitose dos eritrócitos, avaliando a dispersão globular pela representação da percentagem de variação dos volumes obtidos, como se encontra descrito na fórmula seguinte ($N = <15\%$).¹⁰

$$RDW = \frac{\text{Standard derivation of VGM}}{VGM}$$

Na presença de sideropenia, este é o primeiro parâmetro a sofrer alterações onde se observa a elevação do seu valor. Apesar de fazer parte dos valores laboratoriais mais facilmente obtidos, uma vez que na mesma amostra de sangue periférico onde são analisados os parâmetros anteriormente descritos é automaticamente analisado o RDW, a sua utilidade sem outros métodos acessórios no diagnóstico de sideropenia, é limitada.^{10,21}

Apesar de descrito como útil no diagnóstico diferencial de outras anemias hipocrómicas e microcíticas, onde o seu valor não está aumentado, nomeadamente, talassémias ou anemia de doença crónica, esta informação é contrariada por Torino *et al*,²¹ o único estudo de investigação quantitativa extraído que publicou e analisou os resultados do RDW. Os resultados obtidos indicam que o RDW não é um método adequado para identificar sideropenia ou para distinguir anemia sideropénica de anemia de doença crónica, ou mesmo de β -talassémia, uma vez que se verificou a sua elevação em qualquer um dos contextos anteriores.^{18,21}

1.6 **Novos índices eritrocitários e reticulocitários**

Com o advento dos novos analisadores hematológicos automáticos, têm surgido novos parâmetros que podem ser úteis na identificação das primeiras alterações individuais nos eritrócitos com eritropoiese deficiente em ferro, e que traduzissem a análise do processo

de hemoglobinação dos mesmos.²¹ A capacidade de avaliar individualmente as alterações da hemoglobinação (hipocromia ou microcitose), fornece informações sobre a quantidade de ferro circulante que é incorporado nos eritrócitos e que pode traduzir alterações recentes na eritropoiese. O objetivo destes métodos é identificar estas alterações precocemente antes da sua progressão para a anemia.²³

Neste âmbito, têm sido vários os métodos desenvolvidos a percentagem de eritrócitos hipocrómicos, o conteúdo médio de hemoglobina reticulocitária e a percentagem de eritrócitos maduros com volume inferior a 60fL que se enumeram de seguida.

- HYPOM – Percentagem de eritrócitos hipocrómicos (N < 5-10%)

Este parâmetro reflete a disponibilidade de ferro nos últimos 4 meses (tempo correspondente ao tempo de semi-vida dos eritrócitos). O aumento do seu valor traduz informação sobre eritropoiese deficiente devido a sideropenia ou sobre a presença de β -talassémia.^{10,20}

Nos estudos analisados que abordaram estes novos parâmetros em adultos saudáveis,^{17,18,23} a HYPOM demonstrou ter uma eficácia moderada a alta na identificação de eritropoiese deficiente em ferro, superior aos índices clássicos VGM e HCM.¹⁸ Kotisaari *et al*²⁰ numa pequena população de mulheres com AS ou com ADC, observou resultados semelhantes, sendo a eficácia da HYPOM também superior ao VGM.

No entanto, é de notar que a sua sensibilidade e especificidade é significativamente maior nos estudos de Urrechaga *et al*²³ (AUC = 0,934, Sens. 85.7%, Esp. 92.1%) e Kotisaari *et al*²⁰ (AUC = 0,98), que são estudos com menor número de participantes, comparativamente aos estudos de Radkte *et al*¹⁷ (AUC= 0.8331, Sens.= 57.5%, Esp.= 90.8%) e Kiss *et al*¹⁸ (AUC = 0.7692, Sens.= 72%, Esp.= 68%), que apresentam

populações para estudo com um número significativamente maior de participantes ($n > 1000$, que incluiu homens e mulheres dadores de sangue).

No que respeita à população portadora de inflamação ou de ADC, dois autores^{9,13} referiram que a HYPOM e os outros novos parâmetros são pouco eficazes para avaliar esta população, exceto se forem portadores de doença renal crónica. Esta informação é contrariada nomeadamente pela DGS na sua norma revista em 2015 sobre anemia sideropénica, referindo que estes parâmetros não são alterados na presença de processos inflamatórios.¹⁰ Dos estudos de investigação quantitativa analisados, segundo Torino *et al*²¹ apesar de na comparação entre os outros índices, a HYPOM ser o melhor parâmetro para distinguir AS de ADC e para distinguir a combinação de AS/ADC e ADC, este apresenta uma eficácia apenas moderada no diagnóstico diferencial, apresentando valores de $AUC = 0.835$ e $AUC = 0.785$ respetivamente para cada contexto. Outro estudo de Kotisaari *et al*,²⁰ que também avaliou a HYPOM em doentes hospitalizados, evidenciou uma eficácia ainda mais reduzida ($AUC = 0,69$).

- CHr ou Ret-He – Conteúdo médio de hemoglobina reticulocitária ($N < 27$ pg)

Este novo método, traduz a disponibilidade de ferro para a produção de eritrócitos num intervalo temporal de cerca de 4 dias, correspondente ao tempo de semi-vida dos reticulócitos, traduzindo sideropenia recente contrariamente à HYPOM.^{4,13}

Apesar de ser um método aparentemente promissor, inclusivamente indicado para realizar a monitorização da resposta à terapêutica com ferro,^{10,13} os resultados nos estudos analisados em população adulta com suspeita de sideropenia, não foram além dos alcançados pela HYPOM. A sua acuidade diagnóstica mostrou-se muito semelhante mas ligeiramente inferior à HYPOM em todos os estudos,^{17,20,23} com exceção do estudo de Kiss *et al*.¹⁸ onde para o limite habitualmente definido ($CHr N = < 27$ pg) o CHr apresenta

uma Sens. de 7 a 14% e Esp. de 99 a 100% (para o diagnóstico diferencial de ADC e sideropenia absoluta); pelo que apenas para o valor de referência CHr N = <32pg, o mesmo limite utilizado por Radkte *et al*¹⁷, se observam resultados semelhantes aos dos restantes estudos analisados, com Sens.= 69% e Esp. =53% para o diagnóstico de ADC, e Sens.= 81% e Esp. = 49% para o diagnóstico de sideropenia absoluta.

No que concerne à sua aplicação para o diagnóstico diferencial de sideropenia em populações com ADC, Kotisaari *et al*²⁰ salienta que no seu estudo, este foi o parâmetro conjuntamente com o VGM com os piores resultados (AUC=0.54). Torino *et al*²¹ apresenta resultados substancialmente melhores com AUC=0.780.

Finalmente, Van Santen *et al*²⁵, que ao contrário de todos os estudos anteriores que compararam os novos métodos com a ferritina, o sTfR ou o log (sTfR/ ferritina), este autor comparou o Chr com a hepcidina, uma hormona que fornece informação sobre disponibilidade do ferro para a eritropoiese, especialmente útil no contexto de ADC. No diagnóstico diferencial entre populações com AS, ADC e a combinação das duas, apesar de a hepcidina se ter demonstrado superior neste diagnóstico diferencial, o CHr evidenciou uma AUC de 0.81, útil na distinção entre ADC e AS combinada com ADC e ainda, uma AUC de 0.75, para a distinção entre ADC e a combinação de AS isolada com AS e ADC.²⁵

- MICROm – Percentagem de eritrócitos maduros com volume inferior a 60fL

A percentagem de eritrócitos microcíticos, também fornece informação sobre eritropoiese deficiente em ferro e sobre β -talassémia.

Dos estudos investigados, dois estudos apresentam resultados sobre este método. No estudo de Kotisaari *et al*²⁰ e Torino *et al*²¹ o diagnóstico de AS ou de ADC pela MICROm apresenta resultados inferiores aos observados na HYPOM, mas superiores ao CHr na

população hospitalizada. Relativamente ao estudo de Torino *et al*²¹ a MICROM foi ligeiramente superior ao CHr no diagnóstico diferencial entre AS e ADC (AUC = 0.785), mas o seu destaque foi para o diagnóstico diferencial entre AS e β -talassémia onde demonstrou uma Sens.de 84.6% e Esp. de 78%, com uma AUC = 0.886, como seria de esperar, pela microcitose acentuada observada na mesma e avaliada por este parâmetro.

- **Outros índices**

Vários novos índices encontram-se disponíveis, traduzindo outras informações específicas das populações eritrocitárias, destes destaca-se o conteúdo de hemoglobina eritrocitária média (CHm ou RBC-He) semelhante ao HGM, que foi avaliado no estudo de Van Santem *et al*,²⁵ em doentes com ADC, demonstrando resultados inferiores à hepcidina mas semelhantes ao CHr, tanto na distinção de AS e ADC como na combinação das duas (AS e ACD) e ADC isolada (AUC = 0.78 e AUC = 0.80). No estudo de Kotisaari *et al*,²⁰ a sua eficácia diagnóstica de sideropenia é maior na ausência de inflamação (AUC = 0.88) tal como os outros parâmetros eritrocitários apresentados neste estudo, mas não desenvolvidos no mesmo como a percentagem de reticulócitos hipocrómicos (HYPOr) e a concentração de hemoglobina nos eritrócitos ou reticulócitos (CHCMm e CHCMr).

1.7 Zinco protoporfirina (ZPP)

A formação da zinco protoporfirina traduz uma resposta fisiológica à falta de ferro no processo de síntese do heme. Esta falta do ferro leva a que a ferroquetilase se ligue ao zinco em alternativa ao ferro, e forme a zinco protoporfirina. Assim, a elevação da quantidade de zinco protoporfirina é inversamente proporcional à quantidade de ferro disponível, traduzindo sideropenia na medula óssea com ou sem anemia concomitante.^{8,11,14,26}

O doseamento da ZPP é uma técnica barata, rápida, simples e de todas a menos invasiva, realizada através da fluorescência direta de uma gota de sangue capilar ou de uma amostra de um tubo de hemograma, com recurso a um hematofluorómetro, um aparelho de pequenas dimensões e de fácil transporte.^{2,14,19,26}

Os estudos analisados demonstram uma moderada a elevada sensibilidade do doseamento da ZPP no diagnóstico da sideropenia e anemia sideropénica, para valores de referência de 40-80 $\mu\text{mol/mol}$ heme,^{10,25} inclusivamente quando comparada com outros métodos como a saturação da transferrina, a transferrina, o sTfR ou a ferritina sérica, no entanto, verifica-se que não são muitos os estudos publicados na população adulta.^{19,27-30}

No estudo de Van't Sant *et al.*,²⁸ a ZPP demonstrou uma sensibilidade superior (Sens.= 81-92% e Esp. =53%) quando comparada com o sTfR (Sens.= 78-88% e Esp. =77%), no entanto apresenta menor especificidade. Adelberger *et al.*,³⁰ determinou também que a ZPP era mais sensível comparativamente ao sTfR, no entanto, é de realçar que a própria ZPP foi usada como parâmetro para estratificar a população deste estudo.

Relativamente à sua especificidade, existem circunstâncias descritas que interferem com a mesma levando ao aumento da ZPP, onde se destacam os estados inflamatórios crónicos, uma vez que levam a uma diminuição da libertação de ferro dos tecidos para o plasma, o que foi comprovado nos estudos de Lasserre *et al.*,³¹ e Dewanji *et al.*,¹¹ e especialmente realçado por Metzgeroth *et al.*³². Pelo contrário, o estudo de Wong *et al.*³³ numa população de doentes hospitalizados demonstrou alta sensibilidade e especificidade da ZPP no diagnóstico de AS, no entanto, os investigadores usaram um valor de referência de ZPP > 170 $\mu\text{mol/mol}$ heme para identificar AS, um valor muito superior ao limite normal aceite pela generalidade dos investigadores e que pode explicar esta inconsistência de resultados.

No entanto, outras situações podem afetar negativamente a especificidade da ZPP como a protoporfiria eritropoiética, em que há um déficit congénito de ferroquetalase que leva a um aumento exponencial de ZPP; a intoxicação por chumbo que apesar de causar também anemia, inibe a ferroquetalase o que aumenta a quantidade de ZPP; neoplasias sólidas e hematológicas, especialmente as indolentes; anemia hemolítica e doença renal crónica.^{2,7,14,32}

Relativamente a alguns dos resultados insatisfatórios em alguns estudos no que respeita à sua especificidade, Hastka *et al*²⁹ comprovou que a lavagem dos eritrócitos previamente à sua avaliação remove substâncias como por exemplo a bilirrubina, que interferem na fluorescência incrementando-a e originando elevação indevida da ZPP em pelo menos mais de 20 µmol/mol heme. Estas observações podem justificar os maus resultados no que respeita à especificidade da ZPP de alguns estudos como o de Mei *et al*¹⁹; pelo que os autores recomendam que, sempre que possível, em adultos não saudáveis esta lavagem seja previamente executada. Na maior parte dos estudos analisados que incluíram o doseamento da ZPP, este procedimento foi realizado e apenas dois não apresentam referências de cumprimento ou não dessa recomendação.^{19,32} É de realçar, no entanto, que no estudo de Van't Sant *et al*²⁸, apesar da realização da lavagem dos eritrócitos, a especificidade da ZPP não foi além dos 59%.

No que concerne a outras populações especiais em que a ZPP foi doseada, ficou documentado o sucesso da sua avaliação em doentes com hemocromatose (ZPP < 25 µmol/mol heme) e nos doentes com doença hepática.³¹

Recentemente, Hennig *et al*³⁴, desenvolveram uma técnica não invasiva para avaliação da ZPP através de uma sonda de fibra ótica com capacidade para avaliar a fluorescência a nível da observação direta da microvascularização do lábio inferior, com sensibilidade e especificidade elevadas de 97% e 90% respetivamente, comparativamente à técnica

tradicional, demonstrando assim resultados promissores que reforçam a inclusão da ZPP como método de rastreio da sideropenia.

1.8 Ferro Sérico

O doseamento do ferro sérico traduz a quantidade de ferro que circula ligado à transferrina para a eritropoiese. Habitualmente é avaliado através de um método colorimétrico, após adição de um reagente que quebra a ligação do ferro à transferrina, e de um quelante que complexa com o ferro na sua forma ferrosa formando um complexo colorido que pode ser quantificado (ferro sérico N: 50-150 μ g/dL).^{10,13}

Na anemia sideropénica, o valor de ferro sérico encontra-se baixo, porém, este apresenta também uma alta variedade biológica, variando significativamente ao longo do dia e com a dieta ingerida e, é negativamente afetado pelos processos inflamatórios agudos ou crónicos, que levam a uma libertação de ferro pelos macrófagos, o que resulta numa alteração significativa de ferro circulante no plasma. Uma vez que este método pelas suas características só identifica sideropenia avançada, foi um método que caiu em desuso pela baixa sensibilidade e especificidade apresentada.^{5,8,11} Os cuidados com a estabilidade da amostra de sangue colhida, são também necessários, uma vez que a hemólise da amostra pode interferir com o seu doseamento.³⁵

Esta variabilidade foi demonstrada sobretudo em 3 estudos,²¹⁻²³ mas a sua ineficácia diagnóstica nas populações com inflamação, foi realçada por Enko *et al*,¹³ Wagner *et al*,³⁶ e Punnonem *et al*.²² Segundo este último autor, o doseamento do ferro sérico foi o parâmetro com piores resultados no diagnóstico diferencial entre AS e ADC com uma AUC = 0.71. Num estudo semelhante, Karlsson³⁷ verificou uma eficácia ainda mais baixa, com uma Sens. = 28% e Esp. = 89% e AUC = 0.55.

1.9 Transferrina e Capacidade Total de Fixação do Ferro (TIBC)

A transferrina é uma glicoproteína produzida essencialmente nos hepatócitos, responsável pelo transporte do ferro no plasma podendo ser um parâmetro mais estável comparativamente ao ferro sérico. A sua estrutura permite acoplar por cada molécula de transferrina duas moléculas de ferro.³⁵ Outro parâmetro é o TIBC, que traduz a quantidade máxima de ferro para saturar a transferrina (na AS fica inferior a 20%).^{8,10}

A produção de transferrina no fígado é positivamente influenciada pela sideropenia e hipóxia (uma vez que esta aumenta a eritropoiese), mas à semelhança do ferro sérico, esta também é negativamente influenciada pelos estados inflamatórios e neste caso pelas doenças hepáticas.^{8,35}

A maior parte dos estudos analisados, desenrolam-se em contextos de inflamação presente ou mesmo ADC, pelo que, os resultados encontrados nos estudos que analisaram a transferrina ou em alternativa a TIBC para identificar AS nestas circunstâncias, reforçam as limitações descritas para estes métodos, uma vez que foram observados resultados de baixa eficácia em todos eles, apesar de superiores aos obtidos pelo ferro.^{17,22,31,32,37,38}

Esta tendência foi confirmada por Karlsson³⁷, apesar de este apresentar os melhores resultados relativos com Sens. = 82% e Esp. = 89% e AUC = 0.82. Outros autores, Kis e Carnes³⁸, também corroboraram os resultados dos estudos anteriores mas com eficácia inferior ao anterior, Sens. = 71% e Esp. = 75%.

No que respeita à sua relação com a patologia hepática, no único estudo analisado com esta informação, a transferrina manteve os valores dentro dos limites de referência normais nos casos de hepatite e nos casos de esteatose hepática.³⁰

1.10 Saturação de Transferrina (TSAT)

A TSAT corresponde à percentagem de transferrina saturada pelo ferro e é calculada pela fórmula:³⁵

$$TSAT = \frac{\text{Ferro Sérico}}{TIBC} \times 100$$

Esta permite não só diagnosticar sideropenia (TSAT < 20%), como estados de excesso de ferro (TSAT > 45%), porém, como é um parâmetro que deriva dos dois anteriores, apresenta algumas limitações deles decorrentes: a variação diurna e com a dieta ingerida, o efeito negativo da inflamação ou da ADC; as neoplasias ou ainda a doença renal crónica diminuem o seu valor. No polo oposto, a gravidez ou a contraceção hormonal pode aumentar o seu valor.³⁷

No que respeita aos estudos de investigação primária revistos e já parcialmente descritos no que respeita aos dois parâmetros anteriores,^{22,31,32,37-39} apenas com a exceção de um³² a TSAT foi inferior comparativamente à ferritina e ao sTfR, tendo sido superior ao doseamento do ferro sérico e superior à transferrina com a exceção dos estudos de Kis e Carnes³⁸ (Sens. = 60,5% e Esp. = 48,1%) e Karlsson³⁷ (AUC=0.65) em que foi inferior à transferrina, apesar de neste último apresentar valores médios de sensibilidade superiores (Sens. = 90% vs Sens. = 82%).

No estudo de Metzgeroth *et al*³², a TSAT demonstrou ser uma mais valia no diagnóstico diferencial de doentes com hemacromatose, todavia, também se verificou um aumento no seu valor nos casos de leucemia aguda e nos doentes recentemente transfundidos (como seria de esperar neste caso). No que concerne ao seu comportamento nos doentes com patologia hepática, não se observaram alterações de valor para a esteatose hepática, e globalmente no caso de hepatite também não.³²

1.11 Ferritina sérica

A ferritina é uma proteína de armazenamento de ferro, localizada no sistema reticuloendotelial de órgãos como o baço, o fígado e a medula óssea. Armazena cerca de 25 a 30% do ferro corporal total, constituindo uma reserva de ferro rapidamente mobilizável e impedindo o ferro livre em excesso de formar agregados tóxicos para o organismo.^{8,35} Deste modo, a ferritina é o método que melhor traduz as reservas de ferro existentes no organismo, pelo que a sua avaliação é de extrema utilidade para avaliar precocemente a sideropenia. É para muitos autores o mais recomendado, caracterizando-se por ser um método barato, e acessível.^{2,6,10}

O seu valor apresenta ligeira variação com a idade e o sexo,³⁹ no entanto a maior reserva sobre a questão do limite de referência é que ainda existe alguma variação de valores entre investigadores, pelo que se revelou difícil de tecer algumas comparações entre alguns dos estudos analisados. Mais recentemente, o intervalo de referência mais recomendado é de 30-240ng/ml,¹⁰ o que se correlaciona com os resultados obtidos em dois estudos^{38,40} que compararam precisamente estes limites e, onde a ferritina apresenta maior sensibilidade e especificidade em adultos saudáveis (comparativamente ao limite N = 12-240 ng/ml), onde se espera que na presença de sideropenia esta esteja diminuída.

Uma vez que a ferritina não é um método recente, as suas limitações já se encontram bem estabelecidas, nomeadamente:^{8,21,41} a dádiva de sangue e a hemodiluição presente no segundo e terceiro trimestres de gravidez levam a uma redução do seu valor; enquanto que a doença hepática, a insuficiência renal crónica, o consumo de álcool, a presença de inflamação/infeção ou neoplasia levam ao seu aumento, como aliás é destacado no estudo de Metzgeroth *et al.*³²

Uma vez que a ferritina é uma proteína de fase aguda, a resposta inflamatória, leva a que as citocinas ativem mecanismos que aumentam a sua transcrição, e a resposta celular

mediada também estimula a sua síntese, o que vai ajudar a limitar o aporte de ferro para a eritropoiese.⁵

A ferritina sérica foi avaliada em alguns dos estudos investigados em adultos saudáveis, onde como foi referido anteriormente, apresenta uma acuidade diagnóstica elevada para o diagnóstico de sideropenia,⁴⁰ superior ao ferro sérico, à transferrina e à TSAT.¹² Destaca-se um estudo que demonstra uma eficácia superior ao sTfR, bem como aos novos índices HYPOM e CHR, apresentando a ferritina sérica uma Sens. = 88,3% e Esp. = 92,3%.¹⁷ Wagner *et al.*,³⁶ refere que a ferritina se apresentou inferior ao log (sTfR/Ferritina) com base nas ROC, com resultados de AUC = 0.9268 e AUC = 0.9518 respetivamente, mas também ligeiramente superior ao sTfR (AUC = 0.9180) e à hepcidina (AUC = 0.874). Outro estudo de Mast *et al.*,⁴⁰ apresentou por sua vez resultados muito semelhantes nos doseamentos de ambos os parâmetros, ferritina sérica e sTfR, nesta população.

Relativamente à avaliação da ferritina sérica na população com ADC ou AI, os resultados traduzem globalmente sensibilidades e especificidades mais moderadas, no entanto ainda assim, superiores novamente face ao ferro sérico, à transferrina e à TSAT.^{12,22,24,37} Dos estudos que compararam a ferritina sérica com o sTfR e o log(sTfR/Ferritina), todos demonstraram que a ferritina apresenta acuidade diagnóstica inferior a ambos os parâmetros.^{12,22,36,42}

No que respeita aos parâmetros VGM, HGM com que a ferritina também foi comparada, em dois dos estudos apresentou eficácia superior,^{22,37} mas num terceiro estudo de Borque *et al.*,²⁴ foi o segundo parâmetro com uma AUC mais baixa (AUC = 0.722), muito inferior também em comparação com a HYPOM e o CHR.

O doseamento da hepcidina também foi comparado com a ferritina sérica em dois estudos e, em ambos a hepcidina teve uma melhor prestação, como demonstra a análise das curvas

ROC: no estudo de Karlsson³⁷ com valores muito semelhantes (AUC = 0.89 e AUC = 0.87 respetivamente), mas no estudo de Wagner *et al*³⁶ com resultados díspares e bem mais reduzidos globalmente (AUC = 0.7161 e AUC = 0.6884 respetivamente).

Por fim, a ferritina sérica foi comparada com a ZPP em ambas as populações, onde em todas as publicações a ZPP se demonstrou superior, com a exceção do estudo de Matzgeroth *et al*³², no qual os resultados dos dois parâmetros na população com ADC foram sobreponíveis.^{31,38}

1.12 Recetor Solúvel da Transferrina (sTfR)

O sTfR é uma proteína transmembranar, situada na superfície celular dos precursores da medula óssea, que permite a ligação da transferrina e a transferência do ferro para dentro da célula.^{43,44} Nesta reação, há um pequeno fragmento da molécula de sTfR que é libertada para a circulação e que é doseável no soro do plasma pelo que, este recetor consiste num marcador de eritropoiese e de sideropenia (que pode ser absoluta ou funcional).^{6,10,13}

A concentração de sTfR varia com a raça e com a altitude, esta é mais elevada nos caucasianos em locais de maior altitude.⁴⁵ A sua elevação pode surgir em contexto de sideropenia, mas também na anemia hemolítica, talassémias, anemia de células falciformes, anemia megaloblástica, algumas neoplasias malignas e doença hepática. Inversamente, a sua concentração, pode estar aumentada com o maior número de dádivas de sangue, reduzida na doença renal crónica e anemia aplásica ou após tratamento com quimioterapia.^{9,11,44} Thomas *et al*⁴³ reforçou ainda, que apesar de haver consenso no que respeita à sua aplicação em contextos de inflamação,^{11,46} uma vez que estes não lhe

conferem nenhuma alteração, este parâmetro deve ser usado com precaução nas populações com malária.⁴⁶

Posteriormente, devido à relação recíproca entre o sTfR e a ferritina, foi desenvolvido um índice que combina $\log(\text{sTfR}/\text{ferritina})$, e que descreve uma relação logarítmica linear, com o objetivo de incrementar a sua eficácia em caracterizar as reservas de ferro.⁴⁴ A forma logarítmica permite minimizar o efeito da variação circadiana característica da ferritina no resultado, todavia, Goodnough *et al*⁴ alerta que este índice também traduz as limitações de cada um dos métodos e nomeadamente, refere que deve ser interpretado com precaução na presença de inflamação/infeção.

No que respeita à avaliação do sTfR na população adulta, para o diagnóstico de AS, esta foi comparada com a ferritina sérica no estudo de Mast *et al*,⁴⁰ onde se demonstrou sensibilidade superior (Sens. = 88%), mas inferior especificidade (Esp. = 65%), comparativamente à ferritina (Sens. = 73% e Esp. = 100%). Os resultados foram concordantes com os de Mittal *et al*,⁴⁷ mas numa população com ADC.

Dois estudos compararam o sTfR com a ZPP em adultos com suspeita de AS,^{27,28} onde em ambos a ZPP apresentou sensibilidade superior. De destacar o estudo de Van't Sant *et al*,²⁸ onde a ZPP apresentou sensibilidade superior, mas, demonstrou especificidade inferior ao sTfR, como já foi descrito anteriormente.

Wagner *et al*³⁶ e Enko *et al*¹² comparam este recetor em duas populações distintas, uma sem inflamação e outra com inflamação presente. O primeiro comparou o sTfR com os parâmetros ferritina e hepcidina, na primeira população, o sTfR (AUC = 0.9180) foi superior à hepcidina (AUC = 0.874), mas inferior à ferritina (AUC = 0.9268); o $\log(\text{sTfR}/\text{Ferritina})$ que também foi avaliado neste estudo, foi superior a todos os outros parâmetros (AUC = 0.9518). Na população com inflamação presente, o sTfR (AUC = 0.8102) e o $\log(\text{sTfR}/\text{Ferritina})$ (AUC = 0.8156) apresentaram os melhores resultados,

com ligeira superioridade do índice (ferritina AUC = 0.6884 e hepcidina (AUC = 0.7161)).³⁶ Enko *et al*,¹² comparou-o com a ferritina e a TSAT demonstrando que o sTfR foi mais eficaz que os outros dois parâmetros em ambas as populações, e que o $\log(\text{sTfR}/\text{Ferritina})$ se demonstrou novamente superior ao sTfR e ferritina como parâmetros isolados.

Lee *et al*⁴² e Punnomen *et al*²² obtiveram resultados semelhantes nos seus estudos, o primeiro demonstrou superioridade do $\log(\text{sTfR}/\text{Ferritina})$ e depois do sTfR sobre todos os outros parâmetros avaliados (ferritina, ferro, transferrina, TSAT e VGM), no diagnóstico diferencial de AS com ADC e de ambas combinadas. Punnomen *et al*²² comparou o sTfR e o $\log(\text{sTfR}/\text{Ferritina})$ apenas com a ferritina, e no diagnóstico diferencial de AS com ADC, a ferritina foi novamente inferior aos outros dois parâmetros (AUC = 0.987), sendo o $\log(\text{sTfR}/\text{Ferritina})$ o mais superior (0.995); no que respeita ao diagnóstico diferencial entre ADC e a combinação das duas os resultados inverteram-se: ferritina (AUC = 0.870), $\log(\text{sTfR}/\text{Ferritina})$ (AUC = 0.865) e finalmente o sTfR foi o que mostrou resultados inferiores (AUC = 0.740).

Punnomen *et al*²², comparou também os três parâmetros sTfR, o $\log(\text{sTfR}/\text{Ferritina})$ e ferritina na deteção de AS e ADC em doentes com neoplasias não hematológicas, mas como seria esperado, nenhum dos métodos apresentou eficácia para a sua avaliação: ferritina (AUC = 0.777), $\log(\text{sTfR}/\text{Ferritina})$ (AUC = 0.613) e finalmente sTfR foi novamente o mais inferior (AUC = 0.543). No que respeita, ao uso do sTfR nas neoplasias hematológicas, observou-se correlação destes resultados também no estudo de Metzgeroth *et al*.³²

Numa meta-análise realizada por Infusino *et al*,⁴⁸ este apresenta o sTfR como um método de confiança no diagnóstico da AS, com uma Sens. = 86% e Esp. = 75% e AUC = 0.912, no entanto, apresenta reservas quanto ao seu uso como único parâmetro de rastreio. Esta

indicação foi mais recentemente contrariada por Urrechaga *et al*,²³ que o usou como método de referência para comparar os novos índices hematológicos entre si.

1.13 Hecpidina

A hepcidina é um polipeptídeo produzido no fígado, que atua como regulador do aporte de ferro para o plasma. Esta hormona, tem como alvo a ferroportina, uma molécula exportadora de ferro no organismo, através da sua degradação. Desta forma a hepcidina inibe a libertação do ferro dos macrófagos que reciclam eritrócitos senescentes, dos hepatócitos envolvidos no armazenamento do ferro e ainda dos enterócitos que absorvem o ferro, para que menos ferro seja libertado no plasma para ser transportado pela transferrina (Figura 5).^{5,16} Assim, o compartimento plasmático, fica rapidamente sem reservas de ferro, uma vez que os progenitores eritropoiéticos continuam a consumi-lo. Todo este processo é estimulado pelas citocinas inflamatórias, especialmente a interleucina-6, que estimula a transcrição da hepcidina.^{5,49,50}

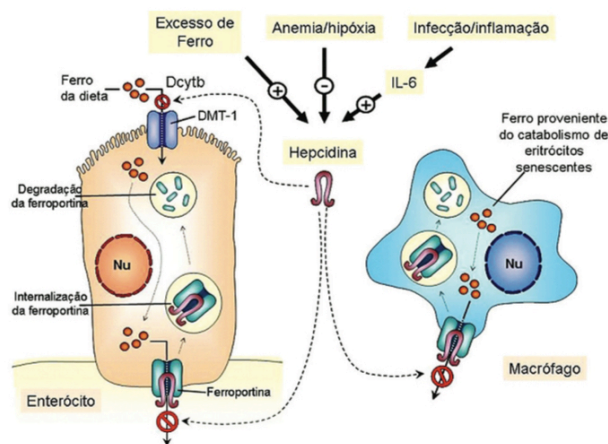


Figura 5. Ação da hepcidina no metabolismo do ferro, ao formar um complexo com a ferroportina levando à sua degradação. No enterócito, o ferro não é transportado para o exterior da célula e a absorção é inibida. Nos macrófagos, o ferro fica acumulado no seu interior diminuindo o ferro disponível para a eritropoiese. Adaptado de: Grotto.⁵¹

A compreensão deste processo, é fundamental para entender que ao contrário dos outros parâmetros que são a consequência do processo, neste caso, a hepcidina apresenta-se

como um dos elementos causais principais no estabelecimento da ADC, podendo constituir um parâmetro de avaliação da sideropenia funcional.⁴

Relativamente aos resultados esperados do seu doseamento, a hepcidina estará reduzida na presença de AS, e apresentar-se-á elevada na ADC, apresentando valores intermédios dentro dos limites de referência na combinação das duas, o que nesta situação da coexistência de ambas constitui uma desvantagem.⁹

Os níveis de hepcidina apresentam também variações com o ritmo circadiano, pelo que o seu doseamento deve ser realizado de manhã. Sendo produzida no fígado, vai estar diminuída na doença hepática e, uma vez que é excretada pelo rim, irá estar aumentada na insuficiência renal crónica.¹³

No que concerne aos resultados da investigação quantitativa observados, a hepcidina foi comparada com a ferritina e o sTfR no estudo de Wagner *et al.*,³⁶ nos indivíduos sem inflamação presente, a hepcidina apresentou-se como o pior parâmetro (AUC = 0.874, com PPV = 42,86%), no entanto, na restante população com ADC, apesar de inferior ao sTfR, apresentou resultados superiores à ferritina. Já no estudo de Karlsson,³⁷ a hepcidina foi o parâmetro com melhor acuidade diagnóstica para diferenciar AS de ADC (AUC = 0.89), mostrando-se superior à ferritina e ainda, à transferrina, TSAT, ferro sérico, sTfR, VGM e HGM.

Outros dois estudos, compararam a hepcidina com os novos índices eritrocitários e reticulocitários e em ambos a hepcidina teve melhor desempenho. Van Santen *et al.*,²⁵ comparou a hepcidina com o CHr numa população para diferenciar (AS+ADC) vs ADC e obteve uma curva ROC com os valores de AUC = 0.88 e AUC = 0.81, respetivamente, e ainda comparou numa população com (AS+ADC) vs (ADC+outras anemias), obtendo uma AUC = 0.92 para a hepcidina e AUC = 0.75 para o CHr. Por fim, Thomas *et al.*⁴³ demonstrou a eficácia da hepcidina em diferenciar AS de ADC (AUC = 0.968, Sens. =

98,1% e Esp. = 84,5%); e em diferenciar AS de (AS+ADC), com resultados também satisfatórios (AUC = 0.995, Sens. = 98,1% e Esp. = 97,1%). Ao contrário do estudo anterior, neste estudo de Thomas *et al*⁴³ o único diagnóstico diferencial no qual a hepcidina não se mostrou eficaz, foi entre as populações com ADC e eritropoiese deficiente em ferro combinada com ADC, para esta população a HYPOM demonstrou eficácia moderada (AUC = 0.671, Sens. = 93,3% e Esp. = 50,0%).

DISCUSSÃO

A multiplicidade de métodos diagnósticos disponíveis para a avaliação da sideropenia e anemia sideropénica, e a velocidade com que têm surgido novos parâmetros diagnósticos, gera uma inúmera quantidade de informação muitas vezes contraditória e desatualizada, que se torna difícil de ser analisada pelos clínicos de hoje, condicionando dúvidas sobre qual ou quais os métodos recomendados, e que esta revisão sistemática se propõe esclarecer.

Relativamente às várias populações onde os métodos diagnósticos têm sido investigados, observou-se na pesquisa para esta revisão sistemática uma grande discrepância entre a quantidade de conhecimento produzido para as populações onde a sideropenia é mais prevalente no mundo (grávidas e crianças), comparativamente às populações analisadas, existindo em alguns casos específicos quantidade de informação reduzida sobre determinados métodos diagnósticos, o que condicionou algumas das conclusões retiradas. Atendendo a que este dado reflete a necessidade de responder às necessidades destas duas populações de maior risco, é de realçar que a existência de outros conjuntos de populações, como aqueles que caracterizam as populações alvo desta revisão: o adulto, ou o adulto com contexto inflamatório concomitante, necessitam também de uma resposta diagnóstica baseada na evidência científica e de um investimento global na investigação científica na área.

No geral, os artigos de investigação primária incluídos nesta revisão, apresentam grande heterogeneidade quanto ao número de participantes, e verifica-se que alguns dos estudos onde constam determinados métodos diagnósticos clássicos são originários de publicações mais antigas (com mais de dez anos) e com menor número de participantes.

No que respeita à hemoglobina, esta não constitui um método diagnóstico de sideropenia, mas apenas de anemia, não permitindo a sua diferenciação com nenhuma entidade clínica em nenhuma das populações analisadas. Neste âmbito, o seu uso na prática clínica surge pelo pressuposto de que se a causa mais frequente de anemia é a sideropenia, a conclusão extrapolada pela existência de anemia é de que existe uma alta probabilidade de ser anemia sideropénica. Apesar de ser um método globalmente acessível, esta presunção não assenta num diagnóstico preciso, e resulta numa inversão do que deve ser o algoritmo diagnóstico na suspeita de sideropenia, o que ficou claro nos estudos que a incluíram como método sujeito a comparação e não apenas pela sua utilidade clínica em inferir sobre a gravidade da sideropenia.

O hematócrito, a contagem de reticulócitos e o RDW, foram métodos sobre o qual quase não se obtiveram resultados nos estudos primários analisados, uma vez que a sua fraca acuidade diagnóstica está bem estabelecida nestas e noutras populações, e encontra-se descrita nos restantes estudos secundários e literatura cinzenta. Estes métodos estão inclusivamente pouco recomendados como métodos diagnóstico suplementares.

Relativamente ao VGM e HGM, foram retiradas conclusões semelhantes pela sua reduzida sensibilidade para diagnóstico diferencial, quando comparados nesta revisão com todos os métodos diagnósticos analisados à exceção dos anteriores, pelo que tal como estes a sua avaliação caiu em desuso.

No que respeita ao doseamento do ferro sérico, da transferrina ou TIBC e da TSAT (que é um método que deriva dos dois anteriores), além da variação circadiana e com a dieta do ferro e da TSAT, o que pode enviesar o seu doseamento, esta revisão demonstrou não só que, são métodos que não estão indicados no doente com contexto inflamatório pelo efeito negativo que este condiciona na sua sensibilidade, como também não devem ser usados como parâmetros isolados no adulto. A avaliação do ferro sérico apresenta uma

sensibilidade tão limitada, que o seu uso no adulto pode ser abandonado. Relativamente à transferrina ou TIBC e à TSAT, especialmente a TSAT, pode ser útil como método acessório do diagnóstico diferencial.

A zincoprotoporfirina, é de todos o método que apresenta as melhores características operacionais para ser considerado um método de rastreio de sideropenia e anemia sideropénica: é barato, rápido, de técnica simples, o menos invasivo (podendo usar-se apenas uma gota de sangue capilar) e talvez no futuro completamente não invasivo.

Sendo descrito como um método de moderada a elevada sensibilidade no diagnóstico de anemia sideropénica em adultos, os estudos analisados que compararam este parâmetro são no global estudos anteriores a 2000 e, nos dois em que a ZPP apresenta melhores resultados estes exibem características que podem enviesar os resultados: num deles o seu limite de referência foi aumentado para mais do dobro do valor normal e no outro em que é comparada com o sTfR numa população com ADC, a população foi previamente estratificada também com base na própria ZPP. Assim, face à falta de dados recentes e fidedignos para o diagnóstico de sideropenia em adultos com ADC, não nos é possível tecer recomendações quanto à aplicabilidade deste método.

Nos restantes estudos em adultos, apesar de uma sensibilidade efetivamente moderada a elevada, a especificidade apenas moderada, revela que este deve ser um parâmetro usado com precaução quando usado isoladamente, pelo risco de falsos positivos.

Por outro lado, a falta de dados recentes e fidedignos para o diagnóstico de sideropenia em adultos com ADC, não permite tecer recomendações quanto à aplicabilidade deste método nesta população. Deste modo, e pelo reconhecimento das características promissoras deste método diagnóstico, entende-se que este método carece de ser melhor investigado nas populações descritas.

Mais recentemente, foram publicados uma série de novos índices eritrocitários dos quais se destacam a HYPOM, o CHR e a MICROM. Apesar de apresentarem uma acuidade diagnóstica semelhante entre si e ligeiramente superior aos índices clássicos, e de terem como vantagem a possibilidade do fácil acesso destes parâmetros incluídos na mesma amostra de hemograma, todavia, a sua moderada sensibilidade e baixa especificidade não são de todo suficientes para que estes parâmetros possam ser usados isoladamente na população adulta. Esta conclusão foi ainda reforçada nos estudos com maior número de participantes onde se observou uma redução ainda mais acrescida na sensibilidade e especificidade já estabelecidas. Relativamente à sua aplicação na população com contexto inflamatório concomitante, a sua eficácia diagnóstica nos estudos analisados foi globalmente inferior aos observados na população adulta sem ADC, pelo que não é também recomendada a sua avaliação isoladamente. No entanto, a avaliação da HYPOM e da MICROM especialmente, demonstraram-se úteis no diagnóstico diferencial da eritropoiese deficiente de ferro ou AS e β -talassémia.

Recentemente, também foi sugerida a avaliação da hepcidina no diagnóstico de AS para a população com presença de inflamação. Apesar de se apresentar como um método promissor, os resultados preliminares não são tão bons como o esperado e são ainda controversos. Dois autores demonstram uma eficácia diagnóstica reduzida da hepcidina, outro autor pelo contrário valida-a para esta população; por fim um quarto autor apenas valida a sua utilização conjuntamente com outro parâmetro. A heterogeneidade das técnicas usadas para a sua avaliação, e a falta de uniformização dos intervalos de referência utilizados face aos resultados apresentados, não permitem para já retirar conclusões definitivas quanto à validade ou não da sua aplicação nesta população, pelo que há necessidade de desenvolver mais estudos sobre este parâmetro, e a definição de critérios técnicos uniformes.

No que respeita ao doseamento da ferritina sérica, este é classicamente o método de referência no diagnóstico da sideropenia, pelo que foi o método com maior número de resultados obtidos nos estudos analisados nesta revisão, e com o qual todos os outros parâmetros foram comparados. Face aos resultados referenciados, esta revisão sistemática vem revalidar a ferritina sérica como o melhor parâmetro isolado para estabelecer o diagnóstico de sideropenia no adulto. No que respeita à sua validação na população que apresenta presença de inflamação, esta como esperado não se encontra indicada, uma vez que sendo uma proteína de fase aguda, a sua sensibilidade e especificidade são significativamente reduzidas.

Por fim, relativamente ao sTfR, este apresenta uma acuidade diagnóstica próxima da ferritina para a identificação de sideropenia no adulto, constituindo sem dúvida, um parâmetro suplementar a incluir no diagnóstico diferencial de sideropenia nesta população. No que respeita à população com contexto inflamatório concomitante, face aos resultados enunciados, este foi o parâmetro que demonstrou maior eficácia no diagnóstico diferencial entre AS e ADC, caracterizando-se como o método de referência a avaliar neste contexto. O índice $\log(\text{sTfR}/\text{ferritina})$, apesar de referido em poucos estudos, o que não permite extrapolar conclusões, quando avaliado, demonstrou-se superior aos dois parâmetros anteriores.

Esta revisão sistemática apresenta, contudo, algumas limitações. A maior parte das revisões incluídas nesta análise, são revisões narrativas e não revisões sistemáticas e apenas integram também uma meta-análise. Alguns estudos de investigação primária apresentam qualidade reduzida pelo número reduzido de participantes ou, por demonstrarem parametrização que possa beneficiar determinado resultado. A heterogeneidade das formas de análise estatística apresentadas, dificultou em algumas situações a comparação entre os vários resultados e inviabilizou a realização de uma

meta-análise. O horizonte temporal alargado proposto para esta revisão, que aparentemente constitui uma desvantagem pela possibilidade da inclusão de dados desatualizados, permitiu incluir um maior número de estudos, alguns deles sem os quais não seria possível inferir conclusões fidedignas, especialmente nos métodos de utilização menos frequentes.

Em conclusão, esta revisão sistemática recomenda como método de referência para o diagnóstico de sideropenia e anemia sideropénica o método da ferritina sérica na população adulta com sideropenia e o sTfR na população com contexto inflamatório concomitante. Os novos índices eritrocitários e os outros parâmetros clássicos como a Hb, hematócrito, contagem de reticulócitos, RDW, VGM, HGM, ferro sérico, transferrina, TIBC ou a TSAT, apresentam globalmente eficácia limitada em ambas as populações, não devendo ser avaliados isoladamente. A avaliação da ZPP no adulto deve ter em conta a sua moderada especificidade e, de forma semelhante, a avaliação da hepcidina na população com contexto inflamatório concomitante, são métodos que carecem de maior investigação.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar o meu agradecimento, à Professora Doutora Ana Bela Sarmiento, orientadora da dissertação, e à Doutora Tabita Magalhães Maia, minha co-orientadora, agradeço a partilha do saber e as valiosas contribuições para o trabalho, mas acima de tudo, agradeço o voto de confiança de me continuarem a acompanhar nesta jornada.

O meu obrigada também à Doutora Celeste Bento, pela colaboração neste trabalho.

Por fim, um profundo obrigado aos meus pais, mas especialmente ao meu noivo, pelo apoio sem reservas e pelo incentivo e atenção incondicionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Kassebaum, N. J., Jasrasaria, R., Naghavi, M., Wulf, S. K., Johns, N., Lozano, R., et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014. 123(5): 615–624.
- 2 World Health Organization; United Nations Children’s Fund; United Nations University. *Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control - A guide for programme managers*. 2001. 3-46.
- 3 World Health Organization. *The global prevalence of anemia in 2011*. Geneva. ISBN: 978 92 4 156496 0. 2015. 1-43.
- 4 Goodnough, Lawrence Tim; Nemeth, Elizabeta e Ganz, Tomas. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood*. 2010. 116 (23): 4754-4761.
- 5 Wessling-Resnick, Marianne. Iron homeostasis and the inflammatory response. 2010. 21(30): 105-122.
- 6 Peyrin-Biroulet, L.; Williet, N.; Cacoub, P.; Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *American Society for Nutrition*. 2015. 102(6):1585-1594.
- 7 Camaschella, Clara. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. *Hematology*. American Society of Hematology. 2015. 2015(1): 8-13.
- 8 World Health Organization. *Assessing iron status of populations*. 2ª Edição. ISBN 978 92 4 159610 7. 2007. 4-30;36-55;59-93;101-104.
- 9 Nairz, Manfred; Theurl, Igor; Wolf, Dominik; Weiss, Günter. Iron deficiency or anemia of inflammation? Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation. *Wien Med Wochenschr*. 2016. 166: 411-423.

- 10 Direcção Geral de Saúde. Norma 030/2013: Abordagem, Diagnóstico e Tratamento da Ferropénia no Adulto. 2013 (revista em 2015). 1-37.
- 11 Dewanji, Anjana; Labbé, Robert F. Iron assessment tests: transferrin receptor via-à-vis zincprotoporphyrin. *Clinical Biochemistry*. 2004. 37(4): 165–174.
- 12 Enko, Dietmar; Wagner, Helga; Kriegshauser; Kimbacher, Christine; Stolba, Robert; Halwachs-Baumann, Gabriele. Assessment of human iron status: A cross-sectional study comparing the clinical utility of different laboratory biomarkers and definitions of iron deficiency in daily practice. *Clinical Biochemistry*. 2015. 48: 891-896.
- 13 Camaschella, Clara. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood Reviews*. 2017. 1-7
- 14 Hastka, Jan; Lasserre, Jean-Jacques; Schwarzbeck, Andreas; Hehimann, Rudiger. Central role of zinc protoporphyrin in staging iron deficiency. *Clinical Chemistry*. 1994.40(5):768-773.
- 15 Deo, Avinash. Intestinal Iron Absortion. [Informação em blog] All About Blood.... Of blood and diseases of blood. 2014. (Consultado 1 de Março de 2017). Disponível em: <https://allaboutblood.com/2014/01/18/intestinal-iron-absorption/>.
- 16 Hoffbrand, A.V. e Moss, P.A.H. *Essential haematology*. 6ª edição. West Sussex: John Wiley & Sons Limited, 2011. ISBN 9781405198905. 15-57.
- 17 Radtke, Hartmut; et al. Rapid identification of iron deficiency in blood donors with red cell indexes provided by Advia 120. *Transfusion*. 2005. 45: 5-9.
- 18 Kiss, Joseph; et al. Laboratory variables for assessing iron deficiency in REDS-II Iron Status Evaluation (RISE) blood donors. *Transfusion*. 2013. 53(11): 1-17.
- 19 Mei, Zuguo; et al. Erythrocyte protoporphyrin or hemoglobin: which is a better screening test for iron deficiency in children and women. *American society for clinical nutrition*. 2003.77(33): 1229-1232.

- 20 Kotisaari, Sanna; Romppanen, Jarkko; Penttilä, Ilkka; Punnonen, Kari. The Advia 120 red blood cell and reticulocyte indices are useful in diagnosis of iron-deficiency anemia. *European Journal of Haematology*. 2002. 68: 150-156.
- 21 Torino, Ana; Gilberti, Maria; Costa, Edvilson; Lima, Gisélia; Grotto, Helena. Evaluation of erythrocyte and reticulocyte parameters as indicative of iron deficiency in patients with anemia of chronic disease. *Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy*. 2015. 37 (2): 77-81.
- 22 Punnonen, Kari; Irjala, Kerttu; Rajamaki, Allan. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood Journal*. 1997. 89 (3): 1052-1057.
- 23 Urrechaga, Eloísa; Borque, Luís; Escanero, Jesús. Clinical value of hypochromia markers in the detection of latent Iron deficiency in nonanemic premenopausal women. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2016. 30: 623-627.
- 24 Borque, Luís; Urrechaga, Eloísa; Escanero, Jesús. Erythrocyte and Reticulocyte Indices on the LH 750 as Potential Markers of Functional Iron Deficiency. *Anemia*. 2010. 2010: 1-7.
- 25 Van Santen, Susanne; et al. Hcpidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis and Rheumatism*. 2011. 63 (12): 3672-3680.
- 26 Labbé, Robert F.; Vreman, Hendrik J.; Stevenson, David K. Zinc Protoporphyrin: A metabolite with a mission. *Clinical Chemistry*. 1999. 45 (12): 2060-2072.
- 27 Harthoon-Lasthuizen, Else; Lindemans, Jan; Langenhuijsen, Mart M. A. C. Zinc protoporphyrin as screening test in female blood donors. *Clinical Chemistry*. 1998. 44 (4): 800-804.

- 28 Van't Sant, Peter; Harthoorn-Lasthuizen, Else J.; Lindemans, Jan; Langenhuizen. Serum transferrin receptor and erythrocyte zinc protoporphyrin in patients with anemia. *Clinical Chemistry*. 2000. 46 (5): 719-722;
- 29 Hastka, Jan; Lesserre, Jean-Jacques; Schwarzbeck, Andreas; Strauch, Manfred; Hehimann, Rüdinger. Washing erythrocytes to remove interferents in measurements of zinc protoporphyrin by front-face hematofluorometry. *Clinical Chemistry*. 1992. 38 (11): 2184-2189.
- 30 Adelberger, V.; et al. Soluble transferrin receptor and zinc protoporphyrin - competitors of efficient partners?. *European Journal of Haematology*. 2005. 75: 308-317.
- 31 Lassere, Jean-Jacques; Hastka, Jan; Schwarzbeck, Andreas; Strauch, Manfred; Hehimann, Rüdinger. Zinc protoporphyrin in anemia of chronic disorders. *Blood Journal*. 1997. 81(5): 1200-1204.
- 32 Metzgeroth, Georgia; Schultheis, Beate; Dorn-Beineke, Alexandra; Hehlmann, Rüdiger; Hastka, Jan. Zinc protoporphyrin, a useful parameter to address hyperferritinemia. *Annual Hematology*. 2007. 86: 363-368.
- 33 Wong, Shan S.; et al. Detection of iron-deficiency anemia in hospitalized patients by zinc protoporphyrin. *Clinical Chemistry*. 1996. 44: 91-101.
- 34 Henning, Georg; et al. Non-invasive detection of iron deficiency by fluorescence measurement of erythrocyte zinc protoporphyrin in the lip. *Nature Communications*. 2016. 7 (10776): 1-8.
- 35 Elsayed, M. E.; Sharif, M. U.; Stack, A. G.; Transferrin saturation: A body iron biomarker. *Advances in Clinical Chemistry*. 2016. ISSN 0065-2423. 75: 71-90.

- 36 Wagner, Helga; *et al.* Hepcidin-25 vs. convencional clinical biomarkers in the diagnosis of functional iron deficiency. *European Journal of Hematology*. 2015. 95: 507-513.
- 37 Karlson, Torbjorn. Mass spectrometry evaluation of the hepcidin-25 assay in the differential diagnosis of iron deficiency anaemia with concurrent inflammation and anaemia of inflammation in elderly patients. *European Journal of Haematology*. 2014, (95): 467-471.
- 38 Kis, Anne M.; Carnes, Molly. Detecting iron deficiency in anemic Patients with concomitant medicinal problems. *Journal of General Internal Medicine*. 1998. 13(7): 455-461.
- 39 Thomas, Cristian e Thomas, Lothar. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clinical Chemistry*. 2002. 48 (7): 1066-1076.
- 40 Mast, Alan E.; Blinder, Morey A.; Gronowski, Ann M.; Chumley, Cara; Scott, Mitchell G. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clinical Chemistry*. 1998. 44 (1): 45-51.
- 41 Shahshahani, H. Javadzaden; *et al.* A study of the prevalence of iron deficiency and its related factors in blood donors of Yazd, Iran, 2003. *Transfusion Medicine*. 2005. 15: 287-293.
- 42 Lee, Eun Jung; Oh, Eun-Jee; Park, Yeon-Joon; Lee, Hae Kyung; Kim, Byung Kee. Soluble transferrin receptor (sTfR), ferritin, and sTfR/log ferritin index in anemic patients with nonhematologic malignancy and chronic inflammation. *Clinical Chemistry*. 2002. 48 (7): 1118-1121.
- 43 Thomas, Cristian; Kobold, Uwe; Thomas, Lothar. Serum hepcidin-25 in compensation to biochemical markers and hematological indices for the

- differentiation of iron-restricted erythropoiesis. *Clinical Chemistry*. 2011. 49 (2): 207-213.
- 44 Beguin, Yves. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clinica Chimica Acta*. 2003. 329 (1-2): 9-22.
- 45 Allen, Jean, et al. Measurement of soluble transferrin receptor in serum of healthy adults. *Clinical Chemistry*. 1998, 44 (1): 35-39.
- 46 Koulaouzidis, Anastasios; Said, Elmuhtady; Cottier, Russell; Saeed, Athar A. Soluble transferrin receptors and iron deficiency, a step beyond ferritin: A Systematic Review. 2009. 18 (3): 345-352.
- 47 Mittal, S.; Agarwal P.; Wakhlu, A.; Kumar, A.; Mehrotra R.; Mittal, S. Anaemia in systemic lupus erythematosus based on iron studies and soluble transferrin receptor levels. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016. 10 (6): 8-10.
- 48 Infusino, Ilenia; Braga, Federica; Dolci, Alberto; Panteghini, Mauro. Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia. *American Journal of Clinical Pathology*. 2012. 138: 642-649.
- 49 Nemeth, Elizabetha; Ganz, Tomas. Anemia of inflammation. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2014. 28 (4): 671-681.
- 50 Fraenkel, Paula. Understanding anemia of chronic disease. *American Society of Hematology*. 2015. 2015:14-18.
- 51 Grotto, Helena Z. W. Fisiologia e metabolismo do ferro. *Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia*. 2010. 32(Suppl. 2): 08-17.