INSTITUTO MATERNO INFANTIL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA-IMIP
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE MATERNO-INFANTIL
MESTRADO

UTILIDADE DIAGNÓSTICA DOS PARÂMETROS ERITROCITÁRIOS, DA CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA DAS HEMÁCIAS E DA FERRITINA SÉRICA EM GESTANTES DE BAIXO RISCO: UM ESTUDO TRANSVERSAL

Recife – 2007

INSTITUTO MATERNO INFANTIL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA-IMIP
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE MATERNO-INFANTIL
MESTRADO

Cristiane Campello Bresani

UTILIDADE DIAGNÓSTICA DOS PARÂMETROS ERITROCITÁRIOS, DA CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA DAS HEMÁCIAS E DA FERRITINA SÉRICA EM GESTANTES DE BAIXO RISCO: UM ESTUDO TRANSVERSAL

Dissertação apresentada ao colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil do IMIP, como parte dos requisitos para a obtenção do grau de ***Mestre em Saúde Materno-Infantil.***

Orientadores
Dr. Malaquias Batista Filho
Dr[a]. Ariani Impieri de Souza

Recife
junho, 2007

Aluna
Cristiane Campello Bresani
Especialista em Clínica Médica, mestranda em Saúde Materno-Infantil pelo IMIP
Médica clínica da Fundação Martiniano Fernandes/IMIP
e-mail: crisbresani@terra.com.br
Telefone para contato: (81) 99227164

Orientadores
Dr. Malaquias Batista Filho
Doutor em Saúde Pública pela Escola de Saúde Pública - Universidade de São Paulo
Docente do programa de pós-graduação em Saúde Materno-Infantil do IMIP
e-mail: pesquisa@imip.org.br
Telefone para contato: (81) 21224702

Drª. Ariani Impieri de Souza
Doutora em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco
Docente do programa de pós-graduação em Saúde Materno-Infantil do IMIP
e-mail: ariani@imip.org.br
Telefone para contato: (81) 21224779

Recife – 2007

Dedico aos meus avós, dois casais (Bresani e Barreto Campello) que me deram/dá a oportunidade da convivência com o desprendimento, a humildade, a grandeza, a disciplina, a responsabilidade, o exemplo e o amor. Personalidades raras, que viveram/vive sem fronteiras, deixando marcadas suas vidas na eternidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família (Bresani, Barreto Campello, Santos e Bresani Santos) por dar origem e sentido à minha existência; aos amigos-irmãos pela amizade, aos amigos da vida profissional e acadêmica pelo companheirismo e compreensão. Peço desculpas se, por sobrecarga com um, falhei ou faltei com outro.

Agradeço aos meus mestres (orientadores e colegiado) pela confiança e peço desculpas pelas falhas e faltas que sei, são muitas, mas não graves. Encaro esse momento como mais uma etapa do aprendizado de toda uma vida, onde não pretendo acertar, mas aprender a errar menos.

A todos vocês...

... e também a todos os que fazem o IMIP por manterem em mim a esperança por um mundo melhor: MUITO OBRIGADA !

RESUMO

OBJETIVOS: estabelecer a pertinência dos parâmetros e classificações eritrocitárias e da ferritina sérica para o diagnóstico das anemias em gestantes. **MÉTODOS:** estudo transversal baseado num banco de dados de 347 gestantes de 2º trimestre atendidas no pré-natal do IMIP. O banco de dados foi construído nos anos 2000/2001. Analisaram-se comparativamente variáveis biológicas, sociais e laboratoriais, de acordo com as dicotomias: anêmicas (hemoglobina–Hb < 11g/dL) e não anêmicas; ferropênicas (ferritina sérica–FS < 12ng/mL) e não ferropênicas; anêmicas ferropênicas e não anêmicas não ferropênicas. Analisaram-se os dados através do programa EPIINFO 6.04b. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP. **RESULTADOS:** 55% das gestantes apresentaram anemia e 10,7% anemia ferropriva. De uma subamostra de 318, obteve-se a razão de 3 entre as proporções de anemia e de ferropenia, o inverso de acordo com a literatura. Mudando-se o ponto de corte da Hb para 10,5 g/dL, essa razão manteve-se e, o ponto de corte da FS para 20 ng/mL, a razão foi próxima de um, ainda aquém do estimado pela literatura. A distribuição dos valores da FS foi assimétrica com percentis 5 e 95 de 5,5 ng/mL e 138,3 ng/mL. Os intervalos entre ± 2DP foram de 3,0 - $4{,}4 \cdot 10^{12}$ cél/L para hematimetria; 9,0 - 12,6 g/dL para Hb e de 27,6 - 38,4% para hematócrito (HTC), com distribuições gaussianas. Os intervalos foram os seguintes: 78,6 - 98,2 fL para volume corpuscular médio (VCM); 25,2 - 32,8 pg para hemoglobina corpuscular média (HCM) e 31,0 - 34,6 g/dL para concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), porém não ajustados à distribuição normal. Os valores de HTC corresponderam a 3 vezes os de Hb. As diferenças de médias dos parâmetros eritrocitários e de freqüências das classificações, quando estatisticamente significativas, não apresentaram relevância clínica nas comparações de cada dicotomia. Por sua vez, a mediana de FS foi inesperadamente maior e estatisticamente significante

no grupo das anêmicas que no das não anêmicas. Para diagnóstico de ferropenia ou anemia ferropriva, Hb, HTC e hematimetria apresentaram sensibilidades abaixo de 80% e VCM, HCM, CHCM e classificações derivadas demonstraram especificidades em torno de 90% e sensibilidades abaixo de 40%. As áreas sob as curvas (ASC) ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foram todas mais próximas de 0,5 que de 1,0. **CONCLUSÕES:** A freqüência de anemia foi compatível com o estimado pela literatura, porém, a proporção atribuída à ferropenia foi muito inferior. Para todos os parâmetros eritrocitários e FS, a faixa de 95% dos valores encontrados incluiu também cifras atualmente consideradas baixas. Observou-se também que classificar as pacientes com base nos critérios correntes de Hb e FS não definiu grupos diferentes com relação aos parâmetros e morfologias eritrocitários. Os valores eritrocitários e as classificações morfológicas não demonstraram utilidade para predizer ferropenia nem anemia ferropriva, e suas respectivas ASC indicaram a impossibilidade de atingir utilidade satisfatória com diferentes pontos de corte. No contexto do diagnóstico das anemias na gestação, indefinições sobre a real etiologia e sobre as faixas de referência para os critérios diagnósticos e os indicadores eritrométricos e inexistência de um padrão-ouro para diagnóstico etiológico, provavelmente foram responsáveis por muitos desses resultados.

PALAVRAS-CHAVE: anemia / classificação, anemia / diagnóstico, anemia / epidemiologia, ferritina, índices de eritrócitos, gravidez.

ABSTRACT

OBJECTIVES: Determine the pertinence of erythrocyte parameters and classifications as well as serum ferritin in the diagnosis of anemia among pregnant women. **METHODS:** A cross-sectional study was carried out on a databank of 347 women in their second trimester of pregnancy. All subjects were in prenatal care at the IMIP Maternity and Children's Hospital. The databank was constructed from the years 2000/2001. Biological, social and laboratory variables were comparatively analyzed according to the following dichotomies: anemic (hemoglobin–Hb < 11g/dL) and non-anemic; iron deficient (serum ferritin–SF < 12ng/mL) and non-iron deficient; iron deficiency anemic and non-iron deficiency anemic. Data were analyzed using the EPIINFO 6.04b program. The project was approved by the IMIP Research Ethics Committee. **RESULTS:** 55% of the pregnant women exhibited anemia and 10.7% exhibited iron deficiency anemia. Among a sub-sample of 318 subjects, a 3:1 ratio was obtained between the proportions of anemia and iron deficiency anemia, which was the inverse of what was found in the literature. This ratio was maintained even when changing the Hb cutoff point to 10.5 g/dL. With the SF cutoff point of 20 ng/mL, the ratio was close to 1:1, yet below that predicted by the literature. The distribution of SF values was asymmetrical, with 5 and 95 percentiles of 5.5 ng/mL and 138.3 ng/mL. The intervals between ± 2SD were of 3.0 - $4.4 \cdot 10^{12}$ cell/L for the blood cell count; 9.0 - 12.6 g/dL for Hb; 27.6 - 38.4% for haematocrit (HTC), and have gaussians distributions. This intervals were of 78.6 - 98.2 fL for the average corpuscular volume (ACV); 25.2-32.8 pg for average corpuscular hemoglobin (ACH); and 31.0-34.6 g/dL for the average corpuscular hemoglobin concentration (ACHC), but haven't gaussians curves. The HTC values corresponded to 3 times those of the Hb. When statistically significant, the average differences in the erythrocyte parameters and classification frequencies

presented no clinical relevance at the tree dichotomies. The SF median was unexpected statistically significant major in the anemic than non-anemic group. For the diagnosis of iron deficiency or iron deficiency anemia, Hb, HTC and blood cell count exhibited sensitivities below 80%, and ACV, ACH, ACHC and derived classifications demonstrated specificities of around 90% as well as sensitivities below 40%. The areas under the ROC (*Receiver Operating Characteristic*) curves (ASC) were all nearer to 0.5 than 1.0. **CONCLUSIONS:** The frequency of anemia was compatible with that estimated by the literature, but the proportion of iron deficiency was lower than that estimated by the literature. For the erythrocyte parameters and SF, the intervals of 95% of the values included figures that actually were considered low. Classify the patients with the actuals Hb and SF cut-offs don't defined groups with diferents eritrocits parameters or shapes. The erythrocyte values and morphological classifications failed to demonstrate any usefulness in predicting iron deficiency or iron deficiency anemia, and their respective ASCs indicated the impossibility of attaining satisfactory usefulness with the different cutoff points. In the context of anemia diagnosis during pregnancy, a lack of definition regarding the actual etiology and ranges of reference for criteries diagnoses and erythrometric indicators, as well as the inexistence of a gold standard for the etiological diagnosis are likely responsible for these results.

KEY WORDS: anemia/classification, anemia/diagnosis, anemia/epidemiology, ferritin, erythrocyte count, pregnancy.

LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS

ASC	Área sob a curva
CAM	Centro de Atenção à Mulher
CARK	*Central Asian Republics and Kazakhstan*
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHCM	Concentração de hemoglobina corpuscular média
DALYs	*Disability adjusted life years*
DEP	Desnutrição energético-protéica
DP	Desvio padrão
DUM	Data da última menstruação
E	Especificidade
EIA	*Enzyme Immunoassay*
ELISA	*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*
EUA	Estados Unidos da América
FS ou ferritina -S	Ferritina sérica
GBD	*Global Burden of Disease*
Hb	Hemoglobina
HCM	Hemoglobina corpuscular média
HIV	*Human Immunodeficiency Vírus*
HTC	Hematócrito
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corpórea
IMIP	Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira
IRMA	Immunoradiometric Assay

LILACS	*Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud*
Md	Mediana
MEDLINE	*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
N	Número
NHANES II	*Second National Health and Nutrition Examination Survey*
NIBSC	*National Institute for Biological Standards and Control*
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
RDW	*Red blood cells distribution width*
RIA	Radioimmunoassay
ROC	*Receiver Operating Characteristic*
S	Sensibilidade
SCIELO	*Scientific Electronic Library Online*
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UNICEF	*United Nations Children's Fund*
VCM	Volume corpuscular médio
VDRL	*Venereal Diseases Research Laboratory*
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
WHO	*World Health Organization*
$\overline{X}$	Média
χ^2	Quiquadrado

LISTA DE QUADROS, FIGURA, TABELAS E GRÁFICOS

Quadro 1	Níveis de hemoglobina e hematócrito abaixo dos quais anemia está presente numa população.
Quadro 2	Níveis de hemoglobina e hematócrito relacionados à gestação normal.
Quadro 3	Estudos que descrevem valores eritrocitários no segundo trimestre da gravidez. MEDLINE, MDconsult, SCIELO, LILACS e Cochrane (1980 – 2006).
Figura 1	Fluxograma da seleção dos participantes do estudo.
Tabela 1	Distribuição de freqüências das classificações hematológicas das gestantes de acordo com a concentração de hemoglobina (Hb) e com a Hb combinada com a ferritina sérica (FS) em diferentes pontos de corte. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.
Tabela 2	Comparação entre gestantes anêmicas e não anêmicas de acordo com as variáveis biológicas, sociais e obstétricas. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.
Tabela 3	Comparação entre gestantes ferropênicas e não ferropênicas de acordo com as variáveis biológicas, sociais e obstétricas. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.
Tabela 4	Comparação entre gestantes anêmicas ferropênicas e não anêmicas/não ferropênicas de acordo com as variáveis biológicas, sociais e obstétricas. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.
Tabela 5	Comparação dos valores dos parâmetros eritrocitários e de ferritina sérica entre gestantes classificadas como anêmicas e não anêmicas. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.
Tabela 6	Comparação dos valores dos parâmetros eritrocitários entre gestantes classificadas em ferropênicas e não ferropênicas. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.
Tabela 7	Comparação dos valores dos parâmetros eritrocitários entre gestantes classificadas em anêmicas ferropênicas e não anêmicas/não ferropênicas. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.
Tabela 8	Comparação das classificações morfológicas das hemácias entre gestantes classificadas em anêmicas e não anêmicas. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

Tabela 9	Comparação das classificações morfológicas das hemácias entre gestantes classificadas em ferropênicas e não ferropênicas. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.
Tabela 10	Comparação das classificações morfológicas das hemácias entre gestantes classificadas em anêmicas ferropênicas e não anêmicas/não ferropênicas. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.
Tabela 11	Sensibilidade (S), especificidade (E), valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) e área sob a curva (ASC) ROC (*Receiver Operating Characteristic*) dos parâmetros eritrocitários para detectar ferropenia (ferritina sérica < 12,0 ng/mL). CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.
Tabela 12	Sensibilidade (S), especificidade (E), valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) e área sob a curva (ASC) ROC (*Receiver Operating Characteristic*) das classificações morfológicas das hemácias para detectar ferropenia (ferritina sérica < 12,0 ng/mL). CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.
Tabela 13	Sensibilidade (S), especificidade (E), valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) e área sob a curva (ASC) ROC (*Receiver Operating Characteristic*) dos parâmetros eritrocitários para detectar anemia ferropriva (hemoglobina < 11,0 g/dL e ferritina sérica < 12,0 ng/mL). CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.
Tabela 14	Sensibilidade (S), especificidade (E), valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) e área sob a curva (ASC) ROC (*Receiver Operating Characteristic*) das classificações morfológicas das hemácias para detectar anemia ferropriva (hemoglobina < 11,0 g/dL e ferritina sérica < 12,0 ng/mL). CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.
Gráfico 1	Distribuição de freqüências dos valores de contagem de hemácias na amostra de 347 gestantes. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.
Gráfico 2	Distribuição de freqüências dos valores de concentração de hemoglobina (Hb) na amostra de 347 gestantes. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.
Gráfico 3	Distribuição de freqüências dos valores de hematócrito (HTC) na amostra de 347 gestantes. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.
Gráfico 4	Distribuição de freqüências dos valores do volume corpuscular médio (VCM) na amostra de 347 gestantes. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.
Gráfico 5	Distribuição de freqüências dos valores de hemoglobina corpuscular média (HCM) na amostra de 347 gestantes. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

Gráfico 6	Distribuição de freqüências dos valores de concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) na amostra de 347 gestantes. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.
Gráfico 7	Distribuição de freqüências dos valores de ferritina sérica na amostra de 318 gestantes. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.
Gráfico 8	Correlação entre os valores de concentração de hemoglobina (Hb) e hematócrito (HTC) na amostra de 347 gestantes. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.
Gráfico 9	Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) da concentração de hemoglobina para detectar ferropenia (ferritina sérica < 12,0 ng/mL). CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.
Gráfico 10	Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) do volume corpuscular médio para detectar ferropenia (ferritina sérica < 12,0 ng/mL). CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.
Gráfico 11	Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) do volume corpuscular médio para detectar anemia ferropriva (hemoglobina < 11,0 g/dL e ferritina sérica < 12,0 ng/mL). CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.
Gráfico 12	Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) da concentração de hemoglobina corpuscular média para detectar ferropenia (ferritina sérica < 12,0 ng/mL). CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.
Gráfico 13	Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) da concentração de hemoglobina corpuscular média para detectar anemia ferropriva (hemoglobina < 11,0 g/dL e ferritina sérica < 12,0 ng/mL). CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

SUMÁRIO

Resumo.....iv

Abstract.....vii

Lista de siglas e símbolos.....viii

Lista de quadros, figura, tabelas e gráficos.....x

1. Introdução.....1

   1.1. Definição, classificação, diagnóstico e prevalência das anemias.....1

   1.2. Anemia na gestação.....14

   1.3. Parâmetros eritrocitários e classificações das anemias na gestação.....24

2. Objetivos.....28

   2.1. Objetivo geral.....28

   2.2. Objetivos específicos.....28

3. Hipóteses.....30

4. Métodos.....31

   4.1. Desenho do estudo.....31

   4.2. Período e local do estudo.....31

   4.3. População do estudo.....31

   4.4. Amostra e procedimento amostral.....32

   4.5. Seleção dos participantes e caracterização da amostra.....32

   4.6. Definição e operacionalização das variáveis.....34

   4.7. Equipe, instrumentos e coleta de dados.....37

   4.8. Processamento e análise de dados.....39

   4.9. Aspectos éticos.....40

5. Resultados.....41

6. Discussão.....69

7. Conclusões.....102

8. Referências bibliográficas.....105

Anexo I.....114

Anexo II.....115

1. INTRODUÇÃO

1.1 DEFINIÇÃO, CLASSIFICAÇÃO, DIAGNÓSTICO E PREVALÊNCIA DAS ANEMIAS

No aspecto funcional, anemia é um estado de hemoglobina circulante insuficiente para o transporte de oxigênio demandado para as atividades fisiológicas. Em termos de patologia, define-se como a redução abaixo do limite normal da massa total de células vermelhas circulantes, medida indiretamente na prática rotineira pela percentagem do volume de conglomerado de hemácias em sangue total, ou seja, hematócrito (HTC), e/ou pela concentração sanguínea de hemoglobina (Hb) em gramas por decilitro (g/dL) e/ou pela contagem de células vermelhas (hematimetria) por microlitro (mcL) ou Litro (L) de sangue (Anexo 1).[1,2,3,4,5]

Para cada um desses aspectos, os limites entre os valores normais e subnormais, que definem a anemia e suas classificações, variam em função da idade, do sexo e de condições fisiológicas peculiares (gravidez), como se especifica no Quadro 1. Ademais, condições particulares, como atividade física, altitude e rarefação do oxigênio na biosfera, interferem com os valores de Hb, HTC e hematimetria, devendo ser consideradas na caracterização e manejos clínico e epidemiológico do problema.[6]

Convencionalmente, na mulher, valores de hematócrito abaixo de 35%, de hemoglobina abaixo de 11,7 g/dL e de contagem de hemácias abaixo $3{,}8 \cdot 10^{12}$/L representam anemia (Anexo 1).[4,5,7] A Organização Mundial da Saúde (OMS) utiliza como critério diagnóstico em saúde pública, apenas a concentração de hemoglobina ou o hematócrito, de acordo com a idade ou presença de gestação, conforme demonstrado no Quadro 1.[8]

Quadro 1 – Níveis de hemoglobina e hematócrito abaixo dos quais anemia está presente numa população.

Exame / População	Hemoglobina	Hematócrito
Crianças de 6-9 meses	11,0 g/dL	33,0 %
Crianças de 5-11 anos	11,5 g/dL	34,0 %
Crianças de 12-14 anos	12,0 g/dL	36,0 %
Homens acima de 15 anos	13,0 g/dL	39,0 %
Mulheres acima de 15 anos não grávidas	12,0 g/dL	36,0 %
Mulheres grávidas	11,0 g/dL	33,0 %

Fonte: WHO (*World Health Organization*). Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control - a guide for programme managers. Geneve: WHO, 2001.

Os valores de hematócrito, hemoglobina e contagem de hemácias são baseados na sua distribuição estatística em amostras de pessoas consideradas saudáveis, apresentando-se numa curva normal, cuja área central de 95% dos resultados corresponde à média mais ou menos dois desvios-padrão (DP) e é considerada como a faixa da normalidade para determinado sexo e faixa etária.[3,4,7]

Por conseguinte, do ponto de vista populacional (diagnóstico epidemiológico), espera-se que ocorram até 2,5% de anêmicos, caracterizando-se a anemia como um problema de saúde pública quando sua prevalência ultrapassa 5% em amostras representativas de uma determinada população. E pode-se classificar a significância populacional da prevalência de anemia como normal ou aceitável (abaixo de 5%), leve (de 5 a 19,9%), moderada (de 20 a 39,9%) e grave (maior ou igual a 40%).[8]

Os critérios eritrométricos (Hb, HTC e hematimetria) de diagnóstico, incluindo os utilizados pela OMS, têm muitas limitações sob a forma de falsos positivos e negativos, tendo em vista os pontos de corte muitas vezes arbitrários, a larga faixa de normalidade da hemoglobina através da qual as flutuações podem não ser detectadas num dado indivíduo, e as influências das variações de volemia sobre as três medidas, além de que não apontam nenhum tipo de classificação morfológica ou funcional. No entanto, a despeito dessas restrições, o uso isolado da concentração de hemoglobina em inquéritos

de escala populacional é considerado satisfatório, quando se leva em conta a relação custo-benefício.[3,8]

A classificação das anemias pode ser racionalizada de duas formas: morfológica e funcional (ou cinética). As duas em geral utilizam índices laboratoriais simples, obtidos pelo hemograma e pela avaliação do esfregaço de sangue periférico que, conjuntamente com história clínica e exame físico, poderão chegar à causa da anemia sem a necessidade de testes diagnósticos adicionais e dispendiosos. A morfologia do eritrócito, que se associa, freqüentemente, à causa e à classificação funcional, é dada pelo tamanho da célula (macrocítica, normocítica e microcítica) e pelo seu grau de hemoglobinização (hipercrômica, normocrômica e hipocrômica) que, por sua vez, são determinados por sua aparência à análise microscópica ou através dos atuais contadores eletrônicos.[3,4]

Um eritrócito de tamanho normal tem um volume corpuscular médio (VCM) de 80,0 a 99,0 fentolitros (fL = $10^{(-15)}$ Litro), comparável ao núcleo de um pequeno linfócito. Se o eritrócito tem o VCM aumentado ou se parece maior que o núcleo do linfócito no esfregaço, é considerado macrócito, enquanto que aquele que é menor ou que tem VCM baixo é micrócito. Os contadores automáticos, ao calcular a média do VCM numa amostra de sangue, também estimam a dispersão dos valores em torno dela, sob a forma de um coeficiente da variação dos volumes das hemácias chamado de amplitude da distribuição dos glóbulos vermelhos (*red blood cells distribution width* – RDW) e expressado em percentagem. O RDW aumenta com o surgimento de eritrócitos de tamanhos diferentes, mas não ajuda a definir a forma das células anormais. Apesar de comumente aumentado nas anemias carenciais (ferro, folato e vitamina B12), não é específico de um grupo funcional ou morfológico e muito menos de uma determinada etiologia.[3,4]

O grau de hemoglobinização das hemácias também é calculado de maneira automática na forma de hemoglobina corpuscular média (HCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), podendo ser confirmada pelo exame microscópico. A HCM normal pode variar de 26,0 a 34,0 picogramas (pg) de hemoglobina por hemácia. A queda de seus valores abaixo do limite inferior denuncia as hemácias hipocrômicas (como ocorre, por exemplo, na ferropenia e nas talassemias), enquanto que o aumento ocorre na macrocitose de qualquer etiologia devido ao aumento global da célula. O outro indicador do grau de hemoglobinização é aquele que avalia o conteúdo de hemoglobina em relação ao volume de células, é conhecido como CHCM e é mensurado em gramas de hemoglobina por decilitro de conglomerado de hemácias, sendo normal quando de 32,0 a 36,0 g/dL. Sua redução indica hemácias realmente hipocrômicas independente do seu tamanho, que podem ser detectadas à microscopia como células de centro pálido. O aumento da CHCM (hipercromia) ocorre quase que exclusivamente nas esferocitoses hereditárias ou adquiridas.[3,4]

O contador automático de células mensura a concentração de hemoglobina pelo método da cianometahemoglobina. A contagem de hemácias e o volume individual dos eritrócitos são analisados por impedância elétrica e o restante dos índices são então derivados das seguintes fórmulas matemáticas:

- HTC = volume individual dos eritrócitos × contagem de hemácias

- VCM = soma dos volumes individuais dos eritrócitos (HTC·10) / contagem de hemácias·10^6.

- HCM = concentração de hemoglobina·10 / contagem de hemácias·10^6.

- CHCM = concentração de hemoglobina·10 / hematócrito, ou HCM / VCM.[9]

Na classificação morfológica, a anemia geralmente se insere em um dos seguintes tipos: normocítica-normocrômica, microcítica ou macrocítica. O primeiro grupo tem o

diagnóstico diferencial vasto e heterogêneo, mas que pode ser estreitado pelo exame do esfregaço à procura de populações de hemácias que tenham anormalidades na forma ou no tamanho que sejam distintivas de anemia microcítica ou macrocítica insipientes. Caso contrário lança-se mão da abordagem cinética para determinar o mecanismo de base, em geral, hipoproliferação ou perda aguda de hemácias (hemorragia ou hemólise).[3,9]

Generalizando-se, as anemias microcíticas e macrocíticas são decorrências de desordens na maturação, seja por defeito citoplasmático (microcíticas) ou nuclear (macrocíticas). As anemias microcíticas usualmente refletem uma anormalidade da síntese do componente citoplasmático mais importante dos eritrócitos, a hemoglobina, mais especificamente, de um de seus três integrantes: ferro disponível (exemplos: carência dietética de ferro, perda sangüínea crônica, doenças inflamatórias crônicas), heme (exemplos: anemia sideroblástica e toxidade pelo chumbo) ou globina (exemplos: talassemias e outras hemoglobinopatias). Desse modo são freqüentes as reduções paralelas na HCM e CHCM, produzindo a hipocromia associada.[1,3,9]

Por seu turno, as anemias macrocíticas ou megaloblásticas ocorrem no geral por anormalidades no metabolismo dos ácidos nucléicos dos precursores eritróides, podendo-se citar suas principais etiologias: deficiência de folato e de cobalamina (vitamina B12), administração de antimetabólicos e doenças hematopoéticas clonais ou displásicas (leucemias e mielodisplasias). Destaca-se que macrocitose também ocorre em condições que alteram a estrutura da membrana citoplasmática da hemácia, como em hepatopatias, abuso de álcool e hipotiroidismo. O VCM também aumenta quando há reticulocitose (glóbulos vermelhos jovens e naturalmente maiores que a hemácia madura), como ocorre na apropriada resposta medular à perda sangüínea, à hemólise e à suplementação nutricional de ferro, folato e/ou cobalamina.[3,4]

De modo sintético, a classificação funcional ou cinética das anemias, de acordo com o mecanismo patogênico de base, se faz entre os seguintes distúrbios: defeito na proliferação eritróide – hipoproliferativas (exemplos: dano à medula óssea, deficiência inicial de ferro, redução de eritropoetina); defeito na maturação eritroblástica - eritropoiese ineficaz (exemplos: anemia ferropriva, anemias megaloblásticas); redução na sobrevida das hemácias (exemplos: hemólise, hemorragia) e hemodiluição – espúrias (exemplo: gravidez).[1,9]

Na maioria das vezes essa classificação pode ser realizada prontamente diante do hemograma com a contagem de reticulócitos. As anemias hipoproliferativas e por maturação defeituosa terão o índice corrigido de reticulócitos abaixo de 2,5%, sendo que a primeira exprime normocitose e normocromia e a segunda, alterações na morfologia das hemácias (macrocitose ou microcitose com ou sem hipocromia). As anemias por perda de hemácias são caracterizadas por índice corrigido de reticulócitos acima de 2,5%, podendo aparecer alterações típicas na morfologia dos eritrócitos quando se trata de hemólise, tais como hemácias crenadas.[4,9]

No campo do diagnóstico etiológico das anemias é pertinente destacar a anemia ferropriva. Após a detecção da anemia e feita sua caracterização morfológica e funcional, alguns exames laboratoriais podem ser realizados para a confirmação da ferropenia.

Há um conceito de que, dentre os parâmetros eritrocitários mensurados pelos contadores eletrônicos, o VCM, o RDW, a HCM e a CHCM são os mais sensíveis para a deficiência de ferro, ainda que tardios, tendo sensibilidade intermediária entre os testes que avaliam a eritropoese ferrodeficiente e aqueles que apenas detectam a anemia.[8,10] Porém, a literatura não faz menção à real validade (sensibilidade, especificidade, acurácia, valores preditivos) dos índices eritrocitários para o diagnóstico etiológico das

anemias.[8,10,11]

Portanto, quando se quer avaliar corretamente o *status* corporal de ferro, recorre-se a exames como: ferro sérico, ferritina sérica, saturação da transferrina, transferrina e capacidade total de ligação do ferro à transferrina, protoporfirina eritrocitária, receptor solúvel da transferrina, índice receptor solúvel da transferrina/ferritina, dosagem do complexo ferro-ferritina e saturação da ferritina.[8,10,12,13] Os quatro últimos são recentes e ainda estão em investigação, não sendo rotineiros e não possuindo valores de referência padronizados.

Embora esses exames possam ser utilizados na prática clínica, o seu uso em escala populacional não é possível pelo custo relativamente alto. Afora isto, a utilidade desses indicadores do *status* de ferro é bem superior a dos índices eritrocitários, quando atrelados à mensuração da concentração de hemoglobina ou do hematócrito, auxiliando no diagnóstico etiológico em indivíduos anêmicos. Já como testes isolados, para avaliar a deficiência de ferro na ausência de anemia, são limitados. Além do mais, eles se correlacionam pobremente entre si, por refletirem aspectos diferentes do metabolismo do ferro.[3,8]

O ferro sérico e a saturação da transferrina (ferro sérico/capacidade total de ligação do ferro) têm baixa especificidade, se reduzem na presença de infecção e apresentam amplas variações intra-individuais, o primeiro pode ter uma variação diurna de até 100%. Os valores de protoporfirina eritrocitária têm maior estabilidade, porém são normais na deficiência de ferro leve e também se elevam em infecções, inflamações, envenenamento por chumbo e anemias hemolíticas, além de que são relatados erros de mensuração. Como a protoporfirina é um precursor do grupamento heme, sua elevação indica queda do suprimento de ferro para os tecidos e, portanto deficiência de ferro moderada (sem anemia) a grave (com anemia), sendo, nessa situação, mais útil que a

ferritina, desde que esta fica abaixo de seu ponto de corte a partir da deficiência leve e não traduz o conteúdo de ferro funcional.[8,10,11,14]

A transferrina pode ser medida diretamente ou através da sua capacidade total de ligação ao ferro, se eleva diante da carência de ferro, porém, por ser uma proteína reatora reversa de fase aguda, pode se reduzir em quadros de infecção, inflamação, doenças renais e malignidade e, portanto, assim como a ferritina, pode estar normal quando inflamação e deficiência de ferro coexistem, sendo, porém, ainda menos sensível. A dosagem do receptor solúvel da transferrina, assim como a saturação da transferrina, traduz o suprimento de ferro para a medula óssea (ferro funcional), porém é mais estável e não se altera na presença de infecção ou inflamação, nem com o sexo ou a idade, assim como se eleva mais precocemente em relação à protoporfirina. Porém, o receptor da transferrina pode se elevar quando há aumento do *turnover* de hemácias, como nas anemias hemolíticas.[8,10,11,14]

Como o receptor da transferrina reflete o compartimento de ferro funcional e a ferritina, o compartimento de ferro estocado, sugere-se que a fração entre o receptor solúvel da transferrina e a ferritina seja uma boa estimativa do ferro corporal e, portanto, um método diagnóstico do balanço negativo e da deficiência de ferro.[13,15]

O exame padrão-ouro para avaliar o conteúdo corporal de ferro é a coloração do ferro medular, porém é de interpretação subjetiva e seu caráter invasivo impede o uso rotineiro. Outros métodos para detectar os estoques de ferro são: conteúdo de ferro na biópsia hepática, flebotomias quantitativas, mensuração da excreção urinária de ferro-quelato e mensuração da absorção de ferro.[8,11]

A ferritina é uma apoproteína ligada ao ferro presente nas células reticuloendoteliais, encontrada em todos os tecidos e que pode ser detectada no soro por radioimunoensaio (RIA), enzimaimunoensaio (EIA ou ELISA) ou ensaio

imunorradiométrico (IRMA). A sua dosagem é o indicador bioquímico mais específico do estoque de ferro corporal total, estando baixa é quase invariavelmente diagnóstica de deficiência de ferro.[8,11,16,17] No entanto, estabelecer o ponto de corte ideal para os valores de ferritina até pouco tempo era problemático devido às variações entre os métodos e reagentes de diferentes fabricantes, até que a OMS, a partir do ano de 1985, estabeleceu o padrão internacional de ferritina hepática humana [*International Standard* (IS) 80/602].[11] Estudos realizados até então, sugeriam valores mínimos de ferritina sérica entre 10,0 e 20,0 ng/mL (nanogramas por mililitro).[16,17,18,19] Atualmente, de acordo com a OMS, a faixa normal de sua concentração sérica em adultos é de 15,0 a 150,0 ng/mL para o sexo feminino.[8]

Podem problematizar a interpretação da dosagem de ferritina: sua flutuação diária de até 25% e sua elevação em quadros infecciosos ou inflamatórios sistêmicos, malignidades, consumo de álcool e doenças hepáticas - desde que é uma proteína reatora de fase aguda da inflamação. Sabe-se que a correlação direta entre ferritina sérica e ferro medular mantém-se nessas situações, porém, com valores de ferritina em patamar mais alto e sugere-se que, nesses casos, o limite mínimo para melhorar a sensibilidade (94%), mantendo boa especificidade (98%) esteja entre 30,0 e 35,0 ng/mL. Por conseguinte, diante de um quadro de anemia com ferritina acima de 50,0 ng/dL é improvável que a causa seja carência de ferro.[8,13,18,19] Adicionalmente, sugere-se que o ponto de corte de 153,0 ng/mL é eficaz em diferenciar anemia da inflamação crônica de anemia ferropriva associada à inflamação.[13]

O diagnóstico do *status* populacional de ferro pode ser realizado, conforme aconselhamento da OMS, de acordo com a disponibilidade dos recursos regionais. Em países com pobres recursos dever-se-ia utilizar hematócrito ou concentração de hemoglobina, ao passo que em locais com recursos intermediários ou adequados, os

exames mais específicos poderiam ser realizados, tanto na prática médica individual, como coletiva.[8]

No entanto, o mais comum método para rastreamento da deficiência de ferro é a determinação dos valores de hematócrito ou de concentração de hemoglobina. Num contexto amplo, sugere-se que podem prestar-se para estimar indiretamente a prevalência de ferropenia através da prevalência geral de anemia. Não existe vantagem na utilização desses dois testes combinados. A maior limitação de cada um deles é a falta de especificidade para indicar a carência de ferro, a não ser que sejam avaliados seqüencialmente ao tratamento de reposição.[8,20]

A documentação da resposta à reposição com suplementos de ferro é na realidade uma abordagem diagnóstica prática, específica e econômica para se detectar a carência de ferro, tanto num contexto clínico como na dimensão coletiva. Aumentos de pelo menos 1,0 g/dL na concentração da hemoglobina ou de 3% no hematócrito após 30 a 60 dias de suplementação são indicativos de que a etiologia da anemia seja a deficiência de ferro, principalmente quando não existem outras causas influentes de anemia numa população.[8,20] Outra forma de apreciar a resposta ao tratamento é através da observação do *pool* de reticulócitos, que inicia-se entre 4 e 7 dias, com pico em uma semana e meia após início da suplementação.[21]

Na verdade, o ideal seria a utilização de múltiplos parâmetros para o diagnóstico etiológico das anemias. O segundo *"National Health and Nutrition Examination Survey"* (NHANES II), nos EUA (Estados Unidos da América), sugere dois modelos para avaliar a carência de ferro nas populações, considerando-se ferrodeficiência quando dois ou mais parâmetros são anormais: saturação da transferrina/protoporfirina/VCM ou saturação da transferrina/protoporfirina/ferritina.[5,10] No entanto, apesar de indiscutível vantagem deste procedimento, nos países em

desenvolvimento, o custo dos modelos de múltiplos parâmetros se torna praticamente impeditivo e, sendo assim, a alternativa é o diagnóstico inespecífico de anemia com o uso da hemoglobina ou do hematócrito.[8]

Contudo, não se pode esquecer que a anemia ferropriva é apenas o extremo mais grave do espectro evolutivo da carência de ferro. O processo de instalação inicia-se com o balanço de ferro negativo, quando caem o ferro medular e a ferritina, com todos os valores eritrocitários e outros indicadores relacionados ao ferro mantendo-se dentro da faixa normal. Num segundo estágio, o de eritropoiese ferrodeficiente, o ferro sérico também cai, assim como a saturação da transferrina, e aumentam a capacidade total de ligação do ferro à transferrina, a protoporfirina eritrocitária e o receptor de transferrina. A microcitose pode ou não estar presente. Na fase avançada caem os índices eritrocitários e se acentua a queda da saturação da transferrina. Nessa fase de anemia ferrodeficiente ou ferropriva, microcitose e hipocromia estão presentes.[1,8,9] Se a deficiência de ferro está combinada com deficiência de folato ou vitamina B12, as hemácias podem ainda ser normocíticas e normocrômicas.[1,9]

A proporção de anemia atribuída à ferropenia é das mais altas, sendo classicamente considerada responsável pela grande maioria dos casos de anemia em populações de pobres condições sócio-econômicas, entre as quais é baixa a ingesta de ferro biodisponível (produtos de origem animal) e/ou é comum a perda sangüínea devido à ancilostomíase ou esquistossomose, a exemplo do estado de Pernambuco, na região do Nordeste brasileiro.[8,22] Nessas condições, mesmo quando outras causas de anemia são reconhecidas, a carência de ferro comumente está presente como fator principal ou coadjuvante.[8]

Dessa forma, a prevalência geral de anemia é comumente utilizada como *proxi* da anemia ferropriva nas populações, mais apropriadamente naquelas que apresentam

baixa freqüência das outras causas de queda na concentração de hemoglobina.[8] Em contrapartida, resultados do *Global Burden of Disease Project 2000* (GBD) da OMS permitem concluir que a ferropenia seria responsável por modestos 50% das anemias em termos mundias.[23] Informes da OMS, baseando-se em dados do primeiro mundo, indicam que a prevalência estimada de deficiência de ferro situar-se-ia em torno de duas vezes e meia a prevalência de anemia ferropriva numa dada população.[8]

Em termos mundiais, a prevalência de anemia em países industrializados situa-se em torno de 5 a 16%. Estimou-se que entre os anos de 1990 e 1995 nos países desenvolvidos a anemia acometeu 20% das crianças menores de cinco anos, 22% das gestantes, 10% das mulheres não grávidas, 4% dos homens e 12% dos idosos. Em contraponto, nos países não desenvolvidos essas proporções seriam de 39%, 52%, 42%, 30% e 45%, respectivamente, atingindo, portanto, razões de prevalência de até 7,5.[8]

Não existem no Brasil estudos para estimar de forma consistente a dimensão do problema, sobretudo em mulheres em idade fértil. Numa revisão bibliográfica do período de 1990 a 2000, apenas três publicações analisaram adultos numa base populacional. O primeiro foi originário de zona endêmica de malária e os outros dois, ambos na região Nordeste, foram os únicos que obtiveram amostras representativas de mulheres de 15 a 49 anos de idade e encontraram prevalências em torno de 25% de anemia.[22,24,25,26] Um deles foi em Pernambuco, um inquérito estadual em 1997, que estimou, de acordo com o critério da OMS (hemoglobina abaixo de 12,0 g/dL), prevalências de anemia de 46,7% entre as crianças menores de cinco anos e de 25% nas mulheres entre 10 e 49 anos (idade fértil). Na região metropolitana do Recife o percentual de anemia para as mulheres foi de 25,5%, sendo a média de hemoglobina (e o correspondente DP) de 13,0 g/dL (1,69 g/dL).[22,24]

Um outro estudo, sobre a transição nutricional no Brasil, realizado com base em três estudos transversais das décadas de 70, 80 e 90, referencia o rápido declínio da prevalência de desnutrição em crianças e o crescimento, num ritmo mais acelerado, da prevalência de sobrepeso/obesidade em adultos, enquanto que as anemias continuam com prevalências elevadas, entre 40 e 50% em menores de cinco anos e 30 e 40% em gestantes. E conclui que a anemia representa, em termos de magnitude, o principal problema carencial do país, aparentemente sem grandes diferenciações geográficas.[27,28,29]

Ainda que a deficiência de ferro seja a carência de micronutriente mais comum e mais disseminada no mundo e a única com prevalência também importante em praticamente todas as nações industrializadas, não existe nenhum quadro descritivo bem consolidado de sua situação global.[8,20,30] Extrapolando-se a relação 1:2,5 entre anemia e ferropenia para o restante das populações, que não portem outras etiologias marcantes de anemia, poderia-se estimar que a grande maioria dos pré-escolares e das mulheres em idade fértil nos países menos desenvolvidos e, pelo menos 30 a 40% nos países desenvolvidos são ferrodeficientes.[8]

Embora afetando todos os segmentos do ciclo biológico do homem, o problema se concentra no estrato materno-infantil da população, atingindo, sobretudo, crianças entre seis meses e cinco anos de idade e mulheres no período reprodutivo. No contexto das mulheres em idade fértil, os momentos da adolescência e da gestação representam riscos diferenciados; o primeiro pelo fluxo menstrual e por aumento da demanda para o crescimento, e o segundo por aumento da demanda para o produto conceptual.[8,30]

Ao lado de sua importância como evento epidemiológico, as anemias carenciais e tipicamente a ferropênica, configuram um problema de marcante expressão na prática clínica e de impacto socioeconômico. No primeiro aspecto pode-se citar que

normalmente as anemias carenciais vêm associadas a outras carências nutricionais, sobretudo no grupo infantil, e que a ferropenia, mesmo sem anemia, pode malograr a homeostase de vários sistemas orgânicos. No último aspecto a deficiência de ferro atua nos custos públicos e privados da saúde, nas conseqüências sociais do aumento da mortalidade materna, na redução de produtividade e nas conseqüências em longo prazo do desenvolvimento mental afetado.[8,31]

Mais especificamente, a anemia no ciclo gestatório, especialmente por carência de ferro, pode estar associada a aumento da mortalidade materna, mortalidade perinatal, prematuridade, baixo peso ao nascer e morbidade do infante. A anemia eatá presente em 40% de todas as mortes maternas perinatais.[8,32,33,34] Paralelamente, desfecho favorável da gravidez ocorre 30 a 40% menos em anêmicas, e seus conceptos têm menos da metade da reserva normal de ferro, podendo apresentar maior freqüência de anemia no primeiro ano de vida.[8]

1.2 ANEMIA NA GESTAÇÃO

Define-se laboratorialmente anemia na gestação como a queda dos indicadores hemoglobina e/ou hematócrito abaixo do limite inferior da normalidade (média menos dois DP) considerado para a gravidez.[7] Sob um prisma funcional, pode ser vista como a inabilidade do *eritron* (população total de eritrócitos circulantes e tissulares) em manter a fisiologia da gravidez.[2] Poder-se-iam também definir anemia e seus padrões laboratoriais de acordo com os níveis que influenciariam na saúde da mãe e da criança.[35]

Os pontos de corte diagnósticos adotados são variáveis de acordo com os autores ou serviços. Alguns consideram os valores mínimos para a concentração de hemoglobina com o evoluir da gestação, tais como 10,8 g/dL para o primeiro, 10,1 g/dL para o

segundo e 10,0 g/dL para o terceiro trimestre; ou 11,0 g/dL, 10,5 g/dL e 10,5 g/dL, respectivamente.[36,37] Enquanto que o critério da OMS, difundido e aceito universalmente, utiliza a concentração de hemoglobina abaixo de 11,0 g/dL para todo o transcurso da gravidez, apesar de reconhecer os valores dispostos no Quadro 2 (de acordo com a idade gestacional).[8]

Quadro 2 – Níveis de hemoglobina e hematócrito relacionados à gestação normal.

Exame / Gestação	Hemoglobina Média (-2 DP)	Hematócrito Média (- 2 DP)
12 semanas	12,2 g/dL (10,8)	36,7 % (32,5)
16 semanas	11,8 g/dL (10,4)	35,4 % (31,5)
20 semanas	11,6 g/dL (10,3)	34,8 % (31,0)
24 semanas	11,6 g/dL (10,3)	34,8 % (31,0)
28 semanas	11,8 g/dL (10,5)	35,5 % (31,5)
32 semanas	12,1 g/dL (10,8)	36,4 % (32,5)
36 semanas	12,5 g/dL (11,2)	37,5 % (33,5)
40 semanas	12,9 g/dL (11,6)	38,7 % (35,0)

Fonte: WHO (World Health Organization). Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control - a guide for programme managers. Geneve: WHO, 2001.

No contexto fisiológico da gestação, o ponto de corte da OMS é relativamente alto com o intuito de obter uma maior sensibilidade. Assim, numerosos estudos ressaltam que as maiores proporções de morbimortalidade materna e perinatal ocorrem com níveis de hemoglobina bem abaixo deste valor, podendo então não representar o real discriminador de anemia verdadeira, pelo menos do ponto de vista funcional.[32] É evidente que o critério da OMS não considera as alterações hematológicas dinâmicas ao longo dos estágios da gravidez, muito menos a etiologia da anemia.

Se na população em geral ainda não existe indicador único confiável da etiologia ferropriva da anemia, na população de gestantes o problema se agrava, desde que as alterações fisilógicas da gravidez interferem tanto nos índices eritrocitários, como nos métodos de estimação dos compartimentos de ferro corporal.[38,39] O ferro sérico, a

saturação da transferrina (ferro sérico/capacidade de ligação do ferro) e a transferrina se reduzem com a gravidez, enquanto a capacidade de ligação do ferro e a protoporfirina eritrocitária aumentam.[10] A protoporfirina e os índices eritrocitários, quando se modificam por ferrodeficiência desenvolvida na gravidez, o fazem tardiamente, malogrando sua utilidade nessa condição. O receptor solúvel da transferrina é o único parâmetro que não se altera fisiologicamente na gravidez, porém sua mensuração ainda não está padronizada e o seu comportamento diante de outras carências ainda deve ser estabelecido.[8,10,11]

A ferritina, por sua vez, se eleva nas primeiras semanas, para então cair com o decorrer da gravidez, resultado da hemodiluição e do aumento da mobilização de ferro dos estoques, porém mantém sua correlação com os estoques de ferro, sendo correntemente considerada o melhor parâmetro para inferir o grau de deficiência de ferro e, quando associada à redução da hemoglobina, o diagnóstico definitivo de anemia ferropriva na gravidez. [19,40] Sua queda é acentuada entre 12 e 25 semanas, mesmo quando o ferro medular está presente, o que indica queda fisiológica, mas, muitas vezes, não retorna aos valores prévios no puerpério, o que pode indicar que a gravidez é realmente depletora dos estoques.[11,19,33,41]

Contudo, seu ponto de corte aqui também é problemático, podendo variar de 10,0 a 30,0 ng/mL, além de também se elevar na presença de infecções e de pré-eclâmpsia, sendo, nessas situações, menos.[8,11,33,41,42] Segundo informe da OMS, mulheres grávidas usualmente possuem valores de ferritina próximos ou na faixa da depleção, sem, entretanto, implicarem em privação funcional de ferro; apenas quando o ferro mobilizável para as funções fisiológicas é insuficiente, considera-se a deficiência.[8]

Estima-se que quase a metade das mulheres grávidas no mundo seria de anêmicas, sendo 42 - 52% em países não industrializados e 22% nos países industrializados. Essa

prevalência é de 88% na Índia - Ásia, 50% na África e 40% na América Latina e Caribe. Informes da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) indicam que 42% das gestantes no Brasil seriam anêmicas.[8,30] Estima-se que no Nordeste brasileiro as mulheres no ciclo gravídico apresentariam probabilidade entre 30% e 40% de anemia.[22] Não está definida a prevalência no estado de Pernambuco; dois trabalhos, seguindo o critério da OMS, revelaram freqüências de 36% e 42% no momento do parto.[43,44]

Focalizando-se, especificamente, a deficiência de ferro na gestação, evidencia-se que não existe nenhuma análise com dados consolidados em nível global. Mas, recorrendo-se à utilização da anemia como indicador indireto, prevê-se que a grande maioria das mulheres grávidas nas nações subdesenvolvidas e quase a metade nos países desenvolvidos sofrem de ferropenia, tida como a causa mais comum de anemia na gestação.[8] Estabeleceu-se que as prevalências elevadas de anemia na gestação resultam da coexistência de ferropenia e de hemodiluição fisiológica.[38,39]

A conhecida "anemia fisiológica" da gravidez não seria uma anemia verdadeira, já que a massa eritrocitária mantém-se normal em relação ao peso corporal efetivo. O que ocorre é uma hemodiluição secundária ao aumento de 50% no volume plasmático, desproporcional aos 30% de expansão na massa eritrocitária. O volume plasmático cresce mais rapidamente no segundo trimestre da gestação e atinge o máximo na 24ª semana, quando se estabiliza e pode sofrer uma leve contração com hemoconcentração próximo ao termo. A massa eritrocitária por sua vez se eleva mais tardiamente, a partir da 16ª a 20ª semana. Desse modo os valores de contagem de glóbulos vermelhos, hematócrito e concentração de hemoglobina, se reduzem mais intensamente a partir do segundo trimestre e podem sofrer leve incremento ao final do terceiro.[2,38,39]

Os fatores que concorrem para a ferropenia e conseqüente "anemia patológica" no ciclo gestatório são o aumento do requerimento de ferro destinado ao feto, à placenta e

às modificações anatomofisiológicas do organismo materno, muitas vezes na presença de estoques já abalados pelos antecedentes ambientais (ingesta deficiente, parasitoses) e obstétricos (gestações, hemorragias periparto, aleitamento). Aqui a desproporção é entre a duplicação da necessidade de ferro, o aumento da mobilização dos estoques e o aumento insuficiente de 40% na sua absorção intestinal.[38] A necessidade diária de ferro passa para 4 mg, resultado de um requerimento de 1200 mg de ferro no decorrer da gravidez. Isso significa 800 mg além dos 400 mg para uma menacme durante um mesmo período de tempo, que devem ser mobilizados do estoque corporal e/ou adquiridos da dieta.[45] Outros fatores agravantes que podem atuar nesse período são anorexia, náuseas e vômitos, parasitoses, doenças crônicas, desnutrição, intervalo interpartal menor que dois anos, multiparidade e gravidez na adolescência.[38]

A influência da anemia e da deficiência de ferro sobre o binômio mãe e filho tem sido bastante estudada. Todavia, os trabalhos de revisão sobre o assunto são, em sua maioria, não sistemáticos e mostram que, em geral, os estudos têm desenho retrospectivo e que muitos excluem os desfechos reprodutivos adversos para avaliar apenas a eficácia da reposição de ferro e, ainda assim, com tempo curto e incluindo pacientes não anêmicas. Portanto, as publicações disponíveis apenas podem inferir a presença do problema (evidência da deficiência: anemia na gravidez) e os riscos associados (evidência do risco), mas não a relação causal (evidência de causa-efeito) ou a eficácia da reposição (evidência de eficácia e de benefício) entre a anemia ferropriva e suas possíveis conseqüências reprodutivas.[7,32,46]

A anemia muito grave (Hb menor que 5,0 g/dL), uma emergência médica na gestação, é fator de risco direto para a mortalidade materna e perinatal, assim como em menor dimensão, a anemia grave (Hb menor que 7,0 g/dL).[7,8,32] Por seu turno, a anemia moderada (Hb entre 7,0 e 10,0g/dL) não é fator causal comprovado, e sim fator

associado a efeitos perinatais indesejados, tais como mortalidade materna e perinatal, baixo peso ao nascer e prematuridade.[7,22,32]

As revisões citam como desfechos adversos associados à anemia materna os seguintes:

- Mortalidade materna: a associação de anemia grave com mortalidade materna é clara nos estudos. Mas, atualmente nenhum estudo prospectivo comprovou que a anemia moderada por si só aumentaria a mortalidade materna ou o nível de concentração de hemoglobina abaixo do qual isso ocorreria.[7,33]

- Baixo peso ao nascer: frequentemente observa-se uma curva em forma de "U" entre concentração de hemoglobina materna e o peso ao nascer, ou seja, a média dos pesos dos recém-nascidos cai e a proporção de baixo peso ao nascer (menor que 2,5 kg) aumenta acompanhando os valores de hemoglobina nos extremos tanto inferiores como superiores.[7,32,33,47,48,49]

- Prematuridade e mortalidade perinatal: o mesmo padrão em forma de "U" pode também ser observado para a duração da gestação e mortalidade perinatal de acordo com os valores de hemoglobina materna, porém em número mais limitado de estudos e com dados insuficientemente definitivos para a mortalidade perinatal. Outro ponto ainda não esclarecido por completo é se a associação entre anemia e mortalidade perinatal ocorre diretamente ou indiretamente via baixo peso ao nascer e/ou prematuridade.[32,47,50]

- Anemia precoce *versus* desfechos adversos: quando se avalia o momento de ocorrência da anemia que influenciaria as variáveis mórbidas, verifica-se que apenas a anemia precoce (início do pré-natal, primeiro e segundo trimestres, ou primeira metade da gestação) se associa a baixo peso ao nascer e nascimento pré-termo. A associação existe mesmo nos estudos que controlam vários fatores de confusão, e apareceu como especificamente associada à anemia ferropriva em alguns deles. Ainda assim não é

definitiva, haja vista que a hemodiluição da segunda metade da gestação, assim como a hemoconcentração ao final do terceiro trimestre, podem confundir o diagnóstico de anemia e assim concorrer para a perda de associação tardiamente na gravidez. Além do mais, os estudos que associam nascimento pré-termo e concentração de hemoglobina no momento do parto prematuro podem estar gerando artefato pelo momento da coleta, desde que coincide com a época de maior hemodiluição.[7,32,33]

- Saúde do infante: associação entre anemia materna e saúde do recém-nascido pode ser vista em alguns trabalhos do Oriente que demonstraram melhores escores de Apgar correlacionados com maiores níveis de hemoglobina materna ou associados à suplementação de ferro, como citado em trabalho de revisão.[33] Ademais atuam adversamente sobre a saúde do infante a prematuridade, o baixo peso e os baixos estoques de ferro.[33] Sabe-se que, resultado do transporte ativo de ferro através da placenta, o feto é protegido do desenvolvimento de anemia, porém sua economia de ferro é prejudicada, pois possui menores estoques corporais e uma maior chance de ocorrência de anemia na primeira infância.[38] Outro achado potencialmente adverso seria o aumento da relação dos pesos placentário e fetal e as hipotéticas relações entre baixo peso e prematuridade com doenças crônico-degenerativas na vida adulta.[51,52,53,54]

- Saúde materna: citam-se redução do desempenho físico e mental das mães, além dos sintomas indesejáveis da ferropenia antes e depois da gravidez, propensão a infecções e prejuízo dos estoques de ferro no puerpério.[55]

O *Global Burden of Disease 2000 Project* (GBD) da OMS, através de metanálises e de estimativas, traçou o impacto da anemia por deficiência de ferro na saúde em termos mundiais, concluindo que 841.000 mortes e 35.057.000 anos de vida incapacidade-ajustados (*disability-adjusted life years* – DALYs) foram atribuíveis à essa doença e que a relação entre anemia materna e mortalidade perinatal foi responsável por 56% dessas

cifras. É importante explicitar que, para as estimativas de mortalidade materna e perinatal, pela falta de dados específicos sobre anemia ferropriva nesses segmentos populacionais (nenhum estudo para a mortalidade materna), a concentração de hemoglobina teve de ser utilizada como fator de risco, assumindo-se que 50% das anemias seriam atribuíveis à deficiência de ferro.[23]

Sabendo-se que, quando taxas de anemia estão acima de 30 a 40% num grupo idade-sexo definido, a maioria dos não anêmicos são suficientemente ferropênicos para estarem sob risco de conseqüências funcionais adversas, medidas amplas para melhorar a nutrição de ferro dessa subpopulação são justificadas, até mesmo quando se considera a presença de outros fatores contribuintes para a anemia. E, teoricamente, nessa situação, seria mais efetiva e eficaz a suplementação universal de ferro, e não o manejo caso a caso. A proposta de abordagem programática com suplementação seletiva e fortificação alimentar é adequada para prevalências de anemia entre 5% e 20%. Essa lógica é reforçada quando se assume que os três níveis de disponibilidade de recursos diagnósticos (pobre, intermediário e adequado) correspondem aos graus de prevalência de anemia (grave, moderada e leve) para uma dada região.[8,20]

Essas recomendações, entretanto, não são uma política em saúde pública em muitas regiões do mundo. E, quando se foca o estrato materno da população, a estratégia da OMS de suplementação universal comumente não é seguida, sendo inclusive objeto de questionamento por pesquisadores no mundo todo, que especulam o período ótimo para a suplementação.[32]

Em termos de *status* de ferro, a despeito da implementação dos programas de fortificação dos alimentos na maioria dos paises, dispõe-se de poucas evidências de sua melhora na população, tanto pela falta de produção de dados, como pela não consolidação dos programas no que concerne à regulamentação, implementação,

insumos e fiscalização.[23,30,31] O grupo de mulheres no ciclo grávido-puerperal ainda hoje expressa os maiores índices de anemia, mesmo após as recomendações de suplementação universal nesse grupo populacional.[8,31]

Uma das poucas revisões sistemáticas sobre conseqüências da anemia nos resultados finais da gestação agrupou os trabalhos em hábeis para estabelecer associação e hábeis para estabelecer relação causal. Limitações dos estudos avaliados foram citadas, entre as quais: falta de padronização de conceitos e de esquemas de suplementação; inúmeros fatores de confusão não controlados; possível presença de outras causas de anemias que também podem estar associadas independentemente aos desfechos; número adequado de participantes para detectar diferenças na resposta ao tratamento, mas insuficiente para as diferenças entre os desfechos pesquisados, sem esquecer que a usual relação entre deficiência de ferro e baixos valores de hemoglobina é obscurecida pela fisiologia da gravidez e por algumas complicações obstétricas. Conseqüentemente, não é surpresa que muitos estudos detectem melhora nos valores hematológicos, mas não tenham força estatística para detectar algum efeito existente nos desfechos.[32]

A referida revisão comenta dados convincentes de três grandes bancos de dados internacionais: *National Collaborative Perinatal Project from the United States* (~60.000 nascimentos, 1981); *Cardiff Births Survey from the United Kingdom* (~55.000 nascimentos, 1986); *North West Thames Region – United Kingdom* (>150.000 nascimentos, 1995).[32] O exame desses dados encontrou a curva em "U" ao relacionar concentração de hemoglobina e taxas de baixo peso ao nascer, prematuridade e morte fetal, de uma forma mais forte para o primeiro desfecho. As freqüências mínimas de baixo peso ao nascer de cada respectivo banco de dados coincidiram com as faixas de valores de hemoglobina materna de 10,5 - 12,5 g/dL; 10,4 - 13,2 g/dL e 9,6 - 10,5 g/dL. Nota-se que todos os intervalos incluem o ponto de corte da OMS, ou seja, incluem

casos considerados anemia de acordo com a OMS. Para os dois primeiros inquéritos, as percentagens de prematuridade (idade gestacional abaixo de 37 semanas) foram mínimas com os respectivos intervalos de hemoglobina: 11,5 - 12,5 g/dL e 9,6 - 10,5 g/dL. E por sua vez, a mortalidade fetal foi mínima quando a hemoglobina materna situava-se entre 9,5 e 10,5 g/dL ou 10,4 e 13,2 g/dL também, respectivamente, para os dois primeiros bancos de dados.[32,47,48]

Do ponto de vista fisiológico e de saúde geral qualquer *deficit* na concentração de hemoglobina prejudica o transporte de oxigênio e a capacidade funcional e, portanto, anemia moderada de qualquer causa é indesejada e necessita de tratamento. Porém, no que diz respeito às intervenções da perspectiva de saúde reprodutiva, não há clareza se a anemia ou a deficiência de ferro são fatores de risco diretos para os desfechos negativos, principalmente pela falta de eficácia preventiva da suplementação de ferro nesse contexto. Os ensaios clínicos avaliados pela revisão sistemática citada falharam em melhorar o peso ao nascer e a duração da gestação, porém, a maioria tem problemas em seu delineamento que tendem a produzir resultados falsos negativos.[7,32]

Além do mais, apesar da comprovada melhora no estado hematológico da gestante sob condições ótimas em ensaios clínicos (evidência de deficiência de ferro e de benefício hematológico), no contexto da saúde pública falta reproduzir em larga escala os benefícios (evidência de efetividade).[7,32] Por outro lado, as evidências atuais sobre os efeitos da anemia, mesmo que não definitivas, apontam a favor da suplementação rotineira, além de que a gravidez é um período de alta absorção de ferro e um momento de acesso quase certo ao sistema de saúde, oferecendo oportunidade muitas vezes única para se atuar nos estoques de ferro do estrato materno-infantil de populações carentes, visando-se não só o ciclo grávido-puerperal corrente, mas também as gestações futuras e a saúde geral.[33] Por sua vez, não existem evidências de que a

suplementação de ferro durante a gestação cause concentrações de hemoglobina prejudicialmente altas; pelo contrário, na referida revisão sistemática nenhum estudo relacionou o uso de ferro à piora dos desfechos reprodutivos.[32] Deve-se saber que o estímulo para a produção de hemoglobina é a necessidade tissular de oxigênio, e nenhuma quantidade a mais de ferro ou outro componente levariam a hemoglobina para valores além do nível ótimo.[4]

Razões pontuais para essas discrepâncias entre eficácia e efetividade seriam: a inadequação da implementação e operacionalização dos programas de suplementação, a inadequação da rotina dos serviços de cuidados primários à saúde, natureza da suplementação, presença de inibidores da absorção de ferro na dieta, reduzida aderência ao tratamento, inadequada caracterização fisiopatológica das anemias na gestação e a ocorrência de outras causas ou fatores contribuintes para a anemia em algumas regiões, tais como infecções e deficiências de múltiplos micronutrientes.[7,55] Retomando a questão, pode-se também imaginar que o momento de introdução dos suplementos na primeira consulta pré-natal (muitas vezes no segundo trimestre), pode não trazer benefícios para a gestação presente, lembrando-se que a anemia precoce seria a mais importante e dificilmente atingida com essa medida.[56]

1.3 PARÂMETROS ERITROCITÁRIOS E CLASSIFICAÇÕES DAS ANEMIAS NA GESTAÇÃO

Em relação aos parâmetros eritrocitários, está bem estabelecido que os valores de hematócrito, concentração de hemoglobina e a contagem de hemácias no ciclo grávido-puerperal se comportam seguindo uma curva fisiológica, com concavidade voltada para cima e com declínio máximo entre o final do segundo trimestre e início do terceiro, por volta de 24ª a 28ª semanas de gestação, retornando aos níveis iniciais no puerpério

tardio, aproximadamente na 6ª semana.[36,37,38,39,57]

Porém, as alterações fisiológicas sofridas pelos outros índices eritrocitários e o significado patológico das alterações de todos esses parâmetros não estão bem determinados, nem mesmo adequadamente documentados na literatura disponível. As variações desses testes e as incongruentes respostas aos esquemas de reposição de ferro prejudicam a sua utilização para uma melhor categorização etiopatogênica das anemias na gravidez. Isso fica bem exemplificado quando se recorda que a usual relação entre os baixos valores de hemoglobina - critério atual e utilizado universalmente - e a deficiência de ferro é obscurecida pela fisiologia da gravidez (hemodiluição) e por algumas complicações obstétricas (hemorragias e pré-eclampsia, por exemplo). Por sua vez, vários testes para a avaliação do *status* de ferro ficam modificados e ainda não foram devidamente determinados, tornando-se difícil a interpretação.[38,39]

Os poucos estudos publicados mostram que os índices HCM, CHCM e RDW sofrem uma queda significativa com o transcurso da gravidez normal, se acentuando no final do terceiro trimestre; paralelamente, o VCM sofre aumento, seguindo a mesma seqüência temporal. Todavia, todos esses valores, em geral não se desviam de seus intervalos normais representados no Anexo 1 e retornam aos níveis pré-gravídicos no puerpério tardio.[37,57,58]

Destaca-se, adicionalmente, que os pontos de corte vigentes são derivados de um inquérito realizado há mais de 30 anos na população norte-americana, e, portanto, além de desatualizados, é provável que também não sejam aplicáveis à população local, ao menos com o grau de validade que se espera, em nível clínico ou em escala epidemiológica, em especial à população gestante.[7,8,60]

As classificações encontradas para anemia na gestação são a classificação da gravidade e a classificação etiológica. A primeira já foi descrita e vale salientar que seus

estratos se baseiam na conseqüente morbidade materno-infantil. A segunda está presente apenas nos livros-texto, permanecendo não questionada pelos autores e pesquisadores. De acordo com esta, poder-se-ia dividir as anemias em causas comuns (85% das anemias na gestação – exemplos: "anemia fisiológica" e deficiência de ferro); causas incomuns (exemplos: deficiência de ácido fólico - 1 a 4% das anemias na gestação - e hemoglobinopatias) e causas raras (exemplos: deficiência de vitamina B12, hemoglobinopatias raras, malignidades hematológicas).[38,39]

De um modo geral, a literatura internacional admite que até 75% das anemias são secundárias à ferropenia.[38,39] Contanto, é intrigante que estudos na cidade do Recife revelem freqüências inesperadamente baixas de microcitose e de macrocitose entre as gestantes, o que não é congruente com as altas taxas de ferropenia e de outras falhas nutricionais pensadas para nossa população.[43,60] É importante atentar para as grandes variações nas proporções das causas entre diferentes populações. Como exemplo temos as alfa-talassemias em grupos étnicos da Ásia, liderando juntamente com a deficiência de ferro em proporções similares.[58] Das anemias carenciais, a por *deficit* de vitamina B12 aparece como causa rara, mais comum naquelas mulheres estritamente vegetarianas, nas quais a sua suplementação é regra.[38,39,61]

A despeito do maior risco para anemia, particularmente ferropriva, perduram inúmeras indefinições no que diz respeito à normalidade e aos pontos de corte dos vários parâmetros dos eritrócitos e do estado de ferro, assim como sua validade diagnóstica, no grupo materno.

Quando se tenta estudar a classificação das anemias na gravidez encontra-se uma evidente lacuna. A classificação morfofuncional convencional não figura nos livros-texto, nem nos milhares de publicações sobre anemia na gestação. Sabe-se que essa classificação forma a base para adjetivar e definir etiologicamente a condição anêmica e

é possível conjecturar que as respostas reduzidas obtidas com intervenções populacionais e experimentais possam, pelo menos em parte, ser atribuídas a alguns pressupostos ainda não devidamente consolidados, entre os quais se incluiria a caracterização etiopatogênica, morfofuncional e diagnóstica das anemias.

Algumas indagações podem ser pontuadas: quão estabelecidos estão os critérios diagnósticos das anemias? Como se distribuem as anemias nas populações? A partir das classificações hematológicas, qual o provável espectro de fatores etiológicos associados? Qual a utilidade dos diferentes parâmetros eritrocitários e classificações na definição etiológica das anemias? Qual a lógica e os resultados das recomendações de controle desenhadas genericamente nas hipóteses de carência principal de ferro? Por que indicar reposição de ferro indiscriminadamente na gestação, e não focar a melhora do *status* de ferro pré-concepcional, a fim de prevenir a anemia ferropriva nas primeiras semanas de gestação?

É, portanto, relevante investigar se os pontos de corte aplicados atualmente aos parâmetros eritrocitários, são representativos da anemia e/ou ferropenia e se a maioria dos casos de níveis baixos de hemoglobina corresponde de fato à condição de anemia, em especial na gravidez, quando a "anemia fisiológica" tem um papel importante.

Surpreendentemente o estudo não é repetitivo, visto que a pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, MDconsult, SCIELO, LILACS e Cochrane não encontrou referências dos últimos trinta anos sobre a tipologia das anemias na gestação e a maioria dos trabalhos que estudam os valores eritrocitários na gravidez é desatualizada e de etnia cujas estruturas genéticas, padrões alimentares e estilos de vida não podem ser transferidos mecanicamente para a realidade de todas as populações, particularmente para a do Nordeste brasileiro. Adicionalmente, com raras exceções, observou-se que os estudos não se ocupam da acurácia diagnóstica desses parâmetros.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a utilidade diagnóstica dos parâmetros eritrocitários, da classificação morfológica do eritrograma e dos níveis séricos de ferritina em um grupo de mulheres no segundo trimestre de gestação atendidas em pré-natal de baixo risco.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Em gestantes de segundo trimestre, atendidas no ambulatório de pré-natal de baixo risco do IMIP, objetivaram-se:

1. Determinar a freqüência das classificações hematológicas: anêmicas/não anêmicas; ferropênicas/não ferropênicas e anêmicas ferropênicas/não anêmicas não ferropênicas, de acordo com dois diferentes pontos de corte.
2. Descrever as distribuições de freqüência dos valores sangüíneos de: contagem de hemácias (hematimetria), concentração de hemoglobina (Hb), hematócrito (HTC), volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), e valores séricos de ferritina (ferritina-S).
3. Determinar a correlação entre os valores de Hb e HTC.

Em gestantes do ambulatório do IMIP classificadas em anêmicas e não anêmicas (de acordo com o critério da OMS), e posteriormente em ferropênicas e não ferropênicas (de acordo com o nível de ferritina sérica abaixo de 12,0 ng/mL), e ainda em anêmicas ferropênicas e não anêmicas não ferropênicas, objetivaram-se:

4. Descrever e comparar as características biológicas e sociais - idade, estado nutricional, anos de estudo, estado marital e procedência - e as características obstétricas - idade gestacional, número de gestações, número de partos e intervalo

intergestacional.

5. Determinar e comparar as medidas de tendência central dos valores sangüíneos de contagem de hemácias (hematimetria), concentração de hemoglobina (Hb), hematócrito (HTC), volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), e séricos da ferritina (ferritina-S).
6. Determinar e comparar as freqüências dos subtipos morfológicos das hemácias (normocitose/normocromia, microcitose/normocromia, macrocitose/normocromia, normocitose/hipocromia, microcitose/hipocromia, macrocitose/hipocromia).
7. Avaliar a sensibilidade, especificidade, valores preditivos (positivo e negativo) e as áreas sob as curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) da hematimetria, da Hb, do VCM, da HCM, da CHCM e dos subtipos morfológicos das hemácias, para o diagnóstico de ferropenia (baseado na ferritina-S).
8. Avaliar a sensibilidade, especificidade, valores preditivos (positivo e negativo) e as áreas sob as curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) da hematimetria, do VCM, da HCM, da CHCM e dos subtipos morfológicos das hemácias, para o diagnóstico de anemia ferropriva (baseado na Hb aliada à ferritina-S).

3. HIPÓTESES

1. Não há diferenças significativas dos parâmetros eritrocitários e da classificação morfológica das hemácias nos seus pontos de corte atualmente utilizados, quando se comparam grupos de gestantes anêmicas e não anêmicas, ferropênicas e não ferropênicas e ainda anêmicas ferropênicas e não anêmicas não ferropênicas.
2. A sensibilidade, a especificidade, os valores preditivos positivo e negativo e a área sob a curva ROC da hemoglobina para o diagnóstico de ferropenia são baixos, o mesmo ocorrendo em relação aos outros parâmetros e subtipos morfológicos das hemácias.
3. Como decorrência das hipóteses anteriores, resulta que os parâmetros eritrocitários e as classificações convencionais das anemias em gestantes são pouco consistentes para a caracterização clínica e epidemiológica do problema e, portanto, inconseqüentes para orientar modelos de tratamento curativo ou preventivo das anemias.

4. MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Desenhou-se um estudo do tipo corte transversal baseado num banco de dados secundário construído nos anos de 2000 e 2001 para um ensaio clínico.

4.2 PERÍODO E LOCAL DO ESTUDO

O período de estudo foi de outubro de 2005 a novembro de 2006. O banco de dados analisado foi construído nos anos de 2000 e 2001. As gestantes participantes do estudo primário que originou o banco de dados utilizado eram usuárias do ambulatório do Centro de Atenção à Mulher do Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira (CAM-IMIP).

O IMIP é uma instituição filantrópica fundada em 1960, empenhada em atividades integrais de assistência à saúde da mulher e da criança, nas áreas de ensino, pesquisa e extensão. Situa-se num dos bairros mais pobres da cidade do Recife, capital do estado de Pernambuco, sendo freqüentado principalmente pela população de poder aquisitivo mais baixo da região metropolitana e do interior do estado, embora também por outros estratos sociais e de outras áreas geográficas.

4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população estudada foi a de gestantes de baixo risco obstétrico atendidas no pré-natal do IMIP e que compõem o referido banco de dados, construído originalmente para um ensaio clínico sobre a efetividade de três esquemas de tratamento com sulfato ferroso.[62]

4.4 AMOSTRA E PROCEDIMENTO AMOSTRAL

Não houve procedimento amostral ou predeterminação do tamanho da amostra para o atual estudo, pois se propôs estudar as variáveis de todas as componentes do banco de dados preexistente. O ensaio clínico original utilizou uma amostragem aleatória por conveniência das mulheres em consulta pré-natal inicial e que preenchiam os critérios de inclusão. Para atingir o número necessário para detectar a diferença de 0,5 g/dL entre as médias de hemoglobina antes e depois do tratamento, utilizou-se a fórmula de Kirkwood (1988) com erro de 0,05, poder de 0,80 e variâncias de 0,8.[62]

4.5 SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES E CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Os critérios de elegibilidade utilizados no estudo original foram:

- Idade gestacional entre 16 e 20 semanas;
- Baixo risco obstétrico: ausência de doença clínica prévia à gestação que necessitasse de cuidados especiais ou internamento antecipado, tais como, malformação uterina, mioma uterino, gestações múltiplas, cardiopatias, diabetes mellitus, hipertensão, nefropatias, entre outras intercorrências obstétricas;
- Gestantes sem uso de medicação contendo ferro em sua composição nos 60 dias prévios a inclusão no estudo;
- Gestantes sem transtornos ou déficits mentais que as impossibilitasse de seguir corretamente a intervenção realizada no estudo original.

Das 476 gestantes recrutadas, 393 preenchiam os critérios iniciais e foram convidadas a realizar a primeira coleta de sangue para os exames hematológicos iniciais (eritrograma e ferritina sérica) após devidamente esclarecidas sobre os objetivos do estudo e terem assinado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Dessas,

347 retornaram e foram incluídas no banco de dados analisado aqui na íntegra. A ferritina sérica foi dosada numa subamostra de 318 gestantes.

O presente estudo visou analisar as gestantes anêmicas e não anêmicas e, portanto, desenvolvido segundo o fluxograma demonstrado na figura abaixo:

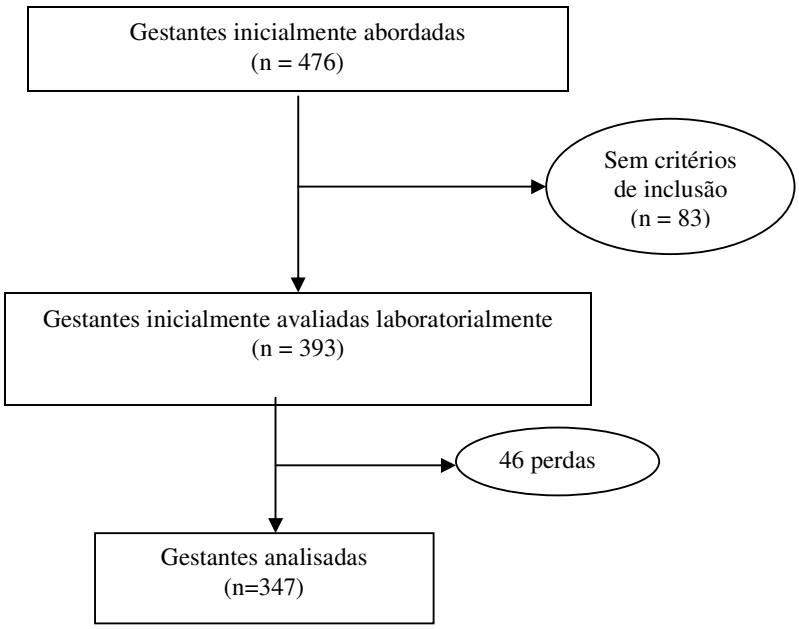


Figura 1. Fluxograma da seleção dos participantes do estudo.

A fim de afastar fatores de confusão que poderiam influenciar os valores de ferritina ou de Hb na amostra, verificaram-se tabagismo, etilismo, parasitoses intestinais e algumas infecções. O etilismo não foi relatado por nenhuma mulher e o tabagismo ocorreu em apenas 5,2% da amostra. Quanto às parasitoses intestinais possivelmente espoliadoras de ferro, apenas 1,7% de ancilostomíase e 0,6% de estrongiloidíase apareceram numa subamostra de 345 exames coproparasitológicos realizados.

Limitando-se aos dados disponíveis, foram comparadas as medianas de ferritina entre gestantes com ou sem sífilis, infecção urinária ou leucocitose e com ou sem o teste

anti-HIV, não encontrando-se diferenças significativas. Não houve nenhum teste positivo para HIV em 276 gestantes da amostra. Entre essas, obteve-se mediana de 32,6 contra 35,0 ng/mL (p = 0,310) das 41 que não dispunham do resultado do teste. Entre as quatro pacientes com positividade para sífilis a mediana foi de 34,6 contra 18,4 ng/mL (0,506) do restante da amostra com teste (VDRL) negativo. Quanto à infecção do trato urinário, as 69 que tiveram urocultura positiva apresentaram mediana de 45,2 ng/mL contra 31,7 ng/mL naquelas não infectadas (p = 0,068). As medianas daquelas com leucocitose (31,6 ng/mL) e sem leucocitose (34,6 ng/mL) foram praticamente iguais (p = 0,981). Foram admitidos como leucocitose limites apropriados para o segundo trimestre de gestação (acima de 12.000 células/mm^3).[39,63]

4.6 DEFINIÇÃO E OPERACIONALIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

A presença ou não de anemia, ferropenia e anemia ferropriva foram consideradas como variáveis independentes, baseando-se na invariabilidade do "sim ou não" e nos conceitos que interessam aos objetivos e hipóteses consideradas. As demais variáveis foram definidas como dependentes, já que se especula suas distribuições e variabilidades de acordo com a primeira.

4.6.1 Anemia – variável categórica dicotômica classificada em sim ou não e definida como concentração de Hb abaixo de 11,0 g/dL, de acordo com o critério da OMS.[8]

4.6.2 Ferropenia – variável categórica dicotômica classificada em sim ou não e definida como ferritina sérica abaixo de 12,0 ng/dL (ausência de estoques de ferro).

4.6.3 Idade – variável numérica contínua apresentada de forma discreta e registrada em

anos, de acordo com a data de nascimento da gestante.

4.6.4 Estado nutricional – variável numérica contínua expressa pelo índice de massa corporal (IMC) em quilogramas por metro quadrado (kg/m^2) e categorizada em: baixo peso, peso adequado e sobrepeso/obesidade, de acordo com o IMC adequado para a idade gestacional, conforme padrão de Atalah *et al.*[64]

4.6.5 Estado marital – variável categórica dicotômica classificada como sim (com companheiro: casada ou união consensual) ou não (sem companheiro: solteira), de acordo com a informação da gestante.

4.6.6 Anos de estudo – variável numérica discreta expressa em número de anos completos de estudo referidos pela gestante.

4.6.7 Procedência – variável categórica registrada inicialmente pelo nome da cidade de residência da gestante na ocasião e subcategorizada como: Recife ou outras cidades/municípios.

4.6.8 Idade gestacional – variável contínua categorizada em semanas completas. Foi verificada pela data da última menstruação (DUM) e confirmada por estimação ultra-sonográfica. Nas gestantes que não recordavam a DUM, a idade gestacional foi baseada unicamente na ultra-sonografia.

4.6.9 Número de gestações – variável numérica discreta expressa pelo número de vezes que a mulher ficou grávida, incluindo a gestação corrente.

4.6.10 Número de partos – variável numérica discreta expressa pelo número de partos ocorridos anteriormente.

4.6.11 Intervalo intergestacional – variável contínua registrada como discreta ao ser expressa pelo tempo decorrido em meses entre o término (parto ou aborto) da última gestação e o início da gestação corrente.

4.6.12 Contagem de hemácias (hematimetria) – variável discreta expressa em 10^{12} células por litro (10^{12} cel/L).

4.6.13 Concentração de hemoglobina (Hb) – variável contínua expressa em gramas de hemoglobina por decilitro de sangue total (g/dL).

4.6.14 Hematócrito (HTC) – variável contínua expressa em percentagem do volume de sangue total ocupado pelo conglomerado de células vermelhas.[3]

4.6.15 Volume corpuscular médio (VCM) - variável contínua expressa pela média do volume das hemácias em fentolitros (fL). Foi utilizada para categorizar morfologicamente o eritrograma, em termos de tamanho das hemácias, sob a forma das seguintes variáveis derivadas:[1,3]

- Normocitose – VCM de 80,0 a 100,0 fL;
- Microcitose – VCM abaixo de 80,0 fL;
- Macrocitose – VCM acima de 100,0 fL.

4.6.16 Hemoglobina corpuscular média (HCM) – variável contínua expressa pela média da massa de hemoglobina por eritrócito em picogramas (pg).[1]

4.6.17 Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) – variável contínua expressa pela média da concentração de hemoglobina em gramas por decilitro (g/dL) num dado conglomerado de hemácias. Foi utilizada para categorizar morfologicamente o eritrograma, em termos de grau de hemoglobinização, sob a forma das seguintes variáveis derivadas:[1,3]

- Normocromia – CHCM de 32,0 a 35,8 g/dL;
- Hipocromia – CHCM abaixo de 32,0 g/dL.

4.6.18 Ferritina sérica (ferritina-S) – variável contínua expressa em nanogramas por mililitro (ng/mL).

4.7 EQUIPE, INSTRUMENTOS E COLETA DE DADOS

A equipe do ensaio clínico originário foi composta por sua pesquisadora principal (médica obstetra) e por uma enfermeira que auxiliou na realização da consulta pré-natal e na coleta do sangue para os exames hematológicos.[62] Os dados foram colhidos durante a consulta do pré-natal. Através de um questionário, foram obtidas as informações sobre as variáveis não laboratoriais de interesse.

Os dados obtidos foram digitados num banco criado no EPIINFO 6.04 b por dois digitadores diferentes. A comparação dos dois bancos foi realizada pelo programa "*validate*" do EPIINFO 6.04 b.

Na aferição dos dados antropométricos (peso e estatura das pacientes), utilizou-se uma balança digital da marca Filizola®, modelo PL-150 com antropômetro (Personal

Line com capacidade máxima de 150,0 kg e sensibilidade de 100,0 g). As gestantes foram medidas e pesadas descalças, sem objetos nas mãos ou nos bolsos.

Para a coleta das amostras de sangue, solicitou-se que as gestantes comparecessem à consulta pela manhã, em jejum de ± 12 horas. As amostras de sangue foram colhidas por venopunção (face interna da prega do cotovelo ou dorso da mão), com agulha hipodérmica calibre 0,8 mm e seringas de plástico de 10,0 cc, descartáveis. Foram retirados aproximadamente 8 ml de sangue, distribuídos igualmente em 2 tubos de ensaios devidamente identificados com um número previamente estabelecido para cada gestante. Uma parte dos tubos que continha 0,5 ml de anticoagulante (ácido etileno diamino-tetracético) foi enviada para o laboratório contactado para a realização do eritrograma, no mesmo dia da coleta. Para realização do hemograma, utilizou-se o contador eletrônico automatizado de células, tipo *Coulter* (modelo T 890).

Os tubos sem anticoagulante foram enviados para centrifugação e armazenamento no laboratório do IMIP. Após uma hora de decantação, para retração do coágulo, as amostras foram centrifugadas por 10 minutos a 3000 rotações por minuto. Os soros obtidos por centrifugação foram acondicionados em tubos *eppendorf*, armazenados adequadamente e conservados em geladeira entre 2 a 8°C. Posteriormente, as amostras foram enviadas em caixas de isopor com gelo, adequadamente vedadas para o laboratório CIMICRON da Universidade Federal da Paraíba para a análise da ferritina sérica pelo método *Cobas® Core Ferritin EIA* do laboratório Roche©, cuja zona de medição situa-se entre zero e 1.200,0 ng/ml.[65] O método é calibrado de acordo como padrão internacional da OMS (IS 80/602), preparado em 1984 pelo *National Institute for Biological Standards and Control* (NIBSC).[65]

Os exames de ultrassonografia e coproparasitológicos foram solicitados na primeira consulta de pré-natal. Os exames de uroculturas convencionais, HIV (*Human*

Immunodeficiency Vírus) e VDRL (*Venereal Diseases Research Laboratory*) foram feitos, conforme rotina do pré-natal, também na primeira consulta.

4.8 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

A análise estatística foi realizada com os "softwares" EPIINFO 6.04 b, Minitab 14.2 e Stata 9.2. Inicialmente foram obtidas as distribuições de freqüências e medidas de tendência central e de dispersão das variáveis numéricas. Antes da aplicação dos testes estatísticos adequados para cada situação, foi verificado se os dados das variáveis numéricas eram compatíveis com a distribuição Gausssiana (normal), por meio do teste de normalidade de Anderson-Darling.

Foram utilizados os testes *t*-Student para comparar médias das variáveis consideradas compatíveis com a distribuição Gaussiana, e o de Mann-Whitney quando não se justificou a compatibilidade com a curva normal e se utilizou mediana. As diferenças de proporções foram analisadas pelos testes χ^2 de Pearson ou exato de Fisher.

A sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos dos parâmetros eritrocitários e das classificações morfológicas para o diagnóstico de ferropenia ou de anemia ferropriva foram calculados de acordo com o esquema de distribuição de resultados empregado em epidemiologia clínica para validação de testes diagnósticos em relação a um padrão ouro convencional que distinguiria, com o maior grau de certeza, num conjunto de casos avaliados, os casos positivos e negativos. Convencionou-se como padrão-ouro, nas diversas hipóteses avaliadas: a ferritina (baixa como *caso*, normal como *não caso*) e a combinação hemoglobina/ferritina (*caso*, quando ambas se encontravam abaixo dos respectivos pontos de corte convencionados, *não caso* quando se encontravam, simultaneamente, acima).[66]

A correlação entre sensibilidade e especificidade foi avaliada através de curvas ROC. A curva ROC é uma forma de expressar graficamente a relação entre sensibilidade e especificidade, colocando-se os valores da sensibilidade nas ordenadas (eixo Y) e o complemento da especificidade (1 − especificidade) nas abscissas (eixo X) para diferentes pontos de corte. Quanto mais próxima a curva estiver do canto superior esquerdo do gráfico, mais próxima de um será a área sob a curva e melhor será o poder discriminatório do teste diagnóstico e quanto mais distante, até o limite da diagonal do gráfico (área sob acurva = 0,5), pior será. As curvas ROC podem servir para a escolha do melhor ponto de corte de um teste diagnóstico e para comparar testes diagnósticos para uma mesma doença (comparação das áreas sob as curvas).[66]

4.9 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo seguiu as determinações estabelecidas na resolução 196/96 para pesquisas em seres humanos do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IMIP sob o número 650, no dia 03 de novembro de 2005 (Anexo 2).

5. RESULTADOS

Um total de 347 mulheres no segundo trimestre de gestação foi incluído no estudo, sendo 192 (55,3%) anêmicas, ou seja, com concentração de hemoglobina abaixo de 11,0 g/dL e 155 (44,7%) não anêmicas. Das 318 (91,6%) que tiveram a ferritina dosada no soro, 56 (17,6%) tinham resultados abaixo de 12,0 ng/mL (ferropênicas), sendo que 34 (10,7%) também eram anêmicas. Quase a metade (45,9%) foi representada por anêmicas sem ferropenia.

Utilizando-se o ponto de corte da Hb de 10,5 g/dL, a freqüência de anemia se elevaria-se para 62,5% e a de anemia ferropriva iria para 9,7%, com ainda mais da metade das pacientes com Hb baixa e ferritina normal. Aplicando-se o limite de 20,0 ng/mL para a ferritina sérica, ocorreriam 71,3% de ferropenia. Considerando-se os dois pontos de corte diferentes, o da Hb menor e o da ferritina maior, ocorreriam 44,3% de anemia ferropriva e 18,2% de anemia não ferropriva. (Tabela 1)

Tabela 1. Distribuição de freqüências das classificações hematológicas das gestantes de acordo com a concentração de hemoglobina (Hb) e com a Hb combinada com a ferritina sérica (FS) em diferentes pontos de corte. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

Distribuição de freqüências De acordo com a Hb (< 11 g/dL)	**N**	**%**
Anêmicas	192	55,3
Não anêmicas	155	44,7
Total	**347**	**100**
De acordo com FS (< 12 ng/mL) e Hb (< 11 g/dL)	**N**	**%**
Ferropênicas não anêmicas	22	6,9
Ferropênicas anêmicas	34	10,7
Não ferropênicas anêmicas	146	45,9
Não ferropênicas/não anêmicas	116	36,5
De acordo com FS (< 12 ng/mL) e Hb (< 10,5 g/dL)	**N**	**%**
FS < 12 ng/mL e Hb ≥ 10,5 g/dL	25	7,9
FS < 12 ng/mL e Hb < 10,5 g/dL	31	9,7
FS ≥ 12 ng/mL e Hb < 10,5 g/dL	168	52,8
FS ≥ 12 ng/mL e Hb ≥ 10,5 g/dL	94	29,6
De acordo com FS (< 20 ng/mL) e Hb (< 11 g/dL)	**N**	**%**
FS < 20 ng/mL e Hb ≥ 11 g/dL	93	29,2
FS < 20 ng/mL e Hb < 11 g/dL	134	42,1
FS ≥ 20 ng/mL e Hb < 11 g/dL	46	14,5
FS ≥ 20 ng/mL e Hb ≥ 11 g/dL	45	14,2
De acordo com FS (< 20 ng/mL) e Hb (< 10,5 g/dL)	**N**	**%**
FS < 20 ng/mL e Hb ≥ 10,5 g/dL	86	27,0
FS < 20 ng/mL e Hb < 10,5 g/dL	141	44,3
FS ≥ 20 ng/mL e Hb < 10,5 g/dL	58	18,2
FS ≥ 20 ng/mL e Hb ≥ 10,5 g/dL	33	10,4
Total	**318**	**100**

Representaram-se em histogramas de freqüências os valores dos parâmetros eritrocitários seguintes: hematimetria (Gráfico 1), Hb (Gráfico 2), HTC (Gráfico 3), VCM (Gráfico 4), HCM (Gráfico 5) e CHCM (Gráfico 6). Observou-se, através da comparação visual e do teste de normalidade de Anderson-Darling, que os valores de massa eritrocitária (hematimetria, Hb e HTC) foram distribuídos conforme a curva de Gauss e que os índices eritrocitários (VCM, HCM e CHCM), não.

No Gráfico 1 observou-se que a contagem de hemácias teve média de $3{,}7 \cdot 10^{12}$/L com 95% dos valores entre $3{,}0 \cdot 10^{12}$ e $4{,}4 \cdot 10^{12}$/L, com curva ajustando-se à distribuição normal.

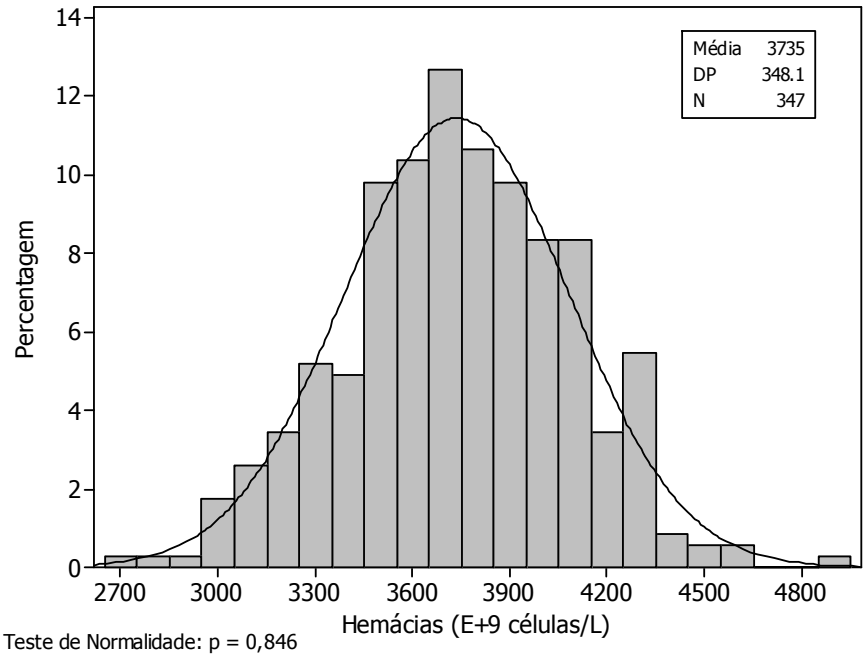
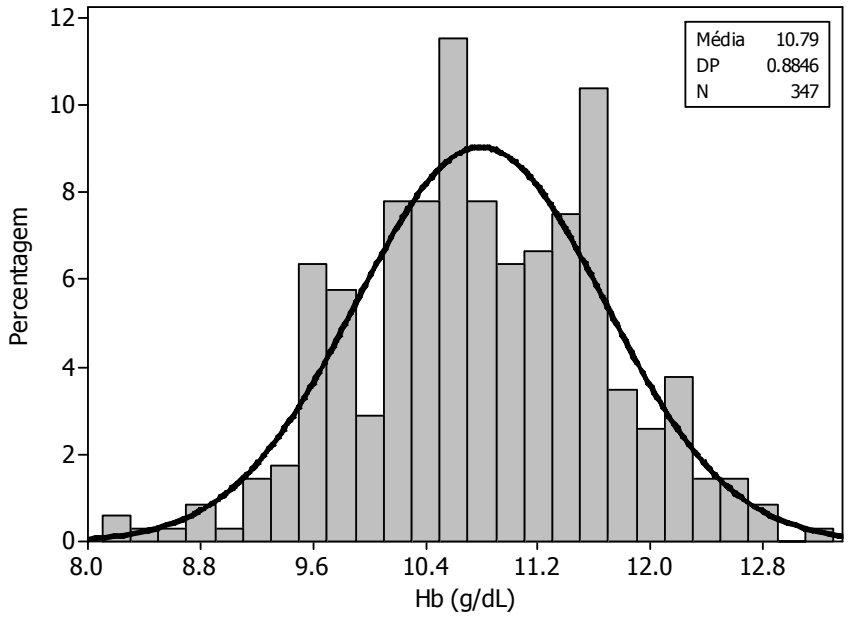


Gráfico 1. Distribuição de freqüências dos valores de contagem de hemácias na amostra de 347 gestantes. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

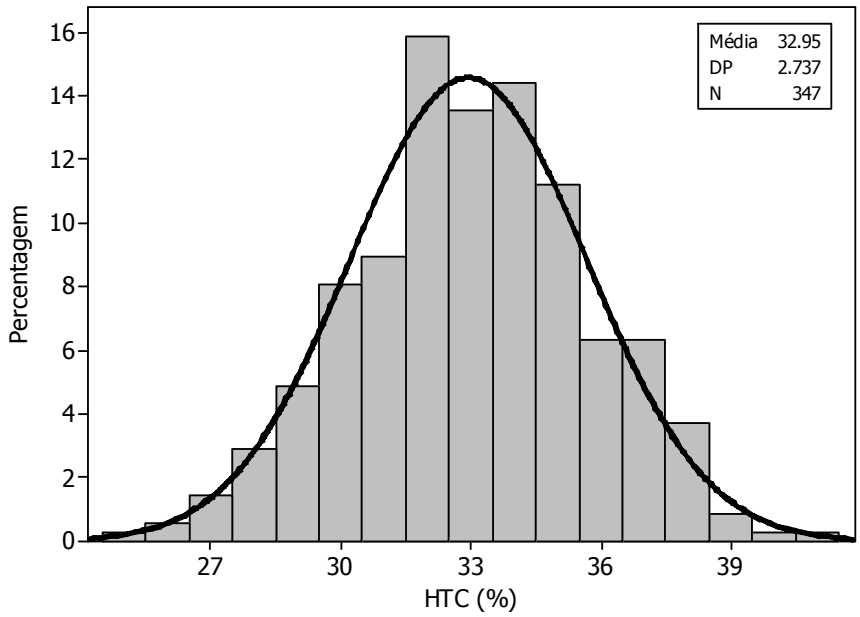
A distribuição dos valores de concentração da hemoglobina, embora definindo uma seqüência de freqüências um pouco irregular, pôde ser adequada ao perfil de uma curva gaussiana. A média de Hb foi de 10,8 g/dL, com 95% dos valores variando de 9,0 a 12,6 g/dL, como se verifica no Gráfico 2.



Teste de Normalidade: p = 0,293

Gráfico 2. Distribuição de freqüências dos valores de concentração de hemoglobina (Hb) na amostra de 347 gestantes. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

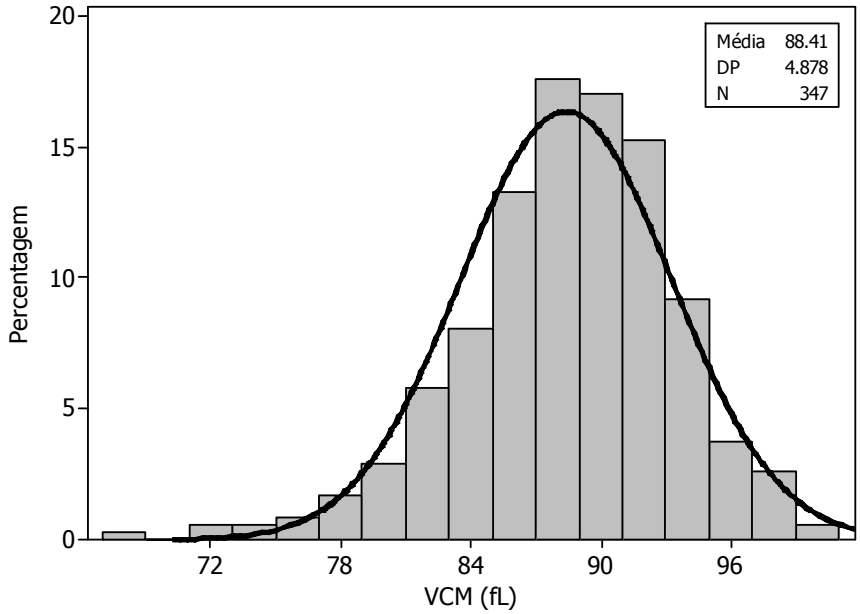
Conforme ilustrados na apresentação gráfica seguinte, os valores do hematócrito se distribuem dentro do perfil de normalidade estatística. A média aritimetrica do HTC foi de 32,9%, com 95% dos resultados compreendidos entre os limites de 27,5 e 38,4%. (Gráfico 3)



Teste de Normalidade: p = 0,892

Gráfico 3. Distribuição de freqüências dos valores de hematócrito (HTC) na amostra de 347 gestantes. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

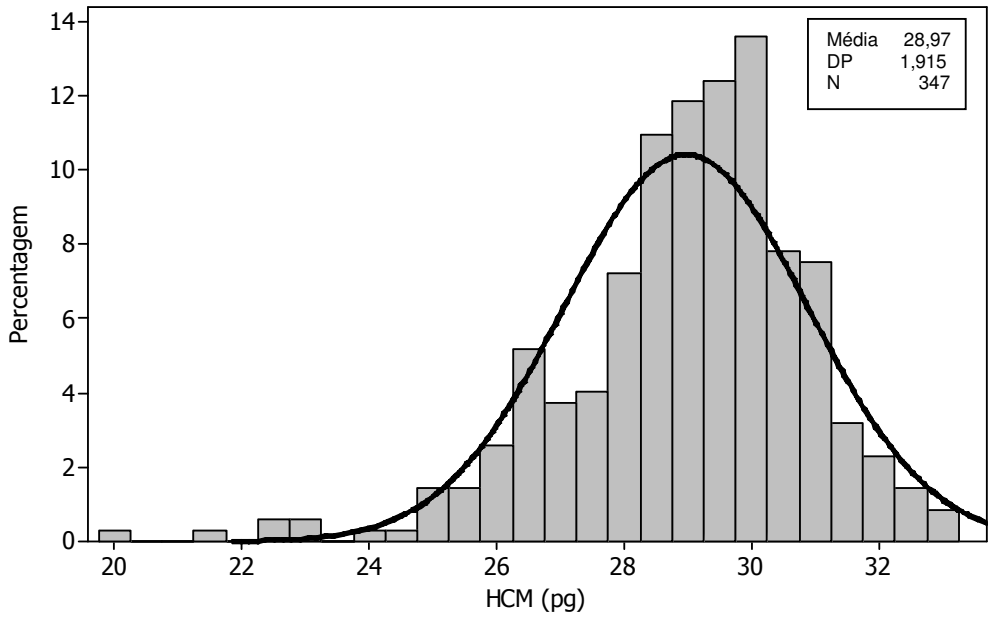
O histograma de freqüências referente ao volume corpuscular médio revela uma tendência de desvio para a esquerda, ou seja, uma leve assimetria dirigida para os valores mais baixos, o que resultou em incompatibilidade com a curva de Gauss. Adotou-se a média devido ao grande universo amostral, à maior parte dos valores descreverem-se visualmente simétricos e ao valor da mediana ter sido muito próximo da média. A probabilidade de 95% de enquadramento dos resultados situou-se entre 78,6 e 98,2 fL, girando em torno de uma média de 88,4 fL. (Gráfico 4)



Teste de Normalidade: p < 0,005

Gráfico 4. Distribuição de freqüências dos valores do volume corpuscular médio (VCM) na amostra de 347 gestantes. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

Devido ao grande universo amostral e ao valor da mediana ter sido muito próximo da média, apesar de distribuição não compatível com a curva normal, optou-se por representar os valores da hemoglobina corpuscular média pelo valor médio de 29,0 pg, com 95% dos valores compreendidos entre 25,1 e 32,8 pg. Ocorreu, como se mostra no Gráfico 5, uma grande freqüência de resultados entre os valores de 29,0 e 30,0 pg.



Teste de Normalidade: p < 0,005

Gráfico 5. Distribuição de freqüências dos valores de hemoglobina corpuscular média (HCM) na amostra de 347 gestantes. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

Representa-se no Gráfico 6 a distribuição dos resultados da concentração de hemoglobina corpuscular média, não tendo o perfil paramétrico de uma curva normal. Os valores de CHCM ficaram, 95% deles, entre 31,0 e 34,5 g/dL, em torno de um valor médio de 32,8 g/dL, tendo sido utilizadas essas medidas de tendência central e de variabilidade pelos mesmos motivos anteriormente descritos.

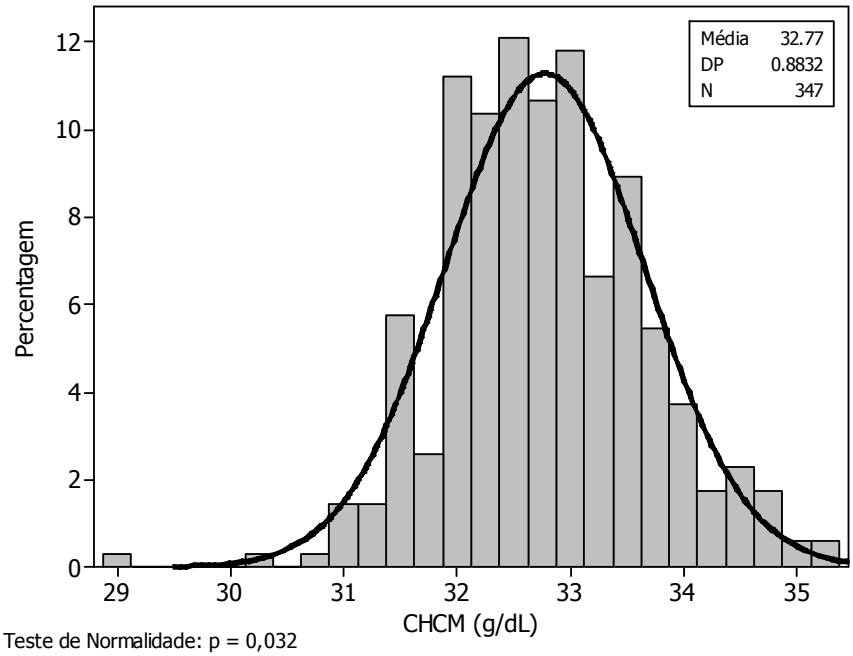


Gráfico 6. Distribuição de freqüências dos valores de concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) na amostra de 347 gestantes. CAM-IMIP, Recife.2000/2001.

A distribuição de freqüências referente aos valores séricos da ferritina foi visualmente bastante assimétrica, sendo mais adequadamente representada pela mediana de 50,6 ng/mL como pode ser constatado no Gráfico 7. Observa-se uma grande concentração de resultados, mais de 90%, abaixo de 80,0 ng/mL. Verifica-se uma tendência de dispersão das dosagens para os valores mais altos. Para representar melhor a sua variabilidade foram calculados os seus percentis cinco (5,5 ng/mL) e 95 (138,3 ng/mL).

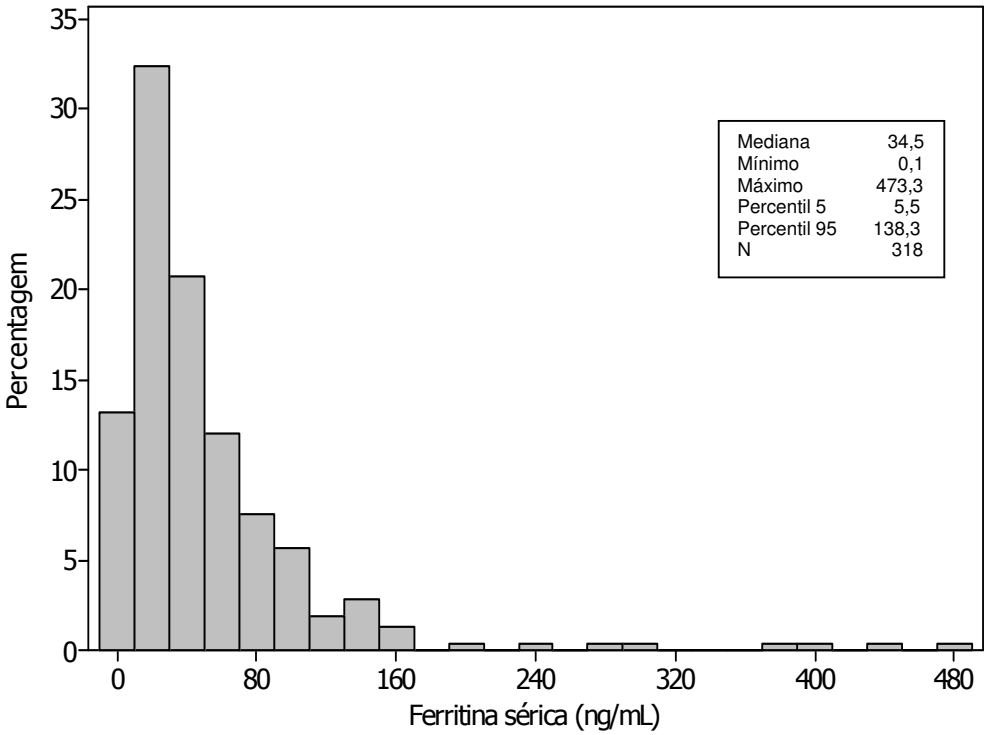


Gráfico 7. Distribuição de freqüências dos valores de ferritina sérica na amostra de 318 gestantes. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

Com o objetivo de verificar o comportamento dos valores de hematócrito em relação aos de concentração de hemoglobina na nossa população amostral, construiu-se o Gráfico 8, que ilustra a correlação linear entre eles, traduzida na função: HTC = 1,23 + 2,94·Hb (r = 0,95; p < 0,001). Demonstrou-se assim, que, a cada unidade de acréscimo na Hb elevam-se 2,94 unidades no valor do HTC, partindo-se de um valor mínimo virtual de 1,23. Como essa constante convencionada foi muito próxima de um, constata-se que pra um dado valor de Hb, encontra-se um valor de HTC correspondente a quase o triplo.

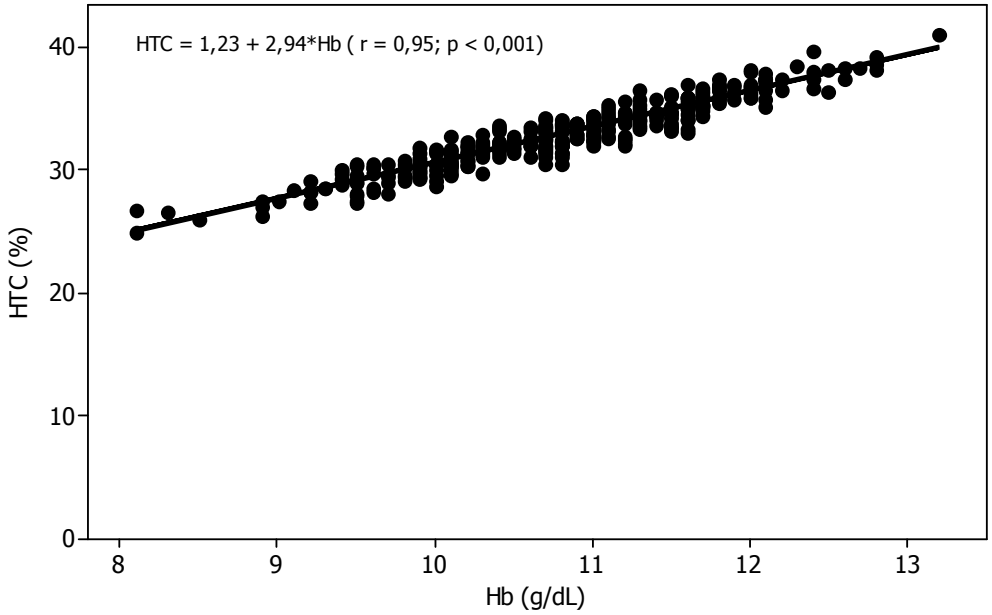


Gráfico 8. Correlação entre os valores de concentração de hemoglobina (Hb) e hematócrito (HTC) na amostra de 347 gestantes. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

Nas Tabelas 2, 3, 4 confrontaram-se, entre as três dicotomias propostas, as variáveis biológicas (idade, estado nutricional), sociais (anos de estudo, estado marital, procedência) e obstétricas (idade gestacional, número de gestações, número de partos e intervalo intergestacional). Todas as variáveis avaliadas comportaram-se de maneira homogênea através dos diversos agrupamentos realizados. A média de idade situou-se em torno dos 23 anos, a média de anos estudados em torno de oito e a de idade gestacional em 17 semanas. Apenas em termos de semanas de gestação, a diferença entre anêmicas e não anêmicas foi estatisticamente significativa, o mesmo ocorrendo nas comparações entre anêmicas ferropênicas e não anêmicas/não ferropênicas.

Em todos os subgrupos as freqüências do estado marital foram aproximadamente as mesmas (em torno de 90% das mulheres com companheiro). As medianas dos números de gestações e de partos foram constantes em um e zero, respectivamente, ou seja, as primigestas predominaram independentemente do grupo. Dentre a minoria de pacientes não primigestas da amostra, as medianas do intervalo intergestacional não demonstraram diferenças estatisticamente significantes, situando-se entre dois e três anos.

Em relação ao estado nutricional observou-se que, independente do agrupamento realizado para análise, cerca de 50% das mulheres estavam na categoria de peso adequado. Em todas as alternativas (anemia, ferropenia e anemia ferropênica) o baixo peso gestacional predominou, em termos de freqüência, nos grupos classificados como deficientes, em comparação às condições classificadas como normais. Apesar de terem sido sistematicamente observadas, as análises estatísticas não validaram tais diferenças como significativas.

Tabela 2. Comparação entre gestantes anêmicas e não anêmicas de acordo com as variáveis biológicas, sociais e obstétricas. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

Classificação / Variáveis	Anêmicas		Não anêmicas		*p*
	n	$\overline{X}$, Md ou %[1]	n	$\overline{X}$, Md ou %	
Idade em anos ($\overline{X}$)	192	22,7	155	23,3	0,334[2]
Estado nutricional (%)					
Baixo peso	55	28,7	30	19,4	0,057[3]
Peso adequado	98	51,0	80	51,6	
Sobrepeso/obesidade	39	20,3	45	29,0	
Total	192	100	155	100	
Anos de estudo ($\overline{X}$)	192	8,3	155	8,5	0,555[2]
Estado marital (%)					
Com companheiro	173	90,1	140	90,3	0,946[3]
Sem companheiro	19	9,9	15	9,7	
Total	192	100	155	100	
Procedência (%)					
Recife	95	49,5	80	52,3	0,604[3]
Outras cidades	97	50,5	73	47,7	
Total	192	100	153[4]	100	
Semanas de gestação ($\overline{X}$)	192	17,5	155	17,1	0,012[2]
Nº de gestações (Md)	192	1	155	1	0,143[5]
Nº de partos (Md)	192	0	155	0	0,067[5]
Meses intergestação (Md)	73[6]	31,5	68[6]	37,0	0,871[5]

[1] $\overline{X}$, Md ou % = média, mediana e percentagem, respectivamente.
[2] Teste *t-student*
[3] Teste do quiquadrado de Pearson
[4] Duas pacientes não tinham registro sobre procedência
[5] Teste de Mann-Whitney
[6] Total de 141 pacientes não primígestas da amostra

Tabela 3. Comparação entre gestantes ferropênicas e não ferropênicas de acordo com as variáveis biológicas, sociais e obstétricas. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

Classificação / Variáveis	Ferropênicas		Não ferropênicas		*p*
	n[1]	$\overline{X}$, Md ou %[2]	n[1]	$\overline{X}$, Md ou %	
Idade em anos ($\overline{X}$)	56	22,2	262	23,1	0,233[3]
Estado nutricional (%)					
Baixo peso	17	30,4	62	23,7	0,323[4]
Peso adequado	30	53,6	136	51,9	
Sobrepeso/obesidade	09	16,1	64	24,4	
Total	56	100	262	100	
Anos de estudo ($\overline{X}$)	56	8,2	262	8,4	0,782[3]
Estado marital (%)					
Com companheiro	52	92,9	234	89,3	0,424[4]
Sem companheiro	04	7,1	28	10,7	
Total	56	100	262	100	
Procedência (%)					
Região metropolitana	28	50,9	131	50,2	0,923[4]
Outras cidades	27	49,0	130	49,8	
Total	55[5]	100	261[5]	100	
Semanas de gestação ($\overline{X}$)	56	17,4	262	17,3	0,395[3]
Nº de gestações (Md)	56	1	262	1	0,816[6]
Nº de partos (Md)	56	0	262	0	0,559[6]
Meses intergestação (Md)	23[7]	27,0	106[7]	39,0	0,280[6]

[1] Total de 318 pacientes da amostra que possuíam dosagem de FS.
[2] $\overline{X}$, Md ou % = média, mediana e percentagem, respectivamente.
[3] Teste *t-student*
[4] Teste do quiquadrado de Pearson
[5] Duas pacientes não tinham registro sobre procedência
[6] Teste Mann-Witney
[7] Total de 129 pacientes não primigestas da amostra

Tabela 4. Comparação entre gestantes anêmicas ferropênicas e não anêmicas/não ferropênicas de acordo com as variáveis biológicas, sociais e obstétricas. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

Classificação / Variáveis	Anêmicas ferropênicas		Não anêmicas não ferropênicas		*p*
	n[1]	$\overline{X}$, **Md ou %**[2]	**N**[1]	$\overline{X}$, **Md ou %**	
Idade ($\overline{X}$)	34	21,5	116	23,2	0,106[3]
Estado nutricional (%)					
Baixo peso	11	32,3	19	16,4	0,105[4]
Peso adequado	16	47,1	61	52,6	
Sobrepeso/obesidade	07	20,6	36	31,0	
Total	34	100	116	100	
Anos de estudo ($\overline{X}$)	34	7,8	116	8,4	0,238[3]
Estado marital (%)					
Com companheiro	32	94,1	104	89,7	0,432[4]
Sem companheiro	02	5,9	12	10,3	
Total	34	100	116	100	
Procedência (%)					
Recife	17	50,0	59	51,3	0,894[4]
Outras cidades	17	50,0	56	48,7	
Total	34	100	115[5]	100	
Semanas de gestação ($\overline{X}$)	34	17,7	116	17,1	0,017[3]
Nº de gestações (Md)	34	1	116	1	0,851[4]
Nº de partos (Md)	34	0	116	0	0,984[6]
Meses intergestação(Md)	15[7]	27,0	51[7]	37,0	0,387[6]

[1] Anêmicas ferropênicas somadas às não anêmicas não ferropênicas, totalizando 150 pacientes.
[2] $\overline{X}$, Md ou % = média, mediana e percentagem, respectivamente.
[3] Teste *t-student*
[4] Teste do quiquadrado de Pearson
[5] Uma paciente não tinha registro sobre procedência
[6] Teste de Mann-Witney
[7] Total de 66 pacientes não primígestas da amostra.

Com o objetivo de verificar se a classificação hematológica das pacientes com base na concentração de hemoglobina poderia definir grupos com características distintas em termos de parâmetros eritrocitários e de *status* de ferro (ferritina sérica), realizaram-se comparações das medidas de tendência central desses índices entre anêmicas e não anêmicas. O mesmo raciocínio foi utilizado ao se realizarem as comparações entre os agrupamentos determinados pelos valores de ferritina associados ou não aos de concentração de hemoglobina, a serem descritas em seguida.

Observa-se que houive diferença estatisticamente significativa para os valores médios de HTC entre os grupos de anêmicas e de não anêmicas (31,1% *versus* 35,2 %, respectivamente; $p < 0{,}001$). O mesmo ocorreu com as médias de hematimetria ($3{,}55 \cdot 10^{12}$ *versus* $3{,}97 \cdot 10^{12}$ cel/L; $p < 0{,}001$), de VCM (87,9 fL *versus* 89,0 fL; $p = 0{,}032$) e de HCM (28,7 pg *versus* 29,6 pg; $p = 0{,}026$). Em contrapartida, entre as medianas de ferritina sérica, o valor foi maior no grupo das anêmicas (39,3 *versus* 29,2 ng/mL; $p = 0{,}040$). Apenas a CHCM apresentou médias de seus valores, praticamente iguais entre os respectivos grupos (32,7 g/dL *versus* 32,9 g/dL; $p = 0{,}079$). (Tabela 5)

Tabela 5. Comparação dos valores dos parâmetros eritrocitários e de ferritina sérica entre gestantes classificadas como anêmicas e não anêmicas. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

Classificação / Parâmetro	Anêmicas		Não anêmicas		IC 95%*	*p***
	n	**Média**	**n**	**Média**		
Hematimetria (10^{12}cel/L)	192	3,55	155	3,97	0,36-0,47	< 0,001
HTC (%)	192	31,1	155	35,2	3,8-4,5	< 0,001
VCM (fL)	192	87,9	155	89,0	0,1-2,1	0,032
HCM (pg)	192	28,7	155	29,6	0,1-1,7	0,026
CHCM (g/dL)	192	32,7	155	32,9	0,0-0,4	0,079
	n	**Mediana**	**n**	**Mediana**		
Ferritina-S (ng/mL)***	180	39,3	138	29,2	– (29,3-4,6)	0,040

* IC: intervalo de confiança de 95% para a diferença de médias ou de medianas ** Teste *t-student*
*** Teste de Mann-Whitney
HTC (hematócrito), VCM (volume corpuscular médio), HCM (hemoglobina corpuscular média), CHCM (concentração de hemoglobina corpuscular média) e de ferritina-S (sérica)

Na Tabela 6, verificou-se que as médias da hematimetria apresentaram pequena diferença estatisticamente significante (p = 0,018) e paradoxalmente menor e abaixo do ponto de corte nas não ferropênicas. Enquanto que os resultados referentes à concentração de hemoglobina e ao hematócrito não apresentaram diferenças significativas entre os grupos de ferropênicas e de não ferropênicas (p > 0,05). No entanto, as comparações dos índices que envolvem a concentrração de hemoglobina (HCM e CHCM), bem como o VCM, apresentaram provas estatísticas significantes, sempre acima dos pontos de corte preconizados.

Tabela 6. Comparação dos valores dos parâmetros eritrocitários entre gestantes classificadas em ferropênicas e não ferropênicas. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

Classificação / Parâmetro	Ferropênicas		Não ferropênicas		IC 95%*	p**
	N	Média	n	Média		
Hematimetria (10^{12}cel/L)	56	3,82	262	3,71	– (0,2-0,02)	0,018
Hb (g/dL)	56	10,7	262	10,8	– 0,2-0,4	0,505
HTC (%)	56	32,9	262	32,9	– 0,9-0,8	0,952
VCM (fL)	56	86,1	262	88,8	1,2-4,3	0,001
HCM (pg)	56	28,0	262	29,3	0,6-2,0	0,001
CHCM (g/dL)	56	32,5	262	32,8	0,0-0,5	0,031

* IC: intervalo de confiança de 95% para a diferença de médias **Teste *t-student*
Hb (concentração de hemoglobina), HTC (hematócrito), VCM (volume corpuscular médio), HCM (hemoglobina corpuscular média) e CHCM (concentração de hemoglobina corpuscular média)

Na Tabela 7 comparou-se outro agrupamento dicotômico: anêmicas ferropênicas *versus* não anêmicas/não ferropênicas. Portanto, nesta classificação descrevem-se os resultados a partir da formação de grupos reunindo dois atributos simultâneos presentes ou não: anemia e ferropenia, resultando numa subamostra de 150 gestantes. Observa-se que, adotar esse critério de agrupamento, implicou em diferenças estatisticamente significativas e numericamente mais amplas, em relação a todos os parâmetros testados (hematimetria, hematócrito, VCM, HCM e CHCM). Porém, ainda com os índices (VCM, HCM, CHCM) respeitando os pontos de corte em ambos os grupos.

Tabela 7. Comparação dos valores dos parâmetros eritrocitários entre gestantes classificadas em anêmicas ferropênicas e não anêmicas/não ferropênicas. CAM-IMIP,Recife. 2000/2001.

Classificação / Parâmetro	Anêmicas Ferropênicas		Não anêmicas Não ferropênicas		IC 95%*	*p***
	n	Média	n	Média		
Hematimetria (10^{12}cel/L)	34	3,68	116	3,96	0,17-0,37	< 0,001
HTC (%)	34	31,2	116	35,1	3,3-4,6	< 0,001
VCM (fL)	34	84,7	116	89,0	2,6-6,0	< 0,001
HCM (pg)	34	27,5	116	29,7	0,5-4,0	0,014
CHCM (g/dL)	34	32,4	116	32,9	0,2-0,9	0,004

* IC: intervalo de confiança de 95% para a diferença de médias ** Teste *t-student*
HTC (hematócrito), VCM (volume corpuscular médio), HCM (hemoglobina corpuscular média) e CHCM (concentração de hemoglobina corpuscular média)

Com o intuito de testar se a classificação morfológica das pacientes, com base na hemoglobina, ferritina ou hemoglobina e ferritina, poderia definir grupos com diferentes morfologias de hemácias, realizaram-se comparações das freqüências da classificação morfológica entre anêmicas e não anêmicas (Tabela 8), ferropênicas e não ferropênicas (Tabela 9), anêmicas ferropênicas e não anêmicas/não ferropênicas (Tabela 10). A situação de macrocitose não foi encontrada na amostra.

Na Tabela 8, que descreve os resultados entre anêmicas e não anêmicas, nenhuma das quatro combinações de classificação morfológica encontradas (normocitose/normocromia; microcitose/normocromia; normocitose/hipocromia; microcitose/hipocromia) demonstrou diferenças estatisticamente significativas. A situação mais freqüente foi normocitose/normocromia (79,2 *versus* 85,8%; p = 0,108), mesmo dentre as anêmicas, seguindo-se de normocitose/hipocromia (14,6 *versus* 11,6%; p = 0,417).

Tabela 8. Comparação das classificações morfológicas das hemácias entre gestantes classificadas em anêmicas e não anêmicas. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

Classificação dicotômica / Classificação Morfológica	Anêmicas		Não anêmicas		*p*
	n	**%**	**N**	**%**	
Normocitose/normocromia	152	79,2	133	85,8	0,108*
Microcitose/normocromia	07	3,6	03	1,9	0,521**
Normocitose/hipocromia	28	14,6	18	11,6	0,417*
Microcitose/hipocromia	05	2,6	01	0,6	0,230**
Total	192	100,0	155	100,0	-

*Teste do qui quadrado de Pearson; **Teste exato de Fisher

Na Tabela 9 as pacientes foram agrupadas de acordo com a ferritina (ferropênicas e não ferropênicas), avaliando-se os resultados em função da classificação morfológica. A situação de normocitose/normocromia predominou nos dois grupos e foi mais comum, de maneira estatisticamente significativa, entre as não ferropênicas (71,4 *versus* 83,2%; p = 0,041). Por outro lado, a situação de microcitose/hipocromia prevaleceu entre as ferropênicas de maneira estatisticamente significativa (7,1 *versus* 0,8%; p = 0,009). Nas demais classificações morfológicas não se observaram diferenças entre os grupos.

Tabela 9. Comparação das classificações morfológicas das hemácias entre gestantes classificadas em ferropênicas e não ferropênicas. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

Classificação dicotômica / Classificação Morfológica	Ferropênicas		Não ferropênicas		*p*
	N	%	n	%	
Normocitose/normocromia	40	71,4	218	83,2	0,041*
Microcitose/normocromia	03	5,4	07	2,7	0,389**
Normocitose/hipocromia	09	16,1	35	13,4	0,594*
Microcitose/hipocromia	04	7,1	02	0,8	0,009**
Total	56	100,0	262	100,0	-

*Teste do qui quadrado de Pearson; **Teste exato de Fisher

Na Tabela 10, onde se representam os grupos formados com base nos valores de ferritina sérica e de concentração de hemoglobina, constituindo-se categorias binárias de atributos, os resultados demonstram que a situação de normocitose/normocromia também predominou nos dois grupos, mais marcadamente no grupo das não anêmicas/não ferropênicas, com diferença ainda maior e estatisticamente significativa (58,8 *versus* 83,6%; p = 0,002). Por sua vez, microcitose e hipocromia combinadas foram bem mais freqüentes nas mães anêmicas ferropênicas (11,8 *versus* 0,9%; p = 0,009). Microcitose ou hipocromia isoladas não apresentaram diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 10. Comparação das classificações morfológicas das hemácias entre gestantes classificadas em anêmicas ferropênicas e não anêmicas/não ferropênicas. CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

Classificação dicotômica / **Classificação Morfológica**	**Anêmicas Ferropênicas**		**Não anêmicas Não ferropênicas**		***p***
	n	**%**	**N**	**%**	
Normocitose/normocromia	20	58,8	97	83,6	0,002*
Microcitose/normocromia	02	5,9	02	1,7	0,221**
Normocitose/hipocromia	08	23,5	16	13,8	0,173*
Microcitose/hipocromia	04	11,8	01	0,9	0,009**
Total	34	100,0	116	100,0	-

*Teste do quiquadrado de Pearson; **Teste exato de Fisher

Avaliou-se a utilidade dos pontos de corte pré-estabelecidos dos índices eritrocitários e da classificação morfológica das hemácias para o diagnóstico de ferropenia (Tabelas 11 e 12) e de anemia ferropriva (Tabelas 13 e 14), estabelecendo-se sensibilidades, especificidades, valores preditivos e áreas sob as curvas ROC.

Na Tabela 11, considerando-se a dosagem de ferritina sérica como o padrão de referência para a detecção de ferropenia, encontrou-se que todos os testes (hematimetria, hematócrito, hemoglobina, VCM, HCM e CHCM) apresentaram valores preditivos negativos em torno de 80%, com intervalos de confiança estreitos. Os valores preditivos positivos situaram-se abaixo de 50%.

Para detectar ferropenia, os parâmetros eritrocitários baseados na massa eritróide apresentaram as seguintes sensibilidades: 50,0% para hematimetria; 78,6% para hematócrito e 60,7% para hemoglobina. As respectivas especificidades ficaram abaixo de 50%. Os índices eritrocitários baseados na morfologia das hemácias demonstraram baixas sensibilidades, de 12,5% para o VCM, de 14,3% para a HCM e de 23,2% para a CHCM, enquanto que as especificidades situaram-se em torno de 90%: 96,6%; 94,7% e 85,9%, respectivamente.

À exceção do VCM e do CHCM, que inscreveram áreas sob as curvas (ASC), respectivamente de 0,65 e de 0,60, as curvas ROC determinaram linhas quase retas com ASC em torno de 0,50. Isso indica uma correlação inversa quase perfeita entre sensibilidade e especificidade, ou seja, em diferentes pontos de corte, à medida que uma delas aumenta a outra se reduz quase que na mesma proporção, sendo difícil conciliar ambas acima de 50%.

Tabela 11. Sensibilidade (S), especificidade (E), valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) e área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) dos parâmetros eritrocitários para detectar ferropenia (ferritina sérica < 12 ng/mL). CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

Parâmetro	S	E	VPP	VPN	Curva ROC
	% (IC)*	% (IC)	% (IC)	% (IC)	Área (IC)
Hematimetria (< $3{,}8 \cdot 10^{12}$cel/L)	50,0 (36,3-63,7)	39,7 (33,7-45,9)	15,1 (10,2-21,0)	78,8 (70,8-85,4)	0,45 (0,38-0,52)
HTC (< 31,5 %)	78,6 (65,6-88,4)	21,8 (16,9-27,2)	17,7 (13,1-23,0)	82,6 (71,6-90,7)	0,50 (0,44-0,56)
Hb (< 11 g/dL)	60,7 (46,8-73,5)	44,3 (38,2-50,5)	18,9 (13,5-25,4)	84,1 (76,9-89,7)	0,54 (0,46-0,63)
VCM (< 80 fL)	12,5 (5,2-24,1)	96,6 (93,6-98,4)	43,8 (19,8-70,1)	83,8 (79,1-87,7)	0,65 (0,56-0,73)
HCM (< 26 pg)	14,3 (6,4-26,2)	94,7 (91,2-97,0)	36,4 (17,2-59,3)	83,8 (79,1-87,8)	0,55 (0,50-0,59)
CHCM (< 32 g/dL)	23,2 (13,0-36,4)	85,9 (81,1-89,9)	26,0 (14,6-40,3)	84,0 (79,0-88,1)	0,60 (0,52-0,69)

* % (IC): percentagem (intervalo de confiança)
HTC (hematócrito), Hb (hemoglobina), VCM (volume corpuscular médio), HCM (hemoglobina corpuscular média) e CHCM (concentração de hemoglobina corpuscular média)

Na Tabela 12, considerando-se a dosagem de ferritina sérica como o teste de referência para a detecção de ferropenia, encontrou-se que as classificações morfológicas anormais apresentaram valores preditivos negativos em torno de 80% com intervalos de confiança estreitos. Os valores preditivos positivos foram abaixo de 50%, exceto para microcitose/hipocromia que atingiu 66,7%, porém com intervalo de confiança amplo (22,3 – 95,7%).

As classificações normocitose/hipocromia, microcitose/normocromia e microcitose/hipocromia, quando confrontadas com a ferritina, demonstraram sensibilidades abaixo de 20% e especificidades em torno de 90%, respectivamente de: 86,6%; 97,3% e 99,2%. A condição morfológica normocitose/normocromia foi testada para detectar não ferropênicas, demonstrando sensibilidade de 83,2%, especificidade de 28,6%, valor preditivo positivo de 84,5% e valor preditivo negativo de 26,7%. Para todas as classificações morfológicas as curvas ROC determinaram linhas quase retas com áreas sob as curvas em torno de 0,50.

Tabela 12. Sensibilidade (S), especificidade (E), valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) e área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) das classificações morfológicas das hemácias para detectar ferropenia (ferritina sérica < 12 ng/mL). CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

Classificação	S	E	VPP	VPN	Curva ROC
	% (IC)*	% (IC)	% (IC)	% (IC)	Área (IC)
Normocitose, normocromia**	83,2 (78,1-87,5)	28,6 (17,3-42,2)	84,5 (79,5-88,7)	26,7 (16,1-39,7)	0,56 (0,50-0,62)
Normocitose, hipocromia	16,1 (7,6-28,3)	86,6 (81,9-90,5)	20,5 (9,8-35,3)	82,8 (77,9-87,1)	0,51 (0,46-0,57)
Microcitose, normocromia	5,4 (1,1-14,9)	97,3 (94,6-98,9)	30,0 (6,7-65,2)	82,8 (78,1-86,8)	0,51 (0,48-0,55)
Microcitose, hipocromia	7,1 (2,0-17,3)	99,2 (97,3-99,9)	66,7 (22,3-95,7)	83,3 (78,7-87,3)	0,53 (0,50-0,57)

* % (IC): percentagem (intervalo de confiança)
** Valores calculados para detectar a normalidade (ferritina sérica ≥ 12 ng/mL)

A Tabela 13 trata da utilidade dos parâmetros eritrocitários na detecção de anemia ferropriva e mostra valores preditivos negativos a partir de 90% com intervalos de confiança recaindo sempre acima de 85% e valores preditivos positivos abaixo de 40%. As curvas ROC foram levemente convexas, delimitando áreas, aproximadamente, entre 0,60 e 0,70. A hematimetria e o hematócrito apresentaram sensibilidades de 70,6% e 100,0%, respectivamente, enquanto que especificidades de 43,0% e 24,3%. As sensibilidades dos índices eritrocitários (VCM, HCM e CHCM) apresentaram-se abaixo de 40%. Já as especificidades dessas variáveis morfológicas mantiveram-se praticamente inalteradas em relação à comparação anterior, em torno de 90%.

Tabela 13. Sensibilidade (S), especificidade (E), valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) e área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) dos parâmetros eritrocitários para detectar anemia ferropriva (hemoglobina < 11g/dL e ferritina sérica < 12 ng/mL). CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

Parâmetro	S	E	VPP	VPN	Curva ROC
	% (IC)*	% (IC)	% (IC)	% (IC)	Área (IC)
Hematimetria (< $3{,}8 \cdot 10^{12}$cel/L)	70,6 (52,5-84,9)	43,0 (37,1-48,9)	12,9 (8,5-18,6)	92,4 (86,5-96,3)	0,57 (0,49-0,65)
HTC (< 31,5 %)	100 (89,7-100)	24,3 (19,4-29,7)	13,7 (9,7-18,6)	100 (94,8-100)	0,62 (0,60-0,65)
VCM (< 80 fL)	17,6 (6,8-34,5)	96,5 (93,6-98,3)	37,5 (15,2-64,6)	90,7 (86,9-93,8)	0,72 (0,63-0,81)
HCM (< 26 pg)	20,6 (8,7-37,9)	94,7 (91,4-97,0)	31,8 (13,9-54,9)	90,9 (87,0-93,9)	0,58 (0,51-0,65)
CHCM (< 32 g/dL)	35,3 (19,7-53,5)	86,6 (82,1-90,4)	24,0 (13,1-38,2)	91,8 (87,8-94,8)	0,66 (0,55-0,77)

* % (IC): percentagem (intervalo de confiança)
HTC (hematócrito), VCM (volume corpuscular médio), HCM (hemoglobina corpuscular média) e CHCM (concentração de hemoglobina corpuscular média)

Na Tabela 14, onde as classificações morfológicas são avaliadas no diagnóstico da anemia ferropriva, encontram-se valores preditivos negativos próximos de 90% com intervalos de confiança recaindo sempre acima de 85%, exceto para normocitose/normocromia, desde que foi testada a sua capacidade de detectar a normalidade surgindo sensibilidade de 83,8%, especificidade de 41,2%, valor preditivo positivo de 92,2% e valor preditivo negativo de 23,3%. O valor preditivo positivo situou-se abaixo de 20% para normocitose/hipocromia e microcitose/normocromia, e para microcitose/hipocromia manteve-se inalterado em relação à análise anterior. As áreas sob as curvas ROC foram todas em torno de 0,60.

Tabela 14. Sensibilidade (S), especificidade (E), valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) e área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) das classificações morfológicas das hemácias para detectar anemia ferropriva (hemoglobina < 11 g/dL e ferritina sérica < 12 ng/mL). CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

Classificação	S	E	VPP	VPN	Curva ROC
	% (IC)*	% (IC)	% (IC)	% (IC)	Área (IC)
Normocitose, normocromia**	83,8 (79,0-87,9)	41,2 (24,6-59,3)	92,2 (88,3-95,2)	23,3 (13,4-36,0)	0,63 (0,54-0,71)
Normocitose, hipocromia	23,5 (10,7-41,2)	87,3 (82,9-91,0)	18,2 (8,2-32,7)	90,5 (86,4-93,7)	0,55 (0,48-0,63)
Microcitose, normocromia	5,9 (0,7-19,7)	97,2 (94,5-98,8)	20,0 (2,5-55,6)	89,6 (85,7-92,8)	0,52 (0,47-0,56)
Microcitose, hipocromia	11,8 (3,3-27,5)	99,3 (97,5-99,9)	66,7 (22,3-95,7)	90,4 (86,6-93,4)	0,56 (0,50-0,61)

* % (IC): percentagem (intervalo de confiança)
** Valores calculados para detectar a normalidade (hemoglobina ≥ 11 g/dL e ferritina sérica ≥ 12 ng/mL)

As curvas ROC representadas graficamente foram as da concentração de hemoglobina, do VCM e do CHCM, tendo em vista suas maiores áreas sob as curvas encontradas nas tabelas. Vê-se que, para a detecção de ferropenia, a concentração de hemoglobina demonstrou correlação entre sua sensibilidade e o complementar de sua especificidade quase que linear (área sob a curva de 0,54), exprimindo o seu baixo poder discriminatório para essa condição. (Gráfico 9)

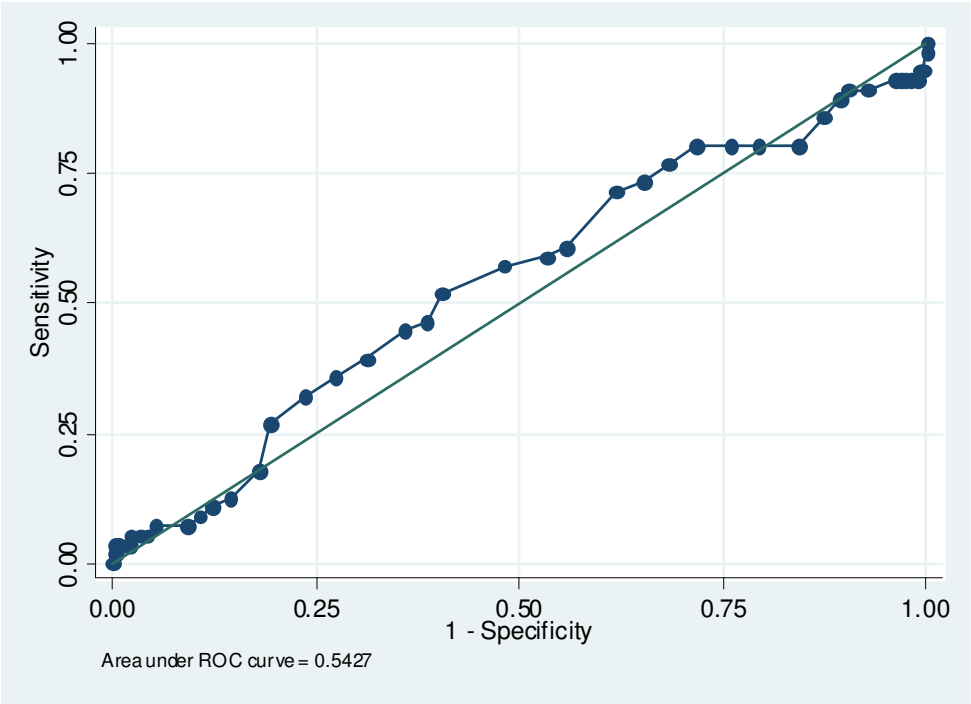


Gráfico 9. Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) da concentração de hemoglobina para detectar ferropenia (ferritina sérica < 12 ng/mL). CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

As curvas ROC do VCM para o diagnóstico de ferropenia (Gráfico 10) e de anemia ferropriva (Gráfico 11) foram semelhantes e se desenharam levemente convexas, com áreas sob as curvas de 0,65 e 0,72, respectivamente, demonstrando uma correlação entre sensibilidade e especificidade com um pouco mais de poder discriminatório.

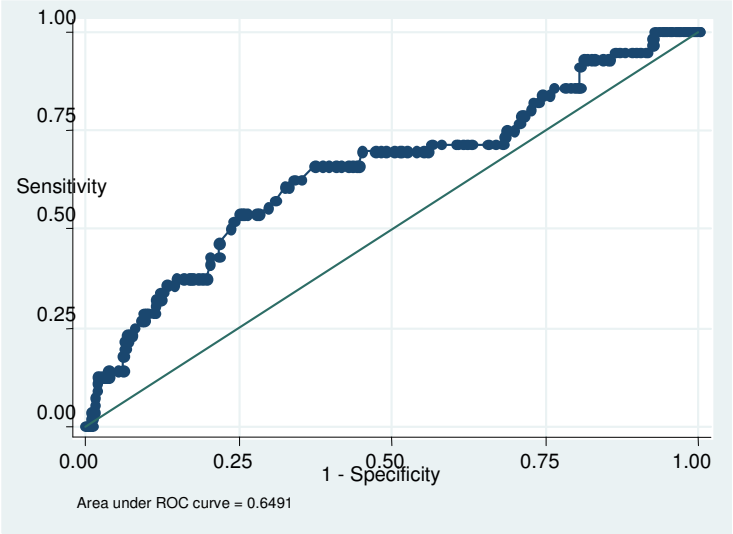


Gráfico 10. Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) do volume corpuscular médio para detectar ferropenia (ferritina sérica < 12 ng/mL). CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

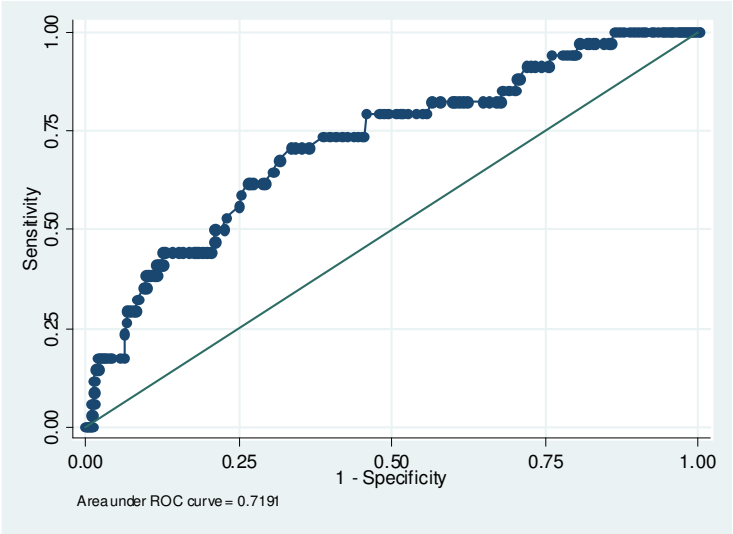


Gráfico 11. Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) do volume corpuscular médio para detectar anemia ferropriva (hemoglobina < 11g/dL e ferritina sérica < 12 ng/mL). CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

Os Gráficos 12 e 13 representam as curvas ROC dos valores da concentração de hemoglobina corpuscular média para o diagnóstico de ferropenia e de anemia ferropriva, respectivamente. Demonstraram poder discriminatório intermediário entre as da Hb e do VCM, de acordo com as respectivas áreas 0,60 e 0,66.

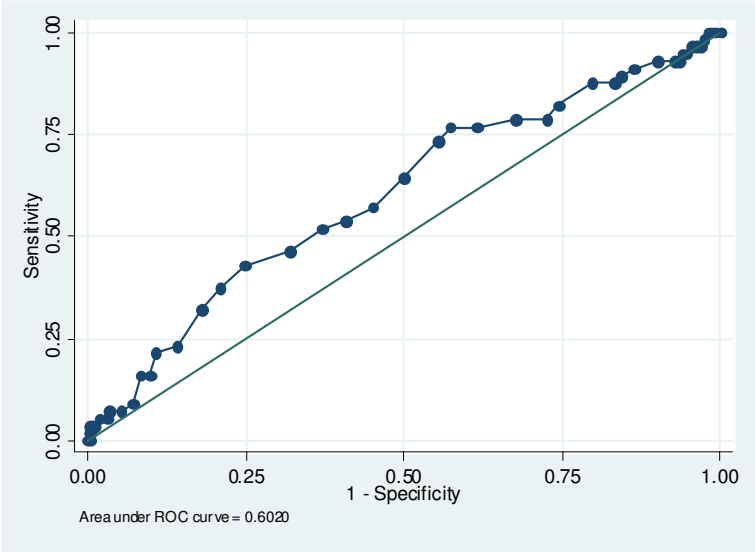


Gráfico 12. Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) da concentração de hemoglobina corpuscular média para detectar ferropenia (ferritina sérica < 12 ng/mL). CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

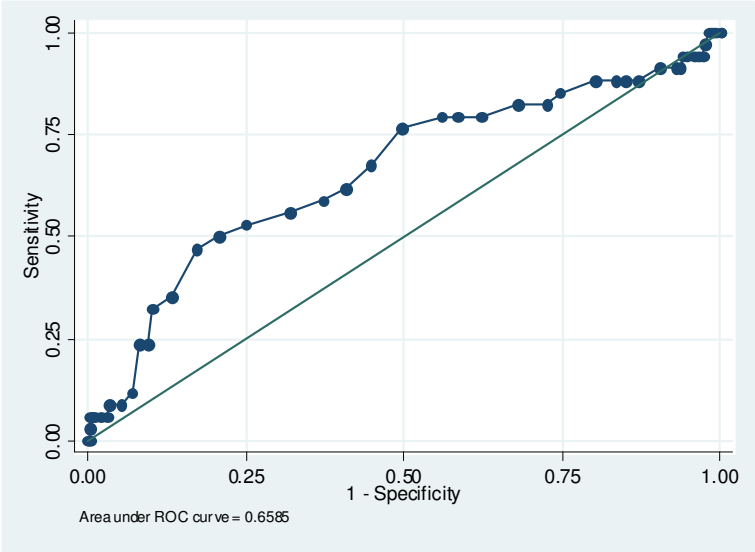


Gráfico 13. Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) da concentração de hemoglobina corpuscular média para detectar anemia ferropriva (hemoglobina < 11g/dL e ferritina sérica < 12 ng/mL). CAM-IMIP, Recife. 2000/2001.

6. DISCUSSÃO

A anemia é uma das entidades nosológicas de descrição mais antiga na medicina e, provavelmente, uma das doenças mais difundidas nas populações humanas, estimando-se que entre dois e três e meio bilhões de pessoas sejam afetadas pelo problema em escala mundial.[8,23,31] Isto corresponde, respectivamente a prevalências de 33% a 58%, considerando um efetivo demográfico de 6 bilhões de pessoas para a população humana. Ademais, trata-se de uma condição clínica das mais documentadas em exames laboratoriais, desde que o estudo dos chamados elementos figurados do sangue constitui uma demanda rotineira para subsidiar procedimentos diagnósticos ou controlar a evolução de intervenções terapêuticas.

Embora o propósito aqui não seja de representação epidemiológica do problema, o tamanho da amostra e seu caráter aleatório, a utilização de métodos automáticos de leitura da série vermelha e a concordância da freqüência de anemia aqui encontrada com as prevalências estimadas para o Brasil, segundo relatório da OPAS/2003 (42% das gestantes), e para as nações em desenvolvimento, segundo a OMS/2001 (52% das gestantes), asseguram a validade do estudo.[8,30]

Em face deste quadro de considerações preliminares, convém observar que a percentagem de 55% de anemia encontrada na amostra de gestantes era de se esperar e representa uma freqüência bastante elevada, situando-se, em escala epidemiológica, na condição que a OMS classifica como grave (acima de 40%), inclusive superando as encontradas nos ainda escassos estudos brasileiros que se ocupam do assunto. Santos (2002), em seu levantamento bibliográfico sobre deficiência de micronutrientes no Brasil entre 1990 e 2000, relacionou 18 trabalhos, dos quais apenas dois incluíram gestantes, sendo que um deles proveio de área endêmica de malária e incluiu apenas 17 gestantes, das quais 41% tinham anemia.[24,25] Arruda (1997) foi responsável pelo outro

estudo em 1992, verificando que, de 1.007 gestantes avaliadas no momento do parto, 31% eram anêmicas (Hb < 11,0 g/dL), com a particularidade de que esta investigação foi realizada na mesma cidade e instituição do estudo atual.[24,43] O estudo de Pereira (1997), não incluído na revisão, detectou 42% de anemia entre 515 parturientes, também na mesma região metropolitana do atual.[44]

Quando a ocorrência de anemia é analisada em conjunto com a de ferropenia, o estudo demonstra uma incongruência com os conceitos da OMS, que sugerem a anemia como um *proxi* de anemia ferropriva e esta como um estimador da prevalência de ferropenia em populações que não tenham nenhum outro determinante importante de anemia, como no caso das talassemias na Ásia e da malária em zonas endêmicas.[8] Conseqüentemente, é relevante confrontar aqui as freqüências encontradas de anemia com as de anemia ferropriva e desta com as de ferropenia a diferentes pontos de corte.

Utilizando-se o ponto de corte de 12,0 ng/mL para a ferritina e de 11,0 g/dL para a concentração de hemoglobina, ressalta-se que quase a metade da população estudada foi classificada como anêmica sem ferropenia. Esses pontos de corte resultaram numa freqüência de anemia ferropriva (10,7%) muito aquém da de anemia e numa freqüência de ferropenia (17,6%) abaixo do estimado pela razão de 2,5 entre esta e a de anemia ferropriva. Aqui, portanto, não houve utilidade em se considerar anemia como um *proxi* de anemia ferropriva e a razão entre ferropenia e anemia ferropriva não foi de 2,5, e sim de 1,6.

Ao mudar apenas o ponto de corte da ferritina (20,0 ng/mL), a proporção de ferropenia passaria de 17,6% para 71,3%, mantendo-se a razão entre ferropenia e anemia ferropriva abaixo do esperado (1,7), e as proporções de anemia sem ferropenia (14,5%) e de anemia ferropriva (42,1%) quase que se interconverteriam, esta ainda aquém das estimativas mais atuais sugeridas pelo GBD/2000.[8,23] A alteração do ponto

de corte de Hb para 10,5 g/dL praticamente não alteraria as diferentes proporções das quatro classificações hematológicas encontradas com cada um dos pontos de corte da ferritina e, conseqüentemente, não influencia as razões entre ferropenia e anemia ferropriva e entre anemia e ferropenia. Diante das incongruências, o estudo corrente focou-se nos valores de referência mais difundidos e aplicados na prática clínica e epidemiológica, a fim de verificar sua real utilidade, avaliando também novos pontos de corte através das curvas ROC.

Mesmo não tendo o propósito de representatividade estatística da população de gestantes, a elevada freqüência de anemia detectada representa um resultado importante para a própria compreensão dos resultados em seu conjunto. Isto porque, pela própria etiopatogenia do problema, entende-se que anemia é o resultado da progressão de um processo que inclui uma evolução por estágios sucessivos até que se instale o *deficit* de hemoglobina.[1,9] Portanto, na medida em que metade dos casos examinados apresentaram anemia, era de se supor que uma proporção bem maior se encontraria em condições de deficiência de princípios hematopoéticos, dentre os quais, predominaria a deficiência de ferro.[8] No entanto, os dados contrariam esta lógica sob o ponto de vista epidemiológico, com a ocorrência de anemia resultando mais de três vezes a de ferropenia, quando caracterizadas pelos pontos de corte aqui selecionados para as demais análises.

Surgem então divergências bem evidentes, entre o que seria a prevalência esperada de deficiência de ferro e de anemia ferropriva e as cifras realmente encontradas no conjunto amostral. Esses números ficaram ainda distantes do sugerido mais recentemente pelo GBD/2000, que já assume, em média, 50% das anemias como atribuíveis à deficiência de ferro em termos globais.[23] Além disso, a utilização do fator de 2,5 vezes a freqüência de anemia ferropriva para estimar a de ferropenia, sugerido

pela OMS, não foi aplicável à amostra aqui estudada.[8] Conseqüentemente, tem-se um impasse com duas possíveis alternativas.

A primeira seria que, para populações com baixos índices de desenvolvimento, a etiologia das anemias seria mais diversificada, somando-se à ferropenia, doenças crônicas, doenças endêmicas, hemoglobinopatias e diferenças raciais fisiológicas. Ou seja, a carência de ferro não seria a etiologia mais provável das anemias nessas populações, incluindo a subpopulação de gestantes, resultando inapropriado o cálculo da freqüência de ferropenia como sendo duas vezes e meia a de anemia (*proxi* de anemia ferropriva).

Outra alternativa para responder a divergência entre as proporções de anemia e de anemia ferropriva seria pôr em dúvida os pontos de corte correntemente utilizados para o diagnóstico de anemia e de ferropenia. O ponto de corte de 11,0 g/dL para a concentração de hemoglobina na gestação provavelmente está superestimando a ocorrência de anemia, enquanto que o ponto de corte de 12,0 ng/mL para os valores séricos da ferritina na gestação pode estar subestimando a carência de ferro. Conseqüentemente, classificar erradamente as pacientes como anêmicas ou ferropênicas também invalidaria a etiologia admitida e o conceito de *proxi* da OMS para anemia no contexto da gravidez.[8]

Como assinalado por Santos (2002), a literatura brasileira sobre anemia além de escassa, não define a real prevalência e etiologia das anemias na nossa população, incluindo a de gestantes.[24] Em seu levantamento bibliográfico, o único estudo que realmente abordou essas duas questões numa amostra representativa da população local de gestantes assistidas foi o de Arruda (1997), no qual das 306 anêmicas examinadas, menos da metade (36,3%) apresentou ferritina sérica abaixo de 20,0 ng/mL (RIA), proporção muito superior a do presente estudo, visto que a proporção aqui encontrada

de anemia ferropriva representou menos 20% do total de anemia, mesmo ao utilizar o ponto de corte mais alto para ferritina.[43] Enquanto que em São Paulo Fujimori *et al* (2000) relataram que, apesar de terem encontrado quase 14% de anemia, apenas 5,4% de sua população de adolescentes apresentaram ferritina abaixo de 12 ng/mL (nefelometria), o que resulta numa razão de anemia sobre ferropenia igual a 2,5, relação inversa à esperada.[67] É uma situação semelhante a que se apresenta aqui, considerando-se que a freqüência de 55,3% de anemia é 3 vezes maior que a de ferropenia (17,6%).

Partindo-se para outros povos, alguns dos estudos asiáticos encontrados foram mais representativos, no que se refere ao número de participantes incluídos e à abordagem etiopatogênica do problema. Na China, Lin *et al* (1997) em 1995, utilizando como critérios Hb menor que 10,0 g/dL, ferro sérico menor que 9,0 µmol/L e saturação da transferrina menor que 15%, em 605 gestantes, diagnosticaram 54% de anemia ferropriva dentre as 125 (20%) anêmicas. Apesar de não excluir hemoglobinopatias, estes resultados coincidem com o previsto pelo GBD/2000, diferentemente dos achados aqui apresentados, mas também corroboram a inferência de que a ferropenia não deve ser arbitrariamente considerada a etiologia principal.[23,68]

Tam *et al* (1999), após excluirem talassemia, responsável por 50% dos casos de anemia em uma população chinesa, encontraram, nas 430 mulheres restantes, antes da vigésima semana de gestação, 16% de ferropenia (ferritina sérica < 12,0 ng/mL - EIA), 25% de mulheres com Hb abaixo de 11,0 g/dL e, dessas, apenas 15% com anemia ferropriva.[58] Ronnenberg *et al* (2004) estudaram 405 chinesas no período pré-concepcional, encontrando 80% de mulheres com Hb abaixo de 12,0 g/dL e 18% com ferritina abaixo de 12 ng/mL. Apenas 20% das 297 mulheres com algum grau de anemia possuíam evidências de ferropenia, seja pela dosagem sérica da ferritina, seja pela mensuração do receptor solúvel da transferrina. Os autores não comentaram

hemoglobinopatias e encontraram prevalências em torno de 40% de anemia associada a hipovitaminoses (B6, B12 e folato).[69]

Ainda na Ásia, um estudo maláio realizado por van den Broek *et al* (1998) verificou o conteúdo de ferro medular em 93 mulheres anêmicas entre o segundo e o terceiro trimestres de gestação, concluindo que 38% possuíam estoques suficientes ou abundantes no aspirado de medula óssea, porém mais de 30% de uma subamostra de 85 dessas gestantes eram homozigotas para α-talassemia. Esse estudo, por se basear no padrão-ouro e coincidir com os outros de sua região, permite inferir que os achados asiáticos não podem ser aplicados à população-alvo aqui em questão, desde que demonstram altos índices de hemoglobinopatias e de anemia por hipovitaminoses.[42] No entanto, podem concordar no ponto em que se afirma que, possivelmente, a carência de ferro não se impõe de forma quase exclusiva na etiologia das anemias no mundo.

Em contrapartida, Friis *et al*, no Zimbabwe (África) descreveram, dentre 1.113 gestantes HIV negativas, 22% de Hb abaixo de 11,0 g/dL e 63% de ferritina sérica abaixo de 12,0 ng/mL, indicando percentagem de ferropenia bem acima daquela aqui encontrada e equivalente a 2,8 vezes à de anemia, compatível com o fator de estimação da OMS, talvez por ter excluído a endemia representativa de sua região (infecção pelo HIV).[8,70]

Na Europa, Volpi *et al* (1991), analisando 114 italianas nos três trimestres da gravidez, detectou 24% de ferropenia (ferritina sérica < 8,0 ng/mL – EIA) e, dentre 23 anêmicas (20%), 35% de anemia ferropênica.[71] Em Londres, Bareford *et al* (1995) verificaram que, de 643 gestantes entre o primeiro e segundo trimestres, 12% tinham Hb < 12,0 g/dL e que, de uma subamostra de 318 casos, 35,5% tinham ferritina sérica abaixo de 10,0 ng/mL (IRMA).[53] Puolakka *et al* (1980), num estudo realizado na Finlândia, também avaliaram o conteúdo medular de ferro e descreveram, em 44

gestantes anêmicas (Hb ≤ 11 g/dL) de terceiro trimestre, que 43% não tinham anemia ferropriva e sim anemia associada à infecção urinária (18%) e a doenças crônicas (7%) ou sem etiologia definida (18%).[72]

Na América do Norte são muitos os estudos realizados, mas com metodologias distintas e resultados conflitantes. Em New York (EUA), Thompson (1988) encontrou 57% de gestantes com ferritina sérica abaixo de 20,0 ng/mL (IRMA) dentre 137 anêmicas nos três trimestres de gravidez.[73] Scholl *et al* (1992) analisaram um universo amostral maior em New Jersey (EUA), quando, ao avaliar 779 gestantes, a maioria no segundo trimestre, de uma região urbana e pobre, verificaram 28% de anemia, utilizando o ponto de corte de 10,5 g/dL de Hb para o segundo trimestre, sendo que dessas apenas 12,5% tinham ferritina sérica abaixo de 12,0 ng/mL (RIA), o que equivaleu a 3,5% de anemia ferropriva no seu universo amostral.[50] Essa prevalência foi tão baixa quanto a encontrada pelo grande inquérito norte-americano NHANES II para mulheres de 20 a 44 anos.[59]

Também nos EUA (Pennsylvania), Alper *et al* (2000) entre 1997 e 1998 descreveram que, de 173 gestantes dos três trimestres de gestação, 22% tinham anemia (Hb < 11,0 g/dL) com 54% dessas tendo também ferritina abaixo de 12,0 ng/mL.[74] E Casanova *et al* (2005) entre 2002 e 2003, descreveram que de 141 afroamericanas anêmicas entre os três trimestres de gravidez, 67% foram consideradas não ferrodeficientes (ferritina ≥ 10,0 ng/mL).[75]

Em todos esses estudos vêem-se freqüências de anemia menores e parcelas atribuídas à deficiência de ferro similares ou superiores às do presente estudo, ou seja, a indefinição quanto à etiologia das anemias na gestação aqui aventada pode não estar restrita aos países em desenvolvimento. Percebem-se, portanto, indícios de que a carência de ferro, a despeito de ser a deficiência nutricional mais prevalente e difundida

do planeta, estaria longe de ser responsável pela grande maioria dos casos de anemia na gestação. E, por conseguinte, a prevalência de anemia não deveria ser utilizada como um *proxi* de anemia ferropriva nessa fase do ciclo vital, e talvez fora dela também. Isto impõe a necessidade iminente de estudos de base populacional a fim de definir a real prevalência e etiologia das anemias nas populações, e especificamente na gestação, tendo em vista as repercussões nos desfechos reprodutivos e a falta de eficácia das estratégias atuais.[32,33]

Essa recomendação adquire representatividade especial nos países em desenvolvimento, como o nosso, onde, mais que uma transição epidemiológica, ocorre uma "acumulação epidemiológica", somando-se às carências nutricionais e doenças infecto-contagiosas as crescentes doenças crônico-degenerativas.[27] Particularmente no Brasil, levando em consideração sua dimensão continental e a diversidade de cenários epidemiológicos de suas regiões, são necessárias definições, mais apropriadamente no âmbito regional que nacional.

Diante dos resultados da revisão da literatura aqui realizada e da baixa freqüência encontrada de ferritina sérica inferior a 12,0 ng/mL, se estabelece um problema conceitual para a análise dos resultados. Este problema, ademais, se aprofunda face aos resultados expostos adiante, demonstrando que os níveis de ferritina sérica foram mais elevados no grupo de gestantes anêmicas.

A dosagem de ferritina sérica é considerada o teste de referência para analisar os estoques de ferro corporal, mesmo na gravidez, em substituição ao padrão-ouro, que seria a biópsia de medula óssea.[1,3,4,9,21,72] Após o desenvolvimento de sua mensurasão na década de 70, os valores séricos de ferritina foram inicialmente confrontados com os estoques medulares de ferro por vários estudiosos, alguns dos quais incluíram amostras de gestantes. A este propósito, cabe referenciar que, nesses 30 anos, a literatura parece

não ter chegado a um consenso sobre a faixa normal, pelo menos no estrato populacional em questão, como se percebe nos estudos descritos abaixo.[10,11]

Na população geral, Lipschitz *et al* (1974) acharam que, em sujeitos saudáveis e com estoque medular de ferro normal, a concentração de ferritina sérica, através de ensaio imunorradiométrico (IRMA), foi normalmente distribuída quando em escala logarítimica, com média geométrica de 59,0 ng/mL e IC 95% entre 12,0 e 300,0 ng/mL. E em 37 pacientes com anemia ferropriva, a média foi de 4,0 ng/mL (IC 95%: 1,0-14,0 ng/mL); em 39 pacientes com anemia associada à inflamação, foi de 305,0 ng/mL (IC 95%: 10,0-1650,0 ng/mL) e em 37 casos com doença hepática crônica, foi de 509,0 ng/mL (IC 95%: 25,0-3239,0 ng/mL).[17] Jacobs *et al* (1975) pontuam que a faixa de variação normal da ferritina no soro é de 12,0 a 250,0 ng/mL, com distribuição assimétrica, e que sua concentração tem relação direta com os estoques de ferro corporal, como verificado por flebotomia quantitativa, por quantificação do montante de hemotransfusão em pacientes com siderose transfusional, por biópsia de tecido hepático e pelo aspirado de medula óssea.[16] Puolakka (1980) descreveu que, dentre 17 mulheres saudáveis, um grupo de nove não tinha ferro corável na medula óssea e tinha média de ferritina sérica de 26,0 ng/mL (10,0-50,0 ng/mL) e sete tinham depósitos suficientes com média de 114,0 ng/mL (> 50,0 ng/mL).[76]

Em gestantes, foram apenas encontrados dois trabalhos que recorreram ao aspirado de medula óssea, o estudo de Puolakka *et al* (1980) e o de van den Broek *et al* (1998). O primeiro, utilizando IRMA, encontrou que a média dos valores séricos de ferritina aumenta progressivamente de acordo com o montante de ferro corável na medula óssea, tanto no segundo quanto no terceiro trimestre de gestação. A média foi de 27,0 ng/mL (± 1DP: 15,0-56,0 ng/mL) no subgrupo de 25 gestantes com anemia ferropriva e a sensibilidade foi de 72%, ao admitir como valores diagnosticamente

baixos os casos inferiores a 35,0 ng/mL. Estes autores também compararam vários parâmetros hematológicos (Hb, ferritina, ferro sérico, capacidade total de ligação ao ferro, saturação da transferrina, transferrina e ferritina) com o *status* de ferro medular, encontrando que a concentração de ferritina foi a única que demonstrou correlação significante com o ferro medular ao segundo trimestre de gestação.[72,76]

O outro estudo, de van den Broek *et al* (1998), através de curvas ROC, estimou que o ponto de corte ideal para a ferritina sérica em 88 gestantes entre o segundo e terceiro trimestres seria de 30,0 ng/mL (EIA), cujas sensibilidade e especificidade foram de 90% e 85%, respectivamente. O ponto de corte de 12,0 ng/mL resultou em baixa sensibilidade (37,5%) com melhor especificidade (93,7%).[42]

É importante relembrar que antes de 1985 não havia padronização dos diversos métodos e reagentes utilizados na mensuração da ferritina sérica, até que a OMS adotou a IS 80/602. Conseqüentemente, os valores absolutos de ferritina sérica derivados de estudos conduzidos antes dessa data, como quase todos descritos acima, devem ser vistos com ponderação, pois podem não ser comparáveis entre si e com estudos atuais, tornando-se difícil admitir seus pontos de corte como verdadeiros para as novas técnicas agora padronizadas.[11]

O único estudo encontrado que avaliou gestantes após essa data foi o de van den Broek *et al* (1998), porém não comenta sobre a padronização de seu método de mensuração da ferritina e é baseado numa população bastante distinta, com quase metade de HIV-positivos e mais de 30% de α-talassêmicas.[42] Além disso, o ponto de corte por ele sugerido é muito além do que se recomenda atualmente pela OMS e do que se encontra nas distribuições de freqüência em diversas populações encontradas na literatura mais recente, como será descrito logo abaixo.[8,57,58,70,77,78]

A OMS define como limite inferior da ferritina sérica o valor de 15,0 ng/mL, tanto para homens como para mulheres, comentando que ocorre normalmente redução dos seus valores com o decorrer da gravidez; no entanto, não estabelece o(s) ponto(s) de corte para o ciclo grávido-puerperal. Define ainda, como depleção leve de ferro a faixa de 12,0 a 24,0 ng/mL.[8]

O limite de 12,0 ng/mL aqui aplicado foi baseado nos achados de Tam *et al* (1999), decorrentes de um grande número de observações (430 casos) em gestantes com e sem anemia, ao 3º trimestre, com paridade e situação socioeconômica semelhantes, que, ao se excluírem as talassêmicas, tornaram-se comparáveis à amostra aqui analisada. Além disso, utilizaram técnica laboratorial semelhante (EIA) e descreveram detalhadamente a distribuição da ferritina. Segundo os autores, a faixa de normalidade em seu laboratório foi calculada com base em 98 mulheres pré-menopáusicas saudáveis, sendo de 13,0-180,0 ng/mL, e em sua população amostral, a ferritina sérica se apresentou com assimetria positiva, com o percentil 5 em 11,0 ng/mL e o percentil 95 em 88,5 ng/mL.[58]

Considerar limites menores, como os derivados dos estudos de Edelstam *et al* (2001) e de van Bull *et al* (1995), poderia causar subestimação da ferropenia. O primeiro, na Suécia, ao mensurar a ferritina no soro (imunoquímica) de 154 gestantes de 3º trimestre, teoricamente repletas de ferro, encontrou mediana de 11,0 ng/mL e uma variação de 4,0-46,0 ng/mL (percentis 2,5-97,5).[77] O segundo descreve, em uma população holandesa de 66 gestantes nulíparas de 1º trimestre, uma mediana de 40,0 ng/mL com variação de 6,0 a 130,0 ng/mL, evoluindo no 3º trimestre para 13,0 ng/mL (3,0-95,0 ng/mL).[57]

Knight *et al* (1994) utilizaram RIA em 349 afroamericanas nulíparas, em uso de suplementos polivitamínicos, e encontraram média de ferritina de 28,2 ng/mL (± 2,2

ng/mL) no 2º trimestre; porém, como o estudo teve duração de 1985 a 1990, deixa dúvidas sobre a padronização.[78] Friis *et al* (2001) defendem o ponto de corte de 12,0 ng/mL, desde que só encontraram interferência nos valores de Hb a valores abaixo disso, e que, no seu grupo de 1.113 gestantes HIV negativas entre 22 e 35 semanas, a média geométrica dos valores séricos da ferritina (fluoroimunoensaio) foi de 11,6 g/mL com IC de 95% entre 11,2 a 12,1 ng/mL.[70]

Além disso, diante do limite de 15,0 ng/mL proposto pela OMS para não gestantes, e sabendo-se que, nas mulheres repletas de ferro, segundo vários pesquisadores, os valores elevam-se no primeiro trimestre e posteriromente, sofrem queda fisilógica de 30 a 50% no segundo trimestre, atingindo valores abaixo dos pré-gravídicos, é realmente aconselhável admitir um ponto de corte algo inferior a esse valor.[19,41,57,70,71,76,78,79]

Ressalta-se que o único desses estudos que avaliou de forma prospectiva a evolução dos valores de ferritina desde o período pré-concepcional até o pós-parto tardio, foi o de Kaufer *et al* (1990) no México, que analisou 30 gestantes saudáveis através de EIA. Demonstrou-se que, naquelas inicialmente ferropênicas, há uma queda leve e contínua até níveis muito próximos de zero, enquanto, naquelas com ferritina pré-concepcional de 20,0 ng/mL ou mais, todos os valores foram acima de 10,0 ng/mL no 1º trimestre, havendo um incremento em torno da 12ª semana, seguindo-se uma queda sempre com níveis acima de 15,0 ng/mL, e posterior recuperação parcial ao pós-parto tardio.[41]

Ao que parece, a prática científica se baseia quase que arbitrariamente, num ponto de corte de ferritina sérica entre 8,0 e 20,0 ng/mL, independentemente da fase da gestação. A maioria desses trabalhos não embasa em evidências o ponto de corte

escolhido, não descreve a padronização do método e, às vezes, deixa de citar até mesmo que método foi utilizado.

Em contrapartida, o estudo aqui apresentado adotou a ferritina sérica para o diagnóstico de ferropenia, tendo em vista a sua superioridade, mesmo na gravidez, em termos de sensibilidade e especificidade em relação aos outros indicadores isolados do *status* corporal de ferro e o caráter invasivo da biópsia de medula óssea, que seria o padrão-ouro.[10,11,42,72,80] Sendo assim, a ferritina na verdade é um exame de referência que substitui o padrão-ouro. Logo, a sensibilidade e a especificidade dos outros indicadores em relação à ferritina poderiam aqui ser chamadas de sensibilidade relativa (ou co-sensibilidade) e especificidade relativa (ou co-especificidade).[81] Foi utilizado o método de enzimaimunoensaio do fabricante Roche© que segue a padronização IS 80/602 e teve seus valores de referência determinados a partir de 162 sujeitos aparentemente saudáveis, com intervalo resultante de 2,2 a 178,0 ng/mL (percentis 2,5 a 97,5) para mulheres. Todavia, o fabricante deixa claro que deve ser investigada a aplicabilidade desses valores em cada população.[65]

Para se verificar o comportamento dos valores séricos da ferritina na amostra aqui estudada, determinaram-se a mediana (34,5 ng/mL), o percentil 5 (5,5 ng/mL) e o percentil 95 (138,3 ng/mL), intervalo bastante próximo ao constante no *kit* utilizado e observou-se que o gráfico de distribuição dos valores de ferritina sérica para a população aqui em questão foi congruente com os achados de Tam *et al* (1999), Friis *et al* (2001) e Kaufer *et al* (1990), no que se refere a sua assimetria positiva. E, como as gestantes aqui estudadas encontravam-se no segundo trimestre, o limite mínimo de 12,0 ng/mL foi também coerente com os achados desses três estudos.[41,58,65,70]

Os resultados obtidos e sua análise evidenciam os grandes questionamentos que ainda existem na utilização dos critérios de diagnóstico das anemias em gestantes. Em

relação aos valores de hemoglobina, sabe-se que também variam com o decorrer da gravidez e que também não existe consenso sobre os pontos de corte a serem empregados nas diversas fases do ciclo grávido-puerperal.[38,39] A OMS, apesar de sugerir valores mínimos de 10,8 g/dL, 10,4 g/dL e 10,3 g/dL, para os respectivos meses do segundo trimestre, adota o valor de 11,0 g/dL para todo o transcurso da gravidez.[8] Essa recomendação não é consentânea com a ocorrência da hemodiluição e conseqüente "anemia fisiológica" dos meados da gravidez.[38,39] No entanto, poucos estudos se ocupam em tentar estabelecer novos critérios.

Recordando que quase a metade das pacientes estudadas foi classificada, de acordo com os critérios correntes, como anêmicas sem ferropenia, podem-se aventar a presença de outras causas de anemia e/ou o efeito da hemodiluição, erradamente classificado como anemia ("anemia fisiológica" ou hidranemia), para justificar esse resultado. A última hipótese nos parece mais provável, visto que são gestantes de baixo risco e sem condições nosológicas evidentes que pudessem elevar a ferritina para níveis normais em pacientes na verdade carentes de ferro.[16,76]

Situações que poderiam influenciar os valores de ferritina e/ou dos parâmetros eritrocitários, como uso de hematínicos, doenças crônicas, gestações múltiplas, pré-eclampsia e outras complicações obstétricas, foram afastadas, desde que foram critérios de exclusão.[38,39] A questão da altitude e da sazonalidade foram desconsideradas, desde que a cidade se localiza ao nível do mar e com estações do ano não muito distintas. Da mesma forma, não se consideraram aqui as diferenças raciais diante da visível miscigenação étnica. Etilismo foi inexistente na amostra e as ocorrências do tabagismo e das parasitoses intestinais espoliadoras de ferro foram irrelevantes. Em relação às infecções, os dados limitados permitiram apenas verificar a similaridade dos níveis de ferritina entre gestantes com e sem sífilis, infecção urinária, teste anti-HIV e

leucocitose. E vale ressaltar que não se está em zona endêmica de malária, causa muito comum de anemia não ferropênica em outras regiões do país.

Um outro ponto chave da discussão é a questão do comportamento dos índices eritrocitários na gestação. Adota-se na prática um procedimento estatístico praticamente universal em relação aos valores biométricos que definem a normalidade de uma dada variável – a distribuição gaussiana. Convenciona-se que uma população considerada sadia apresenta, a partir de um determinado valor paramétrico, um ponto médio de ocorrência, em torno do qual se dispersam 95% dos resultados, um campo de variações simétricas que corresponde a curva probabilística de mais ou menos dois DP.[66] No caso específico das anemias, considerando as variações biológicas próprias para cada gênero, grupo etário e condição fisiológica, existiriam 2,5% das pessoas abaixo do limite inferior da normalidade, seja em relação ao nível de hemoglobina, aos valores do hematócrito e à contagem dos glóbulos vermelhos do sangue. Os mesmos critérios se aplicam para os valores derivados (normocitose, macrocitose e microcitose) ou em relação ao grau de hemoglobinação (normocromia, hipercromia e hipocromia). Conjugando as duas chaves de classificação, origina-se uma matriz binária de resultados que proporciona, finalmente, nove alternativas possíveis.

Logo, na tentativa de reproduzir distribuições das variáveis de interesse no conjunto amostral, construíram-se os gráficos de distribuição dos valores dos parâmetros hematológicos, sem excluir as paciente com valores anormais de ferritina, observando-se que nem todos os valores eritrocitários apresentaram distribuição normal esperarada.[13,15,58] Ocorreu que os parâmetros de massa eritróide (HTC, Hb e hematimetria) apresentaram distribuição normal, enquanto os índices morfológicos (VCM, HCM e CHCM) não acompanharam uma curva normal, como se comprovou pelo teste de normalidade. Poderia-se explicar o fenômeno pelo surgimento de hemácias

de diferentes tamanhos e graus de hemoglobinização, decorrentes de hemácias jovens liberadas pela demanda eritropoética aumentada na gravidez, resultando num distanciamento da normalidade.[75] Junte-se a isso o grande tamanho da amostra, fazendo com que pequenos desvios da normalidade sejam estatisticamente significantes.

Os estudos que descrevem os valores dos índices eritrocitários no segundo trimestre de gestação, não se diferenciam muito entre si, e em geral são próximos aos do presente estudo, como se observa no Quadro 3.

Quadro 3. Estudos que descrevem valores eritrocitários no segundo trimestre da gravidez. MEDLINE, MDconsult, SCIELO, LILACS e Cochrane (1980 – 2006).

Autores (ano) Procedência	**Estatís-tica**	**Hemácias ($\cdot 10^{12}$ cél/L)**	**HTC (%)**	**Hb (g/dL)**	**VCM (fL)**	**HCM (pg)**	**CHCM (g/dL)**
Puolakka (1980) Finlândia[76]	$\overline{X}$ [1] (±2DP[2])				90 (82-98)		32,7 (29,9-35,5)
Volpi *et al* (1991) Itália[71]	$\overline{X}$	4,06		11,5	89,6	28,6	31,9
Knight *et al* (1994) Afroamericanas[78]	$\overline{X}$ (DP)	3,7 (0,1)	34,3 (0,5)	11,6 (0,1)	89,6 (0,7)	30,6 (0,3)	33,8 (0,3)
Petraglia *et al* (1994) Brasil[36]	$\overline{X}$ (LI-LS)[3]	3,75 (3,29-4,22)	34,8 (32-37,5)	11,0 (10,0-12,0)			
Van Buul *et al* (1995) Holanda[57]	$\overline{X}$ (p5-p95)[4]	3,8 (3,3-4,4)	35 (30-42)		89 (82-97)		
Friis *et al* (2001) África[70]	$\overline{X}$ (IC)[5]			11,8 (11,7-11,9)			
Casanova *et al* (2005) Afroamericanas[75]	$\overline{X}$ (±DP)				83,9 (1,0)	28,4 (0,4)	33,8 (1,0)

[1]média; [2] desvio padrão; [3]limite inferior-limite superior; [4]percentil 5 - percentil 95; [5] intervalo de confiança 95%.

O único estudo encontrado que avaliou a correlação entre Hb e HTC foi o de Milman *et al* (2000) que demonstrou uma significante correlação durante toda a gestação, tanto em pacientes tratadas com ferro, como em não tratadas. A função resultante foi a seguinte: HTC = 0,046 + 2,62 · Hb, sendo semelhante à aqui

encontrada.[37] O atual estudo refirma que a correlação já conhecida entre Hb e HTC ocorre também na gravidez, ao encontrar uma função linear, onde a partir de um valor mínimo convencional de 1,35 de HTC, a cada unidade de acréscimo na Hb elevam-se três unidades no valor de HTC. Este efeito de colinearidade, poderia-se aplicar à contagem de hemácias, desde que deriva o HTC e, por extenção aos índices eritrocitários, desde que derivados da contagem de hemácias, podendo influenciar na direção de alguns resultados encontrados e devendo ser verificada posteriormente.

Tendo em vista o objetivo comparativo do estudo, verificou-se a homogeneidade entre os grupos das três dicotomias propostas, não se demonstrando diferenças significantes em relação às variáveis biológicas, sociais e obstétricas que poderiam influenciar os valores de hemoglobina e/ou ferritina, assim como a probabilidade de desenvolver carência de ferro e anemia ferropriva. Isso se deveu, provavelmente ao processo de amostragem aleatória de conveniência, que é de boa escolha para pesquisas clínicas e, aparentemente, representou adequadamente a população-alvo.[82] Era de se esperar que pelo menos o estado nutricional pudesse representar características distintas entre os grupos de comparação. Contudo, mesmo nas disposições onde o contraste hematológico parece mais evidente, não foram assinaladas diferenças estatisticamente significantes. É provável que as diferenças clinicamente irrelevantes, porém estatisticamente importantes, na idade gestacional das anêmicas e das ferropênicas em comparação a seus complementares tenham decorrido do grande tamanho amostral.

Numa tradução mais aprofundada desse ponto, os testes de associação entre as dicotomias hematológicas não evidenciaram a esperada concordância com as características biológicas e sociais, demonstrando o caráter difuso, não sistemático, de distribuição das anemias. Sem dúvida, o caráter trans-social e pangeográfico, representa o traço mais distintivo do quadro epidemiológico das anemias carenciais, uma endemia

de caráter cosmopolita, que se distribui em todos os continentes, blocos geoeconômicos e grupos sociais.[8,20,31] Por sua vez, a ausência de associação também com as características obstétricas, salienta mais uma vez que os critérios diagnósticos podem estar sendo equivocadamente utilizados nos estudos e na prática médica.

Todos os parâmetros eritrocitários se modificam no ciclo grávido-puerperal, segundo vários autores.[36,37,41,57,71,76,78,80] Os valores de Hb se reduzem em torno de 12%, entre o 2º e 3º trimestres, com nadir no início do 3º trimestre, chegando a valores abaixo dos puerperais tardios e, muitas vezes, abaixo dos valores de referência, aumentando gradualmente a partir de então até o parto. A mesma trajetória é seguida pelo hematócrito e hematimetria, em proporções semelhantes. O VCM aumenta paulatinamente do 1º ao 3º trimestre, apresentando-se de 4,0 a 5,0 fL acima dos valores pós-parto; enquanto que o HCM e o CHCM descrevem uma leve queda gradual ou não caem.

Milman *et al* (2000) detalharam cada semana da gestação, sugerindo que o ponto mínimo da Hb para o 1º trimestre seja de 11,0 g/dL e de 10,5 g/dL para os 2º e 3º trimestres; e os do HTC sejam, respectivamente 33%, 31% e 34%.[37] Kaufer *et al* (1990), no México, foram os únicos autores encontrados que acompanharam as gestantes desde o período pré-concepcional, afirmando que, nos casos com ferritina sérica abaixo de 20,0 ng/dL, a Hb sofreu uma ascensão inicial de 1,0 g/dL até a 9ª semana, só então seguindo-se a queda; enquanto que, naquelas repletas de ferro, houve uma queda leve e contínua.[41] E Poulakka (1980) encontrou que o nadir da Hb foi em torno de 22 semanas naquelas sem carência de ferro medular, enquanto que nas ferrodeficientes foi em trorno das 28 semanas de gestação.[76]

Geralmente as alterações laboratoriais descritas se fazem dentro do intervalo da normalidade. Porém, é provável que esses efeitos invalidem as faixas de referência

desses índices, seguidas na prática clínica corrente, em geral definidas tendo como base a população geral ou mulheres não grávidas. Os achados deste estudo sedimentaram essa idéia, quando, ao comparar os parâmetros eritrocitários, entre os grupos das três dicotomias propostas, não encontrou diferenças relevantes, e, ao calcular os indicadores de utilidade diagnóstica para cada um deles, encontrou valores de baixo poder discriminatório.

Quando se dicotomizaram as mulheres com base na Hb (< 11,0 g/dL), formaram-se dois grupos praticamente iguais, no que concerne aos parâmetros eritrocitários morfológicos (VCM, HCM, CHCM). As diferenças significantes estatisticamente, encontradas para o VCM e o HCM, são clinicamente irrelevantes, desde que os valores foram muito próximos e se mantiveram dentro das faixas de normalidade atualmente aceitas. O HTC e a hematimetria foram, logicamente, diferentes, desde que o primeiro agrupamento foi baseado na Hb, que se correlaciona estreitamente com esses dois parâmetros de massa eritrocitária.[37]

Os valores encontrados nos dois grupos aparentemente representam os valores de uma amostra aleatória do conjunto amostral como um todo, desde que as médias dos dois grupos foram, além de próximas entre si, muito semelhantes às do grupo de não anêmicas/não ferropênicas da terceira dicotomização. Portanto, repartir a população de acordo com o ponto de corte de Hb de 11,0 g/dL não caracterizou anormalidade, pelos critérios adotados, no que se refere à morfologia das hemácias. Concordando, Milman *et al* (2000) relataram não terem encontrado correlação entre Hb e VCM no decorrer da gestação.[37]

Ainda mais intrigante foi a diferença clínica e estatisticamente significativa encontrada entre as medianas da ferritina sérica, surpreendentemente, maior nas anêmicas quando comparadas com não anêmicas, porém, também sempre acima dos

limites mínimos sugeridos para discriminar-se ferropenia. Esse resultado, em especial, poderia gerar uma série de questionamentos sobre a real correlação dos valores de Hb e de ferritina na gravidez, questões essas que demandam respostas bem fundamentadas cientificamente, que, por sua vez, poderiam desdobrar-se em dúvidas sobre conceitos aparentemente consolidados nos campos da fisiologia, da patologia e da hematologia. Ou seja, o fato de ser anêmica na amostra em estudo apontou para uma menor possibilidade de ferropenia, levando a conjecturas ainda muito inscipientes e infundadas, tais como a influência da hemodiluição no metabolismo do ferro e o comportamento da dinâmica do ferro estocado e funcional durante a gravidez.

Ao utilizar apenas a ferritina sérica (< 12,0 ng/mL) na classificação das pacientes, ocorreu que Hb, HTC e hematimetria foram praticamente iguais, esta última, paradoxalmente, menor nas não ferropênicas. Esse achado é mais um indício de que os indicadores quantitativos dos glóbulos vermelhos, possivelmente, não se correlacionam com a concentração sérica de ferritina da maneira esperada. Nessa comparação, os índices morfológicos foram significativamente diferentes, porém ainda com diferenças modestas e mantendo-se sempre dentro dos pontos de corte preconizados. Concordando com os últimos resultados, Puolakka (1980) não encontrou correlação entre o conteúdo de ferro medular e Hb, VCM ou CHCM.[76] No trabalho de Kaufer *et al* (1990), não houve diferenças de valores de Hb, HTC e CHCM entre dois grupos divididos por um ponto de corte de 20,0 ng/mL de ferritina sérica.[41] E, por sua vez, Tam *et al* (1998) não encontraram correlação entre os valores de CHCM e ferritina.[58] Diferentemente, na população estudada por Friis *et al* (2001), houve correlação entre níveis decrescentes de Hb e de ferritina, quando esta abaixo de 12,0 ng/mL.[70]

Nem mesmo quando se utilizaram os dois exames para classificar as pacientes, conseguiu-se identificar dois grupos realmente distintos no que se refere à morfologia

das hemácias, ressaltando-se que essa dicotomia artificialmente criada corresponde a apenas 46% do total da amostra. O HTC e a hematimetria, como esperado, caminharam juntos com a Hb, que foi utilizada na própria classificação, porém os índices morfológicos, apesar de revelarem diferenças significativas do ponto de vista estatístico, mais uma vez, se mantiveram dentro da faixa normal. O VCM e o HCM aqui apresentaram diferenças numéricas mais amplas, enquanto que as médias do CHCM foram praticamente iguais. Casanova *et al* (2005) descrevem que as anêmicas (Hb < 11,0 g/dL) com ferritina sérica abaixo de 10,0 ng/mL apresentaram parâmetros eritrocitários significantemente menores que as anêmicas sem ferropenia, sendo, que nesse caso, com relevância clínica, pois as médias de VCM e de HCM atingiram valores abaixo dos pontos de corte.[75] Em contrapartida, Alper *et al* (2000) não encontraram utilidade da mensuração de hematimetria, VCM, HCM e CHCM na predição de deficiência de ferro baseada na ferritina sérica, tanto na totalidade de seu universo amostral, como nas gestantes anêmicas, e nestas, utilizando ou não o ponto de corte de 10,5 g/dL para a Hb no 2º trimestre.[74]

Os resultados concernentes às comparações realizadas dos valores dos eritrócitos nas três formas de agrupamentos poderiam decorrer da falta de poder discriminatório dos pontos de corte preconizados para Hb e ferritina sérica. Isso, da mesma forma que a ausência de pontos de corte definidos para os índices eritrocitários no período gestatório, se reflete claramente na utilidade das classificações morfológicas clássicas, como se percebe ao compará-las no contexto das três dicotomias.

Demonstra-se, como observação mais importante, que, entre anêmicas e não anêmicas, a distribuição dos vários tipos de classificação morfológica não diferem, ao passo que entre ferropênicas e não ferropênicas e entre anêmicas/ferropênicas e não anêmicas/não ferropênicas, as únicas que tiveram ocorrência diferenciada foram os

extremos de normalidade (normocitose/normocromia) – maior no grupo das sem ferropenia e no grupo das sem anemia ferropriva – e de anormalidade (microcitose/hipocromia) – maior nos grupos das ferropênicas e das com anemia ferropriva. Ainda assim, as diferenças encontradas não são de ordem a justificar alguma utilidade prática na diferenciação de diagnósticos hematológicos aplicados à clínica.

A condição mais comum (normocromia/normocitose) ocorreu na maioria (em torno de 80%) tanto de gestantes anêmicas, como de não anêmicas, com uma diferença de pouco mais de 6%, sem significação estatística e, obviamente, sem consistência em termos de juízo clínico, desde que seria, por definição, a condição mais esperada para situações de normalidade. Por seu turno, a combinação de hipocromia e microcitose, que deveria configurar uma classificação freqüente para as anemias por deficiência de ferro, só reuniu seis casos em toda a amostra e com percentagens que podem ocorrer numa população normal, desde que fica compreendida na probabilidade da subtração de dois DP e, mais seguramente ainda, no critério do 5º percentil. Adicionalmente, as cifras foram muito próximas às encontradas nos grupos de não ferropênicas e de não anêmicas/não ferropênicas. A mesma semelhança ocorreu com as outras classificações menos freqüentes.

O fato de não ter havido macrocitose (VCM > 100,0 fL) é mais uma questão a ser investigada, visto o conhecido aumento do VCM durante a gestação e o senso de que, ao menos em minoria, a carência vitamínica (folato e B12) seria responsável por uma parcela das anemias na gestação.[37,38,39] Sabe-se que carências dessas vitaminas e deficiência de ferro podem incidir conjuntamente sobre a eritropoese, de maneira que tendem a provocar anemia com hemácias de tamanho normal, possível explicação para o achado.[3] Arruda (1997), em seu estudo local, relatou que 96% das anemias encontradas eram normocíticas e apenas 1% vinha associada à macrocitose,

encontrando, como aqui, baixas freqüências de microcitose (2,7%) e de hipocromia (13%).[43]

Essas constatações, do mesmo modo que para os índices eritrocitários, aparentemente, significam que aplicar um ponto de corte de 11,0 g/dL para Hb nessa população amostral, mantém a mesma distribuição das classificações dos grupamentos amostrais considerados aqui normais (Hb e/ou ferritina sérica normais) e, conseqüentemente, da amostra como um todo, ou seja, não define populações com morfologia de hemácias diferentes.

Observando-se os três contextos comparativos num só momento, destacam-se pontos importantes, que seguem também o mesmo padrão do ocorrido com os índices eritrocitários. As percentagens das classificações mantiveram-se quase iguais à medida que se percorrem ordenadamente os dois grupos da primeira dicotomia, o grupo de não ferropênicas e, por fim, o grupo de não anêmicas/não ferropênicas. Enquanto que normocitose/normocromia apresentou um decréscimo paulatino através de uma leitura seqüencial dos grupos considerados anormais, ou seja, com o aumento da especificidade do critério diagnóstico de anormalidade (anêmicas → ferropênicas → anêmicas ferropênicas). Finalmente, foi no grupamento da anemia ferropriva que a morfologia normal (normocitose/normocromia) ocorreu com menor freqüência (58,8%), porém ainda maior que o esperado, e que as maiores percentagens de hipocromia e/ou microcitose surgiram, ainda bastante reduzidas, acompanhando-se de valores de *p* agora todos significativos, concernentes à comparação com o grupo normal.

Comparações com a literatura foram impossibilitadas pela falta de dados. Por meio do levantamento bibliográfico realizado nas diversas bases de dados citadas, não se identificou nenhum estudo, pelo menos dos últimos 11 anos, que tratasse da utilização e utilidade das classificações morfológicas das hemácias na gravidez. O que

se pode discutir é que, em escala internacional, ainda é aceito que a maioria das anemias no mundo resulta da escassez quantitativa ou qualitativa do ferro dietético encontrado na alimentação habitual da população e que este aspecto seria particularmente agravado nas mulheres em período reprodutivo, decorrendo de sangramentos menstruais periódicos, das demandas materno-fetais da gestação e da drenagem láctea do ferro pela amamentação.[8] Nesta conjectura, o padrão dominante das anemias seria do tipo microcítico hipocrômico, envolvendo, em sua patogenia processos hipoproliferativos e eritropoese ineficaz. No caso, portanto, a lógica dedutiva aplicada à compreensão funcional do problema conduziria a uma primeira expectativa: a prevalência do tipo microcítico e hipocrômico de anemia. Um possível fator de confusão poderia ser a deficiência de folato, distorcendo o modelo esperado para a tendência normocítica e normocrômica.[1,9]

Para uma avaliação mais aprofundada sobre a utilidade diagnóstica dos índices e das classificações, partiu-se para o cálculo de sensibilidade, especificidade, valores preditivos e áreas sob as curvas ROC (ASC), tanto para a detecção de ferropenia, como de anemia ferropriva. Destaca-se que a análise estatística para a classe de normocitose/normocromia foi realizada para o diagnóstico de normalidade (não anemia e não anemia ferropriva).

Antes, existe um problema preliminar de difícil solução: por definição, o padrão-ouro deve ser o método que resulte idealmente num diagnóstico indiscutível ou, pelo menos, na maior probabilidade de certeza. Assim, como os pontos de separação provavelmente não estabelecem o que é e o que não é anemia e como a ferritina apresenta resultados conflitivos, o discernimento das duas condições para definir o grupo de referência torna-se duvidoso. E esta insegurança logicamente se estende a todos os resultados derivados. Não só as variáveis independentes, mas também as

dependentes são contínuas, e seus pontos de corte, tendo em vista a proposta do estudo, já deveriam estar pré-definidos pela literatura. No entanto, o que se ressalta, é a baixa consistência dos indicadores clássicos e subtipos classificatórios de anemia aqui testados.

Para a detecção de ferropenia, a hematimetria apresentou sensibilidade de 50% e o HTC de 78,6%, enquanto que a Hb de apenas 60,7%. Esta última, muito baixa para um exame tão recomendado, difundido e aceito globalmente para nortear estimativas e intervenções epidemiológicas, como também condutas clínicas, a exemplo do uso de hematínicos na gravidez. Para detectar anemia ferropriva, a própria dosagem de Hb foi utilizada, em conjunto com a de ferritina, como teste de referência, portanto era de se esperar que ocorresse uma importante ascensão das sensibilidades, já que dentre o grupo de pacientes com anemia ferropriva, por definição, 100% terão Hb abaixo de 11,0 g/dL, elevando consigo a percentagem de indivíduos com hematimetria abaixo de $3{,}8 \cdot 10^{12}$ cel/L para 70,6% e com HTC abaixo de 31,5% para 100%.

Essa última cifra é decorrente da correlação esperada e demonstrada na amostra entre Hb e HTC. Portanto, segregando valores de Hb abaixo de 11,0 g/dL, teoricamente teriamos um grupo com valores de HTC abaixo de 33%. Na prática absolutamente todos os valores foram abaixo de 31,5%, ponto de corte preconizado para diagnóstico de anemia na população de gestantes. Existe uma incoerência em se considerar pontos de corte para essas variáveis que não obedeçam a essa regra, ou seja, no momento em que se estabelece o valor de 11,0 g/dL para Hb, significaria de 33% para HTC, e vice-versa, raciocinando-se da mesma forma para os pontos de corte de 31,5% para HTC e de 10,5 g/dL para Hb. Desse modo, as sensibilidades e especificidades de ambos seriam muito próximas, diferentemente das distinções aqui encontradas.

Numa perspectiva mais geral, os indicadores quantitativos da massa eritróide (hematimetria, Hb e HTC) apresentaram sensibilidades bem acima das especificidades, tanto para o diagnóstico de ferropenia, como de anemia ferropriva. As especificidades foram sempre abaixo de 50%, quase que inaceitáveis, não fosse o papel de triagem designado a esses exames. Porém, era de se esperar que, em especial Hb e HTC apresentassem altas sensibilidades, muito acima do que foi aqui encontrado, por serem utilizados como *screening*, justamente nas populações menos abastadas, teoricamente com altos índices de anemia ferropriva.[8]

Num panorama dos índices eritrocitários morfológicos e das classificações deles derivadas, ocorreu o inverso, foram mais específicos que sensíveis, como era de se esperar, desde que na história natural da deficiência de ferro a alteração na forma das hemácias é um fenômeno mais tardio que a redução de seu conteúdo de hemoglobina e de seu número.[9] As sensibilidades foram realmente inaceitáveis para que sejam utilizados como exames de escolha para esses diagnósticos, ou seja, dentre as gestantes com qualquer uma das condições, ferropenia ou anemia ferropriva, sempre a grande maioria apresentou valores dentro da normalidade convencionada. Enquanto que as especificidades foram muito elevadas, situando-se sempre acima de 80%, ou seja, também a grande maioria das gestantes sem as condições anormais apresentou valores dentro da normalidade.

Em mais detalhes, dentre mulheres sem ferropenia e também dentre aquelas sem anemia ferropriva, VCM baixo e microcitose/normocromia não ocorreram em torno de 97% dos grupos; CHCM baixo e normocitose/hipocromia não foram detectados entre 86 e 87% e HCM baixo não ocorreu em 94,7%. Hemácias concomitantemente microcíticas e hipocrômicas foram quase ausentes nas gestantes normais, mas em contrapartida também foram raras naquelas com ferropenia ou anemia ferropriva.

A sensibilidade muito baixa das formas microcíticas/normocrônicas e, sobretudo, microcíticas/hipocrônicas (teoricamente mais relacionadas com a deficiência de ferro) em relação à ferropenia, representa mais uma demonstração empírica da falta de correspondência entre os valores hematológicos. O que se sobressai, nestas condições, é a elevada especificidade das duas combinações quando checadas com a condição de ferropenia. No entanto, mais do que excluir diagnósticos, o juízo inicial deve ser construído no sentido de reunir elementos para sua confirmação; portanto, elevadas sensibilidades e elevados valores preditivos positivos são desejáveis.

A manifestação de normocitose/normocromia teve sensibilidade de 83% para detectar tanto mulheres sem ferropenia, como sem anemia ferropriva, porém, também esteve presente na grande maioria das que não foram normais, ou seja, especificidades de apenas 29% para ferritina igual ou maior que 12,0 ng/mL e de 41% para Hb igual ou maior que 11,0 g/dL com ferritina igual ou maior que 12,0 ng/mL.

Para se analisar os resultados concernentes aos valores preditivos, deve-se saber que o valor preditivo positivo é diretamente proporcional à prevalência da doença e à especificidade do teste em questão, enquanto que o valor preditivo negativo tem relação inversa com a prevalência e direta com a sensibilidade.[66] Os VPPs da ocorrência de parâmetros ou classificações anormais se mantiveram sempre abaixo de 50%, estando de acordo com a reduzida freqüência (probabilidade pré-teste) de ferropenia ou de anemia ferropriva no universo amostral. Exceção a este padrão foram os VPPs de microcitose/hipocromia para ferropenia e anemia ferropriva, ambos de 67%, desde que as especificidades relativas a esta classificação em particular atingiram cifras de quase 100%, distanciando os seus VPPs daqueles das outras classificações e dos parâmetros morfológicos.

Os VPNs foram sempre altos, resultado congruente com as baixas freqüências de ferropenia e de anemia ferropriva encontradas. De uma forma geral o VPN para os valores eritrocitários, tanto quantitativos como morfológicos, e para as classificações anormais giraram em torno de 80% quando para o diagnóstico de ferropenia e em torno de 90% quando para o diagnóstico de anemia ferropriva.

As fontes literárias que tratam da utilidade diagnóstica dos índices eritrocitários na gestação são bastante escassas e em sua maioria incompletas, e são inexistentes no que concerne às classificações hematimétricas. Puolakka *et al* (1980) comentaram algo sobre sensibilidade em confrontação com o aspirado de medula óssea, referindo uma sensibilidade de 12% do CHCM abaixo de 31,0 g/dL para a detecção de anemia ferropriva dentre anêmicas, bem abaixo da aqui apresentada.[72] Van den Broek *et al* (1998), também entre anêmicas e comparando com conteúdo de ferro medular, investigaram a utilidade diagnóstica de diferentes pontos de corte do VCM para anemia ferropriva. Encontraram uma péssima interação entre sensibilidade e especificidade, com melhores valores ao ponto de corte de 85,0 fL, 58% e 60%, respectivamente. Para o mesmo ponto de corte aqui utilizado essas respectivas percentagens foram mais divergentes, 42% e 66%.[42]

Thompson (1988), utilizando como critério a ferritina sérica abaixo de 20,0 ng/mL, encontrou sensibilidade e especificidade em torno de 50% para Hb menor que 12,0 g/dL, e, respectivamente, de 7% e 97% para VCM abaixo de 80,0 fL; não muito distantes das resultantes desse trabalho.[73] No trabalho de Volpi *et al* (1991) foram encontradas sensibilidades e especificidades para VCM (< 70,0 fL) de 0% e 94% e para Hb (< 11,0 g/dL) de 30% e 83%, mas nesse caso para detectar ferritina abaixo de 8,0 ng/mL.[71] Tam *et al* (1998) relataram sensibilidades decrescentes de 64%, 36% e 16%

dos diferentes pontos de corte de Hb (≤ 11,0 g/dL; ≤ 10,5 g/dL; < 10,0 g/dL) para a detecção de ferropenia (ferritina sérica < 12,0 ng/mL).[58]

Casanova *et al* (2005), num estudo recente e bastante inovador, realizaram uma análise estratificada, que resultou como variáveis independentes a Hb e o RDW para predição de anemia ferropriva (Hb < 11,0 g/dL e ferritina < 10,0 ng/mL) dentre anêmicas. As sensibilidades de ambos foram pouco acima de 40%, enquanto que as especificidades pouco mais de 85%. A Hb e o RDW foram, então, introduzidos, juntamente com outras variáveis biológicas e obstétricas, num modelo final de regressão logística multivariada. Este rendeu uma sensibilidade de 46,8% e uma especificidade de 95,7%, porém não factível na prática clínica. Portanto, os autores desenvolveram um sistema de *score*, onde um ponto é designado para uma de três situações: Hb ≤ 9,7 g/dL, idade gestacional ≤ 20 semanas e RDW ≥ 15%, e um ponto adicional se as duas últimas condições estiverem juntas. Dois ou mais pontos significam especificidade de 88%, porém sem acréscimo na sensibilidade. Vê-se que, mesmo após todo esse tratamento estatístico, os autores não alcançaram grandes poderes discriminatórios para esses índices.[75] O RDW não foi incluído no estudo atual devido por não integrar o banco de dados em análise.

Exceto para VCM e CHCM, as ASC para os índices e classificações anormais foram muito próximas de 0,5 e de 0,6, no contexto diagnóstico de ferropenia e de anemia ferropriva, respectivamente. Ou seja, as curvas na verdade tomaram a forma de linhas quase retas, no gráfico de relação entre sensibilidade e o complementar da especificidade (falsos positivos). Isso quer dizer que à medida que se aumenta a sensibilidade reduz-se a especificidade e vise-versa, quase que na mesma proporção, não sendo possível a escolha de pontos de corte ótimos, que tenham utilidade muito superior, o que indica a falta de utilidade, não só dos pontos de corte corriqueiros dos

diversos índices e classificações, mas inerentes às variáveis na população amostral e provavelmente na população-alvo.

Apenas dois trabalhos detectados analizaram os dados através de curvas ROC. O modelo de regressão logística final de Casanova *et al* (2005) apresentou ASC de 0,88, indicando um bom poder discriminatório, porém o modelo, como comentado pelos próprios autores é impraticável na rotina clínica. Nesse estudo as ASC para todos os parâmetros eritrocitários foram de 0,7, exceto para HTC (0,6), sendo superiores àquelas do atual estudo. Deve-se lembrar que esses autores avaliaram apenas anêmicas, o que pode ter melhorado o poder discriminatório desses testes.[75] Os resultados de Tam *et al* (1999), que estudaram anêmicas e não anêmicas, foram ainda melhores para Hb (ASC 0,78), HTC (ASC 0,72), VCM (ASC 0,76) e HCM (ASC 0,72).[58]

É indispensável que se tenham valores laboratoriais de referência próprios para a gravidez, de preferência loco-regionais. Diante da pobreza de dados, o estudo presente representou as curvas ROC de Hb, do VCM e da CHCM, porque, apesar de ainda baixo poder discriminatório para ferropenia e anemia ferropriva, dentre os parâmetros referentes à massa eritrocitária, a Hb apresentou área sob a curva discretamente melhor e, da mesma forma VCM e CHM, dentre os índices morfológicos. Na análise estatística detalhada dessa curva, viu-se que o ponto de corte que inclui o valor 11,0 g/dL aumentaria a sensibilidade de 60,7% para 71,4%, mantendo a especificidade próxima de 40%. Utilizar na população em questão um ponto de corte menor implicaria em invalidar o seu caráter de triagem, em busca de uma maior especificidade.

As duas curvas do VCM, para o diagnóstico de ferropenia e de anemia ferropriva, descreveram trajetos discretamente convexos e, na procura de valores de ponto de corte mais úteis para a detecção de ferropenia, achou-se que se atinge uma sensibilidade de 57%, associada à especificidade de 70%, admitindo-se como anormais

valores abaixo de 87,0 fL. Esse mesmo ponto de corte resulta em valores de sensibilidade e especificidade muito próximos de 70% para detecção de anemia ferropriva, o que aparentemente é o ponto de maior poder discriminatório da curva, ou seja, o ponto mais à esquerda e acima desta. Querendo-se uma especificidade maior (75%), com sensibilidade de 60%, pode-se optar por um ponto de corte de 86,0 fL inclusive.

Para a CHCM, o poder discriminatório de ferropenia e de anemia ferropriva se mostrou um pouco mais forte, mas ainda sem atingir relações entre sensibilidade e especificidade aceitáveis. No primeiro cenário diagnóstico, consegue-se sensibilidade próxima de 80%, à custa de uma queda na especificidade para 32%, ao se aplicar o ponto de corte de 33,0 g/dL. Esse mesmo ponto de corte quase que mantém essa sensibilidade, elevando a especificidade para 41% para o diagnósticode anemia ferropriva.

Como extensão lógica e conseqüente das análises anteriores, as provas estatísticas de validação diagnóstica evidenciam que os índices e as classificações hematológicas não destinguem as situações que deveriam, seja em função dos fundamentos teóricos de certa forma consolidados pela literatura, seja pelas perspectivas pragmáticas consensualizadas para sua utilização semiótica e terapêutica. Resgatando os elementos focais da discussão e dos objetivos, dois dados surpreendentes entram no processo.

De um lado, a freqüência de anemia no grupo estudado pode ser questionada, na medida em que se encontra entre o segundo e o terceiro trimestre de gravidez, quando a hemodiluição alcança seus valores mais elevados. Isto levaria a crer que grande parte, talvez a maior parte dos casos, seja representada pelo que se convencionou chamar de “anemia fisiológica” da gravidez, distorcendo os desdobramentos de sua compreensão.

O conflito de posição de vários autores comentados e a evidência documental de que os pontos de corte para definição de anemia podem ser mais baixos alterariam substancialmente os quadros de resultados e, em conseqüência, os cruzamentos estatísticos concebidos em função dos objetivos investigados.

A segunda derivação consiste no questionamento de que a deficiência de ferro na gênese das anemias pode ter um papel bem menos preponderante do que habitualmente é considerado. Sendo realista esta consideração, uma série de conseqüências passaria a afetar os resultados hematológicos: os tipos de classificação, as relações com a ferritina sérica, a "resistência" aos tratamentos com sais de ferro e assim por diante.

Essas hipóteses indicam que os casos de anemia não apresentariam as características laboratoriais das anemias ferroprivas. É possível que esta seja, de fato, uma situação realística. Como é possível, também, que as duas alternativas inicialmente levantadas sobre a etiologia e os pontos de corte possam ser simultaneamente verdadeiras, interagindo, portanto, com os resultados do diagnóstico e do próprio tratamento. Efetivamente, a limitação da meta do UNICEF para redução das anemias em 33%, e restringindo-se ao grupo de mulheres em idade fértil, já se delineia uma proposição um tanto modesta.[31,83] E diante da boa efetividade estimada pela OMS para os programas de suplementação e fortificação, é possível ainda conjecturar que as respostas reduzidas obtidas com intervenções populacionais e experimentais possam, pelo menos em parte, ser atribuídas a alguns pressupostos ainda não devidamente consolidados, entre os quais se incluiria a caracterização etiopatogênica, morfofuncional e diagnóstica das anemias.[8,31] Os dados aqui apresentados, se não decidem estes questionamentos, são pelo menos, compatíveis com as duas hipóteses que, assim, não seriam mutuamente exclusivas.

Percebe-se que, a partir de observações epidemiológicas sobre a efetividade dos programas de controle das anemias nos vários continentes, buscam-se definições no campo da medicina clínica, que por sua vez retoma preceitos epidemiológicos, agora os questionando e definindo novas incertezas que negligenciam um problema de saúde de tamanha relevância. As indagações resultantes desse estudo oportunizam a conveniência de se estabelecer o quadro etiológico e normatizar novos pontos de corte para definição das anemias, o que não constitui, explicitamente, um objeto dessa dissertação.

Algumas das alternativas para se tentar responder as duas questões cruciais levantadas por este estudo seriam: realizar inquéritos populacionais para se determinar a distribuição dos índices eritrocitários e dos indicadores do *status* de ferro nos diversos povos de acordo com idade, sexo e peculiaridades fisiológicas; realizar estudos clínico-laboratoriais baseados na mensuração direta do ferro estocado, a fim de determinar a real faixa de normalidade da ferritina na gravidez e utilizar ensaios clínicos e suas respostas terapêuticas para determinar a verdadeira contribuição da ferropenia para as anemias nas gestantes e mensurar a eficácia da reposição de ferro.

7. CONCLUSÕES

1. Mais da metade (55%) das gestantes era anêmica, sendo a grande maioria dos casos não associada à ferropenia, configurando, nesse contexto, um discenso em relação aos referenciais bibliográficos. Mesmo ao modificar os pontos de corte dos indicadores diagnósticos (hemoglobina e ferritina) não se encontrou adequação aos dados da literatura. Questiona-se que muitos casos de anemia na gravidez seriam espúrios, e ainda que a maior parte das anemias verdadeiras não seria por deficiência de ferro.

2. As médias dos parâmetros eritrocitários não foram todas ajustáveis à distribuição normal e os intervalos entre dois DP para mais e para menos englobaram valores iguais e inferiores aos pontos de corte correntes. A distribuição dos valores da ferritina sérica apresentou assimetria positiva e seu percentil 5 foi abaixo do, atualmente considerado, limite inferior da normalidade.

3. Houve uma correlação linear quase perfeita entre os valores de hemoglobina e de hematócrito, este em função do triplo do primeiro.

4. Não se encontraram diferenças nas variáveis biológicas, sociais e reprodutivas (idade, estado nutricional, anos de estudo, estado marital, procedência, idade gestacional, número de gestações, número de partos e intervalo intergestacional), quando se classificaram as gestantes utilizando-se os valores da concentração de hemoglobina e/ou da ferritina sérica.

5. As comparações dicotômicas das médias dos parâmetros eritrocitários não demonstraram significância estatística e/ou clínica em anêmicas *versus* não anêmicas, ferropênicas *versus* não ferropênicas e anêmicas/ferropênicas *versus* não anêmicas/não ferropênicas, mantendo-se dentro da faixa de normalidade. Paradoxalmente, a mediana de ferritina sérica foi significativamente maior no grupo das anêmicas.

6. As diferenças de freqüências das classificações baseadas nos subtipos morfológicos das hemácias não apresentaram significância estatística, a não ser os extremos de normalidade (normocitose/normocromia) e de anormalidade (microcitose/ hipocromia), no âmbito das dicotomias ferropenia *versus* não ferropenia e anemia ferropriva *versus* não anemia/não ferropenia. Destacam-se as baixas freqüências das classificações consideradas anormais e a prevalescença da normocitose/normocromia em todos os agrupamentos.

7. Os parâmetros eritrocitários utilizados como *screening* diagnóstico das anemias (Hb e HTC), assim como a hematimetria, demonstraram sensibilidades inadequadas para este propósito, caso se admita ferropenia como principal fator etiológico. Ao passo que os índices eritrocitários morfológicos (VCM, HCM e CHCM) e as classificações deles derivadas demonstraram alta especificidade, como pré-concebido, porém suas baixíssimas sensibilidades os invalidam como teste diagnóstico para ferropenia ou anemia ferropriva. Os valores preditivos positivos foram compatíveis com as correspondentes especificidades e, por sua vez, os valores preditivos negativos foram coerentes com as respectivas sensibilidades e com a baixa prevalência de ferropenia e de anemia ferropriva.

As áreas sob as curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) indicaram a pouca utilidade desses índices e classificações, independentemente do ponto de corte admitido, nesses contextos diagnósticos na gestação.

8. Provavelmente, grande parte das inconsistências dos resultados hematológicos para o diagnóstico e classificação das anemias na gestação resulta da própria inconsistência de pontos de corte referenciais para definir anemia e ferropenia no ciclo gravídico. Faz-se, portanto, necessário o desenvolvimento de novos estudos, no sentido de estabelecer consensos válidos para o diagnóstico, a classificação e, conseqüente manejo profilático e terapêutico da anemia na gravidez.

8. REFERÊNCIAS[1]

1. Kumar, Hobbins, Cotran, editors. Pathologic basis of disease. Elsevier: 2005.
2. Souza AI de, Batista Filho M, Ferreira LOC. Alterações hematológicas e gravidez. Rev Bras Hematol Hemoter 2002; 24(1): 29-36.
3. Schrier SL. Excerpted from: approach to the patient with anemia [on line] 2005. Disponível em URL: http: // www.uptodate.com.
4. Hoffman editor. Hematology: basic principles and practice. Elsevier; 2005.
5. Yip R, Johnson C, Dallman PR. Age-related changes in laboratory values used in the diagnosis of anemia and iron deficiency. Am J Clin Nutr 1984; 39: 427-36.
6. Glóbulos vermelhos, anemia e policitemia. In: Guyton AC, Hall JE, editors. Textbook of medical physiology. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997. p. 389-396.
7. Yip R. Significance of an abnormally low or high hemoglobin concentration during pregnancy: special consideration of iron nutrition. Am J Clin Nutr 2000; 72(suppl): 272S-9S.
8. WHO (World Health Organization). Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control – a guide for programme managers. Geneve, Switzerland: WHO, 2001.
9. Adamson JW, Longo DL. Anemia and polycythemia. In: Kasper DL [et al], editors. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 329-36.

[1] As Referências seguem o padrão adotado pelas normas editoriais da RBSMI (Revista Brasileira de Saúde Materno-Infantil)

10. Guerra-Shinohara EM, Paiva AA, Rondó PHC. Parâmetros para avaliação do estado nutricional de ferro. Revista de Saúde Pública 2000; 34 (4): 421-6.

11. Australian iron status advisory panel[on line] 2006. Disponível em URL: http: // www.ironpanel.org.au.

12. Bowman B et al. Serum ferritin iron, a new test, measures human bory iron stores unconfounded by inflamation. Stem Cells 1997; 15: 291-6.

13. Kim BK, Lee EJ, Lee HK, Oh EJ, Park YJ. Soluble transferring receptor (sTfR), ferritin, and sTfR/Logferritin index in anemic patients with nonhematologic malignancy and chronic inflammation. Clinical Chemistry 2002; 48(7): 1118-21.

14. Adou P, Asobayire FS, Cook JD, Davidsson L, Hurrell RF. Prevalence of iron deficiency with and without concurrent anemia in population groups with high prevalences of malaria and other infections: a study in Côte d'Ivoire. The American Journal of Clinical Nutrition 2001; 74: 776-82.

15. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. Blood 2003; 101 (9): 3359-64.

16. Jacobs A, Worwood M. Ferritin in serum. New England Journal of Medicine 1975; 298 (18): 951-6.

17. Cook JD, Lipschitz DA. A clinical evaluation of ferritin as a index of iron stores. New England Journal of Medicine 1974; 290 (22): 1213-6.

18. Franco J. Nuclear medicine: ferritina sérica. Western Journal Medicine 1977; 126 (6): 489.

19. Alonso RV, Fernandez VH, Perez JR, Valtueña JP. Concentración sérica de ferritina em una población normal: efecto de la edad, sexo y embarazo. Revista Clínica Española 1980; 156 (91): 39-43.

20. Souza AI, Batista Filho M. Diagnóstico e tratamento das anemias carenciais na

gestação: consensos e controvérsias. Rev Bras Saúde Matern Infant 2003; 3(4): 473-9.

21. Adamson JW. Anemia and polycythemia. In: Kasper DL [et al], editors. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 586-92.
22. Batista Filho M, Romani SAM. Alimentação, nutrição e saúde no estado de Pernambuco. Recife: Série de Publicações Científicas do IMIP (Instituto Materno Infantil de Pernambuco); 2002: n.7.
23. Stoltzfus RJ. Iron deficiency: global prevalence and consequences. Food Nutr Bull 2003; 24 (4 Suppl): S99-103.
24. Santos LMP (org). Bibliografia sobre deficiência de micronutrientes no Brasil: 1990-2000. Brasília, DF: OPAS (Organização Panamericana da Saúde), 2002; v.2.
25. Cardoso MA, Ferreira UM, Camargo LMA, Szarfarc SC. Anemia em população de área endêmica de malária, Rondônia (Brasil). Rev Saúde Públ, São Paulo 1992; 26 (3): 161-66.
26. Barros F, Pessoa LN, Silva MD, Victora C, Governo do estado do Piauí / UNICEF. Crianças e adolescentes no Piauí: saúde, educação e trabalho. Brasília, DF: UNICEF, 1992.
27. Batista Filho M, Rissin A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. Caderno de Saúde Pública 2003; 19 (Sup. 1): S181-91.
28. Ashworth A, Batista Filho M, Lira PIC, Osório MM. Prevalence of anemia in children 6-59 months old in the state of Pernambuco, Brazil. Revista Panamericana de Salud Publica 2001; 10 (2): 101-7.
29. Silva SCL, Batista Filho M. Anemia em mães e filhos no estado de Pernambuco.

Recife: IMIP; 2005.

30. PAHO (Pan American Health Organization). Flour fortification with iron, folic acid and vitamin B12. Santiago, Chile: PAHO, 2003.
31. UNICEF (United Nations Children's Fund)/WHO (World Health Organization). Prevention and control of iron deficiency anaemia in women and children. Geneve, Switzerland: UNICEF / WHO, 1999.
32. Rasmussen K M. Iron deficiency anemia: reexamining the nature and magnitude of the public health problem. Is there a causal relationship between iron deficiency or iron-deficiency anemia and weight at birth, length of gestation and perinatal mortality? J Nutr 2001; 131: 590S-603S.
33. Allen LH. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. Am J Clin Nutr 2000; 71(suppl): 1280S-4S.
34. Scholl TO, Reilly T. Anemia, iron and pregnancy outcome. The Journal of Nutrition 2000; 130(2): 443.
35. Beaton GH. Iron needs during pregnancy: do we need to rethink our targets? Am J Clin Nutr 2000; 72 (suppl): 265S-71S.
36. Petraglia B, Silva LGP da, Rezende Filho J de, Netto HC, Montenegro CAB. Avaliação dos valores eritrocitários no ciclo grávido-puerperal. J Bras Ginec 1994; 1014(5): 139-44.
37. Milman N, Byg KE, A AO. Hemoglobin and erythrocyte indices during normal pregnancy and postpartum in 206 women with and without iron supplementation. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 89-98.
38. Bendell Jbenz Jr. EJ. Hematologic changes of pregnancy. In: Hoffman, editor. Hematology: basic principles and practice. Elsevier; 2005. p. 2629-32.
39. Samuels P. Hematologic complications of pregnancy. In: Gabbe, editor.

Obstetrics – normal and problem pregnancies. Churchill Livingstone; 2002. p. 1169-79.

40. Raman L, Pawashe AB, Yasodhara P. Hyperferritinemia in pregnancy induced hypertension and eclampsia. J Postgrad Med 1992; 38: 65-7
41. Kaulfer M, Casanueva E. Relation of pregnancy serum ferritin levels to hemoglobin levels throughout pregnancy. Eur J Clin Nutr 1990; 44 (10): 709-15.
42. Letsky EA, Shenkin A, van den Broek NR. Iron status in pregnant women: which measurements are valid? British Journal of Haematology 1998; 103: 817-24.
43. Arruda IKG. Deficiência de ferro, de folato e anemia em gestantes atendidas no Instituto Materno Infantil de Pernambuco: magnitude, fatores de risco e algumas implicações nos seus conceptos [Tese de Doutorado]. Recife: Departamento de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco; 1997.
44. Pereira RC. Anemia em parturientes da maternidade Prof. Monteiro de Morais e peso-ao-nascer: impacto de condicionantes macro e micro-estruturais [Dissertação de Mestrado]. Recife: Departamento de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco; 1997.
45. Gaté L, Tapiero H, Tew KD. Iron: deficiences and requirements. Biomed Pharmacother 2001; 55: 324-32.
46. Cogswell ME, Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham GM. Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2003; 78: 773-81.
47. Coles EC, Murphy JF, Newcombe RG, O'Riordan J, Pearson JF. Relation of haemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. The

Lancet 1986; 992-5.

48. Alam MA, Steer P, Wadsworth J, Welch A. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. BMJ 1995; 310: 489-91.
49. Steer PJ. Maternal hemoglobin concentration and birth weight. Am J Clin Nutr 2000; 71 (suppl): 1285S-7S.
50. Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL, Shearer JW. Anemia vs iron deficiency: increased risk of preterm delivery in a prospective study. Am J Clin Nutr 1992; 55: 985-88.
51. Baker TG, Jerwood D, Khoury AS, Kilbride J, Parapia LA, Shuqaidef SW. Anaemia during pregnancy as a risk factor for iron-deficiency anaemia in infancy: a case-control study in Jordan. International Journal of Epidemiology 1999; 28: 461-68.
52. Hindmarsh PC, Geary MP, Rodeck CH, Jackson MR, Kingdom JC. Effect of early maternal iron stores on placental weight and structure. Lancet 2000; 356 (9231): 719-23.
53. Bareford D, Beevers DG, Perry IJ, Whincup PH. Predictors of ratio of placental weight to fetal weight in multiethnic community. British Medical Journal 1995; 310:436-39.
54. Alves JGB, Figueira F. Doenças do adulto com raízes na infância. Recife: Bagaço; 1998.
55. Lynch RS. The potential impact of iron supplementation during adolescence on iron status in pregnancy. J Nutr 2000; 130: 448S-51S.
56. Beard JL. Effetiveness and strategies of iron supplementation during pregnancy. Am J Clin Nutr 2000; 71 (suppl): 1288S-94S.

57. van Buul EJ, Steegers EA, Jongsma HW, Eskes TK, Thomas CM, Hein PR. Haematological and biochemical profile of uncomplicated pregnancy in nulliparous women; a longitudinal study. Neth J Med 1995; 46(2): 73-85.

58. Tam KF, Lao TT. Hemoglobin and red cell índices correlated with serum ferritin concentration in late pregnancy. Obstet Gynecol 1999; 93: 427-31.

59. Expert Scientific Working Group. Summary of a report on assessment of iron nutritional status of United States population. Am J Clin Nutr 1985; 42:1318-30.

60. Souza AI de, Batista Filho M, Ferreira LOC, Figueirôa JN. Efetividade de três esquemas com sulfato ferroso para tratamento de anemia em gestantes. Rev Panam Salud Publica 2004; 15(5): 313-19.

61. William RC. Obstetrics: medical conditions complicating pregnancy. In: Current – medical diagnosis and treatment. New York: McGrawHill; 2003. p. 746-53.

62. Souza AI de. Estudo comparativo da efetividade de três esquemas de tratamento de anemia em gestantes utilizando sulfato ferroso [Tese de Doutorado]. Recife: Departamento de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco; 2002.

63. Araújo APBE, Netto HC, Amim Júnior J, Montenegro CAB. Leucograma no ciclo grávido-puerperal: valores normais. J Bras Ginecol 1988; 98 (5): 263-71.

64. Atalah SE, Catillo LC, Castro SR, Aldea PA. Propuesta de um nuevo estándar de evaluación nutricional embarazadas. Revista Médica de Chile; 1997: v. 125, n. 12, p. 1429-36.

65. Roche Diagnostics COBAS CORE (Roche Group) 2000. Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim, Germany. For USA: US Distributor: Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN, USA, 2001-01.

66. Medronho RA, Perez MA. Testes diagnósticos. In: Epidemiologia. Medronho

RA, Carvalho DM, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL editors- São Paulo: Atheneu, 2005, pág. 259-70

67. Núñez de Cassana LM, Fujimori E, Laurenti D, Oliveira IMV, Szarfarc SC. Anemia e deficiência de ferro em gestantes adolescents. Rev Nutr Campinas 2000; 13 (3): 177-84.
68. Lin L, Ren J, Zeng C. Mean corpuscular volume and blood cell volume distribution width in the diagnosis of iron deficiency anemia in pregnancy. Chinese Medical Association Peking 1997; 32 (2): 81-3.
69. Ronnenberg AG et al. Preconception hemoglobin and ferritin concentrations are associated with pregnancy outcome in a prospective cohort of chinese women. J Nutr 2004; 134: 2586-91.
70. Friis H, et al. HIV and other predictors of serum folate, serum ferritin, andhemoglobin in pregnancy: a cross-sectional study in Zimbabwue. Am J Clin Nutr 2001; 73: 1066-73.
71. Volpi E, De Grandis T, Alba E, Mangione M, Dall'Amico D, Bollati C. Variations in ferritin levels in blood during physiological pregnancy. Minerva Ginecol 1991; 43 (9): 387-91.
72. Puolakka J, Jänne O, Pakarinen A, Vihko R. Serum ferritin in the diagnosis of anemia during pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1980; 95: 57-63.
73. Thompson WG. Comparison of tests for diagnosis of iron depletion in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1988; 159 (5): 1132-34.
74. Alper BS, Kimber R, Reddy AK. Using ferritin levels to determine iron-deficiency anemia in pregnancy. J Fam Pract 2000; 49 (9): 829-32.
75. Casanova BF, Sammel MD, Macones GA. Development of a clinical prediction rule for iron deficiency anemia in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2005; 193:

460-66.

76. Puolakka J. Serum ferritin as a measure of iron stores during pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1980; 95: 1-31.
77. Edelstam G, Löwbeer C, Kral G, Gustafsson AS, Venge P. New reference values for routine blood samples and human neutrophilic lipocalin during third-trimester pregnancy. Scand J Clin Lab Invest 2001; 61 (8): 583-92.
78. Knight EM et al. Biochemical profile of african american woman during three trimesters of pregnancy and at delivery. J Nutr 1994; 124 (6 Suppl): 943S-953S.
79. Carretti NG, Eremita AG, Paternoster D, Pellizzari P, Grella P. Iron balance in pregnancy in relation to anemia. Clin Exp Obstet Gynecol 1992; 19 (4): 218-21.
80. Romslo I, Haram K, Sagen N, Augensen K. Iron requirement in normal pregnancy as assessed by serum ferritin, serum transferrin saturation and erythrocyte protoporphyrin determinations. Br J Obstet Gynaecol 1983; 90 (2): 101-07.
81. Andrade ALSS, Zicker F. Avaliação de testes diagnósticos in Métodos de investigação epidemiológica em doenças transmissíveis: volume I – Brasília: Organização Pan-Americana de Saúde: Fundação Macional de Saúde, 1997; 9-29.
82. Cummings SR, Hulley SB, Newman TB. Escolhendo os sujeitos do estudo: especificação, amostragem e recrutamento. In: Browner WS, Cummings SR, Grady D, Hearst N, Hulley SB, Newman TB editors. Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica. Porto Alegre: Artmed, 2003, p. 43-54.
83. UNICEF (Fundo das Nações Unidas para a Infância). Estratégia para melhorar a nutrição de crianças e mulheres nos países em desenvolvimento. New York: UNICEF, 1990.

ANEXO 1

Valores eritrocitários normais de crianças e adultos sexo e idade relacionados

Índices / Idade	Hb (g/dL)		HTC (%)		Contagem de células (10^{12} /L)		VCM (fL)		HCM (pg)		CHCM (g/dL)	
	Média	**-2DP**	**média**	**-2DP**	**Média**	**-2DP**	**Média**	**-2DP**	**média**	**-2DP**	**média**	**-2DP**
1-2 anos	12,3	10,7	35,9	32	4,3	3,8	79	67	27,4	22	34,4	32
3-5 anos	12,5	10,9	36,3	32	4,3	3,7	81	73	28,1	25	34,5	32
6-8 anos	12,8	11,0	37,2	33	4,4	3,8	82	74	28,6	25	34,5	32
9-11 anos	13,2	11,4	38,4	34	4,5	3,9	84	76	28,7	26	34,5	32
12-14 anos												
Feminino	13,4	11,5	39	34	4,5	3,9	86	73	29,4	26	34,1	32
Masculino	14	12	40,5	35	4,7	4,1	85	77	29,1	26	34,4	32
15-17 anos												
Feminino	13,5	11,7	39,5	34	4,5	3,9	88	78	30	26	33,9	32
Masculino	14,8	12,3	43	37	4,9	4,2	87	79	29,9	27	34,4	32
18-44 anos												
Feminino	13,5	11,7	40	35	4,4	3,8	90	81	30,6	27	33,9	32
Masculino	15,3	13,2	44,5	39	5,0	4,3	89	80	30,5	27	34,5	32
45-64 anos												
Feminino	13,7	11,7	40,6	35	4,5	3,8	90	81	30,7	27	33,9	31
Masculino	15,2	13,1	44,3	39	4,9	4,2	90	81	30,9	27	34,3	32
65-74 anos												
Feminino	13,8	11,7	40,8	35	4,5	3,8	90	81	30,6	27	33,9	32
Masculino	14,9	12,6	44	37	4,8	3,8	91	81	30,9	27	34	31

Hb – comcentração de hemoglopbina; HTC – hematócrito; VCM – volume corpuscular médio; HCM – hemoglobina corpuscular média; CHCM – concentração de hemoglobina corpuscular média; DP – desvio padrão.

Fonte: Dallman PR, Johnson C, Yip R. Age-related changes in laboratory values used in the diagnosis of anemia and iron deficiency. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1984, 39:427-436.